TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (IUGR), PLASENTA PREVİA VE PREEKLAMSİ'DE KANABİNOİD-1 RESEPTÖRÜ VE KANABİNOİD-2 RESEPTÖRÜ'NÜN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Şehmus KAPLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Engin DEVECİ

DİYARBAKIR

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (IUGR), PLASENTA PREVİA VE PREEKLAMSİ'DE KANABİNOİD-1 RESEPTÖRÜ VE KANABİNOİD-2 RESEPTÖRÜ'NÜN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Şehmus KAPLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Engin DEVECİ

DİYARBAKIR

2020

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından **TIP.20.020** Numaralı proje ile desteklenmiştir.

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı** yüksek lisans öğrencisi **Şehmus KAPLAN**'ın hazırladığı **"İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR), Plasenta Previa ve Preeklamsi'de Kanabinoid-1 Reseptörü ve Kanabinoid-2 Reseptörü'nün İmmünohistokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi"** başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : …./…./2021

Danışman: **Prof. Dr. Engin DEVECİ**

Jüriüyeleri İmza

Jüri başkanı ……

Üye …….

Üye …….

Üye …….

Üye …….

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …/…/…/ve…sayılı kararıyla onaylanmıştır.

… /.../…

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

…/…/2021

Şehmus KAPLAN

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans süresince ve özellikle tez çalışmam aşamasında engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, bilimsel çalışmalarda bana yol gösterici olanve tezimin her aşamasında materyal temini, laboratuvar çalışmaları, sonuçların değerlendirilmesinde akademik tecrübesi ve engin bilgileriyle her türlü katkıyı sunan saygıdeğer danışman hocam Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin DEVECİ' ye başta olmak üzere, ayrıca yüksek lisans eğitimim süresince her türlü bilimsel katkı ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Murat AKKUŞ'a, Prof.Dr. Ayfer AKTAŞ' a, Prof.Dr. Sevda SÖKER'e,Doç.Dr. Ebru GÖKALP ÖZKORKMAZ' a,Doç.Dr. Selçuk TUNİK'e, Doç.Dr.Cenap EKİNCİ'ye, Doç.Dr. Elif AĞAÇAYAK'a,

Tez çalışmam süresince materyal temini, takibi ve laboratuar çalışmalarımın her aşamasında her türlü katkıyı sunan Arş.Görv. Fırat AŞIR'a, pediyatri yoğun bakım hemşiresi Baran DEMİR'e,

Ayrıca tezime katkılarından dolayı Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (DÜBAP) ve Sağlık Bilimleri Enstitüsüne,

Yaşamımın her alanında bana desteğini, güvenini, sabrını ve sevgilerini eksiltmeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim kıymetli anne ve babama, hayatımı paylaştığım değerli eşim Gülistan KAPLAN başta olmak üzere sürekli çalışmama izin veren çocuklarım Arya Jin ve Yiğit Hasan'a, maddi manevi her açıdan desteklerini esirgemeyen Ayşegül YİĞİT'e ve çalışmalarım da yardımcı olan Kıymet KAPLAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığınca **TIP.20.020** numaralı proje ile desteklenmiştir

İÇİNDEKİLERDİZİNİ

BEYAN ..... **ii**

TEŞEKKÜR ..... **iii**

İÇİNDEKİLERDİZİNİ ..... **iv**

KISALTMALARVE SİMGELER ..... **vi**

RESİMLER LİSTESİ ..... **vii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**

1. ÖZET **1**

1.1. TÜRKÇE ÖZET 1

1.2. ABSTRACT 3

2. GİRİŞ ve AMAÇ **5**

3. GENEL BİLGİLER **7**

3.1. Plasenta 7

3.1.1. Giriş ve tanım 7

3.1.2. Plasentanın gelişimi 7

3.1.3. Plasentanın yapısı 15

3.1.4. Plasentanın fetal komponenti 15

3.1.5. Plasentanın maternal komponenti 15

3.1.6. Plasental kan dolaşımı 16

3.1.7. Plasentanın görevleri 17

3.2. İntrauterin Gelişme Geriliği(IUGR) 17

3.2.1. Giriş ve tanımı 17

3.3. Preeklampsi 18

3.3.1. Giriş ve tanımı 18

3.3.2. Preeklampsinin sınıflandırılması 19

3.4 Plasenta Praevia 20

3.5 Kanabinoid Reseptörü 20

3.3.3. Kanabinoid reseptör tip 1 (CB_1) 21

3.3.4. Kanabinoid reseptör 2(CB_2) 23
4. GEREÇ VE YÖNTEM 25
4.1. Plasentaların Elde Edilmesi 25
4.2. Işık Mikroskobik İnceleme İçin Dokuların Takibi 25
4.3. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü 26
4.4. CB-1/CB2 İmmun Boyama Yöntemi 27
5. BULGULAR 29
5.1. Hematoksilen ve Eozin 29
5.2. İmmunohistokimyasal Boyama 32
5.2.1. CB1 immün boyama 33
5.2.2. CB2 immün boyama 35
6. TARTIŞMA 37
7. SONUÇ 42
8. KAYNAKLAR 44
9. ÖZGEÇMİŞ 49
10. EKLER 51
10.1. Etik kurul onayı 51
10.2. Gönüllü onay formu 52
11. ORİJİNALLİK RAPORU 54

KISALTMALARVE SİMGELER

2-AG	**:**	Arachidonogliserol
cAMP	**:**	Siklikadenozinmonofosfat
CB-1	**:**	Kanabinoid reseptörü 1
CB-2	**:**	Kanabinoid reseptörü 2
EL	**:**	Yükselmiş karaciğer enzimleri
FAAH	**:**	Yağ asidi amid hidrolaz enzimi
Gr	**:**	Gram
H	**:**	Hemoliz
HCG	**:**	İnsan Koryonik Gonadotropini
H-E	**:**	Hematoksilen ve Eozin
IgG	**:**	İmmunoglobulin-G
IUGR	**:**	İntrauterin gelişim geriliği
kDa	**:**	Kilodalton
Kg	**:**	Kilogram
LP	**:**	Düşük trombosit sayısı
MAPK	**:**	Mitojenle aktive edilmiş protein kinaz
mRNA	**:**	mesajcı RNA
NST	**:**	Nonstres test
PAS	**:**	Periyodik Asit Schiff
PIGF	**:**	Plasental Büyüme Faktörü
TA	**:**	Tansiyon

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Hematoksilen – Eozin boyama işlemi.....26
Resim2: Cannabinoid reseptörü 1 ve 2 ninimmünohistokimyasal boyama işlemi 28
Resim 3: Kontrol plasenta grubuna ait Hematoksilen Eozin boyama kesiti 30
Resim 4: Preeklamptik plasentaya ait Hematoksilen-Eozin boyama kesiti. 30
Resim 5: Plasenta previyaya ait Hematoksilen-Eozin boyama kesiti 31
Resim 6: IUGR plasentasına ait Hematoksilen-Eozin boyama kesiti 31
Resim 7: Kontrol grubu plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama.....33
Resim 8: Preeklempsi grubu plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama. 33
Resim 9: Plasenta previaya plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama 34
Resim 10: IUGR plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama.....34
Resim 11: Kontrol grubu plasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama.....35
Resim 12: Preeklempsi grubu plasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama. ..35
Resim 13: Plasenta previagrubuplasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama..36
Resim 14: IUGR grubu plasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama.. 36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İnsanlarda fertilizasyon ve implantasyon 8
Şekil 2: Fertilizasyondan geç dönem blastosiste kadar oluşan yapılar.....9
Şekil 3: İmplantasyon sonrası oluşan sitotrofoblast ve sinsitiyotrofoblastların genel görünümü 10
Şekil 4: Sinsitiyotrofoblastların içerisinde görülen lakünaların ve maternal kanın görünümü ilelakünaların ve kapiller damar endotelini birleşmesiyle lakünalar içine maternal kanın geçişi görülmektedir.....11
Şekil 5: Plasental villusların gelişimi.....12
Şekil 6: Gelişimin 3. haftasında tersiyer villusların ve fetüsün genel görünümü. Villöz kapillerle koryon plağı ve bağlantı sapında bulunan kapillerlerle ile intraembriyonik damarlarla olan ilişkileri.....12
Şekil 7: Koryon villuslarının gömüldüğü yüz olan plasentanın fetal yüzü ve desidua bazalisin bulunduğu maternal yüz ve birlikteliklerinden oluşan plasentanın 4.haftadaki genel görünümü.....14
Şekil 8: Full-term plasentanın göbek kordonu ile şematik görünümü.....14
Şekil 9: CB1 ve CB2 reseptörlerinin insan vucudunda dağılımı gösterilmektedir.....23

1. ÖZET

İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR), Plasenta Previa ve Preeklamsi'de Kanabinoid-1 Reseptörü ve Kanabinoid-2 Reseptörü'nün İmmünohistokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi

Öğrencinin adı ve soyadı: Şehmus KAPLAN

Danışman: Prof. Dr. Engin DEVECİ

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Normal gebelik, preeklampsi,plasenta previa ve IUGRplasentalarda hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunu uyaran Endokannabinoid reseptörlerinin plasental gelişimine etkisinin araştırması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:10 adet preeklemsi,10 adet plasenta previa, 10 adet IUGR ve 10 adet normol gebeden toplam 40 tane plasenta toplanarak rutin histolojik doku takibine alındı. Kesitlere Hematoksilen-Eozin ve Kanabinoid reseptörü 1/2 immünohistokimyasal boyamaları yapıldı. Preparatlar değerlendirilerek resimleriçekildi.

Bulgular: Preeklemsi, placenta previa ve IUGR plasentalarında fibrinoid doku ve vasküler dilatasyon ve konjesyon,tersiyer villus yapılarında hiyalinizasyon, dejenerasyon ve vakuoller gözlendi. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlarda apoptotik görünüm, piknosis ve hipertrofi izlendi.Preeklempside desidual hücrelerin çekirdeklerindeve bazıtersiyer villusların sitotrofoblast hücrelerinde orta düzeyde CB1 ekspresyonugörüldü. Desidual hücrelerin özellikle sitoplazmalarında CB2 eksperesyonun orta seviyede pozitif ancak kök villusların sitotrofoblast hücrelerinde negatif olduğu tespit edildi. Plasenta previa gurubunda kök villusları ve yüzen villusların sitotrofoblast hücrelerinde hafif düzeyde CB1 eksperese eden hücreler gözlenirken genel anlamda sitotrofoblastlarda CB1 eksperesyonu negatifti. Bazı vasküler endotel hücrelerinde ve sinsisyal düğüm alanlarında CB1 eksperesyonu pozitif olarak görüldü. Desidual hücrelerin nukleus ve sitoplazmalarındave bazı küçük damarların endotel hücrelerinde pozitif CB2 eksperesyonu izlendi. IUGR plasentasına ait kesitlerde maternal bölümden uzanan kök

villusları içindeki bazı sinsisyal düğümlerdeözelikle kanama alanlarında mononükleer hücre infiltrasyon şeklinde bulunan hücrelerde CB1 ekspresyonu pozitf olarak işaretlendi.Sinsityotrofoblast hücrelerinde genel anlamda CB1 ekspresyonu negatifti.

Sonuç: Preeklemsi, plasenta previa ve IUGR plasentalarda desidual hücrelerdeki gelişimde trofoblastik invazyonda, sinsisyal düğümlerin artışında ve intervillöz alandaki kanamaların dejeneratif süreçle başladığı apopitotik gelişime neden olduğu ve bunun sonucu olarak CB1,CB2 reseptörlerin varlığına bağlı değişim gösterebileceği ön görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Plasenta, preeklempsi, previa, kannabinoid reseptörü, intrauterin gelişim geriliği

Immunohistochemical Investigation of Cannabinoid Receptor 1 and 2 in Intrauterine Growth Retardation (IUGR), Placenta Previa And Preeclamsia

Student's Surname and Name: KAPLAN Şehmus
Adviser of Thesis: DEVECİ Engin, Professor, Ph.D.
Department: Histology ve Embriology

1.2. ABSTRACT

Aim: Tto investigate effect of endocannabinoid receptors on placental development that stimulate activation of intracellular signaling pathways in normotensive, preeclampsia, placenta previa and IUGR placentas.

Materials and Methods: A total of 40 placentas(10 preeclampsia, 10 placenta previa, 10 IUGR and 10 normal placentas)were subjected to routine histological tissue protocol. Hematoxylin-Eosin andcannabinoid receptor 1/2immunohistochemical staining were performed. Preparations were evaluated and micrographed under light microscopy.

Results: Fibrinoid tissue, vascular dilatation and congestion, hyalinization, degeneration and vacuolar structures were observed in tertiary villi structures of preeclampsia, placenta previa and IUGR placentas. Apoptotic appearance, pycnosis and hypertrophy were observed in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts. In preeclampsia, CB1 reaction was observed in decidual nuclei and cytotrophoblasts of some tertiary villi. CB2 expression was moderately positive in decidualcytoplasm, but negative in cytotrophoblasts of root villi.Mild CB1 expression was observed in cytotrophoblasts of stem villi and tertiary villi in placenta previa group, butmainly negative in cytotrophoblasts. CB1 expression was positive in some vascular endothelial cells and syncytial nodes. CB2 was positively expressed in the nucleus and cytoplasm of decidual and endothelial cells of some small vessels.Mild CB1 expression was detected in some syncytial nodes inmaternal root villi in IUGR placentaand in mononuclear cells especially around hemorrhagic areas. CB1 expression was generally negative in syncytiotrophoblast cells.

Conclusion: Development of decidual cells in preeclampsia, placenta previa and IUGR causedtrophoblastic invasion, increased syncytial nodes and apoptotisand degenerative process. Therefore, this situation depends on CB1 and CB2 receptors presence.
Key Words: Placenta, preeclampsia, previa, cannabinoid receptor, intrauterine growth retardation

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Tanı ve tedavi hizmetlerindeki önemli gelişmelere rağmen, preeklampsi; halen dünya genelinde maternal, fetalmorbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir(1). Gelişmekte olan ülkelerde her yıl preeklampsikaynaklı 60 binin üzerinde anne ölümü olmaktadır(2). Preeklampsi, gebelik sürecinin genelikle 20.haftasından itibaren ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olan klinik bir sendromdur. Preeklampsinin fetal komplikasyonları;intrauterin gelişme geriliği (IUGR),düşük doğum kilosu, plasenta previa, prematur doğum ve fetal ölümdür. Maternal komplikasyonlarise; renal yetmezlikle birlikte, HELLP sendromu (H: Hemoliz EL: Yükselmiş karaciğer enzimleri, LP: Düşük trombosit sayısı), karaciğer yetmezliği, serebral ödem ve nadiren de olsa maternal ölümdür.Preeklampsi geçirmiş bir hastanın, ilerleyen süreçlerde metaboliksendromun çeşitli komponentleri ve sonuçları için predispozan olduğuna dair büyük ölçüde çalışmalar mevcuttur(3). Bu doğrultuda Preeklampsinin patagonezisinin aydınlatılması erken tanı ve tedavide hekime oldukça önemli avantajlar sağlayacaktır.

Preeklampsinin patogonezi hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Preeklampsinin gelişiminin temelde plasental dokunun embriyonik gelişimdeki, histolojik yapısındaki ve işlevindeki çeşitli patojilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Üzerinde daha çok çalışılan hipotezlerden biri de plasental anjiyogenezis ve gelişimin eksik oluşuna bağlı olduğu düşünülen endotelyal fonksiyon bozukluğu olduğu görüşüdür(4). Son yapılan çalışmalarda endokannabinoid sistemde CB1 reseptörünün de noradrenalin salımını inhibe etmesiyleotonom sistemdeki sempatik sinir uçlarında bulunan presinaptik CB1 reseptörlerinin aktivasyonuyla, bireyde bradikardiyesebebiyet vermektedir(5). Bu çalışmalar ışığında endokannabinoid sistemin,kardiyovasküler sistemdeki hipertansiyon hastalarında tedavide rol alabileceğinigöstermektedir. FAAH inhibitörlerinde son yapılan çalışmalarda CB1 reseptörünün antihipertansif etkileri görülmüştür(6). Bu sebeple Preeaklampsının en önemli endikasyonlarından olan hipertansiyonun CB1 reseptörü ile olan ilşkisinde tedaviye ışık olacağı düşünülmektedir. CB2 reseptörü ile ilgili çalışmalar çok az olduğundan henüz net bir etkisi kanıtlanmamıştır.

Bu çalışmada; preeklampsi, IUGR ve plasenta previa olan gebelerin plasentalarının hem maternal hem de fetal yüzeylerinde histolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle CB1 ve CB2 reseptörlerin ekspresiyonun incelenip,etkisinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Plasenta

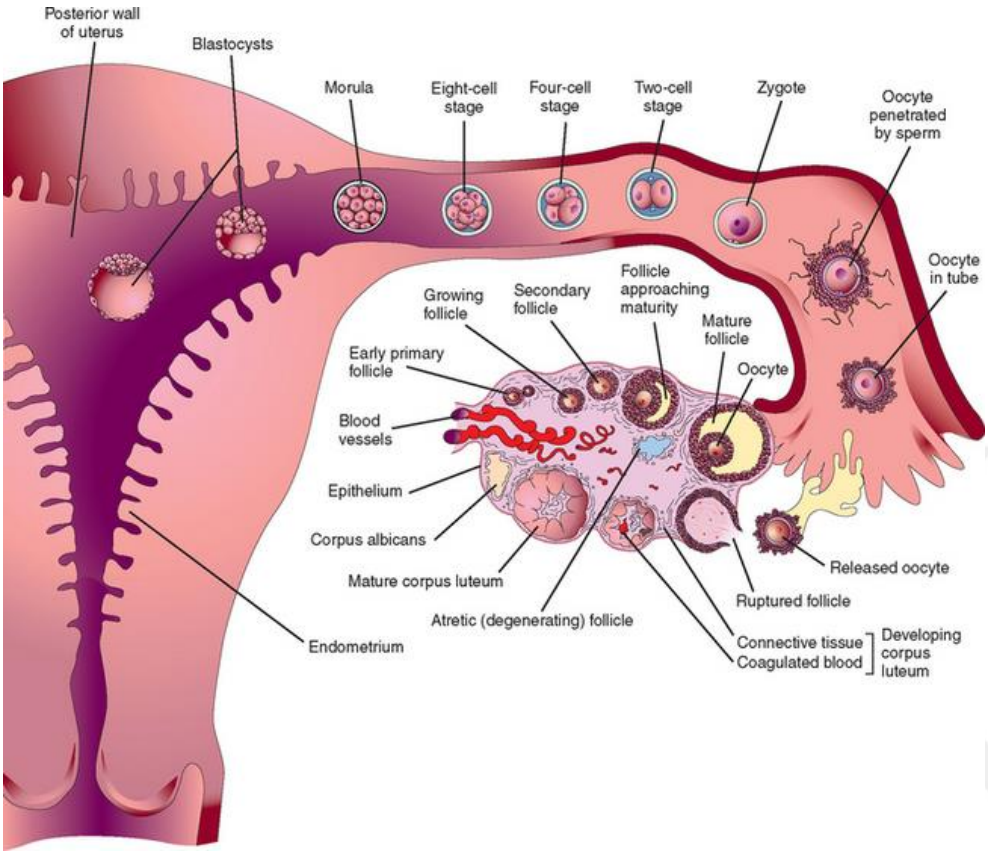
3.1.1. Giriş ve tanım

Plasenta, anne ve fetüs arasındaki dolaşım ile fetüsün beslenmesini, birçok metabolik aktiviteyi düzenleyen ve gebeliğin devamı için gerekli olan hormonlar üreten maternal ve fetal kaynaklı yapıları içeren, gebeliğin bitmesiyle işlevi son bulan geçici bir organdır(7). Plasentanın genellikle çapı 22 cm, kalınlığı 2,0 ile 2,5 cm ve ağırlığı ise yaklaşık olarak 470-500 gr ağırlığındadır(8). Ancak bunlarla birlikte ölçüleri değişkenlik gösterebilir.

Plasenta anneyle bebek arasında besin, oksijen ve diğer maddelerin değiş tokuşunu sağlayan bir organdır. Bu organın özellikle gebeliğin dokuzuncu haftasıyla birlikte fetüsün artan besin ihtiyacını karşılamak için zamanla yapısında önemli değişikler meydana gelmektedir(9).

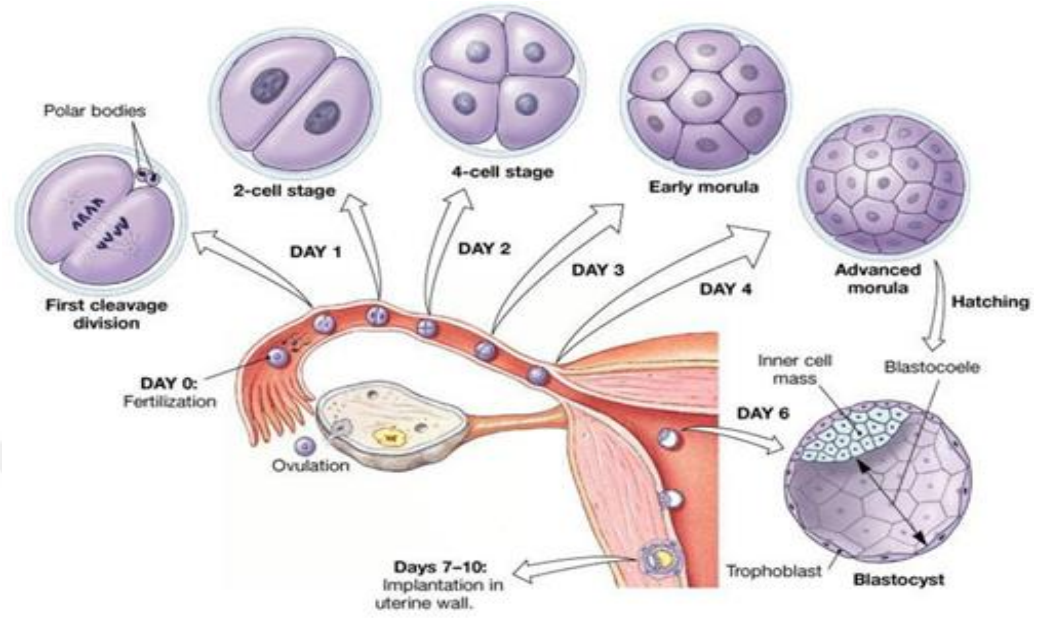
3.1.2. Plasentanın gelişimi

İnsanoğlunun gelişimi, dişive erkek gametler olan oositinve spermin birleşerek zigot oluşturması anlamına gelen fertilizasyon (döllenme) ile başlar(Şekil.1).



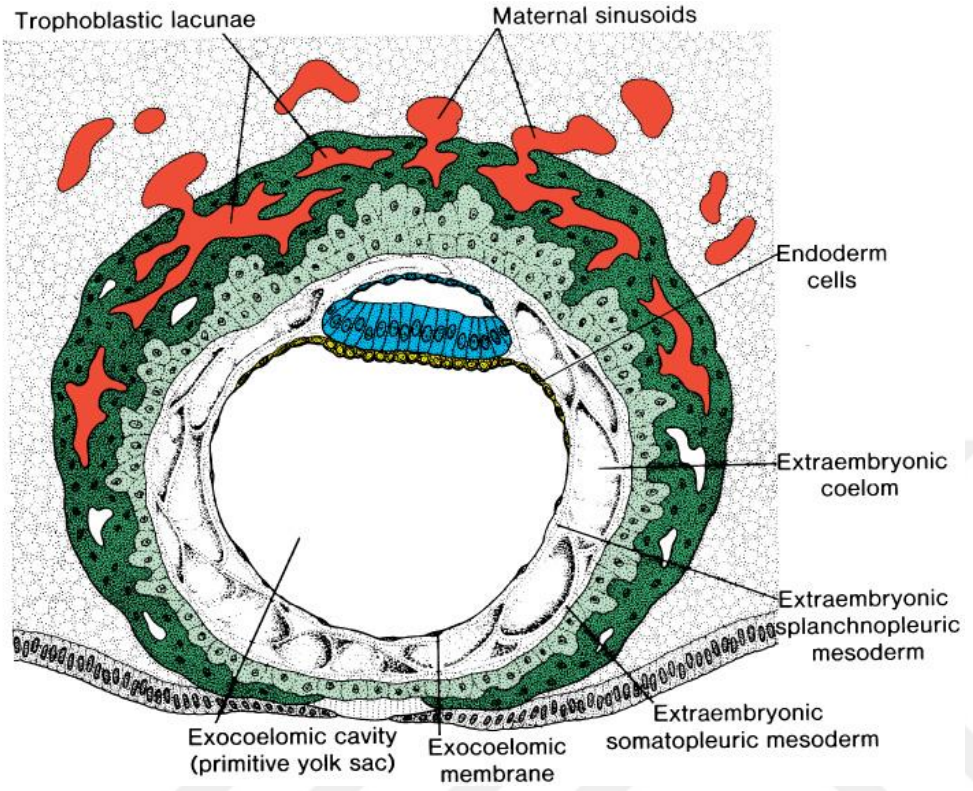
Şekil1:İnsanlarda fertilizasyon ve implantasyon(10)

Zigot, fertlilizasyondan yaklaşık 24-36 saat sonra bölünme gerçekleştirerek blastomer adını alır. Fertilizasyonun yaklaşık 3 gün sonrasında , kompakt halde bulunan embriyo yeniden bölünerek 16-hücreli morula(dut) haline dönüşür(11, 12). Morulanın iç hücre kütlesinden embriyonun dokuları olan embriyoblast, dış hücre kültesinden de daha sonra plasentaya katılacak olan trofoblastlar gelişir(Şekil2).



Şekil2: Fertilizasyondan geç dönem blastosiste kadar oluşan yapılar(13)

İmplantasyonun 6-7 günü apozisyon olarak tanımlanır. İlerleyen günlerde implantasyon olayının hemen ardından trofoblast hücreleriprolifere olarak endometriyumun içine invaze olarak, iki hücre tabakasını oluşturur. İçte yer alan hücre tabakası maternal dokuya temas etmeden sitotrofoblastlar adını alır. Dışta yer alan ve maternal dokuya temas halinde bulunan hücreler ise sinsitiyotrofoblasthücreleri adını alır(şekil 3)(12, 14).

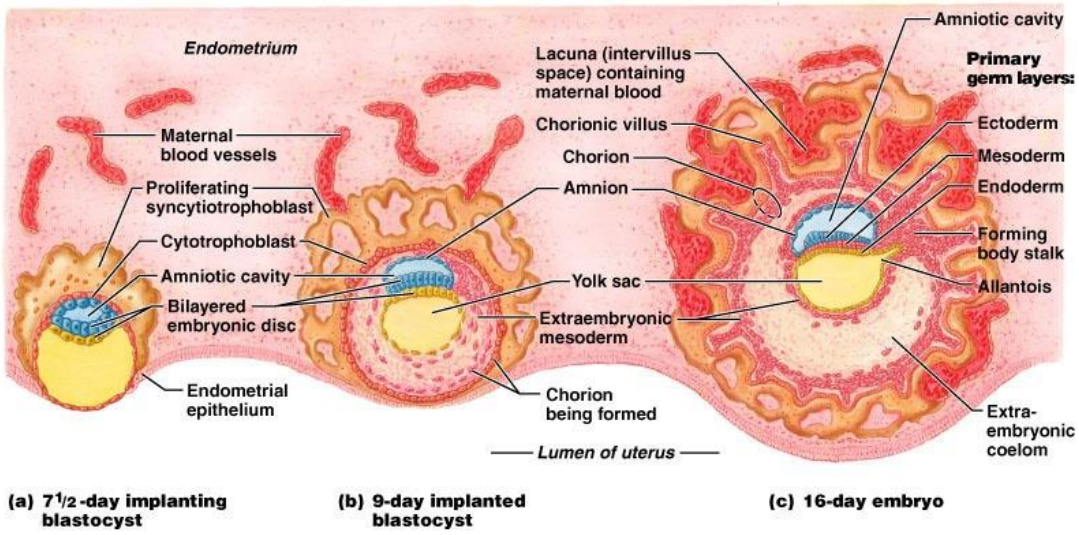


Şekil3:İmplantasyon sonrası oluşan sitotrofoblast ve sinsitiyotrofoblastların genel görünümü(15)

Fertilizasyondan sonraki yaklaşık 13.günde sitotrofoblast hücrelerisinsitiyotrofoblast tabakasına doğru yer yer profillere olarak hücre kümeleriuzamayabaşlar. Bu aşamada hücre sınırları belirgin sitotrofoblastlar ve hücre sınırları belirgin halde olmayan sinsitiyotrofoblast tabakası gözlenir(16).Trofoblastlar tarafından sentezlenen homeobox genleri (HLX ve DLX3) plasentanın gelişmesi esnasında kan damarlarının düzenlemesinde rol oynar. Sinsitiyotrofoblastlar daiyi gelişmiş golgi cisimciği, mitokondriyonlardan zengin ve bol miktarda lipid damlaları içerirler. Ayrıca progesteron,hCG, östrojen ve laktojenleri salgılar.Sitotrofoblastlar aynı zamanda streoid hormonu vehCGsentezlemektedir(17).

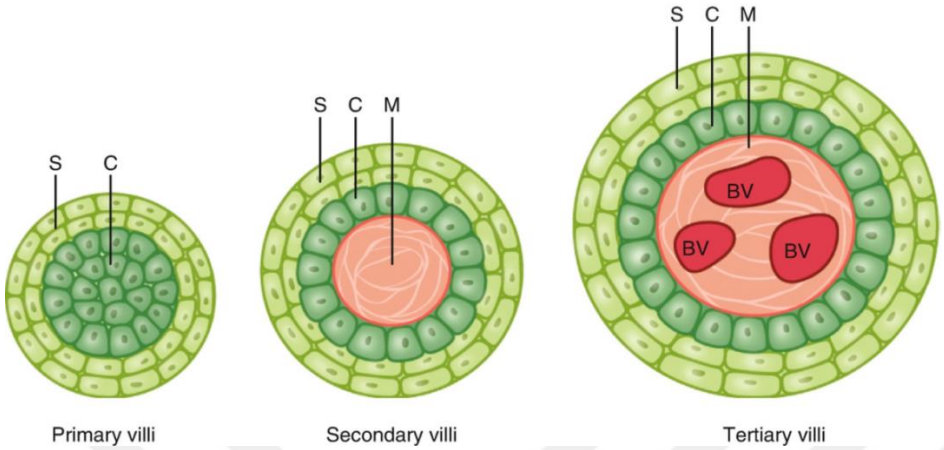
Endometriyuma doğru göç edensinsitiyotrofoblast hücreleri, uterusa yerleşmeyi amaçlamaktadır. Bu esnada sinsitiyotrofoblastlarda belirginleşen vakuoller görülür.Bu vakuollerin bir araya gelmesiylelaküna adı verilen geniş boşuklu yapılar gözlenir.Anneye ait olan kapiller damarın endotelini yavaş yavaş aşındırmaya başlayan sinsitiyotrofoblastlar stroma tabakasının derinliklerine doğru inerler. Sinuzoid adı

verilengeniş lümenli kapiller damarların İçi kanla doludur . Daha sonrageniş lümene sahip sinuzoidler ve lakünalarbir araya gelmesiyle trofoblastların içine anneye ait maternal kan dolmaya başlar ve böylece ilkel uteroplasental dolaşım başlamış olur(9, 17) (Şekil 4-5).

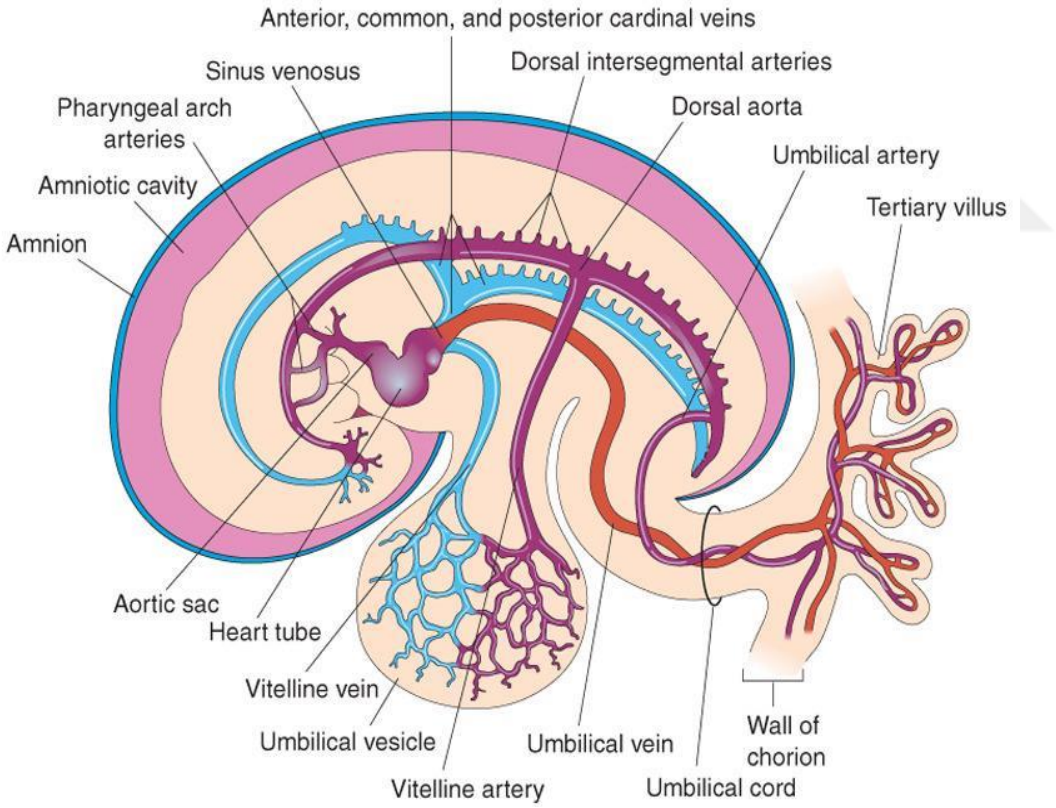


Şekil4: Sinsitiyotrofoblastların içerisinde görülen lakünaların ve maternal kanın görünümü ilelakünaların ve kapiller damar endotelini birleşmesiyle lakünalar içine maternal kanın geçişi görülmektedir.(18)

Bu sırada sinsitiyotrofoblastlar endometriyuma doğru uzanarak içte sitotrofoblastlar, dışta sinsitiyotrofoblastlardan oluşan primer villuslar oluşturur (2.haftanın sonu – 3.haftanın başı). ekstraembriyonik mezodermden oluşan mezenkimal bağ dokusu, gelişimin daha ilerki döneminde villus içine girer ve sekonder villuslar oluşturur. Villöz kapiller sistemi, üçüncü haftanın sonunda içte yer alan mezodermal hücreler, kan damarları ve kan hücrelerine farklılaşarak oluşur. Oluşan yapı kalıcı plasental villus veya tersiyer villus adını alır. Gelişimin 13.gününde sinsitiyotrofoblastların içerisinde ayrı ekstraembriyonik bir boşluk oluşur.Sinsitiyotrofblast, sitotrofoblastlar ve ekstraembriyonik somatik mezodermbu boşluğu oluşturan tabakalarıoluşurur. Bu şekildeki bir araya gelen yapıya koryon adı verilir. Koryonvilluslarındaiçte tek katlı sitotrofoblastik kök hücreler ve kan damarları bulunuken,dışta sinsitiyotrofoblastlar bulunur . Anne ile fetüsün kanı koryon villuslarına ait plasenta zarı ile birbirlerinden ayrılmışlardır. Plasenta zarı ilk etapta kalın iken gelişim sürdükçe incelip ve doğuma doğru 2-4 mikrona kadar iner(9, 17) (Şekil 6,7).



Şekil5: Plasental villusların gelişimi. C: Sitotrofoblast, S:Sinsitiyotrofoblast, M:Mezenkim, BV: Fetal Kan Damarı (19)

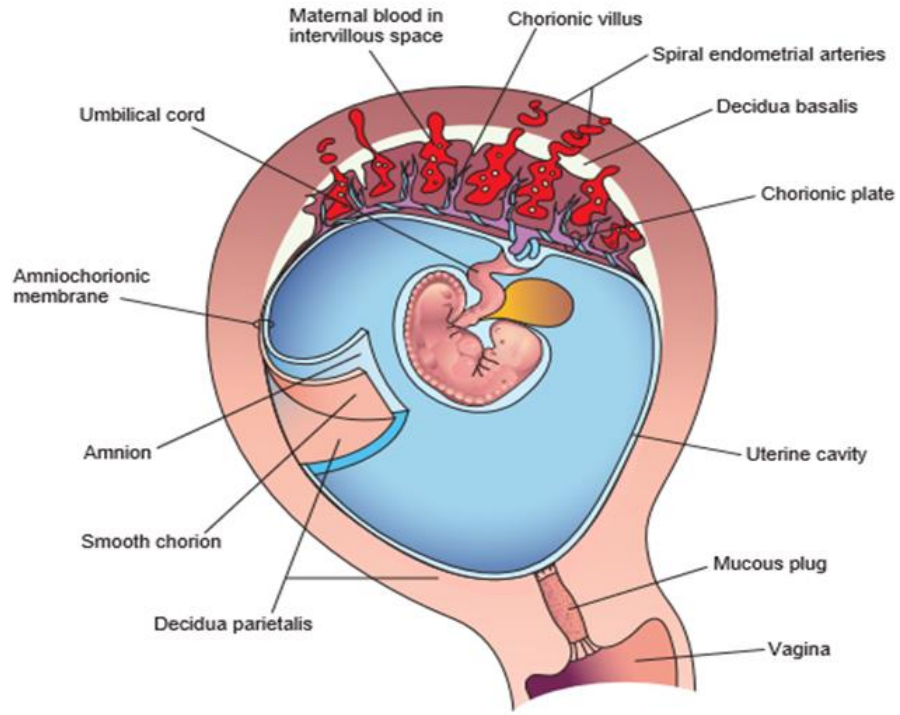


Şekil6: Gelişimin 3. haftasında tersiyer villusların ve fetüsün genel görünümü. Villöz kapillerle koryon plağı ve bağlantı sapında bulunan kapillerlerle ile intraembriyonik damarlarla olan ilişkileri.(10)

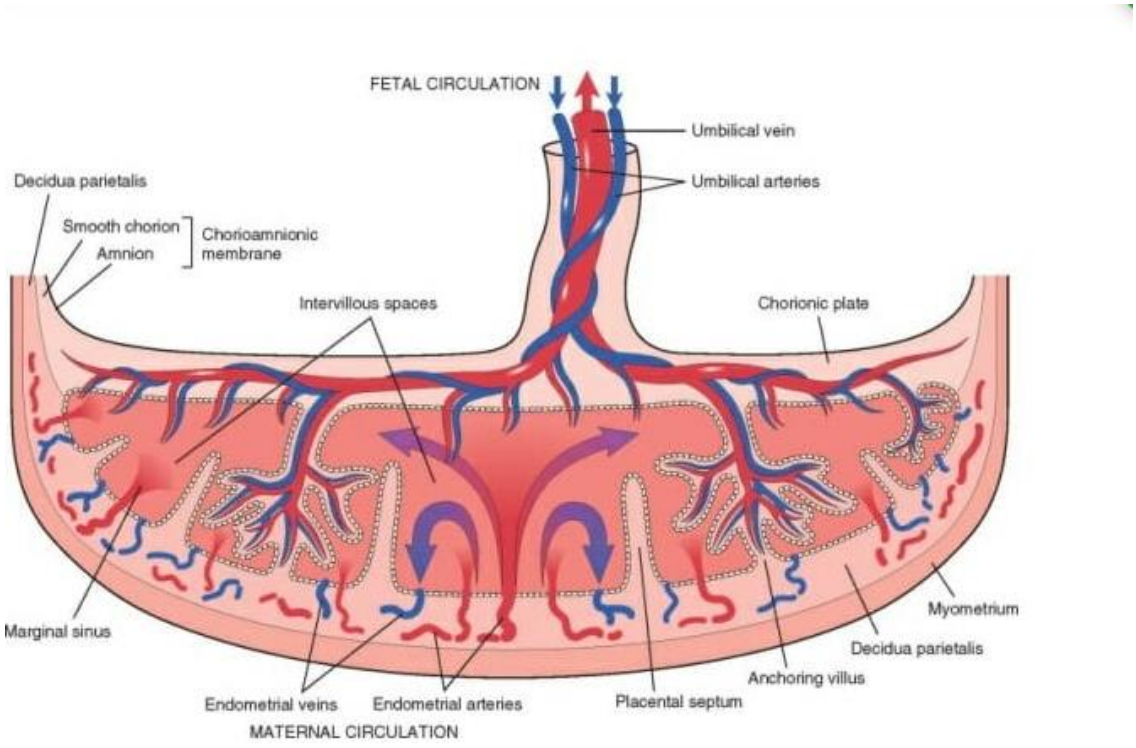
Embiriyonun gelişimi ilerledikçe koryon plağı ve bağlantı sapı mezodermi ile ilişki kurantersiyer villusların içinde yer alan kapillerlerden, embriyonik kutupta ki villuslar

gelişerek koryon frondozumu oluştururlar(Şekil 7). Fetal plasentayı Üçüncü aydan itibaren tersiyer villusların endometriyum tabakasının içine doğru gelişmesiyle oluşur. Koryonun gösterdiği bu yapısal değişiklik embriyonik ve aemriyonik kutuplarında, endometriyumun fonksiyonel tabakası olan ve desiduanındoğumla birlikte dökülen yapısına da görülmektedir. Desidua bazalis kısmı, koryon frondozumun üstünde yer alanglikojenve lipidten zengin içerikli iri desidual hücrelerden oluşmuş yoğun bir tabakadır. maternal plasenta, fetal plasentanın gelişimi esnasında koryon villuslarının uterusun endometriyum tabakasının içine girdiği alanda ise fonksiyonel değişiklikler meydana gelmesiyle oluşur. Böylecefetal ve maternal plasenta yüzlerinin oluşturduğu desiduabazalis ve koryonfrondozumdan plasenta meydana gelmiş olur(9).

Gebelik ilerledikçe plasenta, hem yapısal ve hemde fiziksel olarak birçok değişiklikliğe uğramaktadır. Fetal ve maternal kan dolaşımı arasında, bazı yapısal değişikliklerden kaynaklı olarak gebeliğin sonlarına doğru madde alışverişinde azalma olur. Aynı zamanda fetalkapillerlerin bazal membranının kalınlaşması, villusların göbeğinde fibröz dokunun artması, koryon plağı ve birleşme bölgesindeki villusların yüzeyinde fibronoid birikmesi gibi değişiklikler görülmektedir.



Şekil7: Koryon villuslarının gömüldüğü yüz olan plasentanın fetal yüzü ve desidua bazalisin bulunduğu maternal yüz ve birlikteliklerinden oluşan plasentanın 4.haftadaki genel görünümü.(10)



Şekil8: Full-term plasentanın göbek kordonu ile şematik görünümü.(20)

3.1.3. Plasentanın yapısı

Geçici bir organ olarak işlev gösteren vefetüsün beslenmesini ve gelişimini sağlayan plasenta, fetalve maternal yüz olmak üzere iki bölümden oluşur. Plasentanın fetal kısmı koryonfrondozumdan(Şekil 7), maternal kısmı ise desidua bazalisden oluşur.Trofoblast ve desidual hücreler, maternal ve fetal yüzün birleşme bölgesinde birbirine karışmış durumdadır(21).

3.1.4. Plasentanın fetal komponenti

Plasentanınfetal kısmı, koryon plağı ve bu plakla ilişkili villuslardan oluşmaktadır. Villuslar anne kanının dolaştığı lakünalar içinde uzanırlar.Villuslardan yoksun koryon laeve(düz koryon)üçüncü aydan itibaren oluşmaya başlar. Desidua bazalis ile ilişkili olan villusların sayısı düz koryonun oluşumuyla artar ve artık villöz koryon yada koryon frondozum adını alır.Plasenta, meternal kısımdan gelişen desidua bazalis ve fetal kısmından gelişen koryon frondozumun birleşmesinden oluşur.Ayrıca amniyon ile koryon zarının kaynaşmasıyla oluşan amniyokoryonik membranı oluştururlar.Doğumla birlikte bumembran yırtılır. Koryonvillusları,sitotrofoblastik kabukla desidua bazalise bağlanırlar.Sitotrofoblastik kabuk koryon kesesi ve plasentayı desidua bazalise bağlar(21, 22).

3.1.5. Plasentanın maternal komponenti

Anne kanında, gebelik ile birlikte progesteron düzeyinin artmasıyla endometriyumdaki bağ dokusu hücrelerinde lipid ve glikojen artmaya başlar.Zamanla genişleyerek büyüyen ve hemotoksilen-eozin boyamasında soluk olarak boyanan bu hücreler ‘desidua hücreleri’ adını alır.Hormon salınımıyla ilgili görevleri olduğu bilinendesidua hücrelerinin önemi hala araştırılıp,tartışılmaktadır.

Maternal plasenta da, gebelik döneminde uterusunendometriyum tabakasındaki bu hücrelerden oluşan tabakadan gelişir.Desidua, gebelik döneminde ki konseptusa yakınlığına göre üç bölümden meydana gelir desiduabazalis, desiduakapsülaris ve desiduapariyetalis. Desiduabazalis, plasentanın maternal bölümünden oluşur. 4. aydan itibaren desiduadan kaynaklanan desidualseptumlarintervillöz mesafeye uzanmasına

rağmen koryonik plağa ulaşmazlar.Yüzeyleri sinsitiyal hücrelerden bir tabaka oluşturan septumlar maternal doku içerirler.plasenta birçok bölüme,buseptumların varlığı ile (kotiledon, lob) ayrılmış olur. Kotiledonların her biri ana bir kök villus ve dallarını içerirler.Plasenta bariyeri; daha çok fetal dokulardan oluşan fetal ve maternal kanın birbirine karışmasını engelleyen bariyerdir. Seçici geçirgen olan bu bariyer dördüncü aydan itibaren ürünleri geçişini kolaylaştırır (21, 23).

3.1.6. Plasental kan dolaşımı

Kan kotiledonlara,desidual plağı düzenli denilebilecek aralıklarla delerek intervillöz boşluklara ulaşan 80 ile 100 adet spiral arter aracılığıyla gelir. Spiral arterlerin içindeki yüksek basınç, kanı intervillözboşlukların derinliklerine doğru pompalar ve villöz ağacın sayısız küçük villusların oksijenli kanla yıkanmasını sağlar. Kan basıncının azalmasıyla birlikte kan, koryon plağından desiduaya geri dönerek endometriyalvenlereboşalır. Böylece intervillöz kan gölcüklerindeki kan endometriyalvenleraracılığıyla maternal dolaşıma tekrar katılmış olur(24).

Olgunlaşmamış bir plasentanın intervillöz boşluklarına ortalama dakikada 3-4 kez dolup boşalan 150 ml kadar kan sürkülasyonu olur. Bu kan, yüzey alanı 4- 14 m^2 arasında değişen koryonikvilluslar boyunca dolaşır.Ancakplasental değiş tokuş bu villusların hepsinde gerçekleşmez,yalnızcasinsitiyalmembranla yakın ilişkide bulunan fetal damarlar içeren villuslarda gerçekleşir.Bu tip villusların sinsityumunda yüzey alanını genişleterek maternal-fetal dolaşım arasındaki kan alışverişini büyük ölçüde artıran fırçalı kenara sahip sayısız mikrovilluslar yer alır. Maternal ve fetal dolaşımı birbirinden ayıran plasental zar başlangıçta dört tabakadan oluşur; fetal damarların endoteli, villusların göbeğindeki bağ dokusu, sitotrofoblastik tabaka ve sinsityum. Dördüncü aydan sonra plasental zar iyice inceldiğinden fetal damarların endoteli ile sinsityal zar doğrudan ilişkili hale gelir ve bu değişiklik madde alışveriş hızının artmasını sağlar(25).

Bazen plasental bariyer adıyla da anılan plasental zar, içinde çok sayıda madde serbestçe geçebildiğinden aslında gerçek bir bariyer değildir. İntervillöz boşluklardaki anne kanı fetal kandan koryonik kökenli yapılarla ayrıldığından,insan plasentasının hemokoryal tip olduğu kabul edilir.Normalde anne kanı ile fetüsün kanı birbirinekarışmaz.Ama bazen

plasentalmembrandaki mikroskobik defektlerden az sayıda fetal kan hücresi dışarı çıkabilir.

3.1.7. Plasentanın görevleri

Plasenta, fetüsün anneden ihtiyaç duyduğu tüm hormonal ve besleyici maddeler başta olmak üzere gaz değişimininde yapıldığı başlıca yerdir.Fetüsü korumak ve endokrin fonksiyonlar olmak üzere birçok görev üstlenmektedir. Plasenta embriyo için gerekli olan steroid yapıdaki hormonları, peptidleri, prostoglandinler gibi pek çok maddeyi kan dolaşımıyla sağlayan endokrin bir organdır(26).

Plasentada gaz değimi, anneden oksijenifetüse, fetüsten dekarbondioksitianneye taşınmasıyla olur. Plasenta membranıyla,fetüsünihtiyaç duyduğu maddeler basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ve pinositoz mekanizmaları ile umblikal kordla fetüse geçer.Plasenta,fetüsün metabolik atıklarının da aynı şekilde geri vererek annenin böbreğinden atılmasıda rol alır.Fetüsün bağışıklık kazanmasında rol oynayan immunoglobilin-G(IgG) plasenta aracılığıyla fetüse geçer.

Gebeliğin başında korpusluteumdan östrojen ve progesteron salanırken, gebeliğin ilerlemesiyle plasenta bu görevi devralmaktadır.Gebeliğin devamı için östrojen ve progesteron gerekli primer hormonlardır. Plasenta;relaksin, endotel büyüme faktörü, kloni stimüle edici faktör,fibroblast büyüme faktörü, interlökin, leptin gibi oldukça önemli moleküller salgılanır.

3.2. İntrauterinGelişme Geriliği(IUGR)

3.2.1. Giriş ve tanımı

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), gestasyonel yaş için beklenen fetüs ağırlığının %10 persentilin altında olduğu fetal gelişme geriğili bozukluğudur. Fetüsüngelişimi progresif bir şekilde büyüme eğrisinden sapma gösterir.Maternal, fetal ve utero-plasental nedenlerden kaynaklı fetüsün gelişimini olumsuz etkileyen IUGR olgularının çoğu primer ya da sekonder utero-plasental dolaşım yetersizliğinden kaynaklanır(16, 26).

Fetüsün anormal gelişimine plasentadan fetüse yetersiz hormonal, besin maddeleri ve oksijen transferi sebebiyet verdiği gibi kromozomal anomaliler ve intrauterin

enfeksiyonlarıda neden olur(27).Tüm IUGR gebeliklerinde etyolojik nedenlerden bağımsız olarak perinatal mortalite ve morbidite artmıştır. IUGR olmayan fetüslerinmortalite oranları 4-8 kat daha fazladır. Gelişme geriliğine rağmen hayatta kalan bebeklerin ise çoğunda pnömoni mekonyum aspirasyonu, ve metabolik bozukluklar gibi kısa ve uzun süreli ciddi morbiditeler görülmektedir(27, 28). Prenatal dönemde altta yatan sebebi saptamak zor olsa da etyolojinin belirlenebildiği durumlardasebebine yönelik yaklaşım sonucu olumlu yönde etkileyebilmektedir. IUGR tüm gebeliklerin %3-10'unda görülürken, ölü doğumların ise yaklaşık %20'sinde görülmektedir. IUGR ve maternal hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda bir sonra ki gebelikte IUGR görülme olasılığının %25'in üstünde olduğu bildirilmektedir. IUGR,dünya genelindedüşük doğum ağırlığı eşlik edenyenidoğan ölümlerinin en az %60'ına sebebiyet vermektedir(29, 30).

Bu çalışmada, tüm dünyada olduğu gibi yurdumuzda da önemli bir sağlık sorunu oluşturan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin arasında yüksek bir orana sahip bulunan term IUGR"ne maruz kalmışbebeklerin erken tanı ve tedavisinde kulanılmaküzere konabinoid reseptörü 1 ve 2'nin IUGR üzerinde etkisi araştırılmaktadır.

3.3. Preeklampsi

3.3.1. Giriş ve tanımı

Gebelikte 20. haftadan sonra gelişen hipertansiyon ve proteinüri ile karakterizedir. Gelişmiş ülkelerde bile maternal, perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Kapsamlı araştırmalara rağmen, preeklampsinin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır(31). Mevcut bilgilerimize göre preeklampsi, ya zayıf gelişmiş plasentadan (plasental preeklampsi) ya da mikrovasküler disfonksiyona (anormal preeklampsi) dayalı anormal sistemik inflamatuar yanıtla tanımlanan maternal bir yapıdan kaynaklanan tek bir hastalıktan ziyade bir sendromdur(32).Plasental preeklampsinin iki aşamalı modeli, plasentadaki maternal spiral arterleri yeniden modifiye edemediğinden, plasentadaki invaziv ekstravillous sitotrophoblastların yeniden şekillendirilemediği anormal plasental gelişimden oluşur. 6 ila 18 gebelik haftası arasındaki zayıf yerleşimi, hipertansiyon, proteinüri, pıhtılaşma ve giderek artan hipoksik plasentadan kaynaklanan karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik maternal semptomlar takip eder.

3.3.2. Preeklampsinin sınıflandırılması

Preeklampsinin "National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy" tarafından kabul edilen sınıflandırmasına göre hafif ve ağır preeklampsi olarak iki türü vardır.

3.3.2.1. Hafif preeklampsi

Hafif preeklampsi teşhisinin konulabilmesi için annede gebelikte görülen hipertansiyonun 140/90 mmHg ve 24 saatlik idrar ölçümünde poteinürinin 0.3gr/dl den fazla olması gerekmektedir(20). 14 Hafif preeklampside hasta ilk olarak yatak istirahatine alınır. Bu şekilde hastanın TA'sı stabilize edilir. Fetal değerlendirmeler incelenir. Bu da günlük fetal hareket sayımı, nonstres test (NST) ya da biyofizik profil şeklinde yapılır. Bunlara ilaveten en az üç hafta da bir fetal büyüme değerlendirme altına alınmalıdır. Bunların sonucunda gebeliğin sonlandırılmasına ya da devamına karar verilebilir. Çünkü her ne kadar preeklampsi hafif semptomlarla ortaya çıksa da ani bir şekilde ağır semptomlara dönüşme ihtimali oldukça yüksektir(33).

3.3.2.2. Ağır preeklampsi

Karaciğer, böbrek ve kan sistem anormallikleri preeklampsinin kesin tanısını gösterir ve ağır preeklampsi tanımını netleştirir. Bu bulgulardaki şiddet artarsa gebeliğin sonlandırılması söz konusudur(34)."American College of Obstetricians andGynecologists" (Amerikan Kadın-Doğum Hekimleri Birliği) tarafından belirlenen 2002 yılına ait ağır preeklampsi kriterleri aşağıdaki gibidir;

1- Hasta istirahat halinde ve stresten uzak bir ortamda iken 6 saat arayla yapılan ölçümlerde SKB'nin 160 mmHg, DKB'nin 110 mm Hg ve üzeri ölçülmesi
2- 24 saatlik toplanan idrarda yapılan tetkiklerde 5 gr ve üzeri proteinüri tespit edilmesiyle veya en az 4 saat te bir alınmış iki idrar örneğinde yapılan dipstickle testinde 3+ ya da daha fazla proteinüri saptanması
3- Oligüri (24 saatte çıkılan idrar miktarının 500 ml den az olması durumu)
4- Fetal büyüme geriliği
5- Karaciğer fonksiyonlarında meydana gelen bozulma
6- Trombositopeni (kandaki trombosit sayısının azlığı)

7- Epigastrik ağrı (Karında, kaburga orta çizgisinin hemen altındaki boşlukla ilgili; mide çukurundaki ağrı) veya sağ üst kadran ağrısı
8- Pulmoner ödem (akciğer ödemi) veya siyanoz (morarma)
9- Serebral (beyin) veya vizüel (görsel) bozukluklar (şiddetli baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, net görememe gibi) (33).

3.4 Plasenta Praevia

Plasentanın uterusun içine, servikal açıklığın yakınına veya üzerine yapıştığı zamandır. Belirtileri ise gebeliğin ikinci yarısında vajinal kanama. Kanama parlak kırmızı renktedir ve ağrı ile ilişkili değildir. Plasenta akreata, düşük kan basıncı veya doğum sonrası kanama gibi tehlikeli komplikasyonlar içerebilir. Bebek için komplikasyonlar fetal büyüme kısıtlamasını içerebilir(33).

Risk faktörleri arasında yaşlılıkta hamilelik ve sigara içmenin yanı sıra önceki sezaryen, doğum eylemi indüksiyonu veya gebeliğin sonlandırılması yer alır. Tanı ultrason ile yapılır. Gebeliğin bir komplikasyonu olarak sınıflandırılır.Sadece küçük bir miktar kanaması olan 36 haftadan daha az gebelikler için yatak istirahati ve cinsel ilişkiden kaçınma olabilir. 36 haftalık gebelikten sonra veya önemli miktarda kanama olanlar için genellikle sezaryen önerilir. 36 haftadan önceki gebeliklerde bebeğin akciğerlerinin gelişimini hızlandırmak için kortikosteroidler verilebilir. Erken gebelikte ortaya çıkan vakalar kendi kendine düzelebilir. Plasenta previa gebeliklerinde insidans verileri çeşitli çalışma serilerinde farklılık göstermekle birlikte, yaklaşık olarak 300 doğumda 1 görülmektedir (33, 35).

Gebeliklerin yaklaşık %0,5'ini etkiler. Ancak dört sezaryen doğumdan sonra gebeliklerin%10'unu etkiler. Hastalık oranları 20. yüzyılın sonlarında ve 21. yüzyılın başlarında artmıştır. Durum ilk olarak 1685 yılında Paul Portal tarafından tanımlanmıştır.

3.5 Kanabinoid Reseptörü

Vücudumuzun her yerinde bulunan kannabinoid reseptörleri, iştah, ağrıhissi, ruh hali ve hafıza gibiçeşitli fizyolojik süreçlerde yer alan endokannabinoid sistemin bir parçasıdır(36).

Kannabinoid reseptörleri, G proteinine bağlı süperreseptör ailesindebir hücre zarı reseptörleri sınıfına aittir. Kannabinoid reseptörleri üç ana ligand grubu tarafından aktive edilir. Mammillar cisim tarafından üretilen endokannabinoidler bitki kannabinoidleri (kenevir bitkisi tarafından üretilen kannabinoidler gibi) ve sentetik kannabinoidler (HU-210gibi). Tüm endokannabinoidler yağda çözünen bileşikler gibi lipofiliktir (37).

Adlandırılan kannabinoid reseptörlerinin bilinen iki alt tipi, şuanda mevcut; CB1 ve CB2'dir. CB1 reseptörü, sadece beyinde değil, aynı zamanda akciğer, karaciğer ve böbrekledede bulunur. CB2 reseptörü temel olarak bağışıklık sistemi ve hematopoietic hücrelerin de bulunurken, daha fazla araştırma beyin bölgelerinde de bu reseptörlerin varlığı bulumuştur. Bilimsel kanıtlar yeni kanabinoid reseptörlerinin var olduğunu göstermektedir(38).

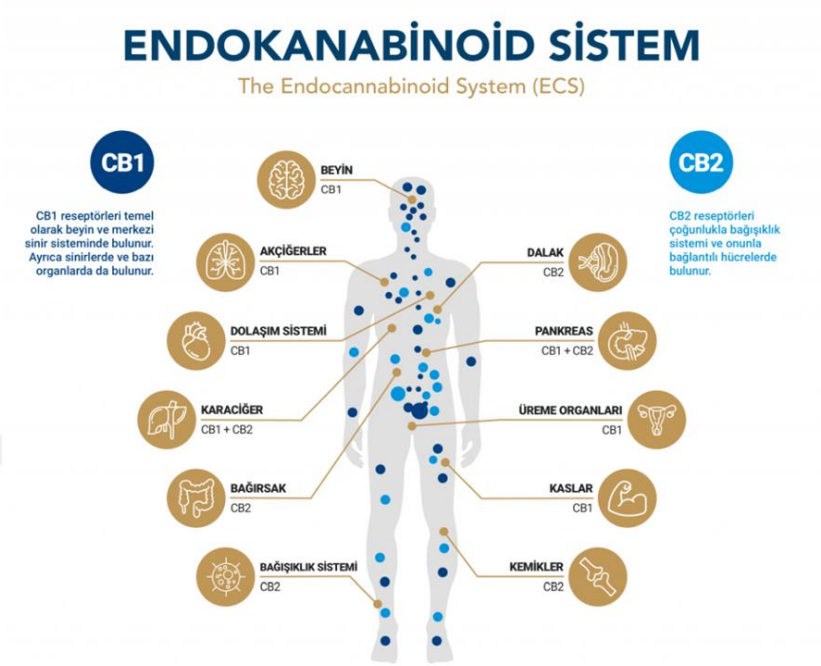
CB protein dizileri 1 ve CB 2 reseptörlerinin yaklaşık %44benzerdir. Sadece reseptörlerin transmembran bölgeleri göz önüne alındığında, iki reseptör alt tipi arasındaki amino asit benzerliği yaklaşık%68'dir(36, 38). Buna ek olarak, her bir reseptör için küçük varyasyonlar tespit edilmiştir. Kanabinoidler, kanabinoid reseptörlerine geri dönüşümlü ve stereo-selektif olarak bağlanır. Obezite gibi bazı hastalıkların tedavisi için teorik olarak avantajları olabilecek alt tip seçici kannabinoidler geliştirilmiştir.

Kannabinoidreseptörlerinin Chordata filumuna özgüolduğu ve hayvanlar arasında oldukça sınırlı bir filogenetik dağılımları olduğu görülmektedir. Bununla birlikte genel olarak endokannabinoidlerin biyosentezi/inaktivasyonu vegenel olarak endokannabinoid sinyalizasyonunda (CB1/2-tipi reseptörler dışındaki hedefleri içeren) enzimler hayvanlar arasında meydana gelir. Kanabinoid reseptörleri omurgalılar için benzersiz olsa da diğer organizmalar için endokanabinoid işlemek mümkündür(37, 38).

3.3.3. Kanabinoid reseptör tip 1 (CB_1)

Kannabinoid tip 1 (CB1) reseptörleri periferik organlarda ve merkezi sinir sistemindeki düzenleyici rollerinden dolayı pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynarlar.

Kannabinoidlerin kullanımları psikotrop etkileri sebebiylen kısıtlandığından endokannabinoidleri metabolize eden enzimlerin (FAAH, MAGL) inhibisyonuyla endokannabinoidlerin arttırılması daha avantajlı bir tedavi stratejisi olabilir. Antagonistler ve agonistler kan-beyin bariyerini geçemediğinden periferik CB1 reseptörlerini hedefleyerek terapötik amaçlı kullanılabilirler. CB1 reseptörü aktivasyonu genel olarak anksiyete, depresyon, ağrı, postmenopozal osteoporoz, travma sonrası stres bozukluğu, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde, inhibisyonu ise obezite, karaciğer hastalıkları, diyabet, kardiyometabolik komplikasyonlar, alkol ve ilaç bağımlılığı ve postmenopozal osteoporoz tedavisinde terapötik amaçlı kullanılabilirler.CB1 reseptörlerimiyokardda inotropik etkiyinegatif gösterirler(34, 39).Damarlar üzerinde CB1reseptörleri ise vazodilatör etkiye sahiptirler.CB1 reseptörünün miyokard ve damarlardaki işlevi anandamidinin hipotansif etkisini açıklamaktadır. Otonom sistemdeki sempatik sinir uçlarında bulunan presinaptik CB1 reseptörlerinin aktivasyonunun bradikardik etkiye neden olması CB1'innoradrenalin salımını inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır(40). Bu çalışmalar bakıldığında endokannabinoid sistemin, kardiyovasküler sistem üzerinde hipertansiyon tedavisinde hedef olarak kullanılabileceğinigöstermektedir. Son yapılan çalışmalarda FAAH inhibitörlerinin de CB1 reseptörler üzerinden antihipertansif etkileri olduğu saptanmıştır(40). Bu sebeple Preeaklampsının en önemli endikasyonlarından olan hipertansiyonun CB1 reseptörü ile olan ilşkisinde tedaviye ışık olacağı düşünülmektedir.



Şekil9:CB1 ve CB2 reseptörlerinin insan vucudunda dağılımı gösterilmektedir(40)

3.3.4. Kanabinoid reseptör 2(CB_2)

CB_2 olarak kısaltılmış kannabinoid reseptör tip 2, insanlarda CNR2 geni tarafından kodlanan kannabinoid reseptör ailesinden G proteini bağlı bir reseptördür(40). Endokannabinoid aracılı presinaptik inhibisyonun etkinliğinden büyük ölçüde sorumlu olan kannabinoid reseptör tip 1, diğer fitokanabinoidlerin (bitki kannabinoidleri) psikoaktif özellikleri ile yakından ilişkilidir.CB2 reseptörü için ana endojen ligand 2-Arachidonoilgliserol (2-AG) 'dir.

Yaklaşık 360 amino asit insan CB2 reseptörünü içerir, bu da onu 473-amino-asit uzunluğunda CB1 reseptöründen biraz daha kısa yapar.

G proteini ile birleştirilmiş reseptörlerde yaygın olarak görüldüğü gibi, CB2 reseptörü yedi zardan yayılan alana, bir glikosile N terminaline ve bir hücre içi C terminaline sahiptir. CB2 reseptörlerinin C-terminalinin, tekrarlanan agonist uygulamasını takiben ligandın neden olduğu reseptör duyarsızlaştırma ve aşağı regülasyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı görülmektedir.Belki de bu durum reseptörün belirli ligandlara daha az yanıt vermesine neden olmaktadır(40).

İnsan CB1 ve CB2 reseptörleri yaklaşık%44 amino asit benzerliğine sahiptir. Bununla birlikte, sadece reseptörlerin transmembran bölgeleri göz önüne alındığında, iki reseptör alt tipi arasındaki amino asit benzerliği yaklaşık%68'dir. CB2 reseptörünün amino asit dizisi, CB1 reseptörünün amino asit dizisine kıyasla insan ve kemirgen türleri arasında daha az korunur. Bilgisayar modellemesine dayanarak, CB2 reseptör kalıntıları S3.31 ve F5.46 ile ligand etkileşimlerinin CB1 ve CB2 reseptör seçiciliği arasındaki farkları belirlediği görülmektedir. CB2 reseptörlerinde lipofilik gruplar F5.46 tortusu ile etkileşime girerek S3.31 tortusu ile bir hidrojen bağı oluşturmalarına izin verir. Bu etkileşimler, reseptör yapısında çeşitli hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunu tetikleyen konformasyonel bir değişikliği indükler(40). Sinyal yolu aktivasyonunun kesin moleküler mekanizmalarını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Plasentaların Elde Edilmesi

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 06.02.2020 tarih ve 68 sayılı onayı alınarak çalışmaya başlanıldı. Çalışmamızda 10 adet preeklemsi,10 adet plasenta previa, 10 adet IUGR ve 10 adet normol gebeden toplam 40 tane plasenta (yaş farkı gözetmeksizin) toplanarakhastadan bilgilendirme onam formu onayı alındıktan sonra plasentalar elde edilmiştir. (Bilgilendirme Onay Formu için; bakınız Ekler).

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebe olan annelerden doğum sonrası onay formualındı. Plasentalar % 0,9 izotonikle yıkandıktan sonra ameliyathanedendoku takibi için uygun koşular sağlanarak %10'luk tamponlanmış nötralformaline alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirildi.

4.2. Işık Mikroskobik İnceleme İçin Dokuların Takibi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına alınan plasentalardoku takibi için plasentanın maternal ve fetal yüzlerinden ayrı ayrı 1x1cm^{3}boyutlarında kesitler alındıktan sonra şişeler numaralandı. Şeffaf olan cam numune şişelerinde tekrardan tamponlanmış %10'luk nötralformaline içine alındı.Plasentanın maternal ve fetal yüzlerinden ayrı ayrı alınan doku parçaları şeffaf cam şişelerindekinötralformalin içinde tespit işlemi için 16 saat beklemeye alındı. Tespit aşamasından sonra formalin solüsyonunun doku parçalarından uzaklaştırılması için 12 saat boyunca akar çeşme suyu altından beklemeye alındı. Doku parçaları dehidrasyonuiçin daha sonra %50, %70, %80, %90 ve %96'lık alkollerden toplamda 8 saat geçirildikten sonra son olarak absolüt alkol (%99,9) içerisinde 2x20 dakika daha bekletilerek dehidrasyon işlemi tamamlandı.Alkolü uzaklaştırmak içinse dokular 2x15 dakika ksilolde bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. İnfiltrasyon için 58^{o}C'e sıcaklıkta etüve konularak 2x1 saat parafin içinde bekletildikten sonra doku parçaları parafin bloklara gömüldüve böylece bloklama işlemi tamamlandı.Gömülen parafin bloklar, tam otomatik,

rotari mikrotom(Leice RM2265,Germany) yardımıyla 5μm kalınlığında kesitler alındı.Alınan kesitler preperatlara alındı.

Elde edilmiş olan preperatlar Hematoksilen-Eozin (H-E) veimmüno histokimyasal boyamalar uygulandı. PreparatlarZeiss Imager A2 ışık ve Zen 3.00 yazılım programı kullanılarak ışık mikroskobunda incelendi.

4.3. Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

Parafinli olan preperat kesitleri ksilolde 2x15 dakika bekletildi. Azalan alkol derecelerinden sırasıyla 8,6 ve 4 dakika bekletildi. Sonra distile suya bırakıldı. Harris hematoksilensolüsyonuniçinde 8 dakika bekletildi. Kesitler 5 dakika akar çeşme önüne bırakıldı. Çeşme suyunun altından alınan kesitler dinlenmesi için 1-3 dakika distile suya konuldu. Zıt boyama için preperatlar Eozin solüsyonunda 2 dakika kadar bekletildi. Preperatlar dehitratasyon işlemi için artan derecelerde etil alkol dizisind egeçirildi. Son olarak da preperatlar üstündeki kalıntıları temizlemek ve parlatmakiçin 2x15 dakikaksilolde bekletildi ve kesitler entellan ile kapatıldı.



Resim1: Hematoksilen – Eozinboyamaişlemi

4.4. CB-1/CB2 İmmun Boyama Yöntemi

4-6 μm kalınlığında alınan doku kesitleri 2x15 dakika boyunca ksilolden tutuldu.Artanalkol dizisinden sırasıyla 8,6 ve 4 ’er dakika boyunca kesitler bekletildi.Distile suda bir müddet bekletilen kesitler sonra antijen retrevial işlemi yapılması için 3 dakika EDTA solüsyonunun içinde mikrodalga fırına konuldu.Mikrodalga fırından alınan kesitler, soğuması için 15 dakika oda sıcaklığında beklemeye alındı.Daha sonra distile suya alınan kesitler kurutulduktan sonrakesitler immunohistokimya kutusuna alındı dokunun bulunduğuyer hidrofobik kalem ile çizilerek daire içine alındı.İmmunohistokimya kutusuna alınmış olan kesitler üzerine 3x5 dakika boyunca Phosphate BufferSaline (PBS) damlatıldı. İmmunohistokimya kutusunun nemli olması gerektiği için bu aşamalarda hazırlanan sıcak su kutunın boş alanlarına boşaltıldı.Kesitler üzerindeki PBS alındıktan sonra Hidrojen peroksit solüsyonu damlatıldıktan sonra 20 dakika bekletildi.CB1 primer antikoru (1/100,Abcam) ve CB2 primer antikoru (1/100,Abcam) ayrı ayrı olarak sınırları daire içine alınmışdokuların üzerine pipet yardımıyla damlatıldı ve kesitler bir gece +4 C^0 de overnight edildi.Sonraki gün PBS ile 3x5dakika yıkanan kesitler bekletildi. Biotinylated sekonder antikor ile 14 dakika boyunca kesitler bekletildi.Tekrar PBS ile 3x5dakika yıkandı.Streptavidin-prexoidase damlatıldıktan sonra 15 dakika beklemeye alındı.Kesitler tekrar PBS ile 3x5 dakika yıkandı.Daha sonra hidrofobik kalemle sınırları dire içine alınan kesitlere DAB damlatılıp 10-15 dakika boyunca beklemeye alındıktan sonra tekrar PBS ile 3x5 dakika yıkandı.Kestiler mayerhematoksilen ile 45saniye kadar zıt boyama yapıldıktan sonra, akar suyun altına 5 dakika kadar bırakıldı. Kesitler son olarak artan alkol serisinden hızlıca geçirilip, ksilolde 2x15 dakika kadar bekletildikten sonra entellan ile kapatıldı.Preparatlar Zeiss Imager A2 ışık ve Zen 3.00 yazılım programı kullanılarak ışık mikroskobunda incelendi.



Resim2: Cannabinoid reseptörü 1 ve 2 ninimmünohistokimyasalboyamaişlemi

5. BULGULAR

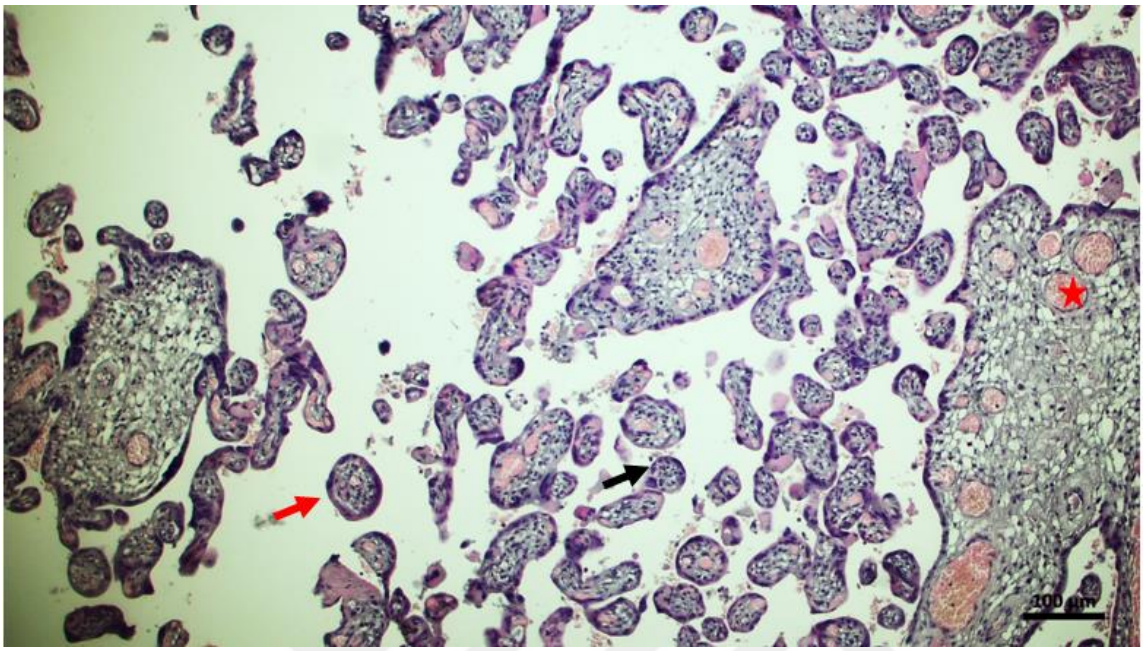
5.1. Hematoksilen ve Eozin

Kontrol grubuna ait plasental kesitlerinde histolojik olarak görünüm normal izlendi. Büyük ve tersiyer villuslarda damar yapılarının normal, sito ve sinsityotrofoblast hücrelerinin düzenli yerleşimli olduğu izlendi. Villöz stromal alanlarda ve interstisyel alanda herhangi bir inflamasyon izlenmedi. Yer yer fibrinoid alanların varlığı dışında bu grupta herhangi bir patolojiye rastlanılmadı (Resim 1).

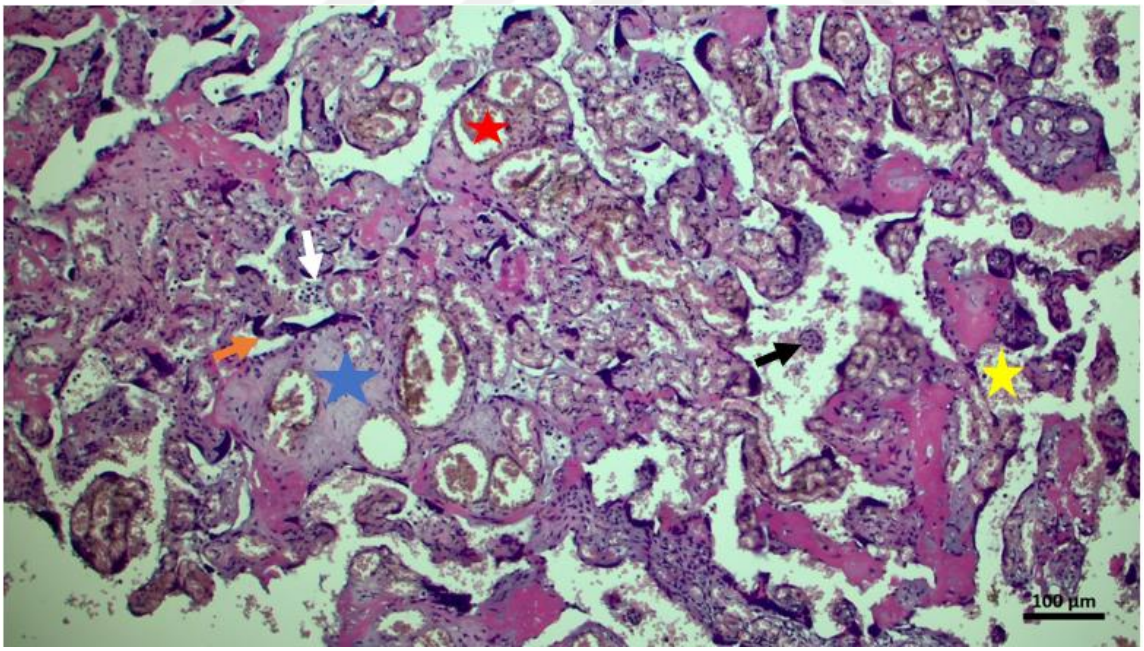
Preeklamptik plasentalara ait kesitlerin histopatolojik incelenmesinde sinsitiyal köprü ve düğümlerin sayısında belirgin artış gözlendi. Vasküler yapılarda dilatasyon ve konjesyonun yanı sıra yoğun hemoraji görüldü. Kontrol grubuna göre fibrinoid alanların yaygın olduğu, intervillöz alanda yoğun hemoraji ve hücre infiltrasyonu tespit edildi. Tersiyer villus yapılarında hiyalinizasyon, dejenerasyon ve vakuoler yapılar gözlendi. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlarda apoptotik görünüm, piknosis ve hipertrofi izlendi (Resim 2).

Plasenta previya kesitlerinde preeklamptik patolojiye benzer bir görünüm izlendi. Fibrinoid doku ve vasküler dilatasyon ve konjesyon preeklampsiye göre daha yoğun görüldü. Bazı vasküler endotelyal hücre nükleuslarında atrofi izlendi. Sitotrofoblast hücrelerinde hiperplazinin yanında sinsitiyal düğümlerde artış izlendi (Resim 3).

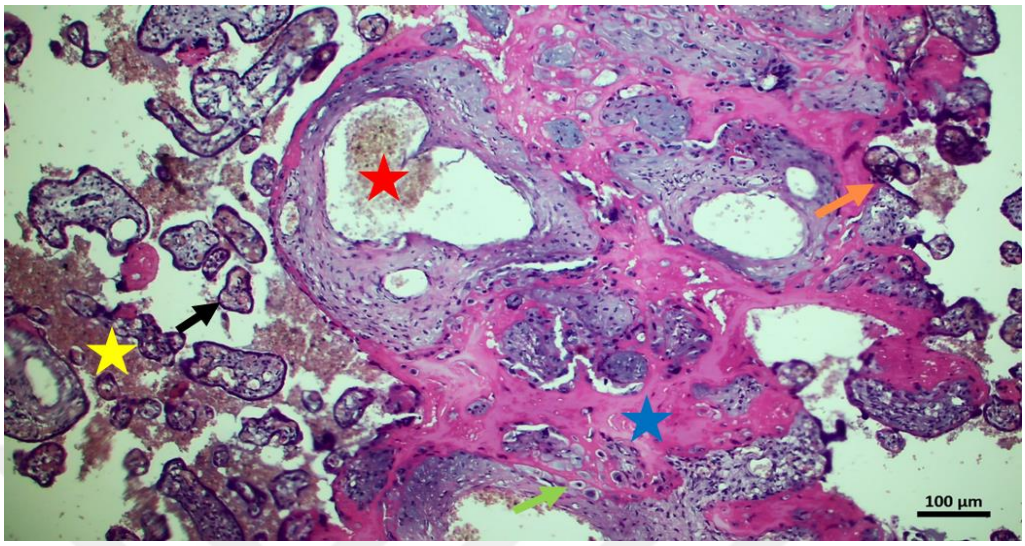
IUGR plasental kesitlerde villöz yapıların histolojik görünümünü koruduğu gözlendi. Villöz stromalarda hiyelinizasyon, bazı damar yapılarda konjesyon ve dilatasyon izlenirken fibrin alanların yaygın olduğu görüldü (Resim 4).



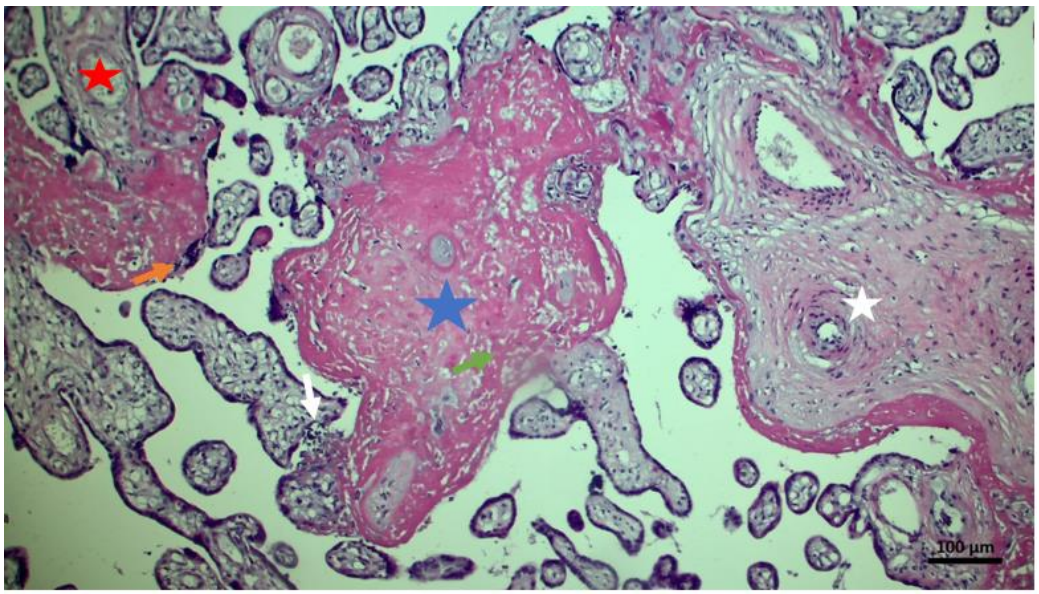
Resim3: Kontrol plasenta grubuna aitHematoksilen Eozin boyama kesiti. Normal yapıdaki tersiyer villuslar (kırmız ok), düzenli yerleşensitotrofoblastlar ve sinsitiyotrofoblast (siyah ok),normal çaptakikan damarları (kırmızı yıldız) izlenmektedir. (Boyama: H&E, Bar: 100µm).



Resim4: Preeklamptik plasentaya ait Hematoksilen-Eozin boyama kesiti. Sinsityal düğüm ve köprülerde artış (turuncu ok), yaygın fibronoid (mavi yıldız), intervillöz alanda yoğun hemoraji (sarı yıldız), vasküler yapılarda konjesyon, dilatasyon ve tromboz (kırmızı yıldız), intervillöz alanda hücre infiltrasyonu (beyaz ok), sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlarda dejenere çekirdek (siyah ok) yapısı izlendi. Boyama: H&E, Bar: 100µm).



Resim5: Plasenta previyaya ait Hematoksilen-Eozin boyama kesiti. Kök viluslarında fibrinoid dokuda önemli artış (mavi yıldız),yer yer açıklık göstermeyen stromal bölgeler viller yapılar oluşturacağı yerde kapalı alanlar olarak izlendi,damar dilatasyonu preeklamsi grubuna göre daha gelişmiş durumda ve konjesyon durumu daha belirgin (kırmızı yıldız),özelikle intervilöz alanlar da yoğun konjesyon alanları (sarı yıldız) tespit edildi,küçük villusların dış kısmında ki hücrelerde özelikle sitotrofoblast hücrelerinde hiperplazi gözlendi (siyah ok),sinsiyal düğüm oluşumunda artış tespit edildi (turuncu ok),desidual hücrelerde küçük piknotik ve yer yer sitoplazma kaybı tespit edildi,hücre apoptotik görünüme dönüşüm (yeşil ok) gösterdi.(Boyama: H&E,Bar: 100µm)



Resim6: IUGR plasentasına ait Hematoksilen-Eozin boyama kesiti. Normal seyirli tersiyer villöz yapılar, sinsityal düğümlerde (turuncu ok) vefibrinoid alanlarda artış (mavi yıldız), kan damarlarında konjesyon ve dilatasyon (kırmızı yıldız), villöz stromal bağ dokuda hiyalinizasyon (beyaz yıldız) ve yer yer hücre infiltrasyonu (beyaz ok) görüldü. (Boyama: H&E,Bar: 100µm)

5.2. İmmunohistokimyasal Boyama

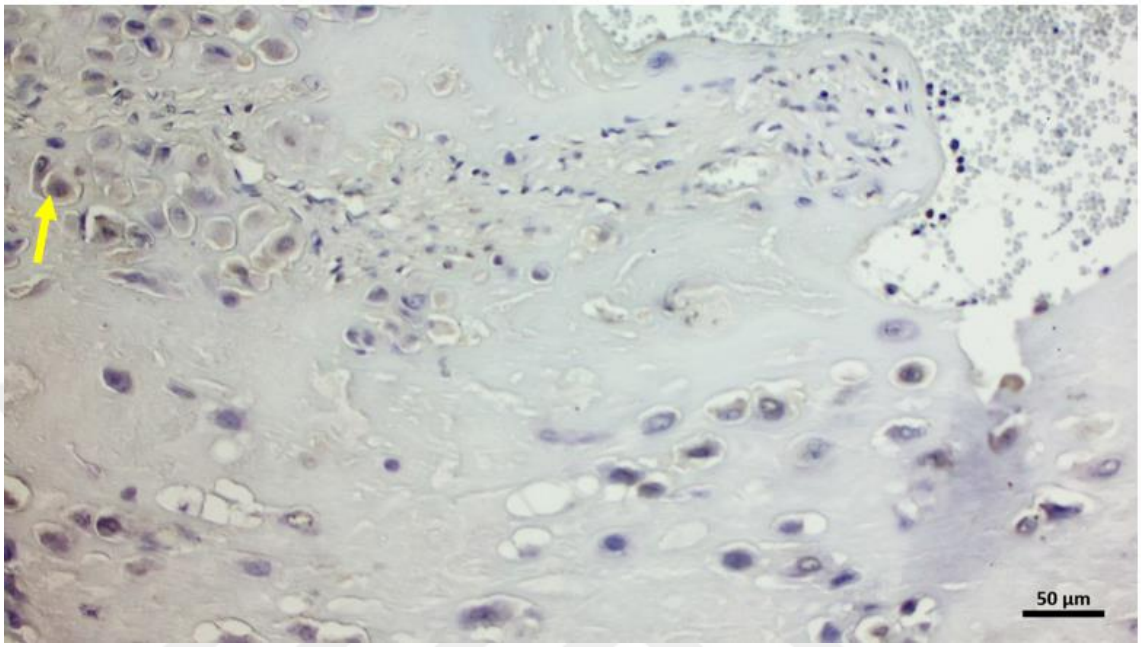
Kontrol grubuna ait plasental kesitlerde CB1 eskpresyonu zayıf olmakla birlikte bazı desidual hücre ve sitoplazmalarında izlendi. CB2 ekspresyonu da kontrol grubunda çoğunlukla negatif olup yer yer bazı desidual hücrelerde ve kök villusların trofoblast hücrelerinde görüldü.

Preeklempsi grubuna ait plasenta kesitlerinde maternal alanın periferinde yer alan desidual hücrelerin çekirdeklerinin CB1 reaksiyonun pozitif iken sitoplazmaların da ise genelikle negatif eksperesyon gözlendi. Bazı tersiyer villusların sitotrofoblast hücrelerinde orta düzeyde CB1 ekspresyonugörüldü. Desidual hücrelerin özellikle sitoplazmalarında CB2 eksperesyonun orta seviyede pozitif ancak kök villusların sitotrofoblast hücrelerinde negatif CB2 eksperesyonu olduğu tespit edildi.Stromal bölgede özelikle bağ doku hücreleri ve makrofaj hücresi olan hafbauer hücrelerinde negatif CB2 ekspresyonu izlendi.

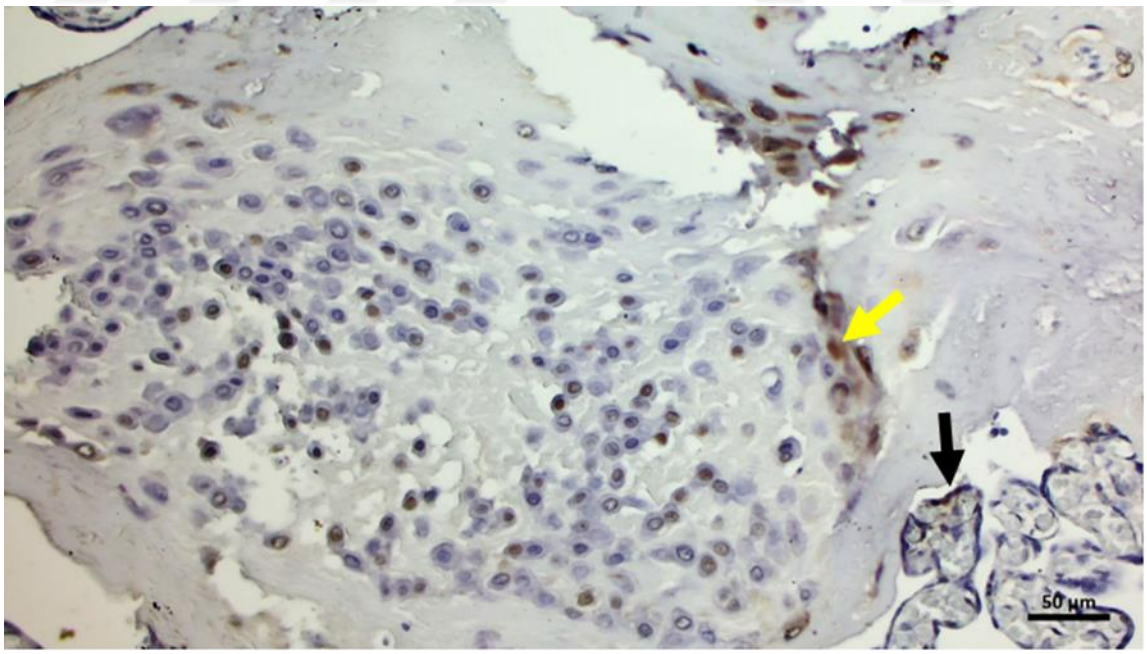
Plasenta previa gurubunda kök villusları ve yüzen villusların sitotrofoblast hücrelerinde hafif düzeyde CB1 eksperese eden hücreler gözlenirken genel anlamda sitotrofoblastlarda CB1 eksperesyonu negatifti. Bazı vasküler endotel hücrelerinde ve sinsisyal düğüm alanlarında CB1 eksperesyonu pozitif olarak görüldü. Desidual hücrelerin nekleus ve sitoplazmalarındave bazı küçük damarların endotel hücrelerinde pozitif CB2 eksperesyonu izlendi. Genel anlamda koryon villuslarının trofoblast hücrelerinde negatif CB2 eksperesyonu tespit edildi.

IUGR plasentasına ait kesitlerde maternal bölümden uzanan kök villusları içindeki bazı sinsisyal düğümlerde hafif düzeyde CB1 ekspresyon tespit edilirken, özelikle kanama alanlarının bulunduğu yerlerde mononükler infiltrasyon şeklinde bulunan hücrelerde CB1 ekspresyonu pozitf olarak işaretlendi.Sinsityotrofoblast hücrelerinde genel anlamda CB1 ekspresyonu negatifti.Kök villuslarda özelikle fibröz plakların belirgin olduğu alanlarda bazı fibroblast hücrelerinde ve bazı lökositlerde pozitif CB2 eksperesyonu tespit edildi. Genel anlamda intervillöz boşluktaki kan hücrelerinden özelikle granüler tarzdaki yapılarda CB2 eksperesyonupozitf olarak tespit edildi.

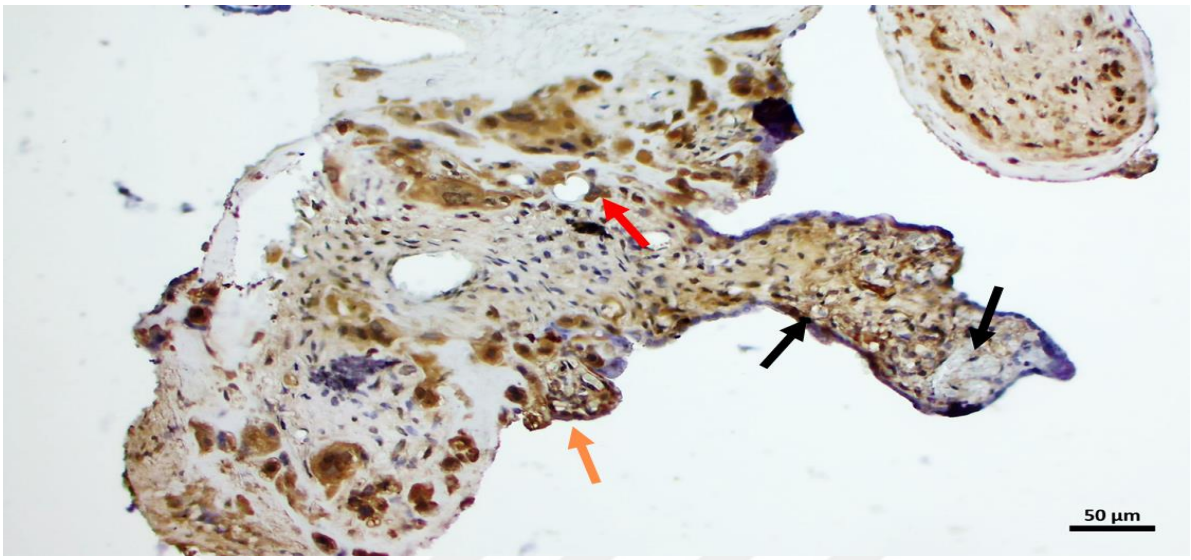
5.2.1. CB1 immünboyama



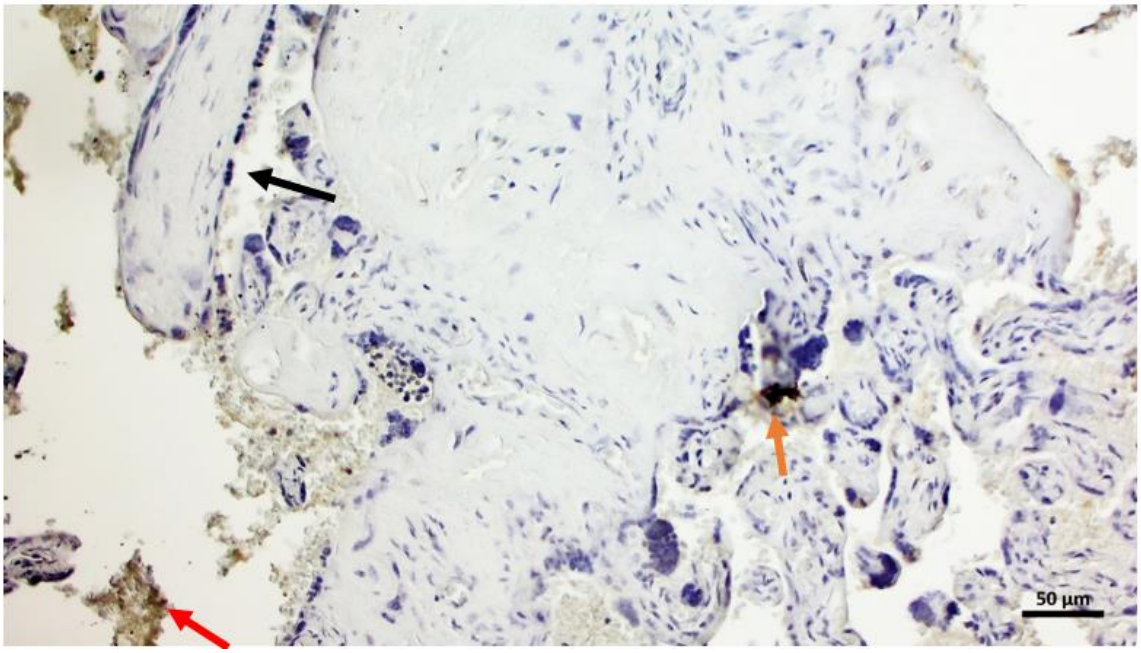
Resim7: Kontrol grubu plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama. Bazı desidual hücrelerin çekirdek ve sitoplazmalarında CB1 ekspresyonu (sarı ok) (Boyama:CB1 İmmunohistokimya, Bar:50µm).



Resim8: Preeklempsi grubu plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama. Desidual hücrelerin sitoplazmalarında negatif ancak çekirdeklerinde (sarı ok) ve bazı yüzen villuslarda (siyah ok) orta düzeyde pozitif CB1 resiyonu (Boyama: CB1 İmmunohistokimya, Bar:50µm).Preeklempsi grubu plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama. Desidual hücrelerin sitoplazmalarında negatif ancak çekirdeklerinde(sarı ok) ve bazı yüzen villuslarda (siyah ok) orta düzeyde pozitif CB1 resiyonu (Boyama: CB1 İmmunohistokimya, Bar:50µm).

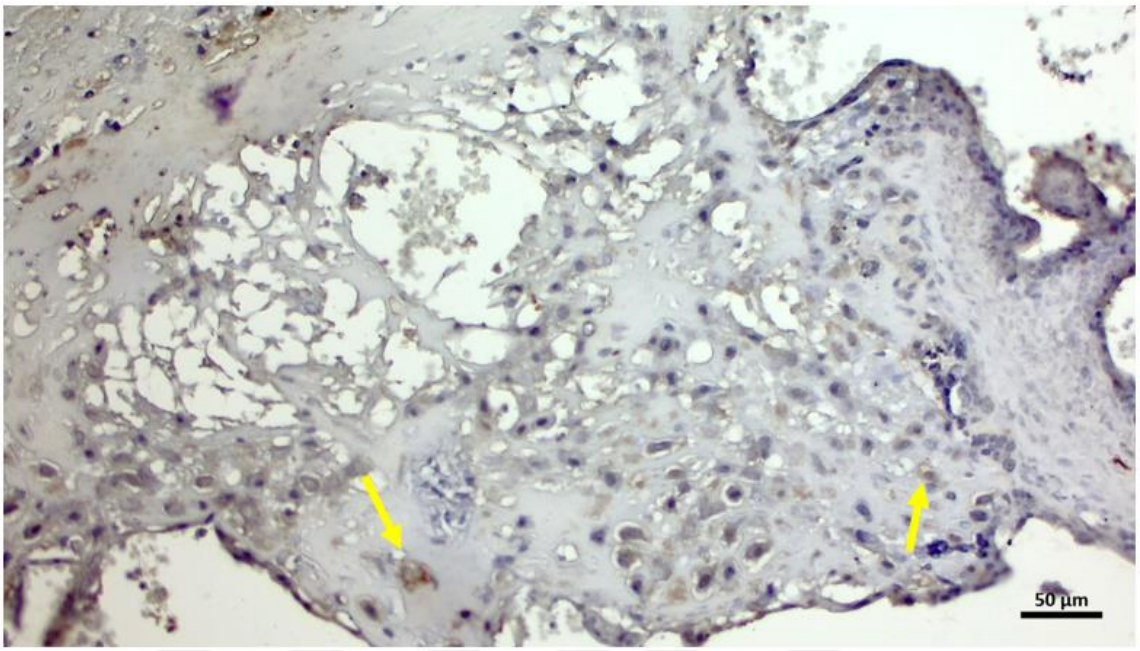


Resim9: Plasenta previaya plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama. Kök ve yüzen villusların sitotrofoblast hücrelerinde (siyah ok), sinsisyal düğünlerde (turuncu ok) ve damar endotel hücrelerinde (kırmızı ok) CB1 ekspresyonu pozitif iken genel anlamda sitotrofoblast hücrelerinde CB1 eksperesyonu negatif tespit edildi.(Boyama: CB1 İmmunohistokimya, Bar:50µm).

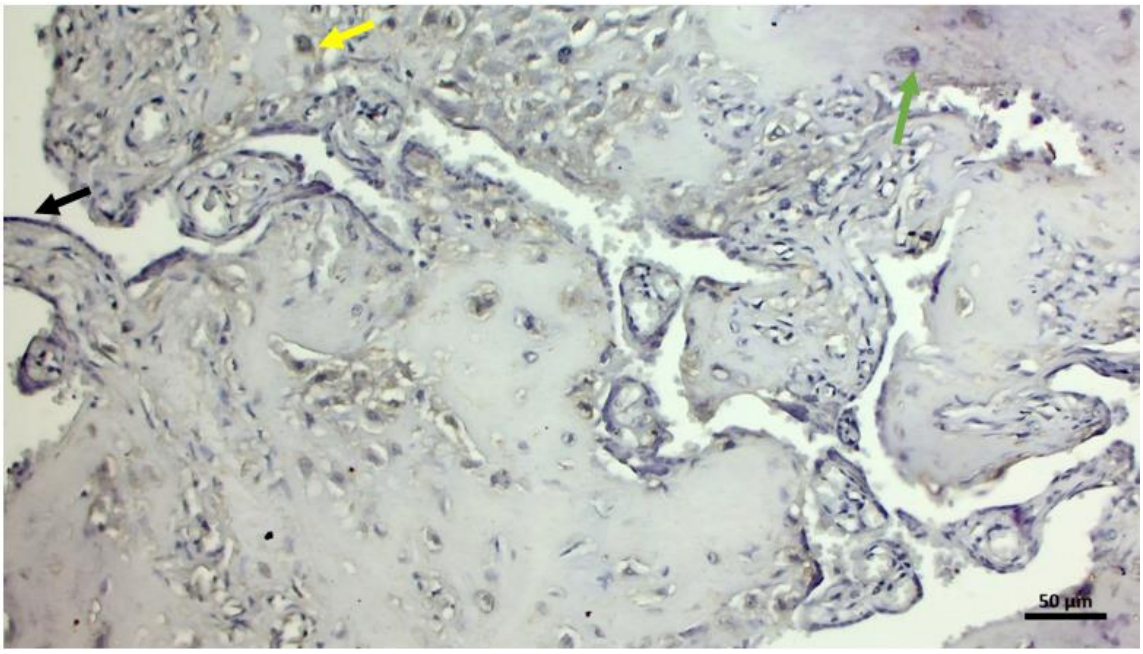


Resim10:IUGR plasentasına ait CB-1 immünohistokimyasal boyama. Bazı sinsisyal düğümlerde hafif düzeyde (turuncu ok), kanamanın bulunduğu yerlerde mononükler infiltre hücrelerde (kırmızı ok) pozitif ekspresyon görülürken sinsityotrofoblast hücrelerinde (siyah ok) genel olaraknegatif CB1 ekspresyonu izlendi.(Boyama: CB1 İmmunohistokimya, Bar:50µm).

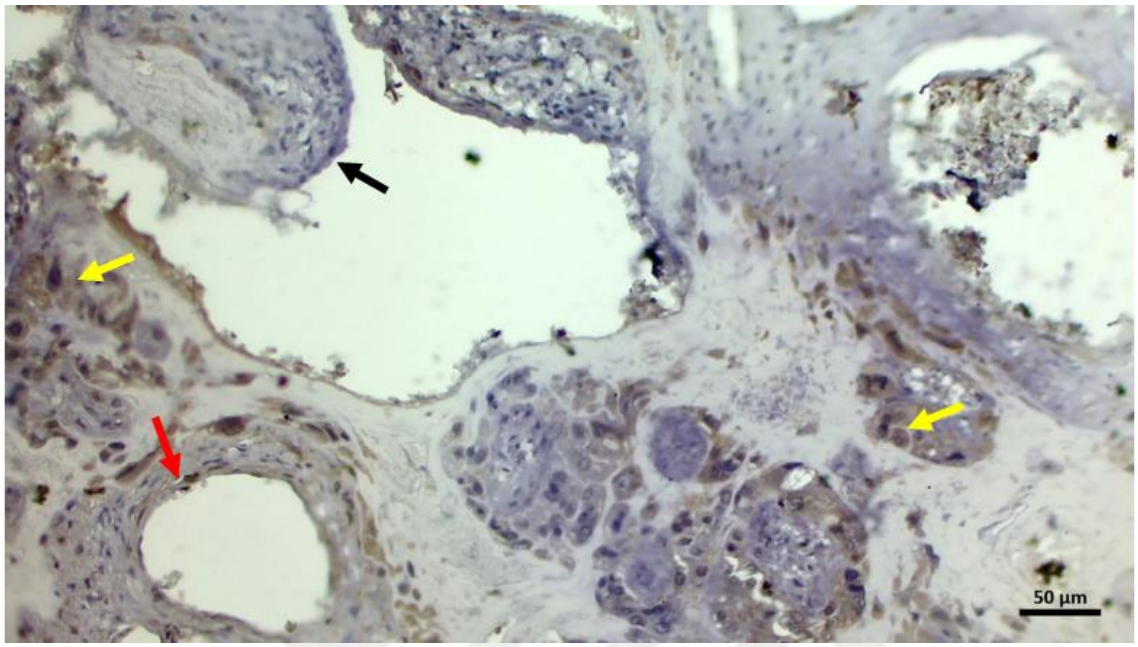
5.2.2. CB2 immün boyama



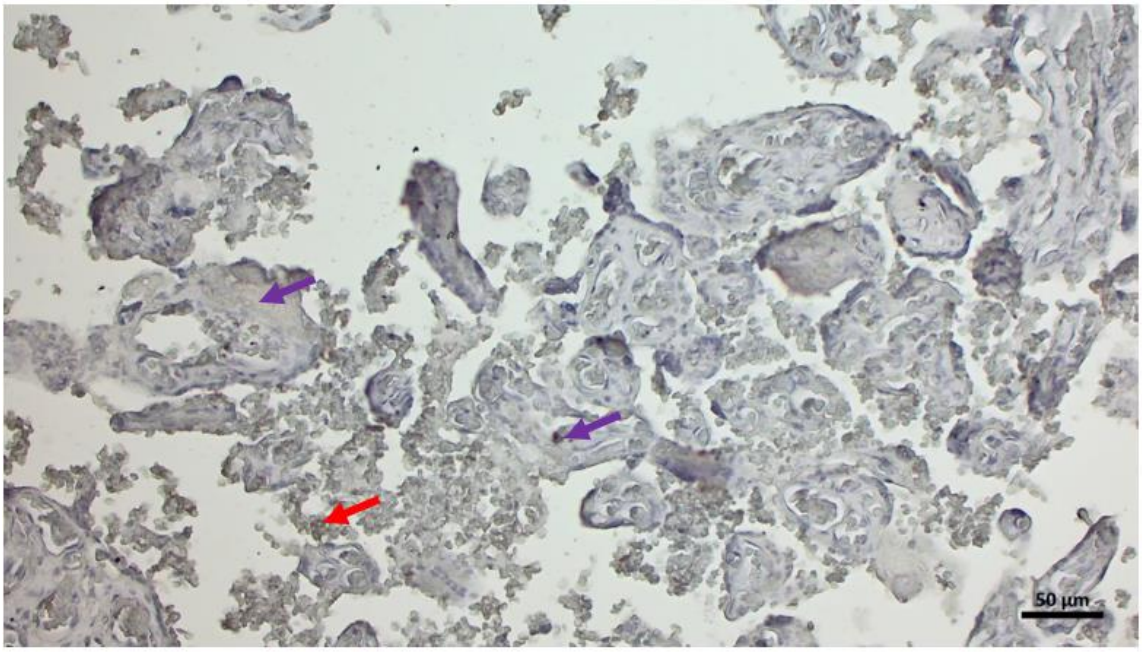
Resim11: Kontrol grubu plasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama. Bazı desidual hücre çekirdeklerinde ve stromal alanda (sarı oklar) hafif düzeyde CB-2 ekspresyonu gözlenirken genel olarak desidual alanda negatif CB2 ekspresyonu tespit edildi. (Boyama: CB2 İmmunohistokimya, Bar:50µm).



Resim12: Preeklempsi grubu plasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama. Desidual hücrelerin sitoplazmasında (sarı ok) orta seviyede pozitif CB2 eksperesyonu gözlenirken, kök villusların sitotrofoblast hücrelerinde (siyah ok)ve stromal hücrelerde ve hafbauer hücrelerinde (yeşil ok) negatif CB2 ekspresyonu izlendi. (Boyama: CB2 İmmunohistokimya, Bar:50µm).



Resim13: Plasenta previagrubuplasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama. Desidua hücrelerin nükleus ve sitoplazmasında (sarı oklar) ve damar endotelinde (kırmız ok) pozitif CB2 eksperesyonu izlenirken genel olarak koryon villuslarının sitotrofoblastlarında (siyah ok)negatif CB2 eksperesyonu tespit edildi.(Boyama: CB2 İmmunohistokimya, Bar:50µm).



Resim14: IUGR grubu plasentasına ait CB-2 immünohistokimyasal boyama. Fibröz plaklardaki fibroblast ve bazı lökosit hücrelerinde (mor oklar) pozitif CB2 eksperesyonu görüldü. Ayrıca, genel olarak interviloz alandaki kan hücrelerinden özelikle granüler tarzdaki yapılarda (kırmızı ok) CB2 eksperesyonu pozitif olarak tespit edildi.(Boyama: CB2 İmmunohistokimya, Bar:50µm).

6. TARTIŞMA

Preeklampsi gebelik komplikasyonları içerisinde yaygın olarak görünen, temelde meternal ve perinetal mortalite ve morbilitesi ile ilişkili yaygın bir hastalıktır.Özellikle gebeliğin 20.haftasından sonra hipertansif etkiyle hem meternal hem fötal hem de plasantal disfonksiyona sebebiyet verebilir.Bu etkinin daha çok RNA düzeninde moleküler yapıyı etkilemesi sebebi ile hücre sinyalinin değişikliğe uğramasına neden olduğu bildirilmiştir(41).

Preeklampsi vasküler plasental lezyonlar, villus gelişimini etkileyen ve trofoblastik invazyonla ilişkili bir durum olup, histopatolojik açıdan önemli hasarlar oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda; trofoblast invazyonu villuslarda sinsisyal dejenerasyon,sinsisyal düğümlerde ve köprülerde artış ve kan damarlarında preeklampsinin şiddetine bağlı olarak konjesyon geliştiği belirtilmiştir(42).Bizim çalışmamızda preeklampsi grubunda sinsisyal düğüm ve köprülerde artışla birlikte vasküler yapılarda konjesyon, dilatasyon, tromboz görüldü. Sitotrofoblast hücrelerinde dejenerasyonlargörüldü. İntervillöz aralıkta hücre infiltrasyonu belirgin olarak görüldü (resim 4).

Plesenta previa; uterusun alt segmentinde inter plasental bölgede anormal plasentasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu oluşum sırasında artan bir villus enfaktüsü ile birlikte intervillöz alanda yoğun fibrin artışı görülmekle birlikte damarlarda konjesyonun belirgin olduğu belirtilmiştir. Bunun da vasküler yetersiz perfüzyona bağlı olduğu belirtilmiştir(43).

Plasenta previa histolojik kesitlerinde inter vilöz aralıklardaki fibrinoid artışı ve damarlardaki konjesyon (resim 5), dikkat çekmekle birlikte vasküler yetersizliğe bağlı trofoblastik invazyonu önemli ölçüde etkileyecek meternal bölgede beslenme yetersizliğine bağlı desidual hücrelerin yapısında da önemli değişikliğe sebebiyet vermiştir.

IUGR gebelik döneminde endojen etkiler, çevresel faktörler ve genetik faktörler açısından etkili olmakla birlikte gerek plasenta gelişimi gerekse fetüs gelişimini önemli ölçüde

etkilemektedir. Yapılan çalışmalar normal plasanta ile karşılaştırıldığında IUGR görülen hastalarda sitotrofoblast hücrelerinde hiper plazi, bazal membranında kalınlaşma, fibronoid birikiminde artış dolayısıyla oksijen yetersizliğine bağlı olarak vasküler yetersizlik sonucu anormal plasenta gelişimi olarak tanımlanmıştır(44).

Normal plasenta ile IUGR gösteren plasenta karşılaştırıldığında dikkat çeken yapılardan bir tanesi de sinsisyal düğümlerde ve bazı villusların hemen hemen büyük bir bölümünü kaplayacak biçimde fibrinoid gelişiminin artmasıdır. Sinsisyal bölgelerde ve kan damarlarının bazal membranında kalınlaşmalar koryonik gelişimi etkilemekle birlikte amniyon zarı geçişlerinde de olumsuzluklara sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte yetersiz kan akımına bağlı bölgesel hiyalinizasyon alanlar görülmüştür(resim 6).

Yapılan bir çalışmada; CB1, CB2 ve FAAH ekspirasyonları sağlıklı ve preeklampsi kadınlarda tanımlanmış. Özellikle CB1 ekspresyon ölçümleri ve plasentadaki yerleşimi yoğun olarak gözlenmiştir. Sinsityotrofoblast hücreleri ve desidua da hem CB1 hem de CB2 immün aktivitesinin belirgin olduğu belirtilmiştir. Bu yapılan çalışmada; kan damarlarındaki endotel hücreleriyle düz kas hücrelerinde CB1 lokalizasyonu güçlü görünmesine karşın,CB2'lerin daha az görüldüğü,bu düşüklüğün trofoblastik aktiviteyi etkiliyebileceği öne sürülmüştür. Bu bulgular ışığında araştırmalar da plesanta gelişimi ve implantasyonunda endokanabinoid sisteminin rolü olabileceği düşünülmüştür.Ayrıca bu sistemin trofoblastik hücre farklılaşması ve invazyonunda meternal desidua hücresinin şekillenmesinde rolü olabileceği gösterilmiştir. Yüksek CB1 ekspresyonu yetersiz trofoblast invazyonu yoluyla zayıf bir plasantasyona yol açabileceği ve preeklampsiye neden olabileceği düşünülmüştür(45).

Çalışmamızın iminohistokimyasal incelemesinde CB1 ekspresyonu normal plasentada bazı desidual hücrelerde ve trofoblast hücrelerinde hafif düzeyde olduğu(resim 7) plasenta previade kök villusları serbest haldeki villuslarda sinsityotrofoblast hücreleri ve sinsisyal düğümlerde damar endotel hücrelerinde pozitif ekspresyon gösterirken, desidual hücrelerde ekspresyonun daha çok negatif olduğu görüldü(resim 9).

IUGR gösteren Plesantalarda CB1'inin immün aktivitesi incelendiğinde kapiller damarların dışındaki mononükler infiltrasyon gösteren hücrelerde pozitif reaksiyon gösterirken desidua ve sistiyotroflast hücrelerinde negatif CB1 ekspresyonu görüldü(resim 10).

Aban Cve arkadaşları normal ve preeklemtik plasentalarda endokanabinoid sistemin ekspresyonu üzerinde çalışma yapmışlar.CB1 protein ekspresyonunun normal ve preeklemtik plasentaların benzer olduğunu saptamışlardır(46).

Gelgeryf ve arkadaşları ise CB1ekspresyonun preeklemtik desidua hücrelerinde artış gösterdiğini daha önceki çalışmalar(46) desidua hücre farklılaşmasını inhibe ettiğini ve CB1 aktivasyonu yoluyla cAMP'ye bağlı mekanizma yoluyla apoptosize aracılık ettiğini göstermişlerdir(47).

Desidua hücrelerindeki CB1 ekspresyonunun artmasına bağlı olarak bu etkinin desidua hücrelerinin yapısını bozarak plasentayı tehlike soktuğu, spontan abortus ve preeklampsi yol açtığı belirtilmiştir.

Yaptığımız çalışmada desidua hücrelerinde artış göstermeyen hatta çoğu zaman negatif ekspresyon gösteren CB1 proteini daha çok trofoblast aktivasyonunda, damar endotelinde, düz kaslarda artış gösterdiği bununla birlikte gerek trofoblastlardan gerekse damar geçirgenliğinin artışında etkili olduğu görülmüştür. Bu hücrelerdeki görülen CB1 artışı, hücre içi sinyallerinin tetiklenmesine ve artan preeklemptik hasarı indükliyerek meternal ve fötal olumsuzluklara yol açabileceği düşünülmüştür. CB1 reseptörünün hücre içi sinyali tetikleyen bir protein olduğu düşünecek olursak trofoblast aktivasyonu, implantasyon ve plasenta gelişiminde anahtar olabileceği öngörülmüştür.

Endokanabinoidler üreme olaylarında önemli rol oynamaktadır. Plasenta gelişiminde sitotrofoblast apoptozisinde ve sinsisyal gelişimde önemli katkıları vardır. Bu katkılar özellikle MAPK yolları bazı önemli plasental proteinlerin transkripsiyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(48). Ayrıca CB reseptörüne bağlı mekanizma yoluyla ERK ½ yolunu destekleyerek trofoblastik invazyonların tetikleyicileri olduğu belirtilmiştir.CB2 aktivasyonu ile ilgili plasentada endokanabinoid sentez düzenledikleri ve CB sinyalleri

vasıtasıyla trofoblastları invazyonuna neden olduğu belirtilmiştir(49). Bazı çalışmalarda CB1 reseptörünün trofoblastik invazyonda MAPK sinyalindeki kalsiyum kanal aktivitesini değişikliğe uğratarak trofoboblast gelişimini olumsuz yönde etkilediği düşünülmüştür(50).Kanabinoid proteinleri gebelik ve doğum için özellikle endometrial fonksiyonu etkileyerek gebeliği tehlikeye soktuğu belirtilmiştir(51). Yapılan çalışmalarda esrar kullanımlarının endometriyum ve plasentada kanabinoid reseptör düzeyleri normal plasenta da ve endometriyumda daha yüksek olduğu belirtilmiş.Bunun sonucunda çevre faktörün, genetik yapının, metabolizmanın ve eleminasyonun kanabinoid ekspresyonunu etkileyebileceği kanısına varılmıştır(50).

Yapılan bir çalışmada endokanabinoid reseptörü 2 plasentadaki alkali fosfataz aktivitesinde koryonik gonodo tropin sekresyonunda leptin m-RNA seviyesinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle metobolik enzimlerin ekspresyonunu etkilediği ve trofoblastların morfolojik yapısına müdahale edebileceği belirtilmiştir(52). Çalışmamızın; preeklampsi grubunda desidual hücrelerde az sayıda pozitif CB2 ekspresyonu izlenirken, sitotrofoblast hücrelerinde ve sinsisyal düğümlerde ayrıca stromal hücrelerde CB2 ekspresyonu negatif olarak gözlenmiştir. Şiddetli preeklempsi plesanta previada CB2 protein yoğunluğunda herhangi bir artış gözlenmez iken bu etkinin hafif düzeydeki preeklampsi sonucuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Şiddetli preeaklampsi vakalarında trofoblastik invazyon artacağından Cb2 reseptöründe bu artışa paralel olabileceği ön görülmüştür(resim 12).

Plasenta previada ise trofoblastik invazyonun artış gösterdiği dikkate alınırsa (53) plesanta previa grubunda, desidua hücrelerinde, damar endotelinde ve bazı trofoblastlarda CB2 ekspresyonun artış gösterdiği ve bunun sebebi olarak da utero plasental akış yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmüştür(resim13).

Kanabinoid 2 proteini insanların ve hayvanların bağışıklık sistemi hücrelerinde,beyinde,spermde DNA metilasyonunun aktive ettiği belirtilmiştir.CB2 reseptörlerinin plasenta üzerindeki etkileri tam olarak görünmezken özellikle gelişimsel

olarak plasenta villuslarında lokalizasyon açısından genetiksel olduğu ve plasenta yapısını değişikliğe uğrattığı belirtilmiştir(54).

IUGR gösteren plasenta kesitlerinde CB2 ekspresiyonun stromal bölgede ve intervilöz aralıkta fibroblast ve lökosit hücrelerinde pozitif reaksiyon gösterirken; sinsisyal bölgedeki desidua hücrelerinde CB2 reseptörlerinin negatif ekspresyon gösterdiği görülmüştür. Buna göre genetik karaktere sahip CB2 reseptörünün embriyolojik gelişi ve plesantal gelişimi eksikliğe uğrattığı intrauterin büyüme geriliği gösteren plasentadaki bu hücrelerde gelişimsel yapıyı CB2'nin bozduğu düşünülmüştür(resim 14).

Endokanabinoidler ve her iki kanabinoid reseptörü, embriyonik gelişimin en erken aşamalarından blastosist olgunlaşmasının, oviduktal taşınmanın, implantasyonun ve hamileliğin sürdürülmesinin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir. Endokannabinoidin plazmatik seviyelerinin normal gebelik sırasında dalgalandığı ve desidual hücre ölümünü indüklediği ve normal plasenta gelişimini bozduğu bulunmuştur. Trofoblast hücre farklılaşması sırasında endokannabinoid sinyal moleküllerinin etkisi bulunmuştur. CB1 reseptöründeki değişiklik, hatalı plasentasyon ve fetal gelişimle sonuçlanan trofoblast hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve invazivliği inhibe ettiği gösterilmiştir(55).

7. SONUÇ

Plasental gelişim döneminde gebeliğe ait gelişen anormaliklerde preaklampsi,IUGR plasenta previa anomaliliklerinde endokanabinoid reseptör sinyalleri desidua gelişimi trofoblast farklılaşmasını etkileyen önemli düzenleyiciler olduğu görülmüştür. Preeklamptik desiduada yüksek CB1 ekspresyonu desidual hücrelerin çekirdeklerinde pozitif gözlenmesi, desidual hücre farklılaşmasını invasyonuna sebebiyet vererek apoptotik etkinin artmasına neden olmuştur. Desidual süreçte görülen bu anormalikler düşüklere, fotal büyüme geriliğiyle beraber preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarına yatkınlığı artırabileceği düşünülmüştür.CB1 ekspresyonunda değişiklik trofoblastik invazyonu bozabildiği gibi preeklampsinin patogenizisinde rol oynayabilir. Plesenta previa gelişiminde sinsisyal düğümlerin bulunduğu alanlarda ve vasküler endotel hücrelerinde CB1 ekspresyonunun belirgin olması, hücre bağlantı komplekslerindeki geçişlerde ve anjiyo genetik etkili gelişmesinde CB1 reseptörünün önemli olabileceği ve plasentada anormal plesental gelişimi indükleyebileceği düşünülmüştür.

Preeklamsi grubundaki CB2 ekspresyonu incelendiğinde; desidual hücrelerin daha çok etkilendiğini ve bu hücrelerden sinyalizasyonun etkili olarak hücre apoptozisine yönelik göründüğü şiddetli preeaklamsi tablosunda, bu durumun daha fazla artacağı öngörülmekle birlikte Cb2 reseptörünün trofoblast farklılaşmasında ve invazyonunda etkisinin olduğu düşünülebilir.

Plasenta previa grubunda desidua hücrelerinin hem nukleus hemde stoplazmasında ayrıca kök villusların içinde yer alan damar endotelinde Cb2 ekspresyonun artış göstermesi hücre apoptotik gelişimini indüklerken damar gelişiminde anormal değişime neden olabileceği görülmüştür. Ayrıca plasenta previa da gelişen şiddetli kanamanın endokanabinoid reseptörlerin bağlı olabileceği öngörülmüştür.

IUGR gösteren plasentaya ait CB2 incelemesinde villuslarda stromal bölge içerisindeki bazı lökosit hücreleri ve fibroblastlarda CB2 ekspresyonunun belirgin olması anormal plasental gelişimine işaret etmekle birlikte villus gelişimini değişikliğe uğratabileceği ve desidua gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu yüzden gerek CB1 gerek CB2 etkisini anlamak için daha yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.IUGR da plasentalarda özellikle villusların inflamasyon alanlarında CB1 pozitif reaksiyonu anormal gelişimine etki edeceği düşünülmüştür.CB2 reseptörlerinin immün aktivitesi incelendiğinde desidua hücrelerde pozitif reaksiyon gösterdiği desidual gelişimi indüklediği trofoblastik invazyonu etkileyebileceği öngörülmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Duley, L., The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol, 2009. 33(3): p. 130-7.
2. Högberg, U., The World Health Report 2005: "Make every mother and child count" - Including Africans. Scandinavian journal of public health, 2005. 33: p. 409-11.
3. Akalin, A. and S. Sahin, Preeklampsi: Tanı ve Hemşirelik Yönetiminde Güncel Yaklaşımlar Preeclampsia: Current Approaches to Diagnosis and Nursing Management. 2019.
4. Teran, E., A. Calle, and C. Escudero, Endothelial dysfunction and preeclampsia. Am J Hypertens, 2007. 20(9): p. 1026-7; author reply 1027.
5. Ishac, E.J., et al., Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. Br J Pharmacol, 1996. 118(8): p. 2023-8.
6. Godlewski, G., et al., Inhibitor of fatty acid amide hydrolase normalizes cardiovascular function in hypertension without adverse metabolic effects. Chem Biol, 2010. 17(11): p. 1256-66.
7. Handwerger, S. and M. Freemark, The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. 13(4): p. 343-56.
8. Yetter, J.F., 3rd, Examination of the placenta. Am Fam Physician, 1998. 57(5): p. 1045-54.
9. Sadler, T.W., & Langman, J., Langman's medical embryology. 12th ed. ed. 2012, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
10. Moore, K.L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G., The developing human: Clinically oriented embryology. 6th ed. ed. 2008, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.

11. Schoolcraft, W.B., et al., Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. Fertil Steril, 1999. 72(4): p. 604-9.
12. Baergen, R., Manual of Pathology of the Human Placenta. 2011.
13. Rizzo, D.C., Fundamentals of Anatomy and Physiology. 4th ed. ed. 2015, Florence, AL: Cengage Learning.
14. Balaban, B., D. Sakkas, and D.K. Gardner, Laboratory procedures for human in vitro fertilization. Semin Reprod Med, 2014. 32(4): p. 272-82.
15. Early Development. 24.11.2020]; Available from: https://www.apsubiology.org/anatomy/2020/2020_Exam_Reviews/Exam_5/CH28_Early_Development.htm.
16. Koestenbauer, S., et al., Embryonic stem cells: similarities and differences between human and murine embryonic stem cells. Am J Reprod Immunol, 2006. 55(3): p. 169-80.
17. Ross, M.H., & Pawlina, W. , Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology. 7th ed. ed. 2006, Baltimore, MD: Lippincott Wiliams & Wilkins.
18. Elaine N. Marieb, K.N.H., Human Anatomy & Physiology. 11th edition ed. 2019: Pearson.
19. Ernst, L., et al., Color Atlas of Human Fetal and Neonatal Histology. 2019.
20. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol, 2013. 122(5): p. 1122-31.
21. Rutherford, J.N., Fetal signaling through placental structure and endocrine function: illustrations and implications from a nonhuman primate model. Am J Hum Biol, 2009. 21(6): p. 745-53.
22. Griffiths, S. and J. Campbell, Placental structure, function and drug transfer. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 2014. 15.

23. Guttmacher, A.E., Y.T. Maddox, and C.Y. Spong, The Human Placenta Project: Placental structure, development, and function in real time. Placenta, 2014. 35(5): p. 303-304.
24. Carter, A.M., Regulation of maternal placental blood flow: A review. Placenta, 1999. 20: p. 271-291.
25. Duncan, S.L. and B.V. Lewis, Maternal placental and myometrial blood flow in the pregnant rabbit. J Physiol, 1969. 202(2): p. 471-81.
26. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2000. 183(1): p. S1-s22.
27. Lubchenco, L.O., et al., INTRAUTERINE GROWTH AS ESTIMATED FROM LIVEBORN BIRTH-WEIGHT DATA AT 24 TO 42 WEEKS OF GESTATION. Pediatrics, 1963. 32: p. 793-800.
28. Divon, M.Y., et al., Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1986. 155(6): p. 1197-1201.
29. Doubilet, P.M. and C.B. Benson, Fetal growth disturbances. Seminars in Roentgenology, 1990. 25(4): p. 309-316.
30. Seeds, J.W., Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. Obstet Gynecol, 1984. 64(3): p. 303-10.
31. Lugo, G. and G. Cassady, Intrauterine growth retardation. Clinicopathologic findings in 233 consecutive infants. Am J Obstet Gynecol, 1971. 109(4): p. 615-22.
32. Simon, N.V., et al., Effect of the pretest probability of intrauterine growth retardation on the predictiveness of sonographic estimated fetal weight in detecting IUGR: a clinical application of Bayes' theorem. J Clin Ultrasound, 1990. 18(3): p. 145-53.
33. Christianson, R.E., Studies on blood pressure during pregnancy. I. Influence of parity and age. Am J Obstet Gynecol, 1976. 125(4): p. 509-13.

34. Devane, W.A., et al., A novel probe for the cannabinoid receptor. Journal of Medicinal Chemistry, 1992. 35(11): p. 2065-2069.
35. Gilbert, T.T., et al., Obstetric admissions to the intensive care unit: outcomes and severity of illness. Obstetrics & Gynecology, 2003. 102(5, Part 1): p. 897-903.
36. Crane, J.M., et al., Neonatal outcomes with placenta previa. Obstet Gynecol, 1999. 93(4): p. 541-4.
37. Martin, J.A., et al., Births: final data for 2002. Natl Vital Stat Rep, 2003. 52(10): p. 1-113.
38. Cinar, R. and O. Gunduz Cinar, Kannabinoid Tip 1 Reseptör (CB 1) ve Terapötik Yaklaşımlara Genel Bakış-I. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences, 2011.
39. Gulyas, A.I., et al., Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. Eur J Neurosci, 2004. 20(2): p. 441-58.
40. Bonz, A., et al., Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle. J Cardiovasc Pharmacol, 2003. 41(4): p. 657-64.
41. Aplin, J.D., et al., Tracking placental development in health and disease. Nat Rev Endocrinol, 2020. 16(9): p. 479-494.
42. Ridder, A., et al., Preeclampsia: The Relationship between Uterine Artery Blood Flow and Trophoblast Function. Int J Mol Sci, 2019. 20(13).
43. Silver, R., Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. Obstetrics and gynecology, 2015. 126.
44. Khajuria, R. and M. Sharma, Histopathology of placenta in intrauterine growth restriction (IUGR). International Journal of Research in Medical Sciences, 2019. 7: p. 889.
45. Fügedi, G., et al., Increased placental expression of cannabinoid receptor 1 in preeclampsia: an observational study. BMC Pregnancy Childbirth, 2014. 14: p. 395.

46. Aban, C., et al., Differential expression of endocannabinoid system in normal and preeclamptic placentas: effects on nitric oxide synthesis. Placenta, 2013. 34(1): p. 67-74.
47. Moghadam, K.K., et al., Cannabinoid receptor I activation markedly inhibits human decidualization. Mol Cell Endocrinol, 2005. 229(1-2): p. 65-74.
48. Costa, M.A., et al., The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol dysregulates the synthesis of proteins by the human syncytiotrophoblast. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 2016. 1861(3): p. 205-212.
49. Coya, R., et al., Progesterone and human placental lactogen inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. Gynecol Endocrinol, 2005. 21(1): p. 27-32.
50. Helliwell, R.J., et al., Characterization of the endocannabinoid system in early human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(10): p. 5168-74.
51. Gonsiorek, W., et al., Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide. Mol Pharmacol, 2000. 57(5): p. 1045-50.
52. Costa, M.A., et al., 2-Arachidonoylglycerol impairs human cytotrophoblast cells syncytialization: Influence of endocannabinoid signalling in placental development. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015. 399: p. 386-394.
53. Bariani, M., Domínguez Rubio, A., Cella, M., Burdet, J., Franchi, A., & Aisemberg, J. (2015). Role of the endocannabinoid system in the mechanisms involved in the LPS-induced preterm labor, REPRODUCTION, 150(6), 463-472.
54. Innocenzi, E., et al., Paternal activation of CB2 cannabinoid receptor impairs placental and embryonic growth via an epigenetic mechanism. Scientific Reports, 2019. 9.
55. Fonseca, B., et al., The Endocannabinoid System in the Postimplantation Period: A Role during Decidualization and Placentation. International journal of endocrinology, 2013. 2013: p. 510540.

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	şehmus	**Soyadı**	KAPLAN
Doğum Yeri	GERCÜŞ	**Doğum Tarihi**	23.10.1989
Uyruğu	T.C	**Tel**	+90 531 656 93 79
E-posta	sehmus.kaplan721@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2018 – halen
Lisans	Yüzüncü Yıl Üniverstesi/ Sağlık Yükesek Okulu /Hemşirelik Bölümü	2014
Lise	Siirt lisesi	2009

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
hemşirelik	Farabim özel hastanesi	1 yıl
hemşirelik	Sağlık bakanlığı	5 yıl

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	68.75 (2018/Ekim)							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2018/ilkbahar)	70,62112	63,12376	51,54367
(Diğer) Puanı			

10.EKLER

10.1. Etik kurul onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DICLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

68

KARAR

Prof. Dr. Engin DEVECİ, Yüksek Lisans Öğrencisi Şehmus KAPLAN, Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Arş. Gör. Fırat AŞIR isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Plasenta previa, IUGR ve Preeklemsi Placentalarda kanabinoid reseptörü 1 ve 2 ekspresyonunun immüno-histokimyasal değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Immunohistochemical evaluation of cannabinoid receptor 1 and 2 expression in placentas previa, IUGR and preeclampsia" planned by Engin DEVECİ, Şehmus KAPLAN, Elif AĞAÇAYAK, Fırat AŞIR has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 06.02.2020	Saat (Hour): 14:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Meral ERDİNÇ	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
2	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
3	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
4	Prof. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
5	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
8	Doç. Dr.	Mehmet Güli ÇETİNÇAKMAK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
10	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Gülay AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

10.2. Gönüllü onay formu

Sizi **Prof.Dr.Engin DEVECİ**, Yüksek Lisans öğrencisi **Şehmus KAPLAN** tarafından yürütülen **'İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR), Plasenta Previa ve Preeklamsi'de Kanabinoid-1 Reseptörü ve Kanabinoid-2 Reseptörü'nün İmmünohistokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi'** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmada doğum esnasında bebekten sonra doğan ve normalde atılan plasentanın incelemesi yapılacaktır. Bu araştırmanın amacı gebeliktepreaklampsi, rahim içi gelişim geriliği ve plasenta previa'nın sebebine ve tedavisine ışık tutacak bir çalışma olmasını umut ediyoruz. Araştırmaya sizin dışınızda 39 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Bu formu onaylamanız sonrası, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **saklı tutulacaktır**: ancak verileriniz yayın amacıyla kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece izninize bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için '' ortak katılımcı havuzuna'' aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya daha sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya sehmus.kaplan721@gmail.com e-posta adresi ve **+90 531 656 9379**numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın benimle sözlü iletişime geçen sayın **Şehmus KAPLAN** araştırmasına katılmayı kabul ediyorum.

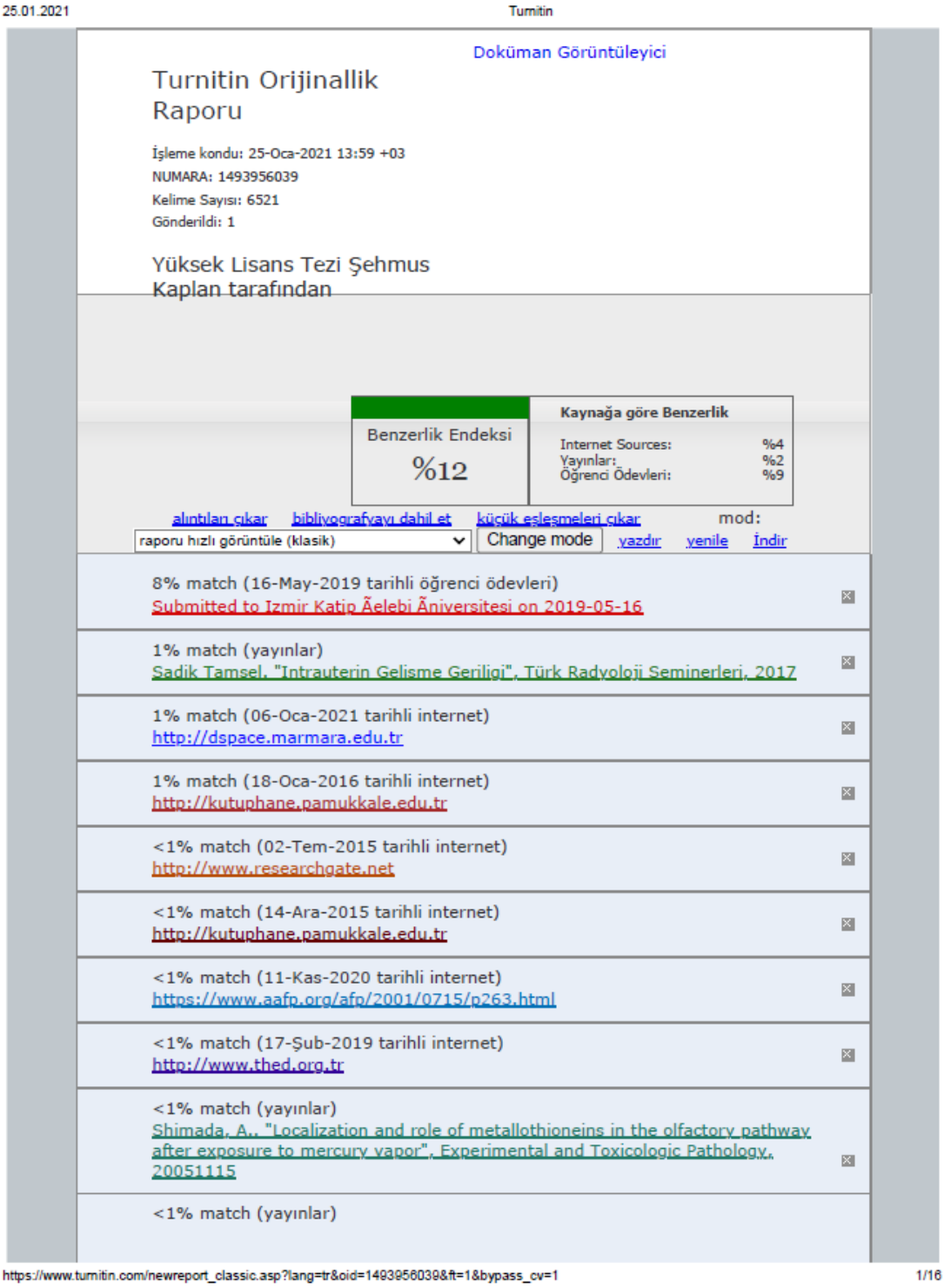
İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı		**Görüşme tanığı**	
Adı-soyadı	:	Adı-soyadı	:
Adres	:	Adres	:
Tel	:	Tel	:
İmza	:	İmza	:
Tarih	:	Tarih	:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı-soyadı	:
Adres	:
Tel	:
İmza	:
Tarih	:

11.ORİJİNALLİK RAPORU



25.01.2021 Turnitin

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 25-Oca-2021 13:59 +03
NUMARA: 1493956039
Kelime Sayısı: 6521
Gönderildi: 1

Yüksek Lisans Tezi Şehmus Kaplan tarafından

Benzerlik Endeksi %12

Kaynağa göre Benzerlik
Internet Sources: %4
Yayınlar: %2
Öğrenci Ödevleri: %9

alıntıları çıkar | bibliyografyayı dahil et | küçük eşleşmeleri çıkar | mod: raporu hızlı görüntüle (klasik) | Change mode | yazdır | yenile | İndir

8% match (16-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)
Submitted to Izmir Katip Ãelebi Ãniversitesi on 2019-05-16

1% match (yayınlar)
Sadik Tamsel, "Intrauterin Gelisme Geriligi", Türk Radyoloji Seminerleri, 2017

1% match (06-Oca-2021 tarihli internet)
http://dspace.marmara.edu.tr

1% match (18-Oca-2016 tarihli internet)
http://kutuphane.pamukkale.edu.tr

<1% match (02-Tem-2015 tarihli internet)
http://www.researchgate.net

<1% match (14-Ara-2015 tarihli internet)
http://kutuphane.pamukkale.edu.tr

<1% match (11-Kas-2020 tarihli internet)
https://www.aafp.org/afp/2001/0715/p263.html

<1% match (17-Şub-2019 tarihli internet)
http://www.thed.org.tr

<1% match (yayınlar)
Shimada, A., "Localization and role of metallothioneins in the olfactory pathway after exposure to mercury vapor", Experimental and Toxicologic Pathology, 20051115

<1% match (yayınlar)

https://www.turnitin.com/newreport_classic.asp?lang=tr&oid=1493956039&ft=1&bypass_cv=1 1/16