



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ŞİDDETLİ VE ŞİDDETLİ OLMAYAN PREEKLAMPTİK
HASTALARDA GÖBEK KORDONU PLASENTA BAĞLANTISINDAKİ
(BAĞLANTI SAPI) BÖLGEDE İNFLAMASYON, APOPTOSİS VE
ANJİOGENETİK İLİŞKİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE
ULTRASTRUKTURAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

Abdulkadir TURGUT
DOKTORA TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat AKKUŞ

DİYARBAKIR
2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ŞİDDETLİ VE ŞİDDETLİ OLMAYAN PREEKLAMPTİK
HASTALARDA GÖBEK KORDONU PLASENTA BAĞLANTISINDAKİ
(BAĞLANTI SAPI) BÖLGEDE İNFLAMASYON, APOPTOSİS VE
ANJIOGENETİK İLİŞKİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE
ULTRASTRUKTURAL DEĞERLENDİRİLMESİ**

Abdulkadir TURGUT
DOKTORA TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat AKKUŞ

DİYARBAKIR

2018

ONAY



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji** Anabilim Dalı Doktora öğrencisi **Abdulkadir TURGUT'un** hazırladığı “Şiddetli ve Şiddetli olmayan preeklampatik hastalarda göbek kordonu plasenta bağlantısındaki (Bağlantı sapı) bölgede inflamasyon, apoptosis ve anjiogenetik ilişkinin immünohistokimyasal ve ultrastruktural değerlendirilmesi” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15/ 11 /2018

Danışman Prof. Dr. Murat AKKUŞ

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Murat AKKUŞ

Üye Prof. Dr. Enver OZAN

Üye Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

Üye Prof. Dr. Leyla CANPOLAT KOYUTÜRK

Üye Prof. Dr. Engin DEVECİ

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../2018 tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BEYAN

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

.../... /201..

Abdulkadir TURGUT

İmza

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndaki doktora eğitimim boyunca verimli çalışma ortamı sağlayan, desteğini ve babalığını hep hissettiğim Prof. Dr. Yusuf Nergiz'e, engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, hep güleryüzlü olan Tez Danışmanım Prof. Dr. Murat Akkuş'a, sadece bir hoca olarak değil bir abi olarak her daim gölgesini ve desteğini üzerimde hissettiğim, üzerimde emeği oldukça fazla olan, tez süresince bilgi ve deneyimini esirgemeyen 2. Tez Danışmanım Prof. Dr. Engin Deveci'ye çok teşekkür eder sonsuz şükranlarımı sunarım.

Aynı duygularla doktora sürecimde üzerimde oldukça fazla emekleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Sevda Söker'e, Doç. Dr. Ayfer Aktaş'a, Doç. Dr. Selçuk Tunik'e ve Doç. Dr. Cenap Ekinci'ye en derin ve sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince benden katkısını esirgemeyen ve beraber çalıştığım Arş.Gör. Fırat Aşır'a, Uğur Şeker'e, Seval Kaya'ya, sınıf arkadaşlarıma ve bütün Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren çok değerli babam Başır Turgut ve rahmetli annem Ziynet Turgut'a sonsuz sevgilerimi ve minnetlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca desteklerini, sevgilerini ve gülümsemelerini hep hissettiğim beni yalnız bırakmayan eşim Fethiye Gülden Turgut'a, oğlum Ömer Turgut'a ve minik kızım Gülnihal Turgut'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ	xi
1.1 TÜRKÇE ÖZET	1
1.2 ABSTRACT	3
2 GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
3 GENEL BİLGİLER	6
3.1 Umbilikal Kord	6
3.1.1 Umbilikal kordun genel özellikleri.....	6
3.1.2 Umbilikal kordun embriyolojisi	8
3.1.3 Umbilikal kordun plasental insersiyonu	11
3.2 Plasenta.....	14
3.2.1 Plasentanın genel özellikleri.....	14
3.2.2 Plasentanın gelişimi.....	15
3.2.3 Plasental patolojiler	21
3.3 Preeklampsi	23
4 GEREÇ VE YÖNTEM	28
4.1 Plasentaların Elde Edilmesi	28
4.2 Işık Mikroskopik İnceleme İçin Dokuların Takibi	28
4.3 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü	29
4.4 Masson's Trichome Boyama.....	30
4.5 İmmunohistokimyasal Boyama.....	31
4.6 Elektron Mikroskobu Takibi	32
5 BULGULAR	33
5.1 Histokimyasal bulgular.....	37
5.2 İmmunohistokimyasal Bulgular	47

5.3	Elektron Mikroskopik Bulgular.....	56
6	TARTIŞMA.....	59
7	SONUÇ.....	64
8	KAYNAKLAR.....	65
9	ÖZGEÇMİŞ.....	72
10	EKLER.....	75
10.1	Etik kurul onayı.....	75
11	ORJİNALLİK RAPORU	76



KISALTMALAR VE SİMGELER

mm/hg	:	Milimetre Civa
PE	:	Preeklampsi
ACOG	:	The American College of Obstetricians and Gynecologist (Amerika Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği)
mg/dl	:	Milligram/desilitre
cm	:	Santimetre
m	:	Metre
ml/dk	:	Mililitre/dakika
ml	:	Mililitre
m ²	:	Metre kare
gr	:	Gram
FTV	:	Fetal Trombotik Vaskülopati
IL-8	:	İnterleukin-8
CCL3	:	Kemokin (C-C motif) ligandı 3
CCL4	:	Kemokin (C-C motif) ligandı 4
CCL2	:	Kemokin(C-C motif) ligandı 2
MMPs	:	Matriks Metallopeptidazlar
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
RNI	:	Reaktif Nitrojen Ara Ürünleri
mRNA	:	Mesajcı RNA
ET-1	:	Endotelin-1
ET-2	:	Endotelin-2
ET-3	:	Endotelin -3
ANP	:	Atriyal Natriüretik Peptit
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
vdac	:	Mitokondriyal Voltaj Bağımlı Anyon Kanalı
ATP	:	Adenozin Trifosfat

μL	:	Mikrolitre
AST	:	Aspartat Aminotransferaz Enzimi
ALT	:	Alanin Aminotransferaz Enzimi
cm^3	:	Santimetre Küp
$^{\circ}\text{C}$:	Santigrat Derece
μm	:	Mikrometre
PBS	:	Phosphate Buffered-Saline
EDTA	:	Ethylenediaminetetraacetic Acid
H_2O_2	:	Hidrojen Peroksit
DAB	:	Diammonium Phosphate
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
HR	:	Hipoksi-Reoksijenasyon
IL-1	:	interlökin-1
H-E	:	Hematoksilen ve Eozin
DIK	:	Dissemine İntravasküler Koagülopati
KCFT	:	Karaciğer fonksiyon testleri
$\text{TNF-}\alpha$:	Tümör nekroz faktörü-alfa
NK	:	Natural Killer hücreleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Umbilikal kordun genel görünümü.....	7
Şekil 2: Döllenmiş yumurtanın, uterusun endometriyum tabakasına gömülmeden önceki genel görünümü.	8
Şekil 3: Umbilikal kordun, plasenta ile bağlandığı yapının genel görünümü (1).	13
Şekil 4: Full-term plasenta ve umbilikal kordun genel görünümü (1).....	14
Şekil 5: Plasental dolaşımı (1).	19
Şekil 6: Apoptosis patolojisi (51).....	27
Şekil 7: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda kreatinin, ALT ve AST düzeylerini gösteren diyagram.	34
Şekil 8: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda trombosit ve hematokrit düzeylerini gösteren diyagram.	35
Şekil 9: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda hemoglobin ve APGAR 1. ve 5 dakikadaki düzeylerini gösteren diyagram.....	35
Şekil 10: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda bebek doğum ağırlığı ve ortalama sistolik/diyastolik basınç düzeylerini gösteren diyagram.	36
Şekil 11: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda gravida/parite düzeylerini ve yaşlarını gösteren diyagram.	36

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1:** Şiddetli Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Damar lümeninde dilatasyon ve hemoraji, Damar endotel hücrelerinde dejeneratif değişiklik (siyah ok), tunika media tabakasındaki bazı kas hücrelerinde vakuolleşme (sarı ok) gözlemlendi. Hematoksilen-Eozin, Bar 50µm..... 37
- Resim 2:** Şiddetli Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Kollojen liflerde düzensiz dağılım, fibroblast hücrelerinde hiperplazi gözlemlendi (sarı ok). Trikrom-Masson Bar 50µm..... 38
- Resim 3:** Şiddetli Preeklampsi grubu Koryon villusları: Koryon villuslarında fibrin birikiminde bir artış, sinsisyal düğümlerde genişleme (kalın ok), intervillöz aralıklarda yoğun hemoraji serbest halde dağılmış eritrositler (yıldız) gözlemlendi. Hematoksilen-Eozin Bar 100µm. 39
- Resim 4:** Şiddetli Preeklampsi grubu Maternal plasenta ve Koryon villusları: Kök villusların etrafındaki bağ doku alanında yer yer ödem ve hiyalinize yapılar (kırmızı ok) ve konjesyon alanları (sarı ok) görüldü. Desidual hücrelerde dejeneratif değişiklik ile birlikte nukleuslarda piknosis (siyah ok) görüldü. Trikrom-Masson Bar 100µm. 40
- Resim 5:** Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Damar lümeninde dilatasyon ve konjesyon (sarı ok), damar duvarındaki bazı endotel hücre çekirdeklerinde piknosis (kırmızı ok), tunika media tabakasındaki sirküler kas demetleri arasında ayrılmalar yer yer boşluk (siyah ok) izlendi. Hematoksilen-Eozin Bar 100µm. 41
- Resim 6:** Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Umbilikal arter devamı olan arterin duvarındaki endotel hücrelerinde yer yer dejeneratif değişiklik (siyah ok), tunika media tabakasındaki düz kas demetleri arasında bağ doku artışı (yeşil ok) gözlemlendi. Trichrom- Masson Bar 100µm. 42
- Resim 7:** Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Maternal plasenta bölgesi: Oval şeklindeki desidual hücrelerinde hipertrofi (sarı ok), Desidual bölgeler dışındaki alanlarda bazı hücrelerin nukleuslarında piknotik değişiklikler (kırmızı ok) görüldü. Hematoksilen-Eozin Bar 50µm. 43
- Resim 8:** Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Maternal plasenta bölgesi: Desidual hücrelerinde hipertrofi (sarı ok), nukleuslar kromatin yönünden yoğun olarak görüldü. Desidual alan dışındaki alanda yer yer hiyalinize alanlar (siyah ok) gözlenirken küçük damarlarda konjesyon (mavi ok) gözlemlendi. Trichrom- Masson Bar 50µm. 44

- Resim 9:** Kontrol grubu: Bağlantı sapı bölgesinde yer alan damarların düzenli olduğu lümen etrafını çevreleyen endotel hücreleri yassı ve lümene doğru hafif çıkıntı yapmış biçimde (sarı ok), tunika media tabakasındaki kas hücrelerinin fusiform biçimde tertiplendiği görüldü. Bağ doku alanlarında hücrelerin diffuz bir şekilde dağıldığı maternal bölgeye doğru lifsel yapıların (siyah ok) yoğunlaştığı görüldü. Desidua hücreleri oval nukleusa sahip homojen görünümlü eozinofilik sitoplazmaya sahip olan kromatinden zengin nukleus yapısında izlendi. Hematoksilen-Eozin Bar 100µm.45
- Resim 10:** Kontrol grubu: Maternal bölge ve koryon villuslarının bulunduğu bölgede lifsel yapıların yoğun olduğu alanlarda desidua hücrelerinin düzenli olduğu bağ doku alanında kollojen liflerin paralel düzenli tertiplendiği aralarında fibroblast hücrelerinin fusiform şeklinde dağıldığı (sarı ok) küçük kan damarların normal yapıda olduğu gözlemlendi. Küçük koryonik yapıların düzenli ve normal yapıda olduğu görüldü. Trichrom- Masson Bar 50µm.....46
- Resim 11:** Kontrol grubu: Bağlantı sapı bölgesindeki kan damarları endotel hücrelerinde, damar çevresindeki bağ dokusunda koryon villuslarda Bax ekspresyonu negatif olarak gözlemlendi. Bax immun-boyama Bar 100 µm.47
- Resim 12:** Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Maternal bölgede bazı desidua hücrelerinde kök villuslarında sinsisyal düğümlerin olduğu alanlarda, küçük kan damarları endotel hücrelerinde Bax protein ekspresyonu pozitif olarak (sarı ok) görüldü. Bax immun-boyama Bar 100 µm.....48
- Resim 13:** Şiddetli Preeklampsi grubu: Maternal alan içindeki desidua hücrelerinde Bax ekspresyonunda artış (sarı ok), kan damarları endotel hücrelerinde ve damar etrafındaki bağ doku hücrelerinde ve kök villuslarının bulunduğu trofoblast hücrelerinde (kırmızı ok) pozitif Bax ekspresyonu gözlemlendi. Bax immun-boyama Bar 100 µm.49
- Resim 14:** Kontrol grubu: Bağlantı sapı ve maternal alan bölgesinde kan damarlarındaki bazı endotel hücrelerinde Endotelin-1 ekspresyonu pozitif iken genel olarak bakıldığında ekspresyonun negatif olduğu (sarı ok) görüldü. Endotelin-1 immun-boyama Bar 100 µm.....50
- Resim 15:** Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Dilate kan damarlarındaki endotel hücrelerinde ve koryonik villusların içindeki kan damarı endotel hücrelerinde (sarı ok) ve bazı inflamatuvar hücrelerde Endotelin-1 pozitif ekspresyonu (kırmızı ok) görüldü. Endotelin-1 immun-boyama Bar 100 µm.51
- Resim 16:** Şiddetli Preeklampsi grubu: Dilate damar lümeni ile birlikte yassılaştırmış endotel hücrelerinde (sarı ok) damar çevresindeki bazı inflamatuvar hücrelerde

(kırmızı ok) Endotelin-1 ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi. Endotelin-1 immun-boyama Bar 100 µm.....	52
Resim 17: Kontrol grubu: Normal plasenta bağlantı sapı-maternal arayüzde desidua hücrelerinde endotel hücrelerinde (sarı ok), damar çevresinde bazı makrogl hücrelerinde (kırmızı ok) TNF-α ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi. TNF-α immun-boyama Bar 100 µm.....	53
Resim 18: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Bağlantı sapı- Maternal fetal arayüz bölgesinde damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde (mavi ok), desidua makrofaj hücrelerinde (kırmızı ok) TNF-α ekspresyonu pozitif reaksiyon gösterdi. TNF-α immun-boyama Bar 100 µm.....	54
Resim 19: Şiddetli Preeklampsi grubu: Maternal –fetal arayüz bölgesinde Desidua makrofaj hücrelerinde yoğun TNF- α ekspresyonu (mavi ok), ayrıca koryon villuslarının arasındaki intervillöz boşluklardaki inflamatuvar hücrelerde (kırmızı ok), damar endotel hücrelerinde (sarı ok) TNF-α ekspresyonunda artış gözlemlendi. TNF-α immun-boyama Bar 100 µm.....	55
Resim 20: Kontrol grubu: Desidua hücreler büyük heterokromatin nükleuslara sahip (yıldız), sitoplazmik vakuoller, lipid damlacıkları (sarı ok) ve bazı alanlarda glikojen granülleri (kırmızı ok) gözlemlendi. Kurşun sitrat-Uranil asetat boyama Bar 5µm.....	56
Resim 21: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Desidua hücrelerindeki Heterokromatin nükleusta küçülme (yıldız), mitokondrilerde dejenerasyon (sarı ok), endoplazmik retikulumda dilatasyon (kırmızı ok) gözlemlendi. Kurşun sitrat-Uranil asetat boyama Bar 2µm.....	57
Resim 22: Şiddetli Preeklampsi grubu: Desidua hücrelerindeki nükleusta piknosis ve diffuz kromatin dağılımı, endoplazmik retikulum sisternalarında aşırı genişleme, mitokondrilerde dejenerasyon (kırmızı ok), desidua hücreleri dışındaki bağ dokusunda kollojen liflerin yapısında bozulma (siyah ok) izlendi. Kurşun sitrat-Uranil asetat boyama Bar 2µm.....	58

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Normal, şiddetli olmayan, şiddetli preeklampitik hastaların klinik ve biyokimyasal verileri	33
---	----



Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda göbek kordonu plasenta bağlantısındaki (bağlantı sapı) bölgede inflamasyon, apoptosis ve anjiogenetik ilişkinin immünohistokimyasal ve ultrastruktural değerlendirilmesi.

Öğrencinin adı ve soyadı: Abdulkadir TURGUT

Danışman: Prof. Dr. Murat AKKUŞ

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1 . TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik gebelerin göbek kordununun plasentaya bağlandığı bağlantı sapında inflamasyon, apoptosis ve anjiogenetik ilişkiyi immünohistokimyasal ve ultrastruktural olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Deney grubu olarak 20 adet şiddetli ile 20 adet şiddetli olmayan preeklampsi ve 20 adet normotansif hastaya ait plasentalardan doku takibi için parçalar alındı. Histokimyasal olarak Hematoksilen-eozin ve Masson trichrome boyama, immünohistokimyasal olarak TNF, Endothelin-1 ve Bax immun boyamaları yapıldı. Dokuların ultrastruktural analiz için elektron mikroskobu mikrografları çekildi.

Bulgular: Preeklampsi durumuna bağlı olarak koryon villuslarında fibrin birikiminde bir artış, sinsitiyal düğümlerde genişleme, kök villusların etrafındaki bağ doku alanında yer yer ödem ve hyalinize yapılar ve konjesyon alanları, desidua hücrelerde hipertrofi ve şiddetli preeklampside desidua hücrelerde dejenerasyon ve apoptotik değişiklikler görüldü.

Preeklampsi şiddetine göre maternal bölgede yer alan damarların ve koryon villuslarındaki damarların endotel hücrelerinde ET-1 ekspresyonu pozitif reaksiyon göstermiştir. Maternal fetal ara yüz bölgesinde damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde, desidua hücrelerinde makrofaj hücrelerinde TNF- α düzeyleri şiddetli preeklampside artış göstermiştir. Şiddetin derecesine göre preeklampside maternal alan içindeki desidua hücrelerinde ve kök villuslarının bulunduğu trofoblast

hücrelerinde Bax ekspresyonunda artış görülmüştür. Ultrastrüktürel olarak şiddetli preeklampside desidua hücre çekirdeğinde piknosis ve diffuz kromatin dağılımı, endoplazmik retikulum sisternalarında aşırı genişleme, mitokondrilerde dejenerasyon görülmüştür.

Sonuç: Preeklampsi şiddetine göre hipoksi artışına bağlı olarak endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerde, trofoblast hücrelerinde ve desidual hücrelerde meydana gelen değişiklikler plasenta disfonksiyonu ve hücre ölümünü artırarak maternal ve fetal gelişimi önemli ölçüde etkilediği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Plasenta, Umbilikal kord, Endotelin-1, TNF- α , Bax proteini



Immunohistochemical and ultratructural examination between inflammatory and angiogenetic relation at the umblical cord-placenta junction in severe and non-severe preeclampsia patients.

Student's surname and name: TURGUT Abdulkadir

Advisor: Prof. Murat AKKUŞ

Department: Histology and Embriyology

1.2 . ABSTRACT

Aim: Aim of this study was to investigate relationship between inflammation, apoptosis and angiogenetic relation on umblical cord-placenta junction of placentas of severe and non-severe preeclamptic patients.

Materials and Methods: Experimental group of 20 severe and 20 non-severe preeclamptic and 20 normotensive patients' placentas were dissected for paraffin-wax processing. Histochemically, Hematoxylin-Eosin and Masson trichrome staining; immunohistochemically TNF, Endothelin-1 and Bax immunostaining were performed. Tissues were ultrastructurally analyzed by electron microscopy and micrographed.

Results: Due to preeclampsia, an increase in fibrin accumulation in chorionic villi, enlargement in syncytial nodes, edema and hyalinized structures in the connective tissue area around stem villi, hypertrophy in decidual cells in the congestion areas, degeneration and apoptotic changes in decidual cells in severe preeclampsia were observed.

With respect to severity of preeclampsia, ET-1 expression in the vascular endothelial cells of the maternal surface and vessels in chorion villi showed a positive reaction. In severe preeclampsia, TNF- α levels were increased in the inflammatory cells around the vessels in maternal-fetal interface and in decidual macrophages.

With respect to severity of preeclampsia, increased Bax expression was found in the decidua cells in maternal side and trophoblast cells with stem villus. In ultrastructurally severe preeclampsia, pyknotic decidual cell nuclei and diffused

chromatin distribution, excessive expansion of endoplasmic reticulum cisterns and degenerative mitochondria were seen.

Conclusion: Depending on the severity of preeclampsia; as hypoxia increases, changes in inflammatory, trophoblast, decidual and endothelial cells were thought to affect the maternal and fetal development by increasing placental dysfunction and cell death.

Keywords: Placenta, Umbilical cord, Endotelin-1, TNF- α , Bax protein



2 GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda göbek kordunu-plasenta bağlantısındaki (bağlantı sapı) inflamasyon, apoptosis ve anjiogenetik ilişkinin anne ve bebek arasındaki gelişimi nasıl etkileyebileceği amaçlanmıştır.

Preeklampsi (PE) 20 haftalık gebelikten sonra yeni başlangıçlı hipertansiyona (BP \geq 140/90 mmHg) proteinüri (24 saatte \geq 300 mg) ve/veya end-organ hasarını gösteren bir özelliğin (serebral semptomlar, düşük trombosit sayısı, bozulmuş böbrek fonksiyonları, bozulmuş karaciğer fonksiyonları, akciğer ödemi veya görsel semptomlar) görüldüğü bir sendromdur. Şiddetli preeklampsi, aşağıdaki ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologist) kriterlerinden bir ya da daha fazlasının olması olarak tanımlanmıştır: sistolik kan basıncı \geq 160 mmHg veya diastolik kan basıncı \geq 110 mmHg; ilave olarak trombositopeni $<$ 100.000/mm³, karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST /ALT $>$ normalin iki katı, medikal tedaviye yanıt vermeyen ciddi persistan sağ üst kadranda ağrısı veya epigastrik ağrı), yeni başlayan baş ağrısı, görme bulanıklığı, mental durumda bozulma, pulmoner ödem veya siyanoz, serum kreatinin \geq 1,2 mg/dL veya serum kreatinin düzeyinin artarak en az 2 katına çıkması. PE gebeliklerin % 3-5'inde görülür ve maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (1). Endotelin-1 (ET-1), endotel hücrelerinde dönüştürücü enzim aracılığıyla bir preproET-1 molekülünden üretilir (2), plasental ET-1 plasentaya kan temini için artan talebe yanıt olarak olgunlaşmamış kan damarlarının damar tonusunu düzenleyici olabilir (3). TNF- α plasental invazyon ve apoptosis üzerine etkilidir. Özellikle TNF- α nın kaspaz apoptosis yolunu aktive ederek hücre içi ölümüyle TNF-1 reseptörünün aracılık ettiği sitotoksik etkileri bilinmektedir (4-7). Preeklampsi veya fetal büyüme geriliği ile komplike gebeliklerde plasental bölüme apoptosis artmaktadır (8). Plasental oksidatif stres apoptosis için etkili bir uyarıcıdır. Bax proteini apoptotik değişikliklerin düzenlenmesinde temel rol oynamaktadır. Mitokondriyal yapıyı da etkilediği belirtilmiştir (9). Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinin artmış apoptosis ile ilişkisi şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda göbek kordunu-

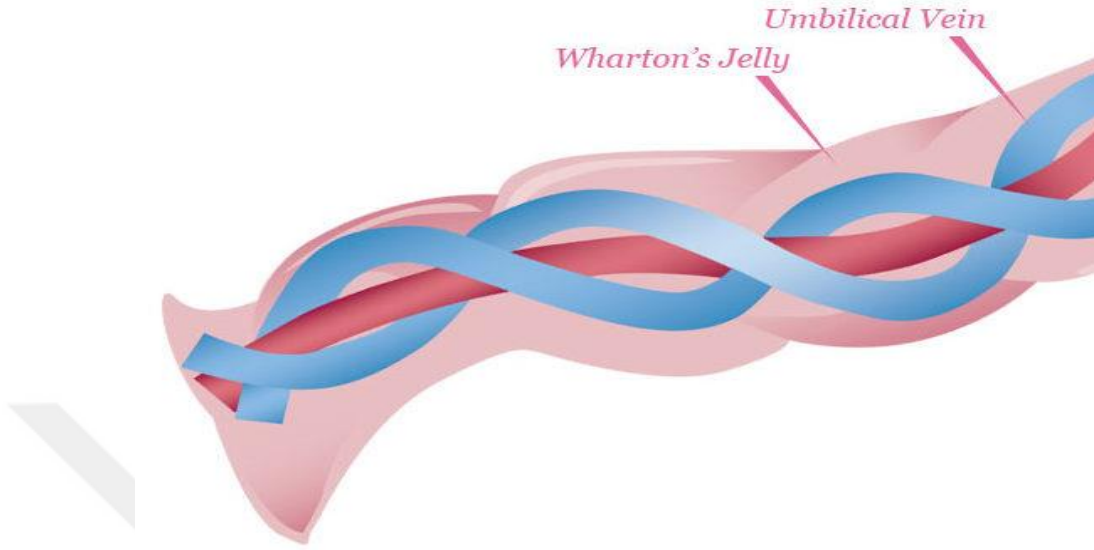
plasenta bağlantısındaki (bağlantı sapı) inflamasyon, apoptosis ve anjiogenetik ilişkinin plasenta yapısına ve fetus gelişimine etkisi değerlendirildi.

3 GENEL BİLGİLER

3.1 Umbilikal Kord

3.1.1 Umbilikal kordun genel özellikleri

Umbilikal kord fetus ve anne arasındaki yaşamsal ilişkiyi sağlayan kordon şeklinde bir yapıdır. Oksijen bakımından zengin kan anneden fetusa ven, oksijenden fakir kan ise fetustan anneye arter aracılığıyla taşınır. Umbilikal kord veninde yer alan kanda, oksijen miktarının yanı sıra besin maddelerinin oranı fazla iken arterlerdeki dönüş kanında artık madde ve karbondioksit oranı daha fazladır. Anne ile fetus arasında madde alışverişi fetal membranlar ve plasenta vasıtasıyla gerçekleşir. Fetal membranlardan embriyonun yapısına katılanlar vitellus ve allantoistir. Allantois ve vitellus kesesi insanda rudimenter halde kalır (10). Umbilikal kord uzunluğu 15-120 cm arasında olan ve çapı 1-2 cm genişliğinde olan kordon yapısındadır (11). Umbilikal kord belirlenen ortalama değerlerin üstüne çıkabilmekte ve 3 m uzunluğa kadar erişebildiği belirtilmiştir (12).



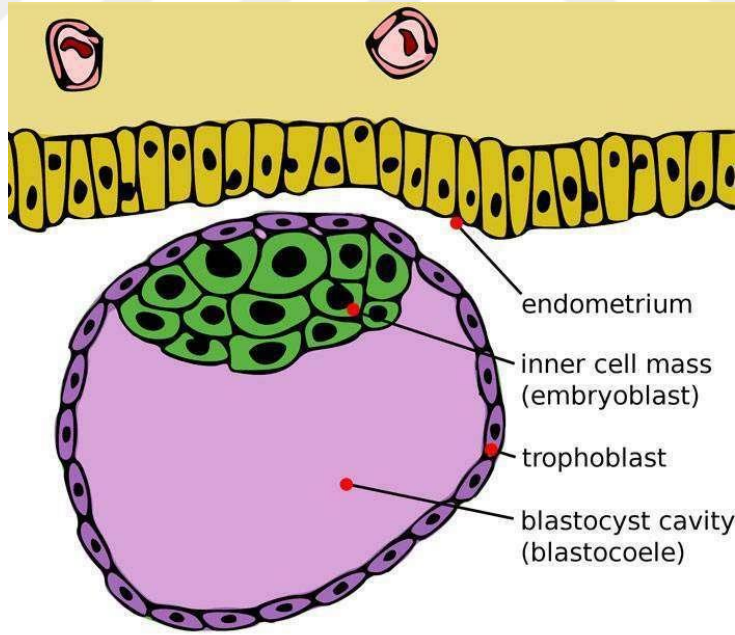
Şekil 1: Umbilikal kordun genel görünümü.

Doğumdan önce amniyon boşluğu içinde kıvrılı halde bulunan umbilikal kord çok uzun olması durumunda fetüsün boynuna dolanarak ölüme sebep olabilmektedir. Doğum öncesinde umbilikal kordda yalancı ve gerçek düğümler şekillenebilir. Bu tip yapılanmalar kordondan geçecek kanın akışına engel ve iskemi oluşturarak fetüsün ölümüne sebebiyet verebilir (13). Umbilikal korda ait bağlantı sapının plasentayla ilişkisine (sonlanma) göre santral, lateral, marjinal ve velamentöz şekilde olabilmektedir. Diskin merkez noktasına olan sonlanmaya santral insersiyö plasental, diskin merkez ile kenar arasındaki bölgesindeki sonlanmaya lateral insersiyö plasental, disk kenarından 2cm içerideki alana sonlanmaya ise marjinal sonlanma denilmektedir. Bir bağlantı anomalisi olarak kabul edilen velamentöz insersiyö plasentada ise umbilikal kord plasentada direkt olarak membranlara sonlanmaktadır (14). Umbilikal kord'un bağ dokusu müköz tipte olup (wharton jeli), kord'un üzerini örten tek katlı yassı epitele amniyon epiteli denir. Wharton jeli proteoglikanlardan zengin bir bağ dokusudur ve umbilikal damarların çevresinde koruyucu bir katman oluşturur. Umbilikal kordda wharton jeli içerisinde iki arter (a. umbilikalis) ve bir ven (v. umbilikalis) bulunmaktadır. Umbilikal kordda damarların beslenmesine yardımcı olan vasa vasorum yapılanmaları bulunmamaktadır (15). Umbilikal kord damarlarının

bükülerek tıkanması, kordun spiral şeklinde kıvrıntılı bir yapıya sahip olmasıyla engellenmektedir (16).

3.1.2 Umbilikal kordun embriyolojisi

Embriyonal dönemde trofoblast hücreleri umbilikal kordun şekillenmesinde görev alırlar (10). Fertilizasyonun 4. gününde morula olarak adlandırılan 12-16 hücreli zigotun merkezindeki hücreler arasında boşluk şekillenmeye başlar. Uterin kavitedeki besin yönünden zengin sıvı zona pellusidayı geçerek bu boşluğu doldurur. Sıvı morula içerisine nüfuz ettikçe morulayı oluşturan hücreler iki gruba ayrılırlar. Bunlara; dıştan tek sıralı hücrelerden oluşan (dış hücre kitlesi) trofoblast ve merkezde yer alan embriyoblast (iç hücre kitlesi) hücreleri denir. Trofoblast hücreleri ileride oluşacak plasenta ve göbek kordonunun (umbilikal kord) yapısına katılır.



Şekil 2: Dölllenmiş yumurtanın, uterusun endometriyum tabakasına gömülmeden önceki genel görünümü.

Embriyoblast ise gelişecek olan embriyoya öncülük eder. Sıvı dolan bu yapılar daha sonra birleşerek tek ve büyük bir boşluk olan blastosöl veya blastosist boşluğu oluşturur. Bu evredeki embriyoya blastula denir (17). Endometriyum epiteline tutunan trofoblast mitotik aktivitelerini arttırır ve iki tabakalı bir yapı oluşturur. İç hücelere sitotrofoblast dış tabakayı oluşturanlara da sinsityotrofoblast denir. Mitotik faaliyetler sadece sinsityotrofoblast tabakasında görünmekte olup çoğalan sitotrofoblast hücreleri sinsityum oluşturmak üzere sinsityotrofoblast tabakasına geçerler. Sinsityuma katılan hücreler çevrelerindeki diğer sinsityotrofoblast hücreleriyle plazma membranlarını kaynaştırarak çok çekirdekli bir görüntü sergilerler. Sinsityuma dâhil olan sinsityotrofoblast hücrelerinde mitotik faaliyet gözlenmez. Birinci haftanın sonunda endometriyumun kompakt tabakasına gömülü olan embriyonun sinsityotrofoblast tabakasından parmak şeklinde villus çıkıntıları gelişmeye başlar. Trofoblast hücreleri bu şekilde farklılaşırken implantasyon sürecinde embriyoblast hücreleri de iki tabakalı bilaminar germ diskini oluşturur. Primer yolk kesesine (vitellus kesesi) komşu olan kübik hücreler hipoblast hücrelerini, diskin implantasyon bölgesine bakan prizmatik hücreler ise epiblast hücrelerini oluşturur (13). Embriyonik kutupta epiblast hücreleri çoğalırken arasında amniyon boşluğu şekillenir. Trofoblastlara komşu olan ve amniyon boşluğunu çevreleyen bu hücelere de amniyoblast denir. Trofoblasta komşu olan blastosöl boşluğu iç yüzü muhtemelen hipoblast hücrelerinden çoğalan hücreler ile döşenir. Bu boşluğa artık primitif yolk kesesi denilmektedir. Amniyon ve primitif yolk kesesi ile ortada bilaminar görüntü gösteren embriyo trofoblast taslağına ileride göbek kordonunu oluşturacak olan bağlantı sapı ile tutunur. Primitif yolk kesesi daha sonraki dönemlerde yerini hipoblast hücrelerinden türeyen kalıcı yolk kesesine bırakacaktır. Bağlantı sapı embriyonun kaudal bölgesine işaret etmektedir. Bilaminar diskin hipoblast hücrelerinin bir kısmı kalın bir tabaka oluşturarak prekordal plak adı verilen bir yapı oluşturur. Prekordal plak embriyonun kraniyal bölgesini işaret eder (13). Gelişimin 3. haftasında vitellus kesesi kaudal duvarından bağlantı sapı içine doğru allantoenterik divertül şekillenir. Bu yapı allantois kesesini oluşturur. Allantois kesesi sürüngen ve kuş gibi bazı canlılarda embriyonal gelişimde atıkların depolandığı

bir yapıdır ancak insanlarda rudimenter bir halde bulunur. İnsandaki rudimenter haline karşın allantois kesesi embriyonun damarlanması ve mesane gelişim defektleri ile doğrudan ilişkilidir. Allantoisten ileriki dönemlerde vena ve arterya umbilikaliler gelişir. Yaklaşık olarak 21. günden itibaren embriyo bağlantı sapı, vitellus kesesi ve ekstraembriyonik mezoderimde damar gelişmesi başlar. İntraembriyonal damarların şekillenmesi ekstraembriyonal damarlardan daha sonra başlar (13).

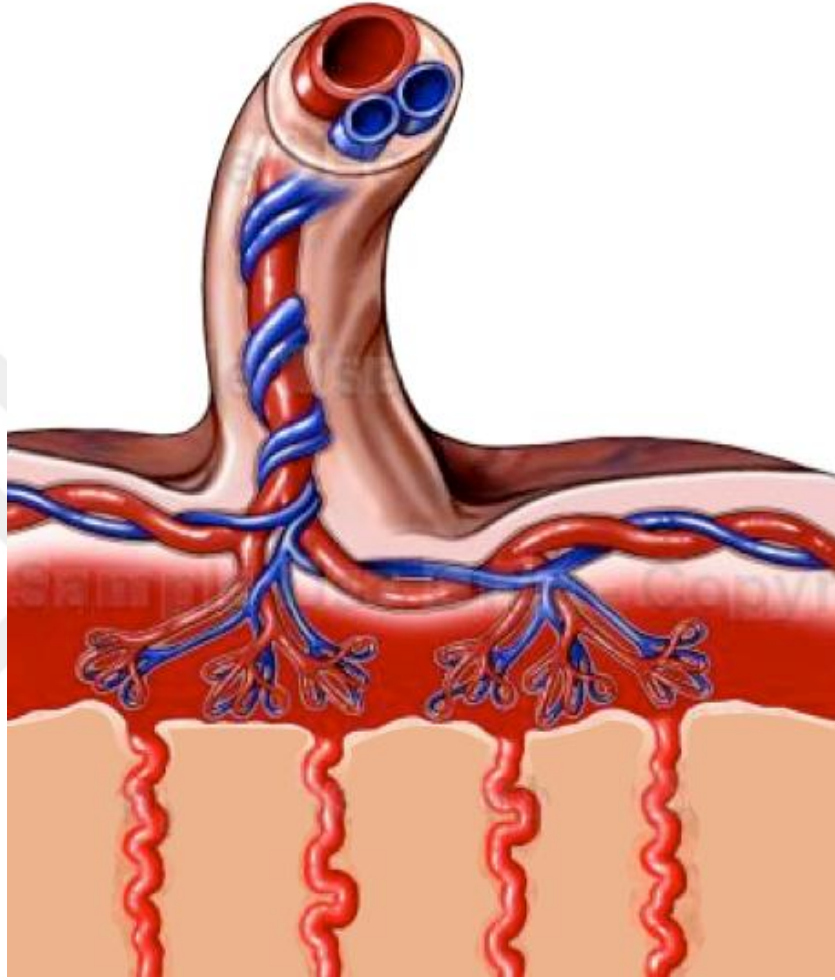
Organların şekillenmesi ve gelişmesi embriyonal dönemde başlar, 8. hafta sonu ile fetal yaşama geçerek insana özgü şekillerine sahip olur. Embriyo 3 germ yaprağının şekillenmesinden sonra kıvrılarak insana özgü şeklin oluşmasını sağlar. Embriyonun mediyal-kaudal yönde uzaması ve enine kıvrılması birlikte şekillenir. Kıvrılma gerçekleşirken vitellus kesesinin bir kısmı son bağırsağı oluşturur ve allantois proksimali embriyo içinde kalır. Kıvrılmayla beraber bağlantı sapı embriyo ventraline geçmiş olur (13). Enine kıvrılma sırasında lateral ve ventral vücut duvarları şekillenir ayrıca vitellus kesesinin bir kısmı orta bağırsak olarak embriyo içerisine geçer. Orta bağırsak ile vitellus kesesi arasında vitellin kanal şeklinde daralma gerçekleşir. Kıvrılmayı takiben, amniyonun embriyonun ventral yüzüne tutunduğu kısım, bağlantı ve vitellus saplarının yer aldığı ventral kısımda daralma gösterir ve göbek bölgesinin şekillenmesi sağlanır. Altıncı hafta ile beraber ilkel bağırsak ile vitellus kesesi arasındaki bağlantı, vitellus sapına indirgenir, bağırsaklar, göbek kordonu proksimalinde yer alan ekstraembriyonik söloma girer ve fizyolojik umbilikal fitik şekillenir. 73-74. güne kadar fizyolojik fitik mevcudiyetine devam eder. Onikinci hafta ile beraber kordonda yer alan bağırsaklar karın boşluğuna geri döner. Fetal yaşamın 9-12. haftaları arasında idrar oluşmaya başlar. Üretilen idrar amniyon sıvısına katılır ve fetus bu sıvıdan bir miktar tüketir. Fetus kökenli atık ürünler plasentayı geçer ve annenin sistemik dolaşımına katılır (16). Embriyoda lateral ventral vücut duvarı şekillenirken, ektoderm ile amniyon kesesi duvarının birleşim noktası, ventralde, bağlantı ve vitellus sapları etrafında oval bir yapı oluşmasını sağlar. İlkel göbek halkası olarak adlandırılan bu yapıdan, 5. haftada allantois kesesi ve iki arter ile bir venden oluşan umbilikal damarları içeren bağlantı sapı, vitellus kesesi damarları ve

kesesi, intraembriyonik ve ekstraembriyonik sölomların boşluklarını bir araya getiren kanal geçer. Allantois öncül kanın oluşmasında rol alır ve idrar kesesinin gelişimine katılır. İdrar kesesi genişlemeye devam ederken allantois gebeliğin 12. haftasında urakus haline gelerek yavaş yavaş ortadan kalkar. Şekillenen bu yapının kalıntısı ise, doğum sonrasında ligamentum umbilicalis mediana olarak isimlendirilen kısmı oluşturur. Embriyonun gelişiminin yaklaşık 10.haftasında amniyon koryon boşluğuna nispeten daha hızlı bir gelişme gösterir ve koryon boşluğunun daralmasına ve ilerleyen dönemlerde tamamen kapanmasına yol açar. Büyüme sırasında, amniyon kesesi duvarı, bağlantı sapı ve vitellus kesesi sapını dıştan sarar ve ilkel göbek kordonunun şekillenmesini sağlar. İkel göbek kordonu, proksimal kısımda sınırlı sayıda bağırsak halkasını ve allantois kalıntısını, distal kısımda ise vitellus kesesi sapı ve göbek damarlarını içeren bir yapı oluşturur. İkel göbek kordonunda vitellus kesesi bulunmaz, buna karşın koryon boşluğunda yer alır ve kendi sapına bağlı olarak göbek kordonu ile ilişki içerisindedir. Amniyon kesesi'nin hızla büyümesine bağlı olarak amniyon kesesi duvarı koryon kesesi duvarı ile kaynaşır ve koryon lümeni ortadan kalkar. Buna bağlı olarak, vitellus kesesi de sapından kopar, amniyon ile koryon arasında yer alır. Geçici olarak hızlı bir şekilde gelişen bağırsak halkaları karın boşluğunun küçülmesini sağlar. Bu küçülme sonucu bağırsak halkalarının bir kısmı göbek kordonunda yer alan ekstra embriyonik sölom içerisine itilir ve fizyolojik göbek fıtığı oluşur. 3. ayın sonuna doğru bağırsak halkaları tekrar vücut içerisine alınır. Bu süreci takiben göbek kordonunda yer alan sölomik boşluk, vitellus kanalı ve damarları ile allantois kesesi ortadan kalkar. Son aşamada wharton jeli ile etrafı sarılı olan iki adet arter ve bir adet venden oluşan bir yapı şekillenir (13).

3.1.3 Umbilikal kordun plasental insersiyonu

Göbek kordonu (umbilikal kord) plasenta yüzeyinde santral, eksantrik veya marjinal olarak lokalize olabilir. Bazı durumlarda plasental diskin dışında sonlanır ve velamentoz insersiyon olarak adlandırılır ve burada tutunum yeri ekstraplasental

membranlardır. Kordonun membrana bağlandığı yerden itibaren Wharton jeli kaybolur, umbilikal damarlar üzerinden plasentaya kadar olan kısımda korunmasız olarak devam ederler. Bu insersiyon tipi doğumların yaklaşık %1'lik kısmında görülmektedir. Bu insersiyon bazı fetal anomalilerin gelişmesine eşlik etmenin yanı sıra zedelenmelere de açık olmasından ötürü gelişimde önem taşımaktadır (18). Velamentöz kord insersiyonu preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği ve vajinal kanama gibi perinatal komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Ultrasonografik ve renkli doppler tetkikleri ile olguların büyük bir kısmı antenatal dönemde tanı konulabilir ve perinatal morbiditeyi azaltmaya yönelik tedbirler alınabilir (19).

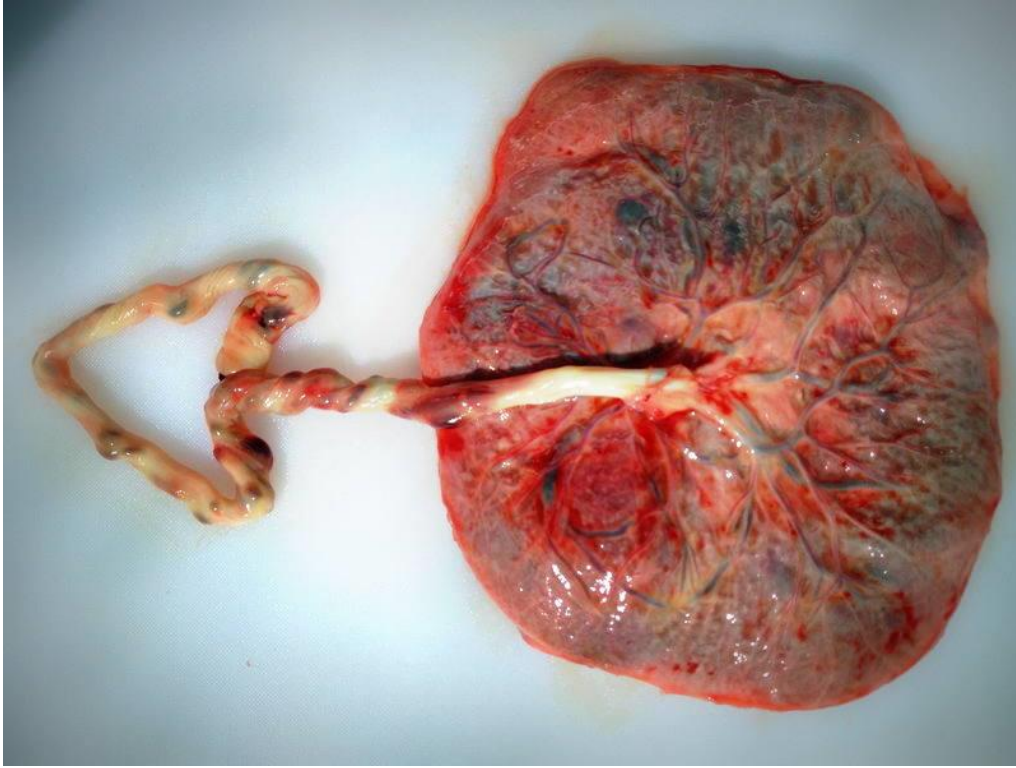


Şekil 3: Umbilikal kordun, plasenta ile bağlandığı yapının genel görünümü (1).

3.2 Plasenta

3.2.1 Plasentanın genel özellikleri

Plasenta; anne ve fetus arasında besin maddeleri, metabolik atıklar ve gaz değişiminin yapıldığı bölgedir. Plasenta bu yönüyle hem anne hem de fetuse ait bir organdır. Plasentanın fetal kısmı koryon kesesinden, maternal kısmı ise endometriyumdan köken alır. Plasenta ve umbilikal damarlar fetus ve anne arasında madde değişimini sağlayan taşıyıcı bir sistem olarak görev yapar. Besin maddeleri ve oksijen anne kanından plasentayı geçerek fetal dolaşıma, atık maddeler ve karbondioksit ise fetal kandan plasentayı geçerek anne sistemik dolaşımına taşınır. Fetal zarlar ve plasenta koruma, solunum, beslenme, boşaltım, hormon üretimi gibi görevlere sahiptir. Bebeğin doğumunu takiben kısa bir süre içinde plasenta ve fetal zarlar dışarı atılır (20).



Şekil 4: Full-term plasenta ve umbilikal kordun genel görünümü (1).

3.2.2 Plasentanın gelişimi

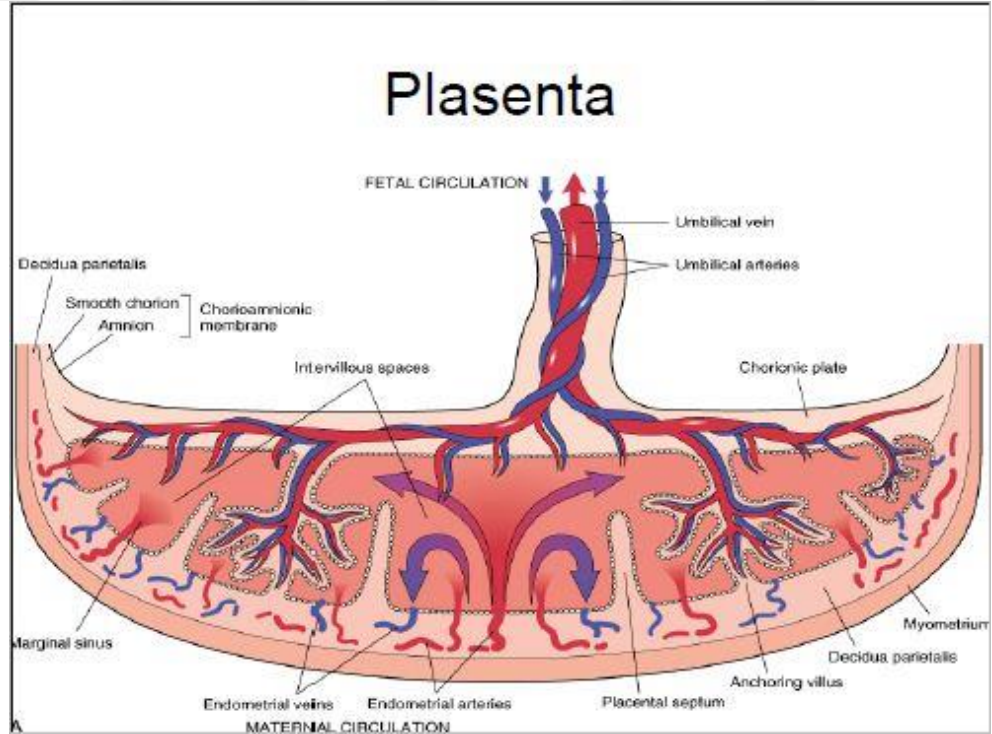
Embriyonal gelişimin 7. gününde blastosist endometriyuma tutunduktan hemen sonra trofoblastlar ve embriyoblastlara ayrılırlar. Bu trofoblastik hücre kümesi hızla çoğalmaya başlar ve yavaş yavaş sitotrofoblast ile sinsityotrofoblast denilen iki farklı tabakaya ayrılırlar. Birinci haftanın sonunda parçalanmış maternal dokular vasıtasıyla blastosist endometriyumun kompakt tabakasına tutunarak buradan beslenir. Sinsityotrofoblastlar hızla embriyonik kutup olarak bilinen iç hücre kitlesine doğru genişler. Fekondasyonla şekillenen ovumun implantasyonu gerçekleştiğinde endometriyal bağ dokusunda desidualizasyon olarak tanımlanan bir reaksiyon gerçekleşir. Desidualizasyon ile endometriyumdaki hücrelerin sitoplazmalarında glikojen ve lipid birikimi ve oval bir hücre yapısı gözlenir. Desidualize olan bu hücrelere de desidua hücreleri denir. Endometriyumdaki bu desidualizasyonun amacı, fekonde ovum için immunolojik olarak antikordan bağımsız bir yer oluşturulmasıdır. 2. haftanın sonuna doğru embriyonun bitişik sinsityotrofoblastik lakünaları, laküner ağ oluşturmak amacıyla birbirleriyle kaynaşma eğilimi gösterirler. Bu işlemin sonucunda sinsityotrofoblast hücreleri süngerimsi bir yapı kazanır. Embriyo implantasyonu şekillendikten sonra embriyo çevresinde yer alan kapillerler basit kapillerlerden daha geniş ve ince duvarlı terminal damarlar olan sinuzoidleri şekillendirmek üzere tıkanarak dilate olur. Embriyonal gelişimin daha sonraki döneminde bu sinsityotrofoblastlar sinuzoidleri yıkar ve maternal kanın laküner ağın içerisine geçmesi sağlanır. Maternal kan primitif uteroplental dolaşımı oluşturan laküner ağın iç kısmına ve dışarısına ulaşır. Endometriyum stromasındaki dejenere olan hücreler, maternal kan ile birlikte embriyonal beslenme için zengin bir kaynak oluşturur. 14. günden sonra proliferen olan sitotrofoblast hücreleri sinsityotrofoblast içerisine doğru büyüyen hücresel yığınlar oluşturur ve bu yapı primer koryonik villusu oluşturur. Hücre kitlesinin çap ve boyu arttıkça sitotrofoblastlar primer villusları ele geçirilir. Plasentanın villöz evresi bu şekilde gerçekleşir. Gelişimin daha sonraki safhasında çoğalmaya bağlı olarak primer villöz ağaç primer villuslar'ın dallara ayrılmasıyla şekillenir. Trofoblastik kabuk ile primer villuslar temas kurunca kök (stem) villus

olarak adlandırılır. 14. günden itibaren primer koryon villusları oluştuktan bir müddet süre sonra dallanma şekillenmeye başlarlar. Bu dönemden itibaren mezenşim primer villusların içerisine doğru gelişir ve ortada mezenşimal bağ doku olarak adlandırılan gevşek bir bağ doku oluşur. Bu dönemdeki villuslar sekonder koryon villus olarak adlandırılır ve koryon kesesinin tüm yüzeyini kaplamaktadır. Villus içerisinde yer alan bazı mezenşimal hücreler kapiller ve kan hücrelerine farklılanırlar. 21. günden itibaren villuslarda kan hücreleri görülmeye başladığından ötürü koryon villusu olarak adlandırılırlar (21). Koryon villus kapillerleri arteriyokapiller ağı oluşturmak üzere birleşirler. Daha sonra bu yapılar koryon ve bağlantı sapı mezenşimi içerisinde farklılanan damarlar vasıtasıyla embriyonik kalp ile ilişik kurarlar. 21. günden itibaren embriyonal kan koryon villuslarında yer alan kapillerlerde yavaş yavaş akmaya başlar ve intervillöz boşluğa gelen maternal kandan oksijen ve besin maddeleri villus duvarını difüzyon ile aşarak fetal kana aktarılır. Aynı şekilde embriyonal atık fetal kapillerlerden difüzyonla villus duvarını geçer ve anne kanına karışır. Bu dönemde, koryon villuslarının sitotrofoblast hücreleri proliferer olur ve sinsityotrofoblastik hücrelerin içerisine doğru uzanarak sitotrofoblastik kabuk şekillenir. Sitotrofoblastik kabuk koryon kesesinin etrafını sararak endometriyuma bağlar. Bu kabuk aracılığıyla maternal dokuya bağlanan villuslar kök(stem) villus olarak adlandırılır. Kök villusların kenarlarından uzanan villuslara ise terminal villus (dallanan villus) denir. Anne kanı ve embriyo arasındaki madde değişiminin çoğu terminal villus duvarında gerçekleşir. Terminal villuslar sürekli değişen anne kanı ile intervillöz boşluk bölgesinde yıkanır. Bu şekilde 21. günden itibaren anne ve embriyo arasında fizyolojik değişim amacıyla gereken anatomik yapı şekillenmiş olur. Dördüncü hafta sonunda embriyo ile anne arasında beslenme, metabolik atık ürünler konusunda ve gaz değişimini sağlayan kompleks bir damar ağı şekillenir (22, 23). Koryon villusu stromasında (mezenşimal bağ dokusu) Hofbauer olarak adlandırılan hücreler mevcuttur. Bu hücreler insan plasentasında yer alan fetal doku makrofajları olarak tanımlanır. Bu hücrelerin makrofaj özellikleri morfolojik, histokimyasal, sitolojik ve immunohistokimyasal çalışmalarla tespit edilmiştir (22, 24). Sekizinci haftanın başına kadar koryon villusları koryon kesesinin etrafını örter. Koryon villusları, bu kesenin büyümesine bağlı olarak

yakınında bulunan desidua kapsularis tarafından sıkıştırılır ve kan dolaşımı azalır. Daha sonra dejenere olan bu villuslar kısmen damarsız bir alan olan düz koryonu yani koryon leveyi oluştururlar. Bu villus ortadan kalkarken desidua bazalis ile temas halinde olanlar sayıca hızla artış gösterir, dallanır ve genişlerler. Saçaklanmış haldeki bu koryon kesesi villöz koryon yani koryon frondozum olarak tanımlanır. Fetus'ün büyümesine bağlı olarak koryon kesesi, uterus ve plasenta da büyür. Bu hacimsel büyüme ve plasentanın kalınlaşması 18. haftaya kadar hızlı bir şekilde devam eder. Gelişimini tamamlamış bir plasenta desiduanın yaklaşık %15-30'luk kısmını oluşturur ve ağırlığı fetusün yaklaşık olarak ağırlığının 1/6'sı kadardır. Fetal plasenta koryon tarafından şekillendirilir. Terminal villuslar (ana villusların dalları) içi anne kanıyla dolu olan intervillöz boşluklara açılırlar. Maternal plasenta ise fetal plasenta ile ilişkili olan desidual bölümünden yani desidua bazalis tarafından oluşturulur. Dördüncü ayın sonuna doğru desidua bazalisin neredeyse tamamı yerini plasentanın fetal kısmına bırakır. Fetal plasenta desidua bazalise maternal plasenta tarafındaki trofoblastik hücrelerin dış tabakası olan sitotrofoblastik kabuk aracılığıyla tutunur. Kök villusları koryon kesesinin desidua bazalise tutunmasını sağlar ayrıca desidua bazalise sitotrofoblastik kabuk içinden tutunurlar. Endometriyal ven ve arterler sitotrofoblastik kabuk içindeki aralıkları geçerek intervillöz boşluğa açılırlar (22). Plasentanın şekli kalıcı koryon villus alanları tarafından belirlenir. Plasentanın disk şeklini almasını sağlayan bu bölge, genellikle dairesel bir şekildedir. Plasentanın şeklinin oluşması esnasında, koryon villusları desidua bazalise yönelerek yıkım oluştururken, desidual doku intervillöz boşluğu genişletmek üzere yıkım alanları yaratır, bu işlem sonunda çok sayıda üçgen şeklinde plasenta septumları adı verilen desidua alanları (kotiledonlar) ortaya çıkar. Ayrıca, plasentayla ilişkili koryon duvarının bir kısmını oluşturan koryon plağına bu septumların uzantıları doğrudan uzanır. Plasentanın fetal kısmı, plasental septumlar aracılığıyla, kotiledon adı verilen dış bükey bölgelere ayrılır. Her bir kotiledonda, iki veya daha fazla sayıda kök koryon villusu ve bunların çok sayıda dalları şeklinde maternal plasenta yüzünde tespit edilebilir. Dördüncü ayın sonundan itibaren kotiledonlar tümüyle desidua bazalisin yerini alır (17, 22). Desidua kapsularis yani implante koryon kesesini örten desidua tabakası, koryon kesesini dıştan

örten bir kapsül yapısı oluşturur. Desidua kapsularis gebelik materyali büyürken uterusu doğru bir şişkinlik oluşturur ve gittikçe daralır. Sonuç olarak desidua kapsularis, uterus boşluğuna uyarak desidua paryetalis ile bir araya gelir ve kaynaşır. 22-24. haftayla beraber kan desteği azalır ve desidua kapsularis dejenere olarak ortadan kalkar. Ortadan kaybolan desidua kapsularisin, koryon kesesinin düz kısmı (koryon leve) ile desidua paryetalis kaynaşır. Maternal kan içeren intervillöz boşluk gelişimin 14. gününde sinsityotroblastlardan gelişen lakünalardan köken almaktadır. Laküna ağları birleşip genişlerken lümeni kanla dolu büyük bir boşluk meydana gelir. Plasental intervillöz boşluğu, plasental septum vasıtasıyla bölmelere ayrılmanın yanısıra; bu septumun koryon plağına erişememesi nedeniyle bölmeler arasında serbest bir geçiş mevcuttur. Maternal kan akışı desidua bazaliste yer alan spiral endometriyal arterlerden intervillöz boşluğa doğru gerçekleşir. Spiral arterler, sitotroblastik kabukta yer alan aralıklardan geçer ve intervillöz boşlukta yer alan kan içerisine ulaşır. Bu büyük boşluk, sitotroblastik kabukta bulunan endometriyal venler vasıtasıyla drene edilir. Desidua bazalisin tüm yüzeyi boyunca endometriyal venler mevcuttur. Kök koryon villuslarından şekillenen villus dalları (terminal villuslar), intervillöz boşluktan geçip dolaşan anne kanı ile sürekli temas halindediler. Gelişim için gerekli olan besin maddeleri ve oksijen bu kan tarafından taşınır (22). Koryon kesesi amniyon kesesine oranla daha yavaş büyür. Büyüme hızındaki bu farktan ötürü amniyon ve düz koryon koriyoamniyon zarını şekillendirmek üzere kaynaşır. Bu kaynaşmış zar, desidua kapsularis ile kaynaşarak kapsüler desiduanın ortadan kalkmasını sağlar, daha sonra ise desidua paryetalis ile bir araya gelir. Doğum sırasında yırtılan bu zar koriyoamniyon zarıdır. Doğumdan önce bu zarın yırtılması erken doğuma yol açan en önemli sebeptir. Bu zar yırtıldığında serviks ve vajenden dışarıya doğru amniyon sıvısı çıkar. Desidua bölgesi gebe endometriyumuna karşılık gelir, yani gebelerde endometriyumun fonksiyonel tabakasıdır. Doğumdan hemen sonra uterustan kopmasından ötürü desidua terimi kullanılmaktadır. Ayrıca desidua implantasyon bölgesiyle ilişkisine göre üç kısım halinde değerlendirilir. Desidua bazalis embriyonun dip kısmındaki anneye ait plasentaya şekil veren desidua tabakasıdır. Desidua kapsularis gebelik materyalini tümüyle saran dış yüzeyel kısımdır. Geriye kalan

desidua tabakası ise desidua parietalis (desidua vera) kısmı olarak adlandırılır. Anne kanında artan progesterona bağlı olarak desiduanın stromal dokusu (bağ dokusu) hücreleri, hacim olarak artarak desidua hücrelerini oluştururlar. Ayrıca bu hücreler oldukça açık renkte boyanırlar. Bu hücrelerin sitoplazmalarında glikojen ve lipid birikir. Gebelikte desidual reaksiyon olarak tanımlanan bu süreç desiduanın hücre ve damarsal değişikliklerini kapsar. Koryon zarına yakın kısımlarda sitotrofoblastların bulunduğu kısımda çok sayıda desidua hücresi dejenere olarak uterus salgıları ve anne kanıyla beraber embriyonun beslenmesi için zengin bir ortam şekillendirir. Desidua hücrelerinin önemi tam olarak bilinmiyor olsa dahi bu hücrelerin maternal dokuları kontrol edilemeyen sinsityotrofoblast hücre saldırılarına karşı koruduğu ayrıca hormon üretimiyle ilgili fonksiyon yürüttükleri ileri sürülmektedir (25).



Şekil 5: Plasental dolaşımı (1).

Anormal olmayan bir gebelikte ilk olarak postkonsepsiyon 12'inci günde miyometriyumun yüzeyini invaze eden trofoblast hücreleri, spiral arterlerin duvarları boyunca ilerler. Müsküloelastik tabakasını yitiren spiral arterlerde periferik direnç ve kan basıncı azalır. Gebeliğin yaklaşık 20. haftasında trofoblastik invazyonun tamamlandığı dönemde sistemik kan basıncı en düşük düzeye iner. Intervillöz alanda kan basıncı 10 mmHg ve radyal arterde ise 70-80 mmHg'dir. Basınç farkındaki bu durum fetus için optimum maternofetal madde taşınım ortamı oluşturur. Intervillöz alana spiral arterler aracılığıyla gelen kan venler aracılığıyla geri taşınır. Venler desidua bölgesinde göl şeklinde yapılar oluşturur. Gebelik sırasında uterusu yönelik kan akımı 50 ml/dk'dan gebeliğin son dönemine doğru 500 ml/dk'ya kadar çıkmaktadır. Miada ulaşan uterusu gelen glikozun üçte ikisi ve oksijen'in yarısı uteroplasental dokularca tüketilmektedir. Bu dokularda tüketilen oksijen ve glikoz miktarı beyin dokusunda tüketilenle yakınlık göstermektedir. Gebeliğin ilk yarısında, uteroplasental glikoz ve oksijen metabolizması toplamın % 80'lik kısmını oluşturmaktadır (26). Uteroplasental dolaşımın azalmasıyla fetal hipoksi ve intrauterin gelişme geriliği gibi sonuçlar izlenebilir. Uteroplasental dolaşımdaki yoğun azalma fetusün ölümüne dahi yol açabilir. Olgun bir plasentanın intervillöz boşluğunda yaklaşık 150 ml kan bulunabilir ve bu miktar her dakikada 3-4 kez yenilenir. Gebelikte oluşan kasılmalar, intervillöz boşluktan önemli miktarda kan çıkışı olmadığı müddetçe, uteroplasental dolaşımı göz ardı edilecek seviyede azaltır. Yani, uterus kasılmaları fetuse kan akışı dolayısıyla oksijen taşınımını azaltmasına rağmen tamamen durdurmaz ve yükselir (22, 27). Term dönemine ulaşan bir plasentanın çapı 18 cm, kalınlığı 2-2,5 cm, ağırlığı ise 350-750 gr civarındadır. Intervillöz aralıkları dolduran kan yaklaşık 150-250 ml'dir. Toplam villus yüzeyi 10-15 m² dir.

3.2.3 Plasental patolojiler

3.2.3.1 Fonksiyonel villus kitlesini azaltan lezyonlar

Terme ulaşan her plasentada intervillöz aralıktaki mesafede bir miktar fibrin bulunur. Plasentada gözle görülebilen sert, beyazımsı ve plak şeklindeki tabakanın oluşması için bu fibrinin yoğun bir şekilde birikim göstermesi gerekmektedir. Histopatolojik yönden intervillöz fibrin artmış, villusların çevresi fibrin ile kuşatılmış, trofoblastik bazal membranda kalınlaşma, villöz stroma fibrotik, damarlar ise sklerotik hatta oblitere dir. Perivilloz fibrin plak, miadına erişen ve komplikasyon göstermeyen gebelerde % 22-25, preeklampsi ve hipertansiyonda %12-13 gibi oranlardadır. Buna karşın, özellikle sigara içimi ile fibrin depozitlerinin mevcudiyeti arasında çeşitli çalışmalarda yakın ilişki olduğu bildirilmiştir (27). Lezyonun yoğunluğu ile maternal faktörler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Depolanan fibrinoid miktarı plasenta hacminin % 40'ını geçmediği sürece perinatal mortalite veya morbiditeye neden olmamaktadır. Makroskopik olarak plasental infarktüs, sınırları belirgin olan, koyu kırmızı renkte ve orta derece sertlik gösteren bir lezyondur ve en sık periferik kısımlarda rastlanır. Yaşlanmaya bağlı olarak sertlik artış gösterir ve rengi kahverengi, sarı-beyaz plak halini alır. Histopatolojik bakımdan erken infaktüste etkilenen bölgedeki villuslarda yoğun agregasyon gözlenir ve ayrıca intervillöz alanda daralma izlenir. Fetal villus damarlarının dilatasyonu ve konjesyon oluşur, sinsityal çekirdeklerde erken nekrotik özellikler görünür. Komplikasyonsuz ve miadında gebeliklerin % 25'inde plasenta villus parenkimasının %5'inden az bir kısmında küçük infarkt alanları şekillenir. Ancak villus parenkiminin %10'undan fazla bir kısmını tutan yaygın infaktüs olgusunda fetal hipoksi, intrauterin gelişim geriliği ve intrauterin ölüm görülme oranı yüksektir (11, 28). Fetal kök arterlerde anomaliler fetal vasküler ektazi ve tromboz ile Fetal Trombotik Vaskülopati (FTV) ayrıca avasküler vili fetal kök arter anomalileri grubu içerisinde değerlendirilen patolojik durumlardır. Büyük koryonik tromboze tabaka arter ve venleri genellikle genişlemiş, gergin ve sert bir yapıdadır. Koryonik tabakanın büyük fetal arterlerinde oklüzyon veya daha küçük fetal kök arterler, distal küçük damarlar ve kapillerlerde dejenerasyon ve buna bağlı

olarak ortadan kalkma gözlenebilir. Trombüslerin büyük bir kısmı küçük çaptaki damarları tutar. Fibrotik avasküler villus kümeleri genellikle küçük boydadır ve mikroskopik değerlendirme gerektirmektedir. Makroskopik değerlendirmede büyük fetal damarlardan biri tıkanıp vakit akış yönündeki villuslarda değişiklikler iyi sınırlı üçgen şeklinde soluk bölgeler halinde maternal bölgede gözlenebilir. Bu alanlar çoğunlukla çevre parankima ile aynı yoğunluktadır (29). Mikroskopik incelemede akış yönündeki villuslar avasküler ve yoğun kollajenize ve hiyalinize stromaya sahiptir. Sinsityotrofoblast hücre kümeleri sinsityal düğüm şeklinde yoğunlaşır. Intervillöz alanlar ise normal görüntü verir. Trombüsün distalinde yer alan büyük fetal kök damarlarda septasyon ve fibromusküler skleroza şekillenir. Tıkayıcı olmayan kök veya yüzey damarlarına tutunan FTV türevleri damar duvarında fibrin depolanımı ile karakterizedir. Mikroskopik yönden organize ve tekrar epitelize olan mural trombüse benzer. Klinik yönden intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal kayıp, nonimmün hidrops ve tromboembolik hastalıklarla ilişki içerisindedir. Ölü doğmuş bebeklerin yaklaşık %50'lik kısmında masif fetal trombotik vaskülopati gözlenir. FTV görülen plasentaların gebeliğin ileri dönemlerinde bebek üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (30).

3.2.3.2 Koranjiozis

Plasenta'nın terminal villuslarında 2-8 sayıda damar bulunur. Koranjiozis; plasentada yer alan terminal villuslarda kapiller hipervaskülarite oluşması şeklinde tanımlanabilir. Histopatolojik yönden ise 3 veya daha fazla plasental bölgeden alınan biyopside 10 veya daha fazla sayıda villusun her birinde 10 veya daha fazla kapiller damarın mevcudiyeti şeklinde gözlenir (31). Kronik hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülen koranjiozis sık görülmeyen plasental histopatolojik bir durumdur (29). Kronik hipoksiye bağlı olarak şekillenmesinden ötürü değişikliklerin gelişmesi haftalar içerisinde olmaktadır (32). Plasental konjesyon ise hipervaskülariteye nazaran daha çok geniş lümenli damarların gözlendiği ve maternal kontrolsüz diyabet ile birlikte seyreden farklı bir durumdur (29).

Koranjiyozisin oksijenizasyon durumu asla değerlendirilememesi nedeniyle etiyojisi tam olarak bilinmiyor olmasına karşın çoğu otör tarafından kronik hipoksi ilişkisi olduğu kabul edilmektedir. Olgunun sonradan şekillenen bir patoloji ile gerçekleştiği düşüncesi plasentanın embriyonal kusurundan kaynakladığı düşüncesinden daha baskın gelmektedir. Koranjiyozis neonatal morbidite ve mortaliteyi gösteren önemli bir plasental bulgu olmakla beraber, maternal diabet, yenidoğan ölümü, hipertansiyon, majör konjenital malformasyon gibi problemlerle birlikte seyredebilmektedir. Birçok çalışmada; preeklampsi, ablasyo plasenta, plasenta previa, intraamniotik enfeksiyon, umbilikal kordon anomalileri, tromboembolik bozukluklar, intrauterin gelişim geriliği, yüksek rakım, sigara içimi ve hava kirliliği gibi intrauterin hipoksi nedeni olabilecek çoğu obstetrik problemin; plasental villöz hipervaskülarite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (31-33).

3.3 Preeklampsi

Gebeliklerin % 2-7'lik kısmında görülen preeklampsi nedeni tam olarak bilinmeyen gebelik dönemi hastalığıdır (34, 35). Maternal gebelik komplikasyonlarından en önemlisi olan preeklampsi maternal ile fetal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenidir. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı ölümlerin %15-20'lik kısmı preeklampside kaynaklanmaktadır. Proteinüri ve hipertansiyon ile kendini gösteren preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkmaktadır (36). Eklampsi durumunda preeklampsiye konvülsiyon eşlik etmektedir (30). Plasenta ve plasenta oluşumuna bağlı olarak şekillenen patolojik bir durum olan preeklampsi spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon ayrıca damar çevresinde yer alan interstisyel dokuda damara invaze olmayan trofoblast hücrelerinde artış, spiral arterlerin kalın duvarları ve lümenlerinde tromboz ve aterom plakları gözlenir. Spiral arter oluşumundaki yapısal problemler nedeniyle, intervillöz alanda şekillenen hipoksi ayrıca iskemik hasar, plasental oksidatif strese ayrıca serbest radikallerin oluşmasına, sitokin ve büyüme faktörlerinin üretiminde bozulmaya, lökosit ve makrofaj aktivasyonuna neden olarak preeklampsi'nin şekillenmesine neden olur (37). Endotelyal disfonksiyonun sonucu olarak klinikte proteinüri, hipertansiyon, ödem, üçüncü boşluğa sıvı geçişi, dissemine intravasküler koagülopati (DIK), karaciğer fonksiyon testi (KCFT)

yüksekliği, trombositopeni ve hemoliz gibi olgular görülebilir (38). Preeklampside yetersiz trofoblastik invazyon ve yaygın endotel hasarı gibi iki önemli patolojik bulgu söz konusudur. Preeklampsi hastası gebe kadınların plasentaları komplikasyon bulundurmeyen gebelerinkine nazaran daha küçüktür. Daha fazla sayıda infarkt, daha büyük ve santral lokalize şekildedir. Ayrıca infarktın yoğunluğu doğrudan preeklampsi'nin şiddetine bağlıdır. Preeklamptik kadınların %12 ile %15 arasında retroplasental hematoma kitlesi görülür (28). Villuslar gestasyonel yaş bakımından histopatolojik olarak genellikle normal olgunluktadır. Yalnızca villöz sitotrofoblast hücrelerinde hiperplazi ve villus trofoblast bazal membranında kalınlaşma gözlenir. Olguların bir kısmında fetal kök arterlerde vazokonstriksiyon sebebiyle belirli bir miktar fetal perfüzyon azalır. Bu durum histopatolojik açıdan stromal fibrozis ve yoğun sinsityal düğüm şekillenmesine neden olur (33). Preeklampsi hastası kadınların plasentalarında spiral arterlerde akut nekrotizan arteropati (akut aterosiz) görülür. Bu olgular damarların duvarında fibrinoid nekrozu, lipid dolu hücrelerin birikmesi ve perivasküler alanda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (30). Preeklampsili kadınlarda mevcut olan infarkt ve retroplasental hematoma kitle durumunun, akut aterosiz ve buna bağlı olarak vasküler değişikliklerin doğrudan sonucu olduğu tahmin edilmektedir.

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF veya TNF- α), erken inflamatuvar olaylarda rol oynayan başlıca bir proinflamatuvar sitokindir. Bu tür IL-8 (interleukin-8), CCL3 (kemokin (C-C motif) ligandı 3), CCL4, CCL2, prostaglandinler, matriks metalloproteinazlar (MMPs), reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen ara ürünleri (RNI) gibi diğer sitokinler, kemotaktik sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere bir dizi çeşitli inflamatuvar moleküllü tetikler. TNF geni, insan kromozomu 6p21'in yüksek polimorfik bölgesinde yerleşim göstermekte önemli inflamatuvar reaksiyonlara katılmaktadır. TNF- α , aslında aktif makrofajların bir ürünü olarak tanımlanan güçlü bir sitokindir. Birçok hücre türü tarafından üretildiği bilinmektedir ve normal doku homeostazının yanı sıra hücreler arası farklılaştırma ve

düzenlemesinde de yer almaktadır. İnsanlarda ve bazı canlılarda TNF geni yumurtalıklarda, tuba uterinalarda, uterus, plasenta ve embriyolarda bulunmaktadır. Hem implantasyon öncesi hem de sonrası, uterusu TNF- α ve mRNA proteini belirli hücrelerde görünür. Uterus içindeki TNF geninin transkripsiyonunun doğrudan veya dolaylı olarak yumurtalık veya plasental hormonlar tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Bu çok fonksiyonlu molekülün fonksiyonlarının büyük ölçüde bilinmiyor olmasına rağmen, bugüne kadar elde edilen bulgular TNF alfanın gameti geliştirme, uterusu döngüsel değişiklikler, kadın üreme sistemine ait kanserler, plasental olgunlaşma ve embriyonik gelişimde etkili olduğunu göstermektedir (39). Sitokin TNF- α en az 18 ligand ve 29 farklı reseptörlerden oluşan TNF ailesinin bilinen bir üyesidir. TNF iki farklı reseptörler (sinyalleri TNF1 ve TNF2) aracılığıyla inflamasyon, yaşam, apoptosis, hücre göçü, çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen bir faktördür. TNF'nin birçok çalışma sonucunda farklı insan üreme dokularında (amnion ve plasentada) sitokin ve reseptörlerinin varlığı tespit edilmiştir (40).

Endotelin-1

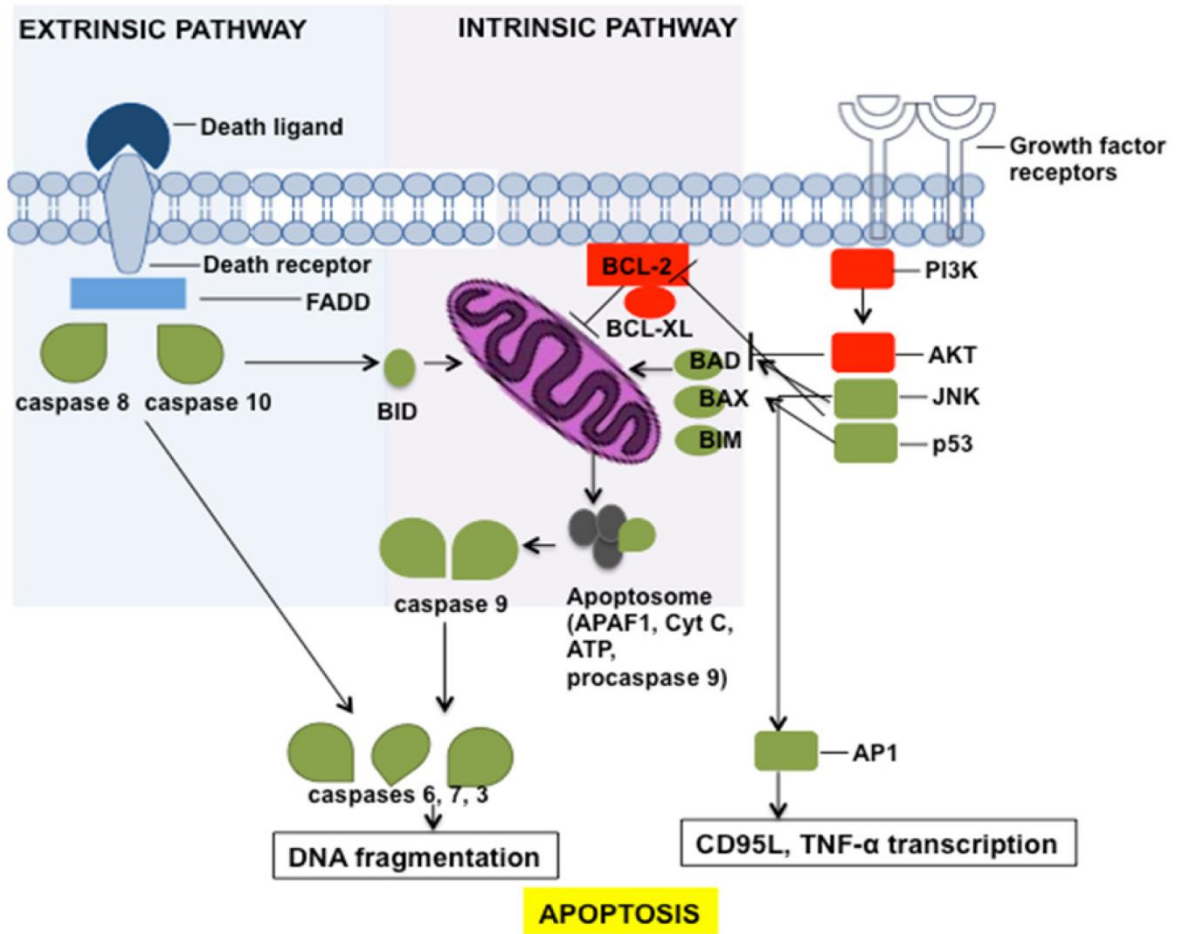
Endokrin ve parakrin aktiviteleriyle ilgili olarak endotelinler peptid hormonları ve büyüme faktörleri olarak düşünülebilir (41). 21 amino asitten oluşan ve bir peptid olan endotelin-1 (ET-1) pleiotropik moleküldür. Güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahiptir. ET-1, ayrı ayrı kodlanmış üç proteinden oluşan (ET-1, ET-2 ve ET-3) endotelin ailesinden biridir (42, 43). ET-1 endotel hücrelerinde mekanik stimülasyon, çeşitli hormonlar ve pro-inflamatuar sitokinler gibi birçok faktör tarafından indüklenebilir. Üretimi nitrik oksit (NO), siklik nükleotitler, prostasiklin ve atriyal natriüretik peptid (ANP) ile inhibe edilir (44, 45).

Endotelin-1 güçlü vazokonstriktör etkiye sahiptir ve bu yüzden fetoplakal vasküler direncin düzenlenmesinde etkili olabilir. Plasental villi ve kaplarda belirli bağlayıcı bölgelerde ET-1 yüksek yoğunlukta tespit edilmiştir. Özellikle umbilikal damarlarda yüksek miktarlarda bulunmuştur. Endotelin-1'in fetal dolaşımında ve amniyotik sıvıda, diğer damarların endotelinde, amniyon ve plasentada yüksek düzeylerde predominatların olduğu sonucuna varılmıştır (46).

BAX

Bax, Bcl-2 protein ailesinin proapoptotik proteinidir. Onkogen türevli bir protein olan Bcl-2, hücrel intihar mekanizmasının negatif kontrolünü sağlar. Bcl-2-homolog bir protein olan Bax, Bcl-2 ile rekabet ederek hücre ölümünü teşvik eder. Bax-Bax homodimerler, apoptoz indükleyicileri olarak hareket ederken, Bcl-2-Bax heterodimer oluşumu, hücreler için bir hayatta kalma sinyalini uyarır. DNA hasarında hem Bcl-2 hem de Bax, hücre döngüsü durdurulması veya apoptoz için baskılayıcı protein olan p53'e transkripsiyonel hedeflerdir. Bax ile etkileşim sonucunda mitokondriyal voltaj bağımlı anyon kanalının (vdac) açılması hızlanır ve mitokondriden sitokrom c'nin salınmasına neden olur (47). Bax geninin ekspresyonu tümör baskılayıcı p53 ve Bax tarafından düzenlenir. Bu gen için farklı izoformları kodlayan birden çok alternatif spliced transkript türevleri bildirilmiştir (48).

Apoptoz, hücre ölümüne ve DNA'nın karakteristik nükleozomal fragmanlara bölünmesine yol açan, düzenli bir enzimatik olaylar zinciridir. Embriyonik gelişim sırasında aktiftir ve yetişkin yaşamı sırasında doku yeniden modellenmesi, uygulanması ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Bax proteinleri ise proapoptotik etkenler olup mitokondri membranında direk etki gösterirler. Mitokondri dış membranında bir transmembran olan Bax proteini mitokondriyal membranın yapısını delikçikler oluşturarak açıp sitokrom-c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınmasını uyarmaktadır. Sitokrom-c sitoplazma içinde prokaspaz-9, Apaf-1 ve ATP ile birlikte apoptoz oluşumunu sağlar (49-51).



Şekil 6: Apoptosis patolojisi (51)

4 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 3 grup üzerinden gerçekleştirilmiştir. ACOG kriterleri baz alınarak tanı almış deney grubu olarak 20 şiddetli olmayan preeklampsi, 20 şiddetli preeklampsili hastadan ve kontrol grubu olarak da 20 normotansif gebeliklere ait olan plasentalar elde edilmiştir.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran söz konusu gebelerden doğum sonrası onam formu alınmıştır.

Gebelerin yaş (yıl), gravida, parite, gestasyonel hafta, ortalama sistolik basınç (mmHg), ortalama diyastolik basınç (mmHg), bebek doğum ağırlığı (g), Apgar 1. dakika, Apgar 5. dakika, hemoglobin (g/dl), hematokrit (%), trombosit $\times 10^3/\mu\text{L}$, aspartat aminotransferaz enzimi (AST) (U/L), alanin aminotransferaz enzimi (ALT) (U/L) ve BUN (mg/dl) olmak üzere tanısal özellikleri ve biyokimyasal verileri elde edilerek karşılaştırıldı.

Histokimyasal olarak Hematoksilen-eozin ve Masson trichrome boyama, immunohistokimyasal olarak TNF, Endothelin-1 ve Bax immun boyamaları yapıldı. Dokuların ultrastruktural analiz için elektron mikroskobu mikrografları çekildi.

4.1 Plasentaların Elde Edilmesi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden temin edilen plasentalar serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra doku takibi için ameliyathanede uygun koşullar altında %10'luk tamponlanmış nötral formaline alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına alındı.

4.2 Işık Mikroskopik İnceleme İçin Dokuların Takibi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarına alınan plasentalardan (Şekil.1) doku takibi için plasentanın hem santral maternal hem de

santral fetal yüzlerinden ayrı ayrı 1x1x1cm³ boyutlarında kesitler alınarak numaralandırılmış şeffaf cam numune şişelerinde tekrardan tamponlanmış %10'luk nötral formaline içine alındı. Santral maternal ve fetal yüzlerinden alınan doku parçaları cam şişelerinin içinde tespit işlemi için 16 saat bekletildi. Tespit aşamasından sonra doku parçalarından formalin solüsyonun uzaklaştırılması için 12 saat akar çeşme suyu altında bekletildi. Daha sonra doku parçaları dehidrasyon işlemi için %50, %70, %80, %90 ve %96'luk alkollerde toplamda 8 saat bekletildikten sonra son olarak absöüt alkol (%99,9) içerisinde 2x20 dakika bekletilerek dehidrasyon işlemi tamamlandı. Alkolü uzaklaştırma işlemi için dokular 2x15 dakika ksilolde bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. İnfiltrasyon için 58°C'de ayarlanmış etüvde 2x1 saat parafin içinde bekletildikten sonra bloklama işlemi için doku parçaları parafin bloklara gömüldü. Gömme işleminden sonra her bir parafin bloktan, tam otomatik, rotari mikrotom (Leice RM2265,Germany) yardımıyla 5µm kalınlığında kesitler alındı.

Elde edilmiş olan kesitlere Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Masson's Trichome boyama yöntemlerinin yanında immün boyamalar uygulandı. Preparatlar Zeiss Imager A2 ışık ve Zen 3.00 yazılım programı kullanılarak ışık mikroskopunda incelendi.

4.3 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

1. Ksilen 15 dakika X3 kez bekletme
2. Ksilen 15 dakika X3 kez bekletme
3. Ksilene konan asansörün dışarıda bekletilerek ksilenin uçurulması
4. %96 alkol 10 dakika X2 kez, %80 alkol 10 dakika X1 kez bekletilme
5. Çeşme suyu ile yıkama yapılması
6. Önceden süzölmüş hematoksilen boyada 15 dakika bekletilmesi
7. Çeşme suyunda yıkama yapılması
8. Asit alkol X2 kez batırıp çıkartılması
9. Çeşme suyu ile 2-3 kez yıkama yapılması
10. Amonyaklı su X 2 kez batırıp çıkartılması
11. Çeşme suyu ile 2-3 kez yıkama yapılması

12. Eozin boyasında 1 dakika bekletimesi
13. %80 alkol 1 kez, %96 alkol 2 kez batırıp çıkartılması
14. Dışarıya çıkartılan asansörün kurumasının beklenmesi ve asansörün ksilende en az 45 dakika bekletilmesi
15. Entellan kullanılarak preparatların kapatılma işlemi yapılması
16. Bu basamaklar sonucunda hazırlanan preparatlarda boyanın gerektirdiği şekilde çekirdeklerin mavi-mor renkte boyandığı ve sitoplazmanın kırmızı renkte boyandığı mikroskop altında görülmüştür. Bu aşamadan sonra Masson's Trichome boyama yapılmıştır. Bu boyama yöntemi için de daha önceki boyamada kullanılan parafin bloklar kullanılmıştır. Bloklardan alınan kesitlere aşağıdaki boyama prosedürü uygulanmıştır.

4.4 Masson's Trichome Boyama:

1. Preparatların 40-45 dakika ksilen içerisinde tutulması ve sonrasında ksilenin uçurulması
2. %100 absolüt veya %96 alkol içerisinde 15 dakika bekletilme
3. %80 alkol içerisinde 15 dakika tutulan preparatlara distile su ile yıkama yapılması
4. Bouin solüsyonuna konan preparatlar 1 saat boyunca 560C'de etüvde tutulması
5. Çeşme suyu ile yıkama yapılması
6. Süzölmüş hematoksilen içerisinde 20 dakika bekletilme
7. Çeşme suyu ile yıkama yapılması
8. Asit alkole batırıp çıkarılması
9. Çeşme suyunda yıkama yapılması
10. Amonyaklı suya batırıp çıkarılması
11. Çeşme suyunda yıkama yapılması
12. Trichome içerisinde 15 dakika bekletilme
13. Yıkama yapılmaksızın 2 dakika asetik aside preparatların dizilimi
14. Sonrasında %80 alkol ve %96 alkole batırıp çıkarılması

15. Preparatlardan alkolü uçurmak amacıyla kurutma işleminin yapılması ve preparatların ksilende 15 dakika tutulması
16. Entellan aracılığı ile preparatlar kapatılması
Boyama sonunda preparatlar mikroskop altında incelendiğinde bağ doku elemanlarının mavi yeşil, kas yapının kırmızı renkte boyandığı görülmüştür.

4.5 İmmunohistokimyasal Boyama

Dissekiye edilen doku örneklerinden alınan parçalar rutin histolojik takipten sonra parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan 4-5 µm kalınlığında kesitler pozitif şarjlı tutucu lamlara alındı. Preparatlar 20'şer dakika 2 seri xylol şalesinden geçirildi. Xylolden alınan dokular azalan alkol serilerinde (%100- %96- %90-%80- %70) 5'er dakika dehidratasyona tabi tutuldu. Azalan alkol serilerinden alınan kesitler 5 dk distile suda bekletildi. Distile sudan alınan doku kesitleri 3x5 dk PBS'te yıkamaya alındı. Yıkama sonrası örnekler Tris-EDTA Buffer solüsyonunda 95°C'ye ayarlı mikrodalga fırında 3x5 dk antijen retrievala tabi tutuldu. Antijen retrievalın her uygulamasından sonra dokuların oda ısısına gelmesi için beklendi. Mikrodalgadan çıkartılan şale içerisindeki azalan Tris-EDTA buffer stoktan eklenerek tamamlandı. Antijen retrieval uygulanan kesitler 3x5 PBS'te oda ısısında bekletilerek kesitlerde kalan buffer uzaklaştırıldı. Dokulardaki endojen peroksidaz blokajı için doku kesitleri 15 dk süreyle metil alkolde hazırlanan %3'lük H₂O₂ çözeltisinde tutuldu. Endojen peroksidaz blokajı yapılan kesitler 3x5 dk süreyle PBS'te yıkandı. Dokuların etrafı daha sonra hidrofobik kalem ile çizilerek sınırlandırıldı. Nonspesifik antikor tutulumunu indirmek için kesitlere 9 dakika süreyle Blocking Solüsyonu (Ultra V Block, Thermo Scientific) uygulandı. Non spesifik antikor blokajı sonrası kesitler PBS'te yıkanmadan doğrudan TNF-α (1/100) antikor, Endothelin-1 antikor (1/150) ve Bax (1/100) antikor dokuların tamamını örtecek şekilde damlatıldı. Antikorlarla tamamen örtülen kesitler humiditiy chamber'a alınarak +4 °C'de gece boyu bekletildi. Antikor uygulanan kesitler 3x5 dk PBS te yıkandıktan sonra biyotinli sekonder antikor (Thermo Scientific) damlatıldı ve oda ısısında 30 dk bekletildi. Sekonder antikor

uygulanan kesitler 3x5 PBS te yıkandıktan sonra dokuların üzerine Streptavidin Peroxidase (Thermo Scientific) damlatıldı ve 30 dk oda ısısında bekletildi. Streptavidin Peroxidase sonrası kesitler 3x5 dk süreyle PBS'te yıkandı. Yıkanan dokulara DAB kromojen /Thermo Scientific) damlatıldı. 2-3 dakika reaksiyonun şekillenmesi için beklenildi. Kesitler PBS'e aktarıldı. Zıt boyama amacıyla kesitler Harris hematoksilen (Merck) boyası ile 45 sn kadar boyandı. Zıt boyama yapılan kesitler artan alkol serilerinde (%70- %80- %90- %96- %100) 5'ar dakika bekletildi. Alkol serilerinden alınan kesitler 20 dk 2 seri xylolde şeffaflandırmaya tabi tutuldu. Daha sonra kesitler entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı. Kesitler kapatma sonrası Zeiss Imager A2 ışık mikroskobu altında ve Zen 3.00 yazılım programı kullanılarak mikrografları alındı.

4.6 Elektron Mikroskobu Takibi

Taze plasantadan disseksiyon sonrası 2 mm³'ten küçük doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri +4 °C 'de beklemiş olan %5'lik gluteraldehitte 4 saat süreyle primer fiksasyona tabi tutuldu. Primer fiksasyon sonrası dokular Sodyum Phosphate Buffer solüsyonunda 2 seri +4 °C'de yıkandı. Birinci yıkama işlemi 10 dakika gerçekleştirildi. İkinci yıkama buzdolabında gece boyu gerçekleştirildi. Yıkanan doku örnekleri sekonder fiksatif olarak %1'lik osmium tetraoksit'te +4 °C'de 1 saat fiske edildi. Sekonder fiksasyon sonrası dokular +4 °C'de artan alkol serilerinde (%50- %70- %86- %96- %100- %100) bekletildi. Artan alkol serisindeki son basamağa kadar işlem buzdolabında gerçekleştirildi. Buzdolabında %100 alkolde bekleyen doku örnekleri buzdolabından alınarak sıcaklığı oda ısısına getirildi. Absolute alkoldeki (%100) doku örnekleri 2 seri propilen oksitte 15'er dakika bekletildi. Daha sonra dokular 2 seri Propilen oksit ve taze rezin içeren solusyonda 30'ar dakika bekletildi. Propilen oksit + rezin de bekleyen dokular rezin solüsyonuna alınarak 1 gece rotörde döndürüldü. Taze hazırlanan gömme solüsyonu (rezin) konik şekilde kaplara döküldü ve hava kabarcığı kalmaması için bekletildi. Rotörde rezin solüsyonunda 1 gece bekleyen doku kesitleri gömme solüsyonuna uygun şekilde gömüldü. Daha sonra

rezinin katılaşması beklendi. Katılaşan rezinlerdeki doku örneklerinden 2µm kalınlığında yarı ince kesitler alınarak toluidine boyası ile boyanarak ışık mikroskobunda ön inceleme gerçekleştirildi. Uygun olan örneklerden ultramikrotom cihazında 70 nm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler bakır gridlere aktarıldı. Gridlere alınan kesitler Uranil asetat-kurşun sitrat ile boyandı. Karl Zeiss Evo LS10 Elektron mikroskobunda incelenerek mikrograflandı.

İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS programı ile Ki-kare ve tek yönlü varyans analizi posthoc Tukey testi kullanılarak yapıldı.

5 BULGULAR

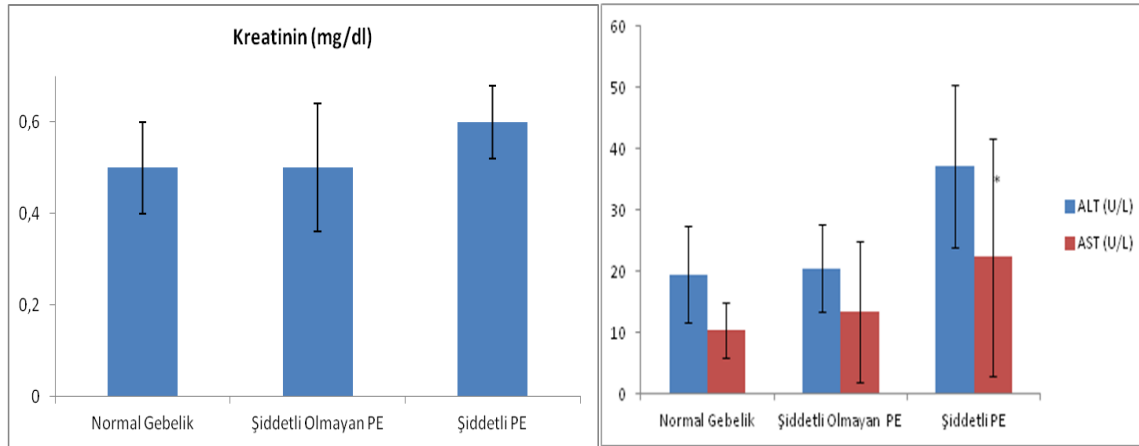
Normal gebe hastalar ile şiddetli olmayan ve şiddetli preeklampitik hastaların tanınal özellikleri ve biyokimyasal verileri karşılaştırıldı (Tablo-1).

Tablo 1. Normal, şiddetli olmayan, şiddetli preeklampitik hastaların klinik ve biyokimyasal verileri

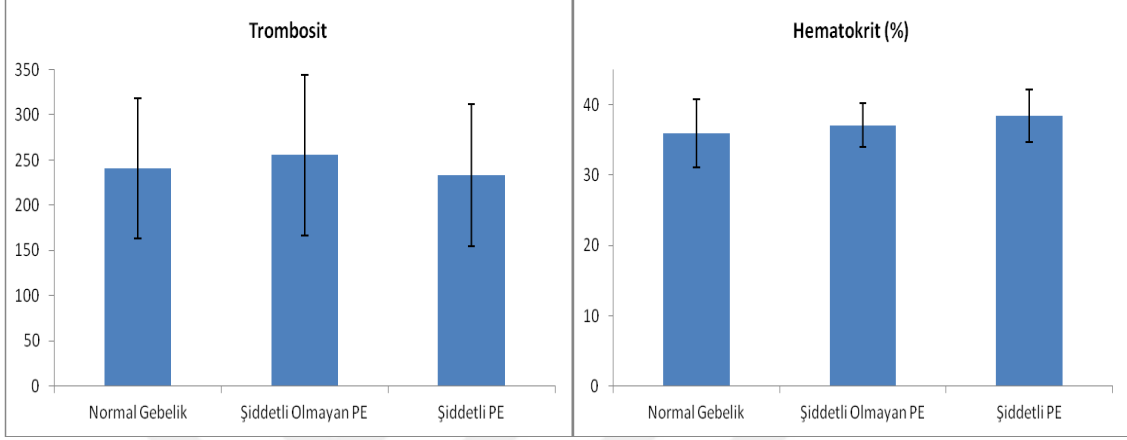
	Normal Gebelik Ort±SS	Şiddetli Olmayan PE Ort±SS	Şiddetli PE Ort±SS
Yaş (yıl)	30,7±5,7	32,4±6,3	31,5±6,7
Gravida	4,8±2,4	3,8±2,2	4,4±2,9
Parite	3,3±2,1	1,9±1,7	2,9±2,6
Gestasyonel Hafta	35,0±2,1	35,3±1,4	34,0±1,8
Ort. Sistolik Basınç (mmHg)*	119,2±9,2	137,5±14,4 ^a	155,5±15,0 ^b
Ort. Diyastolik Basınç (mmHg)*	77,2±7,8	87,7±11,2 ^c	97,5±6,3 ^d

Bebek Doğum Ağırlığı (g)*	2754,0±485,9	2760,0±607,7	2262,5±574,3 ^e
APGAR 1. Dakika	5,8±1,4	5,1±1,1	5,2±1,6
APGAR 5. Dakika	8,2±0,8	7,4±0,8	7,5±1,1
Hemoglobin (g/dl)	11,6±1,6	11,9±1,3	12,3±1,3
Hematokrit (%)	35,9±4,8	37,1±3,1	38,4±3,7
Trombosit x 10 ³ /μL	240,7±77,9	255,3±89,2	233,1±78,1
AST (U/L)*	10,4±4,6	13,5±11,5	22,3±19,5 ^f
ALT (U/L)	19,5±7,8	20,5±7,1	37,1±43,3
BUN (mg/dl)*	15,0±4,5	19,8±8,5	20,3±5,5 ^f
Kreatinin (mg/dl)	0,5±0,10	0,5±0,14	0,6±0,08

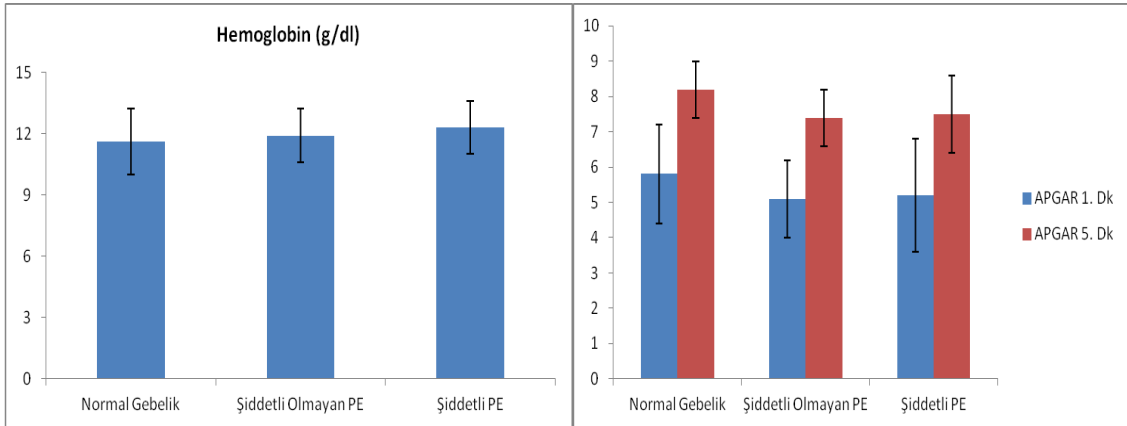
* p<0.05 tek yönlü varyans analizi sonucuna göre, ^ap<0.001 normal ve şiddetli PE ile karşılaştırıldığında, ^bp<0.001 normal ve şiddetli olmayan PE ile karşılaştırıldığında, ^cp<0.001 normal ve şiddetli PE ile karşılaştırıldığında, ^dp<0.001 normal ve şiddetli olmayan PE ile karşılaştırıldığında, ^ep<0.05 normal ve şiddetli olmayan PE ile karşılaştırıldığında, ^fp<0.05 normal gebelik ile karşılaştırıldığında tablo-1 de elde edilen sonuçlar bulunmuştur.



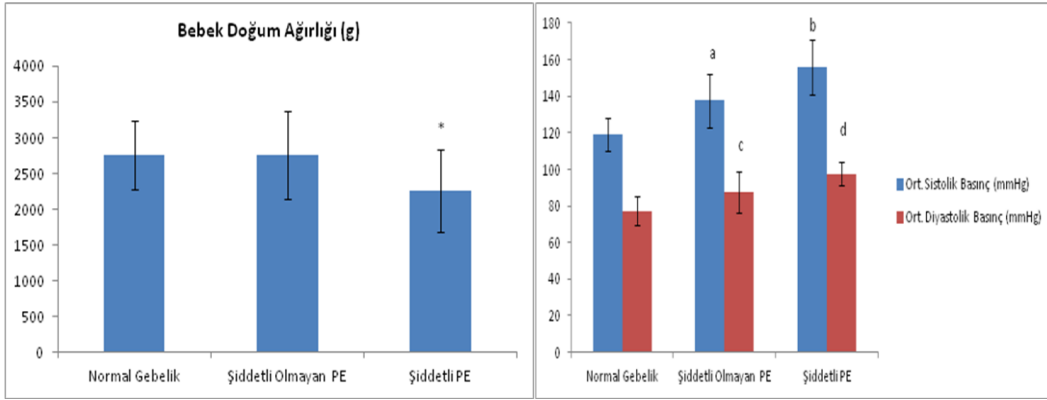
Şekil 7: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampatik hastalarda kreatinin, ALT ve AST düzeylerini gösteren diyagram.



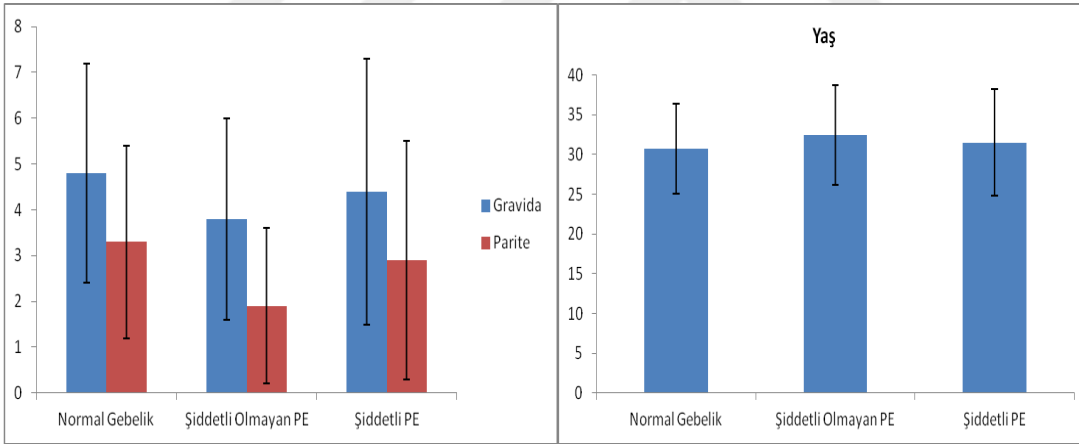
Şekil 8: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda trombosit ve hematokrit düzeylerini gösteren diyagram.



Şekil 9: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda hemoglobin ve APGAR 1. ve 5 dakikadaki düzeylerini gösteren diyagram.

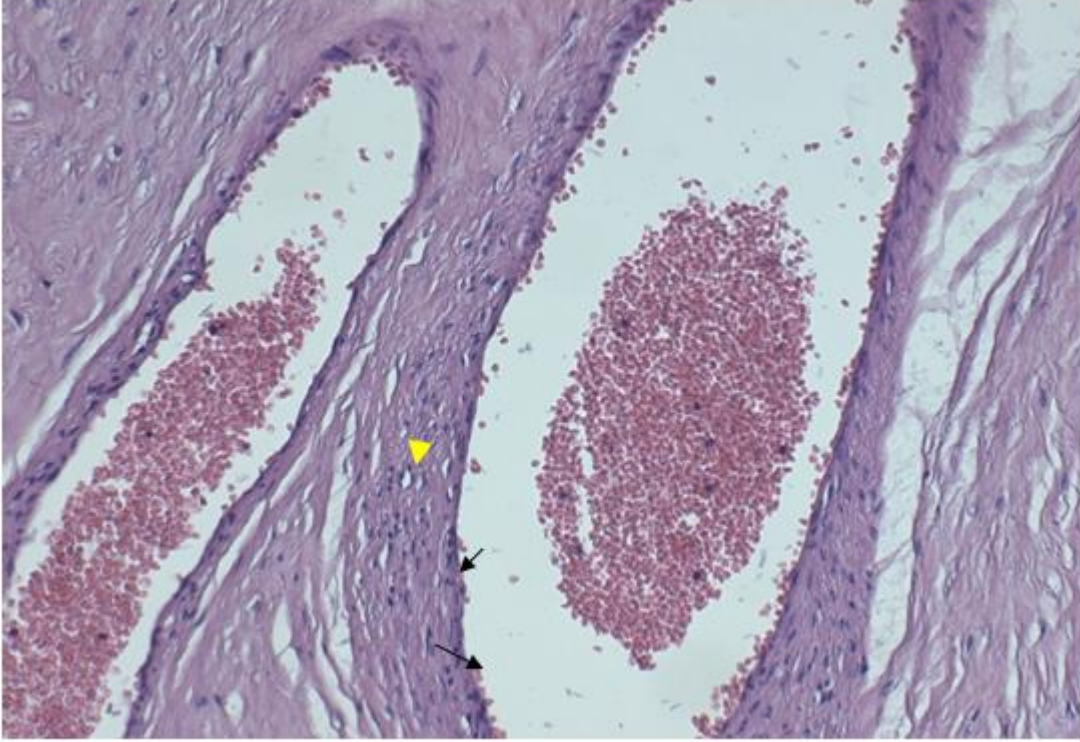


Şekil 10: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda bebek doğum ağırlığı ve ortalama sistolik/diyastolik basınç düzeylerini gösteren diyagram.

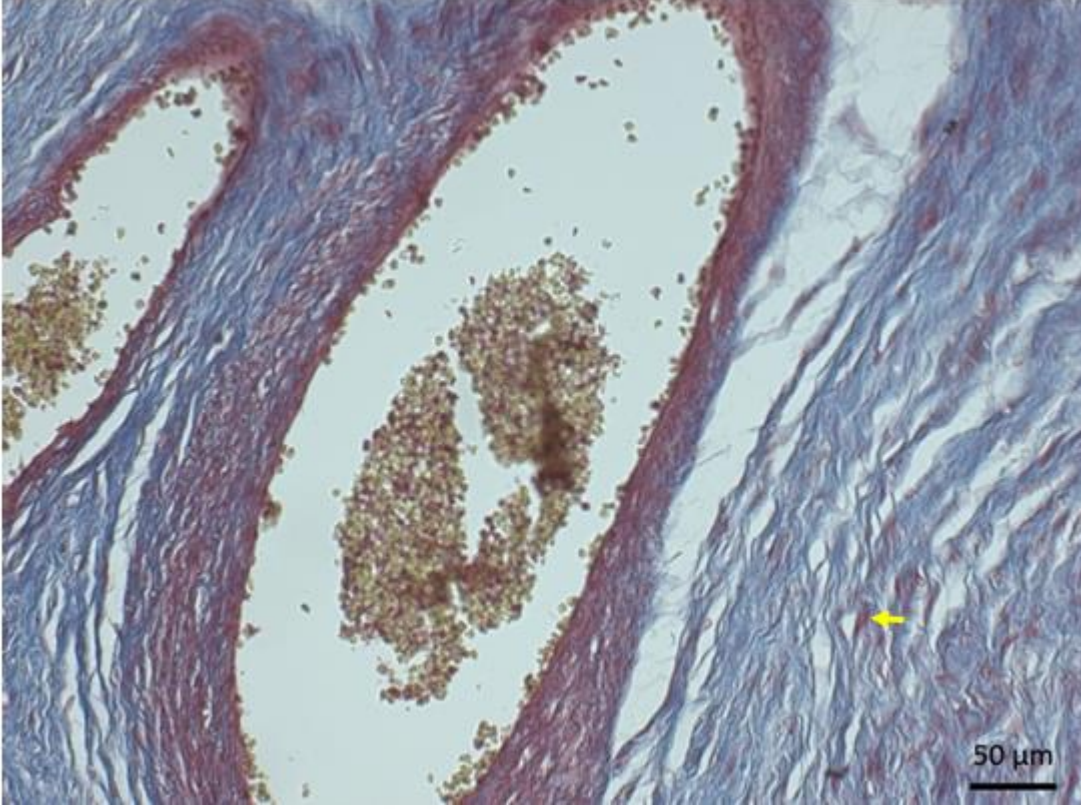


Şekil 11: Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik hastalarda gravida/parite düzeylerini ve yaşlarını gösteren diyagram.

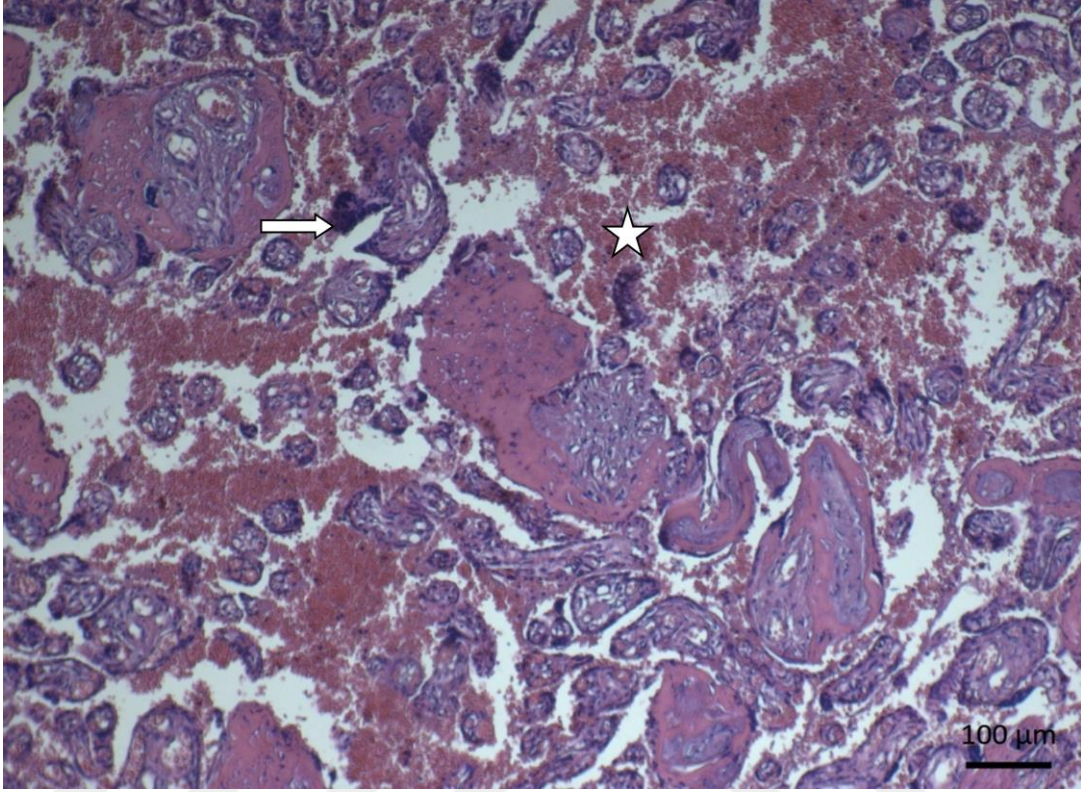
5.1 Histokimyasal bulgular



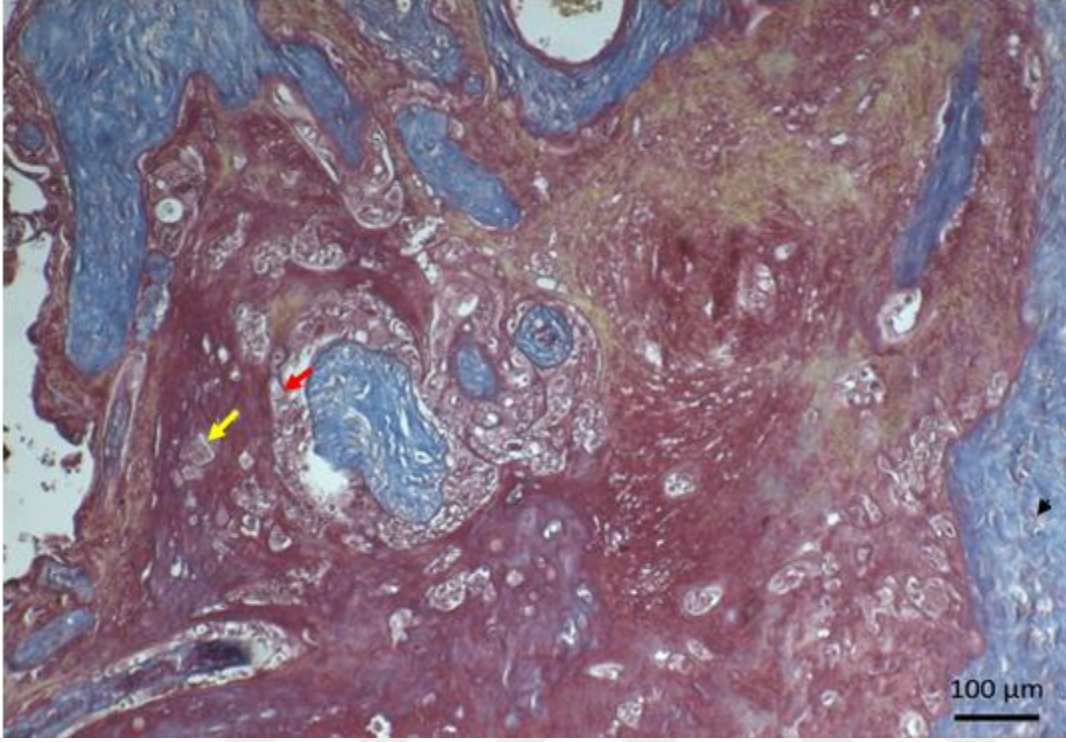
Resim 1: Şiddetli Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Damar lümeninde dilatasyon ve hemoraji, Damar endotel hücrelerinde dejeneratif değişiklik (siyah ok), tunika media tabakasındaki bazı kas hücrelerinde vakuolleşme (sarı ok) gözlemlendi. Hematoksilen-Eozin, Bar 50µm.



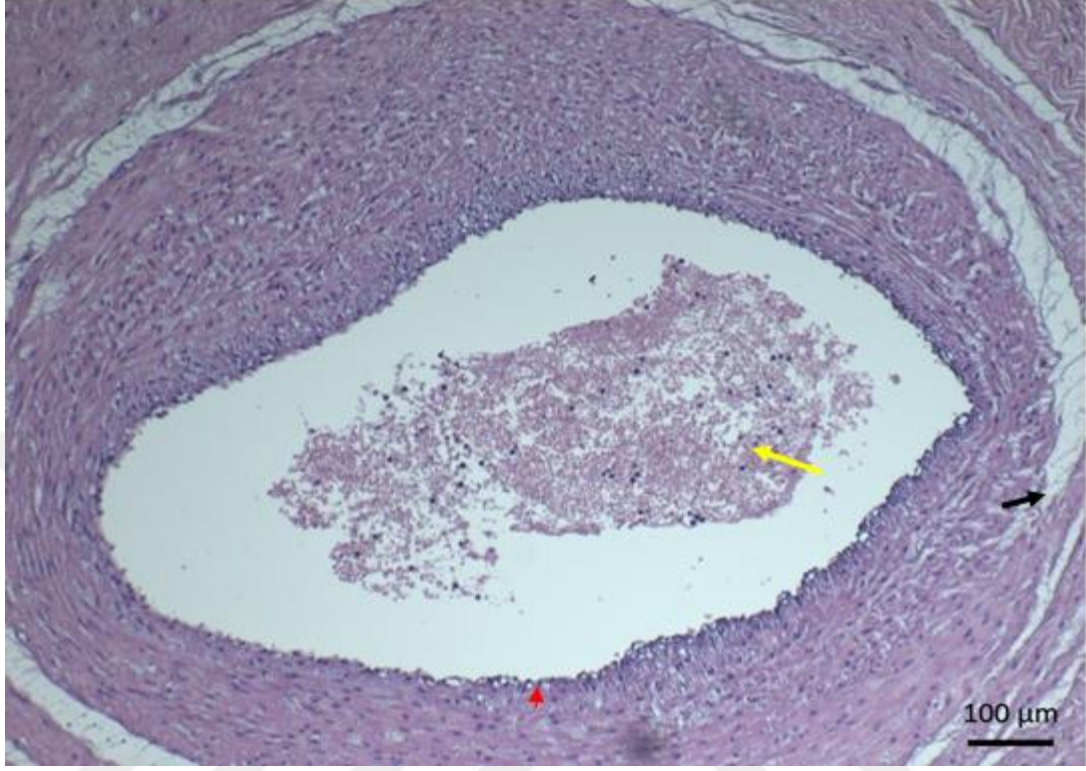
Resim 2: Şiddetli Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Kollojen liflerde düzensiz dağılım, fibroblast hücrelerinde hiperplazi gözlemlendi (sarı ok). Trikrom-Masson Bar 50μm.



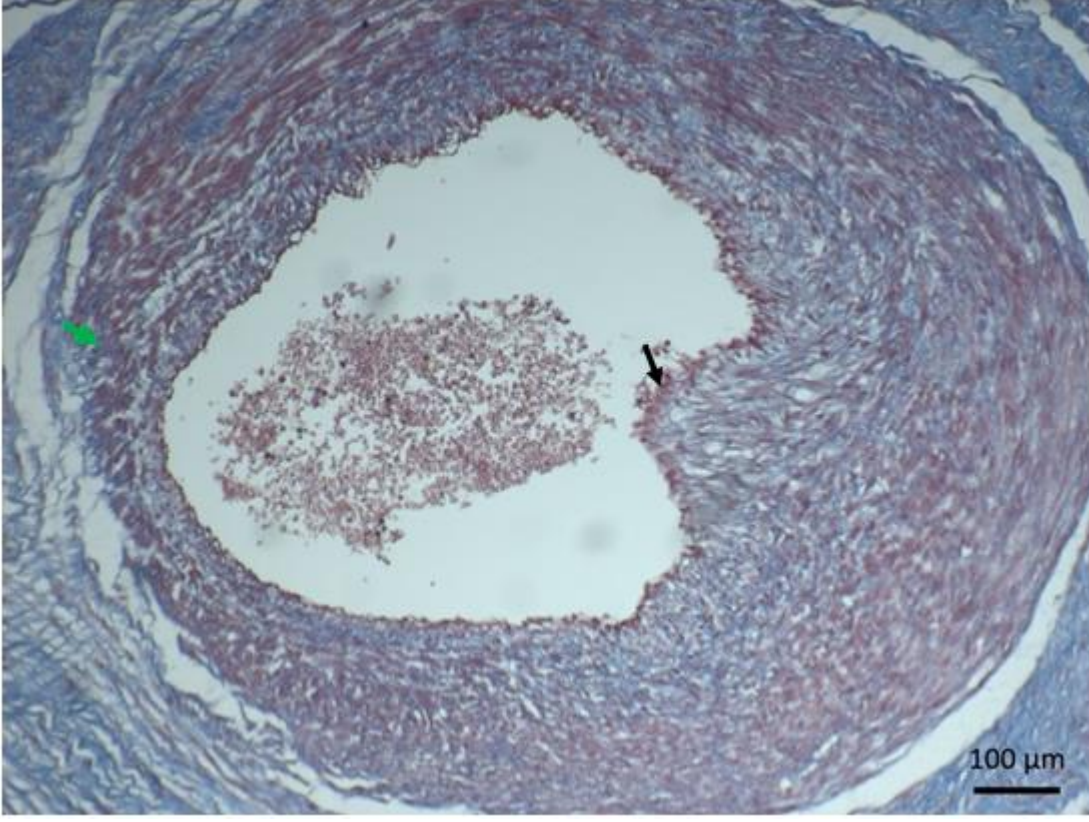
Resim 3: Şiddetli Preeklampsi grubu Koryon villusları: Koryon villuslarında fibrin birikiminde bir artış, sinsisyal düğümlerde genişleme (kalın ok), intervillöz aralıklarda yoğun hemoraji serbest halde dağılmış eritrositler (yıldız) gözlemlendi. Hematoksilen-Eozin Bar 100μm.



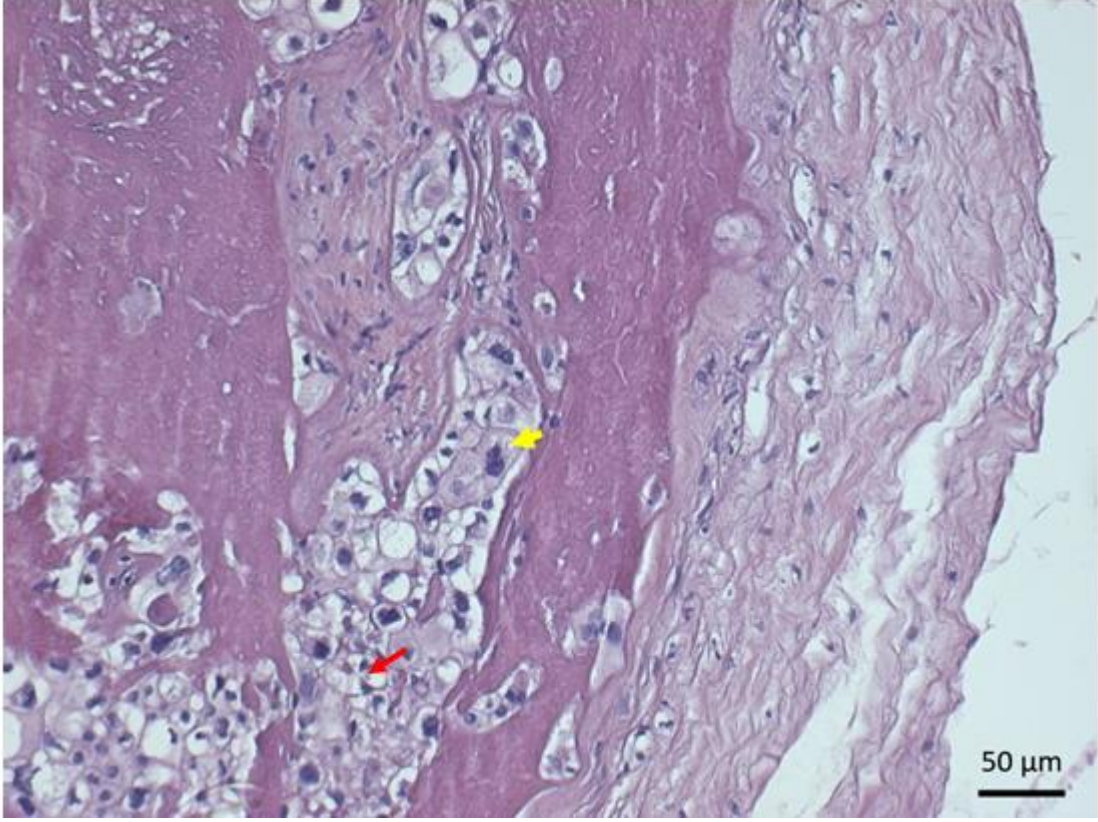
Resim 4: Şiddetli Preeklampsi grubu Maternal plasenta ve Koryon villusları: Kök villusların etrafındaki bağ doku alanında yer yer ödem ve hiyalinize yapılar (kırmızı ok) ve konjesyon alanları (sarı ok) görüldü. Desidual hücrelerde dejeneratif değişiklik ile birlikte nukleuslarda piknosis (siyah ok) görüldü. Trikrom-Masson Bar 100µm.



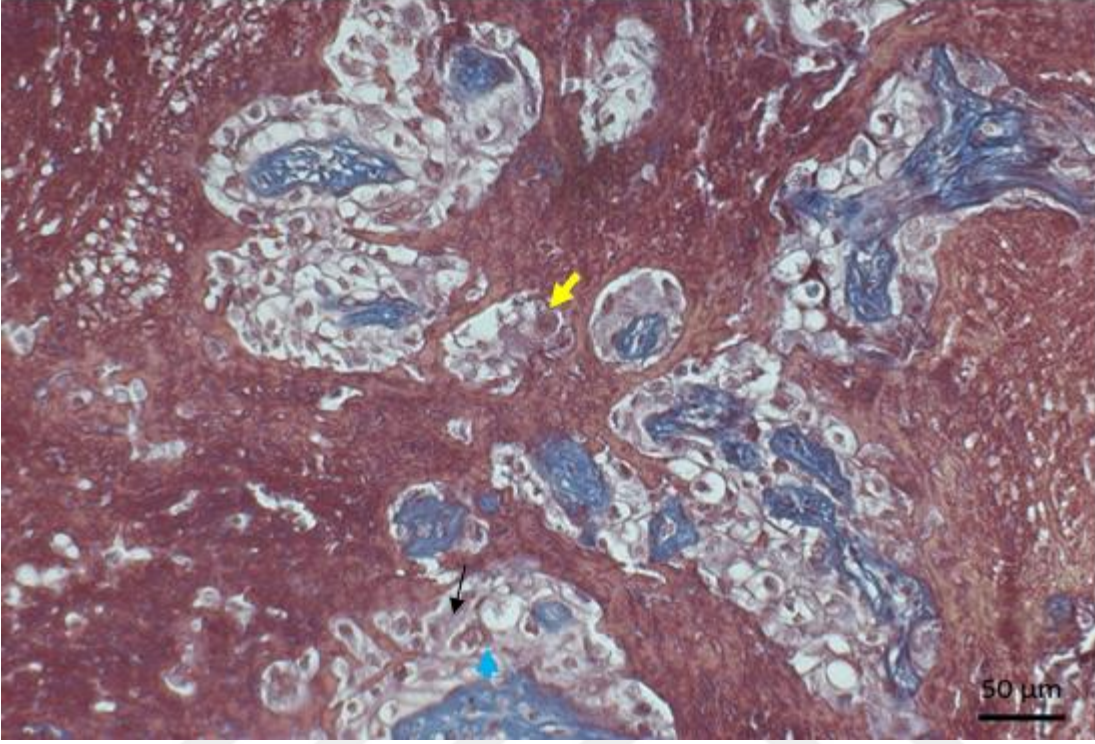
Resim 5: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Damar lümeninde dilatasyon ve konjesyon (sarı ok), damar duvarındaki bazı endotel hücre çekirdeklerinde piknosis (kırmızı ok), tunika media tabakasındaki sirküler kas demetleri arasında ayrılmalar yer yer boşluk (siyah ok) izlendi. Hematoksilen-Eozin Bar 100μm.



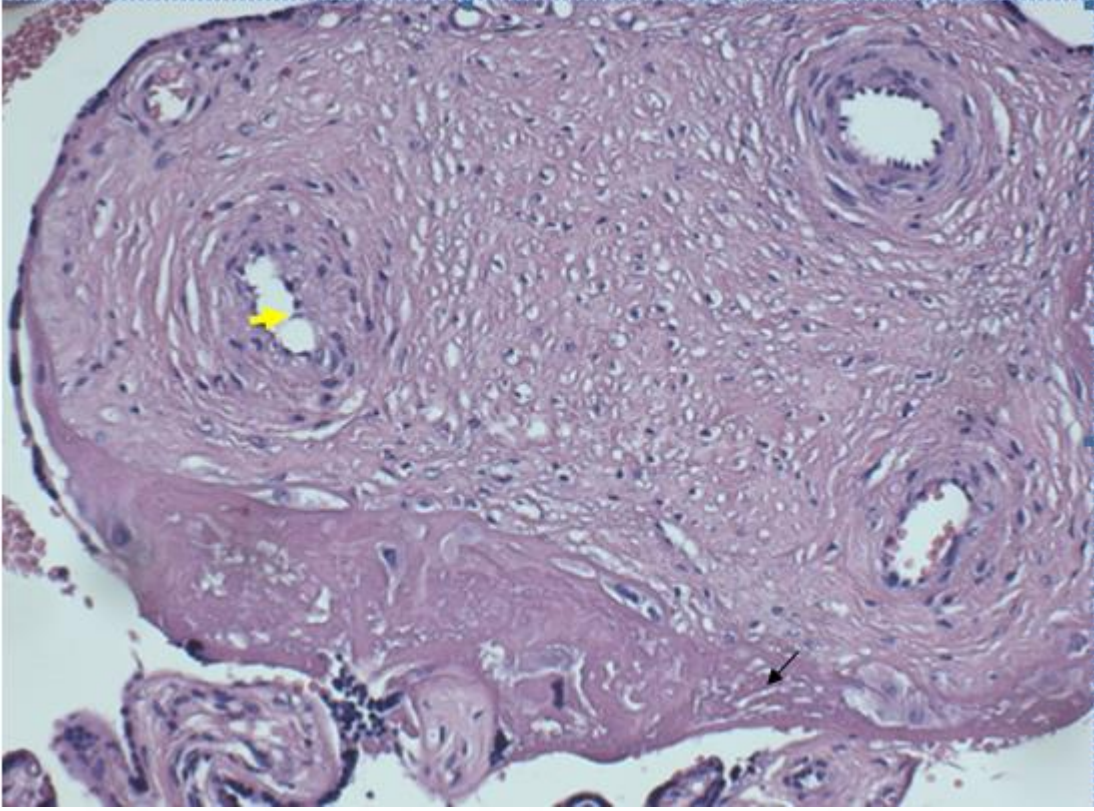
Resim 6: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Bağlantı sapı bölgesi: Umbilikal arter devamı olan arterin duvarındaki endotel hücrelerinde yer yer dejeneratif değişiklik (siyah ok), tunika media tabakasındaki düz kas demetleri arasında bağ doku artışı (yeşil ok) gözlemlendi. Trichrom- Masson Bar 100μm.



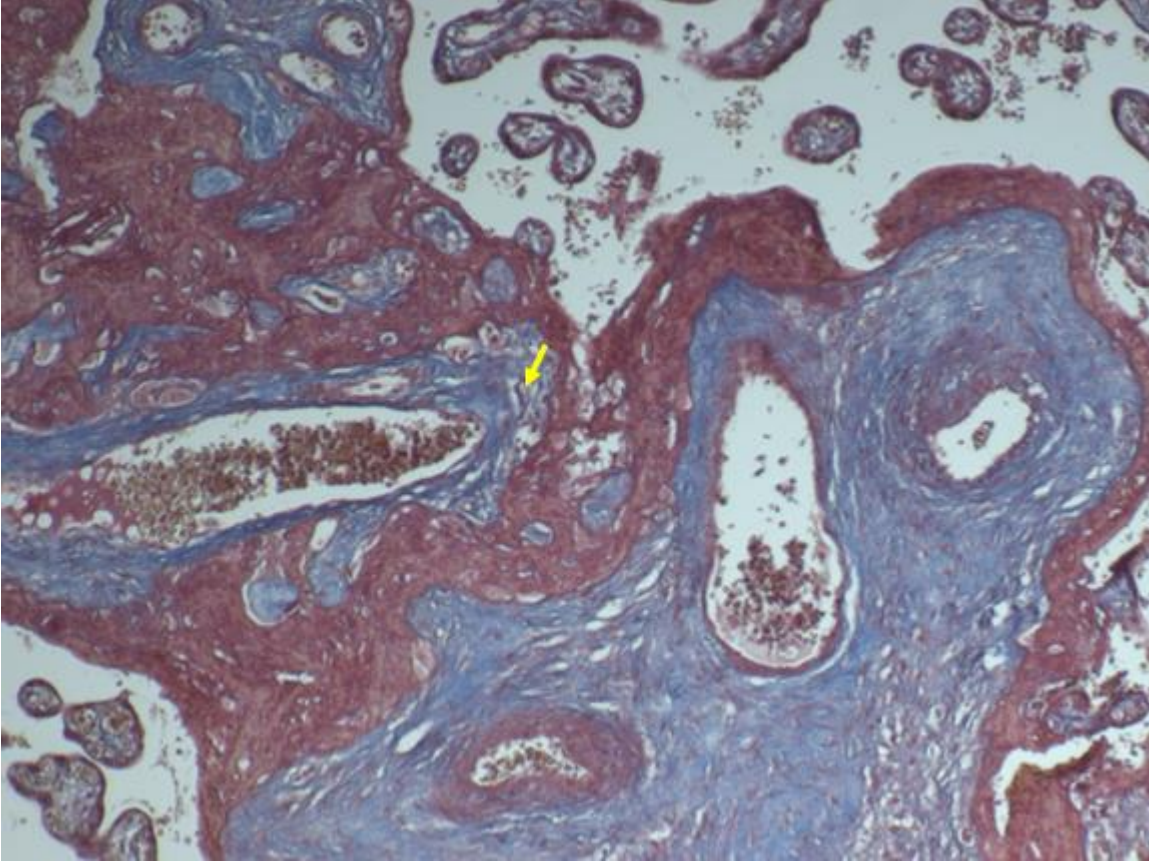
Resim 7: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Maternal plasenta bölgesi: Oval şeklindeki desidual hücrelerinde hipertrofi (sarı ok), Desidual bölgeler dışındaki alanlarda bazı hücrelerin nukleuslarında piknotik değişiklikler (kırmızı ok) görüldü. Hematoksilen-Eozin Bar 50μm.



Resim 8: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu Maternal plasenta bölgesi: Desidua hücrelerinde hipertrofi (sarı ok), nukleuslar kromatin yönünden yoğun olarak görüldü. Desidual alan dışındaki alanda yer yer hiyalinize alanlar (siyah ok) gözlenirken küçük damarlarda konjesyon (mavi ok) gözlemlendi. Trichrom- Masson Bar 50μm.

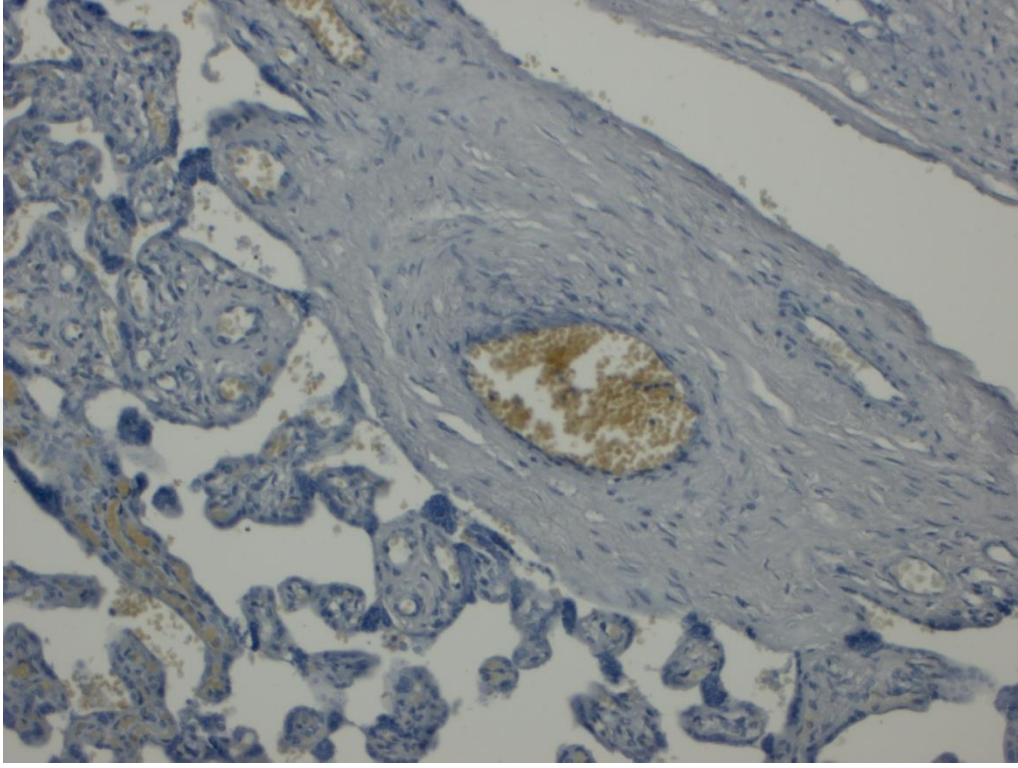


Resim 9: Kontrol grubu: Bağlantı sapı bölgesinde yer alan damarların düzenli olduğu lümen etrafını çevreleyen endotel hücreleri yassı ve lümene doğru hafif çıkıntı yapmış biçimde (sarı ok), tunika media tabakasındaki kas hücrelerinin fusiform biçimde tertiplendiği görüldü. Bağ doku alanlarında hücrelerin diffuz bir şekilde dağıldığı maternal bölgeye doğru lifsel yapıların (siyah ok) yoğunlaştığı görüldü. Desidua hücreleri oval nukleusa sahip homojen görünümlü eozinofilik sitoplazmaya sahip olan kromatinden zengin nukleus yapısında izlendi. Hematoksilen-Eozin Bar 100µm.

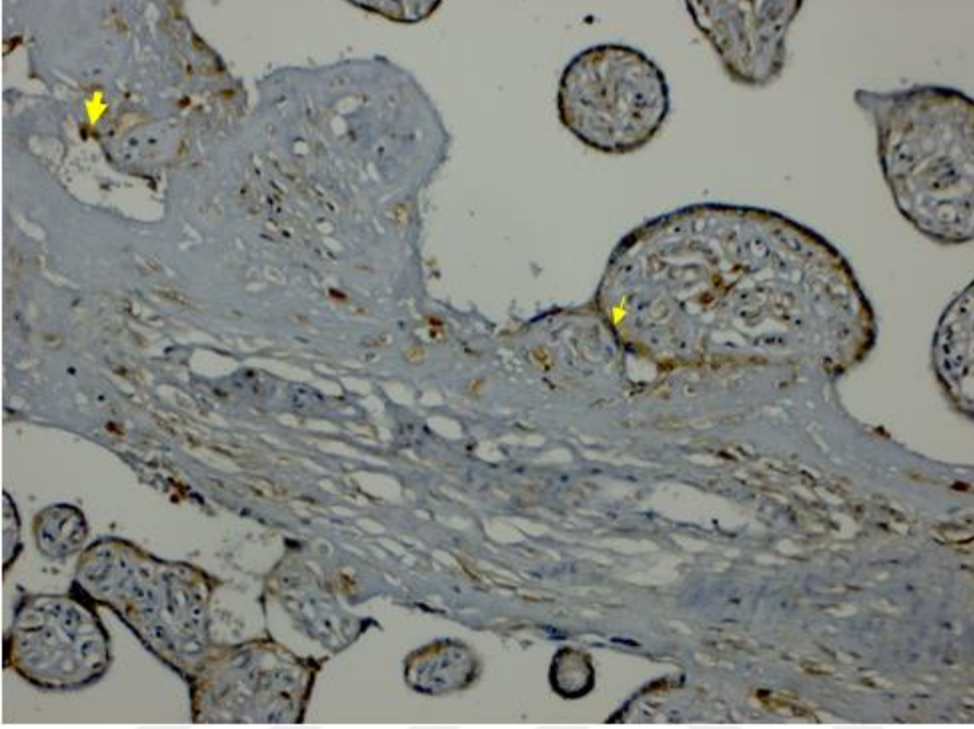


Resim 10: Kontrol grubu: Maternal bölge ve koryon villuslarının bulunduğu bölgede lifsel yapıların yoğun olduğu alanlarda desidua hücrelerinin düzenli olduğu bağ doku alanında kollojen liflerin paralel düzenli tertiplendiği aralarında fibroblast hücrelerinin fusiform şeklinde dağıldığı (sarı ok) küçük kan damarların normal yapıda olduğu gözlemlendi. Küçük koryonik yapıların düzenli ve normal yapıda olduğu görüldü. Trichrom- Masson Bar 50µm.

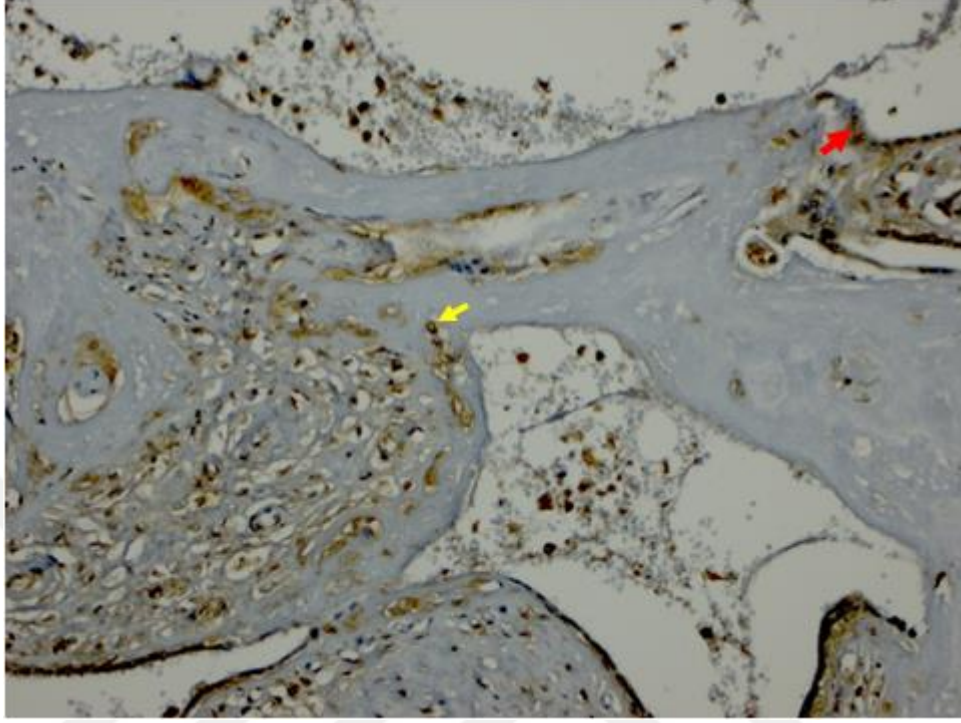
5.2 İmmunohistokimyasal Bulgular



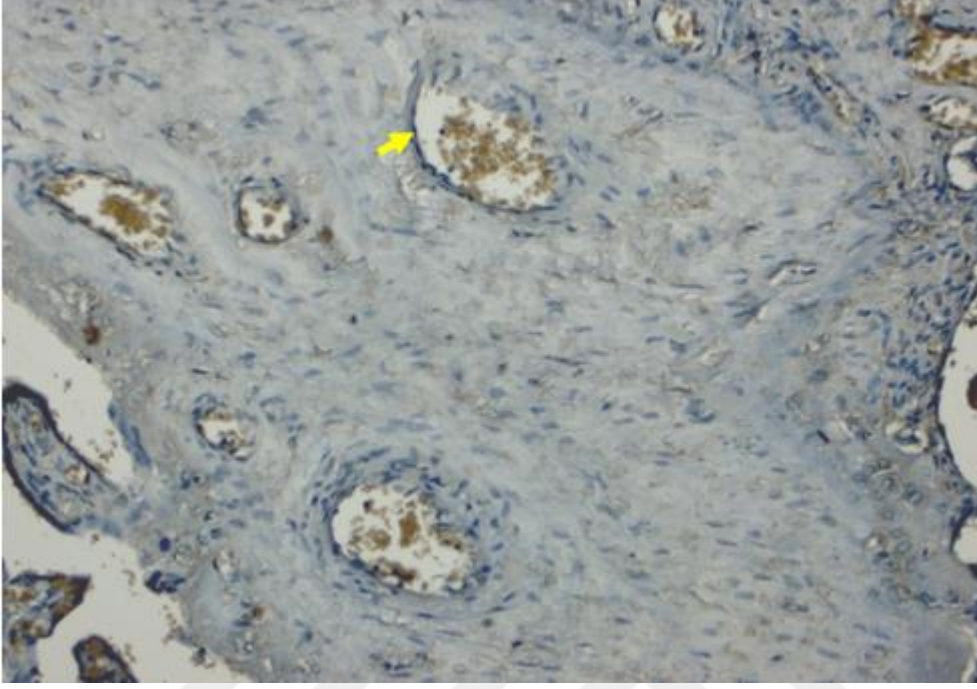
Resim 11: Kontrol grubu: Bağlantı sapı bölgesindeki kan damarları endotel hücrelerinde, damar çevresindeki bağ dokusunda koryon villuslarda Bax ekspresyonu negatif olarak gözlemlendi. Bax immun-boyama Bar 100 μm .



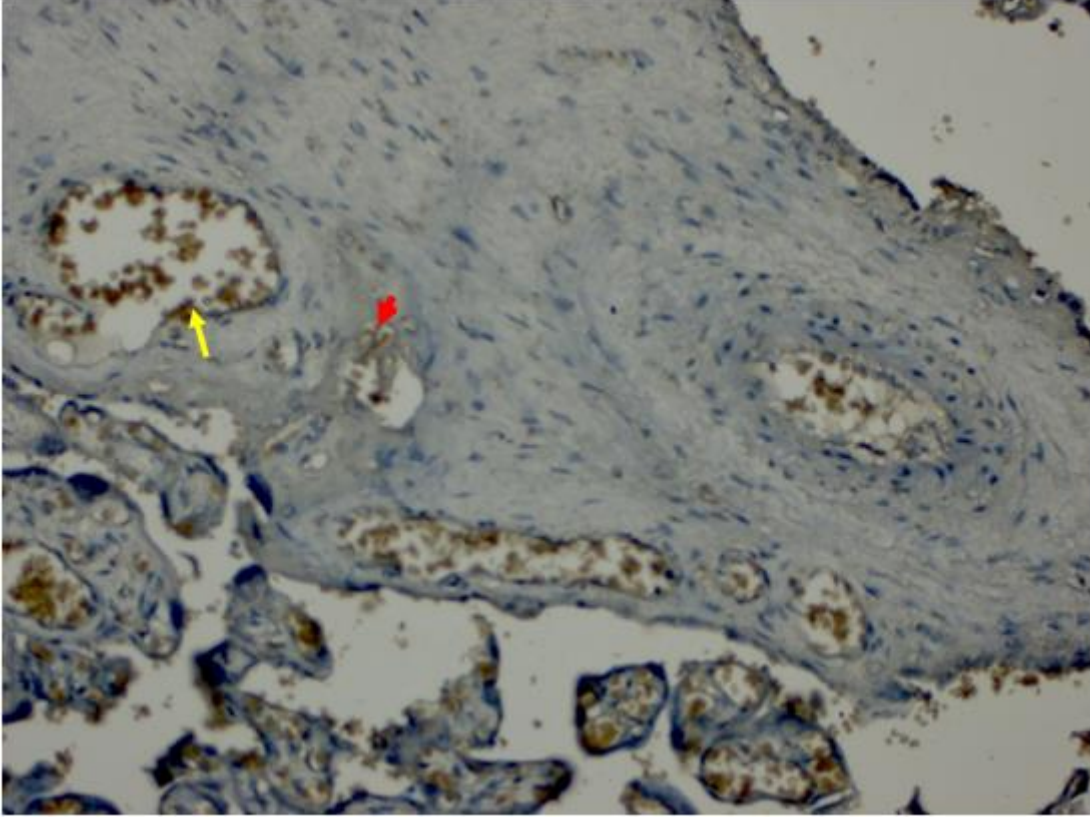
Resim 12: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Maternal bölgede bazı desidua hücrelerinde kök villuslarında sinsisyal düğümlerin olduğu alanlarda, küçük kan damarları endotel hücrelerinde Bax protein ekspresyonu pozitif olarak (sarı ok) görüldü. Bax immunboyama Bar 100 μ m.



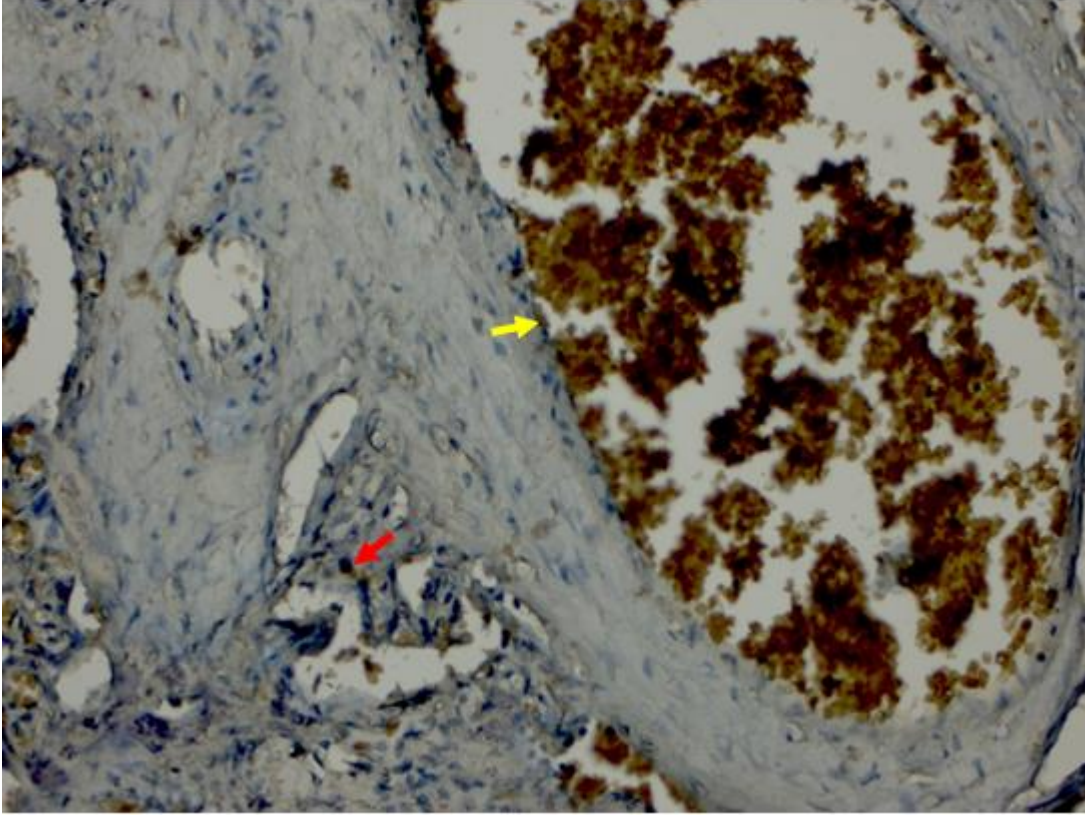
Resim 13: Şiddetli Preeklampsi grubu: Maternal alan içindeki desidua hücrelerinde Bax ekspresyonunda artış (sarı ok), kan damarları endotel hücrelerinde ve damar etrafındaki bağ doku hücrelerinde ve kök villuslarının bulunduğu trofoblast hücrelerinde (kırmızı ok) pozitif Bax ekspresyonu gözlemlendi. Bax immun-boyama Bar 100 µm.



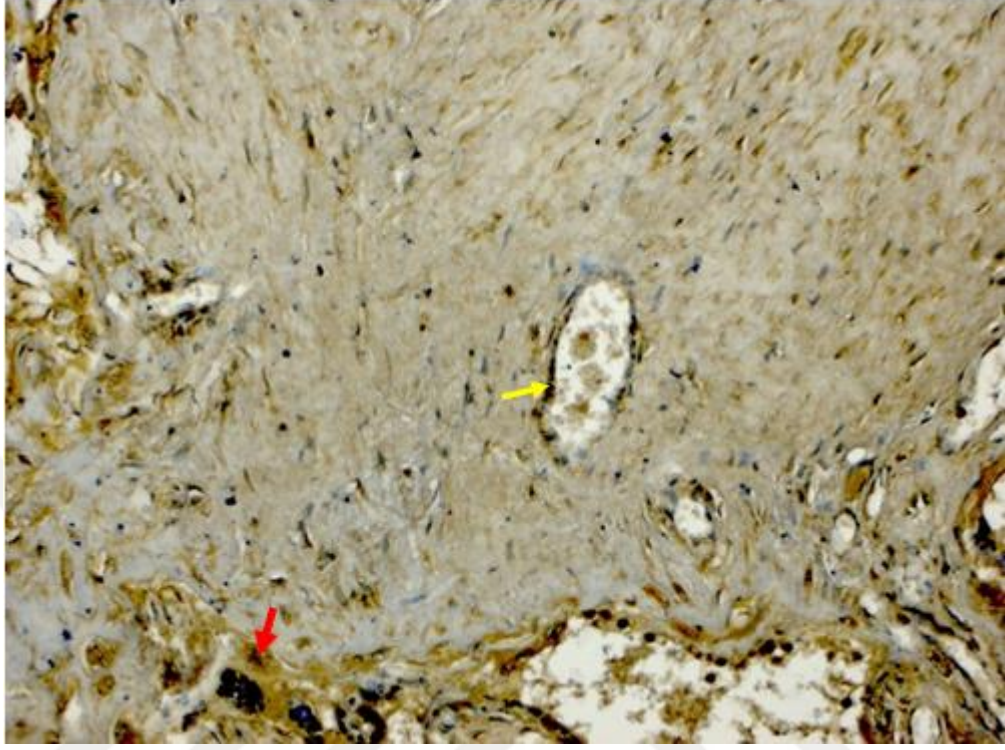
Resim 14: Kontrol grubu: Bağlantı sapı ve maternal alan bölgesinde kan damarlarındaki bazı endotel hücrelerinde Endotelin-1 ekspresyonu pozitif iken genel olarak bakıldığında ekspresyonun negatif olduğu (sarı ok) görüldü. Endotelin-1 immun-boyama Bar 100 μm .



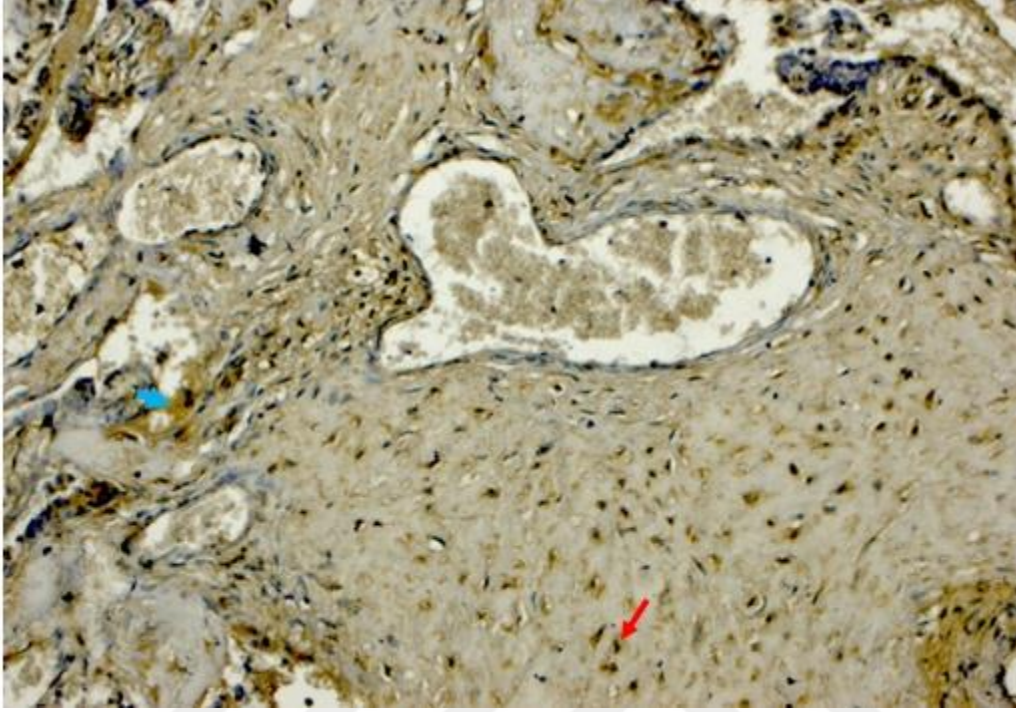
Resim 15: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Dilate kan damarlarındaki endotel hücrelerinde ve koryonik villusların içindeki kan damarı endotel hücrelerinde (sarı ok) ve bazı inflamatuvar hücrelerde Endotelin-1 pozitif ekspresyonu (kırmızı ok) görüldü. Endotelin-1 immun-boyama Bar 100 µm.



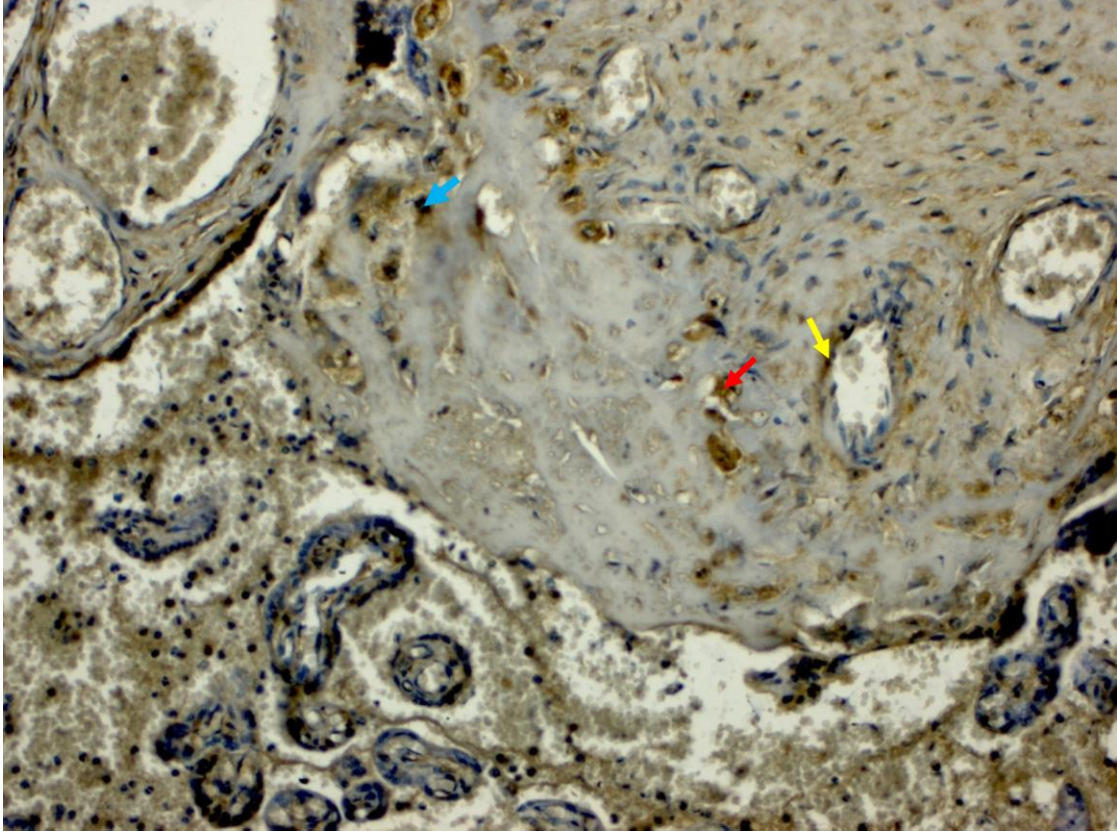
Resim 16: Şiddetli Preeklampsi grubu: Dilate damar lümeni ile birlikte yassılaştırmış endotel hücrelerinde (sarı ok) damar çevresindeki bazı inflamatuvar hücrelerde (kırmızı ok) Endotelin-1 ekspresyonu pozitif olarak gözlendi. Endotelin-1 immun-boyama Bar 100 µm.



Resim 17: Kontrol grubu: Normal plasenta bağlantı sapı-maternal arayüzde desidua hücrelerinde endotel hücrelerinde (sarı ok), damar çevresinde bazı makroj hücrelerinde (kırmızı ok) TNF- α ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi. TNF- α immun-boyama Bar 100 μ m.

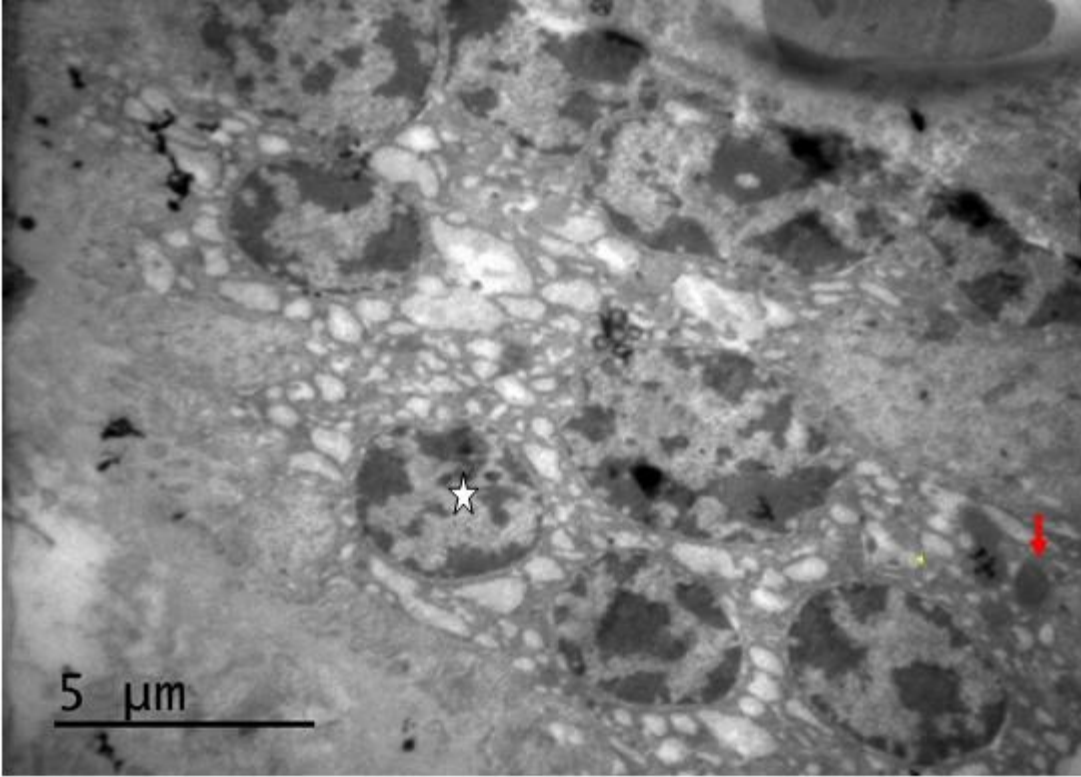


Resim 18: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Bağlantı sapı- Maternal fetal ara yüz bölgesinde damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde (mavi ok), desidual makrofaj hücrelerinde (kırmızı ok) TNF- α ekspresyonu pozitif reaksiyon gösterdi. TNF- α immun-boyama Bar 100 μ m.

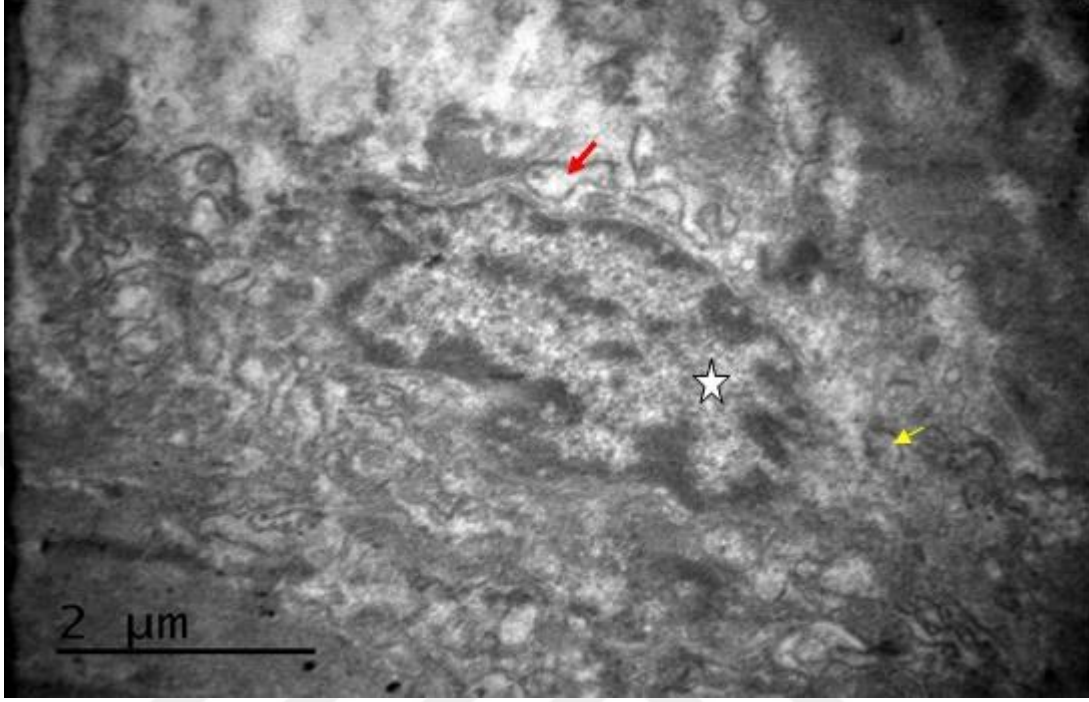


Resim 19: Şiddetli Preeklampsi grubu: Maternal –fetal arayüz bölgesinde Desidual makrofaj hücrelerinde yoğun TNF- α ekspresyonu (mavi ok), ayrıca koryon villuslarının arasındaki intervillöz boşluklardaki inflamatuvar hücrelerde (kırmızı ok), damar endotel hücrelerinde (sarı ok) TNF- α ekspresyonunda artış gözlendi. TNF- α immun-boyama Bar 100 μ m.

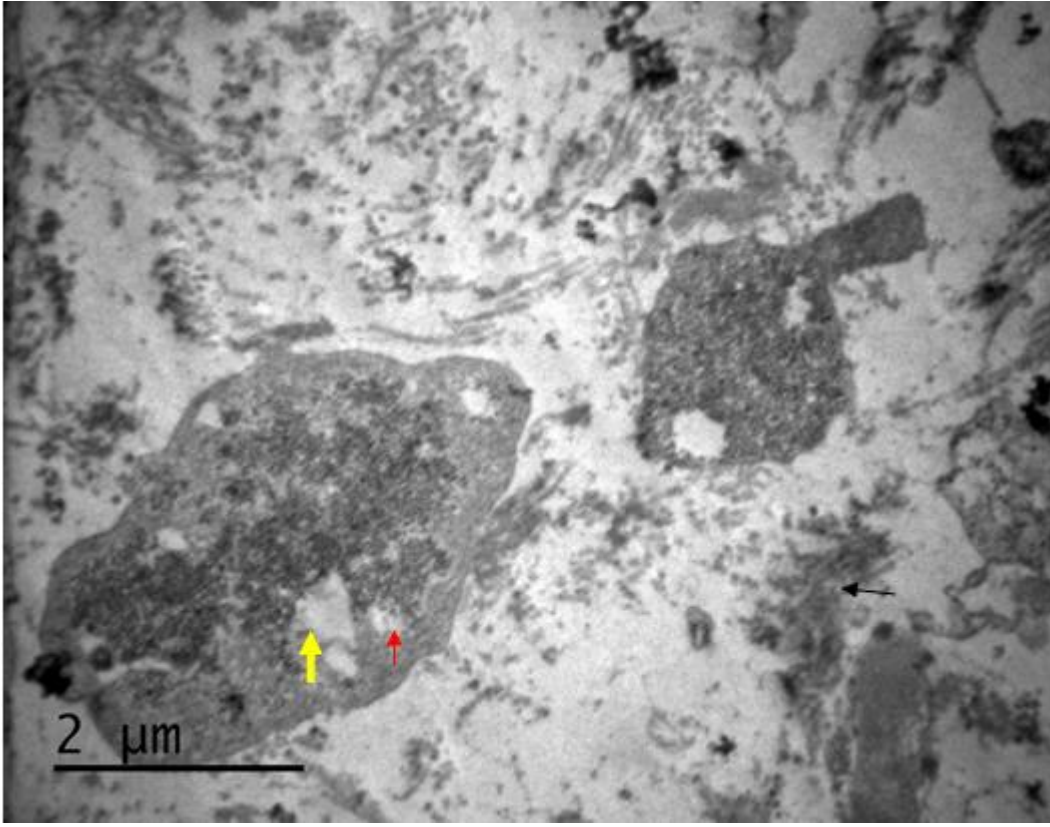
5.3 Elektron Mikroskopik Bulgular



Resim 20: Kontrol grubu: Desidual hücreler büyük heterokromatin nükleuslara sahip (yıldız), sitoplazmik vakuoller, lipid damlacıkları (sarı ok) ve bazı alanlarda glikojen granülleri (kırmızı ok) gözlemlendi. Kurşun sitrat-Uranil asetat boyama Bar 5µm.



Resim 21: Şiddetli olmayan Preeklampsi grubu: Desidua hücrelerindeki Heterokromatin nukleusta küçülme (yıldız), mitokondrilerde dejenerasyon (sarı ok), endoplazmik retikulumda dilatasyon (kırmızı ok) gözlemlendi. Kurşun sitrat-Uranil asetat boyama Bar 2 μ m.



Resim 22: Şiddetli Preeklampsi grubu: Desidua hücrelerindeki nukleusta piknosis ve diffuz kromatin dağılımı, endoplazmik retikulum sisternalarında aşırı genişleme (sarı ok), mitokondrilerde dejenerasyon (kırmızı ok), desidua hücreleri dışındaki bağ dokusunda kollojen liflerin yapısında bozulma (siyah ok) izlendi. Kurşun sitrat-Uranil asetat boyama Bar 2 μ m.

6 TARTIŞMA

Preeklampside (PE) plasental kan akımının azalmasının plasentada hipoksiye yol açtığı, bununla birlikte, kan akışının veya kronik hipoksinin kendi başına azalmasının PE'de görülen plasental lezyonların doğrudan sebebi olmadığına, ancak katkıda bulunan bir faktör olabileceğine inanılmaktadır. Bu nedenle lezyonların, reaktif oksijen türleri (ROS) gibi serbest radikallerin neden olduğu iskemi-reperfüzyon veya hipoksi-reoksijenasyon (HR) tipi yaralanmalara bağlı olabileceği varsayılmıştır (52).

Normal gebelikte, uteroplasental spiral arterleri istilacı trofoblastik hücreler sararak invaze eder ve tunika medyasında düz kas hücre sayısı azalarak, kas-elastik dokunun yerini kalın bir fibrinoid malzeme tabakası alır. Böylece uteroplasental spiral arterler yapısal modifikasyona uğrar. Etkilenen damarlar ilerleyici vazodilatasyon geçirir. Bu durum spiral arterlerin fizyolojik değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Bu değişiklikler plasental yatağın düşük vasküler direncinden sorumludur ve intervillöz boşluğa kan akışında büyük bir artış sağlar (53). Preeklampside, endovasküler trofoblast myometriyumu istila etmez ve fizyolojik değişiklikler desidual segmente hapsedilir. Bu nedenle plasenta yatağındaki spiral arterler normal gebeliğe göre daha az dilate olur ve vazomotor etkilere cevap vermeye devam ederler. Bozulmuş intervillöz kan akımı özellikle gebeliğin ikinci yarısında yetersiz perfüzyon ve plasenta iskemisi ile sonuçlanır (54).

İnflamasyon ve oksidatif stres, preeklampsi patofizyolojisinin önemli bileşenleridir. Bazı yazarlar, şiddetli preeklampside hem spiral arterlerde hem de myometriyumda trofoblast istilasının derecesinde azalma bulmuşlardır. Ayrıca zayıf trofoblast invazyonu ve uterin spiral arterlerin yeniden şekillenmesinde, hipoperfüzyon, hipoksi, reperfüzyon hasarı ve oksidatif stresin gebeliğin ikinci yarısında villöz ağacın kötü gelişimine neden olduğu ileri sürülmüştür (4). Bozulmuş uteroplasental kan akımı vakalarında hipoksik oluşum, yüzeysel, sinsisyotrofoblastik tabakanın nekrozuna neden olur (5).

Stevens D.U. ve arkadaşları preklamptik hastalarda maternal bölgede desidual tabakada vaskülerizasyon patolojisinde önemli değişiklikler bulmuşlardır. Bulgular değerlendirildiğinde damarlarda fibrinoid nekrozis, damar çevresindeki düz kas hücrelerinde belirgin kayıp ve hücre infiltrasyonlarında artış bulunduğunu göstermişlerdir. Bu gelişen olumsuzluğun preeklampsi şiddetine bağlı olarak gelişebileceğini, maternal ve fetal ara yüzdeki trofoblastlardan oksijen geçişi sırasında oluşan hipoksiden kaynaklı olabileceğini düşünmüşlerdir (55).

Akhlaq ve arkadaşları preeklampsi hastalarında yaptıkları histopatolojik değerlendirmede preeklampsi şiddetine bağlı olarak bağlantı sapı bölgesinde, maternal-fötal bölgede düz kaslarda hipertrofi, distal villuslarda hiperplazi, sinsityal düğümlerde artış olduğunu, desidual hücrelerde hipertrofi, embriyonal bağ dokuda mononükleer hücre infiltrasyonunda belirgin bir artışın olduğunu ve koryonik villusların sinsisyal bölgelerinde fibrin birikiminin olduğunu tespit etmişlerdir (56).

Çalışmamızın histopatolojik değerlendirilmesinde; şiddetli preeklampside koryon villuslarında fibrin birikiminde bir artış, sinsisyal düğümlerde genişleme, kök villusların etrafındaki bağ doku alanında yer yer ödem ve hyalinize yapılar ve konjesyon alanları ayrıca desidual hücrelerde dejeneratif değişiklik ile birlikte nukleuslarda piknosis görüldü (Resim 2, 3, 4)

Şiddetli olmayan preeklampsi grubunda damar lümeninde dilatasyon ve hemoraji, damar duvarındaki bazı endotel hücre çekirdeklerinde piknosis (Resim-5), umbilikal arter devamı olan arterin duvarındaki endotel hücrelerinde yer yer dejeneratif değişiklikler (Resim-6), oval şeklindeki desidual hücrelerinde hipertrofi, desidual bölgeler dışındaki alanlarda bazı hücrelerin çekirdeklerinde piknotik değişiklikler görüldü (Resim-7).

Endothelin-1 (ET-1) fetoplasental damarların daralmasında rol aldığı ve plasenta vasküler endoteli boyunca dağıldığı belirtilmiştir (57). ET-1'in aşırı ekspresyonunun, fetoplasental damarların aşırı daralması ile ilişkili hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülmüştür (58). Barros ve arkadaşları, hem normal hem de preeklamptik gebeliğin insan plasentasında ET-1 ekspresyon lokalizasyonunu karşılaştırmıştır (59). Kan

damarlarının endotelinde ET-1 lokalizasyonu tespit etmişlerdir. Gebelik haftası 7, 9, 12, 16, 19, 22, 29 ila 36 ve 38 ila 40 haftalar dahil olmak üzere, incelenen tüm gestasyonel yaşlardan normal plasental villilerde ET-1 immünoreaktivitesi bulunmuştur. Tüm gebelik periyotlarında, birinci ve ikinci trimester, üçüncü trimester plasentalarında, koryonik villusun sinsityotrofoblast tabakasında ve fetal damarların endotelinde ET-1 yoğun dağılımı izlenmiştir. Ayrıca birinci ve ikinci trimester plasentalarında ET-1 'in villöz sitotrofoblastlarda da ifade edildiği belirtilmiştir. Preeklampitik gebelerde ET-1 ekspresyonu, 33. gebelik haftasından sonra terminal villusundaki bazı sinsiyotrofoblast dokularında en yoğun olarak görülmüştür. Preeklampitik gebeliğin 35 ve 36. gebelik haftaları arasındaki plasentalarda, fetal damarların endotelinde ve sinsiyotrofoblastta güçlü ET-1 ekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir. Gebelik yaşından bağımsız olarak preeklampitik plasentaların bazal ve koryonik plaklarının ekstrasvillöz sitotrofoblastında da ET-1 gözlemlendiği rapor edilmiştir (59).

Preeklampsinin iki aşaması vardır. Birincisinde, vasküler yeniden şekillenmenin bozulması plasental hipoksiye yol açar ve bu da çeşitli faktörlerin salınmasına neden olur (60, 61). Faktörlerin salınması, ET-1 gibi vazokonstriktörlerin ön plana çıktığı (60) damar cevap dengesizliği ile sonuçlanan bir probleme yol açtığı düşünülür. 2. evrede vazoaktif faktörlerin salınımının maternal endotel disfonksiyonunun meydana gelmesine neden olduğu görülmüştür (60, 61).

Çalışmamızda şiddetli olmayan preeklampsi grubunda maternal bölgede yer alan damarların ve koryon villuslarındaki damarların endotel hücrelerinde ET-1 ekspresyonu pozitif reaksiyon göstermiştir (Resim15). Şiddetli preeklampsi grubunda damar duvarındaki endotel hücrelerinde ET-1 pozitif ekspresyonun belirgin olduğu görülmüştür (Resim16).

Plasental trofoblastik hücreler ve fetoplazental makrofajlar normal olarak endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonuna yol açan TNF- α ve interlekin-1 (IL- 1) üretirler. Hipoksiye yanıt olarak plasentalın aşırı ürettiği inflamatuvar sitokinlerin daha sonra plazma seviyelerinin artmasına ve preeklampside endotel aktivasyonu ve disfonksiyonuna neden olabileceği belirtilmiştir (62).

TNF- α , sitotrofoblast (63), desidual hücreler olmak üzere maternal-fetal arayüzdeki çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. NK hücreleri (63) ve desidual makrofajların, normal plasantasyonda TNF- α ile fizyolojik olarak önemli bir görev yaptığı belirtilmiştir.

Bazı araştırmacılar TNF- α 'nın rolünü açıklamak için preeklampsili gebe kadınlar ile normal gebe kadınlardaki plasenta dokuları, maternal serum, amniyotik sıvılarını birinci, üçüncü trimester aşamalarında karşılaştırmışlardır. TNF- α 'nın preeklampitik hastaların serum, amniyotik sıvı ve plasentalardaki düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (64, 65).

Sitotrofoblast invazyonu ve bunun sonucu olarak spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, normal gebeliğin ikinci trimesterinde tamamlanan ve başarılı bir gebelik sonucu için gerekli şartlardır. Spiral arter yeniden modelleme işlemi sırasında spiral arterlerden vasküler düz kas hücrelerinin apoptotik olarak uzaklaştırılması, TNF- α ile ilgili apoptosis indükleyici ligandına (TRAIL) bağlıdır (66).

Basu Jayasri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, normal gebeliğin ikinci trimesterinde trofoblast hücrelerinde TNF- α protein ekspresyonundaki artışın başarısız olmasının spiral arterlerin yeniden şekillenme sürecini değiştirdiğini veya bozduğunu, plasental anjiyogenik-antianjiyojenik dengeyi engellediğini ve sinsiyotrofoblast stresini indükleyebileceğini belirtmişlerdir (67).

Gestasyonel diabetes, şiddetli olmayan preeklampsi, şiddetli preeklampsi gibi riskli gebeliklerde yüksek TNF- α düzeyleri sonrasındaki migrasyon aktivitesinin, sinsisyal düğümdeki artışın ve endokrin fonksiyonların trofoblast biyolojisini etkilediği öne sürülmüştür (68, 69).

Çalışmamızın şiddetli olmayan preeklampsi grubunda maternal-fetal arayüz bölgesinde damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerde, desidual hücrelerde makrofaj hücrelerinde TNF- α ekspresyonunda pozitif reaksiyon görülmüştür (Resim18). Şiddetli preeklampsi grubunda ise maternal-fetal arayüz bölgesinde desidual makrofaj hücrelerinde yoğun TNF- α ekspresyonu, ayrıca koryon villuslarının arasındaki intervillöz boşlukların içinde yer alan inflamatuvar hücrelerde ve damar endotel hücrelerinde TNF- α ekspresyonunda artış gözlenmiştir (Resim19).

Preeklampsi ile normal gebelik arasındaki en önemli fark, normal gebeliklerde sitotrofoblastların spiral arterleri hem desidual bölümlerde hem de myometriuma invaze edip damar direncini düşürerek uteroplental kanlanmayı arttırmasına rağmen preeklampside sitotrofoblastların sadece desidual bölümdeki spiral arterleri invaze etmesi ve myometriuma penetre olamamaları, damarların yeniden şekillenmesinde farklılıkların bulunması ve hipoperfüzyona yol açması olarak tarif edilmiştir. Preeklampside plasentanın bir çok bölgesinde spiral arter invazyonunun tamamlanmamış olduğu ve endovasküler sitotrofoblastların oldukça az olduğu bildirilmiştir. Normal gebe plasentasında sitotrofoblastların olağan invazyonu sonucu vasküler endotel ve düz kaslarında immunolojik, metabolik ve yapısal bir çok faktör devreye girerek apoptozun önlenmesine katkıda bulunur (70).

Çeşitli çalışmalar, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı ve diyabet gibi bazı patolojilerle komplike olan gebeliklerde apoptozun arttığını göstermiştir (71-73). Nekrotik dokular, apoptotik dokudan farklı olarak, endotel hücreleri tarafından alındığında bir inflamatuvar yanıt oluşturarak preeklampsinin patofizyolojisine katkıda bulunurlar (74, 75). Bu koşullar plasental patolojinin gelişmesinde apoptozun rolünü açıklayamamaktadır. Gebelikle ilişkili bozukluklardan özellikle preeklampside, plasentaların değişmiş hücre kinetiği sergilediği teorisi, tüm plasental bölmelerde, Bax ifadesinin artışının bulguları ile teyit edilmektedir (76). Hem intrauterinal büyüme kısıtlılığı hem de preeklampsi sonucu oluşan apoptotik gelişimin sitotrofoblastların geri dönüşümünü bozabildiği, özellikle artan sitotrofoblast proliferasyonundan başlayarak, sinsityotrofoblast hücrelerinde artmış apoptoz süreçlerine neden olabildiği bildirilmiştir (72). Bcl-2 ailesinin proapoptotik üyelerinden biri olan Bax, birinci ve üçüncü trimesterde villuslar içindeki trofoblastta bulunur. Birinci trimesterde, sitotrofoblastın sitoplazmalarına lokalizedir, ancak üçüncü trimesterde sinsityotrofoblastta eksprese edilir (77-79). Bazı yazarlar Bax'ın ekspresyonunun sıklıkla fibrinoid birikimlerinde ve sinsityal düğümler ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (80, 81). Ancak başka bir çalışmada preeklampitik plasenta ve kontrol grupları arasında fibrinoid birikimlerinde ve sinsisyal düğümlerde Bax ekspresyonu arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir (82).

Çalışmamızda şiddetli olmayan preeklampside maternal bölgede bazı desidua hücrelerinde, kök villuslarında, sinsisyal düğümlerin olduğu alanlarda, küçük kan damarları endotel hücrelerinde Bax protein ekspresyonu pozitif olarak görüldü. Şiddetli preeklampside de maternal alan içindeki desidua hücrelerinde Bax ekspresyonunda artış, kan damarları endotel hücrelerinde ve damar etrafındaki bağ doku hücrelerinde ve kök villuslarının bulunduğu trofoblast hücrelerinde pozitif Bax ekspresyonu gözlemlendi.

Ultrastrüktürel incelemede, şiddetli olmayan preeklampside desidua hücrelerindeki heterokromatin nükleusta küçülme, mitokondrilerde dejenerasyon, endoplazmik retikulumda dilatasyon görülürken, şiddetli preeklampside desidua hücrelerindeki nükleusta piknosis ve diffuz kromatin dağılımı, endoplazmik retikulum sisternalarında aşırı genişleme, mitokondrilerde dejenerasyon, desidua hücreleri dışındaki bağ dokusunda kollojen liflerin yapısında bozulma görülmüştür.

7 SONUÇ

Preeklampsinin şiddetine göre histopatolojik bulgular çok farklı olabilir ve genellikle anormal vaskularizasyon, anormal yeniden şekillenme ve bozulmuş uteroplasental kan akımını işaret eder. Kalınlaşmış sitotrofoblastik tabaka, çok sayıda sinsisyal düğümler, fibrin oluşumu önemli sayılacak bulgular arasındadır. Hipoksiye bağlı damarlarda oluşan değişikliğe bağlı olarak inflamasyonda artış ve desidual hücrelerde düzensiz farklılaşma, ayrıca desidual hücrelerde organel yapılarında oluşan değişiklikler desidua hücrelerinde apoptotik değişime neden olmaktadır.

ET-1'in, PE gelişim evreleri sırasında vasküler homeostazın bozulmasında anahtar rol oynayabileceği ayrıca oksijen yetersizliğine bağlı sitotrofoblast farklılaşmasının düzenlenmesini etkileyebileceği ve yeniden yapılanma sürecini engelleyebileceği düşünülmüştür. Preeklampsinin şiddetine paralel olarak sinsisyal düğümlerde, desidual makrofaj hücrelerinde TNF- α düzeylerinin artışının hipoksi nedeniyle artan inflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir.

Plasentanın trofoblast hücreleri, hücre ölüm sinyalinin artışı için önemli bir model oluşturmaktadır. Çünkü sinsityotrofoblast hücreleri gerçek bir sinsityum yapısında olup hücre kaynaşmasının en önemli örneğini teşkil etmektedir. Trofoblast apoptozunun anlaşılmasının, gebelik patolojisine ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmalar sitotrofoblastlarda Bax ekspresyonunun apoptotik kontrole katkıda bulunabileceğini önermektedir. Bununla birlikte, sinsityotrofoblast Bax ekspresyonunun olmaması, Bcl-2 ailesinin diğer ölüm destekleyici proteinlerinin, sinsityumdaki apoptozun düzenlenmesinde önem taşıdığını düşündürmektedir.

8 KAYNAKLAR

1. American College of, O., Gynecologists, and P. Task Force on Hypertension in Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(5): p. 1122-31.
2. Kawanabe, Y. and S.M. Nauli, Endothelin. *Cell Mol Life Sci*, 2011. 68(2): p. 195-203.
3. Hayashi, K.G., M. Hosoe, and T. Takahashi, Placental expression and localization of endothelin-1 system and nitric oxide synthases during bovine pregnancy. *Anim Reprod Sci*, 2012. 134(3-4): p. 150-7.
4. Bauer, S., et al., Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(2): p. 812-22.
5. Baud, V. and M. Karin, Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol*, 2001. 11(9): p. 372-7.
6. Haider, S. and M. Knofler, Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*, 2009. 30(2): p. 111-23.
7. Gupta, S., A decision between life and death during TNF-alpha-induced signaling. *J Clin Immunol*, 2002. 22(4): p. 185-94.

8. Allaire, A.D., et al., Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2000. 96(2): p. 271-6.
9. Hung, T.H., et al., Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. *Placenta*, 2008. 29(7): p. 565-83.
10. van Herendael, B.J., C. Oberti, and I. Brosens, Microanatomy of the human amniotic membranes. A light microscopic, transmission, and scanning electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1978. 131(8): p. 872-80.
11. Benirschke, K. and P. Kaufman, *Pathology of the Human Placenta*. 2000. 499-529.
12. Cunningham, F.G.W., J Whitridge (John Whitridge)1866-1931*Obstetrics*., Williams obstetrics. 21st ed. / [edited by] F. Gary Cunningham ... [et al.]. ed. 2001, New York McGraw-Hill.
13. A., Ş., Genel Özel İnsan Embriyolojisi. 3rd ed. 1998. 620.
14. Hanley, M.L., et al., Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. *Obstet Gynecol*, 2002. 99(3): p. 477-82.
15. P., B., Some Observations on the Epithelial Covering of The Umbilical Cord. *J. Anat.*, 1957. 91: p. 611-616.
16. Ott, W.J., Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. 168(6 Pt 1): p. 1710-5; discussion 1715-7.
17. Bassett, J.M., Current perspectives on placental development and its integration with fetal growth. *Proc Nutr Soc*, 1991. 50(2): p. 311-9.
18. Gibson, A.A.M., J.S. Wigglesworth, and D.B. Singer, Rushton DI. Pathology of the placenta In: Wigglesworth JS., Singer DB, Eds, in *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. 1992. p. 277-278.
19. Robinson, L.K., K.L. Jones, and K. Benirschke, The nature of structural defects associated with velamentous and marginal insertion of the umbilical cord. *Am J Obstet Gynecol*, 1983. 146(2): p. 191-3.
20. Schneider, H., Placental transport function. *Reprod Fertil Dev*, 1991. 3(4): p. 345-53.

21. Demir, R., et al., Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat (Basel)*, 1989. 136(3): p. 190-203.
22. Jaffe, R., E. Jauniaux, and J. Hustin, Maternal circulation in the first-trimester human placenta--myth or reality? *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 176(3): p. 695-705.
23. Fox, H., Current topic: trophoblastic pathology. *Placenta*, 1991. 12(5): p. 479-86.
24. Vince, G., The Thomas G. Wegmann Memorial Symposium on Reproductive Immunology. Banff, Alberta, Canada, 12 September 1996. *Placenta*, 1997. 18(2-3): p. 234-5.
25. Loke, Y.W., A. King, and T.D. Burrows, Decidua in human implantation. *Hum Reprod*, 1995. 10 Suppl 2: p. 14-21.
26. Brosens, I., W.B. Robertson, and H.G. Dixon, The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*, 1967. 93(2): p. 569-79.
27. Mayhew, T.M., et al., Fibrin-type fibrinoid in placentae from pregnancies associated with maternal smoking: association with villous trophoblast and impact on intervillous porosity. *Placenta*, 2003. 24(5): p. 501-9.
28. Martin, R.J., Fanaroff, A. A., & Walsh, M. C., *Fanaroff and Martin's Neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*. 2011, St. Louis: Mo: Mosby/Elsevier. 2024.
29. Kurman, R.J., Ellenson, L. H., & Ronnett, B. M., *Blaustein's pathology of the female genital tract*. In: Gersell DJ, Kraus FT, editors. *Diseases of placenta*. 5th edition ed. 2002, New York: Springer.
30. Altshuler, G., Chorangioidosis. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med*, 1984. 108(1): p. 71-4.
31. Burton, G.J., et al., Stereological evaluation of vascular adaptations in human placental villi to differing forms of hypoxic stress. *Placenta*, 1996. 17(1): p. 49-55.
32. Akbulut, M., et al., Chorangioidosis: the potential role of smoking and air pollution. *Pathol Res Pract*, 2009. 205(2): p. 75-81.
33. Franciosi, R.A., *Placental pathology casebook*. Chorangioidosis of the placenta increases the probability of perinatal mortality. *J Perinatol*, 1999. 19(5): p. 393-4.

34. Morhaime, J.L., et al., Disappearance of meconium pigment in placental specimens on exposure to light. *Arch Pathol Lab Med*, 2003. 127(6): p. 711-4.
35. Sibai, B.M., Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol*, 2005. 48(2): p. 478-88.
36. Higgins, J.R. and M. de Swiet, Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet*, 2001. 357(9250): p. 131-5.
37. Madazli, R., et al., Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted foetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta*, 2003. 24(5): p. 510-6.
38. Roberts, J.M., et al., Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(5): p. 1200-4.
39. Freitas, E.S., et al., Histomorphometry and expression of Cdc47 and caspase-3 in hyperthyroid rat uteri and placentas during gestation and postpartum associated with fetal development. *Reproduction, Fertility and Development*, 2007. 19(3): p. 498-509.
40. Haider, S. and M. Knöfler, Human Tumour Necrosis Factor: Physiological and Pathological Roles in Placenta and Endometrium. *Placenta*, 2009. 30(2): p. 111-123.
41. Malassiné, A., et al., Localization and production of immunoreactive endothelin-1 in the trophoblast of human placenta. *Cell and Tissue Research*, 1993. 271(3): p. 491-497.
42. Inoue, A., et al., The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(8): p. 2863-7.
43. Yanagisawa, M., et al., A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988. 332(6163): p. 411-5.
44. Boulanger, C. and T.F. Luscher, Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest*, 1990. 85(2): p. 587-90.

45. Stewart, D.J., et al., Role of cyclic nucleotides in the regulation of endothelin-1 production by human endothelial cells. *Am J Physiol*, 1994. 266(3 Pt 2): p. H944-51.
46. Hensen, A., et al., Characterization, localization and actions of endothelins in umbilical vessels and placenta of man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1991. 143(4): p. 395-404.
47. Shimizu, S., et al., Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC. *Nature*, 1999. 399: p. 483.
48. Meijerink, J., et al., Hematopoietic malignancies demonstrate loss-of-function mutations of BAX. *Vol. 91*. 1998. 2991-7.
49. Hart, S., *The Drama of Cellular Death*. *BioScience*, 1994. 44(7): p. 451-455.
50. Budihardjo, I., et al., Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1999. 15: p. 269-90.
51. Giussani, P., et al., Sphingolipids: key regulators of apoptosis and pivotal players in cancer drug resistance. *Int J Mol Sci*, 2014. 15(3): p. 4356-92.
52. Hung, T.H. and G.J. Burton, Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2006. 45(3): p. 189-200.
53. GGA Gunasena, D.J., *The Placenta in Pre-Eclampsia: Association of Histology with Umbilical Artery Doppler Velocimetry* *MOJ Womens Health* 2017. 4(4): p. 2-5.
54. Roberts, J.M. and C. Escudero, *The placenta in preeclampsia*. *Pregnancy Hypertens*, 2012. 2(2): p. 72-83.
55. Stevens, D.U., et al., Decidual vasculopathy and adverse perinatal outcome in preeclamptic pregnancy. *Placenta*, 2012. 33(8): p. 630-3.
56. Akhlaq, M., A.H. Nagi, and A.W. Yousaf, *Placental morphology in pre-eclampsia and eclampsia and the likely role of NK cells*. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012. 55(1): p. 17-21.
57. Gao, Y. and J.U. Raj, *Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn*. *Physiol Rev*, 2010. 90(4): p. 1291-335.

58. Wilkes, B.M., M. Susin, and P.F. Mento, Localization of endothelin-1-like immunoreactivity in human placenta. *J Histochem Cytochem*, 1993. 41(4): p. 535-41.
59. Barros, J.S., et al., Immunocytochemical localization of endothelin-1 in human placenta from normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy*, 2001. 20(1): p. 125-37.
60. Anderson, C.M., Preeclampsia: Exposing Future Cardiovascular Risk in Mothers and Their Children. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2007. 36(1): p. 3-8.
61. George, E.M. and J.P. Granger, Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens*, 2011. 24(9): p. 964-9.
62. Conrad, K.P. and D.F. Benyo, Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 1997. 37(3): p. 240-9.
63. Sunderland, N.S., et al., Tumor necrosis factor α induces a model of preeclampsia in pregnant baboons (*Papio hamadryas*). *Cytokine*, 2011. 56(2): p. 192-199.
64. Wang, Y. and S.W. Walsh, TNF alpha concentrations and mRNA expression are increased in preeclamptic placentas. *J Reprod Immunol*, 1996. 32(2): p. 157-69.
65. J. Kupferminc, M., et al., TNF- α is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe pre-eclampsia. *Vol. 170. 1994. 1752-7; discussion 1757.*
66. Keogh RJ, H.L., Freeman A, Baker PN, Aplin JD, Whitley GS, Cartwright JE., Fetal-derived trophoblast use the apoptotic cytokine tumor necrosis factor-alpha-related apoptosis-inducing ligand to induce smooth muscle cell death. *Circ Res.*, 2007. 100(6): p. 834-41.
67. Basu, J., et al., Placental tumor necrosis factor-alpha protein expression during normal human gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. 29(24): p. 3934-8.
68. Bauer, S., et al., Tumor Necrosis Factor- α Inhibits Trophoblast Migration through Elevation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in First-Trimester Villous Explant Cultures. *Vol. 89. 2004. 812-22.*

69. Leisser, C., et al., Tumour necrosis factor-alpha impairs chorionic gonadotrophin beta-subunit expression and cell fusion of human villous cytotrophoblast. *Mol Hum Reprod*, 2006. 12(10): p. 601-9.
70. Fisher SJ., Why is placentation abnormal in preeclampsia?. *Am J Obstet Gynecol*, 2015. Oct;213(4 Suppl):S115-22. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.042.
71. Sgarbosa, F., et al., Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006. 73(2): p. 143-9.
72. Huppertz, B., M. Kadyrov, and J.C. Kingdom, Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 195(1): p. 29-39.
73. Han, J.Y., et al., Altered gene expression of caspase-10, death receptor-3 and IGFBP-3 in preeclamptic placentas. *Mol Cells*, 2006. 22(2): p. 168-74.
74. Chen, Q., et al., Spreading endothelial cell dysfunction in response to necrotic trophoblasts. Soluble factors released from endothelial cells that have phagocytosed necrotic shed trophoblasts reduce the proliferation of additional endothelial cells. *Placenta*, 2010. 31(11): p. 976-81.
75. Chen, Q., et al., The role of autocrine TGFbeta1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol*, 2010. 221(1): p. 87-95.
76. Crocker, I.P., et al., Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol*, 2003. 162(2): p. 637-43.
77. Bae, S.N., et al., Cytotoxic effect of zinc-citrate compound on choriocarcinoma cell lines. *Placenta*, 2007. 28(1): p. 22-30.
78. Qiao, S., et al., p53, Bax and Bcl-2 expression, and apoptosis in gestational trophoblast of complete hydatidiform mole. *Placenta*, 1998. 19(5): p. 361-369.
79. Heazell, A.E., et al., Effects of oxygen on cell turnover and expression of regulators of apoptosis in human placental trophoblast. *Placenta*, 2008. 29(2): p. 175-86.

80. Ratts, V.S., et al., Expression of BCL-2, BAX and BAK in the trophoblast layer of the term human placenta: a unique model of apoptosis within a syncytium. *Placenta*, 2000. 21(4): p. 361-6.
81. Yamada, Z., Effect of maternal age on indices of apoptotic and proliferative cells in human placenta. Vol. 7. 2001. 1179-1185.
82. KOS, M.M., E., Bcl-2 and Bax immunoreactivity in placentas from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and hypertension. *Periodicum biologorum*, 2014. 116(2): p. 167-172.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9 ÖZGEÇMİŞ

Adı	Abdulkadir	Soyadı	Turgut
Doğum Yeri	İskenderun/Hatay	Doğum Tarihi	17-12-1975
Uyruğu	T.C.	Tel	05054834380
E-posta	abdulkadirturgut@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık Sonrası Eğitim	Etlık Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTE (Üremeye Yardımcı Tedavi) Eğitim Merkezi Klinik IVF Eğitimi	2014
Tıpta Uzmanlık	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı	2008
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2000
Lise	İstiklal Makzume Anadolu lisesi İskenderun/HATAY Trabzon Anadolu Lisesi/Trabzon	1987-1992 1992-1994

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
İl Sağlık Müdürü	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	2017-2018
Doç.Dr.	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	2016-Halen
Bilimsel Danışma Komisyon Üyesi	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	2015-2018
Doç.Dr.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	2015-2016

Yard.Doç.Dr.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	2011-2015
Dr.Uzman	İstanbul Yakacık Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi	2009-2011
Dr.Uzman	İstanbul Yakacık Doğumevi ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi	2009-2011
Askeri Dr.	66. Zırhlı Tugay Lojman ve Sosyal Tesisleri/İSTANBUL	2001-2003

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
90								

Tıpta Uzmanlık Puanı	67.943
-----------------------------	--------

10 EKLER

10.1 Etik kurul onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
209					
KARAR					
<p>Prof. Dr. Murat AKKUŞ, Doç. Dr. Abdulkadir TURGUT, Prof. Dr. Yusuf NERGİZ, Prof. Dr. Engin DEVECİ isimli araştırmacılar tarafından planlanan “Şiddetli ve Şiddetli olmayan Preeklampitik hastalarda Göbek kordonu-Plasenta Bağlantısındaki (Bağlantı Sapı) bölgede İnflamasyon, apoptozis ve anjiogenetik ilişkinin immunohistokimyasal ve ultrastrüktürel değerlendirilmesi” başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul’u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.</p> <p>Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul’a verilmesi zorunludur.</p>					
DECISION					
<p>The project titled as “Immunohistochemical and ultrastructural examination between inflammatory, apoptotic and angiogenetic relation at the umbilical cord-placenta junction in heavy and non-heavy preeclampsia patients” planned by Murat AKKUŞ, Abdulkadir TURGUT, Yusuf NERGİZ, Engin DEVECİ has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.</p>					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 02.06.2016		Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Aydın ECE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlık ve Hast.	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

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

11 ORJİNALLİK RAPORU

04.10.2018

Turnitin

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 04-Eki-2018 15:13 +03
NUMARA: 1013671848
Kelime Sayısı: 8721
Gönderildi: 1

Doktora Tezi Abdulkadir
Turgur tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%2	Internet Sources: %2 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %0

[alintıları çıkar](#) [bibliyografyayı çıkar](#) [küçük eşleşmeleri çıkar](#) [İndir](#) [yenile](#)
yazdır mod:

<1% match (20-Kas-2017 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://dosyaism.saglik.gov.tr	
<1% match (20-Oca-2016 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://www.slideshare.net	
<1% match (12-Şub-2014 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://perinataljournal.com	
<1% match (14-Ara-2015 tarihli öğrenci ödevleri)	<input type="checkbox"/>
Submitted to Fırat Üniversitesi on 2015-12-14	
<1% match (01-Kas-2010 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://web.inonu.edu.tr	
<1% match (05-Oca-2016 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://tanivildon.tr.gg	
<1% match (29-Tem-2016 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
https://www.scribd.com/doc/44192358/Tusem-2011-Nisan-1-Deneme-Temel	
<1% match (05-Oca-2015 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://www.perinataljournal.com	
<1% match (11-Kas-2015 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://cms.galenos.com.tr	
<1% match (30-Oca-2017 tarihli öğrenci ödevleri)	<input type="checkbox"/>
Submitted to Eskişehir Osmanoğlu University on 2017-01-30	
<1% match (08-Eyl-2018 tarihli internet)	<input type="checkbox"/>
http://www.tod.org.tr	

https://www.turnitin.com/newreport_classic.asp?lang-tr&id=1013671848&fl=1&bypass_cv=1

1/18