TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NORMAL VE PREEKLAMPSİLİ GEBELİKLERDE İNSAN PLASENTA DOKUSUNDAKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Dr. Mahmut Serhan AKKUŞ

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Oya EVİRGEN

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NORMAL VE PREEKLAMPSİLİ GEBELİKLERDE İNSAN PLASENTA DOKUSUNDAKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Dr. Mahmut Serhan AKKUŞ

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Oya EVİRGEN

ANKARA
2009

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan;
Normal ve Preeklampsili Gebeliklerde İnsan Plasenta Dokusundaki Yapısal Değişikliklerin İncelenmesi başlıklı Dr. Mahmut Serhan AKKUŞ'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: \ \

Prof. Dr. Canan AKBAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Belgin CAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji A.D.
Üye

Doç. Dr. Oya EVİRGEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji A.D.
Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Preeklampsi, modern bilimsel tıpta çözüm bekleyen önemli konulardan biridir. Günümüzde bir yandan preeklampsinin etiyoloji ve patogenezini aydınlatarak kür sağlayacak tedavilerin geliştirilmesi diğer yandan da hastalığın, klinik belirtileri ortaya çıkmadan fark edilip önlenmesine yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Dünyadaki tüm gebeliklerin yaklaşık %5 kadarında görülen preeklampsi obstetrikte enfeksiyonlar ve hemoraji ile birlikte maternal mortalitenin en sık üç sebebinden biridir. Preeklampsi, fötus mortalite ve morbiditesinin de önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Preeklampsi gelişiminin, plasentanın gelişim, yapı ve işlevlerindeki çeşitli patolojilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu tıpta uzmanlık tezi çalışmasında, preeklampsi tanısı konmuş gebelerden elde edilen plasentalar incelenerek, bu plasentaların mikroskobik yapı düzeyinde sağlıklı gebelerden elde edilen plasentalardan ne gibi farklılıklar gösterdiği araştırılmıştır.

Tıpta uzmanlık tezi çalışmalarım sırasında bana her konuda yardımcı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Oya Evirgen'e vermiş olduğu emekten dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda kullanılan materyalin temininde yardımlarını esirgemeyen fakültemiz Kadın-Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ruşen Aytaç'a ve asistanlarına, preparatların değerlendirilmesindeki katkılarından ötürü fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Aylin Okçu Heper'e ve tez çalışmamda başvurduğumuz istatistiksel analizi gerçekleştiren Biyoistatistik Anabilim Dalından Sayın Can Ateş'e teşekkürlerimi sunarım.

Gerek tez çalışmalarım gerekse uzmanlık eğitimim boyunca destek ve anlayışlarıyla bana yardımcı olan değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Canan Akbay'a teşekkür ederim.

Karşılaştığım güçlükleri aşmamda bana önemli yardımları olan fakültemizin değerli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Atilla Soykan'a teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde emeği geçen kıymetli hocalarım, Prof. Dr. Cengiz Güven, Prof. Dr. Nurşen Saraç, Prof. Dr. Yüksel Saran, Prof. Dr. Esra Erdemli, Prof. Dr. Alp Can, Prof. Dr. Belgin Can ve Prof. Dr. Bizden Sabuncuoğlu'na teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sırasında birçok yönden örnek aldığım ve bana yararları dokunan arkadaşlarım Uzman Dr. İ. Sinan Özkavukçu, Uzman Dr. Serçin Karahüseyinoğlu, Uzman Dr. Özgür Çınar ve Uzman Dr. Tuğba Zeyrek'e, ayrıca mesai arkadaşlarım Dr. Ayşe Köse Sargın, Dr. Hande İlkay, Dr. İpek Tanyıldızı ve Dr. Ferda Topal'a teşekkürlerimi sunarım.

Başta Remzi Ata olmak üzere anabilim dalı çalışanlarımız, Erdoğan Çalışkan, Hüseyin Solmaz, Kerim Dilbaz, Nezihe Akçakaya ve İlkay Bektaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca değerli kardeşim Uzman Eczacı Şeyda Akkuş'a ve beni bu günlere getiren, iyi kötü her günümde yanımda olan çok kıymetli annem Keramet Yılmazoğlu'na teşekkür ederim.

Dr. M. Serhan AKKUŞ
Şubat 2009 - Ankara

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay i
Önsöz ii
İçindekiler iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini iv
Şekiller Dizini v
Tablolar Dizini xi
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. Plasenta 2
2.2. Preeklampsi 32
2.3. Preeklampside Plasenta 43
3.GEREÇ ve YÖNTEM 49
3.1. Işık Mikroskobik Değerlendirme için Yapılan Çalışmalar 49
3.2. Elektron Mikroskobik Doku Takibi için Yapılan Çalışmalar 55
3.3. İstatistiksel Değerlendirme için Yapılan Çalışmalar 56
4. BULGULAR 58
4.1. Çalışma ve Kontrol Grubunda Hasta, Gebe, Gebelik, Gebelik Sonucu ve Plasenta ile İlgili Bulgular 58
4.2. İstatiksel Bulgular 62
4.3. Hematoksilen-Eozin Yöntemi ile Boyanan Kesitlerde Saptanan Bulgular 62
4.4. Periyodik Asit - Schiff ve Masson'un Trikrom Yöntemi ile Boyanan Kesitlerde Saptanan Bulgular 76
4.5. Yarı İnce Kesitlerden Elde Edilen Bulgular 79
5.TARTIŞMA 81
6.SONUÇLAR 85
ÖZET 86
SUMMARY 87
KAYNAKLAR 88
EKLER 91
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu **91**
Ek-2: Plasenta Değerlendirme Formu **92**
Ek-3: A.Ü.T.F. Etik Kurul Onay Raporu **93**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EVT : Ekstravillöz trofoblast

GER : Granüllü endoplazma retikulumu

H.E. : Hematoksilen–Eozin Histolojik Boyası

K hücreleri: Körnchenzellen hücreleri (Endometrial doğal öldürücü(natural killer) hücreler)

mm : Milimetre

MMP : Matriks metalloproteinaz

Pc : Postkoital

sFlt-1 : Çözünür fms benzeri tirozin kinaz 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1)

µm : Mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1.1. Primer villus kesiti(A), Sekonder villus kesiti(B), Tersiyer villus kesiti(C), şematik çizimler (Langman Medikal Embriyoloji, Türkçe Çevirisi, 2005)

Şekil 2.1.2.1. Bir terminal villusun TEM fotoğrafı, Ok: Vaskülosinsityal membran C:Fötal kapillerler, x1350 (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.2.2. A: İki komşu villusu birbirine bağlayan sinsityal köprünün TEM görüntüsü, x1500; B: Sinsityal köprünün SEM görüntüsü x890, (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.2.3. Hofbauer hücresinin TEM fotoğrafı, x5300; H: Stromal boşluk içindeki Hofbauer hücresi, Oklar: Retikülüm hücrelerinin sitoplazma uzantıları (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.2.4. Vakuollü tip Hofbauer Hücresinin TEM fotoğrafı, x1000; (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.3.1. Olgun plasenta villus ağacında bulunan çeşitli villus türlerinin kesitlerinin çizimleri (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.3.2. Dondurma kırma metodu ile elde edilen immatur intermediyer villusun scanning elektron mikroskobu fotoğrafı, stroma kanalları gözlenmektedir, x1050 (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.3.3. Bir matür intermediyer villusun ve onun dallarını oluşturan terminal villusların şematik çizimi, (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.4.1. Plasenta Villuslarındaki Fötal Vaskülarizasyon; A: Villus ağacındaki büyük bir kök villusun şematik şekli. ChP: Koryon plağı, BP: Bazal plak, T: Trunkus, I, II, III, IV: İlk dört koryon ramusu B: Villus ağacının periferik dalları C: Kök villus, matür intermediyer villus ve birkaç terminal villus şeklinde devam eden bir villus ağacındaki fötal vasküler dallanma (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.5.1. İnsan plasentasının şematik çizimi; cc:hücre sütunları, ci:hücre adaları, cp:koryon plağı, cl:koryon leve, s:septa, bp:bazal plak, ua:uteroplasental arter, uv:uteroplasental ven (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.5.2. Desidual hücre kümesinin H.E. fotoğrafı, x300 (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.5.3. Hücre adasına tutunmuş fibrinoid plağı, fotoğrafın sağ tarafında fibrin-tip fibrinoid gözlenmektedir, sol tarafında ise birkaç ekstravillöz trofoblast hücresinin içine gömüldüğü matriks-tip fibrinoid gözlenmektedir, x400, toluidin boyası (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.5.4. Miadında olgun plasenta; CP: Koryon plağı, BP: Bazal plak, IVS: İntervillöz boşluk, M: Miyometriyum, CL: Koryon leve, A: Amniyon zarı, MZ: Marjinal zon. (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.1.7.1.. İnsan Gebeliğinde İnterstisyel ve Endovasküler Trofoblast İnvaz-yonunun Şematik Çizimi (Pathology of the Human Placenta, 2006**)**

Şekil 2.3.1. Preeklampsili bir hastanın desidual spiral arteriyolünde atherosis (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.3.2. Preeklampsili plasentalarda santral infarkt, (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.3.3. Preeklampsili plasentada santral infarkt, (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Şekil 2.3.4. Sağlıklı term gebelikte plasental villus;Cap: Villus Kapilleri, E: Endotel hücresi, ok başı: bazal membran, (Brunori ve ark., 2005)

Şekil 2.3.5. Preeklampsili bir gebelikte plasental villus, CAP: Villus kapilleri, Kalın oklar: İncelmiş, nekroza uğramış, mikrovillusları azalmış sinsityotrofoblast tabakası, ince ok: dilate endoplazma retikulumu, * işareti: vakuol, ok başı: incelmiş endotel tabakası, B: Trofoblastik Blep, (Brunori ve ark., 2005)

Şekil 4.1.1. Preeklampsi Vakası, İki loblu plasenta, Maternal yüz, sarı-beyaz renkte infarkt bölgeleri(oklar), göbek kordonu(yıldız işareti)

Şekil 4.1.2. Preeklampsi Vakası, İki loblu plasenta, Koryoamniyonik membranla kaplı fötal yüz, Ana koryonik damarlar(ok işaretleri), göbek kordonu(yıldız işareti)

Şekil 4.1.3. Preeklampsi Vakası, Plasenta maternal yüzü, tam kat örnekler alınırken yapılan kesiler

Şekil 4.3.1. Preeklampsi Vaka 2, Santral Örnek, Koriyoamniyon membranıyla villuslar arasında ödem (yıldız işaretleri), Amniyon epitelinde squamoz metaplazi(oklar) ,x50 H.E.

Şekil 4.3.2. Preeklampsi Vaka 2, Santral Örnek, Plasentanın maternal yüzünde desiduada hemoraji alanı(yıldız işaretleri), desidua(Des), İntervillöz boşluklar(İVB), terminal villuslar(asteriks işareti), x50, H.E.

Şekil 4.3.3. Preeklampsi, Vaka 3, Santral Örnek, Plasentanın maternal yüzünde infarkt alanları(asteriks işaretleri), infarkt alanları etrafında fibrin birikimi(ok işaretleri), plasentanın maternal yüzü(MY), x50, H.E.

Şekil 4.3.4 Preeklampsi Vaka 1, Santral Plasenta Örneği, Perivillöz fibrin birikimi(ok işaretleri), Sinsityal düğümler(yıldız işaretleri), x200, H.E.

Şekil 4.3.5. Preeklampsi Vaka 4, Santral Örnek, sol taraftaki intervillöz boşluklar ile kıyaslandığında sağ tarafta genişlemiş olarak gözlenen intervillöz boşluklar(yıldız işaretleri), x50, H.E.

Şekil 4.3.6. Preeklampsi Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, kök villus(KV), fötal damarlarda konjesyon (ok işaretleri), Perivillöz fibrin birikimi (asteriks işaretleri),intervillöz boşluklar(İVB), sinsityal düğüm(ok başı), x50, H.E.

Şekil 4.3.7. Preeklampsi Vaka 2, Santral Plasenta Kesiti, Kök villuslar(KV), fötal arter duvarında(tunika medya)kalınlaşma(ince oklar), kök villusta fötal arterde vazospazm(kalın ok), bazı kök villus fötal damarlarında konjesyon (asteriks işareti ,Perivillöz fibrin(yıldız işareti), x100, H.E.

Şekil 4.3.8. Preeklampsi Vaka 2, Santral Plasenta Kesiti, Artmış sinsityal düğüm sayısı(yıldız işaretleri), x200, H.E.

Şekil 4.3.9. Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta kesiti, Desiduada spiral arteriyol duvarında fibrinoid dejenerasyon, duvar kalınlaşması ve buna bağlı lümen obliterasyonu (kalın ok), Desiduada hemosiderin yüklü makrofajlar(asteriks işaretleri) ve lenfositler(ince ok işaretleri), x400, H.E.

Şekil 4.3.10. Preeklampsi Vaka 1, Periferik plasenta kesiti, koryon villuslarında infarkt alanları(yıldız işaretleri), fötal damarlar(asteriks işaretleri), x50, H.E.

Şekil 4.3.11. Preeklampsi Vaka 1, Periferik plasenta kesiti, Koryon villuslarını oblitere etmiş perivillöz fibrin(yıldız işaretleri),İntervillöz boşluklar(İVB), x100, H.E.

Şekil 4.3.12. Preeklampsi Vaka 5, Periferik plasenta örneği, kalsifikasyon odakları(kalın oklar), sinsityal düğümler(ince oklar), intervillöz boşluklar(İVB)

maternal kan hücreleri (asteriks işaretleri), fötal kan hücreleri(yıldız işaretleri),x200, H.E

Şekil 4.3.13. Preeklampsi Vaka 4, Periferik Plasenta Örneği, Sinsityal düğüm sayısında artma(Ok işaretleri), terminal villuslar(yıldız işaretleri), İntervillöz boşluklar(İVB), x200, H.E.

Şekil 4.3.14. Preeklampsi Vaka 1, Periferik Plasenta Örneği, Koryon villusları ile desidua arasında yer yer kalsifikasyon odakları(ok işaretleri), desiduada maternal damar(yıldız işareti), İntervillöz boşluk(İVB), x100, H.E.

Şekil 4.3.15. Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Kesiti, Desiduada ven duvarında fibrin birikimi(ok işaretleri), x400, H.E.

Şekil 4.3.16. Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Kesiti, Desiduada spiral arteriyol damar duvarında ödem mevcut(yıldız işaretleri), damar etrafında fibrin birikimi(ok işaretleri) izlenmekte, x400, H.E.

Şekil 4.3.17. Kontrol Vakası 5, Periferik Plasenta Örneği, koryon villuslarında infarkt(yıldız işaretleri), infarkt alanlarında kalsifikasyon odakları(ok işaretleri), x25, H.E.

Şekil 4.3.18. Kontrol Vakası 4, Periferik plasenta kesiti, Perivillöz fibrin birikimi(ok işaretleri), İntervillöz boşluk(İVB), x100, H.E.

Şekil 4.3.19. Kontrol Vakası 5, Periferik Plasenta Kesiti, Fötal villus damarlarında konjesyon (ok işaretleri), x100, H.E.

Şekil 4.3.20. Kontrol Vakası 2, Periferik plasenta kesit, sinsityal düğümler (ok işaretleri), İntervillöz boşluklar(İVB), x200, H.E.

Şekil 4.3.21. Kontrol Vakası 4, Periferik Plasenta, Sinsityal köprüler(oklar), x400, H.E.

Şekil 4.3.22. Kontrol Vakası 5, Santral Plasenta Örneği, Kalsifikasyon odakları(Ok işaretleri), x50, H.E

Şekil 4.3.23. A, Kontrol Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, Sağlıklı spiral arteriyol(ok), x200, H.E.; B,Kontrol Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, Sağlıklı spiral arteriyoller(oklar), H.E.

Şekil 4.4.1.A, Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, x400, PAS, Kalınlaşmış trofoblast bazal membranları(oklar), fötal kılcal damarlar(yıldız işaretleri);

B, Kontrol Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, x400, PAS, Normal kalınlıkta, sağlıklı vaskülosinsityal bazal membranlar(ok işaretleri), perivillöz fibrinoid(ok işaretleri)

Şekil 4.4.2. Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Kesiti, fötal kapillerler, trofoblast ve endotel bazal membranı içeren terminal villuslar(ince ok işaretleri), kök villus dalları(kalın ok işaretleri),PAS pozitif boyanan perivillöz ve intervillöz fibrin(yıldız işaretleri) x200, PAS

Şekil 4.4.3. Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, hipovasküler ve dejenere Koryon villusları (yıldız işaretleri),Perivillöz ve intervillöz fibrin birikimi(kalın oklar), Fötal damarlarda konjesyon (asteriks işaretleri), İntervillöz boşluklar(İVB), Sağlıklı koryon villusları(ince oklar), x200, Masson'un Trikrom Yöntemi

Şekil 4.4.4. Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, Kök villus stroması(KVS), İntervillöz boşluklar(İVB), Fötal damarlarda konjesyon(yıldız işaretleri), Sinsityal düğümler(asteriks işatretleri), Kök villus yüzeyinde sinsityotrofoblast(ok işareti), x400, Masson'un Trikrom Histolojik Boyama Yöntemi

Şekil 4.4.5. Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Örneği, Koryon villuslarında infarkt ve dejenerasyon(yıldız işaretleri), Terminal villuslar(ince oklar), kök villus kesiti(kalın ok), maternal kan hücreleri(asteriks işareti), fötal damarlarda konjesyon (ok başları),İntervillöz boşluklar(İVB), x100, Masson'un Trikrom Yöntemi

Şekil 4.4.6. Kontrol Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, İntervillöz boşluklar(İVB), Kök villus dalının mezanşimal stroması(KVDS), Fötal damarlar(yıldız işaretleri), Sinsityal düğümler(asteriks işaretleri), Maternal kan(ok başları), x200, Masson'un Trikrom Yöntemi

Şekil 4.5.1. Preeklampsi Vaka 2, Periferik plasenta kesiti,İntervillöz boşluklar(İVB), Artmış intravillöz ve perivillöz fibrin (kalın oklar),Sinsityal körüler(ince oklar), Sinsityal düğümler (yıldız işaretleri), x200, toluidin mavisi

Şekil 4.5.2.A: Kontrol Vaka 2, Periferik plasenta kesiti, Terminal villus kesiti(TV), İntervillöz boşluklar(İVB), sağlıklı, normal sayıda mikrovillus içeren sinsityotrofoblast yüzeyi(Oklar **B:** Preeklampsi Vaka 2, Santral Plasenta Örneği, İntervillöz boşluklar(İVB), Terminal villus kesiti(TV), Terminal villusta sinsityotrofoblast apikal yüzünde mikrovilluslarda azalma ve kayıp(kalın oklar), fötal kan hücreleriyle dolu villus kılcal damarları(yıldız işaretleri), villus kılcal

damarlarının endotel hücre çekirdekleri(ince oklar), Sinsityal düğüm(asteriks işareti), toluidin mavisi, x1000

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.5.1. İlk trimestır ve termde desiduada bulunan hücre tipleri ve yaklaşık görülme oranları

Tablo 2.2.3.1. Hafif-orta şiddette preeklampsi ile ağır-şiddetli preeklampsinin karşılaştırılması

Tablo 4.1.1. Preeklampsili Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Vakalarında Hasta ve Gebe Bilgileri

Tablo 4.1.2. Preeklampsi ve Kontrol Vakalarında Plasenta ile İlgili Bulgular

Tablo 4.1.3. Preeklampsili Çalışma Grubunda ve Kontrol Grubunda Gebelik ve Gebelik Sonucu ile İlgili Bilgiler

Tablo 4.2.1. Preeklampsi ve Kontrol Grubu Plasentaların Santral ve Periferik Örneklerinde Sinsityal Düğüm ve Terminal Villus Sayıları

1.GİRİŞ

Preeklampsi, dünyada, tüm gebeliklerin yaklaşık %5 kadarında görülen, maternal ve fötal, mortalite ve morbiditenin başta gelen sebeplerinden biri olan önemli bir hastalıktır. Plasenta, gebelik boyunca anne ve fötus arasında fizyolojik değiş-tokuşun gerçekleştiği, metabolik sentez ve endokrin salgı yapan fötomaternal bir organdır. Preeklampsi gelişiminin temelde plasental dokunun embriyolojik gelişimindeki, histolojik yapısındaki ve işlevlerindeki çeşitli patolojilere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu morfolojik çalışmada, preeklampsi tanısı konmuş gebe kadınlardan elde edilen plasentaların santral ve periferik bölgeleri mikroskobik yapı düzeyinde incelenerek, gebeliği süresince herhangi bir komplikasyon olmayan sağlıklı kadınlardan elde edilen plasentalar ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plasenta

2.1.1. Plasentanın Gelişimi: Burada plasentanın gelişim aşamaları postkoital 70. güne kadar Carnegie evrelemesiyle, gebeliğin daha sonraki dönemlerinde ise ay ay incelenecektir.

Postkoitus (pc) 1.gün, Carnegie evre birdir. Bu evrede 0.1mm çaplı bir döllenmiş hücre, zigot bulunur. Pc 2.gün Carnegie evre 2a'dır; bu evrede embriyo, 0,1-0,2mm çaplıdır ve 2 ila 4 blastomerden oluşur. Pc 3.gün, Carnegie evre 2b'dir; bu evrede embriyo 4 ila 16 adet blastomerden oluşur. Bu evre morula evresi olarak bilinir. Pc 4.gün Carnegie evre 3'tür; bu evrede 16-64 hücreden oluşan embriyo, blastosist olarak adlandırılır ve serbest bir şekilde uterus boşluğunda bulunur. Pc 5.gün ve 6.günün başı, Carnegie evre 4'tür; bu evrede 128-256 hücreden oluşan blastosist endometriyuma tutunur (appozisyon) ve çapı 0,2-0,3mm kadardır; blastosist trofoblastlar ve embriyoblastlardan (iç hücre kitlesini oluşturan hücrelerden) oluşur. Plasenta başlıca trofoblastlar ve embriyoblast kökenli mezanşimden gelişir.

Pc 6.günün sonu ile 8.günün başı, Carnegie evre 5a'dır; bu evrede blastosistin implantasyonu gerçekleşir; blastosistin embriyonik kutbu çoğunlukla, uterus posterior duvarının üst kısmına, midsagital düzlemin yakınlarına implante olur. Blastosist bu evrede 0.3x0.3x0.15mm çapında ve yassı olarak gözlenir.

Pc 8.günün sonu ile 12.gün arası Carnegie evre 5b ve 5c'yi içerir; koryon kesesinin çapı, 0.9x0.9x0.6mm'ye çıkar. İmplantasyon kutbundaki sinsitiyotro-foblastda vakuoller oluşmaya başlar. Bu vakuoller, lakunaların öncülüdür. İlk laküna antiimplantasyon kutbunda oluşur. Laküner sistem endometriyal kapillerlerle temasa geçer. Lakünalarda maternal eritrositlere rastlanmaya başlar.

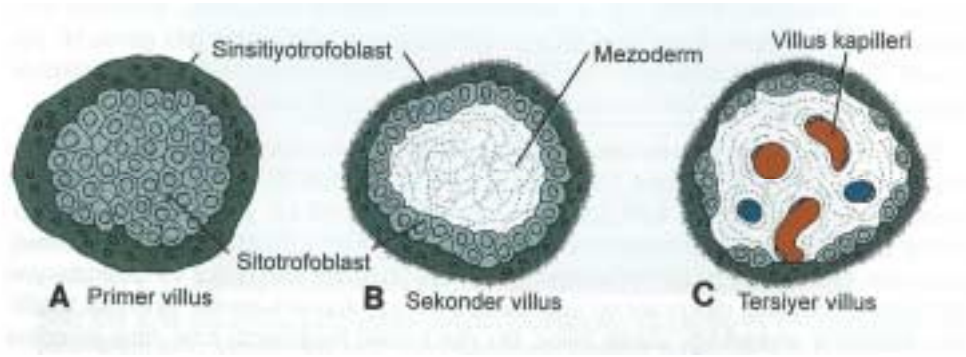
Pc 11.günde implantasyon tamamlanır. Pc 12.gün civarında implantasyon bölgesinde, endometriyal epiteldeki defekt kan pıhtısı ile kapanır ve üzeri epitelle örtülür. İmplantasyon bölgesinde endometriyum kalınlığı 0,5mm kadardır, bu desidualizasyon işaretidir.

Bu evreye kadar olan süre boyunca embriyo, previllöz embriyo olarak adlandırılır (Human Embriyology and Developmental Biology, 2004).

Pc 13. ve 14.günler Carnegie evre 6'yı içerir, bu evrede ilk serbest primer villuslar oluşur; 13.günde yuvarlak koryon kesesi, 1,2-1,5mm çapındadır; 14. günde koryon kesesinin çapı 1,6-2,1mm'ye çıkar.

Pc 15-18.günler, Carnegie evre 7 ve 8'i kapsar. Bu evrede sekonder villuslar oluşur. Koryon boşluğundaki ekstraembriyonik mezoderm, implantasyon kutbundan başlayarak tüm çevre boyunca devam ederek antiimplantasyon kutbuna kadar villusları invaze eder, böylece sekonder villuslar oluşur. 15.günde koryon kesesinin çapı 5mm kadardır; 18.günde bu çap 8mm'ye kadar ulaşır.

Pc 19-23.günler, Carnegie evre 9 ve 10'u kapsar; evre 9'da koryon kesesinin çapı 12mm kadarken, evre 10'da bu çap 15mm kadardır. Bu evrelerde sekonder (mezanşimal) villuslarda ilk fötal kapillerler ortaya çıkar ve böylelikle ilk tersiyer villuslar oluşur (Bakınız Şekil 2.1.1.1.) (Langman Medikal Embriyoloji, Türkçe Çevirisi, 2005).



Şekil 2.1.1.1. Primer villus kesiti(A), Sekonder villus kesiti(B), Tersiyer villus kesiti(C), şematik çizimler *(Langman Medikal Embriyoloji, Türkçe Çevirisi, 2005)*

Pc 23-29.günler, erken tersiyer villus aşaması olarak bilinir. 23-26.günler, Carnegie evre 11'dir. Bu evrede koryon kesesi 18mm kadardır. 26-29.günler, Carnegie evre 12'dir. Bu evrede, koryon kesesinin çapı 21mm kadardır. Bu evrelerde, koryon plağı ve trofoblast kılıfı arasındaki, kök villus öncülleri antiimplantasyon kutbunda 1mm, implantasyon kutbunda 2mm kadardır. Bu kök villus öncüllerinin merkeze yakın 2/3'lük kısmında mezanşim ve fötal kapillerler bulunur(sekonder ve tersiyer villus aşaması); periferik 1/3'lük kısım ise primer villus

aşamasındadır. Bu kök villus öncüllerinde, büyük çaplı damarlarda tunika adventisya oluşmaya başlar; bu tipik kök villusların oluşmaya başladığının göstergesidir. Villus trofoblast yüzeyi, dış sinsityotrofoblast ve bütün haldeki iç sitotrofoblast tabakasından oluşur; bu iki tabaka birden, 20-30µm kalınlıktadır. Fötal mezanşim, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblasttan oluşan koryon plağında fibrinoid anlamlı miktarda bulunmaz. Trofoblast kabuğu tabakası, desidua ve trofoblast hücrelerinin birbirine karışmasıyla bazal plak haline dönüşmeye başlar. Desidua ve trofoblast hücrelerinin salgısal aktiviteleri ve nekroza uğramalarıyla *Nitabuch fibrinoid tabakasının* ilk odağı oluşmaya başlar. Bazal plağın, intervillöz boşluğa komşu olan, yüzeysel sinsityotrofoblast tabakasında lokal olarak *Rohr fibrinoidi* gelişmeye başlar (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Pc 29-42.günler, Carnegie evre 13, 14, 15 ve 16'yı kapsar. Koryon kesesinin çapı, evre 13'te 25mm, evre 14'de 28mm, evre 15'te 31mm ve evre 16'da 34mm kadardır. Evre 16'da koryon kesesinin ağırlığı 6-10gr kadardır, implantasyon kutbunda koryonun kalınlığı 6mm, antiimplantasyon kutbunda koryonun kalınlığı 3mm kadardır. Bu evrelerde uterus lümeni hala mevcuttur, tümüyle dolmamıştır. Villus çapları artmaya başlar. En büyük kök villuslar, 400µm kadar bir çapa ulaşır. 200µm çaplı kök villuslar ve mezanşimal villuslar mevcuttur. Total plasenta villus yüzeyi 0,08 m² kadardır. Koryon plağının bağ doku tabakası bütünüyle fibrozise uğramıştır. Villus stromasının büyük kısmı halen mezanşimal villus yapısındadır. Carnegie evre 16'da, villus sitotrofoblast tabakası bütünlüğünü yitirir, villus yüzeyinin %85 kadarında hem sitotrofoblast hem sinsityotrofoblast bulunur. Villus trofoblast kalınlığı, 10-30µm (ortalama 15,4 µm) kadardır. Bu devrenin sonunda pek çok mezanşimal villusta makrofaj sayısı artmaya başlar, ayrıca bu mezanşimal villusların stromalarında retiküler değişim başlar. Bu süreç, intermediyer (ara) villus yapısına doğrudur. Villus hacminin %2,7 kadarı, fetal vasküler lümenler tarafından kaplanmıştır. Ortalama maternofötal difüzyon mesafesi, 50µm'den fazladır. Kök villus öncülleri, neredeyse tamamen bağ doku ile kaplanmıştır. Bazal segmentler primer villus aşamasında kalırlar. Bu segmentler hücre sütunları şeklinde görülürler. Villus yan dallarının kısa bölümleri, primer villus aşamasında kalırlar ve bazal plak ile koryon plağı arasında bulunurlar. Bunların boyutları hücre proliferasyonuyla

artabilir ve bunu fibrinoid dejenerasyon izleyebilir. Böylelikle ilk hücre adacıkları oluşur. (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Postmenstruel üçüncü ay (pc 43-70.günler), Carnegie evre 17, 18, 19, 20, 21, 22 ve 23'den oluşur. Bu dönemde koryon kesesinin çapı, 31mm'den 68mm'ye kadar çıkar. Koryon kesesinin ağırlığı, 10gr'dan, 30gr'a yükselir. Koryon kesesinin yüzeyi villuslarla kaplıdır, henüz düz koryon ve villöz koryon olarak ayrılmamıştır. Bütün villuslarda fötal damarlar oluşmuştur. Antiimplantasyon kutbunda villuslarda dejeneratif değişikliklerin olması ve intervillöz boşlukta fibrinoid depolanması, düz koryon oluşumunun başlayacağını gösterir. Üçüncü ayda villusların çapı ve villus yapılarının heterojenitesi artar. Kök villus öncüllerinin fibrozisi, 500µm çaplı geniş villusların periferik kısımlarına doğru ilerler. 100 ila 400µm çaplı villusların çoğu, 3.ayda, immature intermediyer villusların retiküler görünümünü kazanır. Bu villusların stromasında çok sayıda Hofbauer hücresi bulunur. 100µm'den küçük villuslarda mezanşimal stroma görülür. Çok sayıda trofoblast ve villus tomurcuğu görülür. Toplam villus yüzeyi, 0,3m² kadardır. Villus yüzeyinin %8 kadarı sitotrofoblastlarca örtülüdür. Fötal kan damarları, villus yüzeyinin %8 kadarını kaplar. Bazı geniş fötal damarlarda, tunika adventisya gelişir, bu adventisyada fibröz stroma bulunur. Önceki evrelerde, hücre adalarında ve bazal plakta görülmeye başlayan fibrinoid, bu evrelerde bazı villus yüzeylerinde de görülmeye başlar. Amniyon boşluğu genişler. (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Postmenstruel dördüncü ayda (pc 11-14. haftalar), koryon kesesinin şekli giderek daha düzensiz hale gelir, zira koryon kesesi uterus duvarı ile fötus arasında sıkışmaktadır. Koryon kesesinin maksimum çapı, 68mm'den 80-90mm'ye çıkar. Bu büyümeyle antiimplantasyon kutbunda, desidua kapsularis ile ilişkili villuslar basınca maruz kalırlar, kan dolaşımları bozulur ve böylece plasenta villuslarının sürekli dejenere olmasıyla 4. ayda artık antiimplantasyon kutbunda villus kalmaz. Böylelikle koryon kesesi, düz koryon ve villöz koryon olmak üzere iki kısıma ayrılır (The Developing Human, 2008). Plasenta çapı, dördüncü ayın sonunda 50mm'den 75mm'ye ulaşır. Plasenta ağırlığı 30gr'dan 70gr'a ulaşır. Plasenta kalınlığı bu aylarda doğan örneklerde 10-12mm olarak saptanmıştır. Dördüncü ayda çok sayıda plasental septa ortaya çıkar. Hücre sütunları, çevrelerindeki fibrinoid birikimi aracılığıyla bazal plak ile iyice birleşirler. Koryon plağı tüm yüzeyi boyunca

amniyon ile yakından ilişki halindedir. Bu evrede iki tip villus hakimdir; çapları 300-500µm kadar olan, tunika adventisya tabakası villus stromasının en az %75'ini oluşturan kök villuslar ve çapları 100-300µm kadar olan immatür intermediyer(ara) villuslar. Mezanşimal villuslar 40-80µm çapındadır, total villus hacminin küçük bir kısmını kaplarlar. İmmatür intermediyer(ara) villuslar, bu evrede karakteristik retiküler stromaya sahiptirler ve çokça bulunurlar, bu nedenle bu aşamada yoğun oranda Hofbauer hücresi görülür. Total villus yüzeyi, 0,5-0,6m² kadardır. Fötal damarların lümenlerinin oranı %6'ya kadar artar. Bazı fötal kılcal damarlar, trofoblastlarla temas kurarlar (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Postmensturüel beşinci ayda (pc 15-18. haftalar) ve sonrasında fötusun dış şekli geometrik olarak düzensiz olduğundan, koryon kesesinin çapı hesaplanamaz. Villöz koryon düz koryondan net bir biçimde ayrılır. Plasenta çapı, 75-100mm kadardır. Plasentanın ağırlığı 70gr'dan 120gr'a yükselir. Plasenta kalınlığı, bu dönemde doğan örneklerde 12-15mm kadardır. Ultrasonografi ile yapılan ölçümlerde, rahim duvarı ile birlikte plasenta kalınlığı yaklaşık 28mm kadardır. Kök villusların yapısı, 4. aydakine benzer ancak kök villusların sayısı önemli oranda artar. Postmensturüel 20. haftada 300µm'den daha büyük çaplı villusların çoğunda kök villuslarda görülen fibröz stroma ortaya çıkmıştır. 80-100µm çaplı uzun mezanşimal villusların sayısı artar. Total villus yüzeyi, 1,5m² kadardır. Villus yüzeyindeki sitotrofoblast miktarı, %60'a iner. Fötal kılcal damarların sürekli gelişimi ile maternofötal difüzyon mesafesi, 22µm'ye iner. Hücre topluluklarından oluşan hücre adaları ve septalar, fibrinoid apozisyonu nedeniyle önemli ölçüde büyür. Bunların merkezlerinde sıklıkla kistlere rastlanır (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Postmensturüel altıncı ayda (pc 19-22. haftalar), plasentanın çapı 100-125mm kadardır, plasentanın ağırlığı 120-190gr kadardır. Plasenta kalınlığı bu dönemde doğan örneklerde, 15-18mm kadardır, ultrasonografi ölçümlerinde uterus duvarıyla birlikte bu kalınlık 34mm kadardır. Bu dönemde plasentanın histolojik özellikleri önemli ölçüde değişir. Birçok immatür intermediyer(ara) villus, büyük çaplı kök villuslara dönüşür. Kök villusların çoğu yaklaşık 200µm kalınlığındadır, bazıları 1000µm'den daha büyük bir çapa ulaşırlar. Kök villusların stroması, küçük, yüzeysel, retiküler bağ doku halkası içerir; bu halka kök villusların yeni oluştuğunu gösterir. Daha önceki evrelerden farklı olarak, artan sayıda yeni oluşan intermediyer

villusların çapı küçüktür, 100-150µm kadardır. Bu villusların bazılarının stroma yapısı kendilerini oluşturan villuslar gibi retikülerdir. Bazıları ise, damardan fakir, fibröz dokudan fakir, non-retiküler stroması bulunan, silindir şeklinde 80-120µm çaplı matür intermediyer(ara) villuslardır. Bu matür intermediyer villusların yüzeyinde ilk kapillerden zengin terminal villuslar oluşur; bu villusları, küçük mezanşimal villuslardan ve villöz tomurcuklardan ayırt etmek güçtür. Postmensturüel altıncı ayda, total villus yüzeyi 2,8m² kadardır. Ortalama maternofötal difüzyon mesafesi, 22µm kadardır (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Postmenstrüel yedinci ayda, (pc 23-26. haftalar), pm altıncı ayla kıyaslandığında, ancak niceliksel değişiklikler olduğu görülür. Plasentanın ağırlığı 190gr'dan 260gr'a çıkar. Bu dönemde doğan vakaların örneklerinde, plasenta, 18-20mm kalınlığındadır. Ultrasonografide plasenta kalınlığı, uterus duvarı ile birlikte, 38mm kadardır. Toplam villus yüzeyi, 4m²'yi geçer. Villusların yapı ve çaplarının dağılımı, pm altıncı aydakine benzerdir. Villus yüzeyinin ancak %45 kadarı sitotrofoblastlarca kaplanmıştır. Trofoblast kalınlığı, 0,5-0,8µm kadardır. İmmatür intermediyer(ara) villusların sayısı, kök villuslar, matür intermediyer(ara) villuslar ve terminal villuslar lehine azalır. Fötal damarların lümenleri, villus hacminin %9,1 kadarını oluşturur. Hücre sütunları, artan miktarda fibrinoid ile çevrelenmiştir, hücre sütunları bazal plağa iyice gömülürler. Koryon plağının sinsityotrofoblast kılıfı dejenere olmaya başlar, bu kılıfın yerini ince bir fibrinoid tabaka alır. Bu fibrinoid tabaka ilerleyen haftalarda giderek kalınlaşır ve *Langhans striasını* oluşturur (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Postmenstrüel sekizinci ayda, (pc 27-30. haftalar), plasentanın çapı 150 ile 170mm kadardır. Plasentanın ağırlığı, 260gr'dan 320gr'a ulaşır. Bu dönemde doğan örneklerde plasenta kalınlığı 20-22mm kadardır, ultrasonografi ile ölçüldüğünde uterus duvarı ile birlikte bu kalınlık 43mm kadardır. Pm sekizinci ayda, histolojik kesitlerde, milimetrekare başına villusların enine kesit sayısı oldukça artar; bunun sebebi matür intermediyer(ara) villusların ve terminal villusların sayısının oldukça artmasıdır. Toplam villus yüzeyi 7m² kadardır. Villusların çoğunu, küçük çaplı villuslar oluşturur, ayrıca daha büyük çaplı kök villuslar bulunur. Bu dönemde villus

sitotrofoblastları, villus yüzeyinin %35 kadarını oluşturur (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Postmenstrüel dokuzuncu ayda(pc 31-34. haftalar), plasentanın çapı 170-200mm kadardır. Plasentanın ağırlığı, 320-400gr kadardır. Bu dönemde doğan örneklerde, plasenta kalınlığı, 22-24mm kadardır. Ultrasonografiyle ölçüldüğünde rahim duvarı ile birlikte plasenta kalınlığı 45mm kadardır. Plasentanın toplam villus yüzeyi 10m²'ye kadar yükselir. Kılcal damarların gelişmesi ve sürekli olarak sinüzoidal dilatasyona uğraması, ortalama maternofötal difüzyon mesafesini 12µm'ye kadar indirir. Sitotrofoblastlar villus yüzeyinin %25 kadarında bulunur. En büyük kök villuslar 500-1500µm çapa ulaşırlar. Retiküler bağ dokusundan oluşan ve kök villusların yeni gelişmiş olduğuna işaret eden stromal halka ortadan kalkar ve kök villusların merkezini fibröz bir stroma kaplar. Kök villusların bazı kısımlarında sinsityotrofoblastın yerini fibrinoid alır. Villusların çoğu, matür intermediyer(ara) villuslar ve terminal villuslardır. Villus ağacının merkezi kısımlarında, 100-200µm çaplı küçük immatür intermediyer(ara) villuslar saptanabilir; bu durum, plasenta gelişiminin halen aktif olduğunun göstergesidir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Postmenstrüel onuncu ayda (pc 35-38. haftalar), plasentanın çapı 200-220mm kadardır. Plasentanın ağırlığı ortalama, 400gr'dan 470gr'a çıkar. Ancak plasenta ağırlığında, çok miktarda bireysel varyasyonlar bulunmaktadır. Postpartum nihai plasenta kalınlığı en fazla 25mm kadardır; ultrasonografi ile ölçüldüğünde uterus duvarı ile birlikte bu kalınlık 45mm kadardır. Onuncu ayda villus tiplerinin türü ve miktarı, önceki evreden birkaç yönden farklıdır. Bu evrede terminal villus miktarı oldukça artar, plasentanın toplam villus hacminin %40 kadarını terminal villuslar oluşturur. Bu terminal villuslarda, fötal kapillerler enine kesitte maksimum 40µm'ye kadar sinüzoidal dilatasyon gösterir. İyi muhafaza edilmiş ve erken zamanda fiske edilmiş plasentalarda fetal damar kollapsı gözlenmez. Villusların %20 kadarı kök villuslardır. Tam olarak olgunlaşmış plasentada kök villusların sinsityotrofoblast kılıfı çoğu yerde dejenere olmuştur ve sıklıkla fibrinoid ile yer değiştirmiştir. Villus hacminin %30-40 kadarı, matür intermediyer(ara) villuslardan oluşur; histolojik olarak matür intermediyer(ara) villuslar, terminal villuslardan, fötal kapiller miktarlarının daha az olmasıyla, kök villuslardan ise büyük kan damarlarının

olmaması ve damarlarında tunika adventisiya tabakasının gözlenmemesiyle ayırt edilirler. Onuncu ayda, toplam villus hacminin ancak %10 kadarı immatür intermediyer(ara) villus tipindedir. Bu dönemde ortalama maternofötal difüzyon mesafesi 5µm'den daha azdır. Villus yüzeylerinin ancak %20 kadarı hem sitotrofoblast hem de sinsityotrofoblast içerir; %80 kadarı ise kalınlığı oldukça değişen bir sinsityum ile kaplıdır. Sitotrofoblastların hücre gövdeleri incelmiş olabilir. Toplam plasenta villus hacminin en fazla %10'u kadar fibrinoid saptanabilir; %10'u geçen miktarlar bir patolojinin işareti olabilir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

2.1.2. Plasenta Villus Ağaçlarının Temel Yapısı: Bütün villusların temel yapısı aynı olup şu altı bileşenden oluşur:

A)- Sinsityotrofoblast

B)- Sitotrofoblast (Langhans) Hücreleri

C)- Trofoblast Bazal Membranı

D)- Mezanşimal Villus Stroması

E)- Fötal Damarlar

F)- Fibrinoid Materyal

A)-Sinsityotrofoblast

Sinsityotrofoblast her bir plasentada bir tane bulunan tek bir devamlı yapıdır. Sinsityotrofoblast içinde hücre membranı kalıntılarına rastlanabilir, bunlara *intrasinsityal membranlar* adı verilir. Sinsityotrofoblastın apikal fırçamsı kenarlı membranı ve bazal plazma membranı bulunur ve bu iki membranın arasında önemli farklar mevcuttur. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar, termde, sinsityotrofoblastın apikal yüzünün yaklaşık 1milyar/cm² yoğunluğunda mikrovilluslarla kaplı olduğunu ortaya çıkarmıştır (The Devoloping Human, 2008).

Sinsityotrofoblastın şeklini muhafaza etmesinde *sinsityum hücre iskeleti* önemli rol oynar. Aktin, tubulin, sitokeratin ve desmoplakin, sinsityum hücre iskeletinin önemli bileşenlerindendir.

Dempsey ve Zergollern 1969'da ve Dempsey ve Luse 1971'de yayınladıkları çalışmalarında sinsityotrofoblastı üç zonda incelemişlerdir:

1.*Dış Zon:* Absorbsiyon ile ilişkili zondur. Vezikül uptake sürecinde görevli organelleri ve sinsityum sitoiskeletinin büyük kısmını içerir.

2.*Orta Zon:* Sekresyon ile ilgili zondur, organellerin büyük kısmı orta zondadır.

3.*Bazal Zon:* Organelden fakir bir zondur.

Sinsityotrofoblast ayrıca,

1.*Granüllü Endoplazma Retikulumundan(GER) Zengin Sinsityotrofoblast*

2. *Düz Yüzlü Endoplazma Retikulumundan Zengin Sinsityotrofoblast*

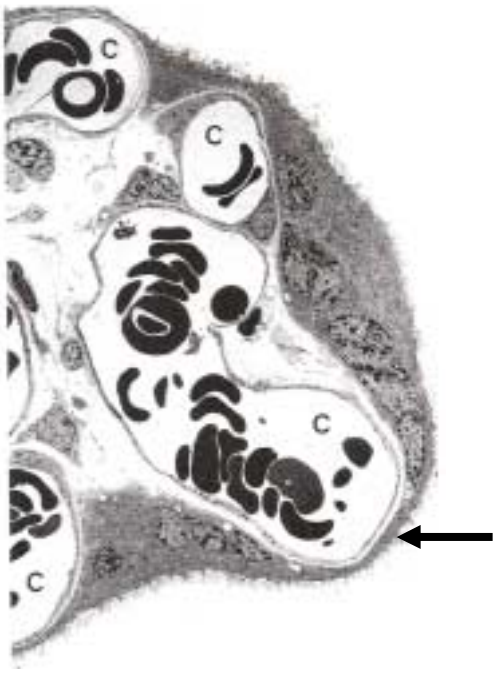
olmak üzere de ikiye ayrılır. GER'den zengin sinsityotrofoblastda, insan koryonik gonadotropini (hCG), insan büyüme hormonları (hGHs), leptin, eritropoietin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) gibi peptid ve protein yapıda hormonlar sentezlenirken, düz yüzlü endoplazma retikulumundan zengin sinsityotrofoblastda ise steroid yapıda maddeler sentezlenir.

Plasenta villuslarında, fötal kapillerlerin villus yüzeyine doğru çıkıntı yaptıkları bölgelerde, sinsityum, çekirdekten yoksun ince lamellere, *vaskülosinsityal membrana* dönüşür. Vaskülosinsityal membran ilk olarak 1916'da Bremer tarafından tanımlanmış, 1960 yılında yayınlanan bir çalışmada Amstutz tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir (Şekil 2.1.2.1.). İki komşu villusu birbirine bağlayan yapılara ise *sinsityal köprüler* adı verilir (Şekil 2.1.2.2.).

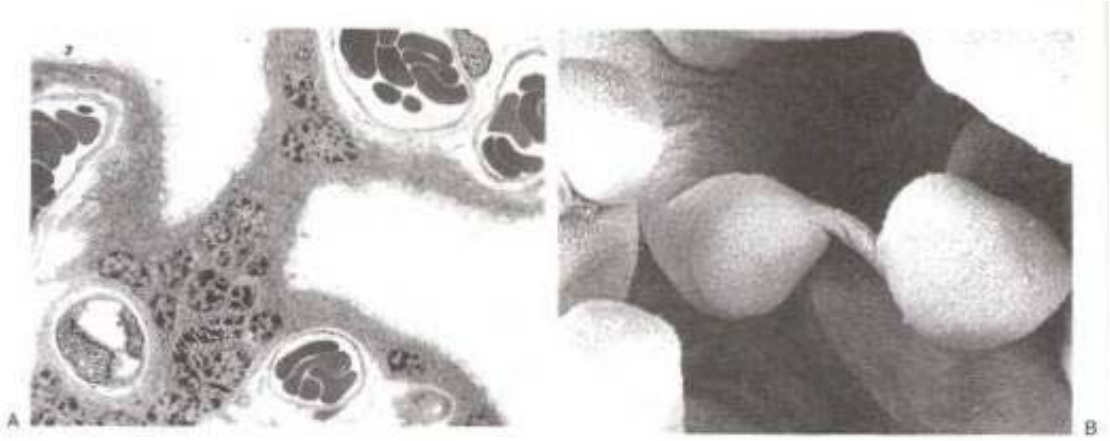
B)-Villöz Sitotrofoblastlar (Langhans Hücreleri)

Langhans hücre tabakası erken gebelikte bir bütünlük gösterir, neredeyse kesintisiz bir tabakadır; gebelik ilerledikçe kesintili hale gelir. Langhans hücrelerinin sayısı aslında gebelik ilerledikçe toplamda artar ancak sinsityotrofoblast çekirdeklerindeki artışla kıyaslandığında oranları giderek azalır.

Sitotrofoblastların önemli bir kısmı farklanmamış proliferasyon gösteren kök hücrelerdir; bu tür sitotrofoblastların büyük ökromatik çekirdekleri ve az sayıda organelleri bulunur. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş Golgi kompleksi, birkaç mitokondriyon, dilate GER ve çok sayıda ribozom bulunur. Sitotrofoblastların küçük bir kısmı ise ileri derecede farklanmış aşamadadır. Bu hücrelerde bolca ribozom, GER ve mitokondrion bulunur. Bu hücreler giderek sinsityotrofoblasta benzerler. Farklanmamış sitotrofablastlar, prolifere olup farklanarak *sinsityal füzyon döngüsü* adı verilen bir süreçle sinsityotrofoblasta katılırlar (Gauster ve ark., 2008).



Şekil 2.1.2.1. *Bir terminal villusun TEM fotoğrafı, Ok: Vaskülosinsityal membran C:Fetal kapillerler, x1350 (Pathology of the Human Placenta, 2006)*



Şekil 2.1.2.2. *A: İki komşu villusu birbirine bağlayan sinsityal köprünün TEM görüntüsü, x1500; B: Sinsityal köprünün SEM görüntüsü x890, (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

Sitotrofoblastların, insan koriyonik gonadotropini (hCG), insan plasental laktojen (hPL), somatostatin, kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), gonadotropin salgılatıcı faktör (GnRH), nöröpeptid Y ve inhibin sentezleyip salgıladıkları saptanmıştır.

Sinsityal füzyondan sonra, sitotrofoblastlarda transkripsiyon down-regule olur; bu nedenle sinsityotrofoblast nükleusları sınırlı yaşam ömrüne sahiptir. Bu

down-regülasyondan, apopitoz inhibitörü bcl-2, proteaz kaspaz 8 ve anyon taşıyıcı OAT4 genlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Sinsityal füzyon, sinsityumda sentezlenmeyen RNA gibi bazı gerekli maddelerin, sitotrofoblasttan sinsityuma geçmesinde de önemlidir. Bu füzyon yoluyla yenilenme süreci, sinsityotrofoblastın işlevsel olarak kalabilmesi için gereklidir (Gauster ve ark., 2008) .

Sinsityal füzyon sürecinde, öncelikle apopitozun başlangıç aşamaları, sitotrofoblastı hücre döngüsünden çıkararak farklanma yoluna koyar. Bu sırada sitotrofoblast membranındaki fosfolipidler yer değiştirir. Ardından apopitoz inhibitörleri, apopitozun ilerleyişini durdurur. Bu sürecin 4 hafta kadar sürdüğü düşünülmektedir. Bu 4 hafta boyunca, sinsityotrofoblasta dönüşen hücre, metabolik görevlerini yerine getirir. Görevini tamamlayan hücreler, zamanı geldikçe apopitoz düğümleri halinde intervillöz boşluğa dökülürler.

Sinsityal füzyonun oluşumunda trofoblastlar arasındaki oluklu bağlantıların da rol oynadığı saptanmıştır. Sinsityotrofoblasttaki ilerleyici apopitoz süreçleri ve bazı dejeneratif süreçler de altta bulunan sitotrofoblastın farklanarak sinsityal füzyon sürecine girmesini indükler.

C)-Trofoblast Bazal Membranı

Trofoblast bazal membranı, trofoblast epitelini villus stromasından ayırır. Trofoblast bazal membranı yer yer sitotrofoblastlarla, yer yer sinsityotrofoblastla temas halindedir. Kalınlığı 20-50 nanometre kadardır. Yapısında tip 4 kollajen, laminin, heparan sülfat ve fibronektin saptanmıştır. Fibronektin çeşitli kollajen lifler ve proteoglikanlar için bağlanma bölgelerine sahiptir. Fibronektinin bazal laminayı, bağ doku liflerine bağladığı düşünülmektedir. Trofoblast bazal membranı, maternal ve fötal dolaşım arasındaki filtrasyon bariyerinin yapısına da katılmaktadır.

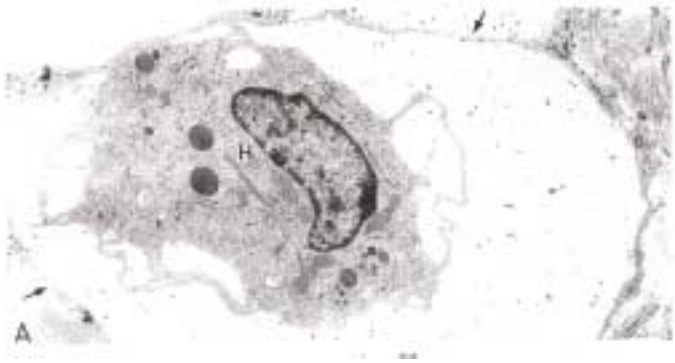
D)- Mezanşimal Villus Stroması

Hamileliğin ikinci ayının sonlarına kadar villus bağ dokusunda en çok bulunan hücre, mezanşimal hücrelerdir. Bu hücrelere, vimentin eksprese ettikleri için *V Hücreleri* de denmektedir. V hücreleri, 10-20µm uzunluğunda, 3-4µm genişliğinde, iğ biçiminde hücrelerdir. Sitoplazma miktarları azdır. Birkaç ince

uzantı aracılığıyla birbirlerine bağlanmışlardır. Poliribozomlar, V hücrelerinde en çok bulunan organeldir. Plasenta villuslarında ayrıca, V hücrelerinin desmin de eksprese etmeye başlamalarıyla bu hücrelerden farklanan *VD Hücreleri* bulunur. VD hücreleri, *retikülüm hücreleri* olarak da adlandırılır. VD hücreleri, gebeliğin üçüncü ayından itibaren farklanmaya başlayarak α-sm aktin eksprese etmeye başlarlar. Bu yeni hücrelere *VDA Hücreleri* adı verilir. VDA hücreleri farklanarak 30-100μm uzunluğunda, 5-8μm genişliğinde, GER'den zengin, bazal lamina ile çevrelenmiş hücrelere dönüşürler; bu hücreler vimentin, demsin ve α-sm aktin yanı- sıra, γ-sm aktin de eksprese etmeye başlarlar. Bu hücreler, *VDAG Hücreleri* olarak adlandırılır. VDAG hücreleri, sm-myozin de eksprese etmeye başlayarak *VDAGM Hücrelerini* oluştururlar. VDAGM hücrelerine miyofibroblast da denir

Villus stromasının matriks bileşenleri arasında kollajen tip 1, tip 3, tip 4, tip 6, bazı fibronektin izoformları, tenaskin(İngilizce, tenascin), fibrillin 1, trombospandin 1, laminin, heparan sülfat, dekorin(İngilizce, decorin) ve hyalüronanın varlığı saptanmıştır.

Plasenta villuslarındaki makrofajlar, bu hücreleri 1903 ve 1905 yılında yayınladığı çalışmalarında kapsamlı bir şekilde tanımlayan bilim adamının ismine itafen *Hofbauer Hücreleri* olarak da bilinirler (Şekil 2.1.2.3.).



Şekil 2.1.2.3. *Hofbauer hücresinin TEM fotoğrafı, x5300; H: Stromal boşluk içindeki Hofbauer hücresi, Oklar: Retikülüm hücrelerinin sitoplazma uzantıları (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

Hofbauer hücreleri, 10-30μm çapında, uzantılı, yuvarlak ya da iğ biçimli hücrelerdir. Hofbauer hücreleri çok sayıda vakuol içerirler ve granüllü sitoplazmaları vardır. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerde, değişik büyüklükte, membranla çevrili çok sayıda elektronlusent vakuoller bulunduğu ve bu

vokuollerin değişik yoğunluklarda amorf madde içerdikleri gösterilmiştir. Yine EM çalışmalarında muhtemelen lizozomların oluşturduğu yoğun granülleri saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda Hofbauer hücrelerinin üç tipi tanımlanmıştır:

-*Vakuollü Hofbauer Hücreleri;* bunların sayısı gebeliğin ilk yarısında daha fazladır, bunlar sitoplazmalarında çok sayıda vakuol içerirler (Şekil 2.1.2.4.).

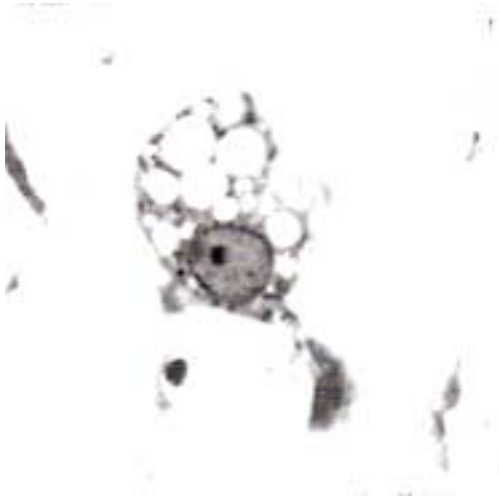
-*Granüllü Hofbauer Hücreleri;* sitoplazmaları granüler olan bu hücreler gebeliğin ikinci yarısında daha fazla bulunurlar

-*Vakuolü ve Granülü Olmayan Hofbauer Hücreleri*

Hofbauer hücreleri, fagositoz yapabilen hücrelerdir; gerektiğinde villus stromasındaki bazı proteinleri ortadan kaldırabilirler. Bağışıklık sisteminde rolleri olduğu düşünülmektedir. Villus gelişiminin kontrolünde görev aldıkları düşünülmektedir. Salgıladıkları çeşitli sitokinlerle anjiyogenezisde etkili oldukları, trofoblast apopitozu ve sinsityal füzyonun düzenlenmesinde rol oynadıkları düşünülmektedir.

Boyd ve Hamilton, 1970'de yayınladıkları çalışmalarında, plasenta villuslarında Hofbauer hücrelerinin gebelik boyunca ilk olarak postkoital 18. gün civarında gözlendiğini saptamışlardır (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Villus stromasında, mast hücreleri ve plazma hücreleri de saptanabilir.



Şekil 2.1.2.4. *Vakuollü tip Hofbauer Hücresinin TEM fotoğrafı, x1000; (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

E)- Fötal Damarlar

İnsan plasenta villuslarındaki kılcal damar endotel hücreleri arasında çok miktarda zonula okludens türü tıkayıcı bağlantılar bulunur. Bu bağlantılar paraselüler

transferi kontrol altında tutarlar. Fötoplasental damar sisteminde, sinir dokusu saptanamamıştır. Fötoplasental damarların vazomotor kontrolünde, nitrik oksit (NO) önemli görev üstlenmektedir. Nitrik oksitin yanı sıra, atrial natriüretik peptid, kalsitonin geni ilişkili peptid ve endotelin-1'in de fötoplasental damarların tonusunun düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

F)- Fibrinoid Materyal

Fibrinoid, plasentada bulunan aselüler, eozinofili gösteren, homojen bir maddedir. Normal plasentada, intervillöz boşluklarda ve villus ağacında belli bir oranı aşmamak kaydıyla bulunabilir. Fibrinoid miktarının artması patolojiktir. Fibrinoid, *perivillöz fibrinoid* ve *intravillöz fibrinoid* olarak iki grupta incelenir. Bu iki tür fibrinoidin bileşimlerinin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir.

Perivillöz fibrinoid, lameller yapıdadır. İmmunhistokimyasal olarak, yüzeysel tabakası, fibrin-tip fibrinoid yapısındadır. Bir kan pıhtısı ürünüdür. Perivillöz fibrin-tip fibrinoidi, matriks tip fibrinoid ile devam edebilir.

İntravillöz fibrinoid ilk olarak 1968'de, Fox tarafından tanımlanmıştır. Fox, subtrofoblast alanında ortaya çıkıp tüm villus stromasını kaplayan fibrinoidi, intravillöz fibrinoid olarak tanımlamıştır. Fox'a göre, sağlıklı gebeliklerde, plasenta villuslarının enine kesitlerinin %3 kadarı intravillöz fibrinoid içermektedir. İntravillöz fibrinoid, onkofötal fibronektin, laminin, tip 4 kollajen içermektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Plasenta villluslarının arasındaki, birbirleriyle devamlılık gösteren boşluklara intervillöz boşluklar adı verilir; term, matür plasentada, intervillöz boşluklarda dakikada üç ila dört kere yenilenen 150ml kadar maternal kan dolanır (The Devoloping Human, 2008).

2.1.3. İnsan Plasentasında Bulunan Villus Türleri: İnsan plasentasında, çaplarına, stroma yapılarına, damar yapılarına ve pozisyonlarına göre beş villus türü tanımlanmıştır. Bu beş villus türünün hepsinin kökeni erken plasenta oluşumu aşamasındaki tersiyer villustur. (Şekil 2.1.1.) Bu beş villus türü şunlardır:

A)-Kök Villuslar

B)-İmmatür İntermediyer Villuslar (Olgunlaşmamış Ara Villuslar)

C)-Matür İntermediyer Villuslar (Olgunlaşmış Ara Villuslar)

D)-Terminal Villuslar

E)-Mezanşimal Villuslar (Şekil 2.1.3.1.)

A)-Kök Villuslar

Kök villusların çapları 80 ila 3000µm kadardır. Kök villusların yoğun fibröz stromaları bulunur. Stromalarında, büyük, yoğun kollajen lif demetleri, mezanşimal hücreler, retikulum hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, düz kas hücreleri, Hofbauer hücreleri ve yer yer mast hücreleri gözlenir(Sati ve ark., 2007). Arter ve venler, arteriyol ve venüller içerirler. Bu damarların çevresinde tunika adventisya bulunur. Tutundurucu (anchoring) villuslar, kök villusların özel bir türüdür.

Kök villuslar, villus ağacını mekanik olarak destekler; fötomaternal alışveriş ve endokrin salgı işlevlerindeki rolleri ihmal edilebilir düzeydedir.

B)-İmmatür İntermediyer Villuslar (Olgunlaşmamış Ara Villuslar)

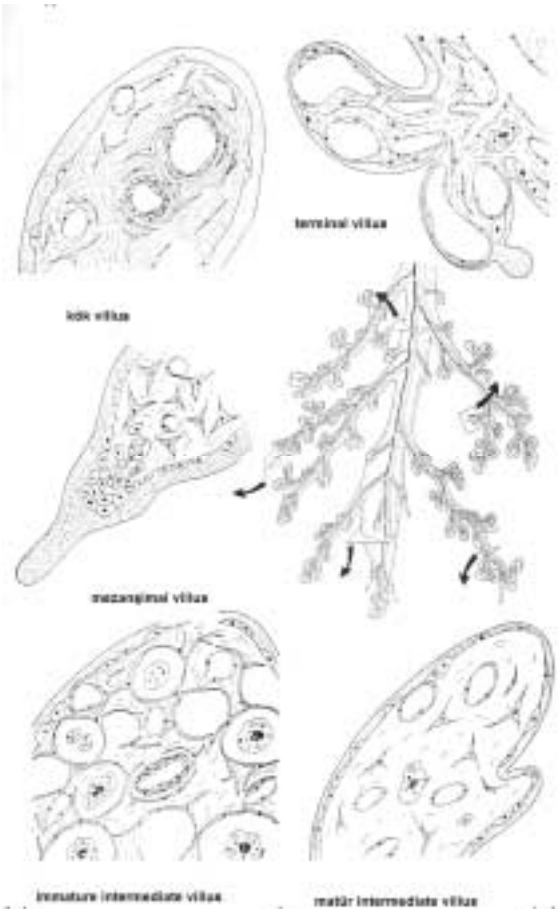
İmmatür intermediyer villuslar, mezanşimal villusların ilk iki trimestırda olgunlaşmasıyla oluşur. İmmatür intermediyer villuslar gelişerek kök villusları oluşturur.

İnmatür intermediyer villuslarda kalın bir trofoblast tabakası bulunur. Sinsit-yumun altında erken gebelikte %50, geç gebelikte %20 oranında sitotrofoblastlar (Langhans hücreleri) bulunur. İmmatür intermediyer villuslar retiküler bir stromaya sahiptir.

İmmatür intermediyer villluslar ancak ilk iki trimestırda fötomaternal alışverişte önemlidirler (Şekil 2.1.3.2.).

C)-Matür İntermediyer Villuslar (Olgunlaşmış Ara Villuslar)

Matür intermediyer villuslar, mezanşimal villusların üçüncü trimestırda olgunlaşmasıyla oluşur. Matür intermediyer villuslar gelişerek terminal villusları oluşturur.



Şekil 2.1.3.1. *Olgun plasenta villus ağacındabulunan çeşitli villus türlerinin kesitlerinin çizimleri (Pathology of the Human Placenta, 2006)*



Şekil 2.1.3.2. *Dondurma kırma metodu ile elde edilen immatür intermediyer villusun scanning elektron mikroskobu fotoğrafı, stroma kanalları gözlenmektedir, x1050 (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

Matür intermediyer villuslar 60-150µm çaplı, uzun, silindir biçiminde dallardır. Stroması gevşek bağ doku lifleri ve bağ doku hücrelerinden oluşmuştur. Matür intermediyer villuslarda, kapillerler, küçük terminal arteriyoller ve toplayıcı venüller bulunabilir. Matür intermediyer villuslar, fötomaternal alışverişte önemlidirler, plasental horman üretiminde de etkindirler (Şekil 2.1.3.3.).



Şekil 2.1.3.3. *Bir matür intermediyer villusun ve onun dallarını oluşturan terminal villusların şematik çizimi, (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

D)-Terminal Villuslar

Terminal villuslar, villus ağacının son trimestırda meydana gelen nihai dallanmalarıdır. Matür intermediyer villusların üzüm biçiminde dallarıdırlar. Sıklıkla bir boyun kısmı ile matür intermediyer villusa bağlanmışlardır. Çapları 30-80µm kadardır. Çok miktarda kılcal damar içerirler. Terminal villuslar oldukça damarlı yapılar oldukları ve maternofötal difüzyon mesafeleri 3-7µm kadar olduğundan fötomaternal değişim süreci başlıca terminal villuslarda gerçekleşir (Pathology of the Human Placenta, 2006). Terminal villusların uzunluğu, kalınlığı, içerdikleri kılcal damar sayısı ve mikrovillus yoğunluğunun sağlıklı bir fötal gelişim için önemli olduğu düşünülmektedir (Battistelli ve ark., 2004) (Şekil 2.1.3.3.).

E)-Mezanşimal Villuslar

Mezanşimal villuslar, tersiyer villuslardan ilk oluşan villuslardır. Her bir yeni villus ağacı oluşumu mezanşimal villus aşamasından başlar. Gebelik ilerledikçe

mezanşimal villus sayısı giderek azalır ancak termde bile bir miktar mezanşimal villus halen mevcuttur. Termde mezanşimal villus oranı %1'lerin altına iner. Mezanşimal villuslarda Langhans hücrelerinin oranı ve bu hücrelerde mitoz bölünme oranları diğer villuslara göre daha fazladır (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Ovaryum steroidlerinin, insülin hormonunun ve tiroid hormonlarının, insanda plasenta villuslarının gelişimi üzerinde etkileri oluğu düşünülmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

2.1.4. İnsan Plasenta Villuslarında Damarlanma: Villuslarda, arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venler gözlenebilir. (Şekil 2.1.4.1.) Plasenta villuslarında damar oluşumu, mekanizmaları ve kontrol süreçleri birbirinden farklı, *Vaskülogenezis* ve *Anjiyogenezis* adı verilen iki şekilde gerçekleşir. Vaskülogenezis, pluripotent mezanşimal kökenli öncül hücrelerden, de nova kan damarı oluşması demektir. Plasentanın oluşumu sırasında, sekonder villuslardan tersiyer villus oluşumunda ilk villus damarlarının gelişimi bu şekilde gerçekleşir. Anjiyogenezis ise, önceden var olan bir damar yatağının genişlemesi, longitidunal olarak uzaması ve bu damardan yeni damar dallarının oluşmasıyla karakterizedir. Plasenta gelişiminin erken dönemlerinde vaskülogenez ve anjiyogenezisin gerçekleşmesinde sitotrofoblastlar önemli rol oynarken, plasenta gelişiminin daha geç dönemlerinde bu görevi temelde Hofbauer hücrelerinin üstlendiği bildirilmiştir (Demir ve ark., 2007). Plasental vaskülogenez ve anjiyogenezde, lümen oluşumu gibi fizyolojik olaylarda apopitozun da rol oynadığı düşünülmektedir (Tertemiz ve ark., 2005).

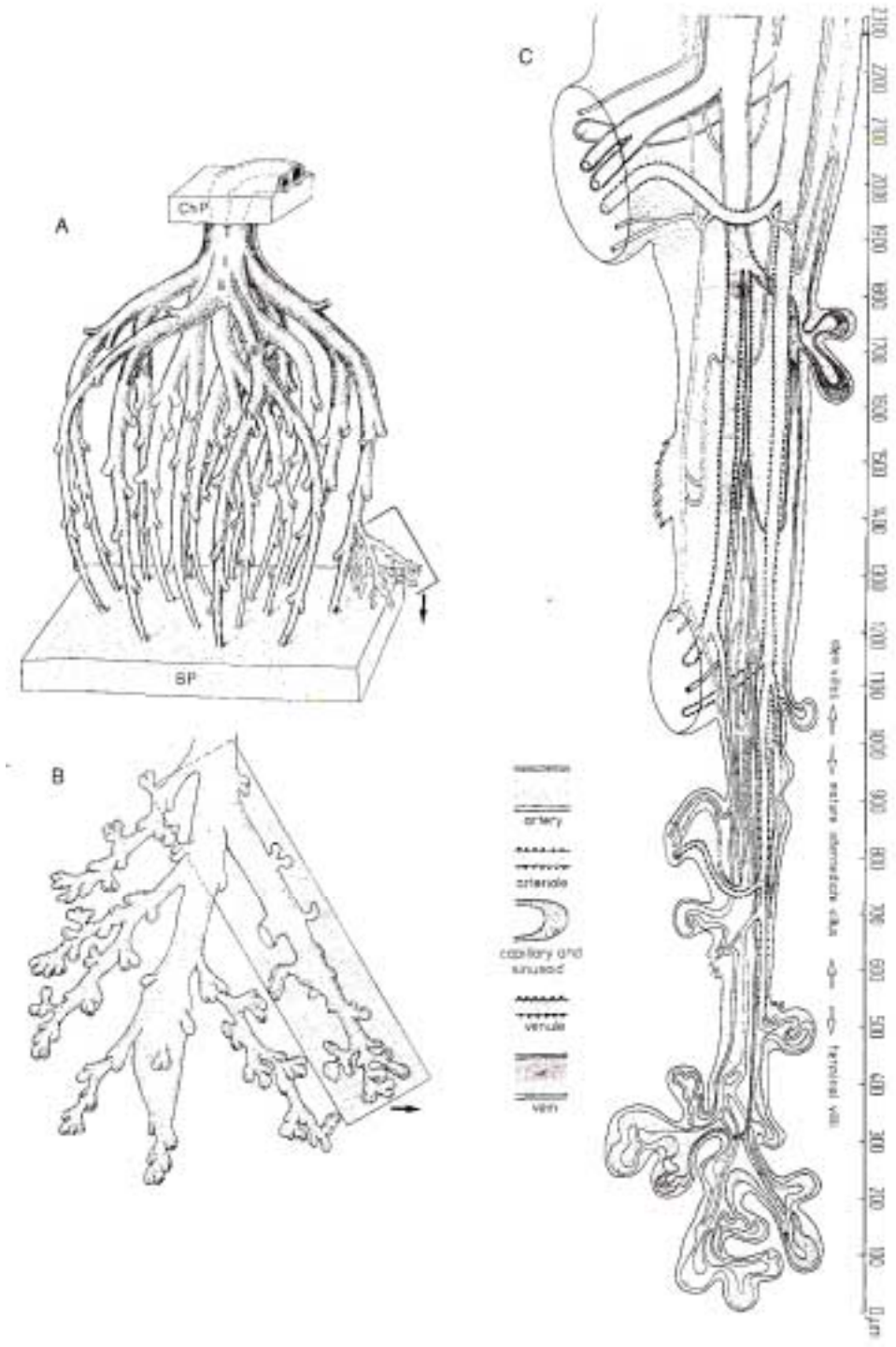
2.1.5. Plasentanın Non-Villöz Kısımları ve Trofoblast İnvazyonu: Plasentanın non-villöz kısımları, koryon plağı, hücre adacıkları, hücre sütunları, plasenta septaları, bazal plak, marjinal zon ve organın bütün kısımlarındaki fibrinoid birikimlerden oluşur.

Plasentanın non-villöz kısımları maternofötal değiş tokuşa katılmazlar, çünkü maternal ve fötal dolaşımın her ikisiyle birden ilişkileri yoktur. Plasentanın non-villöz kısımları, heterojen yerleşimleri ve yapılarına rağmen aynı temel bileşenlere sahiptir. Plasentanın non-villöz kısımlarının temel bileşenleri şunlardır:

A)- Ekstravillöz Trofoblast(EVT)

B)- Desidualize Olmuş Endometriyum Stroması

C)- Fibrinoid (Bakınız Şekil 2.1.5.1.)



Şekil 2.1.4.1. *Plasenta Villuslarındaki Fötal Vaskülarizasyon; A: Villus ağacındaki büyük bir kök villusun şematik şekli. ChP: Koryon plağı, BP: Bazal plak, T: Trunkus, I, II, III, IV: İlk dört koryon ramusu B: Villus ağacının periferik dalları C: Kök villus, matür intermediyer villus ve birkaç terminal villus şeklinde devam eden bir villus ağacındaki fötal vasküler dallanma (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

A)- Ekstravillöz Trofoblast

Düz koryon, koryon plağı, hücre adaları, hücre sütunları ve villusların bazal laminasında istirahat halinde bulunan trofoblast kök hücreleri, fibrin ya da diğer ekstraselüler matriks elemanlarıyla temas ederlerse ekstravillöz trofoblastları (EVT) oluştururlar; bu kök hücreler, maternal kan ile temas ederlerse villöz trofoblastları oluştururlar.

Ekstravillöz trofoblastlar, blastosistin trofoblast duvarından köken alırlar. Bir bazal lamina üzerinde oturan kök hücre grubunun proliferasyonuyla oluşurlar. Ekstravillöz trofoblastlar bazal laminadan ayrıldıklarında hücre döngüsünden de ayrılırlar ve interstisyel apolar bir fenotip kazanırlar.

Ekstravillöz trofoblastlar iki alt grupta incelenirler:

a)-*Proliferatif Fenotipe Sahip Ekstravillöz Trofoblastlar:* Bunlar, hücre sütunlarının bazal tabakalarında bulunurlar.

b)- *Proliferatif Fenotipe Sahip Olmayan Ekstravillöz Trofoblastlar:* Bunlar da üç grupta incelenirler:

**Postproliferatif Fenotipe Sahip Ekstravillöz Trofoblastlar*

**Migratuar Fenotipe Sahip Ekstravillöz Trofoblastlar*

**İnvaze Fenotipe Sahip Ekstravillöz Trofoblastlar*

Ekstravillöz trofoblast hücreleri, hücre döngüsünden çıktıklarında, karmaşık bir farklanma yolağına girerler. Günümüzdeki bilgilere göre bu süreç en az yedi tip ekstravillöz trofoblast oluşumuyla sonuçlanır. Bunlar:

a)- Proliferatif Kök Hücre Tipi EVT'ler

b)- Erken Postproliferatif EVT'ler (Hücre sütunlarının distal kompakt tabakası)

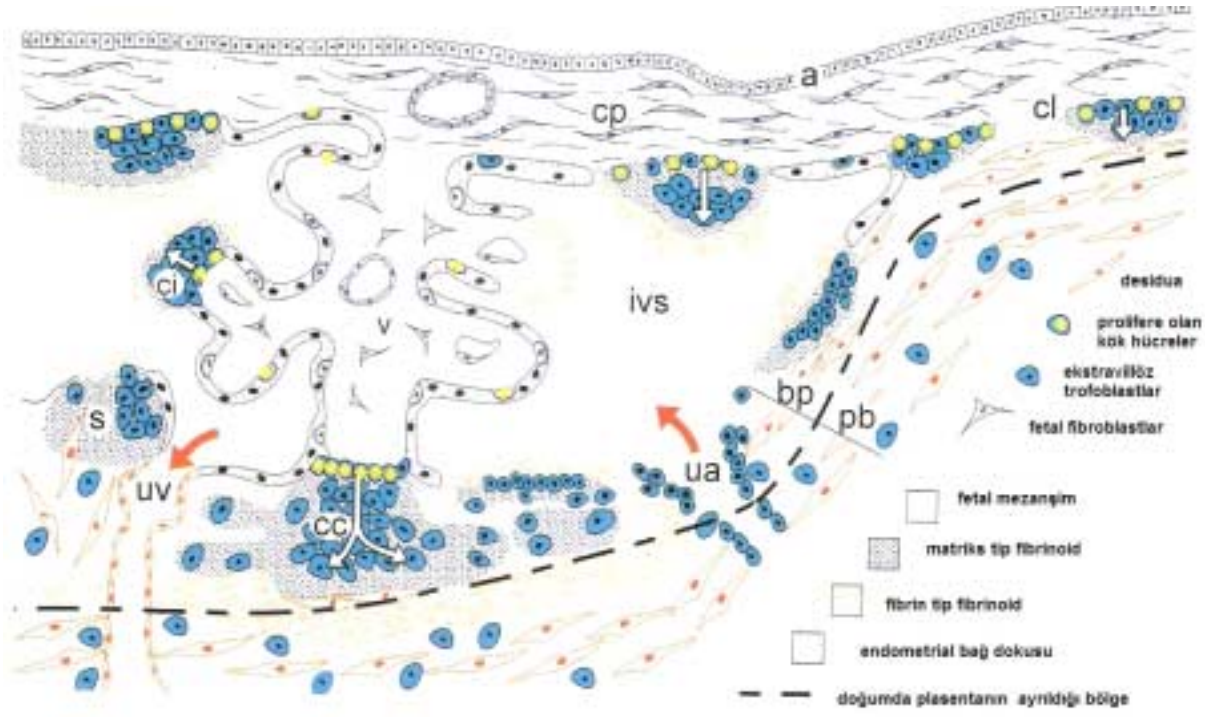
c)- Küçük iğ biçimli EVT'ler

d)- Büyük Poligonal EVT'ler (X hücreleri)

e)- Çok çekirdekli trofoblastik dev hücreler

f)- Plasental yatak dev hücreleri

g)- Endovasküler EVT'ler (Endovasküler EVT'lerin de, intramural ve intraarteriyel türleri tanımlanmıştır)



Şekil 2.1.5.1. *İnsan plasentasının şematik çizimi; cc:hücre sütunları, ci:hücre adaları, cp:koryon plağı, cl:koryon leve, s:septa, bp:bazal plak, ua:uteroplasental arter, uv:uteroplasental ven (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

Küçük iğ biçimli EVT'ler, çeşitli proteazlar içeren invazif hücrelerdir. Bu tip EVT'ler gebeliğin birinci ve ikinci trimestrında bulunurlar. Termde nadiren vardırlar. Belli bir tabakada yoğunlaşmamışlardır, hücre sütunlarının distal kısımlarından miyometriyumun ilk 1/3'lük kısmına kadar dağılmışlardır.

Büyük poligonal EVT'ler, düzensiz şekilde, hiperkromatik çekirdeğe ve bazofilik hücre gövdesine sahiplerdir. X-hücreleri olarak da bilinirler. X-hücrelerinin sayıları gebelik ilerledikçe artar. X-hücreleri bazal plağın yüzeysel tabakalarında birikirler. Term gebeliklerde, bazal plakta açık arayla en fazla bulunan hücrelerdir. X-hücreleri, kendilerini başlıca laminin, tip 4 kollajen, vitronektin, heparan sülfat ve fibronektinlerden oluşan bir ekstraselüler matrikse gömerler. Hamilelikten yıllar sonra bile, uterus duvarının derinlerinde X-hücreleri saptanabilmektedir.

Çok çekirdekli trofoblastik dev hücreler, bazal plağın derinlerinde yerleşmişlerdir. Sıklıkla endometriyum–myometriyum sınırının yakınlarında ince bir tabaka oluştururlar. Hamilelik ilerledikçe sayıları azalır.

İntramural endovasküler EVT'ler, uteroplasental arter ve venlerde, tunika mediyayı invaze ederler; intraarteriyal endovasküler EVT'ler ise yeni bir yüzey oluşturarak uteroplasental arterlerin lümenlerini yeniden inşa ederler ya da büyük multiselüler tıkaçlar oluşturarak arteriyal lümenleri tıkarlar.

Günümüzde, EVT'lerin farklanması üzerinde etkili oldukları düşünülen başlıca sitokinler ve hormonlar şunlardır: Epidermal büyüme faktörü, Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, TGF-α, TNF-α, Hepatosit büyüme faktörü, İnsülin benzeri büyüme faktörü, Vasküler endoteliyal büyüme faktörü, Plasental büyüme faktörü, Anjiopoietin-2, Kisspeptin-10, Triiyodotironin (Pathology of the Human Placenta, 2006).

EVT'ler türlerine göre farklı tiplerde ve miktarlarda ekstraselüler matriks sentezleyip salgılarlar ve bu ekstraselüler matrikse uygun ekstraselüler matriks reseptörleri salarlar.

Ekstravillöz trofoblastlar, maternal dokulara invazyonda ve plasentanın maternal dokulara tutunmasında görev alırlar. İnvazyon süreci, çeşitli proteinazların maternal ekstraselüler matriksi yıkmasıyla başarılır; plasentanın maternal dokulara tutunması ise trofoblast ekstraselüler matriksinin sürekli salgılanması ve maternal dokular ile fetal dokular arasında bir tutkal görevi görmesiyle başarılır. Ekstraselüler matriks sürekli yıkılıp yapılmalıdır. Bu işten başlıca *Matriks Metalloproteinazlar (MMP)* sorumludur. MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-11, MMP-14, MMP-15, trofoblastlarda saptanan belli başlı matriks metalloproteinazlardandır.

Matriks metalloproteinazlarının, doğumun başlangıcında ve plasentanın uterus duvarından ayrılmasında da rolleri olabileceği düşünülmektedir.

Villöz trofoblastlar, MHC-Sınıf-I ve Sınıf-II antijenlerini eksprese etmezler. Hücre sütunlarındaki proliferatif kök hücre tipi EVT'ler de MHC-Sınıf-I ve Sınıf-II antijenlerini açısından negatiftirler. Diğer bazı EVT'ler ise klasik olmayan MHC-Sınıf-I antijeni, HLA-G, HLA-C ve HLA-E eksprese edebilirler. Bu antijenlerin, EVT'lerin desidual natural killer hücreleriyle olan ilişkilerin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Proliferatif ve erken postproliferatif aşamadaki ekstravillöz trofoblastlar, fötal stromal bazal lamina üzerine oturmuşlardır ya da bazal laminaya yakın bir bölgede yerleşmişlerdir. Bu tipdeki, EVT'ler, MIB-1/Ki-67 gibi proliferasyon markırları

açısından, pozitiftirler. EGFR(c-erb B1) eksprese ederler. A6β4 ve α3β1 integrinlerini eksprese ederler. Proliferatif ve erken postproliferatif EVT'ler, bazal lamina sentezlerler; bunun dışında anlamlı miktarda ekstraselüler matriks sentezlemezler.

İnvazif özellikteki EVT'ler, iğ biçimli hücrelerdir. Bazal laminadan uzaktadırlar. Hücre döngüsünden ayrılmışlardır. Protoonkogen c-erb-2 eksprese ederler; α5β1, α1β1, αvβ3, αvβ5 gibi farklı integrinleri eksprese ederler. Apolar ekstraselüler matriks salgılarlar. MMP-2, MMP-11 gibi matriks metalloproteinazları bulunur.

Sağlıklı bir plasenta oluşumu sırasında, bir ekstravillöz trofoblast hücresinde hem proliferasyon hem de invazyon özelliği aynı anda, bir arada bulunmaz. Hücreler proliferasyon aşamasından, postproliferasyon aşamasına ve sonra invazyon aşamasına geçerler ve daha sonra polyploidasyon ve sinsityal füzyonla büyük poligonal EVT'leri ya da çok çekirdekli dev hücre biçimindeki EVT'leri oluştururlar. Bu özellikler nedeniyle, plasenta invazyonu tümörlerde olduğu gibi kontrolsüz değildir; plasenta invazyonu sırasında kontrollü ve sınırlı bir invazyon görülür.

İntervillöz boşluklardaki, fötal damarlardaki ve villus stromasındaki oksijen miktarının ve pH'nın ekstravillöz trofoblastların proliferasyon ve invazyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Ekstravillöz trofoblastların invazyonunu sınırlayan başlıca üç mekanizmanın, *apopitoz, polyploidasyon ve sinsityal füzyon* olduğu düşünülmektedir.

Ekstravillöz trofoblastlarda endokrin aktivite varlığı da gösterilmiştir.

B)- Desidualize Olmuş Endometriyum Stroması

İnsan endometriyum dokusunun, blastosistin fizyolojik uyarımına verdiği yanıt olarak ortaya çıkan değişikliklere desidualizasyon adı verilir. Desidua, şu hücrelerden oluşmuştur:

1. Endometriyal stromal hücreler (Desidual Hücreler)
2. Uterus Doğal Öldürücü Hücreleri (Büyük Granüler Lenfositler-NK Hücreleri)
3. T- lenfositler
4. B-lenfositler ve Plazma hücreleri
5. Makrofajlar
6. Granülositler
7. Desidual Ekstraselüler Matriks (Tablo 2.1.5.1)

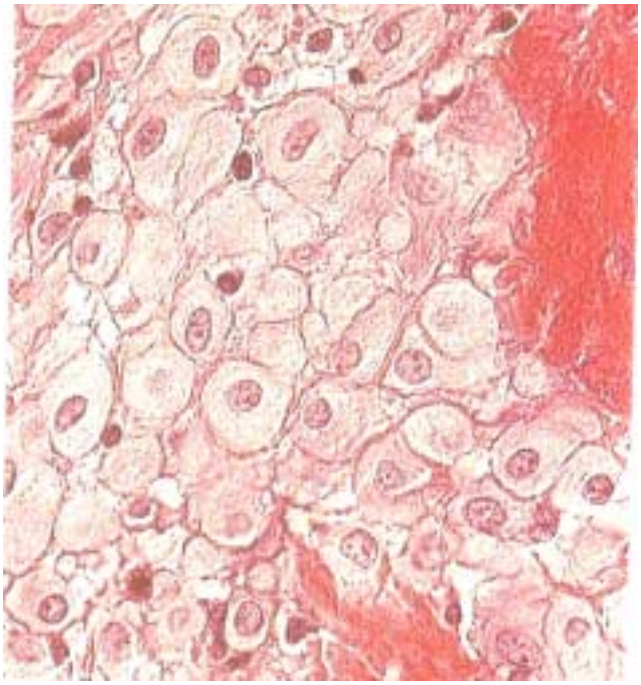
Termde plasentanın uterustan ayrılma bölgesinde çok sayıda polymorfonükleer lökosit bulunur; ayrılan plasentanın maternal yüzünde de çok sayıda polymorfonükleer lökosit vardır. Bu lökositlerin, plasentanın ayrılmasında görevli inflamatuar bir süreçte rol oynadıkları düşünülmektedir.

DESİDUADA BULUNAN HÜCRE TİPİ	1.TRİMESTIR	TERM
Desidual Hücreler (Endometriyum Stroma Hücreleri)	% 30	% 35-55
Uterus Natural Killer Hücreleri (Large Granüler Lenfositler)	% 40	% 4-9
T-Lenfositler	% 8-10	% 8-17
B-Lenfositler ve Plazma Hücreleri	% 1	% 1
Makrofajlar	% 20	% 20-40
Granülositler	% 2	% 3-4

Tablo 2.1.5.1. *İlk trimestır ve termde desiduada bulunan hücre tipleri ve yaklaşık görülme oranları*

Desidualizasyon, endometriyum stroma hücrelerinin büyüyüp epitel hücre görünümü kazanmasıyla karakterizedir. Hücre hipertrofiye uğrar, GER organelinin kompleksliği artar, Golgi kompleksi gelişir, hücrenin sentez ve salgı aktivitesi artar. Hücreler glikojen ve lipid biriktirirler. Hücrelerde vimentin pozitif perinükleer ara filaman lifleri ortaya çıkar. Çekirdekçik belirgin hale gelir. 1 ila 3 adet ökromatik çekirdek ortaya çıkar. Desidual hücreler arasında oluklu bağlantılar (gap junctionlar) gelişebilir; bu bağlantıların desidual işlevin ve gelişimin eş zamanlı olarak ortaya çıkmasında rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Olgun desidual hücrelerin, çevrelerinde bulunan eksternal fibriler laminaya uzanan sitoplazma uzantıları bulunur. Bu uzantıların uç kısmı yaklaşık 0,5µm çaplı yoğun granüler cisimler içerir. Bu granüllerde heparan sülfat proteoglikanı bulunur. Desidual hücrelerin çevresindeki periselüler eksternal fibriler lamina, adeta epitel hücrelerinin bazal laminası gibidir (Şekil 2.1.5.2.) .



Şekil 2.1.5.2. *Desidual hücre kümesinin H.E. fotoğrafı, x300 (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

Progesteron, desidualizasyon sürecinin en güçlü uyarıcısıdır. İnsülin benzeri büyüme faktörünün(IGF) de desidualizasyonda uyarıcı rolü olduğu düşünülmektedir. Kearns ve Lala, 1983'te yayınladıkları çalışmalarında desiduayı oluşturan hücrelerin hepsinin nihai kökeninin kemik iliği olduğunu ortaya koymuşlardır.

İnsan desiduasının, prolaktin, prostoglandin E2, prostoglandin F2α, TGF-β ve endotelin-1 ürettiği saptanmıştır.

Desiduanın, implante olan embriyona besin sağlamada ve trofoblast invazyonunu kontrol etmede görevli olduğu düşünülmektedir (The Developing Human, 2008).

Endometriyal doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), büyük granüler lenfositler, Körnchenzellen hücreleri ve K hücreleri olarak da adlandırılırlar. K hücreleri, yaklaşık 10µm çaplı, yuvarlak, mononükleer hücrelerdir. Eksantrik, böbrek şeklinde çekirdekleri vardır. CD56 pozitiftirler. Ancak kandaki doğal öldürücü hücrelerden farklı olarak CD57 ve CD16 negatiftirler. K hücrelerinde, CSF, GM-CSF, CSF-1, TNF-α, TGF-β, Lösemi inhibe edici faktör (LIF), IL-8, ve INF-γ gibi çeşitli sitokinlerin mRNA'sı saptanmıştır.

Normal gebelikte, spiral arterlerin duvarlarında makrofaj hücreleri oldukça az bulunur; spiral arterlerin duvarları trofoblastlar tarafından invaze edilir. Preeklampside ise arteriyal trofoblast invazyonu bozulmuştur ve uteroplasental arterlerin çevresindeki apopitoza giden trofoblast sayısı artar, ayrıca arterlerin tunika medyasında çok sayıda makrofaj bulunur. Aktive makrofajların sayısı ile apopitotik trofoblast hücrelerinin sayısı arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006). Progesteron makrofaj işlevlerini inhibe ederek de trofoblast invazyonunu destekler.

Desidual ekstraselüler matriks lamininler, kollajenler (özellikle tip 1, tip 3, tip 4 ve tip 5 kollajen) heparan sülfat ve fibronektinden zengindir.

C)- Fibrinoid

İlk olarak 1877 yılında, Langhans tarafından tanımlanan fibrinoid, insan plasentasında en çok bulunan bileşenlerden biridir. Parafin kesitler ve H.E. boyamalarda fibrinoid, hafif bir pembeden yoğun kırmızıya kadar çeşitli renklerde görülebilir.

İlk olarak 1925 yılında Grosser, fibrinoid ile fibrin arasındaki farkı tanımlamaya çalışmıştır. Grosser'e göre, fibrin, fibrinojenin kan ve doku sıvılarında çökmesiyle oluşur; fibrinoid ise hücresel sekresyonlar, hücresel dejenerasyon ürünleri gibi heterojen kaynaklıdır.

Plasentada fibrinoid bulunan başlıca yerleşkeler şunlardır:

a)- Koryon plağının intervillöz yüzeyinde bulunan fibrinoid; *Langhans Striası* olarak da bilinir

b)- Perivillöz fibrinoid

c)- İntravillöz fibrinoid

d)- Plasental septalardaki fibrinoidler

e)- Hücre adalarında bulunan fibrinoid

f)- Bazal plağın yüzeysel fibrinoidi, *Rohr striası* olarak da bilinir

g)- Hücre sütunlarında bulunan fibrinoid

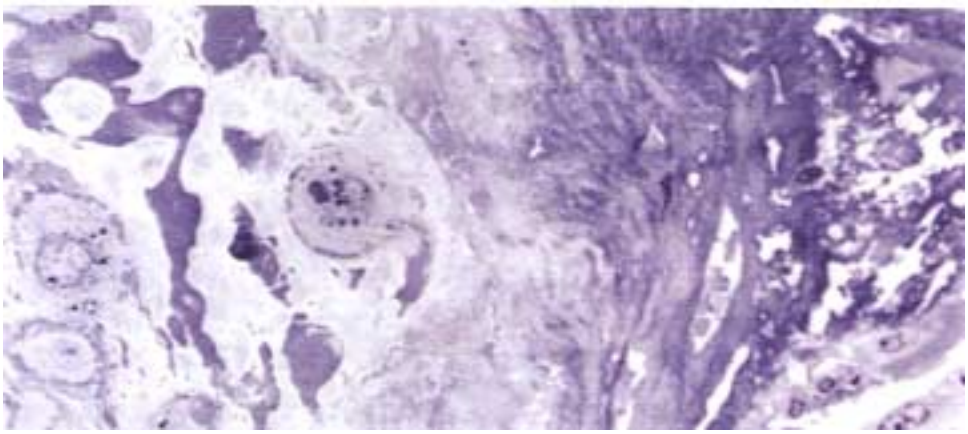
h)- Maternal ve fetal hücrelerin birbirleriyle temas ettikleri, bazal plağın derinindeki uteroplasental fibrinoid; *Nitabuch Striası* olarak da bilinir.

ı)- Uteroplasental arter ve venlerdeki intramural fibrinoid

i)-Koryon leve ve diğer fetal membranlarda bulunan fibrinoid

Fibrin-tip fibrinoid ve matriks-tip fibrinoid olmak üzere iki tip fibrinoid tanımlanmıştır. Fibrin-tip fibrinoid başlıca koagülasyon kaskadı aracılığıyla fibrinden oluşur; matriks-tip fibrinoid ise ekstravillöz trofoblast hücrelerinin salgısal ürünüdür ve başlıca tip 4 kollajen ve ekstraselüler matriks glikoproteinlerini içerir.

Fibrin-tip fibrinoid, fibrin antikorlarıyla pozitif boyanır. Fibrin tip fibrinoid, histolojik olarak yoğun boyanan, kısmen fibriler, kısmen ağ benzeri bir matrikstir. İnce yapısal olarak, kalınlığı 10nm'nin altında yoğun lif ağından oluşur. Fibrin filamentleri, yaklaşık 20nm aralıklarla çizgilenme gösteren filamentlerdir. Fibrin-tip fibrinoid ekstravillöz trofoblast hücresi içermez.



Şekil 2.1.5.3. *Hücre adasına tutunmuş fibrinoid plağı, fotoğrafın sağ tarafında fibrin-tip fibrinoid gözlenmektedir, sol tarafında ise birkaç ekstravillöz trofoblast hücresinin içine gömüldüğü matriks-tip fibrinoid gözlenmektedir, x400, toluidin boyası (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

Matriks tip fibrinoid, tek ya da bir küme ekstravillöz trofoblast hücresi içerir; bu hücreler bolca, parlak ekstraselüler matriks ile çevrilidirler. Matriks tip fibrinoid, fibrin antikorlarıyla boyanma göstermez. Matriks-tip fibrinoidde tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, merozin, heparan sülfat, vitronektin ve fibrillin varlığı saptanmıştır. Matriks-tip fibrinoidi başlıca ekstravillöz trofoblastlar üretir. Matriks-tip fibrinoid genellikle değişen miktarda fibrin-tip fibrinoid ile örtülüdür (Şekil 2.1.5.3.).

Plasentanın yapısı içinde farklı lokalizasyonlarda farklı fibrinoid alt tipleri bulunur.

Fibrinoidin plasentaya yapısal destek sağladığı düşünülmektedir. Fibrinoidin plasentayı uterus duvarına bağlayan, tutkal benzeri bir görevi olduğu düşünülmektedir. Fibrinoid, trofoblast invazyonuna karşı bir bariyer görevi görüyor olabilir;

trofoblast invazyonunu düzenliyor olabilir. Fibrinoidin içerdiği, tenascin glikoproteini ile embriyonun oluşum sürecinde, özellikle de epitel hücre göçünde rol oynadığı düşünülmektedir.

Sağlıklı intrauterin gebeliklerde trofoblast invazyonu sıkı bir şekilde kontrol edilir; öyle ki trofoblast hücreleri miyometriyumun iç 1/3'lük kısmının ötesine geçemezler.

Term plasentanın bazal plağında sıklıkla kalsiyum tuzlarının birikimine rastlanır. Bunlar sarı renkte görülürler. Kalsifikasyon derecesinin gebeliğin yaşı ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum Tuzları, H.E. boyasıyla mavi renkte gözlenirler. Villus yüzeyinin bazal membranında da granüler, mor renkte kalsiyum birikimleri gözlenebilir.

Bazal plak ve koryon plağının geçiş-birleşme bölgesi *Marjinal Zon* olarak adlandırılır(Şekil 2.1.5.4.). Marjinal zonun yakınında intervillöz boşluğa açılan büyük maternal venler bulunur, bunlara *Marjinal Sinuslar* adı verilir.



Şekil 2.1.5.4. *Miyadında olgun plasenta; CP: Koryon plağı, BP: Bazal plak, IVS: İntervillöz boşluk, M: Miyometriyum, CL: Koryon leve, A: Amniyon zarı, MZ: Marjinal zon. (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

2.1.6. Bazal Plak: Bazal plak, maternal ve fötal dokuların temas ettiği önemli bir zondur(Şekil 2.1.5.4.). Yapısı oldukça karmaşıktır. Bazal plak, ekstravillöz trofoblastlar, gebeliğe özgü endometriyal stroma, fibrinoid, dejenere olan villus kalıntıları ve maternal damarlar içerir.

Bazal plağın erken öncüsü, dış trofoblast kabuğudur. Trofoblast kabuğu, blastosist implantasyonu sırasında laküner sistemi endometriyal dokulardan ayırır. Trofoblast kabuğunun endometriyal bağ dokusu ile birbirine giren düzensiz bir yüzeyi vardır.

Plasental yatak, doğumdan sonra uterusta kalan derin dokulardan oluşur. Maternal ve fötal kaynaklı bu dokular doğumdan sonra *lochia* adı verilen bir akıntıyla atılırlar.

Bazal plakta iki fibrinoid tabakası tanımlanmıştır. Rohr fibrinoidi, yüzeysel, kesintili, belli odaklarda bulunan bir fibrinoiddir. İntervillöz boşlukları örter. Nitabuch fibrinoidi ise uteroplasental bir fibrinoiddir. Plasenta ve maternal dokuların sınırını belirler.

Doğum sırasında plasenta, Nitabuch fibrinoid tabakasının bir miktar derininden, uterusun plasental yatağından ayrılır; bu ayrılmanın desidual dokunun varlığına ve uterus kasılmalarının mekanik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.1.7. Uteroplasental Damarlar: Uteroplasental arterler miyometriyal arterlerin devamıdır. Desiduaya girdiklerinde, spiral şeklinde bir seyir izlediklerinden spiral arteriyol olarak adlandırılırlar. Sağlıklı bir plasentada 80 ila 100 kadar spiral arter bulunur (The Developing Human, 2008).

Gebelikte uteroplasental arterler fizyolojik bir değişim geçirerek yeniden şekillenirler ve düşük dirençli, dilate damarlara dönüşürler. Bu dönüşüm sırasında, uteroplasental damarların tunika intima ve tunika medyası invazif trofoblastlarca kaplanır. Uteroplasental damarlar, elastikiyetlerini kaybeder ve dilate olurlar, vazomotor kontrolleri ortadan kalkar (Şekil 2.1.7.1).

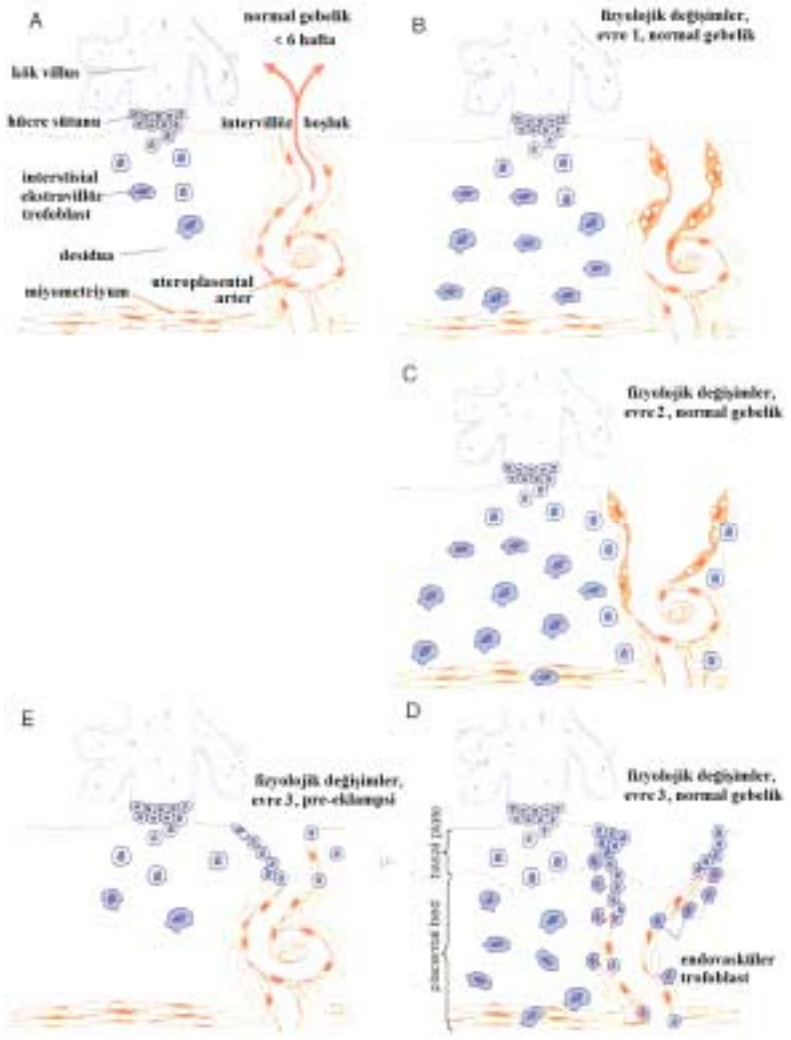
Uteroplasental arterlerdeki dönüşüm üç evrede incelenebilir:

1. İlk olarak arteriyal endotelde bazofili artar, vokuolizasyon artar, vasküler düz kas disorganize olur, vasküler lümen dilate olur.
2. İmplantasyon bölgesindeki, uteroplasental arterler, ekstravillöz trofoblastlarca invaze edilirler. Tunika medyadaki düz kas sayısı azalır ve fibrinoid birikim

oluşur.

3. Endovasküler trofoblastlar arteriyal duvarı infiltre ederler. Uteroplasental arterler dilate olur. Arteriyal tunika medya tabakasında elastik lifler ortadan kaybolmaya başlar. İntramural fibrinoid miktarı artar. Tunika medya düz kaslarının yerini endovasküler trofoblastlar alır. Tunika intimadaki endotelin yerini, tek ya da çok katlı intraarteriyel trofoblastlar alır. Endotelle yer değiştiren intraarteriyel trofoblastlar endotel hücresi benzeri bir fenotip kazanırlar (Şekil 2.1.7.1.).

Plasental yatağın santral bölgelerinde, endovasküler trofoblastlar miyometriumun ilk 1/3'üne kadar invaze olurlar. Endovasküler trofoblast invazyonunun, ekstravazasyonla ya da intravazasyonla olabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2.1.7.1.. *İnsan Gebeliğinde İnterstisyel ve Endovasküler Trofoblast İnvazyonunun Şematik Çizimi (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

2.1.8. Plasental Septalar, Hücre Adacıkları ve Hücre Sütunları: Plasental septalar, desidual hücreler, ekstravillöz trofoblast hücreleri, bu hücrelerin içine gömüldüğü matriks-tip fibrinoid ve bunu çevreleyen fibrin-tip fibrinoidden oluşmuşlardır. Septalarda damarlar da bulunabilir. Septaların bazal plağın katlanmaları olduğu düşünülmektedir. Septalar hemen bütün olgun plasentalarda bulunur, olmamaları genellikle patolojiktir. Kök villuslar, hücre sütunları aracılığıyla septaya yapışabilirler. Gebeliğin erken dönemlerinde septaların yapısında başlıca hücreler bulunurken termde septalar başlıca fibrinoidden oluşur.

Hücre adacıkları, gebeliğin başlarında, villus ağacına ya da koryon plağına tutunan başlıca ekstravillöz trofoblast hücrelerinden oluşurken, gebelik ilerledikçe artan miktarda fibrinoid içeren yapılardır. Fötal ve maternal damar bulundurmazlar. Hücre adacıkları serbest olarak yüzen yapılardır. Hücre adacıklarında başta hCG olmak üzere çeşitli hormonların sentezlendiği düşünülmektedir.

Hücre sütunları, bazal plak ya da plasental septa ile tutundurucu-kök villusların arasında yerleşmiş büyük trofoblast hücrelerinden oluşur. Hücre sütunları, ekstravillöz trofoblastların en önemli proliferasyon bölgelerindendir.

2.2. Preeklampsi

2.2.1. Giriş: Preeklampsi, gebelikte hipertansiyon görülen hastalıklar grubu içerisinde incelenen multisistemik bir rahatsızlıktır. Preeklampsi, dünya çapında maternal ve fetal, morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden birini oluşturur. Preeklampsi hakkındaki bilgilerin geliştirilmesi amacıyla uluslararası düzeylerde ve ulusal düzeylerde pek çok çalışma sürmektedir.

2.2.2. İnsidans: Williams Obstetrics, (2005)'te dünya çapında preeklampsi insidansının yaklaşık olarak %5 olduğu belirtilmektedir. Berg ve ark., 2003'te yayınladıkları çalışmada, gebelikte hipertansiyon görülen hastalıkların, A.B.D.'de gebeliğe bağlı tüm ölümlerin %16'sını oluşturduğunu saptamışlardır. Lancet 2005, Pre-eclampsia-Seminar'a göre sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsi görülme sıklığı %2 ila %7 kadardır. Aynı yayına göre, preeklampsi gelişmiş ülkelerde

maternal mortalitenin %15-20 kadarını oluşturur. Gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde bu oranların daha yüksek olması muhtemeldir.

2.2.3. Sınıflandırma, Terminoloji ve Tanı: Gebelikte hipertansiyon görülen hastalıklar, A.B.D. Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubunun (Working Group of the NHBPEP) 2000 yılında kabul ettiği gibi şu şekilde sınıflandırılır: (Williams Obstetrics, 2005)

a)-Gestasyonel Hipertansiyon

b)-Preeklampsi

c)-Eklampsi

d)-Kronik Hipertansiyonun Üzerine Eklenen(Süperimpoze) Preeklampsi

e)-Kronik Hipertansiyon

Preeklampsi, önceden normotansif olduğu bilinen bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan ***hipertansiyon*** ve ***proteinüri*** ile karakterizedir. Bu iki kriter, preeklampsi için minimum kriterlerdir.

Hipertansiyon tanısı için kan basıncı 140 mmHg sistolik ve 90 mmHg diastolik değerlere eşit ya da bu değerlerin üzerinde olmalıdır. Usulüne uygun bir şekilde yapılan tekrarlayan ölçümlerle bu tanı konmalıdır. Preeklampside görülen hipertansiyonun, diffüz endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir (Redman ve ark., 2009).

Proteinüri varlığı, 24 saatlik idrar toplanarak ya da dipstik kullanılarak anlık idrar tahliliyle yapılabilir. 24 saatlik idrarda 300mg ve üzerinde protein bulunması ve bu durumun tekrarlanan ölçümde yeniden ortaya çıkması hastada proteinüri varlığını gösterir. Yine dipstik ile yapılan en az 2 ölçümde +1 (bu, 300mg/L protein varlığını gösterir) sonucunun bulunması da hastada proteinüri varlığını ortaya koyar. Preeklampside görülen proteinürinin, glomerüler endoteliyosise bağlı olduğu düşünülmektedir (Redman ve ark., 2009).

Ödem, preeklampside sık rastlanılan bir durumdur ancak tanı kriterleri arasında yer almaz.

Preeklampsi, hafif-orta şiddette preeklampsi ve ağır-şiddetli preeklampsi olmak üzere 2 gurupta incelenir (Bakınız Tablo 2.2.3.1).

Preeklampsili bir kadında, başka bir nedene bağlanamayan generalize tonik-klonik konvülsiyonlar ortaya çıktığında, bu durum *eklampsi* olarak adlandırılır. Preeklampsili bir kadında konvülsiyon olmaksızın ölümcül koma halinin ortaya çıkması da eklampsi olarak tanımlanır. Eklampsi, konvülsiyonların ortaya çıkma zamanına göre, antepartum eklampsi, intrapartum eklampsi ve postpartum eklampsi olarak sınıflandırılır.

Şiddetli preeklampsinin bir tipi de *HELLP Sendromudur.* Bu sendrom adını, **H**emolizis(Hemoliz), **E**levated **L**iver enzymes(Plazma karaciğer enzimlerinde yükselme), **L**ow **P**latelet(Trombositopeni)'den oluşan İngilizce tanısal ifadelerin baş harflerinden almıştır. Bahsedilen üç bulgudan yalnızca biri ya da ikisi bulunan preeklampsili hastalara kısmi HELLP Sendromu tanısı konur.

Gebelikten önce bilinen hipertansiyonu olan ya da 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon ortaya çıkan ve gebelik sonrasında hipertansiyonu devam eden bir kadında; 20. gebelik haftasından sonra yukarda, metinde bahsedilen miktarda proteinüri gelişmesi ya da 20. gebelik haftasından önce zaten proteinürisi bulunan bir kadında trombosit sayısının 100000 adet/mm³'e düşmesi halinde kronik hipertansiyonun üzerine eklenen preeklampsiden (süperimpoze preeklampsi) bahsedilir.

	HAFİF-ORTA ŞİDDETTE PREEKLAMPSİ	AĞIR-ŞİDDETLİ PREEKLAMPSİ
Diyastolik Kan Basıncı	**<100 mmHg**	**>110 mmHg**
Sistolik Kan Basıncı	**140-160 mmHg**	**>160 mmHg**
Preteinüri(24 saatlik idrar)	**0,3-5 gr/24 saat**	**>5gr/24 saat**
Proteinüri(dipstik)	**+1**	**>+1**
Plazma Kreatinin Düzeyi	**Normal**	**Artmış(>1,2mg/dl)**
Oligüri(<400ml/24 saat)	**Yok**	**Var**
Hemoliz	**Yok**	**Var**
Trombositopeni	**Yok**	**Var**
Baş ağrısı	**Yok**	**Var**
Epigastrik ağrı	**Yok**	**Var**
KC Enzimlerinde Yükselme	**Yok**	**Var**
Görsel Bozukluklar	**Yok**	**Var**
Konvülziyon(Eklampsi)	**Yok**	**Var**
Pulmoner Ödem	**Yok**	**Var**
Fetal Büyüme Geriliği (İntrauterin Gelişme Geriliği)	**Yok**	**Var**

Tablo 2.2.3.1. *Hafif-orta şiddette preeklampsi ile ağır-şiddetli preeklampsinin karşılaştırılması*

2.2.4. Risk Faktörleri: Başaran, 2004 ve Patot ve ark., 2003'e göre preeklampsi için başlıca risk faktörleri şunlardır:

* Primigravid, Nullipar olmak
* Aile hikâyesinde preeklampsi
* Maternal yaş <20 veya >35 olması
* Kronik hipertansiyon
* Hipertansiyona zemin hazırlayacak hastalık öyküsü olması
* Diabetes Mellitus
* Çoğul gebelikler
* Rh isoimmünizasyonu veya diğer hidrops nedenleri
* Siyah ırka mensup olmak
* Obesite
* Antifosfolipid Sendromu
*2700m'nin üzerindeki rakımlı bölgelerdeki gebelikler

2.2.5. Etiyoloji: Sibai ve ark., 2003 yılında yayınlanan çalışmalarında preeklampsinin etiyolojisi hakkında şu beş teoriyi öne sürmüşler ve çeşitli araştırmacılardan destek görmüşlerdir:

a)- Uterus damarlarında anormal trofoblastik invazyon: Normal implantasyonda endovasküler trofoblastların yerleşmesiyle uterus spiral arterleri yeniden şekillenir. Normal plasental implantasyonda ekstravillöz trofoblastlar, tutundurucu villusların altında bir hücre sütunu oluştururlar. Ekstravillöz trofoblastlar desiduayı işgal eder ve spiral arteriollerin içlerine kadar uzanırlar. Bu, damarın endotel tabakasında ve kas duvarında bir yer değiştirmeyle sonuçlanır ve neticede kan damarları genişler. Preeklampside yetersiz trofoblast invazyonu vardır. Bu durumda, endovasküler trofoblastlar miyometrial damarlara değil yalnızca desidual damarlara yerleşebilirler ve damarlarda olması gereken genişleme gerçekleşmez.

De Wolf ve ark.(1980)'de yayınladıkları bir çalışmada, elektron mikroskobu kullanarak uteroplasental implantasyon bölgesindeki arterleri incelemişler; hastalık sürecinin başında, endotel hücre hasarı, plasma bileşenlerinin damar duvarına insudasyonu ve medial nekroz gözlemişlerdir.

b)- Maternal ve fetoplasental dokular arasında immünolojik intolerans: Labarrere ve ark., 1988'de yayınlanan çalışmalarında, preeklampside maternal plasental arayüzdeki mikroskobik değişikliklerin bir akut greft rejeksiyonu reaksiyonunu akla getirdiğini, bu sebeple preeklampside immünolojik faktörlerin rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

c)-Normal gebelikte oluşan kardiyovasküler veya inflamatuar değişikliklere maternal maladaptasyon

d)-Diyetteki eksiklikler: Bazı preeklampsili hastalarda kalsiyum eksikliği ve çeşitli antioksidanların düzeyinde azalma olabileceği düşünülmüştür.

e)-Genetik Etkiler: Chesley ve Cooper'ın (1986) çalışmalarına göre, preeklampsinin kuvvetli genetik kökenleri bulunmaktadır.

Lancet 2005, Pre-eclampsia-Seminar'da ise preeklampsi gelişimi konusunda çeşitli araştırmacılar tarafından da desteklenen şu teoriler öne sürülmektedir:

a)-Plasentasyon ve İmmünoloji Teorisi: Normal plasentasyonda, sitotrofoblast hücreleri, sitotrofoblastik kılıfı oluşturduktan sonra, plasental yatak miyometriumuna kolonize olurlar, spiral arterlerle ilişki kurarlar, lümene geçip intraluminar tıkaçlar oluştururlar, spiral arterlerin endoteli ve tunika mediasına yerleşirler, tunika mediadaki elastik, musküler, sinir içeren dokuyu ortadan kaldırırlar; bu tabakaları yeniden oluştururlar. Fizyolojik değişiklik durumunda düşük dirençli bir arteriyel sistem oluşur ve büyümekte olan fötüse artan miktarda kan kaynağı sağlanır.

Normalde, invaze olan trofoblastlar, *PECAM, VE-Cadherin, VCAM-1* gibi endotel hücre belirteçleri sentezlerler. Zhou ve ark.(1997), preeklampside esas sorunun plasental yataktaki spiral arteriollere invaze olan trofoblastlarda, yetersiz epitel-endotel dönüşümü olduğunu öne sürmüşlerdir.

Endometriyum, gebelik desiduasına dönüşürken majör bir lökosit infiltrasyonu gerçekleşir; bu süreç luteal aşamada başlar. Hamilelik sırasında NK hücreleri sitotrofoblastları çevreleyen yoğun bir infiltrasyon oluştururlar. NK hücreleri, *i*nterferon-γ, VEGF, PlGF (plasental growth factor) gibi çeşitli faktörlerin salınımı yoluyla trofoblast invazyonu ve maternal plasental yataktaki vasküler değişiklikleri etkilerler. Sağlıklı bir gebelikte endovasküler trofoblastlar ve desidual lökositler (özellikle NK hücreleri) arasındaki etkileşim, VEGF ve PlGF salınımının artmasıyla sonuçlanır. Serbest VEGF konsantrasyonları, endotel hücre stabilitesini

muhafaza etmede önemlidir. Maynard ve ark.(2003) preeklampside, bir VEGF ve PlGF antagonisti olan ***sFlt-1'in*** *(çözünür fms-benzeri tirozin kinaz 1 ;soluble fms-like tyrosine kinase 1)* salınımının arttığını; bunun VEGF ve PlGF düzeylerini azaltarak *endotel disfonksiyonuna* yol açtığını öne sürmüşlerdir.

b)-Plasental Ölü Doku Teorisi: Gelecekte preeklampsi gelişecek olacak kadınlarda, 16-18. gebelik haftasında artmış serbest fötal DNA ve fötal eritroblast saptanmıştır. Preeklampside artmış plasental apopitotik artıklar (sinsitiyotrofoblast membran mikroparçaları, sitokeratin fragmanlar, fötal DNA ve RNA gibi) inflamatuar uyarıları arttırarak patogenezde rol oynuyor olabilir.

c)-Endotel Hücre Aktivasyonu ve İnflamasyon Teorisi: Preeklampsili kadınlarda, prostosiklin-thromboksan A2 dengesi bozulmuştur (thrA2↑, pros.↓) (Dekker ve ark. 1998). Preeklampside endotel hücre geçirgenliği artar, endotel hücre aktivasyonu artar. Endotel disfonksiyonunu, trombosit agregasyonu ve fibrin oluşumu izler, uteroplasental dolaşım bozulur.

Pre-eklampside endotel hücresinde başlıca şu disfonksiyonlar saptanmıştır:

*Enerji ve protein sentezinde azalma

*Membran akışkanlığında azalma

*Sodyum pompasında bozulma

*Hücre içi kalsiyumda artış

*Nitrik oksit(NO) ve prostasiklin üretiminde azalma

*Hücre yüzey adezyon moleküllerinde artış

*Permabilitede artış

Endotel hücrelerinin disfonksiyonu, preeklampside gözlenen multisistemik belirtilerin önemli sebepleri arasındadır.

d)-Genetik Çatışma Hipotezi: Bu hipoteze göre, fötal genler uteroplasental kan basıncını arttırmak için çalışırken, maternal genler azaltmak için çalışır.(Dekker ve ark., 2001) Preeklampside paternal antijenlere karşı immun reaksiyon geliştiği düşünülmektedir. Preeklampsinin patogenezinde rol oynadığı düşünülen sayıları hızla artmakta olan çeşitli maternal genler bulunmaktadır; bunlar çoğunlukla kardiyovasküler sistem, inflamatuar yanıt ve hemostaz ile ilişkili genlerdir. Genom kalıtımı çalışmaları, 3 pre-eklamptik lokus ortaya çıkarmıştır; 2p12, 2p25, 9p13 (Laivuori ve ark., 2003) (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Preeklampsi gelişiminin temelde, plasental doku varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir; çünkü fötal dokunun olmadığı komplet mol hidatiforma sıklıkla preeklampsi de eşlik eder (Başaran, 2004).

2.2.6. Patogenez: Williams Obstetrics, 2005'te belirtildiği gibi 1900'lü yılların başından beri preeklampside generalize bir vasospazm görüldüğü bilinmektedir. Bu vasospazm damar direncini arttırarak hipertansiyonun artmasına neden olur.

Preeklampside, endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu görülür. Sağlam endotel, antikoagülan özellikler taşır ve nitrik oksit salarak düz kasların kontraksiyonunu önler. Hasarlı endotel ise koagülasyonu arttıran ve damarın vasopressör ajanlara duyarlılığını arttıran maddeler salgılamaya başlar.

Sağlıklı gebeler, vasopressör ajanlara direnç gösterirler, ancak preeklampsi geliştirecek kadınlarda, Norepinefrin, Anjiyotensin II gibi ajanlara verilen yanıt artmıştır.

Preeklampside, endotel prostosiklin üretimi azalmıştır. Bu durumun, fosfolipazA2 tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Trombositlerden, tromboksanA2 sekresyonu ise artar. Prostosiklin vasodilatatör özelliklere sahipken, tromboksanA2'nin vasokonstrüktör özellikleri bulunur. Böylece, prostosiklin/tromboksan A2 oranı azalırken, bu durum anjiyotensin II'ye vasküler yanıtı, neticede vazokonstrüksyonu arttırır (Chavarria ve ark., 2003).

Williams Obstetrics, 2005'te belirtildiği gibi endotel hücrelerince L-arginin'den sentezlenen nitrik oksit'in insanda fötoplasental perfüzyonun karakteristik düşük basınçlı, vasodilate durumunu muhafaza etmede rolü olduğu düşünülmektedir (Myatt ve ark., 1992; Weiner ve ark., 1992). Preeklampside, endotel nitrik oksit sentaz aktivitesi azalmıştır (Wang ve ark., 2004).

Vasküler endoteliyal büyüme faktörü(VEGF) ve Plasental büyüme faktörünün(PlGF), plasenta oluşumu sırasında vaskülogenez ve anjiyogenezde rol oynadıkları düşünülmektedir; sFlt-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1), VEGF ve PlGF antagonistidir. Preeklampside sFlt-1 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (Bdolah ve ark., 2005). Yine bir başka anti-anjiyogenik faktör olan çözünür endoglin düzeylerinin de preeklampside arttığı saptanmıştır (Redman ve ark., 2009).

2.2.7. Patofizyoloji: Preeklampsi, esas sebebi bilinmeyen, anlamlı şekilde bir arada gözlenen bir grup bulgu ve belirtiden oluşan multisistemik bir hastalıktır. Bulgu ve belirtilerin temelinde, vasospazm, endotel hücre disfonksiyonu ve iskeminin bulunduğu düşünülmektedir.

Preeklampside intravasküler hacim azalmıştır. Preeklampside, kardiyak afterload artar. Sol ventrikül kütlesinde artış görülür.

Yaklaşık 75 yıldır, hemokonsantrasyonun bir preeklampsi işareti olduğu bilinmektedir. Hemokonsantrasyonun sebebinin, muhtemelen yaygın vaso-konstrüksyon, endotel hücre disfonksiyonu ve vasküler geçirgenlikteki artış olduğu düşünülmektedir.

Preeklampsili kadınlarda yaşamı tehdit edecek ölçüde tehlikeli trombosito-peni gelişebilir, bu durumun mikroanjiyopatik hemolize bağlı olduğu düşünülmek-tedir; yine mikroanjiyopatik hemolize bağlı olarak periferik yaymada patolojik eritrosit şekilleri (şistosit gibi) saptanabilir(Başaran, 2004). Bazı pıhtılaşma faktörleri azalabilir. Trombositopeninin 100000adet/µl'nin altında olması ciddi preeklampsiyle ilişkilidir. Trombosit sayısının azalmaya devam etmesi, doğumu gerektirir. Trombosit sayısı, genellikle doğumdan sonraki 3-5 gün içerisinde normal değerlerine döner.

Williams Obstetrics, 2005'te belirtildiği gibi Brubaker ve ark., 1992 yılında yayınladıkları çalışmada, vasküler endotel hücre bazal membranıyla ilişkili bir glikoprotein olan *fibronektin* düzeyinin preeklampside arttığını saptamışlardır; bu bulgu preeklampside vasküler endotel hücre zedelenmesi olduğu görüşü ile uyum içindedir.

Ciddi preeklampside sıklıkla, hemolize bağlı serum laktat dehidrogenaz düzeylerinde yükselme bulunur.

Normal gebelik sürecinde, plazma renin, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri artmaktadır. Preeklampsi gelişmesi durumunda, plazma renin, anjiyotensin II ve aldosteron düzeyleri gebe olmayan kadınlardaki düzeylere kadar düşer; bununla birlikte anjiyotensin II'ye hassasiyet ve verilen yanıt artar(Başaran, 2004).

Preeklampside, ekstraselüler sıvı hacminde artış vardır, bu durum ödem olarak ortaya çıkar ve ciddi preeklampsili hastalarda daha belirgindir. Bu patolojik birikimin muhtemel mekanizması, endotel hücre hasarıdır.

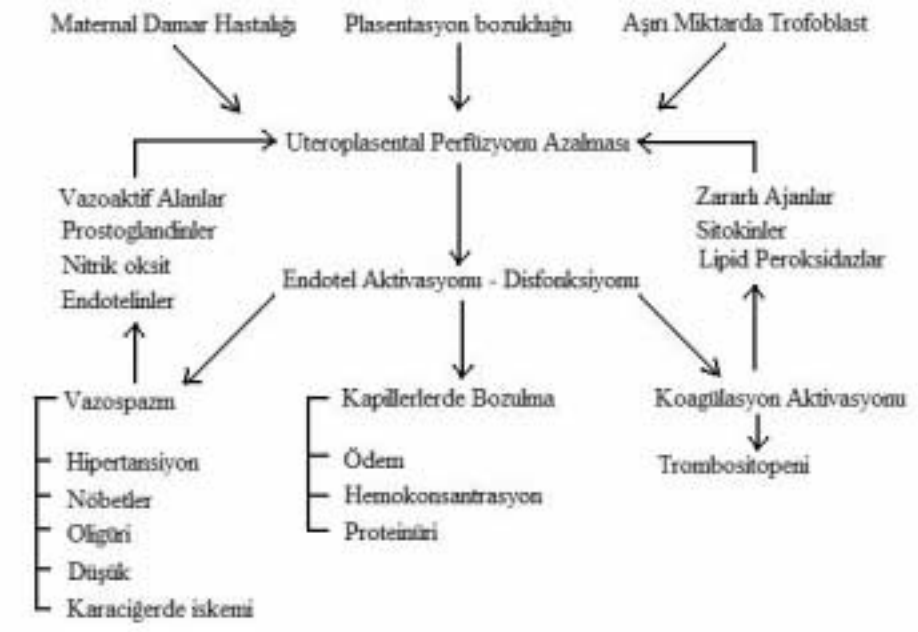
Normal gebelik sürecinde, böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon oranı, anlamlı miktarda artar; preeklampsi gelişiminde ise böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon azalır. Preeklampsi ağırlaştıkça, bu azalmanın miktarı da artar.

Proteinüri, preeklampsi patofizyolojisinin ilerleyen dönemlerinde gelişir. Proteinüri miktarının dipstik ile belirlenmesi yerine, 24 saatlik idrar toplanarak belirlenmesinin daha doğru olacağı düşünülmektedir.

Sheehan, 1950'de yayınladığı bir çalışmasında, preeklampside, böbrekte, glomerüllerin büyüdüğünü, endotel hücrelerinin şiştiğini ve altlarında bazı fibrillerin biriktiğini gözlemlemiştir. Elektron mikroskobu ile renal biyopsilerden yapılan çalışmaların büyük kısmında, glomerüler kapiller endotelinde şişme olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun, subendotel bölgesinde protein materyal birikimi ile birlikte gözlenmesi *glomerüler kapiller endoteliyozis* olarak tanımlanmıştır.(Spargo ve ark., 1959)

Preeklampside, glomerüllerdeki endotel hücreleri, glomerül kapiller lümenlerini kısmen ya da neredeyse bütünüyle kapatacak ölçüde şişebilirler. Strevens ve ark., 2003'te yayınlanan çalışmalarında, subendotelde biriken maddede IgM, IgA ve kompleman 3 tespit etmişlerdir.

Preeklampside, klirensinde azalmaya bağlı olarak serum ürik asit düzeyleri yükselir.



Tablo 2.2.7.1. *Preeklampsinin Patofizyolojisi*

Preeklampside, akut tübüler nekroza bağlı akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Özellikle ciddi preeklampside, karaciğerin periferik bölgelerinde periportal hemoraji ve buna eşlik eden enfarktüs görülebilir. Şiddetli preeklampside kanama, karaciğerin Glisson kapsülünü gererek sağ üst kadran ağrısına yol açabilir. Hemoraji, subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürüne ilerleyebilir (Başaran, 2004).

Preeklampside, ciddi hipertansiyon sebebiyle, arterlerin rüptüre olmasına bağlı gross serebral hemorajiler gözlenebilir. Preeklampside, postmortem çalışmalarda, beyinde ödem, hiperemi, iskemi ve trombus gözlenmiştir. Serebral lezyonlara bağlı, görme bozuklukları ortaya çıkabilir; bu durum sıklıkla geri dönüşlüdür. Preeklampsi sonrasında, beynin parietooksipital kısımlarının, beyaz cevherinde ödem görülmesine bağlı baş ağrısı, konfüzyon ve konvülzyonlarla karakterize, posterior lökoensefalopati sendromu gelişebilir.

Preeklampsi fötüste, ablasyo plasenta ve uteroplasental yetmezliğe bağlı intrauterin gelişme geriliği ya da ölüme neden olabilir.

2.2.8. Preeklampsinin Önceden Kestirilmesi: Williams Obstetrics, 2005'in ilgili bölümünde belirtildiği gibi preeklampsinin önceden kestirilmesi ve önlem alınabilmesi amacıyla araştırmacılar plasenta oluşum hatasının, plasental perfüzyonun azalmasının, endotel hücre aktivasyon-disfonksiyonunun ve koagülasyon aktivasyonun erken markırlarını (belirteçlerini) ortaya çıkarmaya çalışmaktadırlar.

Günümüzde, preeklampsi için henüz geçerli, güvenilir ve ekonomik bir tarama testi bulunamamıştır. İki plasenta kökenli anjiyojenik faktör olan VEGF ve PlGF, plasenta gelişiminde rol oynar; sFlt-1, bu faktörlerin etkisini antagonize eder. Maynard ve ark. 2003'te ve Levine ve ark., 2004'de yayınladıkları çalışmalarda preeklampsili kadınlarda, sFlt-1 düzeylerinin oldukça yükseldiğini saptamışlardır. Ecker ve ark., 2003'te yayınladıkları çalışmalarında, ilk trimestır serum PlGF ve sFlt-1 düzeylerinin daha sonra gelişecek olan preeklampsiyi önceden tahmin etmede oldukça başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

Chappell ve Bewley, 1998'de yayınladıkları bir çalışmalarında, Arteria uterina Doppler Velositometresi aracılığıyla, 2. trimestırda, uteroplasental vasküler direncin ölçülmesiyle preeklampsinin önceden kestirilebileceğini öne sürmüşlerdir.

2.2.9. Preeklampsinin Önlenmesi: Tuz kısıtlaması, diyetle kalsiyum, magnezyum, çinko desteği, diyetle balık yağı, düşük doz (60mg) asetil salisilik asit, vitamin E ve vitamin C… gibi çeşitli antioksidanlar denenmiş ancak henüz preeklampsinin önlenmesinde çoğunlukla kabul edilen etkili bir strateji bulunamamıştır (Sibai, 2003).

2.2.10. Preeklampsinin Tedavisi: Preeklampsili bir gebede temel tedavi hedefleri şunlardır:

a)- Annede ve fötüste mümkün olan en az travmaya sebep olarak gebeliğin sonuçlandırılması

b)- Sağlıklı biçimde iyiye giden bir yenidoğanın doğurtulması

c)- Annenin sağlığının iyileşmesi

Hastalığın şiddeti ve gebelik haftası, tedavide göz önünde bulundurulması gereken en önemli iki faktördür.

Şiddetli preeklampside *gebeliğin sonlandırılması* günümüzde en çok başvurulan tek yoldur. Şiddetli preeklampsi ve eklampsi, doğum sonrasında da bir süre *antihipertansif ve antikonvülzan tedavi* gerektirir.

Terme yakın olan hafif preeklampsili kadınlarda *doğum indüksyonu* ile tedavi sağlanabilir; doğum şekli çeşitli obstetrik nedenler dışında normal vajinal yoldur. Sezeryan yapılması gerekiyorsa en uygunu bunu epidural anestezi altında yapmaktır. Fötusun olgunlaşması için zaman kazanılması gereken hafif preeklampside *izlem* yapılmalıdır. Bu hastalarda plasental perfüzyonu arttırmak amacıyla *yatak istirahatı* uygulanabilir. Ayrıca gereken durumlarda annenin hipertansiyonu tedavi edilmeli, annede konvülziyonların ortaya çıkması engellenmeli, fötüs intrauterin gelişme geriliği ve ablasyo plasenta açısından takip edilmelidir.

Gebelikte hafif hipertansiyonda en çok tercih edilen antihipertansif, oral **alfa metil dopa**'dır. Alfa metil dopa laktasyonu etkilemediği için postpartum dönemde de kullanılabilir. Şiddetli hipertansiyon ataklarının (diastolik kan basıncı >110mmHg) tedavisinde ise intravenöz **hidralazin** en çok tercih edilen ilaçtır.

Preeklampsili bir hastada baş ağrısı, görsel bozukluklar ve epigastrik ağrı, bir konvülzyonun yaklaşmakta olduğunun işareti olabilir. Preeklampside gerektiğinde, konvülzyonların önlenmesi ve kontrolü için en etkili ve en sık kullanılan ilaç,

magnezyum sülfat'dır. Konvülzyonlar postpartum ilk 48 saat içinde de ortaya çıkabildiği için antikonvulzif tedavi doğum sonrası en az 48 saat devam etmelidir (Başaran, 2004).

Preeklampsinin erken tanısı için üçüncü trimesterda prenatal visit sıklığı arttırılmalıdır.

2.2.11. Preeklampside Uzun Dönem Sonuçları: Gebeliklerinde preeklampsi gelişen kadınlar, postpartum aylarda değerlendirilmeli, gelecek gebeliklerindeki tehlikeler açısından ve yaşamlarının sonraki bölümlerindeki kardiyovasküler riskler açısından uyarılmalıdır (National High Blood Pressure Education Program, 2000-NHBPEP,2000) (Williams Obstetrics, 2005).

2.3. Preeklampside Plasenta

Preeklampside, plasentada, ışık mikroskobi boyutunda gözlenen başlıca değişiklikler şunlardır:

a)-Desidual Arteriolopati

b)-Plasentanın Merkezi Bölgelerinde İskemik Değişiklikler ve Enfarktlar

c)-Abruptio Plasenta ve Fötal Ölüm

d)-"Tenney-Parker" Değişiklikleri

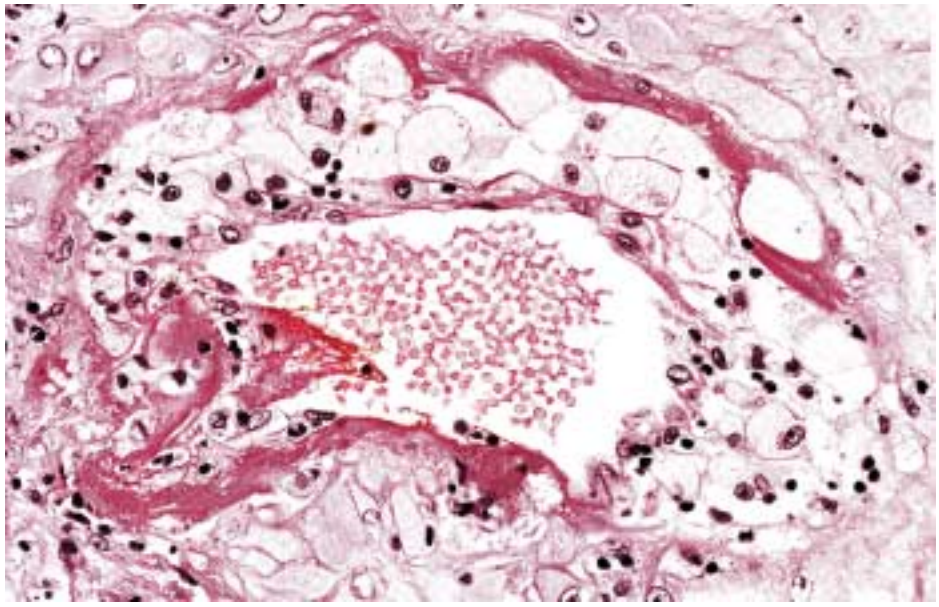
e)-Plasental ve Fetal Büyüme Geriliği

f)-Bazı Diğer Işık Mikroskobik Bulgular

*a)-Desidual Arteriolopati***:**

İmplantasyon bölgesindeki spiral arteriollerdeki patolojik değişiklikleri inceleyen ilk araştırmacı *Hertig (1945)*'tir. Hertig'den beri *"Atherosis",* preeklampsinin temel belirtilerinden biri olarak kabul edilmiştir. Atherosis, spiral arter duvarının fibrin ile yer değiştirmesi, tunika intimanın kolesterol yüklü makrofajlarca kaplanması ve lümende mural trombus ile karekterizedir. (Şekil 2.3.1)

Zeek ve Assali (1950), atherosisin spiral arteriyolün erken bir değişikliği olduğunu, bunu fibrinoid nekroz ve lümenin trombusla tıkanmasının izlediğini düşünmüşlerdir. Bu trombusların ise plasental infarktların temel nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir.



Şekil 2.3.1. Preeklampsili bir hastanın desidual spiral arteriolünde atherosis (Pathology of the Human Placenta, 2006)

Marais ve ark. (1962,1963), kolposkop kullanarak spiral arteriollerin detaylı görünüşünü tanımlayan ilk araştırmacılardır.

Salafia ve ark.(1995), preterm preeklampsi ile ilgili histolojik faktörleri araştırmışlar; *vaskülit, kronik villit, hemorajik endovaskülit gibi* inflamatuar değişiklikler saptamışlardır.

Brosens ve ark.(1972)'na göre, fizyolojik koşullarda, plasental trofoblastlar, desidua ve arteriyel yatakları infiltre eder ve bu damarların duvarını fibrinoid değişikliklerle ortadan kaldırır ve bu damarları çeşitli mediatörlere *kontraksiyon cevabı veremez* hale getirir. Preeklampside, trofoblastlar, desidual ve myometrial damarlara bir miktar invaze olur; ancak bu damarları, konstrüktör mediyatörlere yanıt vermez hale getirmeyi başaramaz.

Robertson ve ark., 1986 yılında yayınlanan, 3 merkezli, 30 yılı aşkın süren bir çalışma yapmışlardır. Preeklampsili hastalarda, sezeryan ile doğumda, myometriyumu da içeren *plasental yatak biyopsisi* alınması gerektiğini belirtmişlerdir. Atherosis'i gözlemlemek için en yararlı dokunun fetal membranlarla ilişkili desidua vera olduğunu belirtmişler.

Robertson ve ark. (1986), preeklampside miyometriyal damarlarda, fizyolojik vasküler değişikliklerin olmadığını ve *vasküler spazm* olduğunu bulmuşlardır.

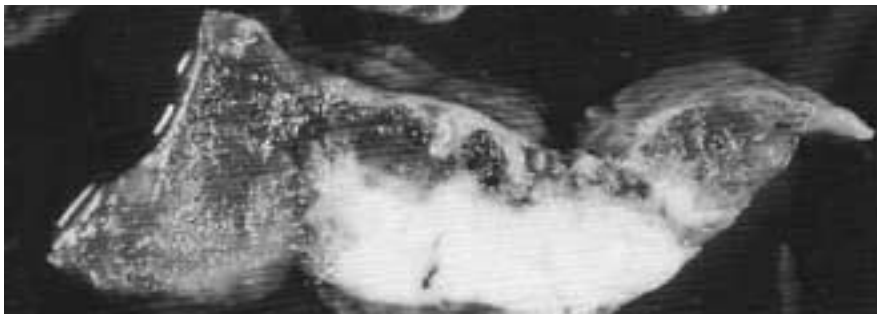
b)-Plasentanın Merkezi Bölgelerinde İskemik Değişiklikler ve Enfarktlar:

Plasental enfarktlar, preeklampside, patolog tarafından gözlenenen sık ve en belirgin lezyonlardır. Villöz dokunun, *yetersiz intervillöz maternal dolaşım* nedeniyle nekroze olduğu konusunda fikir birliği vardır.

Enfarktlar, başlangıçta koyu kırmızıdır, canlı dokudan sertlikleri ve süngerimsi yapıda olmalarıyla ayırt edilebilirler; enfarktlar yaşlandıkça fetal hemoglobinlerini yitirerek sarı renk alırlar, en sonunda gri-beyaz renk alırlar (Şekil 2.3.2. ve Şekil 2.3.3.).



Şekil 2.3.2. *Preeklampsili plasentalarda santral infarkt, (Pathology of the Human Placenta, 2006)*



Şekil 2.3.3. *Preeklampsili plasentada santral infarkt, (Pathology of the Human Placenta, 2006)*

c)-Abruptio Plasenta ve Fetal Ölüm:

Plasentanın, desidual yatağından vaktinden önce, erken ayrılması abruptio plasenta olarak bilinir; abruptio plasentanın en sık nedenlerinden biri preeklampsidir. Total abruptio'da, hızla, büyük bir retroplasental hematom oluşur ve gebede uterusun peritonunun ani gerilmesine bağlı şiddetli bir ağrı görülür.

Plasentanın yarısı ya da daha fazlasının erken ayrılması fötal ölüm olasılığını arttırmaktadır. Abruptio fark edilir edilmez doğum gerçekleştirilmelidir.

d)-"Tenney-Parker" Değişiklikleri:

Tenney ve Parker (1940), plasental sinsitiyumum düğüm düğüm olmasının preeklampsi için oldukça karekteristik olduğunu saptamışlardır. Günümüzde bu bulgu, bu araştırmacıların ismiyle anılmaktadır.

Tenney-Parker değişiklikleri, sinsitiyal sitoplazmanın deste deste, salkım salkım olması ve nükleusların yığılması şeklinde gözlenir. Tersiyer villuslarda, yoğun demetler oluşturan, az miktarda sitoplazmaya sahip sinsityal nükleus birikimleri olarak tanımlanır.

f)-Bazı Diğer Işık Mikroskobik Bulgular:

*Plasental hipermaturite

*İntervillöz trombus(trombohematom)

*Fetal dolaşımda trombus

*Mekonyum boyanması

Preeklampside, plasentada, elektron mikroskobu boyutunda gözlenen başlıca değişiklikler şunlardır:

a)-Fokal sinsityal nekroz

b)-Mikrovilluslarda bozulma ve kayıp

c)-Sinsityum GER'sinde dilatasyon

d)-Sinsityumda pinositoz aktivitesinde azalma

e)-Fötusun kapiller endotel hücrelerinde şişme

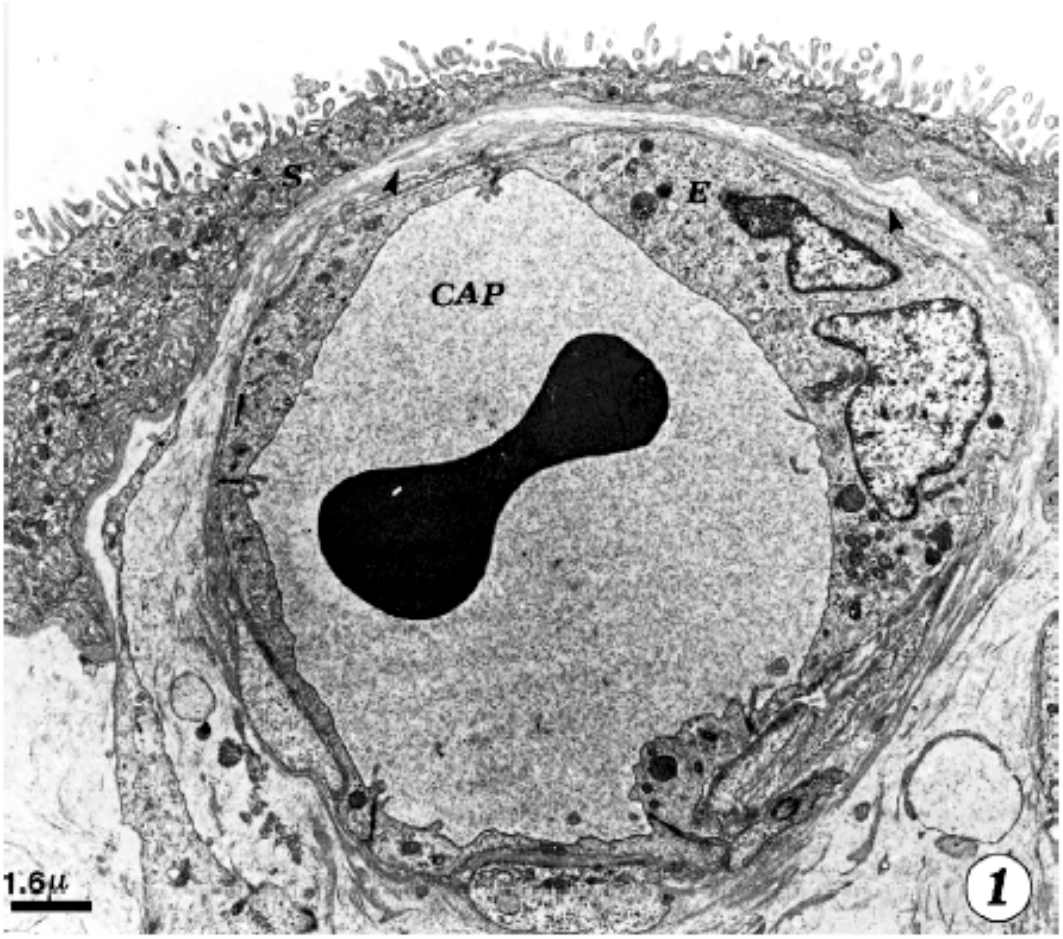
f)-Trofoblast bazal membranında kalınlaşma

g)-Trofoblastlarda artmış apopitoz

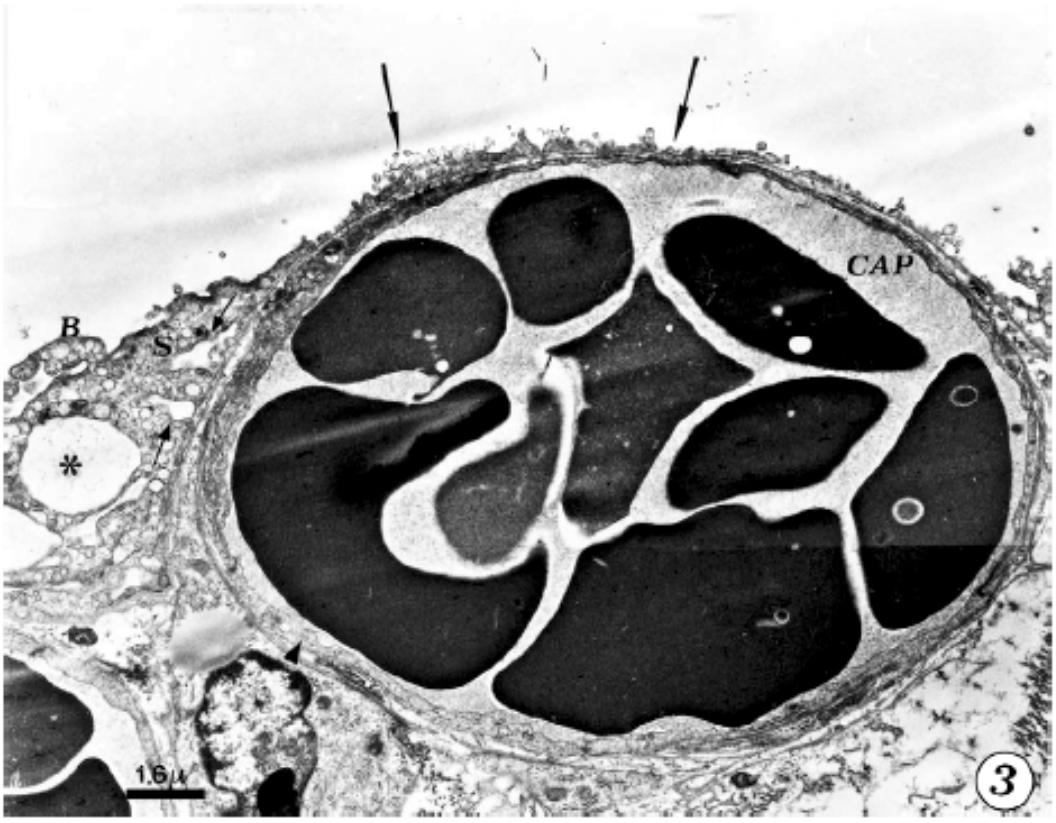
Şekil 2.3.4.'de fizyolojik term gebelikte plasental villusların transmission elektron mikroskobu ile görünümü gözlenmektedir.(Brunori ve ark., 2005)

Preeklampside plasental villuslarda sinsitiyotrofoblast tabakasında incelme gözlenebilir, mikrovilluslarda kayıp saptanabilir, blep oluşumu gözlenebilir; ER'de

dilatasyon ve vakuol oluşumu, endotelde incelme görülebilir (Şekil 2.3.5.). Sinsityotrofoblast'da geniş vakuoller gözlenebilir, villöz kapiller endotel hücresinde şişme gözlenebilir, organeller tanımlanamıyor halde bulunabilir. Trofoblastlarda artmış apopitoz gözlenebilir. Spiral arteriyol lümenindeki endotelde GER'de dilatasyon sonucu intrastoplazmik vakuoller gözlenebilir. Desidual spiral arterlerde atherosis; tunika mediada makrofaj infiltrasyonu saptanabilir.



Şekil 2.3.4. *Sağlıklı term gebelikte plasental villus;Cap: Villus Kapilleri, E: Endotel hücresi, ok başı: bazal membran, (Brunori ve ark., 2005)*



Şekil 2.3.5. *Preeklampsili bir gebelikte plasental villus, CAP: Villus kapilleri, Kalın oklar: İncelmiş, nekroza uğramış, mikrovillusları azalmış sinsityotrofoblast tabakası, ince ok: dilate endoplazma retikulumu, asteriks işareti: vakuol, ok başı: incelmiş endotel tabakası, B: Trofoblastik Blep, (Brunori ve ark., 2005)*

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 03.01.2008 tarih ve 1-17/13046 sayılı onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmaya katılan preeklampsili ve kontrol grubunu oluşturan beşer kadın bilgilendirilerek, gönüllü onam alınmıştır. (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu için; Bakınız Ekler)

Çalışma için preeklampsi tanısı almış beş gebe kadından ve gebeliği süresince herhangi bir komplikasyon olmayan beş sağlıklı kadından doğum sonrası plasentalar toplanmıştır.

Toplanan plasentalar, serum fizyolojik ile yıkanarak temizlenmiş daha sonra santral (göbek bağının insersiosuna yakın bölgeler) ve periferik bölgelerinden örnekler alınmıştır. Örneklerin bir kısmı ışık mikroskobik çalışmaları bir kısmı da elektron mikroskobik çalışmaları için ayrılmıştır.

3.1. Işık Mikroskobik Değerlendirme için Yapılan Çalışmalar

Işık mikroskobu çalışması için ayrılan örneklerin bir kısmı %10'luk tamponlu formalin (%4'lük tamponlu formaldehit), bir kısmı %25'lik tamponlu formalin (%10'luk tamponlu formaldehit) ve bir kısmı da *Bouin* solüsyonu kullanılarak fiksasyon (doku tespiti) sağlanmıştır. Fiksasyon için kullanılan solüsyonların içeriği şu şekildedir:

%10'luk Tamponlu Formalin (%4'lük Tamponlu Formaldehit)(1 litre için)

a)- %40'lık formaldehit, 100cc

b)- Şehir şebeke suyu, 900 cc

c)- Her 1 litre için 6,5 gr Sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Dibazik)

d)- Her 1 litre için 4 gr Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat (Monobazik)

%25'lik Tamponlu Formalin (%10'luk Tamponlu Formaldehit)(1 litre için)

a)- %40'lık formaldehit, 250cc

b)- Şehir şebeke suyu, 750cc

c)- Her 1 litre için 6,5gr Sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Dibazik)

d)- Her 1 litre için 4gr Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat (Monobazik)

Bouin Solusyonu

a)- Suda doymuş pikrik asit, 300cc

b)- % 10'luk formalin, 100cc

c)- Gliasiyal asetik asit, 20cc (Solüsyon kullanılacağı zaman eklenmelidir)

Fiksasyonu sağlanan dokular şu şekilde takipten geçirilmişlerdir:

%4'lük ve %10'luk Tamponlu Formaldehit için Uygulanan Takip Protokolü:

a)- Örnekler 10-15 dakika su ile yıkandı

b)- Örnekler derecesi artan etil alkol solüsyonlarından geçirilerek hidrate edildi:

-1 saat % 75'lik etil alkol

-1 saat % 75'lik etil alkol

-1 saat %96'lık etil alkol

-1 saat %96'lık etil alkol

-1 saat % 100'lük etil alkol

-1 saat %100'lük etil alkol

Daha sonra örnekler kurulanıp uygun şeffaflığa erişilinceye dek Xylol solüsyonlarında bekletildi. Uygun şeffaflığa erişilince, doku örnekler, 60 C°'lik kuru etüvde xylol-sıvı parafinde 30 dakika bekletildi. 30 dakika sonunda, örnekler sıvı parafin değiştirilerek 1 saat parafinde bekletildi. Bu işlem bir kez daha tekrar edildi.
1 saatin sonunda örnekler gömme kaplarında parafine gömüldü. Bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Kesitler alınmadan önce birkaç saat derin dondurucuda bekletilen örneklerden Leica RM 2125RT model mikrotom kullanılarak 5µm kalınlığında kesitler alındı. Parafin kesitler sıcak su banyosuna konuldu, ardından, yumurta akı ve gliserol karışımından oluşan avidin sürülmüş lamlara alındı. Üzerlerinde parafin kesitler bu- lunan lamlar 15-20 dakika kadar Shel Lab marka, 60 C° kuru etüvde bekletilerek histolojik boyamaya hazır hale getirildi.

Bouin Solusyonu İçin Uygulanan Takip Protokolü:

-1 saat %50'lik etil alkol

-2 saat 3 damla doymuş lityum karbonat çözeltisi damlatılmış %70'lik etil alkol

-3 saat %70'lik etil alkol

-2 saat %80'lik etil alkol

-1 gece boyunca % 95'lik etil alkol

-1,5 saat boyunca %100'lük etil alkol

Daha sonra örnekler kurulanıp uygun şeffaflığa erişilinceye dek Xylol solusyonlarında bekletildi. Uygun şeffaflığa erişilince, doku örnekleri, 60 C°'lik kuru etüvde xylol-sıvı parafinde 30 dakika bekletildi. 30 dakika sonunda, örnekler sıvı parafin değiştirilerek 1 saat parafinde bekletildi. Bu işlem bir kez daha tekrar edildi.

1 saatin sonunda örnekler gömme kaplarında parafine gömüldü. Bir gece oda sıcaklığında bekletildi. Kesitler alınmadan önce birkaç saat derin dondurucuda bekletilen örneklerden Leica RM 2125RT model mikrotom kullanılarak seri kesitler alındı. Parafin kesitler sıcak su banyosuna konuldu, ardından, yumurta akı ve gliserol karışımından oluşan avidin sürülmüş lamlara alındı. Üzerlerinde parafin kesitler bulunan lamlar 15-20 dakika kadar Shel Lab marka, 60 C° kuru etüvde bekletilerek histolojik boyamaya hazır hale getirildi.

Histolojik boyamaya hazır hale getirilen doku kesitlerine, Hematoksilen-Eosin, Schiff'in Periyodik Asit Boyası(PAS) ve Masson'un Trikrom Boyası uygulandı. Uygulanan boyama yöntemlerinin hazırlanışı ve protokolleri şu şekildedir:

1)-Hematoksilen-Eozin Boyası Hazırlanış Protokolü:

a)-Hematoksilen Solusyonunun Hazırlanış Protokolü:

A Solüsyonu: 2000cc distile su içine 200gr potasyumaliminyumsülfat (şap tozu ya da alum tozu) eklenir ve solüsyon kaynayıncaya kadar karıştırılarak ısıtıldı. Şap tozunun erimesi sağlandı. A solusyonu kaynamaya bırakıldı.

B Solusyonu: %100'lük etil alkolden 100cc alınarak içine 10gr hematoksilen tozu kondu. Solüsyon ısıtılarak hematoksilen tozunun tamamen erimesi sağlandı.

A Solüsyonu kaynayınca ve B Solüsyonundaki hematoksilen tozu tamamen eriyince bu iki solüsyon yavaş yavaş ve kontrollü bir şekilde birbiriyle karıştırıldı.

A ve B solüsyonlarından oluşan karışım ocak üzerinden alındı. Karışıma 5gr civaoksit ilave edilir. Karışım soğuk su banyosunda soğutulur ardından karışıma 4cc gliasialasetikasit ilave edilerek karıştırıldı. Filtre kağıdıyla süzülen solüsyon boyamaya hazır hale getirildi.

b)-Eozin Solusyonunun Hazırlanış Protokolü:

Eozin solusyonu, 2000cc distile su içine 20gr Eozin tozu (Sigma E 6003) ve 4cc glasiyalaestikasit eklenerek hazırlandı.

2)-Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü:

-Xylol 30 dakika

-Xylol 30 dakika(Parafin kalıntılarının erimesine dikkat edildi)

-%100'lük etil alkol

-%96'lık etil alkol

-%75'lik etil alkol

-Su

-Hematoksilen Solusyonu (1 dakika kadar)

-Su

-Eozin Solusyonu (2 dakika kadar)

-Su

-%75'lik etil alkol

-96'lık etil alkol

-%100'lük etil alkol (boya ve parafin kalıntıları silindi, etil alkolden xylole geçilirken preperatlar silinerek etil alkol kurulandı.

-Xylol (5-10 dakika)

-Xylol (5-10 dakika)

-Lamların üzeri entellan kullanılarak lamelle kapatıldı. Lam ve lamel arasında hava kabarcığı bırakmamaya dikkat edildi. Preperatlar kurumasının ardından Zeiss Axioskop ve Nikon Eclipse E600 marka ışık mikroskopları ile incelendi ve histolojik fotoğraflar çekildi.

3)-Schiff'in Periyodik Asit Boyasının Hazırlanış Protokolü:

a)- Schiff Solusyonunun Hazırlanması:

100cc distile su kaynatılarak içinde 1gr bazik fuksin eritildi, çözelti musluk suyunda soğutuldu, süzme kağıdıyla filtre edildi, içine 2gr sodyum bisülfit ya da potasyum bisülfit ya da sodyum metabisülfit ya da potasyum metabisülfit ilave edildi; ardından solüsyona 20cc 1 Normallik hidroklorik asit eklendi. Solusyon oda sıcaklığında, karanlıkta 18-24 saat kadar bekletildi. Daha sonra solusyona 300mg

aktif kömür ilave edilerek 1 dakika kadar karıştırıldı ve süzme kağıdıyla süzüldü. Schiff solusyonu, 0-5 C°' saklandı. Kullanılırken renginin berrak-açık sarı olmasına dikkat edildi.

b)-Periyodik Asit Solusyonunun Hazırlanması:

100ml distile su içine, 1 gr periyodik asit eklenerek hazırlandı.

c)-Metabisülfit Solusyonu:

110 ml distile su içine 5 ml 1 Normal hidroklorik asit ve 600mg ya da 6ml %'10'luk Sodyum Metabisülfit eklenerek hazırlandı.

Schiff'in Periyodik Asit Boyasının Boyama Protokolü:

-Xylol (30 dakika)
-Xylol (30 dakika)
-%100'lük etil alkol
-%96'lık etil alkol
-%75'lik etil alkol
-Distile su (5 dakika)
-Periyodik asit solusyonu (10 dakika)
-Akar su (5 dakika yıkanır)
-Schiff solusyonu (15 dakika)
-Metabisülfit solüsyonu (9 dakika)
-Akar su (5 dakika yıkanır)
-%75'lik etil alkol
-%96'lık etil alkol
-%100'lük etil alkol
-Xylol (5-10 dakika)
-Xylol (5-10 dakika)

-Lamların üzeri entellan kullanılarak lamelle kapatıldı. Lam ve lamel arasında hava kabarcığı bırakmamaya dikkat edildi. Preperatlar kurumasının ardından Zeiss Axioskop ve Nikon Eclipse E600 marka ışık mikroskopları ile incelendi ve histolojik fotoğraflar çekildi..

Masson'un Trikrom Boyası Hazırlanış Protokolü:

a)-Esas Boya Solusyonu:

A1 Solusyonu: %1'lik pancau 2R ya da Pancau Xylidine + %1'lik Asetik asit

A2 Solusyonu: %1'lik asit fuksin + %1'lik asetik asit

A1 solüsyonundan 2 kısım, A2 solüsyonundan 1 kısım alınarak birbirine karıştırılarak Esas Boya Solusyonu elde edildi.

b)-B Solusyonu: 100cc distile suya 1 gr fosfomolibdik asit eklenerek hazırlandı.

c)-C Solusyonu: %1'lik asetik asite %2'lik light green ilave edilerek hazırlandı.

d)-Demirli Hematoksilen Solusyonu:

D Solusyonu: 100 ml %100'lük etil alkol 1gr hematoksilen ilave edilerek hazırlandı.

E Solusyonu: 95ml distile su içine 4 ml %30'luk demir klorit ve 1 ml konsantre hidroklorik asit eklenerek hazırlandı. E ve D solüsyonları birbirine karıştırılarak Demirli Hematoksilen Solüsyonu elde edildi.

Masson'un Trikrom Boyası Boyama Protokolü:

1.Xylol (30 dakika)

2. Azalan derecede etil alkol solüsyonları (%100'lük - %96'lık - %75'lik etil alkol)

3. Su

4. Demirli Hematoksilen Solüsyonu (5 -15 dakika)

5.Su (5 dakika)

6.Esas Boya Solusyonu (5 dakika)

7. Distile su

8. B Solusyonu (Birkaç dakika)

9. Distile su

10. C solüsyonu (2 dakika)

11. % 1'lik asetik asit (1 - 2 dakika)

12. Artan derecede etil alkol solüsyonları (%75'lik - %96'lık - %100'lük etil alkol)

13. Xylol (5 - 10 dakika)

14. Xylol (5 - 10 dakika)

Masson Trikrom boyasının uygulanması sırasında, doku kesitlerinin boyanma durumları mikroskopla kontrol edilerek, B solüsyonu aşaması ve 11. aşamanın süresi kısaltılabilir, bazen hiç yapılmaması gerekebilir; 12. aşamanın hızla yapılması gerekebilir.

Ardından, lamların üzeri entellan kullanılarak lamelle kapatıldı. Lam ve lamel arasında hava kabarcığı bırakmamaya dikkat edildi. Preparatlar, kurumalarının ardından Zeiss Axioskop ve Nikon Eclipse E600 marka ışık mikroskopları ile incelendi ve histolojik fotoğraflar çekildi.

3.2. Elektron Mikroskobik Doku Takibi için Yapılan Çalışmalar

Geçirimli(Transmission) Elektron mikroskobu çalışması için ayrılan örnekler, en az 48 saat süreyle tamponlu gluteraldehit solüsyonunda fikse edilmiştir.(Bakınız birinci tespit) Fiske edilen dokular, pH'ı 7,4 olan 0,2 Molar fosfat tamponu, %10'luk paraformaldehit, % 2'lik osmiyum ve araldite karışımı solüsyonları ile histolojik doku takibine alınmışlardır. Bu solüsyonlar hazırlanırken, İKA RH-Basic Labortechnik marka manyetik karıştırıcı, Hana İnstrument HI221 marka pHmetre, ve Salter marka 80 C°'lik kuru etüv kullanılmıştır.

50ml, 0,2 Molar, 7,4 pH'da Fosfat Tamponu:

A)-$Na_2HPO_4.2H_2O$'den 3.561gr/100ml distile su solüsyonundan 38ml ve

B)-$NaH_2PO_4.2H_2O$'den 3.121gr/100ml distile su solüsyonundan 12 ml karıştırılarak hazırlanır

100ml %10'luk Paraformaldehit Solüsyonu:

10gr paraformaldehit ve 60 C°'de 100ml saf su karıştırılır, içine çözelti berrak olana kadar damla damla 10 Normal NaOH eklenerek solüsyon hazırlanır

%2'lik Osmiyum Solüsyonu:

1gr osmiyum tetroksit, 50ml distile su içinde çözülerek hazırlanır

Araldite Karışımı:

10 kısım Araldite 6005, 10 kısım DDSA(Dodenyl Succinic Anhyride), 0,3 kısım BDMA(Benzyldimethylamine), 1,5 kısım DBP(Dibutyl Phthalata) karıştırılarak hazırlanır

Geçirimli(Transmission) Elektron mikroskobu için uygulanan histolojik tespit ve doku takip şeması şu şekildedir:

a)-Birinci Tespit: 50 kısım 0,2 Molar Fosfat Tamponu, 20 kısım %10'luk paraformaldehit, 10 kısım %25'lik gluteraldehit ve 20 kısım saf suyun karıştırılmasıyla hazırlanan, pH'sı 7,2-7,4 arasında tutulan solüsyonda 2-4 saat

b)-Birinci Yıkama: Doku örnekleri, 1 kısım 0,2 Molar fosfat tamponu ve 1 kısım distile suda 3 kere 20'şer dakika tutulur

c)-İkinci Tespit: Doku örnekleri,1 kısım 0,2 Molar fosfat tamponu ve 1 kısım % 2'lik osmiyum tetroksitin karıştırılmasıyla hazırlanan solüsyonda 2 saat tutulur

d)-İkinci Yıkama: Doku örnekleri, 1 kısım 0,2 Molar fosfat tamponu ve 1 kısım distile suda 3 kere 20'şer dakika tutulur; ardından doku örnekleri 5 saniye süreyle saf su ile çalkalanır

e)-Uranil Asetat Aşaması: Doku örnekleri, 250mg uranil asetat, 500mg fosfotungistik asit ve 50ml %70'lik etil alkol karışımıyla oluşturulan solüsyonda 2 saat süreyle tutulur

f)- Dehidratasyon: Doku örnekleri, artan derecede alkoller ve propilen oksit kullanılarak 20'şer dakika 2 kere dehidrate edilir

g)-Propilen-Araldite Aşaması: Doku örnekleri,1 kısım propilen oksit ve 1 kısım araldite karışımında 1 saat süreyle tutulur

h)-Araldite Aşaması: Doku örnekleri 2 saat süreyle araldite karışımında tutulur

ı)- Gömme Aşaması: Doku örnekleri 1 gece boyunca 80 Cº'lik etüvde araldite gömülür

Araldite gömülen dokular, LEİCA EM TRİM marka bir trimer(traşlayıcı) ile kesit alınmaya hazır hale getirilmiştir; daha sonra LEİCA ULTRACUT R marka bir ultramikrotomla 0,8µm kalınlığında yarı ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak Zeiss Axioskop marka ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme için Yapılan Çalışmalar :

Beş Preeklampsi ve beş kontrol vakasından, santral ve periferik plasenta bölgelerinden alınarak hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5µm'lik hematoksilen-eozin ile boyanmış kesitlerde rasgele seçilen 5 alanda Zeiss ışık mikroskobunda x40 objektifte terminal villus sayısı ve sinsityal düğüm sayısı sayılarak belirlendi. Aşağıdaki gibi tanımlanan sinsityal düğüm ve terminal villus yapıları sayıma dahil edildi.

Sinsityal düğüm (Tenney-Parkır değişikliği, sinsityal knot): terminal villus yüzeyinden çıkıntı yapmış komşu villuslarla doğrudan bağlantılı olmayan 5-10 kadar sinsityotrofoblast çekirdeği içeren agregatlar (Heazell ve ark, 2007).

Terminal villus: dışta düzensiz dağılımlı sinsityotrofoblast tabakası içte ise kesintili sitotrofoblast hücreleri ile çevrili az miktarda mezanşimal bağ dokusu ve sinüzoidal türde genişlemiş fetal kılcal kan damarları içeren villus tipi.

Santral ve periferik plasenta bölgeleri için elde edilen sinsityal düğüm ve terminal villus sayısal değerleri non-parametrik Mann–Whitney U-testi ile değerlendirildi. 0.05'in altındaki p değerleri($p<0.05$) istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma ve Kontrol Grubunda Hasta, Gebe, Gebelik, Gebelik Sonucu ve Plasenta ile İlgili Bulgular

Preeklampsi ve kontrol grubu vakalarının demografik özellikleri Preeklampsili Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Vakalarında Hasta ve Gebe Bilgileri adı altında Tablo 4.1.1.'de; preeklampsi ve kontrol vakalarından elde edilen plasentalar ile ilgili bulgular Tablo 4.1.2.'de verilmiştir. Şekil 4.1.1.'de preeklampsi tanısı almış bir çalışma vakasına ait iki loblu plasentanın maternal yüzü, Şekil 4.1.2'de aynı plasentanın fötal yüzü ve Şekil 4.1.3'de de aynı vakadan tam kat örnekler alınırken yapılan kesiler görülmektedir.

Çalışmaya katılan kadınların gravida, para, abortus ve D/C (dilatasyon/küretaj) durumları, gebelik süresince amniyon sıvı miktarı, intrauterin gelişme geriliği olup olmadığı, erken membran rüptürü olup olmadığı, bebeğin cinsiyeti ve doğum ağırlığı, bebeğin doğum şekli ve endikasyonu, bebeğin doğum haftası, bebeğin 1. ve 5. dakikada APGAR skoru, preeklampsili vakalarda gebenin başvuruda arteriyal tansiyon ve proteinüri değerleri, Preeklampsili Çalışma Grubunda ve Kontrol Grubunda Gebelik ve Gebelik Sonucu ile İlgili Bilgiler adı altında Tablo 4.1.3.'de özetlenmiştir

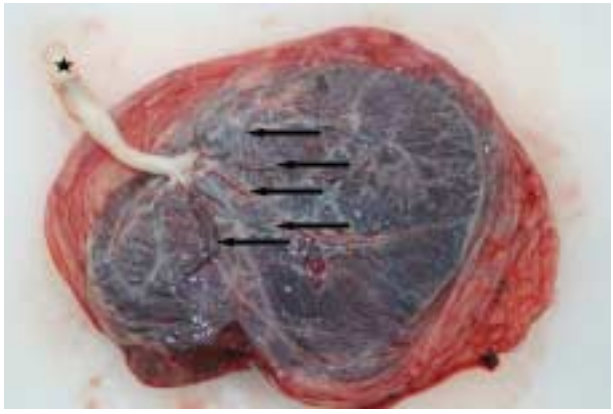
Kontrol grubu ve preeklampsili grupta birer vakada oligohidroamniyoz mevcuttu. İntrauterin gelişme geriliği, kontrol grubunu oluşturan gebelerde görülmezken, preeklampsili gebelerden üçünde mevcuttu. Deney ve kontrol grubunu oluşturan gebelerde erken membran rüptürü görülmedi. Her iki grupta da doğumların tümü sezeryan ile gerçekleştirilmişti. Preeklampsili grupta iki sezeryan, fötal baş-pelvis uyuşmazlığı endikasyonuyla, bir sezeryan fetal distress endikasyonuyla ve bir sezeryan da şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği endikasyonuyla yapılmıştı. Kontrol grubunda iki sezeryan fetal distress, bir sezeryan fetal baş pelvis uyuşmazlığı ve bir sezeryan da primiravid makat presentasyonu endikasyonuyla yapılırken bir sezeryanın yapılma endikasyonu hastanın dosyasında bulunamadı. Her iki grupta da bebeklerin doğum haftası 34 haftanın üzerindeydi.

Preeklampsili grupta doğan bütün bebekler erkek iken, kontrol grubunda 4 kız 1 erkek bebek dünyaya geldi. Doğum ağırlığı, preeklampsili gebelerde en düşük

580gr , en fazla 3385gr'dı; kontrol grubunda ise en düşük 2730gr, en fazla 3500gr olarak saptandı.



Şekil 4.1.1. *Preeklampsi Vakası, İki loblu plasenta, Maternal yüz, sarı-beyaz renkte infarkt bölgeleri(oklar), göbek kordonu(yıldız işareti)*



Şekil 4.1.2. *Preeklampsi Vakası, İki loblu plasenta, Koryoamniyonik membranla kaplı fötal yüz, Ana koryonik damarlar(ok işaretleri), göbek kordonu(yıldız işareti)*



Şekil 4.1.3. *Preeklampsi Vakası, Plasenta maternal yüzü, tam kat örnekler alınırken yapılan kesiler*

	PREEKLAMPSİ GRUBU					KONTROL GRUBU				
	Vaka 1	**Vaka 2**	**Vaka 3**	**Vaka 4**	**Vaka 5**	**Kontrol 1**	**Kontrol 2**	**Kontrol 3**	**Kontrol 4**	**Kontrol 5**
Hastanın adı –soyadı	E. B.	Z.C.	Ö. N.D.	M.K.	F. Ç.	G. G.	P. Ö. B.	E. T.	S. İ. Ö.	N. Ü.
Hastanın doğum yeri yaşadığı yer	Yozgat– Yozgat	Ankara– Ankara	Ankara– Ankara	Ankara- Ankara	Ankara– Ankara	Ankara- Ankara	Ankara- Ankara	Yozgat- Ankara	Artvin- Ankara	Tokat- Ankara
Hastanın yaşı	37	18	23	25	29	28	29	26	29	17
Hastanın dosya numarası	250506	368387	390119	475034	1341	35472	156520	281329	439560	538317

Tablo 4.1.1. *Preeklampsili Çalışma Grubu ve Kontrol Grubu Vakalarında Hasta ve Gebe Bilgileri*

	PREEKLEMPSİ GRUBU					KONTROL GRUBU				
	V1	V2	V3	V4	V5	K1	K2	K3	K4	K5
Hastanın Adı-Soyadı	E. B.	Z. C.	Ö. N. D.	M. K.	F. Ç.	G.G.	P.Ö.B.	E.T.	S.İ.Ö.	N.Ü.
Plasenta Bütünlüğü	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam	Sağlam
Plasenta Şekli	Oval	İki Loplu	Diskoid	İki Loplu	Diskoid	Diskoid	Diskoid	Diskoid	İki loplu	Diskoid
Plasenta Ağırlığı (gr)	-----	425,	131,2	391	592	585	419	508	497	438
Çapı (cm)	-----	20x16	13	6x3,5	17x21	16x18	20x14	17x11	13x6,5 12x11	15x10
Plasenta Kıvamı	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Plasental Hemoraji	Yok	Yok	Mevcut	Yok	Yok	Mevcut	Yok	Yok	Yok	Yok
Diğer Anomaliler	Yok	Yok	Yok	4, 3, 1cm çaplı periferik infarkt	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Göbek kordonu İnsersiyosu	Eksentrik	Eksentrik	Marginal	Eksentrik	Eksentrik	Eksentrik	Velamentos insersiyo	Eksentrik	Eksentrik	Eksentrik
Göbek kordonu Düğüm varlığı	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Göbek kordonu Damar sayısı	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Tablo 4.1.2. *Preeklampsi ve Kontrol Vakalarında Plasenta ile İlgili Bulgular*

	PREEKLAMPSİ GRUBU					KONTROL GRUBU				
	V1	V2	V3	V4	V5	K1	K2	K3	K4	K5
G: **P:** **A:** **D/C:**	:8 :2 :3 :2	:1 :0 :0 :0	:3 :0 :2 :0	:1 :0 :0 :0	:2 :0 :1 :0	:3 :1 :1 :0	:4 :1 :2 :0	:3 :1 :1 :0	:1 :0 :0 :0	:1 :0 :0 :0
Amniyon Sıvı Miktarı	Normal	Normal	Oligohidro-Amnioz	Normal	Normal	Normal	Oligohidro Amnioz	Normal	Normal	Normal
IUGG	Pozitif	Yok	Pozitif	Pozitif	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
EMR	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	*	Yok	Yok	Yok
Bebeğin Cinsiyeti	Erkek-Prematür	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Kız	Kız
Doğum Ağırlığı	2750gr	2941gr	580gr	2000gr	3385gr	3225gr	2730gr	3400gr	3500gr	2750gr
Doğum Şekli	Sezeryan FD	Sezeryan BPU	Sezeryan ŞPE/İUGG	Sezeryan ***	Sezeryan BPU	Sezeryan ***	Sezeryan FD	Sezeryan FD	Sezeryan BPU	Sezeryan PMP
Doğum Haftası	36 hafta 4 gün	38 hafta 4 gün	38 hafta 1 gün	34 hafta	38 hafta 1 gün	39 hafta	37 hafta 5 gün	40 hafta 5 gün	38 hafta	37 hafta
APGAR skoru 1/5dk	7, 9	7, 10	*	8,10	9, 10	8, 10	8, 9	8, 10	9, 10	8,9
Başvuruda Arteriyel Tansiyon (mm Hg)	150/90	160/100	110/70	130/80	140/80	----	----	----	----	----
Başvuruda Proteinüri Miktarı mg/24 saat idrar	2800mg	5400mg	**	2000mg	2750mg/	----	----	----	----	----

Tablo 4.1.3. *Preeklampsili Çalışma Grubunda ve Kontrol Grubunda Gebelik ve Gebelik Sonucu ile İlgili Bilgiler*

*Hastanın dosyasında bulunamadı
**24 saatlik idrar çalışılmadı, karın ağrısı, KCFT yükselmesi ve ödem.. gibi bulgular saptandı.
***Sezeryan endikasyonu dosyada bulunamadı
FD:Fetal Distress
BPU:Baş pelvis uyuşmazlığı
ŞPE/İUGG: Şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği
PMP: Primigravid makat presentasyonu
G:Gravida, P:Para, A:Abortus, D/C: Dilatasyon küretaj

4.2. İstatiksel Bulgular

5 preeklampsi ve 5 kontrol vakasında, Zeiss ışık mikroskobunda x40 objektifle yapılan sinsityal düğüm sayımında elde edilen verilerde aşağıda sunulan ortanca, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmış ve paremetrik olmayan Mann-Whitney U-testi ile aşağıdaki p değerleri elde edilmiştir. (Tablo 4.2.1)

	PREEKLAMPSİ GRUBU		**KONTROL GRUBU**	
	Santral plasenta Median (mak-min)	**Periferik plasenta** Median (mak-min)	**Santral plasenta** Median.(mak-min)	**Periferik plasenta** Median.(mak-min)
Sinsityal Düğüm Sayısı	14,20 (11,07-15,20)*	16,86 (9,60-18,87)	9,46 (9,07-13,93)	10,80 (7,40-11,07)
Terminal Villus Sayısı	11,13 (6,80-13,33)	11,60 (9,07-13,47)	12,80 (11,20-15,40)	10,80 (9,80-14,27)

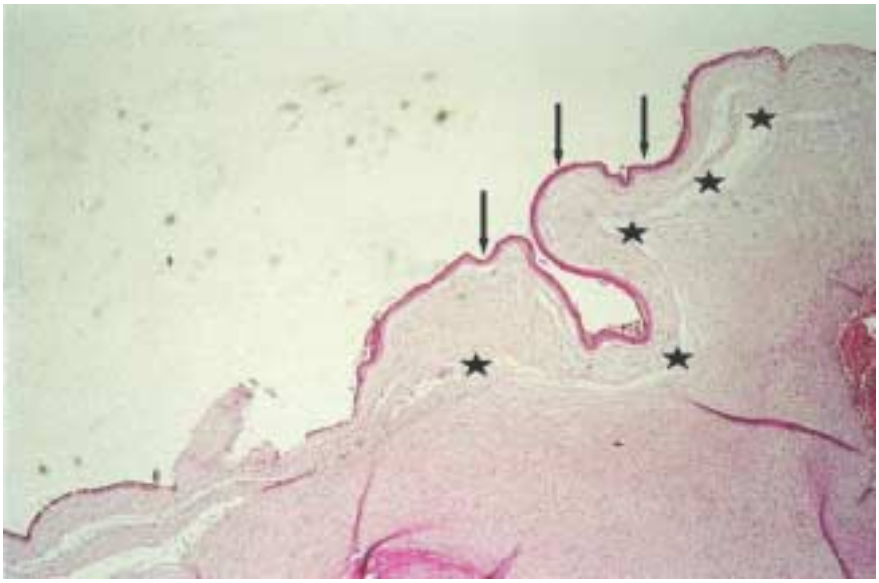
Tablo 4.2.1. *Preeklampsi ve Kontrol Grubu Plasentaların Santral ve Periferik Örnek lerinde Sinsityal Düğüm ve Terminal Villus Sayıları*

*** p<0.05**

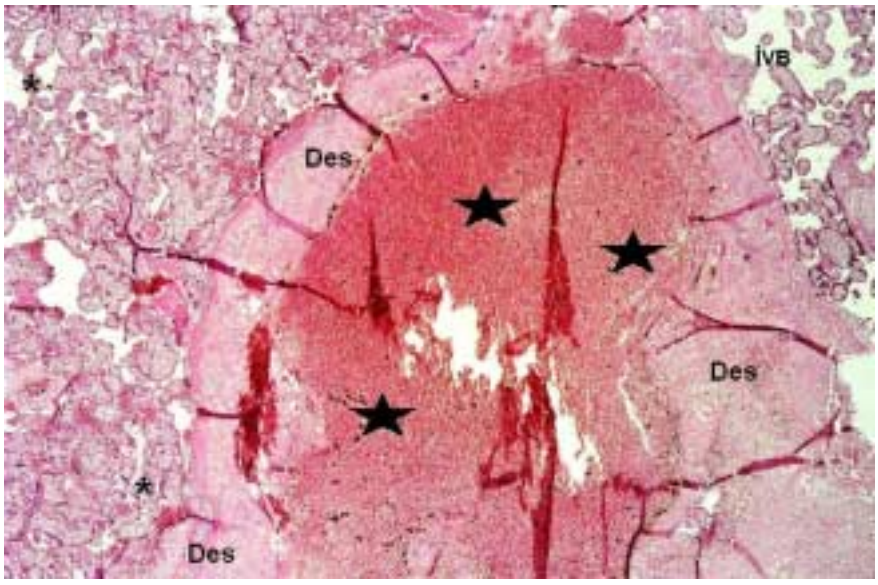
İstatistiksel analizde, preeklampsi ve kontrol vakalarında santral plasenta örnekleri için sinsityal düğüm sayıları arasındaki fark *anlamlı iken p<0.05 (p :0,028)* terminal villus sayıları arasındaki fark anlamlı değildi, p>0.05(p:0,059). Preeklampsi ve kontrol vakaları arasında periferik plasenta örneklerinde sinsityal düğüm sayıları ve terminal villus sayıları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (p değerleri sırasıyla, 0,075 ve 0,917). Hem preeklampsili çalışma grubunda hem de kontrol grubunda, kendi içinde periferik ve santral plasenta örnekleri, sinsityal düğüm ve terminal villus sayıları açısından kıyaslandığında anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla, 0,347 ve 0,347), (p değerleri sırasıyla, 0,463 ve 0,175).

4.3. Hematoksilen-Eozin Yöntemi ile Boyanan Kesitlerde Saptanan Bulgular

Preeklampsi vakalarında santral plasenta kesitlerinin incelemesinde ikinci vakada fötal koryoamniyonik membranla villuslar arasında ödem izlendi. (Şekil 4.3.1.) Aynı vakada, plasentanın maternal yüzünde desiduada hemoraji alanı mevcuttu.(Şekil 4.3.2)

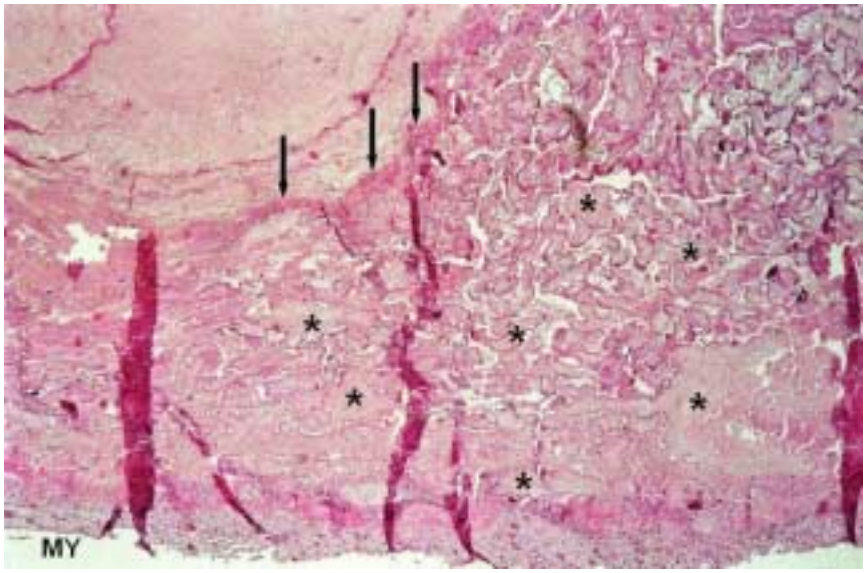


Şekil 4.3.1. *Preeklampsi Vaka 2, Santral Örnek, Koriyoamniyon membranıyla villuslar arasında ödem (yıldız işaretleri), amniyon epitelinde squamoz metaplazi(oklar) ,x12,5, H.E.*



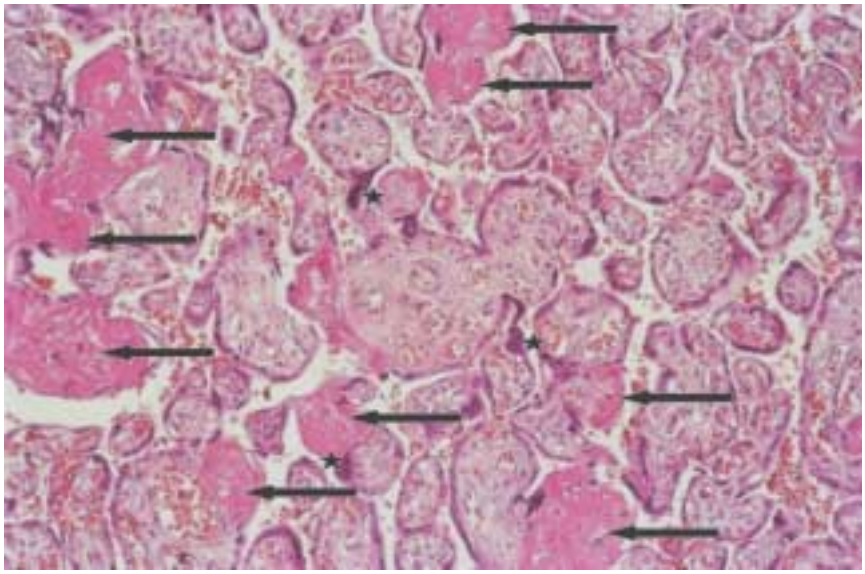
Şekil 4.3.2. *Preeklampsi Vaka 2, Santral Örnek, Plasentanın maternal yüzünde desiduada hemoraji alanı(yıldız işaretleri), desidua(Des), intervillöz boşluklar(İVB), terminal villuslar(asteriks işareti), x12,5, H.E.*

Üçüncü preeklampsi vakasında, santral plasenta örneğinde maternal yüze yakın yaklaşık 5mm çapında infarkt alanı ve etrafında fibrin birikimi izlendi (Şekil 4.3.3.).



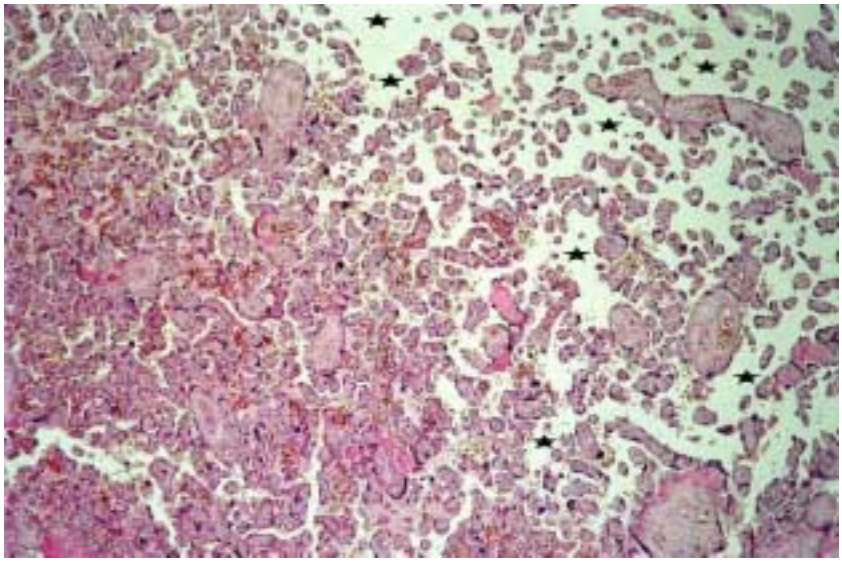
Şekil 4.3.3. *Preeklampsi, Vaka 3, Santral Örnek, Plasentanın maternal yüzünde infarkt alanları(asteriks işaretleri), infarkt alanları etrafında fibrin birikimi(ok işaretleri), plasentanın maternal yüzü(MY), x12,5, H.E.*

Birinci, ikinci, dördüncü ve beşinci preeklampsi vakalarında, santral plasenta örneklerinde belirgin perivillöz fibrin birikimi izlendi (Şekil 4.3.4.).



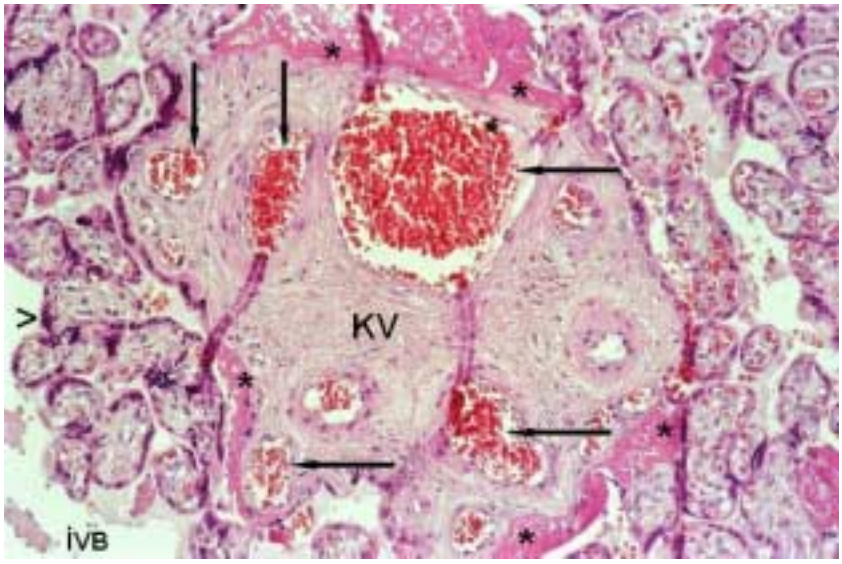
Şekil 4.3.4 *Preeklampsi Vaka 1, Santral Plasenta Örneği, Perivillöz fibrin birikimi(ok işaretleri), Sinsityal düğümler(yıldız işaretleri), x50, H.E.*

Preeklampsili üçüncü, dördüncü ve beşinci vakaların santral plasenta örneklerinde yer yer intervillöz aralıkta artış izlendi(Şekil 4.3.5.).



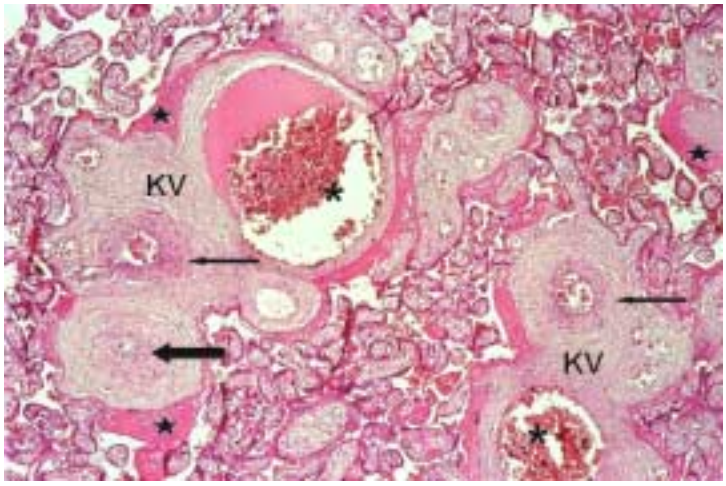
Şekil 4.3.5. *Preeklampsi Vaka 4, Santral Örnek, sol taraftaki intervillöz boşluklar ile kıyaslandığında sağ tarafta genişlemiş olarak gözlenen intervillöz boşluklar(yıldız işaretleri), x12,5, H.E.*

Birinci ve dördüncü preeklampsi vakasında, santral plasenta örneklerinde kök villuslarda fötal damarlarda konjesyon mevcuttu (Şekil 4.3.6.).



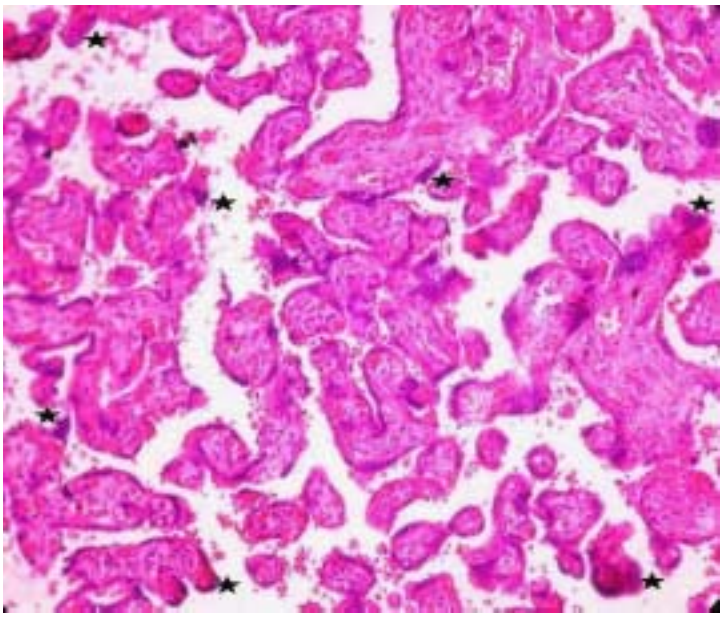
Şekil 4.3.6. *Preeklampsi Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, kök villus(KV), fötal damarlarda konjesyon(ok işaretleri), perivillöz fibrin birikimi (asteriks işaretleri), intervillöz boşluklar(İVB), sinsityal düğüm(ok başı), x12,5, H.E.*

Birinci, ikinci, dördüncü ve beşinci preeklampsi vakalarında santral plasenta örneklerinde kök villuslarda fetal damar duvarlarında kalınlaşmalar ve kısmen damar lümeninde obliterasyonlar(vazospazm) izlendi (Şekil 4.3.7.).



Şekil 4.3.7. *Preeklampsi Vaka 2, Santral Plasenta Kesiti, Kök villuslar(KV), fötal arter duvarında(tunika medya)kalınlaşma(ince oklar), kök villusta fetal arterde vazospazm(kalın ok), bazı kök villus fötal damarlarında konjesyon(asteriks işareti ,perivillöz fibrin(yıldız işareti), x25, H.E.*

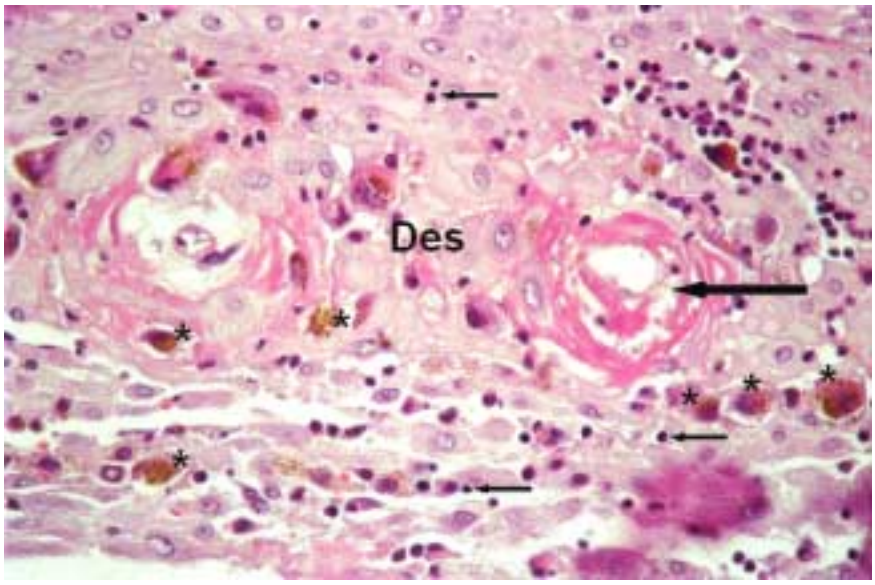
Birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci preeklampsi vakalarında, santral plasenta örneklerinde terminal villuslarda, sinsityal düğüm sayılarında artma gözlendi (Şekil 4.3.8.).



Şekil 4.3.8. *Preeklampsi Vaka 2, Santral Plasenta Kesiti, Artmış sinsityal düğüm sayısı(yıldız işaretleri), x50, H.E.*

Dördüncü preeklampsi vakasında, santral kesitlerde fötal kılcal damarlarda konjesyon izlendi. Preeklampsi vakalarının bir kısmında, santral plasenta kesitlerinde, hem fötal yüze yakın alanlarda ve hem de maternal yüze yakın alanlarda yer yer kalsifikasyon alanları görüldü; maternal yüzde desidual alanda fibrin birikimi izlendi.

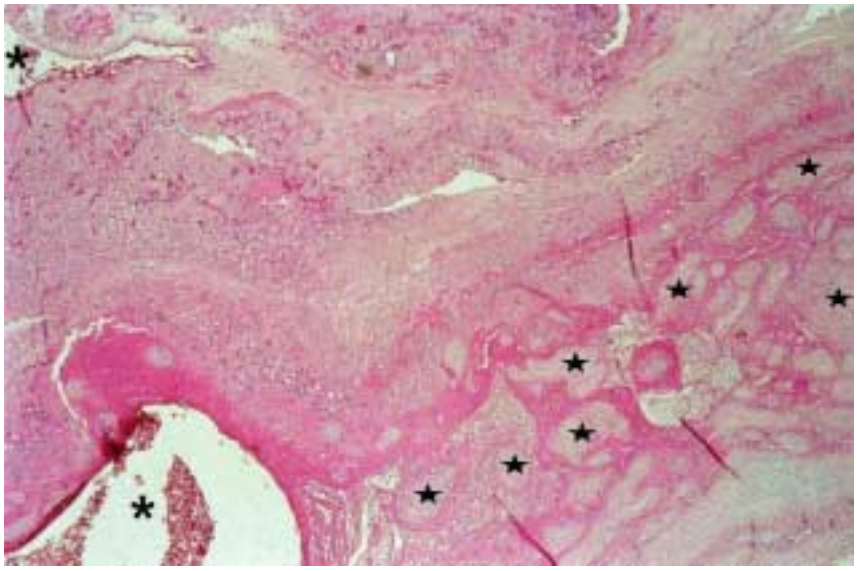
Üçüncü preeklampsi vakasında, santral plasenta kesitinde, maternal yüzde, desiduada spiral arteriyol duvarında fibrinoid dejenerasyon, duvar kalınlaşması ve buna bağlı lümen obliterasyonu izlendi. Desiduada hemosiderin yüklü makrofajlar ve lenfositler izlendi (Şekil 4.3.9.).



Şekil 4.3.9. *Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta kesiti, Desiduada spiral arteriyol duvarında fibrinoid dejenerasyon, duvar kalınlaşması ve buna bağlı lümen obliterasyonu (kalın ok), Desiduada hemosiderin yüklü makrofajlar(asteriks işaretleri) ve lenfositler(ince ok işaretleri), x400, H.E.*

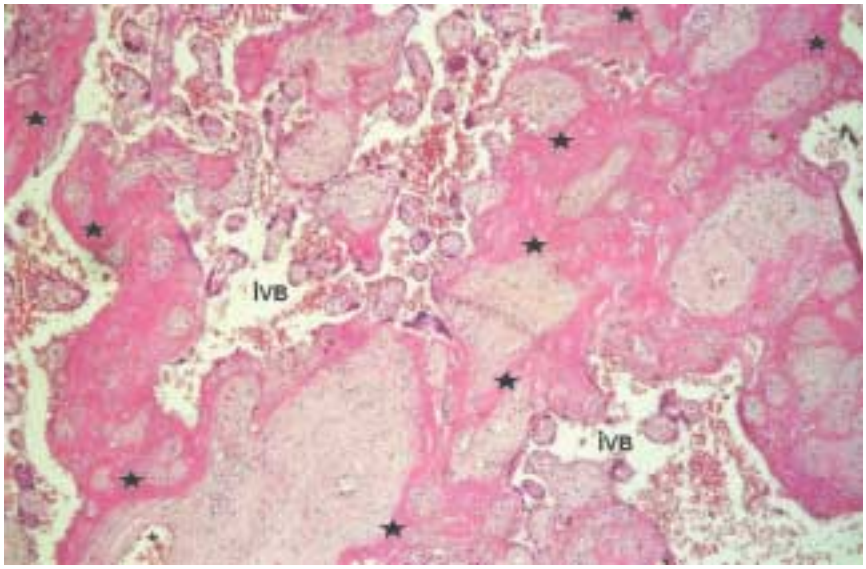
Dördüncü preeklampsi vakasında, santral plasenta örneklerinde ven yakınında damar çevresinde fibrin birikimi ve maternal yüzde lenfositlerden zengin alanlar izlendi.

Preeklampsi vakalarında periferik plasenta kesitlerinin incelenmesinde, birinci, ikinci ve beşinci vakada yer yer infarkt alanları görüldü(Şekil 4.3.10.). Beşinci vakada, infarkt alanı yakınlarında nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi, ayrıca perivillöz fibrin birikimi mevcuttu.



Şekil 4.3.10. *Preeklampsi Vaka 1, Periferik plasenta kesiti, koryon villuslarında infarkt alanları(yıldız işaretleri), fötal damarlar(asteriks işaretleri), x12,5, H.E.*

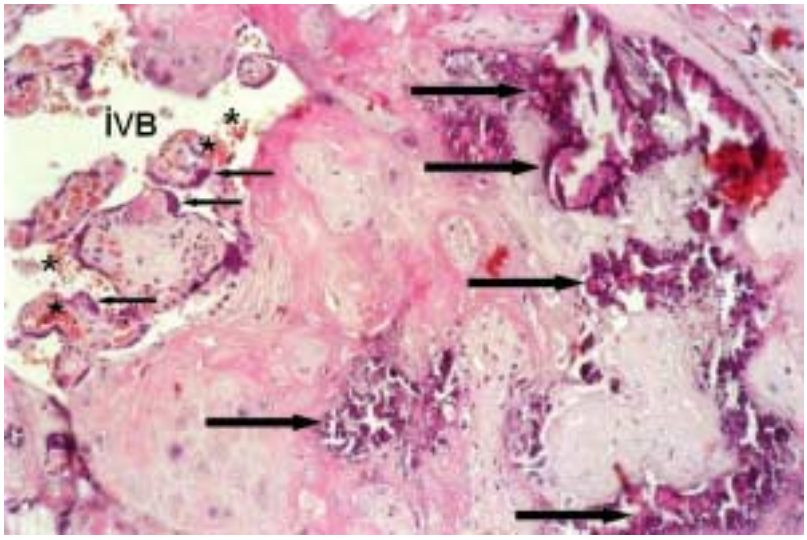
Birinci preeklampsi vakasında, periferik plasenta kesitlerinin incelemesinde koryon villusları çevresinde yoğun perivillöz fibrin birikimi sonucu villuslar oblitere olarak izlendi (Şekil 4.3.11).



Şekil 4.3.11. *Preeklampsi Vaka 1, Periferik plasenta kesiti, Koryon villuslarını oblitere etmiş perivillöz fibrin(yıldız işaretleri),İntervillöz boşluklar(İVB), x25, H.E.*

Dördüncü preeklampsi vakasında, periferik plasenta örneklerinde, yer yer intervillöz mesafe oldukça sıkışık olarak izlendi.

Üçüncü ve beşinci preeklampsi vakasında, periferik plasenta örneklerinde kök villuslarda bulunan fetal damarlarda konjesyon mevcuttu. Beşinci preeklampsi vakasında, periferik plasenta kesitlerinde yer yer kalsifikasyon odakları izlendi (Şekil 4.3.12).



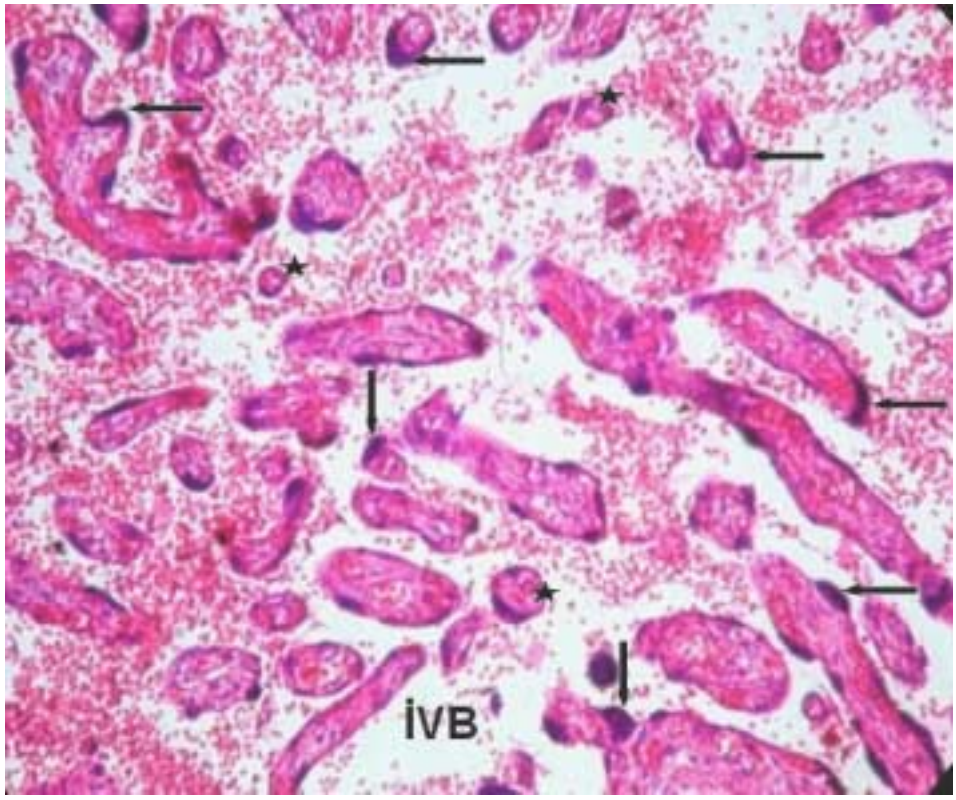
Şekil 4.3.12. *Preeklampsi Vaka 5, Periferik plasenta örneği, kalsifikasyon odakları(kalın oklar), sinsityal düğümler(ince oklar), intervillöz boşluklar(İVB), maternal kan hücreleri (asteriks işaretleri), fötal kan hücreleri(yıldız işaretleri),x200, H.E*

.

İkinci preeklampsi vakasında periferik plasenta örneklerinde, sinsityal düğümlerde yaygın bir artış izlenirken dördüncü ve beşinci preeklampsi vakalarında, periferik plasenta örneklerinde sinsityal düğümlerde odaksal bir artış vardı (Şekil 4.3.13). Birinci ve üçüncü preeklampsi vakalarının periferik plasenta kesitlerinin incelenmesinde sinsityal düğümlerde artış saptanmadı.

Üçüncü ve beşinci preeklampsi vakalarında fetal kapillerlerde konjesyon vardı. Birinci preeklampsi vakasında periferik plasenta örneklerinde desidua ve plasenta arasında kalsifikasyon alanları izlendi (Şekil 4.3.14.).

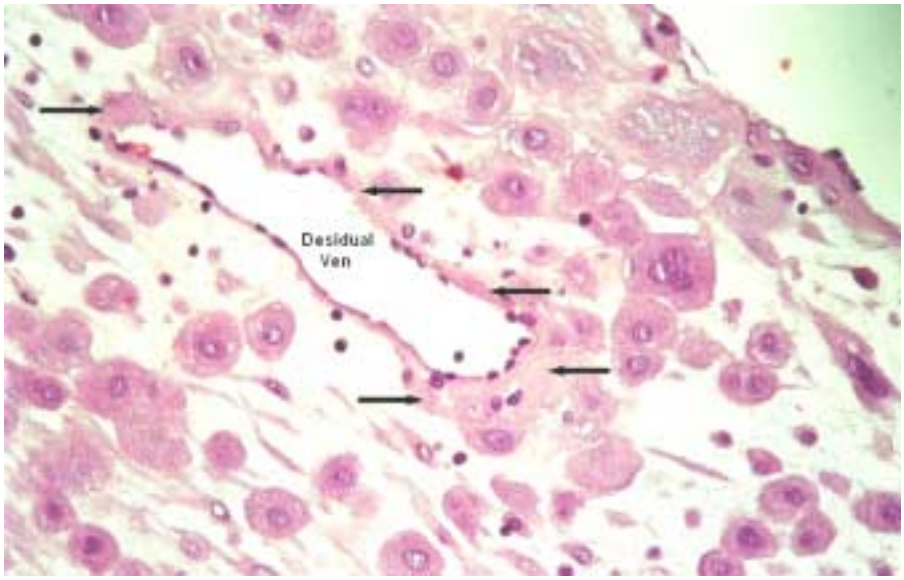
Desiduanın izlenebildiği preparatlardan üçüncü preeklampsi vakasında, periferik plasenta kesitlerinde, desiduada ven duvarında fibrin birikimi(Şekil 4.3.15) ve spiral arter duvarında ödem ve damar etrafında fibrin birikimi(Şekil 4.3.16) izlendi.



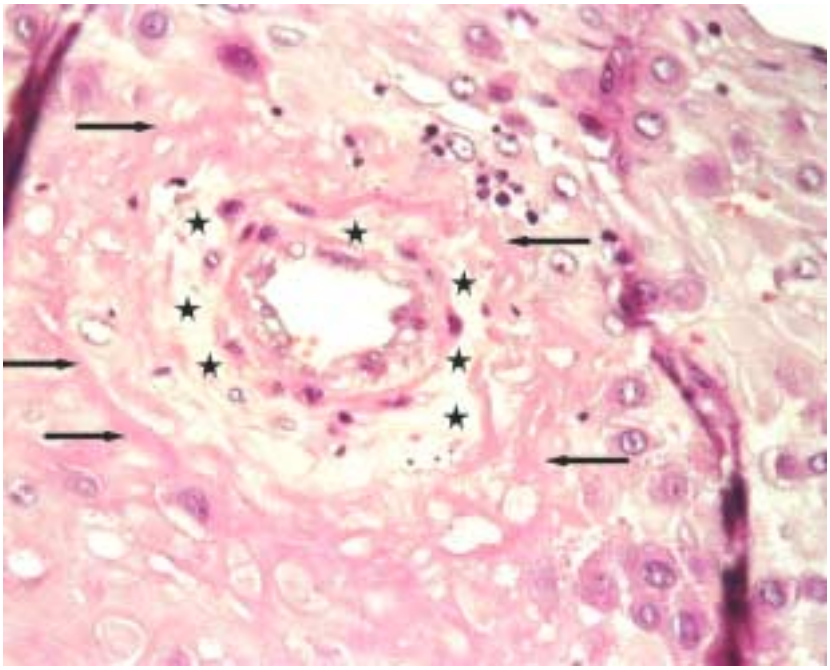
Şekil 4.3.13.*Preeklampsi Vaka 4, Periferik Plasenta Örneği, Sinsityal düğüm sayısında artma(Ok işaretleri), terminal villuslar(yıldız işaretleri), İntervillöz boşluklar(İVB), x50, H.E.*



Şekil 4.3.14. *Preeklampsi Vaka 1, Periferik Plasenta Örneği, Koryon villusları ile desidua arasında yer yer kalsifikasyon odakları(ok işaretleri), desiduada maternal damar(yıldız işareti), İntervillöz boşluk(İVB), x25, H.E.*

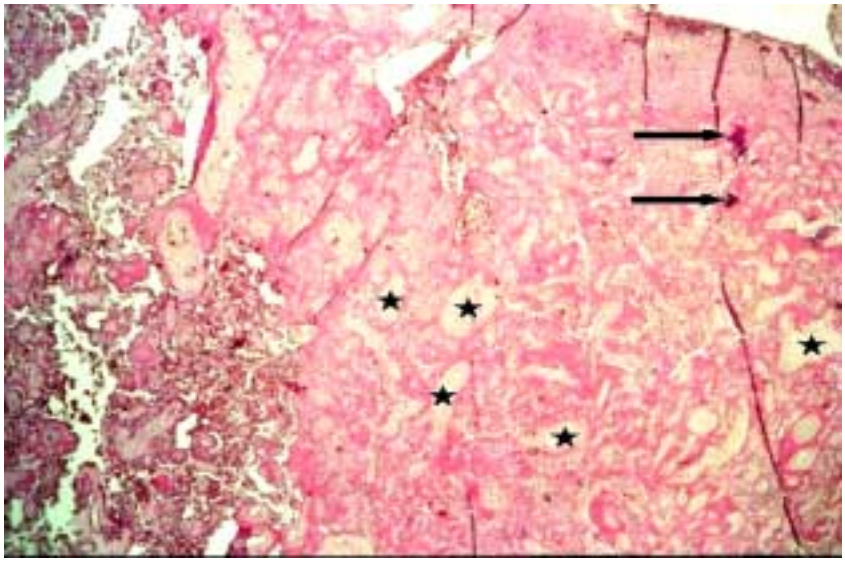


Şekil 4.3.15. *Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Kesiti, Desiduada ven duvarında fibrin birikimi(ok işaretleri), x100, H.E.*



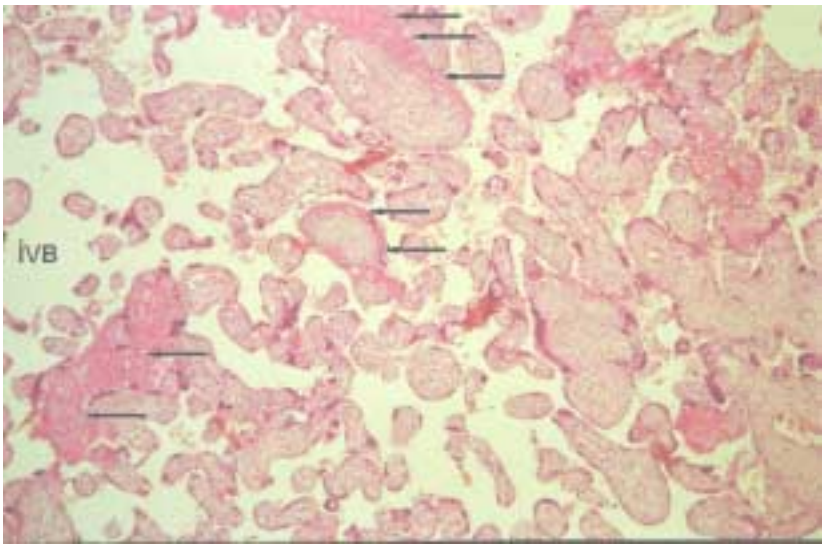
Şekil 4.3.16. *Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Kesiti, Desiduada spiral arteriyol damar duvarında ödem mevcut(yıldız işaretleri), damar etrafında fibrin birikimi(ok işaretleri) izlenmekte, x100, H.E.*

Kontrol vakalarının periferik plasenta kesitlerinin incelenmesinde, ikinci ve beşinci kontrol vakalarında kalsifikasyon içeren küçük infarkt alanları izlendi (Şekil 4.3.17.).



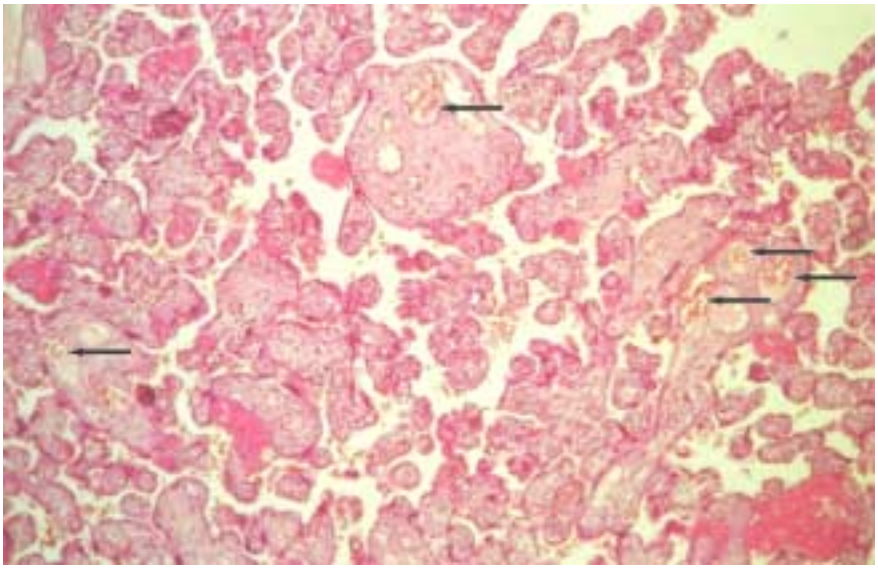
Şekil 4.3.17. *Kontrol Vakası 5, Periferik Plasenta Örneği, koryon villuslarında infarkt(yıldız işaretleri), infarkt alanlarında kalsifikasyon odakları(ok işaretleri), x25, H.E.*

Birinci kontrol vakasında intervillöz aralıklar artmış olarak izlenirken diğer kontrol vakalarında intervillöz aralıklar normal olarak izlendi. Bütün kontrol vakalarında perivilllöz fibrin birikimi mevcuttu (Şekil 4.3.18).



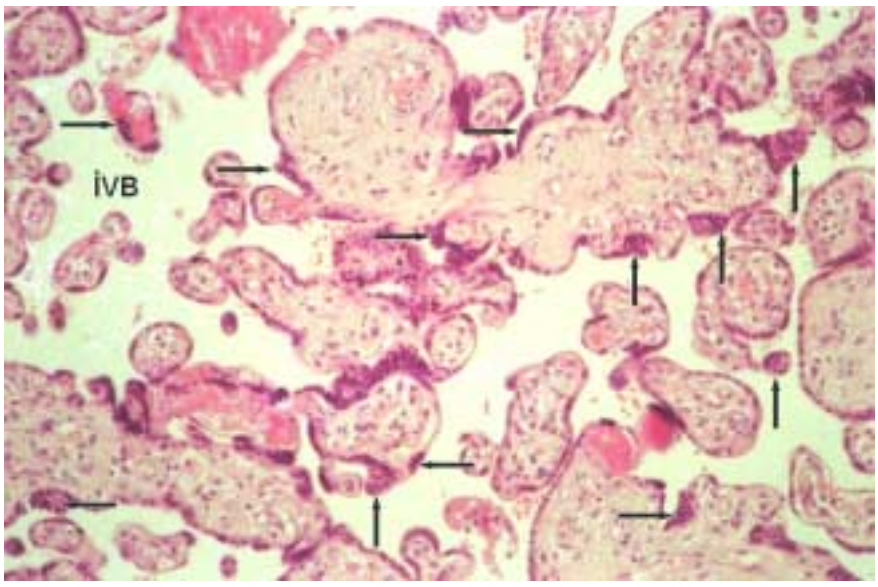
Şekil 4.3.18. *Kontrol Vakası 4, Periferik plasenta kesiti, Perivillöz fibrin birikimi(ok işaretleri), İntervillöz boşluk(İVB), x25, H.E.*

Üçüncü, dördüncü ve beşinci kontrol vakasında, periferik plasenta kesitlerinde kök villuslarda fötal damarlarda konjesyon izlendi (Şekil 4.3.19).



Şekil 4.3.19. *Kontrol Vakası 5, Periferik Plasenta Kesiti, Fötal villus damarlarında konjesyon (ok işaretleri), x25, H.E.*

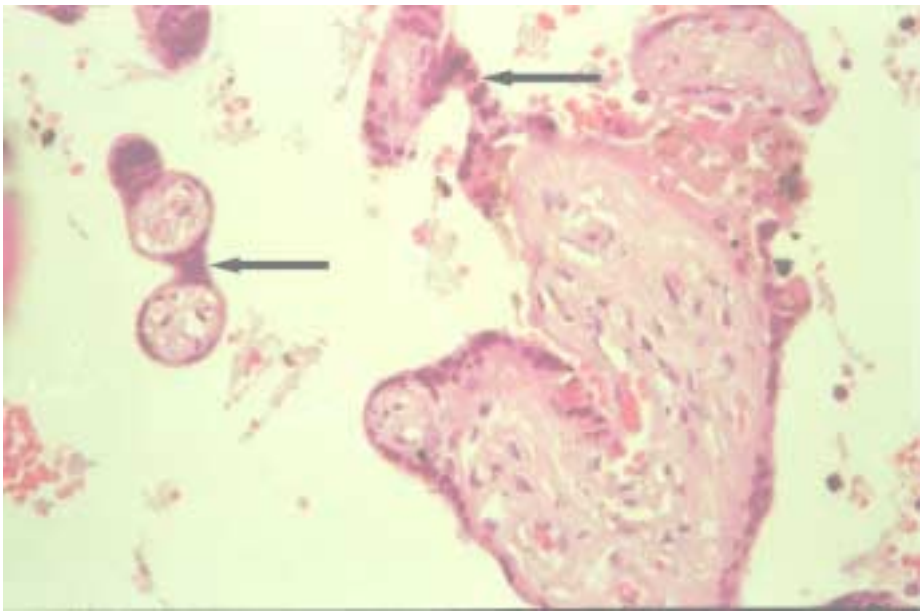
Kontrol vakalarında, periferik plasenta kesitlerinde fetal damar duvarları normal ve lümenleri açıktı. Sinsityal düğüm sayısı, birinci, ikinci, üçüncü kontrol vakasında periferik plasenta kesitlerinde yer yer artmış olarak izlenirken dördüncü kontrol vakasında normal, beşinci kontrol vakasında ise azalmış olarak gözlendi (Şekil 4.3.20).



Şekil 4.3.20. *Kontrol Vakası 2, Periferik plasenta kesit, sinsityal düğümler (ok işaretleri), İntervillöz boşluklar(İVB), x50, H.E.*

Beşinci kontrol vakasına ait periferik plasenta kesitlerinde kalsifikasyona rastlanmadı, ikinci, üçüncü ve dördüncü kontrol vakalarında, periferik plasenta kesitlerinde az miktarda, birinci kontrol vakasında ise yaygın olarak kalsifikasyon görüldü.

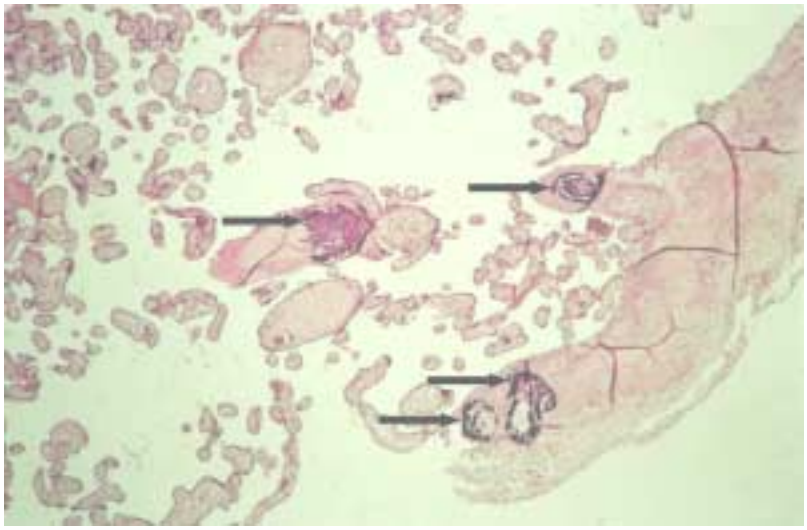
Dördüncü kontrol vakasında, periferik plasenta kesitlerinde yer yer sinsityal köprüler gözlendi (Şekil 4.3.21.).



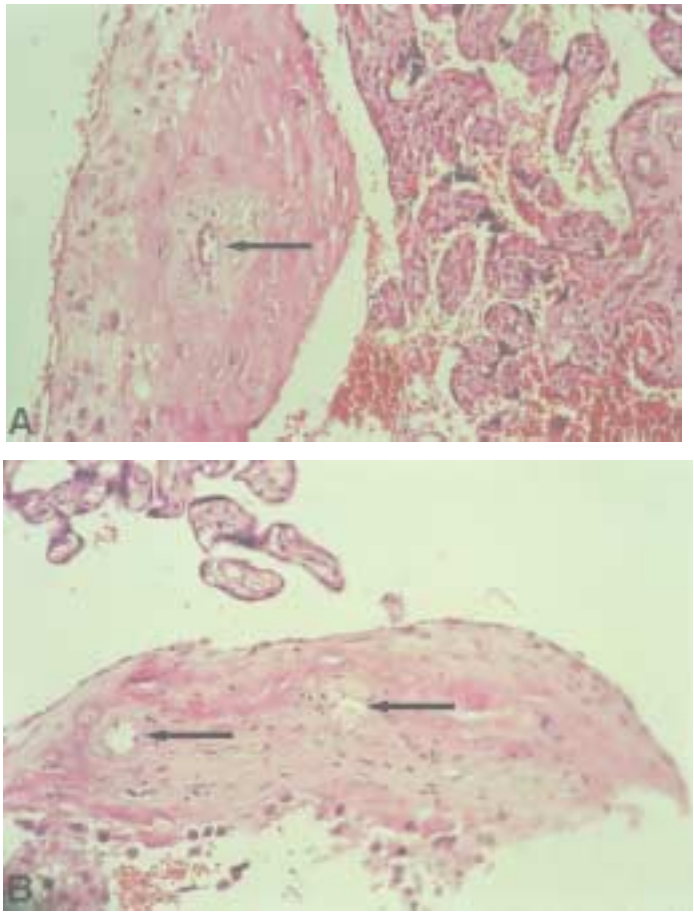
Şekil 4.3.21.*Kontrol Vakası 4, Periferik Plasenta, Sinsityal köprüler(oklar), x100, H.E.*

Kontrol vakalarında santral plasenta kesitlerinin incelenmesinde bütün vakalarda perivillöz fibrin birikimi gözlendi. İkinci, üçüncü ve beşinci kontrol vakasında, santral plasenta kesitlerinde, intervillöz aralık yer yer artmış olarak izlendi. Üçüncü, dördüncü ve beşinci kontrol vakalarında kök villuslarda fetal damarlarda konjesyon izlendi. Beşinci kontrol vakasında fetal damar duvarında kalınlaşma ve bir miktar lümen obliterasyonu gözlendi. Birinci, üçüncü ve beşinci kontrol vakalarında, sinsityal düğümler artmış olarak izlenirken, dördüncü kontrol vakasında azalmış olarak izlendi. Birinci kontrol vakasında daha yaygın şekilde olmak üzere tüm kontrol vakalarında kalsifikasyon mevcuttu (Şekil 4.3.22.).

Maternal desiduanın kesite girdiği birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci kontrol vakasında, spiral arteriyoller normal olarak izlendi (Şekil 4.3.23).



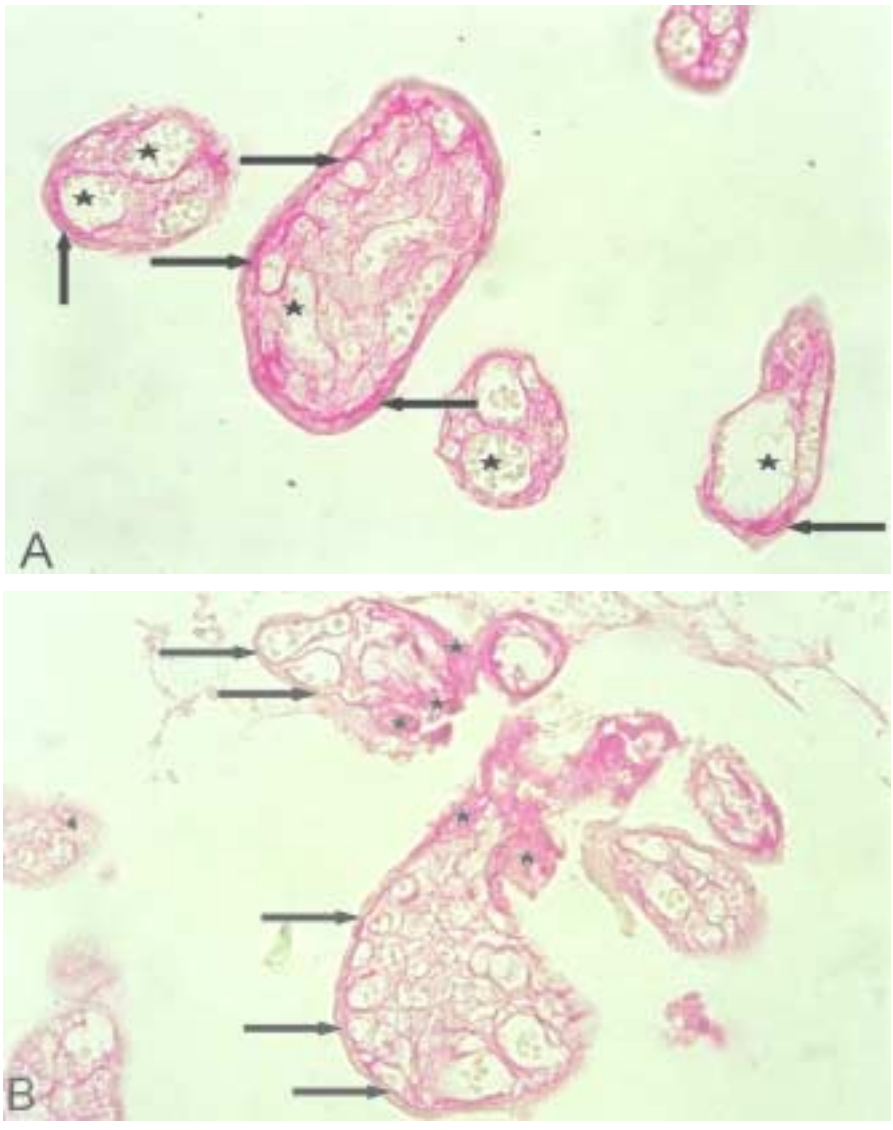
Şekil 4.3.22. *Kontrol Vakası 5, Santral Plasenta Örneği, Kalsifikasyon odakları(Ok işaretleri), x12,5, H.E*



Şekil 4.3.23. *A, Kontrol Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, Sağlıklı spiral arteriyol(ok), x50, H.E.; B,Kontrol Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, Sağlıklı spiral arteriyoller(oklar), H.E.*

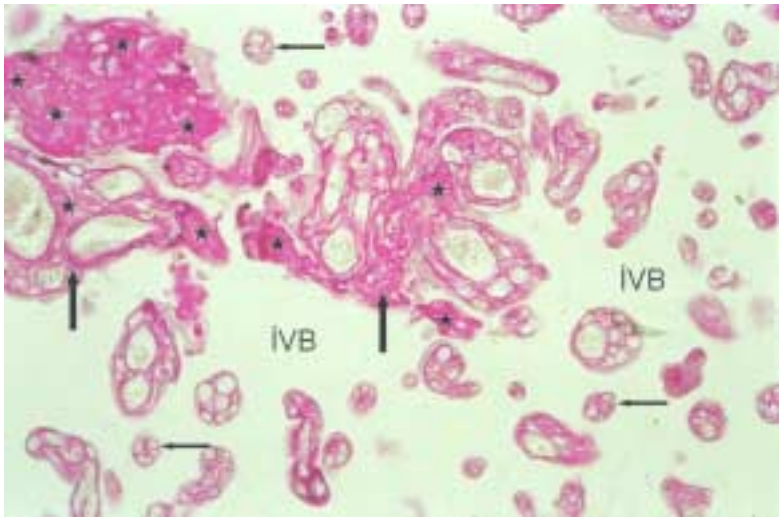
4.4. Periyodik Asit - Schiff ve Masson'un Trikrom Yöntemi ile Boyanan Kesitlerde Saptanan Bulgular

Periyodik asit - Shiff yöntemiyle boyanan kesitlerde, preeklampsi grubu ile kontrol grubu vakaları karşılaştırıldığında, preeklampsi grubuna ait plasenta kesitlerinde trofoblast bazal membranının yer yer kontrol grubuna ait plasenta kesitlerindeki trofoblast bazal membranına göre daha kalın olduğu gözlendi (Şekil 4.4.1.).



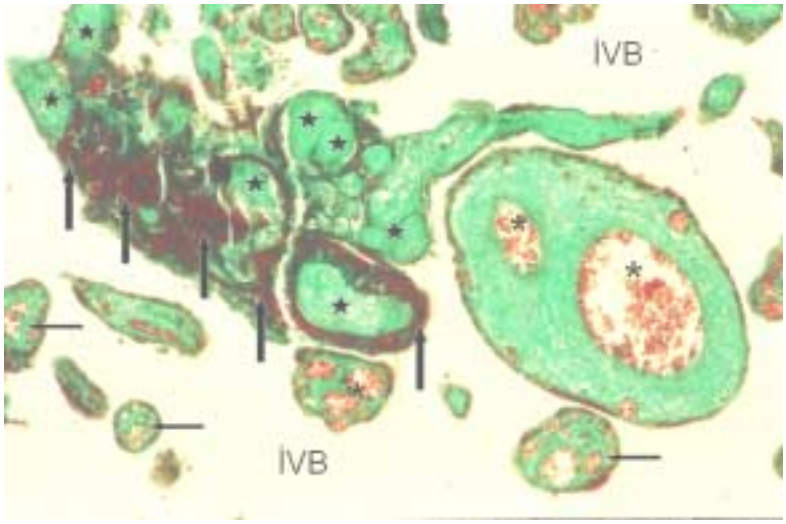
***Şekil 4.4.1.A**, Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, x100, PAS, Kalınlaşmış trofoblast bazal membranları(oklar), fötal kılcal damarlar(yıldız işaretleri); **B**, Kontrol Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, x100, PAS, Normal kalınlıkta, sağlıklı vaskülosinsityal bazal membranlar(ok işaretleri), perivillöz fibrinoid(ok işaretleri)*

Periyodik asit - Shiff yöntemiyle boyanan kesitler incelendiğinde preeklampsili çalışma grubunda daha fazla olmak üzere yer yer intravillöz ve perivillöz fibrin birikimi saptandı (Şekil 4.4.2).



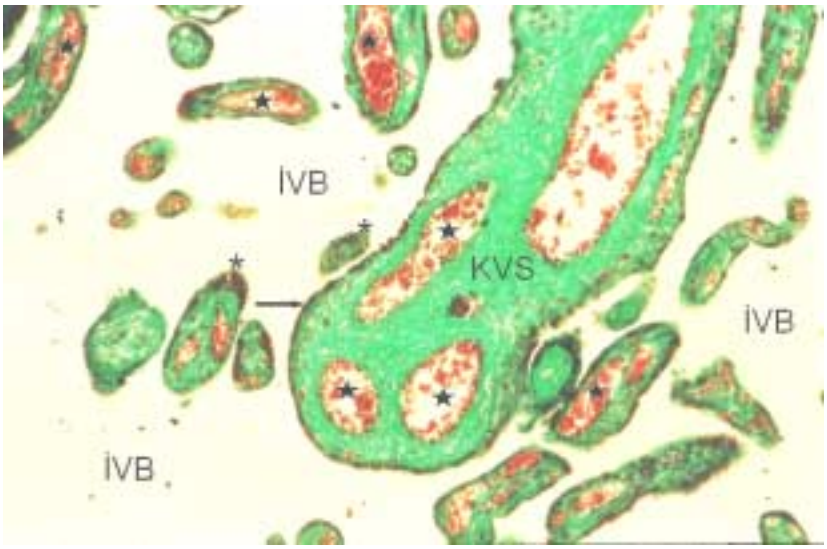
Şekil 4.4.2. *Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Kesiti, fötal kapillerler, trofoblast ve endotel bazal membranı içeren terminal villuslar(ince ok işaretleri), kök villus dalları(kalın ok işaretleri),PAS pozitif boyanan perivillöz ve intervillöz fibrin(yıldız işaretleri,) x50, PAS*

Preeklampsi vakalarında, Masson'un Trikrom yöntemiyle boyanan kesitlerin incelemesinde, santral plasenta kesitlerinde, yer yer koryon villuslarında infarktlar gözlendi, perivillöz ve intervillöz fibrin mevcuttu, bazı fötal villöz damarlarda konjesyon izlendi (Şekil 4.4.3.).



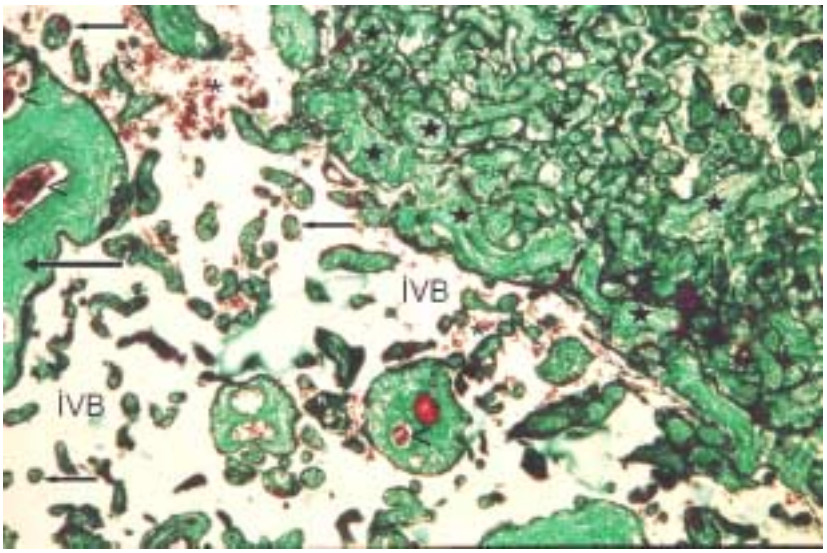
Şekil 4.4.3. *Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, hipovasküler ve dejenere koryon villusları (yıldız işaretleri),Perivillöz ve intervillöz fibrin birikimi(kalın oklar), Fötal damarlarda konjesyon (asteriks işaretleri), İntervillöz boşluklar(İVB), Sağlıklı koryon villusları(ince oklar), x50, Masson'un Trikrom Yöntemi*

Üçüncü preeklampsi vakası, santral plasenta kesitlerinde, bir kök villusta ve diğer koryon villuslarında fötal damarlarda konjesyon gözlendi (Şekil 4.3.4.).



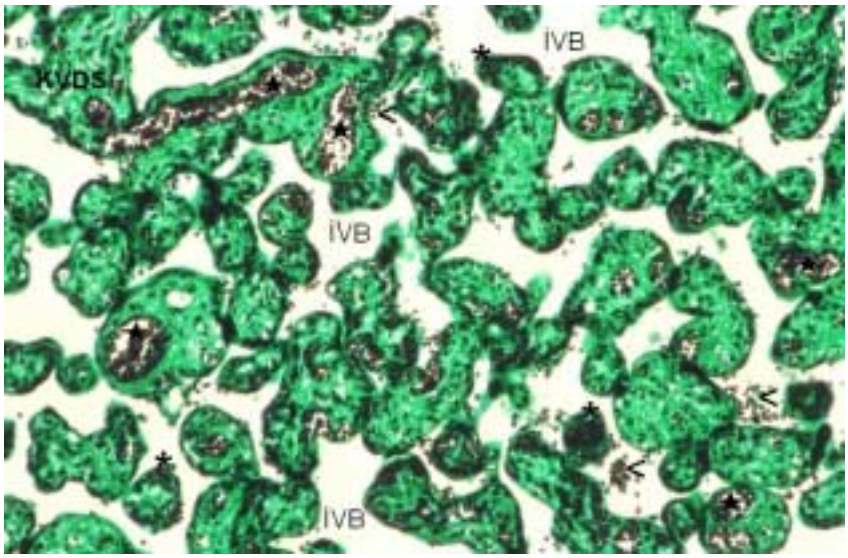
Şekil 4.4.4. *Preeklampsi Vaka 3, Santral Plasenta Kesiti, Kök villus stroması(KVS), İntervillöz boşluklar(İVB), Fötal damarlarda konjesyon(yıldız işaretleri), Sinsityal düğümler(asteriks işaretleri), Kök villus yüzeyinde sinsityotrofoblast(ok işareti), x100, Masson'un Trikrom Histolojik Boyama Yöntemi*

Preeklampsi vakalarında, periferik plasenta kesitlerinde, yer yer koryon villuslarında infarkt ve dejenerasyon saptandı, fötal damarlarda konjesyon vardı(Şekil 4.4.5.).



Şekil 4.4.5. *Preeklampsi Vaka 3, Periferik Plasenta Örneği, Koryon villuslarında infarkt ve dejenerasyon(yıldız işaretleri), Terminal villuslar(ince oklar), kök villus kesiti(kalın ok), maternal kan hücreleri(asteriks işareti), fötal damarlarda konjesyon (ok başları),İntervillöz boşluklar(İVB), x25, Masson'un Trikrom Yöntemi*

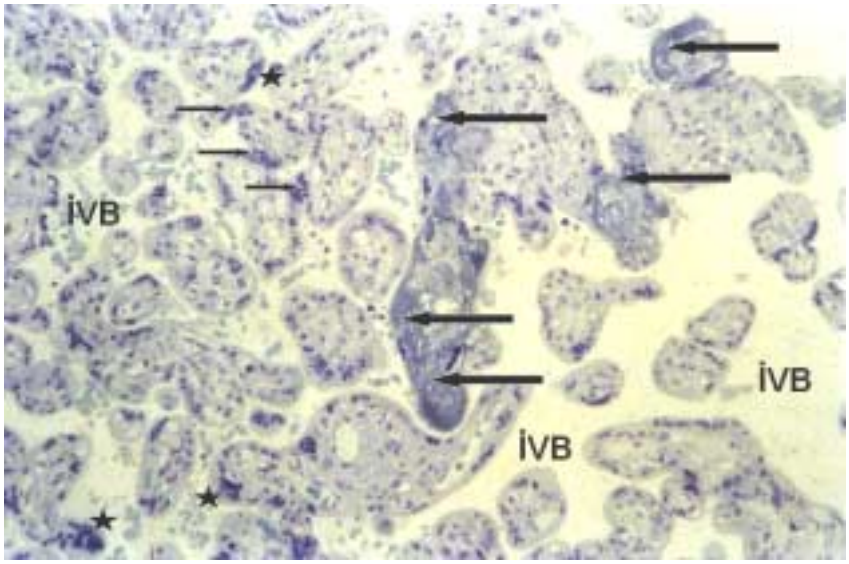
Kontrol grubunu oluşturan vakalarda, Masson'un Trikrom yöntemiyle boyanan kesitlerin incelemesinde, normal plasenta yapıları gözlendi (Şekil 4.3.6.).



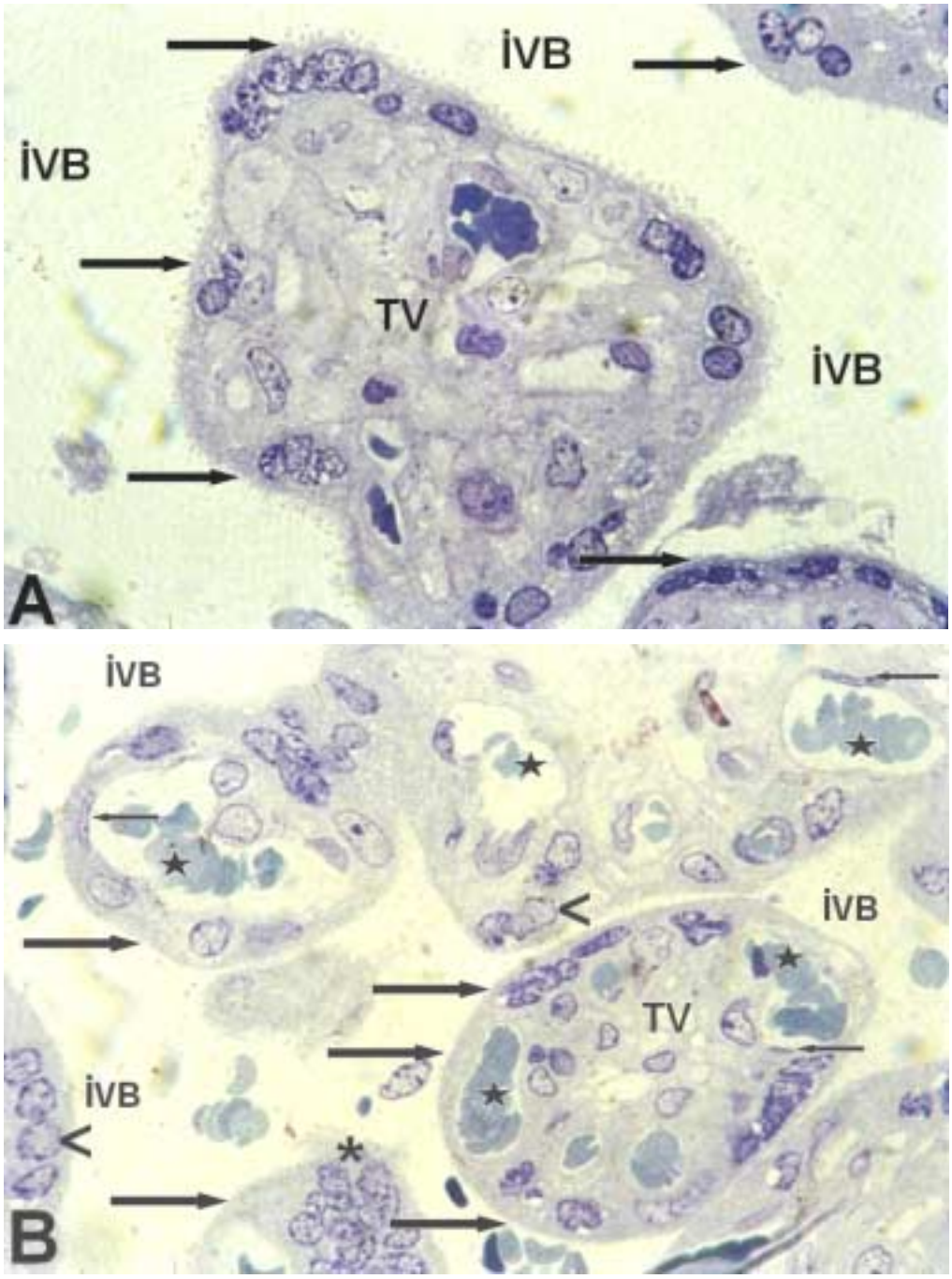
***Şekil 4.4.6**. Kontrol Vaka 1, Santral Plasenta Kesiti, İntervillöz boşluklar(İVB), Kök villus dalının mezanşimal stroması(KVDS), Fötal damarlar(yıldız işaretleri), Sinsityal düğümler(asteriks işaretleri), Maternal kan(ok başları), x50, Masson'un Trikrom Yöntemi*

4.5 Yarı İnce Kesitlerden Elde Edilen Bulgular

Yarı ince kesitlerin incelenmesinde, preeklampsi vakalarında kontrol vakalarıyla kıyaslandığında perivillöz ve intervillöz fibrin miktarında artma(Şekil 4.5.1.), sinsityal mikrovilluslarda ise azalma ve kayıp gözlendi (Şekil 4.5.2).



***Şekil 4.5.1.** Preeklampsi Vaka 2, Periferik plasenta kesiti, İntervillöz boşluklar(İVB), Artmış intravillöz ve perivillöz fibrin (kalın oklar),Sinsityal körüler(ince oklar), Sinsityal düğümler (yıldız işaretleri), x50, toluidin mavisi*



Şekil 4.5.2.A: *Kontrol Vaka 2, Periferik plasenta kesiti, Terminal villus kesiti(TV), İntervillöz boşluklar(İVB), sağlıklı, normal sayıda mikrovillus içeren sinsityotrofoblast yüzeyi(Oklar) toluidin mavisi, x250(immersiyon objektifi)**B:*** *Preeklampsi Vaka 2, Santral Plasenta Örneği, İntervillöz boşluklar(İVB), Terminal villus kesiti(TV), Terminal villusta sinsityotrofoblast apikal yüzünde mikrovilluslarda azalma ve kayıp(kalın oklar), fötal kan hücreleriyle dolu villus kılcal damarları(yıldız işaretleri), villus kılcal damarlarının endotel hücre çekirdekleri(ince oklar), Sinsityal düğüm(asteriks işareti), toluidin mavisi, x250(immersiyon objektifi)*

5.TARTIŞMA

Yapılan morfolojik çalışmada preeklampsi vakalarında maternal yüzde, belirgin santral infarktlar ve hemoraji alanları gözlenirken periferik infarktlar hem maternal hem fötal yüze yakın alanlarda izlendi. Kontrol vakalarında ise plasentanın santral bölgesinde infarkt alanı gözlenmezken periferik plasenta bölgesinden alınan kesitlerde ufak çaplı infarkt alanları gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyum içindedir (Moldenhauer ve ark., 2003). İnfarktlar plasentada gözlenen en sık ve en belirgin lezyonlardır. Villus dokusunun nekroza uğramasıyla sonuçlanırlar. Wallenburg ve ark., 1973'de, plasentadaki infarktın tek bir desidual damarın tıkanmasına bağlı fötal kotiledonun ölmesiyle oluştuğu sonucuna varmışlardır. Günümüzde, plasental dokunun ölme nedeninin yetersiz intervillöz dolaşım olduğu konusunda araştırmacılar arasında bir fikir birliğine ulaşılmıştır (Pathology of the Human Placenta, 2006). Gebeliğin geç dönemlerinde, terme yakın sağlıklı plasentaların periferik kısımlarında infarktlar görülebilmektedir. Plasentanın santral bölgelerinde görülen infarktlar ise yoğun ve rasgele dağılmışlarsa hemen her zaman gebelikle ilişkili bir hipertansiyon sendromuna ya da dolaşan lupus antikoagülanlarının (özellikle antikardiyolipin antikoru) varlığına işaret etmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006). Bizim çalışmamızda da kontrol vakalarında santral infarkt görülmezken, preeklampsi vakalarında santral infarkt ve hemoraji alanları izlenmiştir. Brosens ve Renaer 1972'de yaptıkları plasental yatak biyopsisi çalışmalarında, infarkt bölgelerinin altındaki spiral arteriolleri incelemişler ve infarktlı bölgelerdeki damarlarda olması gereken trofoblast invazyonunun olmadığını, tıkayıcı tromboz geliştiğini ve miyometriyal damarlardaki fizyolojik yanıtın gerçekleşmediğini saptamışlardır.

Bu çalışmada, santral ve periferik plasenta bölgelerinin H.E. ile boyanan kesitleri incelendiğinde, Tenney-Parker değişikliklerinin (sinsityal düğümlerin), preeklampsili vakalarda kontrol vakalarına göre artmış olduğu gözlendi. Sinsityal düğümler, sağlıklı preterm ve term plasentada da bulunabilir ancak preeklampside sinsityal düğümlerin sayıları oldukça artar, düğümler daha büyüktür ve daha fazla sinsit- yotrofoblast çekirdeği içerirler (Pathology of the Human Placenta, 2006). Sinsityal düğümlerin sayısındaki artışın preeklampsinin şiddetiyle ve gebelikte

görülen hiper- tansiyonun süresiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Heazell ve ark., 2006; Corrêa ve ark., 2008).

Çalışmamızda, ışık mikroskobunda yapılan sayım sonuçlarına göre, kontrol vakalarıyla kıyaslandığında sinsityal düğümlerdeki bu artış preeklampsili plasentaların santral kesitlerinde, kontrol vakalarındaki plasentaların santral kesitlerine göre istatiksel olarak anlamlı bulundu(Tablo 4.2.1.). Ancak preeklampsili plasentaların ve kontrol plasentalarının periferik kesitlerindeki sinsityal düğümler arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Çalışmamızda, preeklampsili vakalarda, santral plasenta bölgelerinde saptadığımız sinsityal düğüm sayısındaki artış, plasentanın santral bölgesinin, maternal damarlarca perfüzyonunda oluşabilecek hipoksiye duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Zira hipoksinin de sinsityal düğüm sayısının artmasında önemli bir etken olduğu bildirilmiştir(Heazell ve ark., 2007). Preeklampsi dışında, maternal anemide, yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan gebelerde, uzamış gebeliklerdeki post-matür plasentalarda, plasental sıtma enfeksiyonunda, antifosfolipid sendromlu kadınların plasentalarında ve bazı preterm doğum vakalarında da plasenta kesitlerindeki sinsityal düğüm sayısı artabilir (Pathology of the Human Placenta, 2006; Heazell ve ark., 2007).

Bu çalışmada, preeklampsi vakalarında plasenta kesitlerinde, kontrol vakalarıyla kıyaslandığında daha yoğun bir şekilde perivillöz ve intervillöz fibrin birikimi gözlenmiştir. Perivillöz fibrin miktarındaki diffüz artışın koryonik villuslardaki perfüzyon problemleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Altshuler, 1993). Bu artan fibrin miktarı preeklampsi vakalarında görülen intrauterin gelişme geriliğiyle ilişkili olabilir(Battistelli ve ark., 2004). Bizim çalışmamızda da bu ilişkiyi destekleyecek şekilde preeklampsi grubunu oluşturan vakaların üçünde intrauterin gelişme geriliği mevcuttu (Tablo 4.1.3.).

Çalışmamızda, Periyodik asit – Schiff yöntemiyle boyanan kesitlerde, preeklampsi vakalarında trofoblast bazal membranında kalınlaşmalar izlendi (Şekil 4.4.1.). Anne ve fötus arasında besin maddelerinin, korbondioksitin, oksijenin ve diğer metabolik maddelerin geçişini sağlayan ve aynı zamanda bir immunolojik bariyer görevi yapan plasental membran (plasenta bariyeri), trofoblast hücreleri, trofoblast ve villöz kapiller endotel bazal membranı ve terminal villus kapiller endotel hücrelerin-

ce oluşturulur. Bu vaskülosinsityal membran(plasenta bariyeri) gebelik ilerledikçe giderek incelerek termde 2µm'den daha az bir kalınlığa ulaşır. Bu kalınlık pulmoner alveoler kan-hava bariyerinden biraz daha fazladır. Brunori ve ark. 2005 yılında yayınlanan elektron mikroskobu çalışmalarında preeklampside trofoblast bazal membran kalınlığında çeşitli derecelerde varyasyonlar olduğunu bulmuşlardır; Battistelli ve ark. da 2004 yılında yayınlanan elektron mikroskobu çalışmalarında, intrauterin gelişme geriliği vakalarında sinsityotrofoblast bazal membranında kalınlaşma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, Şekil 4.4.1. A'da sunulan ve PAS tekniği ile bazal membranda kalınlaşma olduğu saptanan üçüncü preeklampsi vakasında da intrauterin gelişme geriliği mevcuttu. Preeklampsi dışında maternal diyabette (Liebhart, 1974) ve diyastol sonu umblikal kan akımının durduğu intrauterin gelişme geriliği vakalarında da (Macara ve ark., 1996) trofoblast bazal membranında kalınlaşma görülmektedir. Bazal membranların yapıtaşları villöz trofoblastlar ve endotel hücrelerince sentezlenmekte, salınmakta ve ömürleri dolunca da yıkılmaktadır; dolayısıyla preeklampside gözlenen bazal membranlardaki kalınlaşmanın sebebinin, endotel ve trofoblast metabolizmasındaki bir dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (Pathology of the Human Placenta, 2006).

Yapılan incelemelerde, preeklampsili vakalarda, özellikle santral plasenta bölgelerinde olmak üzere, maternal yüze yakın desidual spiral arteriyollerde damar duvarında fibrinoid dejenerasyon saptanmıştır. Bu bulgu literatürdeki, preeklampside gözlenen maternal vasküler değişikliklerle uyumludur. İlk olarak 1945'te Hertig tarafından tanımlanan atherozis ve fibrinoid arteriyal mediyal nekroz, preeklampside görülen temel maternal vasküler lezyonlardır (Zhang ve ark.,2006). Ancak bu temel maternal vasküler lezyonlar, incelenen bütün preeklampsi vakalarında saptanamamaktadır; bu nedenle preeklampside, plasentada yalnızca organik morfolojik değişikliklerin değil bir takım işlevsel bozuklukların da önemli olduğu düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2006). Spiral arteriyollerdeki fibrinoid dejenerasyon, damar lümenin tıkanmasına ve plasental infarktların oluşmasına neden olabilir.

Robertson ve ark., 1986'da yayınlanan çalışmalarında preeklampside, maternal vasküler değişiklikleri en doğru şekilde incelemek için, sezeryan doğumlar sonrasında miyometriyumu da içeren plasental yatak biyopsisi alınması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, preeklampsi vakalarının plasentalarının kesitlerinde

gözlenen desidual spiral arteriyollerde de fibrinoid dejenerasyon gözlenmesi anlamlıdır.

Bu çalışmada, preeklampsi vakalarında plasenta kesitlerinde kök villuslarda, yer yer fötal arter duvarında (tunika medya) kalınlaşma ve vazospazm saptanmıştır. Bu literatürle uyum içinde bir bulgudur (Corrêa ve ark., 2008).

Toluidin mavisi ile boyanan yarı ince kesitlerde yapılan incelemelerde preeklampsi vakalarında sinsityotrofoblast yüzeyindeki mikrovilluslarda azalma ve kayıplar gözlenmiştir. Sağlıklı plasentada sinsityotrofoblast yüzeyi, fırçamsı kenar şeklinde adlandırılan 1milyar/m² yoğunluğunda mikrovillus ile kaplıdır (The Devoloping Human, 2008). Preeklampside sinsityotrofoblast yüzeyindeki mikrovillus sayısının azaldığı, bazı alanlarda hiç mikrovillus bulunmadığı bildirilmiştir; var olan mikrovillusların da sağlıklı olmadığı, kendilerine özgü şekillerini kaybettikleri ve normalden kısa oldukları saptanmıştır (Brunori, 2005).

Sağlıklı plasentada bazal plakta, normal ve dejenere koryon villuslarında kalsiyum birikimlerine rastlanabilmektedir. Jeacock 1963'deki çalışmasına dayanarak kalsifikasyon derecesinin gebeliğin yaşıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda, ciddi preeklampsili ve aynı zamanda prematür olan plasentalarda, paratiroid adenomu bulunan hastaların plasentasında ve sigara kullanan annelerin plasentasında, kalsifikasyonun anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. (Brown ve ark., 1988; Pathology of the Human Placenta, 2006). Bu çalışmada, preeklampsi ve kontrol vakalarında hem santral hem de periferik plasenta örneklerinde yer yer kalsifikasyon odakları saptanmıştır. Ancak kalsifikasyonun derecesi açısından preeklampsili çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir; çalışmamızda izlenen kalsifikasyon, terme yakın plasentalarda görülebilecek normal bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya, elektron mikroskopta ince kesitlerin de incelenmesiyle devam edilmesi planlanmaktadır.

6. SONUÇLAR

Preeklampsili plasentaların, sağlıklı plasentalar ile mikroskobik düzeyde karşılaştırıldığı bu morfolojik çalışmada ulaşılan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Sağlıklı plasentalarla karşılaştırıldığında preeklampsili plasentalarda Tenney-Parkır değişikliklerinin (sinsityal düğümlerin) sayısında artma gözlenmiştir.
2. Preeklampsili plasentalarda, plasentanın santral bölgelerinde infarktlar görülmüştür.
3. Sağlıklı plasentalar ile karşılaştırıldığında preeklampsili plasentalarda perivillöz ve intervillöz fibrin miktarında artma saptanmıştır.
4. Preeklampsili plasentalarda yer yer desidual spiral arteriyol duvarında fibrinoid dejenerasyon, tunika medyada kalınlaşma ve lümen obliterasyonu izlenmiştir.
5. Sağlıklı plasentalar ile karşılaştırıldığında preeklampsili plasentalarda trofoblast bazal membranında kalınlaşma görülmüştür.
6. Preeklampsili plasentalarda, yer yer kök villustaki fötal damarların tunika medyasında kalınlaşmalar gözlenmiştir.
7. Preeklampsili plasentalarda sinsityotrofoblast yüzeyindeki mikrovillus sayısında azalma görülmüştür.

ÖZET

Normal ve Preeklampsili Gebeliklerde İnsan Plasenta Dokusundaki Yapısal Değişikliklerin İncelenmesi

Bu morfolojik çalışmada, preeklampsi tanısı almış beş kadından doğum sonrası elde edilen plasentaların mikroskobik yapısı, gebeliği süresince herhangi bir komplikasyon olmayan beş sağlıklı kadından doğum sanrası elde edilen plasentaların mikroskobik yapısı ile karşılaştırılmıştır.

Işık mikroskobu çalışmaları için alınan tam kat örnekler, formalin ve Bouin solüsyonları ile fiske edilmiş, uygun histolojik doku takibi yöntemlerine maruz bırakılmış ve parafin bloklara gömülmüşlerdir; bu bloklardan mikrotomla alınan kesitler Hematoksilen-Eozin, Periyodik asit-Schiff ve Masson'un Trikrom yöntemleriyle boyanmıştır.

Elektron mikroskobu çalışmaları için alınan örnekler, prosedüre uygun bir şekilde tespit ve takip edildikten sonra araldite bloklara gömülmüş, bu bloklardan ultramikrotomla yarı ince kesitler alınarak toluidin mavisiyle boyanmıştır.

Yapılan incelemelerde, sağlıklı plasentalar ile karşılaştırıldığında preeklampsili plasentalarda Tenney-Parkır değişikliklerinin (sinsityal düğümlerin) sayısında, intervillöz ve perivillöz fibrin miktarında artış olduğu, trofoblast bazal membranında kalınlaşma olduğu saptanmıştır. Preeklampsili plasentaların santral bölgelerinde infarktlar gözlenmiştir. Preeklampsili plasentalarda desidual spiral arteriyollerde damar duvarında fibrinoid dejenerasyon saptanmıştır. Preeklampsili plasentalarda sinsityotrofoblast apikal yüzeyinde mikrovilluslarda azalma gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *preeklampsi, plasenta, morfoloji, spiral arteriyol, sinsityal düğüm, infarkt, fibrin, mikrovillus*

SUMMARY

Examination of the Ultrastructural Differences in Human Placental Tissue in the Healthy and Preeclamptic Pregnancies

In this morphological study, five placentas obtained after delivery from five preeclamptic women were compared with the five placentas obtained after delivery from five healthy women who did not have any complication during their pregnancies.

For light microscopical studies, full thickness samples were taken and then fixed with formalin and Bouin's fixative solutions and after histological tissue processing, embedded in paraffin wax; sections were taken from these parafin tissue blocks with a microtome and stained with Hematoxylin-Eosin, Periodic acid-Schiff technique and Mason trichrome technique.

For electron microscopical studies, samples were taken, after fixation and proper histological tissue processing, ultra-thin sections were taken and stained with toluidin blue.

In our examinations, we found that the number of Tenney-Parkır changes (syncytial knots) and the amount of perivillous and intervillous fibrin increased in preeclamptic placentas comparing with the healthy placentas. Also we observed that the thickness of the trophoblastic basement membrane increased in preeclamptic placentas. We detected infarcts in central portions of the preeclamptic placentas. In addition, we observed fibrinoid degeneration in tunica media of the some spiral arterioles. Moreover the number of microvillus in the apical membrane of the syncytiotrophoblast were decreased in preeclamptic placentas.

Key words: preeclampsia, placenta, morphology, spiral arteriol, syncytial knot, infarct, fibrin, microvillus

KAYNAKLAR

1. Başaran, M. (2004). *Anahtar Kadın Hastalıkları&Doğum,* 1.Baskı, Alkım LTD. ŞTİ.
2. Battistelli, M., Burattini, S., Pomini, F., Scavo, M., Caruso, A., Falcieri, E. (2004). Ultrastructural Study on Human Placenta From İntrauterin Growth Reterdation Cases. *Microscopy Research and Technique* **65**:150-158
3. Benirschke, K., Kaufmann, P., Baergen, R.N. (2006). *Pathology of the Human Placenta.* Fifth Edition. Springer Science + Business Media, Inc.
4. Bdolah, Y., Karumanchi, S., A., Sachs, B.P. (2005). Recent Advences in Understanding of Preeclampsia. *Croation Medical Journal* **46**:728-736
5. Brunori, I., L., Batini, L., Brunori, E., Lenzi, P., Paparelli, A., Simonelli, M., Valentino, V., Genazzani, A. R. (2005). Placental barrier breakage in preeclampsia: ultrastructural evidence. *European Journal of Obstetrics &Gynecology ad Reproductive Biology* **118**:182-189
6. Carlson, B. M. (2004). *Human Embryology and Developmental Biology.* 3. Baskı, Elsevier Mosby
7. Corrêa, R.R.M, Gilio, D.B., Cavellani, C.L., Paschoini, M.C., Oliveria, F.A., Peres, L.C., Reis, M.A., Teixeira,V.P.A., Castro, E.C.C. (2008).Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **277**:201-206
8. Cunningham, F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J.C., GilstrapIII, L.C., Wenstrom, K.D. (2005). *Williams Obstetrics*, 22.Baskı, Mc Graw-Hill Medical Publishing Division
9. Demir, R., Seval, Y., Huppertz, B. (2007). Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta histochemica* **109**:257-265
10. Espinoza, J., Romero, R., Kim, Y.M., Kusanovic, J.P., Hassan, S., Erez, O., Gotsch, F., Than, N.G., Papp, Z., Kim, C.J. (2006). Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* **34**:447-458

11. Gauster, M., Moser, G., Orendi, K., Huppertz, B.(2008). Factors İnvolved in Regulating Trophoblast Fusion: Potential Role in the Development of Preeclampsia. *Placenta xxx (2008)* 1-6 (Article in Pres)
12. Heazell, A.E.P., Moll, S.J., Jones, C.J.P., Baker, P.N., Crocker, I.P. (2007). Formation of Syncytial Knots is İncreased by Hyperoxia, Hypoxia and Reactive Oxygen Species. *Placenta 28, Supplement a, Trophoblast Research* **21**:S33-S40
13. İshihara, N., Matsuo, H., Murakoshi, H., Laoag-Fernandez, J.B., Somoto, T., Muruo, T. (2002). İncreased apoptozis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterin growth retardation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **186**:158-166
14. Moldenhauer, J.S., Staneki J., Warshak, C., Khoury, J., Sibai, B. (2003). The frequency and severity of plasental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *American Journal of Obsterrics and Gynecology* **189**:1173-1177
15. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G. (2008). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*, 8.Baskı, İnternational Edition, Saunders Elsevier
16. Patot, M.T., Grilli, A., Chapman, P., Broad, E., Tyson, W., Heller, D.S., Zwerdlinger, L., Zamudio, S. (2003). Remodelling of Uteroplacental Arteries is Decreased in High Altitude Placentae. *Placenta* **24**:326-335
17. Redman, C. W., Sargent, I.L., (2005). Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science* **308**:1592-1594
18. Redman, C.W.G., Sargent, I.L. (2009). Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. *Placenta xxx (2009) 1-5*
19. Sadler, T.W. (2005). Langman Medikal Embriyoloji. Türkçe Çevirisi. Türkçeye çeviren, Başaklar, A.C. Palme Yayıncılık
20. Sati, L., Seval, Y., Demir, A.Y., Kosanke,G., Kohnen, G., Demir,R. (2007). Cellular diversity of human placental stem villi: An ultrastructural and immunohistochemical study. *Acta histochemica* **109**:468-479
21. Sibai, B.M., Dekker, G., Kupferminc, M. (2005). Pre-eclampsia. *Lancet* **365**:785-799.

22. Tertemiz, F., Kayışlı, Ü.A., Arıcı, A., Demir, R. (2005). Apoptosis Contributes to Vascular Lumen Formation and Vascular Branching in Human Placental Vasculogenesis. *Biology of Reproduction* **72**:727-735
23. Zhang, P., Schmidt, M., Cook, L. (2006). Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia: Poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **194**:1050-1056

EKLER

Ek-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Değerli Anne Adayı,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda "Preeklamptik ve Normal Plasentanın İnceyapısal Karşılaştırılması" adlı araştırmamızın yürütülmesi planlanmaktadır.

Bu araştırmada preeklamptik (preeklampsi, hipertansiyon, ödem ve idrarda protein saptanması ile karekterize, tüm gebeliklerin %5 kadarında görülen bir hastalıktır) ve normal plasentaların(eş) ince yapısı karşılaştırılacaktır. Bu şekilde plasentada preeklampsinin sebep olduğu ve/veya preeklampsiye sebep olan yapısal değişiklikler saptanarak bu değişikliklerin preeklampsinin sebepleri ve mekanizması ile olan ilişkisi değerlendirilecektir. Plasenta(eş) doğumdan sonra 15-20 dakika içinde rahimden ayrılarak göbek kordonunun bir kısmı ile birlikte atılır. Bu çalışmada doğum sonrasında, bebek çıktıktan sonra zaten atılacak olan plasenta(eş) kullanılacaktır.

Vücuttan zaten atılmış olan materyal kullanılacağı için uygulama sırasında gönüllü olan siz ve bebeğiniz herhangi bir rahatsızlık yaşamayacaksınız.

Araştırmaya gönüllü olarak katılmaktasınız. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz, araştırmanın istediğiniz herhangi bir evresinde araştırmayı bırakabilirsiniz. Onayınız olmaksızın araştırmacılar tarafından araştırma dışı bırakabilirsiniz.

Sizinle birlikte bu araştırmaya 10 kadar sağlıklı, 10 kadar preeklampsili anne adayı katılacaktır.

Araştırma için gönüllüler ve sağlık kuruluşları hiçbir mali yük altına girmeyeceklerdir.

Çalışma Doç.Dr. Oya Evirgen'in sorumluluğunda yürütülecektir; sorularınız olursa kendisine 0-312-3103010, dahili 258, 291 veya 391 nolu telefonlardan ulaşabilirsiniz. Çalışma sırasında sizi ya da bebeğinizi ilgilendiren bir bulgu saptandığında size ulaşılarak bilgi verilecektir.

Onam Formu

"Preeklamptik ve Normal Plasentanın İnceyapısal Karşılaştırılması" adlı araştırma bana sözlü olarak açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaşı:

İmzası:

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı-Hekimin Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Ek-2: PLASENTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Hastanın Adı, Soyadı: Yaşı:
Dosya No:
Gravida: .... Para: .... Abortus: ....

Gebelik Süresince
1)-Amnion Sıvı Miktarı:
Normal Polihidroamnios
Oligohidroamnios
2)-İUGR: Var Yok
3)-Arteriyel Tansiyon(Başvuruda):.....mmHg
4)-Proteinüri miktarı(Başvuruda):.....mg/dl

Bebeğin Cinsiyeti:..... Kız Erkek
Bebeğin Doğum Ağırlığı:….....gr
Bebeğin Doğum Şekli: Spontan doğum
Sezeryan
Bebeğin Doğum Haftası:.....hafta

1)-Plasenta Bütünlüğü bozulmuş mu?
Evet(%miktar.....) Hayır

2)-Plasentanın Şekli:
Diskoid Oval
İki loplu
Succenturiate(Ek) lop
3)-Plasentanın Kıvamı:
Normal Yumuşak Sert

4)-Hemoraji:
Yok Var; Hemorajinin çapı.....

5)-Mevcut diğer anomaliler:
Amnion nodosum Amniotik yüzeyin mekonyumla boyanması
Kötü koku
Diğer.....

6)-Umblikal Kord Insersio:
Santral Exentrik
Marginal Velamentos(Membranlardan giriş)

7)-Umblikal Kordda Düğümler:
Yok Var(tanımlayınız).....

8)-Umblikal Korddaki Damar sayısı:
Normal Tek arter varlığı

Formu Dolduran Dr..... Prof.Dr. Ruşen Aytaç

EK-3: A.Ü.T.F. ETİK KURUL ONAY RAPORU

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Preeklamptik ve normal plasentanın inceyapısal karşılaştırılması
	SORUMLUARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç.Dr.Oya Evirgen
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:118-3136 Tarih: 17 Eylül 2007
	Araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırıcılara ait olmak üzere laboratuar araştırmasının Fakültemizde yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi.

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Prof. Dr. Işık Sayıl Üye	Psikiyatri	Ankara Tıp Fakültesi	K	Derste
Prof. Dr. Sevim D.Cengiz Üye	Kadın Doğum	Ankara Tıp Fakültesi	K	Yurtdışında
Prof.Dr. Nermin Mutluer Üye	Nöroloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof.Dr. Sumru Beder Üye	Göğüs Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Nurten Girgin Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Ragıp Çam Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Ali Rıza Uysal Üye	Endokrinoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Birsel Erdem Üye	Mikrobiyoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Ahmet Demirkazık Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	Toplantıda
Prof. Dr. Günhan Gürman Üye	Hematoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Işınsu Kuzu Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özer Kendi Üye	Adli Tıp	Ankara Tıp Fakültesi	E	Rahatsız
Prof.Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	
Prof.Dr.Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Senelik İzinde
Prof. Dr.Serenay Elgün Ülkar Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Ecz. Funda Aytun Üye	Eczacılık	Ankara Tıp Fakültesi	K	Senelik İzinde