



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



NORMOTENSİF VE PREEKLAMPTİK PLASENTALARIN
HİSTOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Gamze ERDOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

DİYARBAKIR - 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**NORMOTENSİF VE PREEKLAMPTİK PLASENTALARIN
HİSTOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gamze ERDOĞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİMDALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

DIYARBAKIR - 2018

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.17.017 Numaralı proje ile desteklenmiştir.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji** Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Gamze ERDOĞAN'ın** hazırladığı "Normotensif ve preeklampatik plasentaların Histolojik ve Histokimyasal olarak değerlendirilmesi" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15/ 11 /2018

Danışman Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

Jüri Üyeleri

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

İmza

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.

Tarih

Gamze ERDOĞAN

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini hiçbir zaman eksik etmeyen, tezimin şekillenmesinden sonuçlandırılmasına kadar her zaman yanımda olan ve katkılarını eksik etmeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Yusuf NERGİZ'e başta olmak üzere,

Bilgi ve birikimleriyle her zaman yanımda olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Engin DEVECİ'ye

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat AKKUŞ'a, bölüm hocalarım Prof. Dr. Sevda SÖKER'e, Doç. Dr. Ayfer AKTAŞ'a, Doç. Dr. Selçuk TUNİK'e, dokularımın temin edilmesinde bana yardım eden Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Öğretim üyesi Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK'a,

Görüş, bilgi ve deneyimleriyle tez aşamamda yanımda olan enerjisini her zaman yanımda hissettiğim kalbi güzel insan, kardeşten öte yıllar geçse bile her zaman omuz omuza olacağım sevgili güzel dostum bölümümüzün doktora öğrencisi Seval KAYA 'ya,

Tez çalışmamda desteğini eksik etmeyen bütün laboratuvar ve tez yazım aşamasında tecrübelerini benimle paylaşan bana yol gösteren birikimine güvendiğim bölümümüzün Arş. görv. Fırat AŞIR'a,

Desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen tez aşamamda bana yol gösteren birikimiyle her zaman yanımda olan bölümümüzün doktora öğrencisi Uğur ŞEKER'e

Yaşamımın her alanında bana desteğini, güvenini, sabrını ve sevgilerini eksiltmeyen sevgili babam Rıza ERDOĞAN'a, annem Hasibe ERDOĞAN'a, ablam İlgin ERDOĞAN TURGUT'a, kardeşlerim Şevbin ERDOĞAN BEKMEZ'e ve Serhat ERDOĞAN'a, ilk göz ağrım olan yeğenlerim Jinda ve Solin'e enişterim SerhatTURGUT'a ve İdris BEKMEZ'e,

Ayrıca Dicle Üniversitesi merkez kültür laboratuvarındaki bütün çalışma arkadaşlarıma desteklerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1.1 ÖZET	1
1.2 ABSTRACT.....	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1 Plasenta.....	7
3.1.1 Plasentanın Gelişimi.....	7
3.1.2 Plasentanın Bölümleri	10
3.1.3 Plasenta Membranı.....	11
3.1.4 Plasenta Septumları ve Kotiledonlar	11
3.1.5 Plasental Fibrinoid.....	11
3.1.6 Plasental Kan dolaşımı	12
3.1.7 Villus Tipleri	12
3.2 Preeklampsisi.....	13
3.2.1 Preeklampside risk faktörleri	14
3.2.2 Patofizyolojisi.....	14
3.3 Preeklampsisi Etyolojisi	17
3.3.1 Preeklampsisi Komplikasyonları	18
3.3.2 Preeklampside Fetal Durumun Değerlendirilmesi	18
3.3.3 Preeklampsinin Sistemik Etkileri	18
3.4 Alkalen Fosfataz (ALP).....	20
4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
4.1 Işık mikroskopunda incelemek için doku takibi.....	21
4.1.1 Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama protokolü	21
4.1.2 Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama protokolü.....	22
4.1.3 Masson trikrom boyama protokolü	22

4.1.4 Alkalen fosfataz protokolü	23
5. BULGULAR	25
5.1 Kontrol Grubu Bulguları.....	25
5.1.1 Kontrolgrubu H-E ve masson trikom boyama bulguları	25
5.1.2 Kontrol grubu PASboyama bulguları.....	27
5.1.3 Kontrol grubu alkalen fosfataz reaksiyonu.....	28
5.2 Preeklampsi Grubu Plasenta Bulguları	32
5.2.1 Preeklampsi H-E ve masson trikom boyama bulguları	32
5.2.2 Preeklampsi PAS Boyama Bulguları.....	36
5.2.3 Preeklampsi grubu alkalen fosfataz reaksiyonu	37
6. TARTIŞMA	40
7. SONUÇ	48
8. KAYNAKLAR	49
9. ÖZGEÇMİŞ	61
10. EKLER.....	62
10.1 Etik kurul raporu.....	62
11. ORJİNALLİK RAPORU	63

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ALP	:	Alkalen fosfataz reaksiyonu
Av	:	Atrofik villus
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
Cm	:	Santimetre
Gr	:	Gram
H-E	:	Hematoksilen-Eozin
İva	:	İntervillöz aralık
K	:	Kapiller
Kal	:	Kalsifikasyon
mm	:	Milimetre
Ml	:	Mililitre
mm/Hg	:	Milimetre/civa
Mg	:	Miligram
NO	:	Nitrik oksit
PAS	:	Peryodik Asit Schiff
PALP	:	Plasental Alkalen Fosfataz
PG	:	Protacyclin
TX	:	Thromboxane
St	:	Stroma
µm	:	Mikrometre
VEGF	:	Vasküler endotelial büyüme hormonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Kontrol grubu plasenta kesitlerinde, perivillöz fibrin birikimi (asterisk), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityal köprü (kalın ok) ve kapiller lümenleri açık normal yapıda plasental villuslar izlenmektedir (H-E, Bar: 50 µm). 25
- Şekil 2:** Kontrol grubu plasenta kesitinde sinsityotrofoblast hücreleri (çift ok), perivillöz fibrin birikimi (asterisk) ile intervillöz aralık (boş üçgen) görülüyor (H-E, Bar: 50 µm). 26
- Şekil 3:** Kontrol grubu plasenta kesitinde, perivillöz fibrin (asterisk), fetal kapiller (fk), intervillöz aralık (boş üçgen) normal histolojik yapıda izlenmektedir (Masson trikom, Bar: 50 µm). 26
- Şekil 4:** Kontrol grubu plasenta kesitinde normal kalınlıkta izlenen trofoblast bazal membranı (ince ok) (PAS, Bar: 20 µm). 27
- Şekil 5:** Kontrol grubu plasentada normal kalınlıkta izlenen vaskulosinsityal membranlar (ok başı) ve perivillöz fibrin birikimi (asterisks), (PAS, Bar: 20 µm)... 27
- Şekil 6:** Kontrol grubu tersiyer villus sinsityotrofoblastlarında plasental alkalin fosfataz reaksiyonu izlenmektedir (ALP, Bar: 50 µm). 28
- Şekil 7:** Kontrol grubu plasenta kesiti. En fazla enzim bulunan yörenin sinsityal hücrelerin serbest kenarı olduğu (ok başı), buna karşın desidua hücreleri (kıvrık ok) negatif enzimatik reaksiyon verdiği izlenmektedir (ALP, Bar: 20 µm). 29
- Şekil 8:** Kontrol grubu plasental sinsityal köprülerde (ok başı) yoğun alkalin fosfataz enzimatik reaksiyonu (ALP, Bar: 20 µm). 29
- Şekil 9:** Kontrol grubu plasental villus stromasında (st), kapiller endoteli (ince ok) ve desidua hücrelerinde (kıvrık ok) negatif sinsityotrofoblastlarda ise pozitif alkalin fosfataz enzimatik reaksiyon izleniyor (ALP, Bar: 20 µm). 30
- Şekil 10:** Kontrol grubu plasenta kesiti. Hemen hemen bütün villuslarda sinsityal hücrelerin homojen olarak çok belirgin alkalin fosfataz enzimatik reaksiyonu göstermesi dikkat çekmektedir (ALP, Bar: 20 µm). 30
- Şekil 11:** Kontrol grubu plasental villus stroması (st) ve kapiller endotelinde (ince ok) negatif alkalin fosfataz enzimatik reaksiyonu ve fetal eritrositler (e) izlenmektedir (ALP, Bar: 20 µm). 31

Şekil 12: Kontrol grubu bazı plasental villuslarda yoğun alkalen fosfataz reaksiyonu (ok başı) (ALP, Bar: 20 µm).	31
Şekil 13: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde sinsityal düğümlerde (ince ok) yoğun artış yanı sıra fetal kapillerde (k) dilatasyon izlenmektedir (H-E, Bar: 50 µm).	32
Şekil 14: Preeklampsi grubu plasental villuslarda kapiller (k) proliferasyonu, sinsityal düğüm (ince ok) ve sinsityal köprülerde (kalın ok) artışı (H-E, Bar: 50 µm).....	33
Şekil 15: Preeklampsi grubu plasentada terminal villus kapillerinde (k) dilate ve belirgin artış gösteren sinsityal köprüler (kalın ok) izlenmektedir (H-E, Bar:50µm).	33
Şekil 16: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde sinsityal düğümler (ince ok), sinsityal köprülerde (kalın ok), yoğun artışı ile birlikte fokal kalsifikasyon odağı (kal) seçilmektedir (H-E, Bar: 50 µm).....	34
Şekil 17: Preeklampsi grubu bazı plasenta kesitlerinde intervillöz aralıkta (iva) genişlemeler atrofik villuslar (av) dikkat çekmektedir (H-E, Bar: 50 µm).....	34
Şekil 18: Preeklampsi grubu fetal plasentada kapiller (k) proliferasyonu (Masson trikrom, Bar: 50 µm).	35
Şekil 19: Preeklampsi grubu kapiller (k) dilatasyonu büyük büyütmede görünümü (Masson trikrom, Bar: 20 µm).	35
Şekil 20: Preeklampsi grubu plasena kesitinde vaskülosinsityal memebanlarda (ok başı) kalınlaşma ve fibronid birikimi görülüyor (PAS, Bar: 20µm).	36
Şekil 21: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde troblast bazal membranında (ok) ondüleli durum ve belirgin kalınlaşma izlenmektedir (PAS, Bar: 20µm).	36
Şekil 22: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde trofoblast bazal membranında (ok) bariz kalınlaşma (PAS, Bar: 100µm).	37
Şekil 23: Preeklampsi grubu plasentada alkalen fosfataz reaksiyonu. Villöz stroma ve kapiller endotel hücrelerinde hiçbir reaksiyon gözlenmezken sadece sinsityotrofoblastların serbest kenarında (ok başı) yer yer orta düzeyde ALP reaksiyon enzimatik aktivitesi izlenmektedir (ALP, Bar: 100µm).	38
Şekil 24: Preeklmpsi grubu plasenta bazal plağın sitotrofoblastik kabukta (ince ok), ankronik villuslar (çift ok) ile terminal villuslarda (t) alkalen fosfataz enzimatik reaksiyonu kontrol kesitlerine oranla daha düşük yoğunlukta izlenmektedir (ALP, Bar: 100µm).	38

Şekil 25: Şekil 24'deki plasenta kesitinin büyük büyütmede görünümü (ALP, Bar: 20µm).	39
Şekil 26: Preeklampsi grubu plasenta kesiti, kontrol grubu ile kıyaslandığında bazı villuslarda hafif boyanma izlenmektedir (ALP, Bar: 50µm).	39



1.1 ÖZET

Normotensif ve preeklampitik plasentaların histolojik ve histokimyasal olarak değerlendirilmesi.

Öğrencinin adı ve soyadı: Gamze Erdoğan

Danışman: Prof. Dr. Yusuf Nergiz

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

Amaç: Bu çalışmada, normotensif ve preeklampitik plasentaların histopatolojisi ve alkalın fosfataz aktivitesinin lokalizasyonunu ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamızda, 10 adet normotansif ve 10 adet preeklampitik hastalardan elde edilen toplam 20 plasentada çalışıldı. Plasentalardan 1x1x1 cm³ cm kalınlığında doku parçaları alınarak %10'luk nötral formalinde fikse edildikten sonra histolojik inceleme için rutin parafin takibine alındı. Elde edilen parafin bloklardan 4 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Bu kesitlerden bir bölümü histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin, Masson trikrom ve PAS ile boyandı. Geriye kalan parafin kesitleri ise sialinize lamlara alınarak oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra alkalın fosfat enzim aktivitesi için Gomori yöntemiyle boyandı. Elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek mikrografları çekildi.

Bulgular: Kontrol grubu plasenta kesitlerinde, histolojik yapısı ve trofoblast bazal membranları normal kalınlıkta izlendi. Alkalın fosfataz enzimatik aktivitesi açısından değerlendirildiğinde sinsityotrofoblastların iç ve dış membranlarında güçlü pozitif reaksiyon göstermesine karşın, sitotrofoblastlar, villöz stroma ve maternal desidua enzimatik aktiviteye rastlanmadı.

Preeklampsi grubu plasentaların terminal villus kapillerinde dilatasyon, proliferasyon, sinsiyal köprüler ile sinsiyal düğümlerin sayısında artış yanı sıra vaskülosinsiyal ve trofoblast bazal membranlarında belirgin bir kalınlaşma izlendi.

Sinsityotrofoblastların iç ve dış membranlarında alkalın fosfataz aktivitesinin azaldığı, villöz stroma ve maternal desiduada ise hiç görölmediğı tespit edildi.

Sonuç: Preeklampsi grubu plasentalarda, sinsityal düğüm, sinsityal köprü, perivillöz fibrin birikimi ve trofoblast bazal membran kalınlığında belirgin bir artış göröldü. Alkalın fosfataz enzimatik aktivitesi açısından normotensif grubu plasentalarda çok güçlü pozitif reaksiyon olmasına karşın preeklamptik grupta bu reaksiyonun zayıf olduğı izlendi.

Anahtar kelimeler: Plasenta, Preeklampsi, Alkalın fosfatataz, Işık mikroskobu.



1.2 ABSTRACT

Student's Surname and Name: Gamze Erdoğan

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Nergiz Yusuf

Department: Histology ve Embriology

Histological and histochemical evaluation of normotensive and preeclamptic placentas.

Aim: In this study, we aimed to investigate the histopathology of normotensive and preeclamptic placentas and the localization of alkaline phosphatase activity.

Material and methods: In our study, 10 normotensive and 10 preeclamptic, totally 20 placentas were obtained. 1x1x1 cm³ tissues were dissected and fixed in 10% neutral formalin. 4 µm paraffin sections were stained with Hematoxylin-Eosin, Masson trichrome and PAS for histopathological examination. Remaining sections were taken to positive-charged slides and incubated at room temperature for 1 hour. Sections were then stained via Gomori's method and micro-graphed under light microscope.

Results: Placenta sections of the control group were histologically regular in structure and their trophoblast basement membranes were normal in thickness. In terms of enzymatic activity of alkaline phosphatase: syncytiotrophoblasts showed strong positive reaction in their inner and outer membranes, but no enzymatic activity was observed in cytotrophoblasts, villous stroma and maternal decidua. In capillaries of terminal villi of preeclampsia group placentas; in addition to dilatation and proliferation, there were an increase in number of syncytial bridges and nodes. Vasculosyncytial and trophoblast basement membranes were significantly thickened. Alkaline phosphatase activity was decreased in inner and outer membranes of syncytiotrophoblasts but wasn't observed in villous stroma and maternal decidua.

Conclusion: In placentas of preeclampsia group; a significant increase was observed in syncytial nodes and bridges, perivillous fibrin accumulation and trophoblast basement membrane thickness. Although positive enzymatic activity of alkaline phosphatase was seen very strong in normotensive group placentas, it remained weak in the preeclamptic group.

Keywords: Placenta, Preeclampsia, Alkaline phosphatase, Light microscope.



2. GİRİŞ ve AMAÇ

Plasenta preeklampsinin patofizyolojisinde rol oynar. Preeklampsi, tekil gebeliklere göre multifetal gebeliklerde daha yaygındır (1). Preeklampside olayı başlatan hala bilinmeyen mekanizmalarla maternal vasküler endotelium disfonksiyonuna yol açan plasentadaki perfüzyon azalması ve plasental dokunun yıkılması olarak gösterilmiştir (2) ve preeklampside tedavideki esas adımın ise plasentanın çıkarılmasının kabul edildiği düşünülmektedir (3). Normalde sitotrofoblastlar uterus spiral damarlarını invaze eder ve hamileliğin ikinci trimesterinin sonuna kadar, uterin spiral arterler sadece sitotrofoblastlar tarafından kaplanır ve endotelial hücreler artık endometriyal ve yüzeysel miyometriyal bölgede mevcut değildir (4). Uterus spiral arterlerinin bu yeniden modellenmesi fizyolojik değişiklikler olarak adlandırılır ve spiral arterleri kalın duvarlı musküler damarlardan kese-benzeri gevşek damarlara dönüştürür (5). Preeklampside spiral arterlerin yeniden modellenmesinin başarısızlığı azalmış plasental perfüzyon için morfolojik temel olarak kabul edilmiştir (6). Özellikle plasenta fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı düşünüldüğünden, alkalik ve asidik fosfataz enzimlerine ayrıca dikkat edilmiştir. Asidik ve alkalik fosfataz enzimleri miktarları arasında ters bir ilişki vardır. Normal olarak alkalik fosfataz enzimi, sinsitotrofoblast ve yüzeylerindeki mikrovillusların bazal membranından üretilir. Bu enzim, birinci ve ikinci üç aylık dönem boyunca az miktarda oluşur, üçüncü trimester doğru miktarında artar ve full-term plasentada maksimum miktarına ulaşır (7).

Bu çalışmada preeklampşik kadınların plasentalarında alkalik fosfataz saptanması için histokimyasal teknikler kullanıldı.

İnsan Plasental Alkali Fosfataz (PALP) hamilelik sırasında plasentada sentezlenir ve birçok kanser hastasında da ekspres edilir. İnsan fetusu ve fare embriyo fibroblastı üzerinde bir büyüme faktörü-benzeri etkiye sahiptir (8). Bu enzim fosfatın aktif taşınmasından, (9) maternal IgG'nin fetusa transferinden, (10) ve (11) besinlerin emiliminden, (12) ve diğer maddelerin fosforilasyon ve defosforilasyonundan, (13) fetüsün büyümesi ve gelişmesinden sorumludur. Plasenta, gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık döneminde PALP'yi sentezler ve PALP

konsantrasyonu yavaşça terme kadar artar. Gebe kadınlarda azalmış serum PALP düzeyi, intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili olabilir,(14,15).Plasentadaki PALP aktivitesindeki normal artış, son trimesterde fetusun intrauterin olarak ölmesi vakalarında görülmemektedir (16). Bu gözlemler, PALP'nin fetusun gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Buna göre plasentadaki fosfataz aktivitesi genellikle hamilelik sırasında artar. Pre-eklampsisi durumunda, PALP aktivitesi kayda değer bir şekilde artmıştır (17) göre, pre-eklampitik kadınlardaki plasentalarda, PALP aktivitesinde azalma göstermiştir. Bu nedenle, hipertansif bozukluklara sahip annelerin plasentasında doğumdan hemen sonra büyüme ve fetus gelişimi arasındaki ilişkiyi tespit için PALP'yi lokalize etmek için bir girişimde bulunulmuştur.



3. GENEL BİLGİLER

3.1 Plasenta

İnsan ve memelilerde bulunan plasenta uterus ve embriyo arasındaki işlevlerin gerçekleşmesini sağlayan endokrin işlevi olan ve bu işlevleri tam açıklayamayan sınırlı ömre sahip geçici organdır (18).

Embriyonun beslenmesini sağlayan plasenta, aynı zamanda boşaltım, solunum ve gelişiminde de gerekli olan hormonların salgılama işlevlerini yerine getirir (19).

Plasenta ortalama 500 gr ağırlığında olup ortalama 185 mm uzunluğunda, 497 ml hacminde ve 23 mm kalınlığındadır (20).

Plasentanın anneye ait kısmına plasenta maternalis; fetusa ait kısmına plasenta fetalis denir. Maternal yüzü bazal tabaka olup plasentanın bazal yüzeyini 10-40 maternal kotiledon adı verilen alanlara böler, fetal yüzüne koryonik (amniyonik) tabaka denir ve bu alan düzgün yüzeylidir. Aynı zamanda plasentayı fetusa damarsal olarak bağlayan fetal yüzden çıkan göbek kordonudur (21).

3.1.1 Plasentanın Gelişimi

Embriyonun gelişimi, fertilizasyon ile başlar. Fertilizasyon, sekonder oosit ve spermiumun temas etmesiyle başlar, pronükleusların birleşmesi sonucu oluşan zigot, anne ve babadan gelen kromozomların 1.mitoz bölünmenin metafaz evresinde birbiriyle karışması sunucunda oluşur (22).

Fertilizasyon sonrası 4-5. günlerde trofoblastlar, blastokist şeklini alarak morulanın en dışındaki hücreleri meydana getirirler. Hızlı bir şekilde proliferen olan trofoblastik hücreler blastokistin bütün yüzeyini kaplayarak iç hücre kitlesini örterler. İmplantasyon ve uterusun üst bölümünde endometriale yapışma 5-6 günlerde olur (23).

Plasentanın gelişimi; prelaküner, laküner ve erken villüs evresi olmak üzere 3 aşamadan oluşur (24).

Prelaküner evre:

Plasentasyon; blastokistin implantasyonu ile başlar. Blastokist evresine ulaşıldığında 108 ile 256 kadar hücreye sahip olur. Blastokisti dıştan trofoblastlar çevreler, içten embriyoblast denilen küçük hücre grupları vardır. Placenta da dahil fetal membranların orjinini trofoblastlar oluşturur. Embriyo, göbek kordonu ve amniyon sıvısı da embriyoblastan köken alır. Embriyoblast kökenli mezenşim ve embriyoblast kökenli kan damarları placenta oluşumuna, koryonik villus kan damarlarına ve bağ dokusunun oluşumuna katkı sağlarlar (25).

Appozisyon, implantasyonun ilk basamağı olarak tanımlanır ve bu olay 6-7. günlerde meydana gelir. İmplantasyonun ardından trofoblastik hücreler proliferer olur ve endometrium içine invaze olarak hücre tabakasını meydana getirirler. Maternal dokuyla temas etmeyen hücre tabakası içte yer edinen sitotrofoblastlardan meydana gelir. Dış tarafta yer alan hücre tabakası maternal dokuyla temasta olan ve sitotrofoblastların birleşmesi sonucu meydana gelen sinsityotrofoblast hücreleri olarak adlandırılırlar (26,27).

Laküner evre

Gelişimin 9. Gününde embriyoblast kutbunda gelişim gösteren sinsityotrofoblastların içinde beliren vakollerin birleşmesiyle geniş laküner boşluklar meydana gelir bu evreye laküner evre denir. Sinsityotrofoblastların içindeki lakünalar 10. günde büyüme göstermiştir 11. günde bitişik olan lakünalar, laküner ağ oluşturmak için birbirleriyle kaynaşırlar ve sonuc olarak sinsityotrofoblast süngerimsi bir görünüme sahip olur. Laküner ağın oluşması ile plasentanın tabakaları meydana gelmeye başlar:

- 1) Trofoblastların embriyoya bakan kısmı primer koryonik plağı,
- 2) Laküner ağ örgüsü intervilloz aralığı,
- 3) Trabeküller villusları,
- 4) Trofoblastların maternal dokulara bakan kısmı primitif bazal plağı oluşturur (28).

Blastokisti saran trofoblastik yapı üç tabakaya ayrılır:

- 1) Blastokistin kavitesine bakan yüzü primer koriyonik plak

- 2) Trabekülayı içeren yapı laküner sistem
- 3) Endometriuma bakan yüzü trofoblastik kabuk (29).

Primer koryonik plak, sinsityotrofoblastlar tarafından çevili olan sitotrofoblastlardan meydana gelir. Fertilizasyonun 14. gününde embriyonik mezoderm sitotrofoblastik tabakanın içi yüzeyine doğru yayılır. Yayılan hücreler ekstraembriyonik mezenşim denilen gevşek bir ağ meydana getirir. Primer laküner plağın hemen altında laküner sistem bulunmaktadır. Laküner sistemi birbirinden ayıran sinsityotrofoblast septalardır. Fertilizasyonun 12. gününde sitotrofoblastik hücreler tarafından bu alanlar işgal edilir.

Maternal yüzeyde, trabekülün periferik uçları birleşerek trofoblastik kabuğu meydana getirirler. Sinsityotrofoblastlar lakünaların alt kısmında bulunur ve bunları ara sıra kesintiye uğrayan sitotrofoblastlar takip etmektedir. Daha sonra sitotrofoblastın profilasyon aktivitesi ve endometriyumun derinliklerine doğru migrasyon görülür. Endometriyumun içine doğru invazyonun ilerlemesinden ve implantasyon alanının genişletilmesinden de sorumludur. Bu gelişmelerle birlikte mekanik bir uyarıcı ve hormonal bir aktivite ile endometrial stroma hücrelerinin proliferasyonu ve büyümeye yol açarak desidual hücrelerin meydana gelmesini sağlar (30).

Trofoblastik kabuk; 12. gün civarında trabeküllerin genişlemesi ile sitotrofoblastların trabeküllerin içine girmesiyle trabeküllerin alt kısmı birleşerek en dış tabakasını oluşturmasıyla trofoblastik kabuğu meydana getirir.

Erken Villüs Evresi

2. haftada embriyonal kutupta sitotrofoblast hücreler çoğalarak sinsityotrofoblast tabakaya doğru uzanan parmak benzeri hücre kümelerini meydana getirirler. Oluşan bu yapılara primer villüs denir.

Ekstraembriyonik somatik mezoderm 3. haftanın başında primer villüslerin içine doğru büyüyerek gevşek bağ dokudan bir merkez meydana getirir ve meydana gelen villüslerde sekonder villüs denir.

Mezodermal hücrelerin bir kısmı 3. haftada kapillerle farklılaşması ile villüs bağ dokusunda arteriokapiller venöz ağlar meydana getirir. Oluşan villüslara tersiyer villüs denir (31).

3.1.2 Plasentanın Bölümleri

Fetal plasenta

Koryon plağı ve bu plaktan gelişen villüslardan meydana gelir. Koryonik plağın fetüse bakan yüzü amniyon epiteli ve intervillöz boşluğa bakan yüzü de sinsityotrofoblast tabakayla örtülüdür. Koryon villüsları, koryon kesesinin tüm yüzey alanını 8. haftaya kadar kaplar. Böylece büyüyen koryon kesesi desidua kapsularis ile ilişkisi olan villüslar baskıya uğrayarak kan basıncını azaltır ve sonuç olarak dejenere olurlar. 3. aydan itibaren villüslardan yoksun koryon meydana gelir ve bu koryona düz koryon denir. Düz koryon meydana gelirken desidua bazalisle ilişkili olan villüslar sayıca artar ve büyürler bunlara da villöz koryon veya koryon frondosum denir. Koryon frondosum, koryonun madde alışverişinde görev alan tek bölgesidir. Aynı zaman da koryon frondosum desidua bazalis ile birlikte plasentayı meydana getirir. Amniyon ile koryonun kaynaşması ile amniyokoryonik membran meydana gelir ve bu yapı doğum da yırtılır (32). Sitotrofoblastların meydana getirdiği bir kabukla fetal ve maternal plasenta kısımları birbirine yapışır.

Maternal plasenta

Gebeliğin meydana gelmesiyle, anne kanında artan progesterona yanıt olarak endometriumdaki bağ doku hücrelerinin sitoplazmalarında glikojen ve lipid birikmeye başlar. Bu birikmeyle giderek genişleyen ve soluk boyanmaya başlayan desidua hücreleri meydana gelir. Desidua hücrelerinin sinsityotrofoblastların kontrol edilemez yayılmalarına karşı anneye ait dokuları koruma ve hormon salgılama ile görevli oldukları söylenebilir. Desidua reaksiyon, gebelik sonucu desidua da meydana meydana gelen damarsal ve hücresel değişimlerdir. Bu bölgeleri ultrasonografi ile görebiliriz. Bu gebeliğin erken tanısı için önemlidir.

Gebelik döneminde maternal plasenta desiduedan meydana gelir. Desidua latince doğumda atılan anlamına gelir. Konseptusun gömülme bölgesine göre desidua farklı şekillerde isimlendirilir. Konseptusun hemen altında meydana gelen desiduya 'Desidua Bazalis' konseptusun yüzeyini örten desiduya 'Desidua

Kapsülaris' bunların dışında kalan desiduaya 'Desidua Parietalis' denir. Konseptusun büyümesi ile birlikte desidua kapsülaris uterus boşluğunu doldurmaya başlar. Daha sonra desidua parientalis ile birleşerek uterus boşluğu kapanır. 22. Haftayla birlikte kan akımı azalmaya başlar, desidua kapsularis dejenere olur ve kaybolur. Maternal plasenta fetal plasenta altında bulunan tüm desiduayı içine alarak kaplar(32,33).

3.1.3 Plasenta Membranı

Plasentada madde alışverişinin meydana gelmesi için maternal ve fetal kan arasındaki plasenta bariyerinin aşılması gerekir. Bu bariyere plasenta membranı denir. 20. haftayla birlikte plasenta memebmanı dört tabakadan meydana gelir. Membranın en dış tabakasını sinsityotrofoblastlar, altında sitotrofoblastlar, villus bağ dokusu ve fetal kapiller şeklinde şekillenir. 20. hafta sonrasında sitotrofoblastlar kaybolur, oldukça incelen bağ dokusu ortadan kalkar ve sinsityotrofoblastlar ve kapiller endoteli temas haline geçerler. Maternal ve fetal kanın karışmayacağı şekilde şekillenen plasenta, gazların, besin maddelerinin ve atık maddelerinin değişimine müsaade eder (32).

3.1.4 Plasenta Septumları ve Kotiledonlar

Plasenta septumları dördüncü ve beşinci aylarda, koryon villusların, desidua bazalise doğru ilerledikçe desidua doku içinde meydana gelen bölümlerden gelişir (33).

Septumların iç kısmında kalan ana iskelet yapısı maternal dokudan meydana gelir, dış yüzeyi ise sinsityotrofoblast hücreler ile kaplıdır. Bu yüzden intervillöz aralıktaki maternal kan ile villusların fetal dokusu arasında ayırıcı bir sinsityum tabaka mevcuttur (32).

Plasentanın fetal kısmını plasenta septumları kotiledon denilen 15-20 adet düzensiz ve konveks alanlara böler. Her bir kotiledon, iki veya daha fazla ana villus ve bu villusların dallarından meydana gelir.

3.1.5 Plasental Fibrinoid

Yapı olarak homojen, hücresiz, asidik boyanan ve parlak plasentanın özelleşmiş ekstrasellüler matriksleri için kullanılan bir terimdir (34). Değişen derecelerde gözlemlenen fibrinoid birikimler her zaman anormalliğin göstergesi olarak kabul edilmez. Fibrinoidlerin intervillöz dolaşımı düzenlemek ve mekanik destek gibi fonksiyonlarının olduğu da düşünülmektedir. Aynı zamanda immünolojik özelliğide

bulunmakta. Önceden duyarlı hale gelmiş lenfositlere karşı bariyer oluşturmakla birlikte sialik asit ile birleşen oluşturarak fetal antijenlere karşı maternal hücrelerden korur (35).

3.1.6 Plasental Kan dolaşımı

Plasentanın yapı ve fonksiyon bakımından plasental kan dolaşımı fetal ve maternal dolaşım olmak üzere ikiye ayrılır.

Plasentanın fetal dolaşımı

Fetüsü terk eden oksijen bakımından fakir olan kan, plasentaya umbilikal arterle gelir. Plasentaya göbek kordonunun girdiği noktada umbilikal arterler çok sayıda dallara ayrılır. Bu dallanmalar koryonik arterlerdir ve bu arterler koryonik villuslara dağılmadan önce dallanır. Bu villusların içinde kapiller, venöz ve arteriöl sistemler yaparlar. Sistemler fetal ve maternal kanı yakınlaştırarak madde alışverişi için geniş bir alan meydana getirirler. Fetal kapillerden oksijenlenen fetal kan venlere geçiş yapar. Bu venler göbek kordonunun plasentaya bağlandığı yerden koryonik arterlerle birleşerek umbilikal veni yaparlar ve umbilikal ven oksijen bakımından zengin kanı fetüseye taşır (32,33).

Plasentanın maternal dolaşımı

Kodiledonlara, desiduaı delerek intervillöz boşluklara ulaşan 80-100 adet spiral arterlerle maternal kan taşınır. Maternal kan basıncına bağlı olarak spiral arterlerdeki kan intervillöz aralığa akar. Intervillöz aralığa giren kan, spiral arterlerin dar olmasından dolayı çok daha yüksek bir basınca sahip olur. Villus dallarının yakınlarında kanın hızı giderek azalmaya başlar. Villus dallarını yıkayan kan hızı yavaşlamış bir şekilde aşağıya doğru süzülerek akar. Bu şekilde akan kan fetal kapillerle madde alışverişi için uygun bir ortam meydana getirmiş olur. Maternal kan intervillöz aralığı bu şekilde dolaşmış olur ve desidua bazalindeki çok sayıda endometriyal venle maternal dolaşıma geri gelir(32,33).

3.1.7 Villus Tipleri

Plasentada 5 grup villus gözlenmiştir (36).

- 1. Stem villus:** Yoğun fibröz stroma, adventisya veya mediası izlenen arter, ven ve kapillerler içermektedir.

2. **Matür intermediate villus:** Uzun, silindirik periferik dallardır. Dalların media ve adventisyalı bulunmamaktadır. Fonksiyonu terminal villusları meydana getirmektedir.
3. **İmmatür intermediate villus:** Stem villusun devamında izlenen bulboz villustur. Özelliği stromasının retikülin liflerinden zengin olması ve stromal kanalların olmasıdır. Burda bulunan boşluklarda Hofbauer hücreleri görülür. Genellikle villöz ödem sanılmaktadır.
4. **Mezenkimal villus:** En primitif olan villustur. Kalın trofoblastik tabaka ile kaplı olup yoğun bağ dokusu içerir. Az gelişmiş damarlar bulunur. Gebeliğin erken evrelerinde daha fazla sayıda olup terme doğru belirsizleşir.
5. **Terminal villus:** Üzüm salkımı gibi son uç noktalardır. Belirgin olarak kapillarizasyonda artım ve dilate sinüzoidler izlenir.

3.2 Preeklampsi

İnsana özgü bir hastalık olan preeklampsi, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize olmuş, bir multisistem hastalığı olup, gebelerin %2-8 etkileyen bir hastalıktır (37).

Preeklampsinin, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi olmak üzere iki farklı klinik tablosu bulunmaktadır. Gebeliğin 20. haftasından sonra altı saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncının 140/90 mmHg ve üzeri olması durumu hipertansiyon belirtisidir. Aynı zamanda 24 saatlik idrarda 300 mg ya da daha fazla protein varlığı veya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) protein bulunmasında proteinüre belirtisidir. Ödem ise; preeklampsinin erken fakat özel olmayan bir belirtisidir. Hamile bir kadında bir hafta içerisinde 2250 gr ve bunun üzeri kilo alımı preeklampsi açısından uyarıcı bir durumdur. Lakin ödem normotansif gebelerde de %35 oranında görülebildiğinden teşhis açısından bir kriter olarak öngörülmemiştir (38).

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Komitesi kriterlerine göre ağır preeklampsi tanısı (38):

- 1) En az iki kez 6 saatlik arayla yapılan kan basıncının 160/110 mmHg den yüksek olması durumunda.
- 2) Proteinürinin dipstick ile 3+'den fazla olması durumunda.
- 3) 24 saatlik idrardaki proteinürininin 5 gr 'ın üzerinde olması.
- 4) Karaciğer enzimlerinde artmanın meydana gelmesi.

- 5) Torombositopeni (<100.000).
- 6) Kreatinin 1,2 mg/dl üzerine çıkması.
- 7) İntrauterinde meydana gelen gelişim geriliği veya oligohidramnios varlığı.
- 8) Görme bozukluğu, baş ağrısı, mide ağrısı akciğer ödemi, papil ödemi ve retina kanaması.
- 9) Oligüri, yani 24 saatlik idrarın 500 ml'den az olması.

3.2.1 Preeklampside risk faktörleri

Preeklampsinin gelişiminde çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Preeklampsi sıklığı aşağıdaki durumlarda artış göstermektedir (39):

- 1) Daha önceden meydana gelen gebeliklerinde de preeklampsi
- 2) Aile geçmişinde preeklampsi
- 3) Çoğul gebelik
- 4) Molar gebelik
- 5) Kronik hipertansiyon
- 6) Gebenin genç yaşta olması
- 7) Bağ doku hastalıkları
- 8) Kalıtım
- 9) Nulliparite
- 10) Renal hastalık
- 11) Sosyoekonomik durumun düşük olması
- 12) Obezite

3.2.2 Patofizyolojisi

Preeklampsi-eklampsi maternal ve plasental birçok sebebin bir araya gelerek oluşturduğu bir hastalıktır (40).

Çağımızda preeklampsi patofizyolojisinde, damar endotel hasarı ve vazospazmın önemli bir rol oynamaktadır. Preeklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Vazospazım ise kan akımına karşı bir direnç yaratır ve arter basıncında artışa neden olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap, endotelin, vasküler büyüme faktörü, NO (Nitrik oksit), prostoglandinler, genetik predispozisyon, inflamatuvar faktörler, immünolojik faktörler ve endotelial hücre aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (41).

Preeklampsi, spiral ve plasental arterlerin bozulan ekstravilloz trofoblast invazyonuyla başlar aynı zamanda vasküler dilatasyonun olmaması ve plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesi olumsuzluk ile sonlanmaktadır.

Gebelikte fetal grefte adaptasyon olabilmesi için hüresel ve humoral bazı bazı immünolojik fonksiyonların baskılanmasıyla ilgili olduğu belirtilmektedir. Görülen bu fizyolojik değişimler, allograftın maternal doku ile karşılaşmasından sonra meydana gelir. Sistemik dolaşımında ve uteroplental kan akımında immünolojik bir tolerans gelişerek değişiklikler oluşur (42). Uterin arter ile uterus kan akımı gerçekleşir. Uterus etrafını sarıp dairesel olarak dolaşan arkuat arterleri uterin arter dalları oluşturur. Daha sonra ise arkuat arterler radial arterlere dönüşüp myometriyumun 1/3 dış kısmına girerler. Myometriyum ile gebelik süresince plasentanın desidua tabakasını ve intervillöz aralığını bazal ve spiral arterlere dönüşen bu damarlar besler.

Gelişmekte olan fetusun besin ve oksijen ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı yaklaşık 10 kat artış göstermektedir. Spiral arterler bu artışın olması için fizyolojik bir değişim olan uteroplental arterlere dönüşümü gerçekleştirir. Bahsedilen fizyolojik değişim iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci trofoblastik dalga invazyonu ile birinci trimesterde spiral arterlerin desidua segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise ikinci trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir. Böylece spiral arterlerin çapı yaklaşık 15-20 mikrometreden 300-500 mikrometreye yükselmektedir. Aynı zamanda intervillöz aralıkta yüksek akımlı olurken akım direncini de azaltılıp fetomaternal alışveriş artırılmaktadır (43,44).

Fizyolojik olarak preeklampside gerçekleşen olaylar sadece arterin desidua seyreden kısmında meydana gelir. Myometriyum içerisindeki damarların dilatasyonu ve invazyonu gerçekleşmez. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde bu sebepten dolayı fetoplental kan akımında bir artış gerçekleşmez ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği meydana gelir (43,44).

İnfüze edilen vazopresörlerden normal gebeler kolay etkilenmez iken preeklampitik gebelerin presörlere, özellikle anjiyotensine karşı artmış vasküler duyarlılık oluşturduğu vurgulanmıştır.

Gant ve ark. yapmış oldukları çalışmada, körelmiş presör yanıt gelişiminde prostoglandin ve benzeri maddelerin vasküler endotelial sentezi ile bağlantılı olduklarını belirtmişlerdir (36). Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi kan basıncı, sodyum dengesi ve vasküler tonusda önemli rol oynayabilir. PG E2 sentezi Renal medullada gebeliğin son dönemlerinde önemli derecede artış göstermiştir (42).

Aynı zamanda Prostacyclin'in (PGI2) trombosit agresyon inhibisyon ve vazodilatasyon özelliklerinin Thromboxane-A2 (TXA2) vazokonstriktör ve trombosit agregasyon uyarıcı etkilerine baskın hale geçişi de normal gebeliğin özelliklerindedir. Preeklampsii şiddeti ile TXA2 düzeyi arasında doğru bir orantı ile, TXA2 reseptör sentezinin preeklampitik hastalarda arttığı belirtilmiştir (44,45,46). NO'nun azalmış konsantrasyonu veya yokluğu hipertansif hastalarda bir etken olduğu düşünülmektedir. Conrad ve Vernier, gebe hayvanlarda NO geri çekilmesi ile preeklampsiiye benzer bir klinik tablo oluştuğunu belirtmişlerdir. Preeklampitik gebelerde NO yıkım ürünlerinin arttığı ve bunun uteroplasental ünitedeki azalmış kan akımı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (47).

Pıhtı oluşmasının engellenmesinde endotel tabakası fonksiyoneldir. Preeklampsii'deki endotel hücre yıkımı sonucunda bu hücrelerin intravasküler pıhtılaşmayı engelleme işlevleri bozulmaktadır. Bu şekilde trombosit adezyon ve agregasyonu başlamaktadır. Serotonin ve tromboksan salgılanmasıyla beraber bu durum daha da artış gösterir. Sonuç olarak pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ile lokal trombüsler gelişir (48). Endotelin denen çok güçlü bir vazokonstriktör madde salgılanır ve endotelin seviyesi gebelikte artış gösterir (42,44). İnsan plasentasında Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olan glikozillenmiş bir glikoprotein bulunur. Vaskülogenez ve vasküler permeabilite kontrolünde fonksiyoneldir. Simmons ve ark, plasental VEGF artışı ile uteroplasental damar direncinde artışın bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (42).

Gebelikte oksidatif stres artışıyla ilk trimesterde intervillöz aralığa kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampsii'de geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüştür. Bu durumun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede farklılığı meydana getirdiği düşünülmektedir. Preeklampsii ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin fazlaca sentezlendiği

belirtilmiştir (49). Buna göre inflamatuvar reaksiyonlar TNF- α ve interleükinler oksidatif strese yol açabilmektedir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidlerin oluşmasına sebep olur. Bu durum toksik radikallerin oluşumuyla endotel hasarının oluşmasına yol açar. Böyle bir hasar prostoglandin dengesini bozar ve endotel hücrelerce NO'nun üretimini azaltır (50).

3.3 Preeklampsi Etyolojisi

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte trofoblastik dokunun varlığında meydana gelen bir sendromdur. Gebeliğin sonlandırılması kesin bir tedavi yöntemidir. Plasentasyonda hiperplasentasyon veya defekt olan çoğul ve molar gebelik durumlarında preeklampsi riski artmakta ve koryonik villusların bu durumda normal gebeden fazla olması neden olarak görülmektedir. Trofoblastlar tarafından myometriumdaki arterlerin invazyonunda problemi olan gebelerde azalmış plasental akımla birlikte preeklampsi ve intrauterin gelişim geriliği meydana gelir (51).

Yoğun araştırmalar sonucu preeklampsi etyolojisi hakkında kabul görülen 4 hipotez ortaya çıkmaktadır:

- I. Uteroplasental iskemi:** Normal gebeliğe oranla preeklampsi olan bir hastanın uteroplasental kan akımında belirgin bir azalma meydana gelmektedir ve fizyopatolojik değişimlerin bu iskemi tarafından başlatıldığı söylenebilir. Plasental iskemi sonucu trofoblastların aşırı bir şekilde göçü ve sınırın dışına çıkışının muhtemel nedeniyle endotel hücrelerin disfonksiyonuna neden olmaktadır (39,52).
- II. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VDLD) ve albuminin toksisite önleyici aktivitesi:** Gebelik esnasında nonesterifiye yağ asitleri artan enerji ihtiyacını karşılamak için mobilize olmaktadır. Albümin eksikliği var ise adipoz dokudaki fazla nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere taşınımı albumin antioksid aktivitesini azalmaktadır.
- III. İmmunolojik nedenler:** Preeklampside meydana gelen lezyonların immunolojik olduğu düşünülmektedir (56). İmmunolojik nedenlere göre plasentasyondaki yetersizliğin, trofoblastların spiral arterlere invazyonunu engellemesi ile meydana geldiği ileri sürülmektedir (53,54). Plasenta üzerindeki antijenleri bloke edici özelliğe sahip antikordlarda meydana gelen

bir bozukluk veya antikorların yetersiz kalması ile preeklampsi sıklığında bir artış meydana gelir ve bu durum preeklampsiye bağlı bağışıklık sisteminde bir bozukluğun oluşabileceğini göstermektedir.

IV. Genetik yatkınlık: Preeklampsinin gelişimi resesif bir gene ya da penetransasahip tam bir dominant gene bağlıdır. Aile bireylerinde preeklampsi öyküsü olan kadınların bu riski taşıma olasılığı artmaktadır. Preeklampsi hastası bir kadının kız çocuklarında meydana gelen riskin gelinlerinde meydana gelen riskten daha fazla olduğu görülmekle birlikte resesif bir genden söz edilmektedir. Aynı zamanda mültifaktoriyel kalıtımında göz ardı etmemek gerekir (55).

3.3.1 Preeklampsi Komplikasyonları

Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonlara sebep olabilir. Preeklampside meydana gelebilecek komplikasyonlar hem anne hem de bebeği etkileyebilmektedir. Meydana gelen komplikasyon sıklığı; hastalığın şiddetine, hastalığın başladığı gebelik haftasına ve diğer medikal problemlerin varlığı ile ilgili olabilmektedir (56).

Preeklampsinin maternal komplikasyonları: Serebral kanama, retinal ayrılma, kortikal körlük, hepatik rüptür, pulmoner ödem, tubuler nekroz, maternal ölüm.

Preeklampsinin fetal komplikasyonları: İntrauterin gelişim geriliği, fetal akfiski, perinatal ölüm, prematüre doğum, oligohidramnios.

3.3.2 Preeklampside Fetal Durumun Değerlendirilmesi

Preeklampsi hastalarda fetal durumun değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Haftalık ultrasound ile nonstres test, biofizik profil ve oksitosin kontraksiyon test ile bebeğin kalp atım hızını ve genel durumu değerlendirilmektedir. Aynı zamanda amniyosentez ile lecithin/sphingomyelin oranına bakıp akciğer matüritesi değerlendirilerek preeklampsi fetomaternal sağlığı tehlikeye sokacak oranda ise hasta ile ilgili doğum kararı verebilirler. Fetal monitorizasyon, preeklampsi şiddetinin arttığı hallerde hergün düzenli olarak yapılmaktadır (57).

3.3.3 Preeklampsinin Sistemik Etkileri

Böbreklerde; Preeklampside böbrekler farklı şekillerde etkilenmektedirler. Normal gebelerde böbrek kan akım hızı ve glomerüler filtrasyon hızı artarken, preeklampsi gebelerde bu hızın azaldığı gözlenmektedir. Aynı zamanda plazma ürik asit seviyesi

preeklampside artmaktadır. Kalsiyum atılımının azalması tubüler reabsorbsiyonun artmasına bağlıdır.

Karaciğerde; Preeklampsi hastalarının karaciğerinde meydana gelen değişikliklerde hemoliz, platelet sayısının azalması, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi durumlar görülmektedir. Karaciğer enzimlerinin yükselmesinin nedeni, lobülün periferinde meydana gelen periportal hemorajik lezyonlardır.

Plasentada; Preeklampsi plasentada patolojik bir etkidir. Preeklampsi hastalarda uteroplental kan akımında azalma meydana gelmektedir. Trofoblast invazyonları defektifdir. Uteroplental yapılarında oluşan histolojik değişiklikler preeklampsi hastalarda patognomoniktir ve aynı zamanda akut arteroz olarakta isimlendirilir (58).

Hematolojik; Preeklampsi hastaların parametrelerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Hemotolojik bozukluklar preeklampsi gebelerde sık görülmemekle birlikte; trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin belirtilerinde azalma ve aynı zamanda hemoliz preeklampsi gebelerde sık rastlanmaktadır. Trombositopeninin derecesi her preeklampsi gebede farklılık göstermektedir (59).

3.4 Alkalen Fosfataz (ALP)

Alkali ortamda (pH:9) fosfat esterlerinin hidrolizini katalizleyen bir enzimdir. Alkalen fosfataz 60 izo enzimden meydana gelir ve hepsi birlikte ALP diye ölçülür. Klinikte ALP karaciğer ve kemik hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılır. Alkalen fosfataz (ALP) düzeyi başlıca karaciğer ve kemik dokusunda bulunan bir enzimdir. Ancak böbrek, lökosit, eritrosit, ince barsak, kemik, plasenta gibi dokularda da az miktarda ALP bulunur. Alkalen fosfataz; lipit metabolizması, kemik ve metabolitlerin transportunda da önemli görev alır. Gebelikte alkalen fosfatazın yüksek olması patolojik bir durum değildir. Gebeliğin geç dönemlerinde plasental kaynaklı alkaline fosfataz yükselmesi olabilir, doğumdan sonra bir hafta içinde de normale döner. Erişkinler için yaklaşık normal değeri: 44-147 U/L civarında (60,61).

ALP yüksekliği nedenleri:

- Safra yollarında tıkanıklığa neden olan hastalıklar
- Siroz, malignite gibi karaciğer hasarı yapan hastalıklar
- Hepatit
- Pankreatit
- Hiperparatiroidi
- Kemik kırıkları, osteomalazi, kemik metastazı
- Cushing sendromu
- Bazı ilaç kullanımları
- Hamilelik
- Lenfoma

ALP düşüklüğü nedenleri:

- Hipotiroidizm
- Pernisiyöz anemi
- Çinko eksikliği
- Hemolizle komplike Wilson hastalığı

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1 Işık mikroskopunda incelemek için doku takibi

Çalışmamızda; 10 adet normotansif ve 10 adet preeklampitik gebe hastalardan elde edilen toplam 20 plsentata ile çalışıldı. Plsentaların sentral maternal yüzünden ve sentral fetal yüzünden yaklaşık olarak 1 cm kalınlığında doku parçaları usulüne uygun olarak alındı. Alınan plsentata örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda 24 saat fiske edilecek, daha sonra akarsuda yıkandıktan sonra bir gece %70'lik alkolde, iki kez birer saat %90'lık alkolde ve ikişer saatten iki kezde %100'lük alkol serilerinden geçirildi. Dehidrasyondan sonra her birinde birer saat olmak üzere üç kez ksilolden geçirildi. Daha sonra parafinde üç kez birer saat etüvde bekletildi. Sonra taze parafinde bloklandı (58-60 C° 'de eriyen parafin) her bloktan 4 µm kalınlığında Reichert Rotary mikrotomuyla seri kesitler alındı. Bu kesitlerden bir bölümü histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin, Masson trikrom ve PAS ile boyandı. Geriye kalan parafin kesitleri ise lamlara alınıp oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra alkalın fosfat enzim aktivitesi için Gomori'nin alkalın fosfataz (pH: 9) yöntemleri ile boyandı.

4.1.1 Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama protokolü

1. Alınan parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek daha sonra azalan alkol serilerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.
2. Filtre edilmiş Harri's hematoksilen solüsyonunda ortalama 8 dakika kadar bekletildi.
3. Hematoksilende bekletilen parafin kesitler 5 dakika boyunca akarsu altında bekletilerek hematoksilen boyama artıklarından arındırıldı.
4. Differensiyasyonu sağlamak için %1'lik asit alkol solüsyonuna 1 defa batırıp çıkardıldıktan sonra çeşme suyundan geçirilip yıkanması sağlandı.
5. Amonyaklı suda çekirdekler parlak mavi oluncaya kadar bekletildi. On dakika çeşme suyunda yıkandıktan sonra %80'lik etil alkolde 1-2 dakika bekletildi.

6. Zıt boyama yapmak için eozin-floksin solüsyonunda 3 dakika bekletildi.
7. Dehidrasyon ve parlatma için artan etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirildikten sonra, entellan ile kapatıldı.

4.1.2 Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama protokolü

1. Alınan parafin kesitler ksilolde deparafinize edilip azalan alkol serilerinden geçirilerek distile suya kadar getirildi.
2. Peryodik asitte 5 dakika boyunca bekletildi.
3. Distile suda çalkalandı.
4. Coleman schiff'de 8 dakika bekletildi.
5. Akarsu altında 5 dakika boyunca yıkandı.
6. Harris Hematoksilende 3 dakika bekletildi.
7. Çeşme suyunda çalkalandı.
8. %1'lik asit alkole batırılıp çıkarıldı.
9. Çeşme suyunda yıkandı.
10. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilip entellan ile kapatıldı.

4.1.3 Masson trikrom boyama protokolü

1. Alınan parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek azalan alkol serilerinden geçirilip distile suya getirildi.
2. Weigert solüsyonunda 1 dakika bekletildi.
3. Daha sonra çeşme suyunda yıkama yapıldı.
4. Cromotor 2R solüsyonunda 10 dakika bekletildi.
5. Fosfomoliptik asitte 5 dakika bekletildi.
6. Çeşme suyunda iyice yıkandı.

7. Light gren solüsyonunda 3 dakika bekledildi.

8. Asitli suya daldırılıp çıkarıldı.

9. %96'lık alkolde 1-2 dakika bekletildi.

10. Ksilole alınan kesitler daha sonra entellan ile kapatıldı.

4.1.4 Alkalen fosfataz protokolü

Tris tamponu hazırlama: 12.11 gr tris ve 11,6 gr maleic asit bir beher içinde 900 ml distile suya bırakılıp çözüldü daha sonra pH 9.2'ye ayarlanarak 1000 ml distile suya tamamlandı.

1. Solüsyon: 100 ml tris tamponunda 1 gr Magnezyum chloride olacak şekilde temiz bir beher içinde çözdük. Daha sonra hazırlanan solüsyonu bir şale içine bıraktık.

Alınan parafin kesitleri deparafinize ederek azalan alkol serilerinden geçirdikten sonra distile suya getirdik ve bu kesitleri 1. solüsyon içinde bir gece beklettik.

2. Solüsyon: Taze hazırladığımız 100 ml tris tamponuna 2 gr Naphthol AS-MX phosphate ve 4 gr Fast Red TR koyup çözdük.

Birinci solüsyonda bir gece beklettiğimiz kesitlerin üzerine hazırladığımız 2. Solüsyonu (her bir doku üzerine) damlatıp 2 saat inkübe ettikten sonra distile suyla yıkayıp Kaiserin gliserol jeliyle kapatma yapıldı. Sonra bu kesitler akarsuda yıkayıp gliserin jeliyle kapatılacaktır. Elde edilen preparatlar Zeiss imager A2 mikroskobu ile 400'lük büyütme ile değerlendirilecektir.

Alkalın fosfataz aktivitesinin kalitatif olarak her kesitte 100 tane villusun değerlendirilmesi şu esaslara göre yapılacaktır: koryonik villus tabakalarındaki enzimatik aktivite bir (+) dan beş (+++++) kadar görsel olarak değerlendirilecektir. Plasantal Alkalın Fosfataz (PALP) aktivitesi şu kriterlere göre değerlendirilecektir:

PALP aktivitesi sadece sinsityal membranda görülürse (+).

PALP aktivitesi sinsityal membranlar ve sinsityal sitoplazmada görülürse (++).

PALP aktivitesi sinsityal membranlar, sinsityal sitoplazma ve sinsityal mikrovilluslarda görülürse (+++).

PALP aktivitesi sinsityal membranlar, sinsityal sitoplazma, sinsityal mikrovillus ve sitotrofoblastlarda görülürse (++++).

PALP aktivitesi sinsityal membranlar, sinsityal sitoplazma, sinsityal mikrovilluslar, sitotrofoblastlar ve bağ doku stromasında görülürse (+++++).

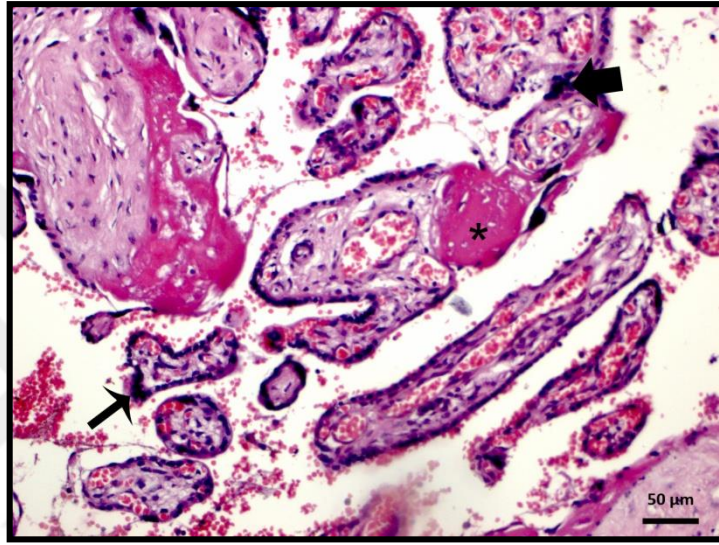


5. BULGULAR

5.1 Kontrol Grubu Bulguları

5.1.1 Kontrol grubu H-E ve masson trikrom boyama bulguları

Kontrol grubu plasenta kesitlerinde sinsityotrofoblast tabakası, villus stroması, fetal vasküler yapılar, intervillöz aralık ve Hofbauer hücreleri normal histolojik yapıda izlendi (Şekil-1,2).

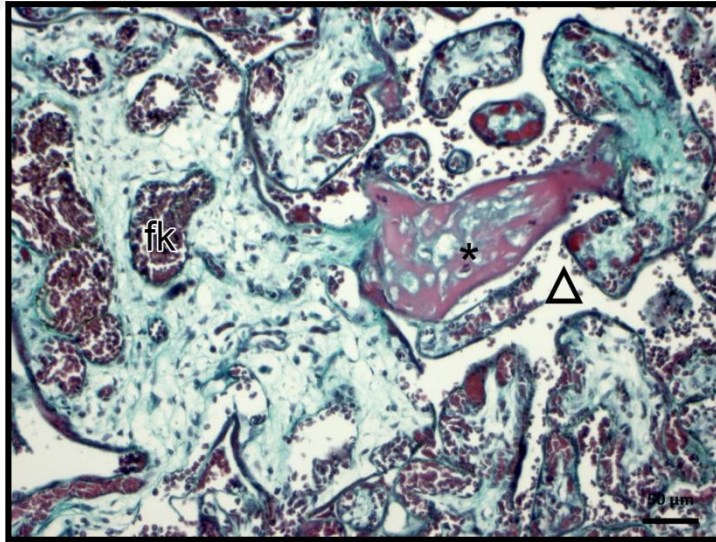


Şekil 1: Kontrol grubu plasenta kesitlerinde, perivillöz fibrin birikimi (asterisk), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityal köprü (kalın ok) ve kapiller lümenleri açık normal yapıda plasental villuslar izlenmektedir (H-E, Bar: 50 µm).



Şekil 2:Kontrol grubu plasenta kesitinde sinsityotrofoblast hücreleri (çift ok), perivillöz fibrin birikimi (asterisk) ile intervillöz aralık (boş üçgen) görülüyor (H-E, Bar: 50 µm).

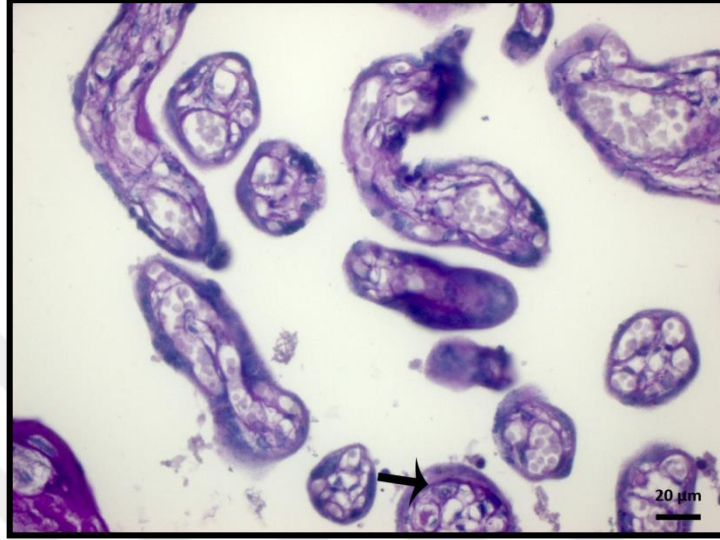
Kontrol grubu Masson trikrom ile boyanan plasenta kesitlerinde normal histolojik yapı izlendi (Şekil 3).



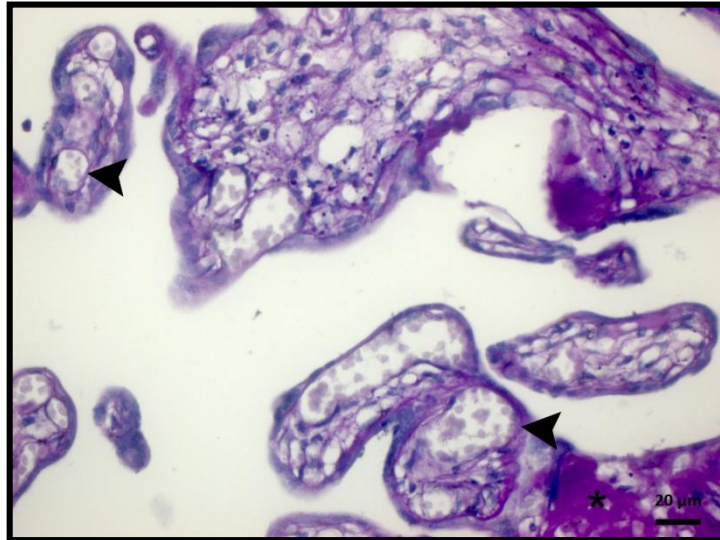
Şekil 3: Kontrol grubu plasenta kesitinde, perivillöz fibrin (asterisk), fetal kapiller (fk), intervillöz aralık (boş üçgen) normal histolojik yapıda izlenmektedir (Masson trikrom, Bar: 50 µm).

5.1.2 Kontrol grubu PASboyama bulguları

PAS ile boyanan plasenta kesitlerinde vaskulosinsityal bazal membranlar ve trofoblast bazal membranları normal kalınlıkta izlendi (Şekil-4,5).



Şekil 4: Kontrol grubu plasenta kesitinde normal kalınlıkta izlenen trofoblast bazal membranı (ince ok) (PAS, Bar: 20 µm).



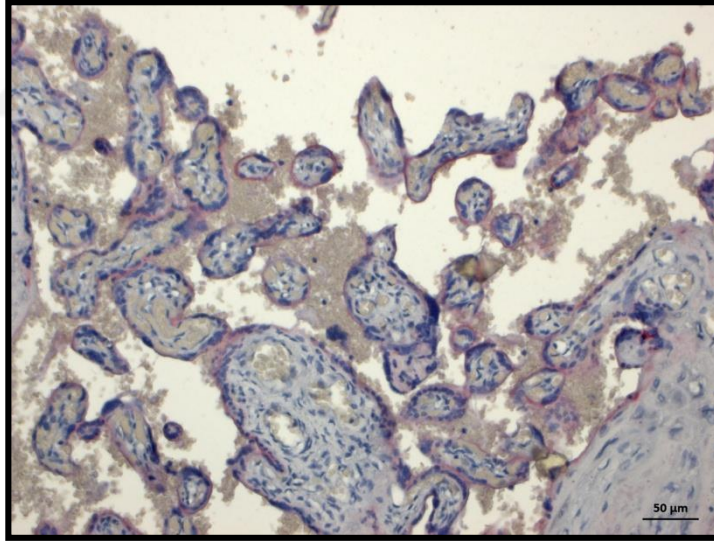
Şekil 5: Kontrol grubu plasentada normal kalınlıkta izlenen vaskulosinsityal membranlar (ok başı) ve perivillöz fibrin birikimi (asterisks), (PAS, Bar: 20 µm).

5.1.3 Kontrol grubu alkalen fosfataz reaksiyonu

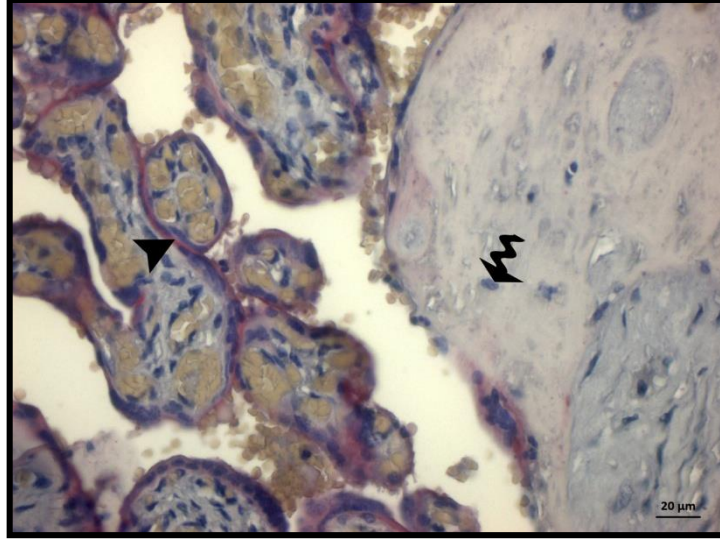
Preeklampsi öyküsü veya herhangi bir gebelik komplikasyonu olmayan full-term plasentalardan elde edilen kesitlerde alkalen fosfataz reaksiyonu güçlü bir şekilde izlendi (Şekil-6,7).

Kontrol grubu plasenta kesitleri büyük büyütmeyle incelediğimizde alkalen fosfataz reaksiyonu sinsityotrofoblastların iç ve dış membranlarında belirgindi. Reaksiyon dış membranda devamlı izlenirken iç membranda kopuk bir şekildeydi (Şekil-8,9,10).

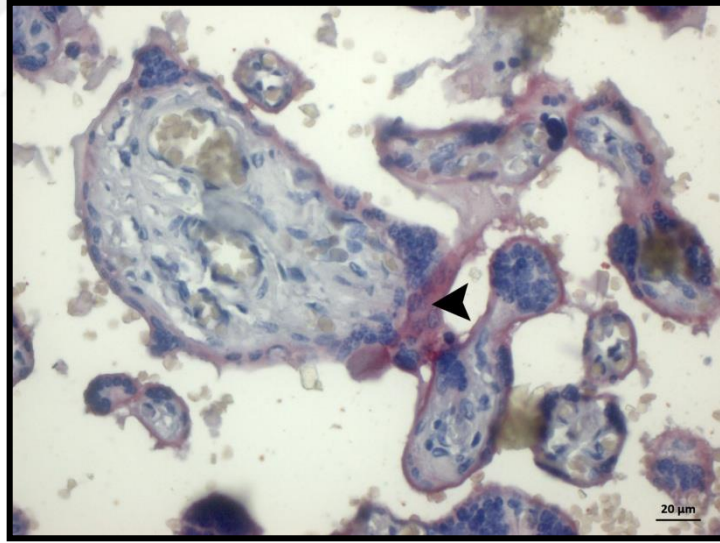
Buna karşın villöz stroma ve maternal desidua orta düzeyde bir alkalen fosfataz reaksiyonu göstermekteydi. Alkalen fosfataz reaksiyonu sitotrofoblastlarda negatif iken full-term preeklampstik plasentalarda villöz stroma ve maternal desidua alkalen fosfataz reaksiyonu zayıf bulunmuştur (Şekil-11-12).



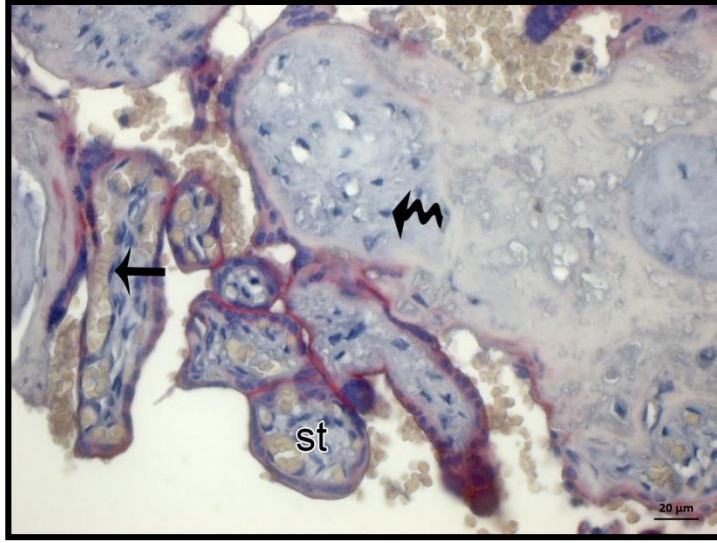
Şekil 6: Kontrol grubu tersiyer villus sinsityotrofoblastlarında plasental alkalen fosfataz reaksiyonu izlenmektedir (ALP, Bar: 50 µm).



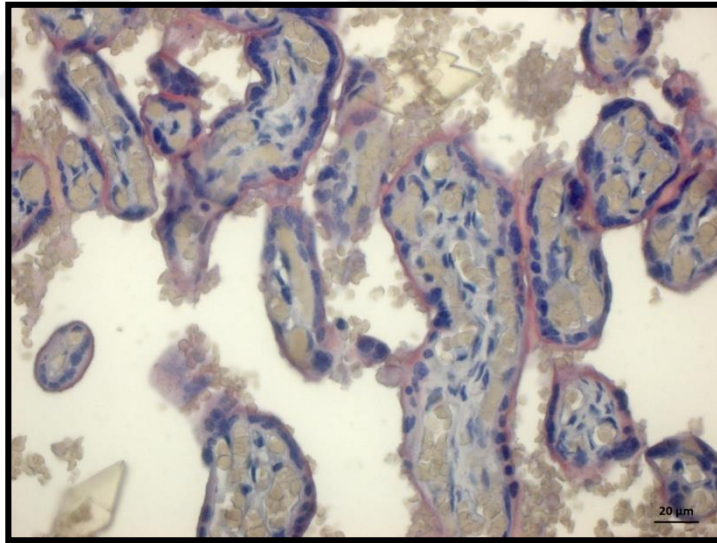
Şekil 7: Kontrol grubu plasenta kesiti. En fazla enzim bulunan yörenin sinsityal hücrelerin serbest kenarı olduğu (ok başı), buna karşın desidua hücreleri (kivrık ok) negatif enzimatik reaksiyon verdiği izlenmektedir (ALP, Bar: 20 μ m).



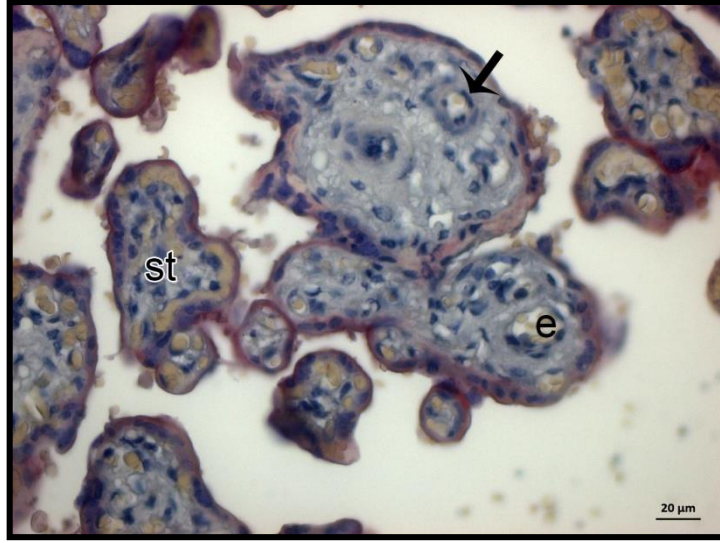
Şekil 8: Kontrol grubu plasental sinsityal köprülerde (ok başı) yoğun alkalen fosfataz enzimatik reaksiyonu (ALP, Bar: 20 μ m).



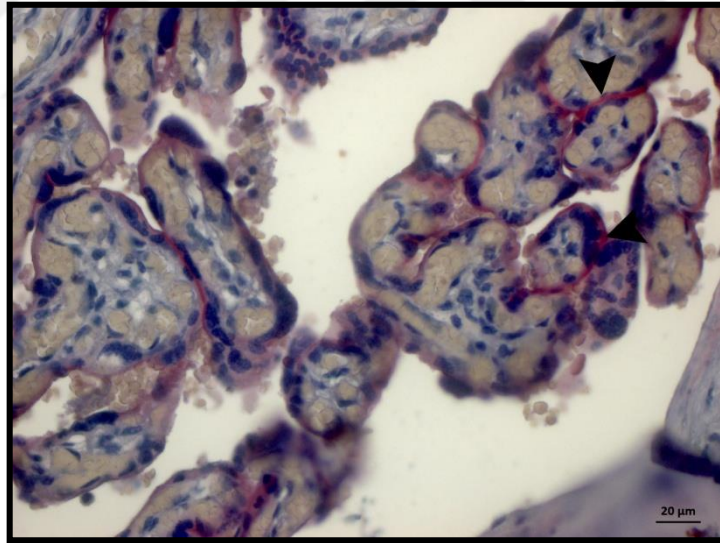
Şekil 9: Kontrol grubu plasental villus stromasında (st), kapiller endoteli (ince ok) ve desidua hücrelerinde (kıvrık ok) negatif sinsityotroblastlarda ise pozitif alkale fosfataz enzimatik reaksiyon izleniyor (ALP, Bar: 20 µm).



Şekil 10: Kontrol grubu plasenta kesiti. Hemen hemen bütün villuslarda sinsityal hücrelerin homojen olarak çok belirgin alkale fosfataz enzimatik reaksiyonu göstermesi dikkat çekmektedir (ALP, Bar: 20 µm).



Şekil 11: Kontrol grubu plasental villus stroması (st) ve kapiller endotelinde (ince ok) negatif alkalin fosfataz enzimatik reaksiyonu ve fetal eritrositler (e) izlenmektedir (ALP, Bar: 20 µm).



Şekil 12: Kontrol grubu bazı plasental villuslarda yoğun alkalin fosfataz reaksiyonu (ok başı) (ALP, Bar: 20 µm).

5.2 Preeklampsi Grubu Plasenta Bulguları

5.2.1 Preeklampsi H-E ve masson trikrom boyama bulguları

Preeklampsi grubu H-E ile boyana plasental kesitlerin incelenmesinde sık görülen bulgular;

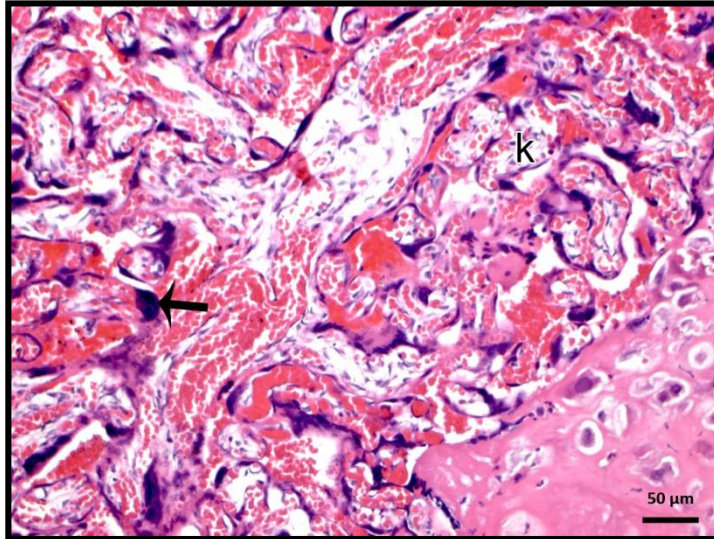
Terminal villus, sinsityal köprüler ile sinsityal düğümlerin sayısında belirgin bir artış izlendi (Şekil-13,14,15).

Ayrıca fetal terminal villus kapillerinde dilatasyon, proliferasyon ve konjesyon görüldü(Şekil-18,19). Sinsityal düğümler ve villuslar arası köprüleşmeler sonucu preeklamptik plasenta kesitlerinin labirent benzeri görünüm izlendi (Şekil-16).

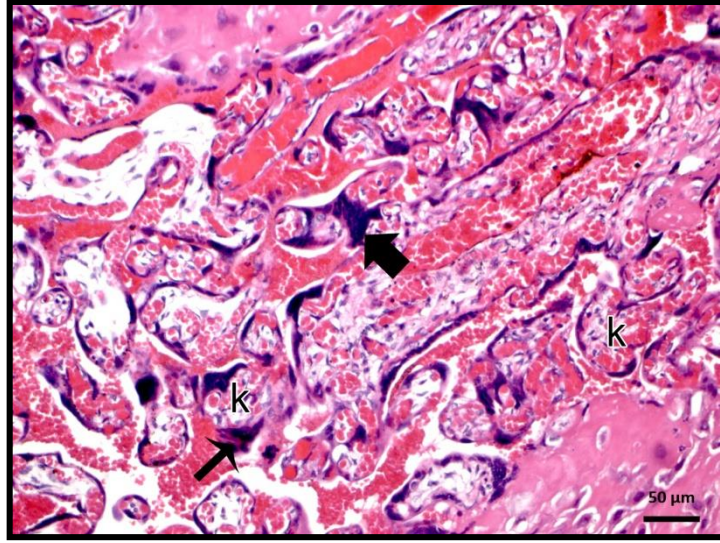
Bazı fetal kapiller civarındaki harabiyet sonucu villus stromasında fetal eritrositlere rastlanıldı (Şekil-17).

Fetal kapillerde sayı ve volüm artışına bağlı villus stromal birleşenlerinde azalma gözlemlendi (Şekil-14).

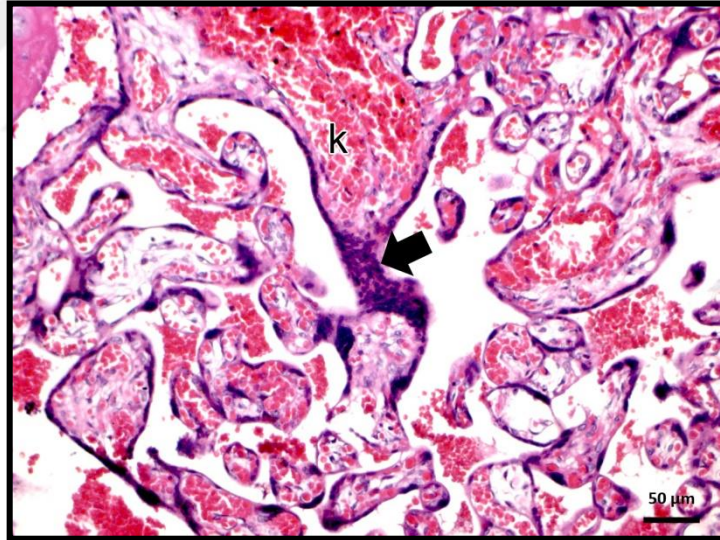
Bazı preeklamptik plasenta kesitlerinde hipoksi sonucunda gelişen atrofik villuslar ve intervillöz aralıkta geniş açıklıklar izlendi (Şekil-17).



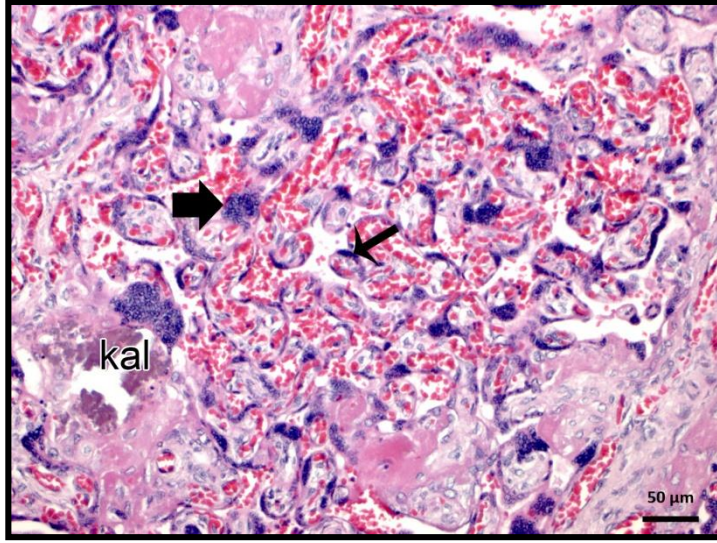
Şekil 13: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde sinsityal düğümlerde (ince ok) yoğun artış yanı sıra fetal kapillerde (k) dilatasyon izlenmektedir (H-E, Bar: 50 µm).



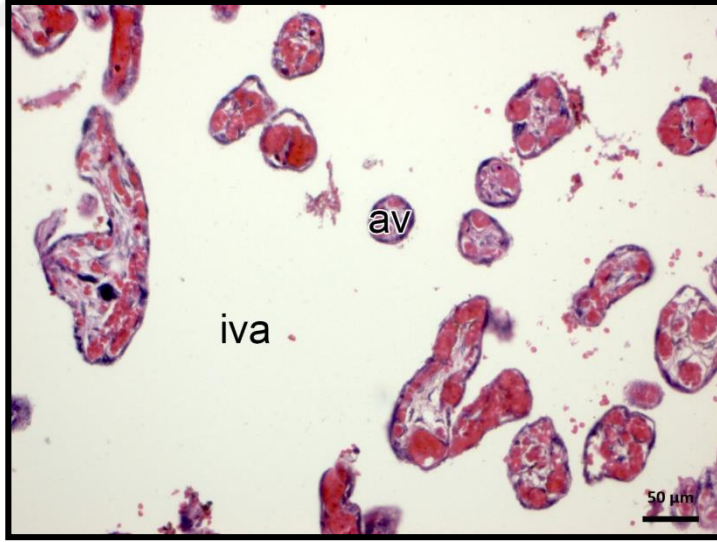
Şekil 14: Preeklampsi grubu plasental villuslarda kapiller (k) proliferasyonu, sinsityal düğüm (ince ok) ve sinsityal köprülerde (kalın ok) artışı (H-E, Bar: 50 µm).



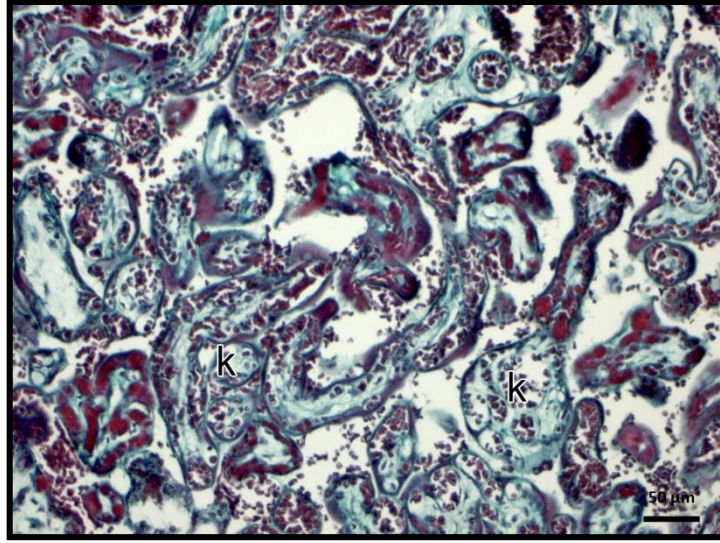
Şekil 15: Preeklampsi grubu plasentada terminal villus kapillerinde (k) dilate ve belirgin artış gösteren sinsityal köprüler (kalın ok) izlenmektedir (H-E, Bar: 50 µm).



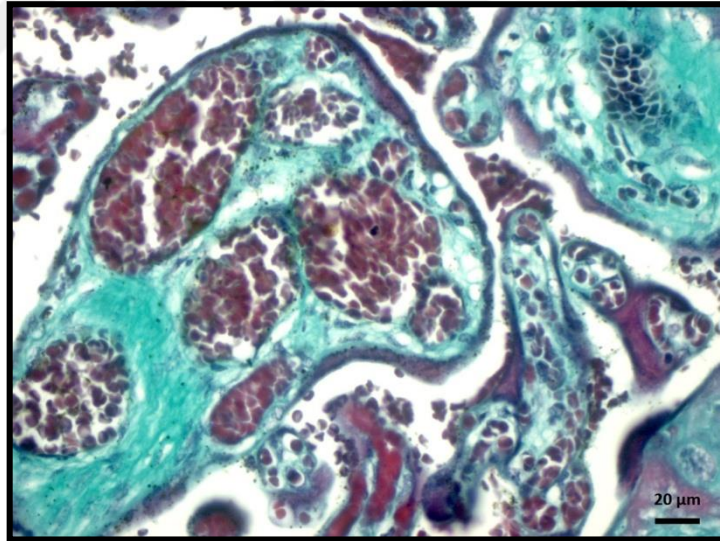
Şekil 16: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde sinsityal düğümler (ince ok), sinsityal köprülerde (kalın ok), yoğun artışı ile birlikte fokal kalsifikasyon odağı (kal) seçilmektedir (H-E, Bar: 50 µm).



Şekil 17: Preeklampsi grubu bazı plasenta kesitlerinde intervillöz aralıkta (iva) genişlemeler atrofik villuslar (av) dikkat çekmektedir (H-E, Bar: 50 µm).



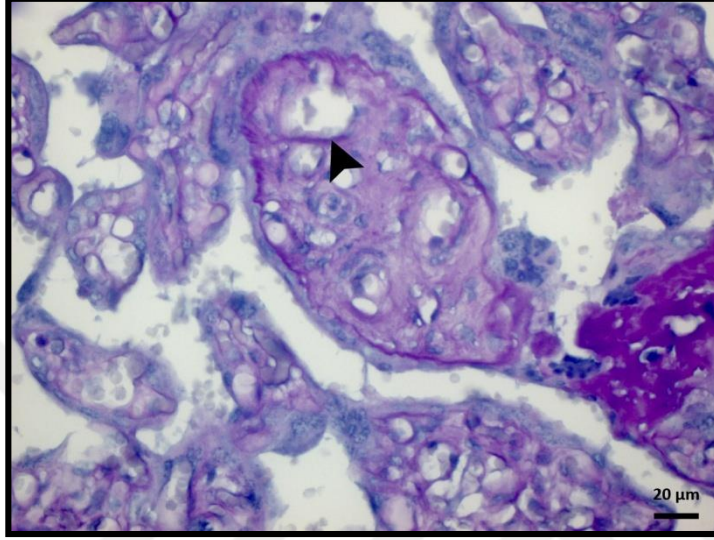
Şekil 18: Preeklampsi grubu fetal plasentada kapiller (k) proliferasyonu (Masson trikrom, Bar: 50 µm).



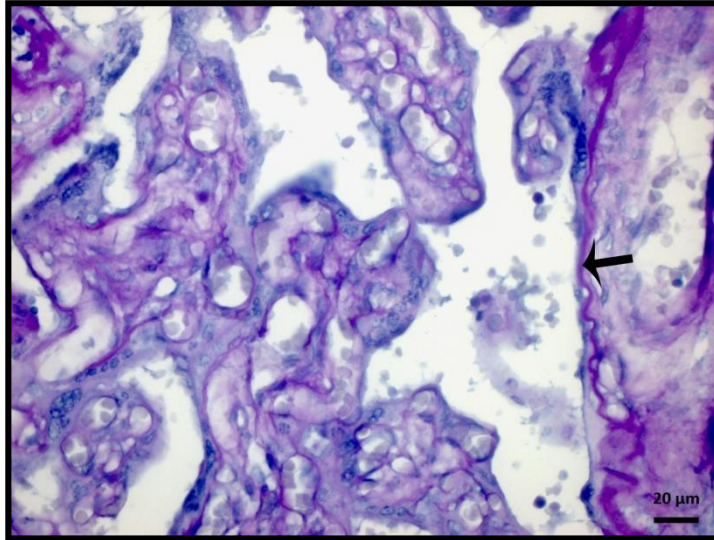
Şekil 19: Preeklampsi grubu kapiller (k) dilatasyonu büyük büyütmede görünümü (Masson trikrom, Bar: 20 µm).

5.2.2 Preeklampsi PAS Boyama Bulguları

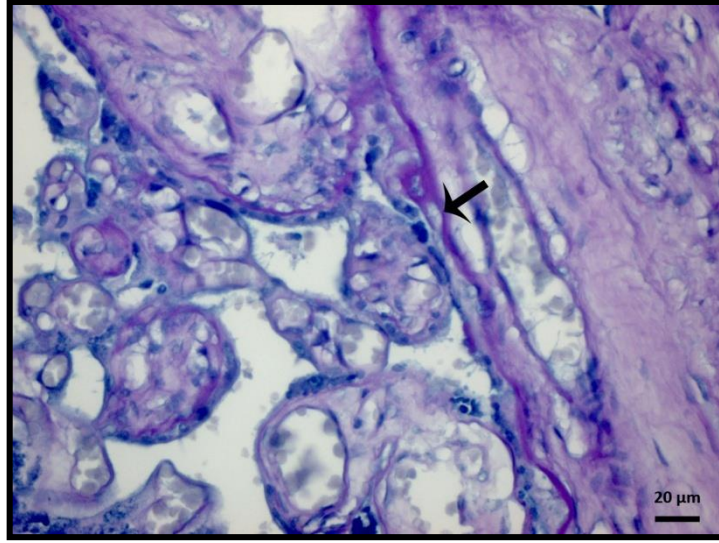
PAS ile boyanan preeklampsi grubu plasental kesitlerinde, vaskülosinsityal ve trofoblast bazal membranlarında belirgin bir kalınlaşmanın yanı sıra yer yer perivillöz ve intervillöz de yoğun fibrinoid artış izlendi (Şekil-20,21,22).



Şekil 20: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde vaskülosinsityal memebranlarda (ok başı) kalınlaşma ve fibronid birikimi görülüyor (PAS, Bar: 20µm).



Şekil 21: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde troblast bazal membranında (ok) ondüleli durum ve belirgin kalınlaşma izlenmektedir (PAS, Bar: 20µm).



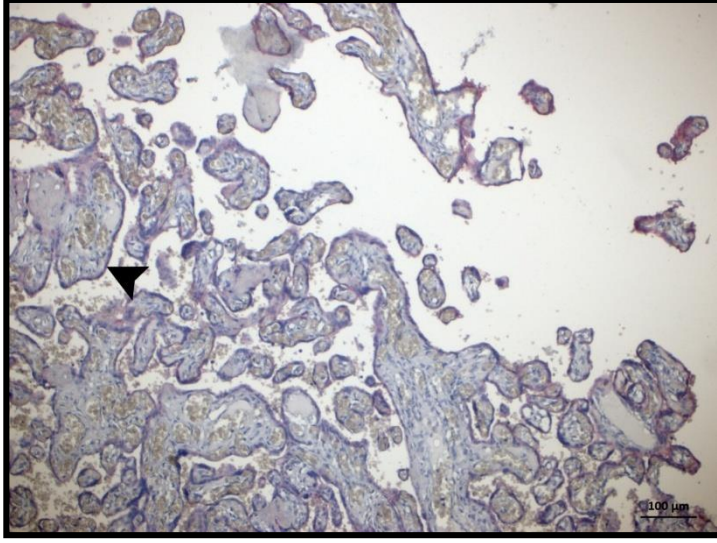
Şekil 22: Preeklampsi grubu plasenta kesitinde trofoblast bazal membranında (ok) bariz kalınlaşma (PAS, Bar: 100µm).

5.2.3 Preeklampsi grubu alkalen fosfataz reaksiyonu

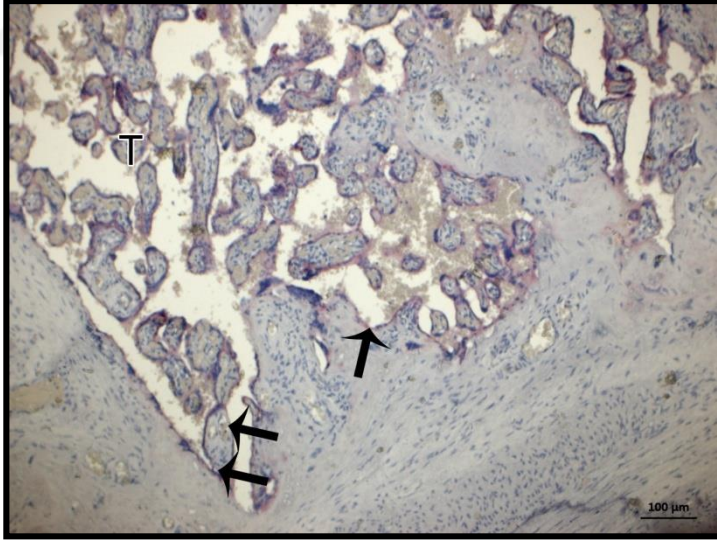
Preeklampsi hastalardan elde edilen plasenta kesitlerinin incelenmesinde; sinsityotrofoblastlar, villöz stroma ve maternal desidua da alkalen fosfataz aktivitesinin oldukça azaldığı tespit edildi (Şekil-23,24).

Villöz sinsityal hücrelerde değişik villuzlarda hatta aynı villustaki hücrelerden bir kısmında kuvvetli, bir kısmında zayıf enzimatik aktivitenin var oluşu, plasentada homojen bir genel görünüme yol açmakta idi.

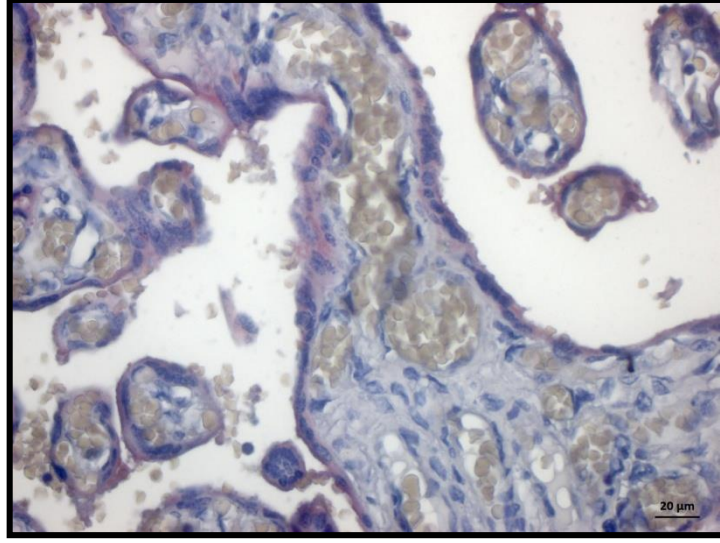
Sinsityotrofoblastların iç ve dış membranlarında alkalen fosfataz lokalizasyonu nispetten azalmıştı (Şekil-25,26).



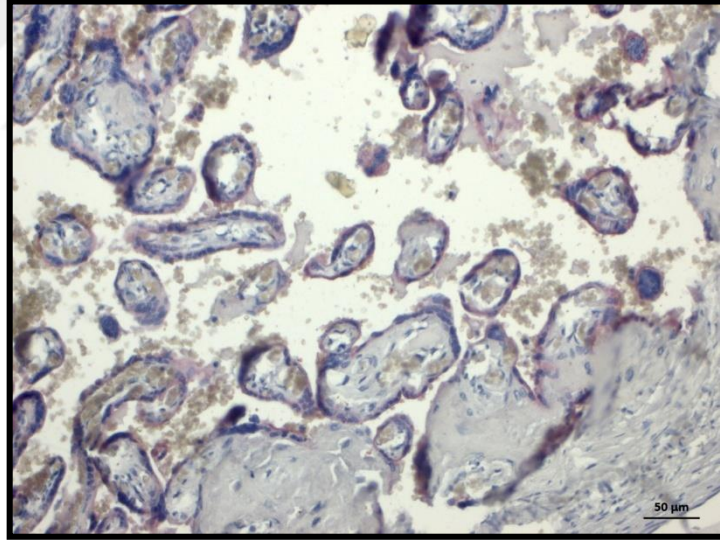
Şekil 23: Preeklampsi grubu plasentada alkalen fosfataz reaksiyonu. Villöz stroma ve kapiller endotel hücrelerinde hiçbir reaksiyon gözlenmezken sadece sinsityotrofoblastların serbest kenarında (ok başı) yer yer orta düzeyde ALP reaksiyon enzimatik aktivitesi izlenmektedir (ALP, Bar: 100µm).



Şekil 24: Preeklampsi grubu plasenta bazal plağın sitotrofoblastik kabukta (ince ok), ankoronik villuslar (çift ok) ile terminal villuslarda (t) alkalen fosfataz enzimatik reaksiyonu kontrol kesitlerine oranla daha düşük yoğunlukta izlenmektedir (ALP, Bar: 100µm).



Şekil 25:Şekil 24'deki plasenta kesitinin büyük büyütmede görünümü (ALP, Bar: 20µm).



Şekil 26: Preeklampsi grubu plasenta kesiti, kontrol grubu ile kıyaslandığında bazı villuslarda hafif boyanma izlenmektedir (ALP, Bar: 50µm).

6. TARTIŞMA

Bulgularda belirtildiği gibi terimde insan plasentasında kontrol grubu tüm villuslarda özellikle sinsityotrofoblast hücrelerinde alkalen fosfataza pozitif reaksiyon görülmüştür. Literatür taramasında Hofbauer hücrelerinde alkalen fosfataz aktivitesinin görüldüğüne, fakat reaksiyonun çok değişik olduğuna sadece bir çalışmada rastlanmıştır, çalışmamızda bu bulgu görülmemiştir (62). Enzim yerleşimi sonuçlarımız bazı araştırmacıların bulgularına uymakta ise de (63-67). Bazı araştırmacıların gözlemleriyle belirtilen hususlarda çelişkiye düşmektedir. Wielenga (68) damarlarda ve sinsityal hücrelerin nukleuslarında enzimatik negatif sonuçlar almış, Wachstein (69) fetal damarlarda olumsuz, bazı kapillerde pozitif enzimatik reaksiyon saptanmıştır. Neticenin farklılığı dokunun inkübasyon zamanına ve uygulanan metotlara bağlı olabilir. Örneğin; uzun süre inkübasyonda çok koyu boyanırken, inkübasyon kısa tutulunca sadece hücre sınırlarında enzimatik cevap alınmaktadır (69). Wielenga'nın asit fosfataz reaksiyonlarında çekirdekte negatif sonuç aldığı göz önüne alınırsa, bulgusunun metoda ilişkin olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca alkalen fosfataz sadece gebeliğin son iki haftasında üniform dağılım gösterdiği, terimde plasentada homojen olmadığı bulgusu (9) çalışmadaki sonuca aykırı düşmektedir. Donald ve arkadaşlarının (70) vardıkları netice ise bulgumuzu desteklemektedir.

Alkalen fosfatazın bu yerlerde bulunmasının rolünün, ne olabileceği sorusu akla gelebilir. Öncelikle alkalen fosfataz aktivitesinin sinsityal hücrelerde üniform olarak görülmesi, fonksiyonel bir homojenliğe işaret etmektedir. Steroid hormonlar insan organizmasında plasenta sinsityotrofoblast hücreleri, testiste Leydig hücreleri ve adrenal kortekste sentez edilmektedir. Bütün bu hücrelerde alkalen fosfataz reaksiyonu olumlu sonuç vermektedir. Ovaryumda yapılan çalışmalarda Graaf füllikülündeki östrojen yapımı ile alkalen fosfataz aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmiştir (71).

Steroid hormon sentezi yapan hücreler alkalen fosfatazca zengindir, fakat bu hücreler hormon yapma yönünden inaktif olunca, enzimatik aktivite yok olmakta veya minimuma inmektedir. Adrenal ve testiküler steroid sekresyonunu stimüle eden

trofik hormon varlığında, bu hücrelerde alkalen fosfataz aktivitesi boldur. Hipofizektomi sonrası Leydig ve adrenal hücrelerde alkalen fosfataz aktivitesinin çabucak kaybolması (71), ACTH verilmesi ile tekrar aktivitenin çoğalması (72), teka hücrelerinde de aynı değişmelerin (73) olması steroid hormon yapımı ile alkalen fosfataz ilişkisini ortaya çıkarmaktadır.

Benzer fonksiyonu dikkate alırsak, plasentadaki alkalen fosfatazın, steroid hormon yapımıyla ilişkili olduğunu söylememizin hatalı bir sonuç doğuracağı kanısını ortaya çıkarmıştır. Gebelik sırasında serumda enzimatik biyokimyasal incelemeler, serum alkalen fosfatazın gebelik yaşı ile birlikte arttığı gerçeğini ortaya koymuştur (74,75). Bu artış eskiden, gebe karaciğer aktivitesi ve fetal osteogenezis ile açıklanmıştı. Yeni bilgilere göre ise kökeni plasentadır (76). Plasental orjinli alkalen fosfatazın ısıya dayanıklılığı, bunu diğer orjinlerinden ayırmada kriter olmuştur. Ayrıca plasentada gebelik ilerledikçe enzim konsantrasyonunun artması ve gebelik alkalen fosfatazının insan plasentası antikoru ile inaktive edilmesi bunu kanıtlamıştır.

Plasentanın yapmış olduğu steroid hormonların (Östrojen-progesteron) 10. haftadan doğuma kadar artışının (71) ve beraberce alkalen fosfataz aktivitesindeki artış ile kıyaslanması, enzimin hormon sentezindeki rolüne işaret etmektedir.

İlk defa alkalen fosfatazı plasentada ışık mikroskobu ile histokimyasal olarak göstermeyi başaran Wilslocki adındaki araştırmacı, plasental kökenli alkalen fosfatazın, karbonhidrat ve lipitlerin büyük bir olasılıkla plasenta barajını geçmelerinde rolünün bulunduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca nükleoproteinlerden fosfatı alarak sinsityumda nükleoproteinlerin azalmasında sorumlu olduğundan da söz edilmektedir (75). Plasentada steroid hormon dışında protein yapısında hormon sentezide yapılmaktadır. Bunlar plasental koriyonik gonadotropinler ve plasental lactojenlerdir eski bilgiye göre Langhans hücre tabakasında glikoprotein yapısındaki gonadotropinlerin yapıldığı kabul edilmekteydi, bugün ise elektron mikroskobik, immunofluoresan çalışmalar kesin olarak hem protein hemde steroid hormonların sinsityal hücrelerde yapıldığını ortaya çıkarmıştır (62,77). Alkalen fosfatazın aktif protein sentezindeki rolüne pek çok araştırmada değinildiği (78) göz önüne alınarak,

sinsityal hücrede bulunuşunun ayrıca protein metabolizmasındaki rolünü imleyeceği söylenebilir.

Preeklampsi veya diğer maternal komplikasyonlar öyküsü olmayan kontrol grubu miadında gebe kadınlardan elde edilen plasentalarda alkalen fosfataz enziminin dağılımına ilişkin bulgularımız diğer çalışanlar tarafından belirtilenlere benzerdi (79). Alkalen fosfataz, trofoblastik transfer için önemli bir enzimdir, bu nedenle full-term plasenta, bu enzim ile yeterince donanımlıdır (80). Plasenta içinde meydana gelen endositoz işleminde hayati bir role sahiptir ve bu fonksiyon sinsitotrofoblastik bazal membranı ve bunların mikrovillusunun içinde bol miktarda alkalın fosfataz içeriği ile gösterilir. Trofoblastlar iki önemli fosfataza bağlı transfer sistemine sahiptir, bunlardan biri hamileliğin ilk yarısında kullanılan asit fosfataz enzimine bağlıdır ve diğeri alkalın fosfataz enzimine bağlıdır ve hamileliğin ikinci yarısında hakimdir (81).

Preeklamptik kadınlardan elde edilen full-term plasentalarda, alkalen fosfataz aktivitesinin plasental iskemi ve azalmış utero-plasental perfüzyondan etkilendiği ve bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Bu muhtemelen, trofoblastın doku pH'sinideğiştiren doku hipoksisine bir cevap olarak kabul edilir (79). Bu çalışmada, plasental iskemiye bağlı sinsitiotrofoblastların yıkımının, bu enzimin mevcudiyetini azaltmada en önemli faktör olduğu açıktır, çünkü sinsitiotrofoblastların bazal membranından ve bunların mikrovillillerinden oluşur (82). Ayrıca preeklamptik kadınlardan elde edilen plasentada sinsityal hasar ve tahribat asit fosfatazın artan aktivitesinden ortaya çıktığı gösterilmiş olup bu enzim normalde dejeneratif olan ve normal full-term plasentada mevcut olmayan bir enzimdir.

Normal full-term plasentada, alkalen fosfataz enzimi yavaşça artar ve full-termde bollaşırken, asit fosfataz enzimi ise gestasyon ilerledikçe kademeli olarak azalır veyok olur. Preeklamptik kadınlardan elde edilen plasentalarda, bu eğilim tersine çevrilir, böylece alkalın fosfataz enzimi yok olana kadar giderek azalır, bu genellikle asit fosfataz aktivitesinde belirgin bir artışla birlikte görülür, bu gözlem indirgenmiş utero-plasental perfüzyon, endotel hücre hasarı ve plasental iskemiden kaynaklanan plasenta içindeki devam eden yıkıcı süreçle ilişkilendirilir (83). Bu bulgu, preeklamptik plasenta sinsitiumunda alkalın fosfataz aktivitesinin

kaybolmadığını gösteren önceki araştışıcıların gözleminde farklıdır (84), ancak sadece aktivitesinde artış vardır (85).

Plasental alkaline fosfataz (PALP) birçok çalışmanın konusu olmuştur çünkü bu enzim taşıma mekanizmasında önemli bir rol oynar (86). PALP'nin, sinsitiotrofoblastın dış ve iç katmanlarında lokalize olduğunu, kontrol (normotansif) grubu plasentalarında villus stromasının negatif olarak boyandığını gözlemledik. Kontrol grubu plasentalarında PALP çökeltilerinin, sinsitiotrofoblastların dış zarının fırçası kenarında kesintisiz bir şekilde devam ettiğini, buna karşın iç membranda PALP çökeltilerinin kesintiye uğradığını, fetal stroma, fetal kan damarları ve sitotrofoblastların negatif boyama gösterdiğini kaydetmişlerdir (87). Çalışmamız plasentada PALP ile ilgili bildirilen gözlemleri doğrulamaktadır.

PALP aktivitesinin artmasının maternal kan basıncı ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Kronik hipertansiyonlu ve preeklampatik kadınlardan elde edilen plasentaların, diğer gruplara göre sinsitotrofoblastın dış tabakasında maksimum PALP yoğunluğu gösterdiği görülmüştür. Bu durum mikrovilluslardaki lokalizasyon nedeniyle ışık mikroskobu altında fark edilemeyebilir. Mikrovilluslarda pozitif boyanma ve PALP aktivitesinin aynı zamanda sinsitotrophoblastın sitoplazmasında da gösterilmiştir. Artan hipertansiyonda PALP'nin yükselme nedeni, maternal hipertansiyona bağlı olarak ortaya çıkan plasental iskemi ile açıklanabilir. Plasentada alkali fosfataz, hipoksiye orta derecede dirençli görünmektedir.

Birçok araştışmacı, fetal iskeletin kalsifikasyon periyodu ile çakışan hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde yükselen seviyeler gösteren serum plasental alkalen fosfataz üzerinde çalışmışlardır. PALP, kalsiyumun maternal sistemden fetal kalsifikasyon süreci için mobilizasyonunu kolaylaştıran membrana bağlı bir glikoproteindir Barry (87), Hunter & Herrett (88) ve Wilde & Dakey (90).

McMaster ve arkadaşları (89) maternal dolaşımda alkalinfosfatazın plasental kökenli olduğunu teyit etmişlerdir.

Posen ve arkadaşları (91) yaptıkları bir çalışmada, fetal dolaşımda bulunan alkali fosfatazın, plasental alkali fosfatazın hiçbir özelliğini taşımadığı çünkü

PALP'ın fetal sirkulasyon yerine maternal sirkülasyona girdiği sonucuna varmışlardır.

PALP çeşitli araştırmacılar tarafından kapsamlı olarak incelenmiştir. Yükselmiş PALP seviyeleri erken doğuma işaret edebilir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki; anne serumundaki alkalin fosfataz seviyeleri idiyopatik erken doğum için bir belirteç olarak kullanılabilir (4). Çeşitli çalışmalarda bu enzim, yenidoğanlarda metabolik kemik hastalığı için biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılmıştır (92).

Çalışmamızda, preeklampitik plasentaya kıyasla kontrol plasentada PALP aktivitesinin daha yoğun olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, kontrol plasentasına kıyasla preeklampitik plasentada yüksek miktarda PALP lokalizasyonu bulunan Mangal ve arkadaşları, Jeacock ve arkadaşları, Curzen P ve Dempsey (85,94,95,96) ve arkadaşlarının çalışmaları ile tezatır.

Sapna ve arkadaşları (97), kontrol plasentalarındaki villusların sinsityotrofoblast bazal membranı üzerinde PALP aktivitesini yoğun olduğu, buna karşın mikrovillous yüzeyinde ve sinsiyotrofoblastın sitoplazmasında PALP aktivitesinin orta düzeyde olduğunu kaydetmişlerdir. Bazal sinsityal membran üzerindeki PALP aktivitesi Matsubara ve ark. (81) erkenden rapor edilmiştir. Bunun nedeni, plasental alkalin fosfatazın sinsityotrofoblastın bazal membranından üretilmesidir. Matsubara ve arkadaşları, Kameya ve arkadaşları ile Jones ve arkadaşları (81-83) daha önce sitoplazma ve syncytiotrofoblast mikrovillus yüzeyi üzerindeki PALP aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir.

Kontrol plasentadaki villusların çoğunda bulunan çok güçlü PALP aktivitesi, bazal membran üzerinde, sinsiyotrofoblastın apikal mikrovillus yüzeyi ve sitoplazmasında, görülmüştür. Bu gözlem, kontrol plasentasına kıyasla preeklampitik plasentada sinsiyotrofoblastta güçlü PALP aktivitesini gözlemleyen Mangal ve ark. (93) ve Curzen P (95) gibi önceki çalışanların bulgularıyla tezatır.

Dempsey ve arkadaşları (96) preeklampitik plasentanın bağ dokusu stromunda PALP aktivitesi olduğunu bildirmelerine rağmen biz çalışmamızda böyle bir bulguya rastlamadık.

Ancak, bu çalışmada elde edilen bulgular, kontrol plasentasına kıyasla preeklampitik plasentada alkalenfosfataz aktivitesindeki azalmayı gözlemleyen Sammak ve arkadaşları, Boronkai ve arkadaşları ve Francis ve arkadaşları (98,99,100) gibi önceki çalışanların bulgularıyla paralellik arz etmektedir.

Plasental iskemi preeklampside belirgindir. Trofoblastın sentetik aktivitesinde azalma olduğu gibi hücre solunumunda da muhtemelen azalma olabilir (101). PALP, hipoksiye orta derecede dirençli gibi görünmektedir. Preeklampitik plasentada, lizozomal aktivitede belirgin bir artış olur. Bu muhtemelen plasental iskemiye bir yanıtıdır ki bu da trofoblastın pH'ında değişikliklere yol açar ve lizozomal aktiviteyi uyarır. Bu nedenle preeklampitik plasentada sinsitoyal hasar görülür.

Plasental alkalen fosfataz aktivitesi sinsitoyal villusun dış yüzeyinde lokalizedir ve annenin dolaşım sistemi ile yakın ilişkilidir. Bu, enzimin trofoblasttan salgılandığını ve büyük miktarının da annenin kanına karıştığını göstermektedir (102,103).

Anormal derecedeki yüksek serum alkalen fosfataz seviyeleri plasental hasarını ve başarısız plasental işlevini temsil etmektedir (103-105).

Plasental iskemi, nekroz, koriyonik villus ve enfarktüs hasarı annenin serumunda PALP düzeylerini artırabilir (93,106). PALP, hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde anne serumunda yükselen seviyeleri gösterir. Bu da fetüsün kemik ve iskelet oluşumu dönemi ile aynı döneme denk gelir. Fetüsün kemik oluşum sürecinde anneden gelen kalsiyumun kullanılması PALP tarafından kolaylaştırılır. Bu, anne serumundaki alkalen fosfatazın plasental kökenli olduğunu doğrular (93,107). Alkalen fosfatazın üretim ve salgılama oranı, büyüyen fetüsün artan beslenme ihtiyacıyla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (108). Anneden fetüse besinin taşınması sırasında PALP'ın da görev gördüğü söylenir.

Preeklampside iskemik hasarın etkilerini sınırlandıran telafi edici değişikliklerin ortaya çıktığı konusunda bazı kanıtlar vardır (101). PALP'nin taşınım ve enerji üretiminde önemli bir rolü olduğu için preeklampitik plasentada artmış PALP aktivitesi, iskemik koşullarda fetusun beslenmesini sağlayan telafi edici bir mekanizma olabilir.

Çalışmamızda, kontrol grubu plasentalarının histolojik olarak incelenmesinde villus trofoblastik tabakası, villus stroması, fetal vasküler yapılar normal görünümde izlenirken, preeklampsi grubu plasentalarında histolojik olarak en yaygın bulgular, villuslarda sinsityal düğüm artışı, fetal kapiller sayı volümünde artış, fibrinoid birikimlerde, Hofbauer hücrelerinde ve atrofik villuslarda artış olarak tespit edilmiştir (Şekil-19,23). Preeklamptik plasentalarda izlediğimiz bu bulgular, preeklampside placentanın histopatolojisini inceleyen diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (109-112). Preeklampsi grubu plasentalarda histopatolojik olarak gözlenen sinsityal düğüm artışı, hipoksi sonucunda oluşan iskemiye bağlıdır (113-115). Preeklampsideki sitotrofoblast proliferasyonu ise, perivillöz ya da intervillöz alanlarda fibrin birikimiyle kendini göstermektedir ve preeklampside placentanın fibrinoid artışı izlenmektedir (116-118). Bu durum uteroplacental dolaşımda meydana gelen intravasküler koagülasyon ve tromboz sonucunda, azalmış uteroplacental perfüzyon ve anormal trombosit fonksiyonları sonucunda gelişmektedir.

Preeklampside oluşan placentanın hipoksi sonucunda, azalan villus oksijenizasyonuna adaptasyon olarak anjiogenezis artmakta ve trofoblast proliferasyonu olmaktadır. Bunun sonucunda preeklamptik plasentalarda artmış vaskülarizasyon gösteren terminal villuslar izlenmektedir (119). Preeklampside fetal kapiller sayısındaki ve volümündeki artış daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (120-122).

Preeklampside, Hofbauer hücrelerinden salgılanan birçok sitokin arttığı ve Hofbauer hücrelerinin preeklampside vaskülogenezi ve anjiogenezi uyardığı bildirilmektedir (123-126). Çalışmamızda, preeklampsili placentanın kesitlerinde, Hofbauer hücrelerinin sayıca daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Literatürde bu bulguyu destekleyen eski ve yeni çalışmalar mevcuttur (125). Seval ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, preeklampside placentanın villuslardaki Hofbauer hücrelerinin sayısı ile vasküler yapıların sayısı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (127).

Literatürde, preeklampside oluşan hipoksinin VEGF salınımı uyardığı bildirilmektedir (128-130). Aynı zamanda placentanın hipoksinin, placentanın

kapillerlerin uzunluğunu arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır (121,131). Preeklampside oluşan hipoksinin uzun vadeli sonucu atrofik villusların oluşumudur. Hipoksiye cevap olarak plasentada meydana gelen adaptasyon mekanizmaları yetersiz kaldığında, fetal vaskülarizasyonun ileri derecede azaldığı ve stromada fibrozis gelişen atrofik villuslar oluşmaktadır. Preeklampside, atrofik villus oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır (132). Preeklampside oluşan atrofik villuslar, IUGR ile ilişkili bulunmuştur (133). Preeklampsideki IUGR, erken doğum ve plasentada meydana gelen değişikliklerinin hemen hemen tümü, oluşan fetal ve plasental hipoksi ile açıklanmaktadır (119).

Biz de çalışmamızda atrofik villuslarda belirgin bir artış olduğunu (Şekil-17) izledik.

Bazal membranların yapıtaşları, villöz trofoblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentezlenmekte, salınmakta ve ömürleri dolunca da yıkılmaktadır; dolayısıyla preeklampside gözlenen bazal membranlardaki kalınlaşmanın sebebinin, endotel ve trofoblast metabolizmasındaki bir dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (135).

Çalışmamızda, PAS yöntemiyle boyanan kesitlerde, preeklampsi vakalarında trofoblast bazal membranında kalınlaşmalar izlendi (Şekil-20,21,22) Anne ve fetus arasında besin maddelerinin, karbondioksitin, oksijenin ve diğer metabolik maddelerin geçişini sağlayan ve aynı zamanda bir immunolojik bariyer görevi yapan plasental membranı, trofoblast hücreleri ve fetal kapiller endotel hücrelerince oluşturulur.

Dilek yavuz ve arkadaşları (134) yaptıkları bir çalışmada, toluidin mavisi ile boyanan yarı ince kesitlerde preeklampitik vakalarda sinsityotrofoblast yüzeyindeki mikrovillus sayısının azaldığı, bazı alanlarda hiç mikrovillus bulunmadığı bildirilmişlerdir; var olan mikrovillusların da sağlıklı olmadığı, kendilerine özgü şekillerini kaybettikleri ve normalden kısa olduklarını saptayan çalışmalar da mevcuttur (136).

7. SONUÇ

Işık mikroskobu düzeyinde preeklampsi grubu plasentaları kontrol grubu (normotensif) plasentalarıyla kıyaslandığında:

1. Preeklampsi grubu plasentalarda, sinsityal düğüm, sinsityal köprü, atrofik villus ve perivillöz fibrin birikiminde belirgin bir artış izlendi.
2. Preeklamptik plasentaların PAS boyamalarında ise, trofoblast bazal membranı ve vaskülosinsityal membranlarda belirgin bir kalınlaşma tespit edildi.
3. Normotensif grubuna göre preeklamptik plasentalarda, fetal kapiller sayısında ve volümünde çok belirgin bir artış izlendi.
4. Preeklamptik plasentalarda alkalin fosfataz enzim düzeyi normotensif plasentayla kıyaslandığında daha düşük seviyede seyretmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Stead SM, Stead LG, Kaufman MS, Feig RL, and Johnson NC 2002. Complications of pregnancy, In: First Aid for the Obstetrics and Gynecology, 1st edition, McGraw-Hill Book Company, NewYork, London.
2. Granger JP, Alexander BT, Linas MT, Bennet WA and Khalil RA 2002. Pathophysiology of preeclampsia linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction *Microcirc.* 9(3):147-160.
3. Livingston JC and Maxwell BD 2003. Preeclampsia: theories and speculations. *Wien. Klin. Wochenschr* 115(5-6): 145-148.
4. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, Roberts JM et. al 2000. National High Blood Pressure Education Program, Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183(1): S1- S26.
5. Roberts JM, Pearson G, Cutler J & Lindheimer M 2003. Summary of the NHBPI, Working group on researches on Hypertension during pregnancy. *Hyperten.* 41:437-441.
6. Kliman HJ 2000. Uteroplacental blood flow: the story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am. J. Pathol.* 157:1759-1768.
7. Al- Sammak MA 2002. Alkaline phosphatase activity during different stages of placental development. *Tekrit Med. J.* 63:5-12.
8. She QB, Mukherjee JJ, Huang JS, Grilly KS and Kiss Z. Growth Factor like Effects of Placental Alkaline Phosphatase in Human Fetus and Mouse Embryo Fibroblast. *FEBS Letters.* 2000; 469: 163-167.
9. Lobel BL, Deane HW and Romney S L. Enzymic Histochemistry of the Villous Portion of the Human Placenta from six weeks of Gestation to Term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1962; 83(3): 295-299.

10. Telfer JF and Green CD. Placental Alkaline Phosphatase Activity is Inversely Related to Cell Growth Rate in HeLa3 Cervical Cancer Cells. *FEBS Letters* 1993; 329: 238-244.
11. Stefaner I, Stefanescu A, Hunziker W and Fuchs R. Expression of Placental Alkaline Phosphatase does not Correlate with IgG Binding, Internalization and Transcytosis. *Biochemistry Journal* 1997; 327: 585-59.
12. Fishman WH, Bardawil WA, Habib HG, Anstiss CL and Green S. The placental isoenzyme of alkaline phosphatase in sera of normal pregnancy. *American Journal of Clinical Pathology* 57:65-74, 1972.
13. Neri I and Korngold I. Immunological Properties of Alkaline Phosphatase from Human Placenta and Membranes at Delivery *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1970; 107: 1047.
14. Rodin A, Duncan A, Quarero HWP, Pistofidis G, Mashiter G, Whitetaken K, Crook D, Stevenson JC, Chapman MG and Fogelman I. Serum Concentration of Alkaline Phosphatase Isoenzymes and Osteocalcin in Normal Pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinological Methods* 1989; 68: 1123-1127.
15. Holmgren PA, Stigbrand T, Damber MG & Schonlz BW. Serum levels of Placental Alkaline Phosphatase in High Risk Pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 1979; 54; 631-634.
16. Sussman HH and Bowman M. Placental Alkaline Phosphatase in Maternal Serum during Normal and Abnormal Pregnancy. *Nature* 1968; 218: 359-360.
17. Jones CJP and Fox H. Ultra Histochemical Study of the Distribution of Acid and Alkaline Phosphatases in Placentae from Normal and Complicated Pregnancies. *European Journal of Pathology* 1976;118: 143-151.
18. Handwerger S, M. Freemark. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13(4):343-356.
19. Madazlı, R. Placenta. Sayfa: 420-631, Nobel Tıp Kitapevleri,2008.
20. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Pp. 153-155, 491, 1. Baskı, Güneş kitapevi, Ankara 2004.

21. Benirschke, K, Kufmann, P ve Baerge, R. Pathology of the human Placenta. 26742-5, S.1, Springer, 2006.
22. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Bölüm 3, 71-85, TıpveTeknik Yayıncılık, Ankara 1998.
23. Cynthia G. Kaplan. Color Atlas of Gross Placental Pathology. pp. 12. Second Edition, Springer Science+ Business Media, 2007.
24. Spencer T E, Bazer F W. Trophoblast Biology: Forum Introduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 2: 45.
25. Hess AP, Hamilton AE, Talbi S, Dosiou C, Nyegard M, Nayak N, Genbecev-Krtolica O, Mavrogianis P, Ferrer K, Kruessel J, Fazleabas AT, Fisher SJ, Giudice LC. Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *Biol Reprod.* 2006.
26. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of The Human Placenta. pp. 40-50, Fifth Edition, Springer, New York, 2006.
27. Baergan RN, Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. pp. 69-72, Springer, New York, 2005.
28. Burton GJ, Kaufmann P, Huppertz B. Anatomy and genesis of the placenta. *Physiology of Reproduction.* 3rd ed. Elsevier, New York, 2006.
29. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of The Human Placenta. Fifth Edition ed.pp. 45-50, Springer, New York, 2006.
30. Demir R. İnsanın Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi. 179-251, 1. baskı, Palme Yayıncılık; Ankara,1995.
31. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Chapter 5, 55-66, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
32. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Chapter 7, 89-110, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
33. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi, Bölüm 8, 143-166, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara 1998.
34. Benirchke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3rd ed. Springer, New York, 1995.

35. Demirhan B. Plasentanın Klinik ve Histopatolojik İnceleme Yöntemleri ve Önemi. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1(4):246-255.
36. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. 2nd ed. Springer Verlag, New York, 1990.
37. Samur G. Preeklamsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenmenin önemi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009;19(2):88-97.
38. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists 2002; 33:312-20.
39. Gibbs, Ronald S.; Karlan, Beth Y.; Haney, Arthur F.; Nygaard, Ingrid E: *Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Danforth 's Obstetrics and Gynecology 258-275,10th ed. 2008.
40. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current Concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998,179:1359-751.
41. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Apr;77(1):67-75.
42. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: *Williams Obstetrics*. p:567-609,21th edition Connecticut, the McGraw- Hill, 2001.
43. Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR: Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. *Am J. Obstet Gynecol* 2005 feb;192(2):572-9.
44. Fitzgerald DJ, Rockı W: Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 335:751.
45. Rocca B, Loeb AL, Strauss JF 3rd, Vezza R, Habib A, Li H, Fitz Gerald GA: Directed vascular expression of the thromboxane A2 receptor results in intrauterine growth retardation. *Nat Med* 2000 Feb;6(2):219-21.
46. Fitzgerald DJ, Rockı W: Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. *Lancet* 1990; 335:751-754.
47. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F: Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia

- and isolated intrauterine growth restriction. *BJOG* 2004 Oct;111(10):1046-50.
48. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88:1115-19.
 49. Myatt L, Cui X: Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004 Oct;122(4):369-82, 59.
 50. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konishi I: Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* 2004 Jan; 444(1):49-55.
 51. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003 Jul; 69(1):1-7.
 52. Sağol S, Ozkınay E. Preeklamsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 2000; 10:7-15.
 53. Feeny JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11:35-38.
 54. Klonoff-Cohen HS, SavitzDA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989; 262:3143-47.
 55. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979; 16:409.
 56. Gül A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia- eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 113-8.
 57. Sibai BM, Anderson GD, Abdella TN et al. Eclampsia: III. Neonatal outcome, growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146:307.
 58. Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy (in): Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. eds. *Williams Obstetrics*, chapter 24, 567-618, 21st edition. USA: The McGraw-Hill Companies. 2001.
 59. Samuels P, Main AK, Tomaksi A, Mennuli MT, Gabbe SG, Cines DB. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:69.

60. Pratt DS. Liver chemistry and function tests. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 73.
61. Berk PD, Korenblat KM. Approach to the patient with jaundice or abnormal liver test results. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 150.
62. W. J. Hamilton and J.D. Boyd: Scientific foundation of obs. gyn. Davis Com. Phil. 1970, P:241.
63. Ursula N. Iister: The localization of placental enzymes with electron microscope. J. obstet. Gynec. Brit. Cwlht: vol: 74,34-29, 1967.
64. Fox N. F. Kharkongar: Enzyme histochemistry of the Hofbauer cells of the human placenta. J. obs. Gynec. Brit. Cwlht. Vol. 76,918-921,1969.
65. Ralph, M. Wynn: Derivation and ultrastructure of so-called Hofbauer cell. Am. J. obs. And gyn. 97: 235-248 Jan, 15, 1967.
66. Donald G. McKay and al.: Histochemical observations on the human placenta. Obs. And gyn. Vol: 12 July N: 1. 1958.
67. G. Wielangta. R.G.J. Willighagen: Histochemistry of the syncytiotrophoblast and the stroma in the normal full-term placenta. Am. J. Obs. Gynec. 84:1059,1962.
68. M. Wachstein, J.G. Meager and J. Ortis: Enzymatic histochemistry of the term human placenta. Am. J. Obs. Gynec. 87:13,1963.
69. De Duve: Lysosomes, a new group of cytoplasmic particles. Edited by Hayashi T, p: 128. N. York Ronald pres, 1959.
70. Donald G. Mc Kay al.: Adult human ovary. Obstetrics and gynecol. Vol: 18, n:1 July, 1961.
71. J.P. Berchtold: Les activites phosphatasique alcaline et acide dans les tissue interrenal et chromafine de quelque amphibiens urodeles. Ann. Histochem, 14: 39-46, 1969.
72. Guttierrez A. Polin et Catayee G: Modifications de la phosphatase alcaline dans la theque- Interne du follicule de l'ovaire de rate normale et hypophysectomisee. Ann. Histochem. 16, 115-118, 1971.

73. R.J. Hunter: Serum Heat stable alkaline Phosphatase J. obstet gyncol. Britt. cwlth. vol. 76 No:12, 1969.
74. G.J. Quigley et al.: Heat staibile alkaline phosphatase. Obs. and gynecol. vol: 106, n:3, p: 340. 1969.
75. William H. Fishman et al: The Placental isoenzyme of Alkaline phosphatase in sera of normal Pregnancy. Am. J. of. Clin. Path. vol: 57, no:1 Jan, 1972 p: 65.
76. L. Helmann, J. Pritchard: Williams obstetrics. Appelton century Crafts ed. U.S.A., 1971.
77. Vordbordt, A.Histochemically demonstrate phosphatase and protein synthesis. Exp. Cell Res. 15:1-15 (Suppl). 1958.
78. V.K. Rajbanski and H.B. Tewari: Histological and histochemical studies on the distribution of alkaline and acid phosphatases. Acta Histochem. 16: 243-253, 1971.
79. Messer RH (1967). Heat stable alkaline phosphatase as an index of placental function. American J. Obstet. & Gynecol.15:459-465.
80. Jones JP, and Fox AC (1975). An ultrahistochemical study of distribution of acid and alkaline phosphatase in placentae from normal and complicated pregnancies.
81. Pears AGE Histochemistry, 3rd edition, Livingstone, Edinbuurg, 1977.
82. Al-Sammak MA (2002). Alkaline phosphataseactivity during different stages of placental development. Tekrit Med. J.63:5-12.
83. Al- Sammak MA (2002). Effects of preeclamptic toxemia on the histology of women placenta. Rafedain J.Sci. 13(1): 36-42.
84. Demsey EW (1991). Regionalspecialization inthe syncytial trophoblasts of human placentae. J. Anatomy 108:545-561.
85. Luis A (1974). The normal and abnormal placentae, American J. Obstet. & Gynecol. 118:273-275.
86. Hulstaert CE, Torringa J L, Kondstaal J, Hardonk MJ and Molenaar I. The Characteristic Distribution of Alkaline Phosphatase in the Full-Term Human Placenta. Gyneacological Invests 1973; 4: 24-30.

- 87.** Barry B. Serum Heat-Stable Alkaline Phosphatase in Pregnancy complicated by Hypertension. *Journal of Obstetrics and Gynecology British Commonwealth* 1970; 77: 990-993.
- 88.** Hunter RJ and Herret JD. Serum Heat-Stable Alkaline Phosphatase Levels in Normal and Abnormal Pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynecology British Commonwealth* 1973; 70: 957-961.
- 89.** MacMaster Y, Tenant R, Elubbo JS, Weak FC and Bosens. The Mechanism of Elevation of Serum Alkaline Phosphatase in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology British Commonwealth* 1984; 71:735-739.
- 90.** Wilde CR and Dakey RE Biochemical Tests for the Assessment of Feto-placental Function. *Annals of Clinical Biochemistry* 1976; 12: 83-107.
- 91.** Posen S, Cornish CJ, Horne M and Saini PK. Placental Alkaline Phosphatase and Pregnancy. *Annals of New York Academy of Sciences* 1969; 733-744.
- 92.** Matsubara S, Tamada T, Saito T. Ultracytochemical localizations of Alkaline Phosphatase and Acid Phosphatase Activities in Human term placenta. *Acta Histochemcytochem.* 1987; 20(3):283-293.
- 93.** Mangal A, Shrivastava P, Gaur U, Jain A, Goyal U, Rath G. Histochemical analysis of placental alkaline phosphatase in Hypertensive Disorders complicating Pregnancy. *J. Anat. Soc. India* 2005; 54(2):1-9.
- 94.** Jeacock M K, Morris N F. The activity of alkaline and acid phosphatase in the human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1963; 70:267-273.
- 95.** Curzen P. Variation in enzyme histochemistry of Placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994; 71:388-399.
- 96.** Dempsey E W, Wislocki G B. Further observations on distribution of phosphatases in mammalian placentas. *The American Journal of Anatomy.* 1987; 80(1):1-33.
- 97.** Sapna PS ,Vasanti arole, Vaishali mohan paranjaoe, Vaishaly kishore bharambe . Histochemistry of Placental Alkaline Phosphatase in Preeclamsia. *International Kournal of Biomedical and Advace Research* 2016; 7(7): 323-228.

98. Sammak M A. The effects of preeclampsia on the enzymatic activity of full-term placentae: histochemical study. *J Fac Med Baghdad*.2009; 51(4):442-445.
99. Boronkai A, Then H G, Magenheim R, Bellyei S, Szigeti A, Deres P et al. Extremely high maternal alkaline phosphatase serum concentration with syncytiotrophoblastic origin. *J Clin Pathol* 2005; 58:72-76, 2003.
100. Francis A, Adeniyi A, David A, Olatunbosun. Origin and significance of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and preeclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gyenaecology*, 1984; 91:857-862.
101. Jones C J, Fox H. An ultra-structural and ultrahistochemical study of human placenta in maternal preeclampsia. *Placenta*, 1980; 1(1):61-76.
102. Jones CJ, Fox H. An ultrahistochemical study of distribution of Acid and Alkaline phosphatases in placentae from normal and complicated pregnancies. *J. Path.* 1976; 118:143-151.
103. Roopnarinesingh S, Morris D, Matadial L. Amniotic fluid heat stable alkaline phosphatase in normal pregnancy and in preeclampsia. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Common wealth*, 1972; 79:29-31.
104. Kapoor U, Mehta HC. Serum heat stable alkaline phosphatase (HSAP) in the hypertensive disorders of pregnancy. *Indian J Med Res*,1973; 61(5):749-60.
105. Sonagra AD, Dattatreya K, Murthy J. Serum LDH, ALP and Uric Acid in hypertensive disorders of pregnancy. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2012 Sept; 2(3):201-209.
106. Gordana G, Gordana B. Placental alkaline phosphatase in prediction of preterm deliveries. *Acta Medica Academia* 2009; 38:16-20.
107. Curzen P. Enzyme assays in management of Pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 1970; 24(4): 90-95.
108. Onyesom I, Oweh O T, Yama O, Ahwin P E, Ifie E J. Changes in alkaline phosphatase activity and nutrient contents in *Plasmodium falciparum* infected cord blood and their relationship to birth weight at term. *Central European Journal of Experimental Biology* 2014; 3(2):42-45.

109. Saleh RA, Dkhil MAM. Structural changes of placenta in preeclamptic patients: Light and electron microscopic study. *Turk J Med Sci* 2008;38(3):219-225.
110. Majumdar S, Dasgupta H, Bhattacharya K, Bhattacharya A. A study of placenta in normal and hypertensive pregnancies. *J Anat Soc India* 2005;54(2):1-9.
111. Elpek GÖ, Karaveli Ş, Keleş N. Preeklampsili olguların term plasentalarında villöz trofoblast proliferasyonunun incelenmesi. *Türk Patoloji Dergisi*. 2000;16(1-2):10-12.
112. Yuping Wang Y, Alexander JS. Placental pathophysiology in preeclampsia. *Pathophysiology* 2000; 6:261-270.
113. Alvarez H, Morel RL, Benedetti WL and Scavarelli M. Trophoblast hyperplasia and maternal arterial pressure at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1969; 105:1015-21.
114. Fox H. The significance of villous syncytial knots in the human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1965; 72:347-355.
115. Tenney B, Jr. and Parker B. The placenta in toxemia of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 39:1000-1005.
116. Fox H. The villous cytotrophoblast as an index of placental ischaemia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1984; 71:885-893.
117. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine* 2002;19(1):103-111.
118. Matejevic D, Neudeck H, Graf R, Müller T, Dietl J. Localization of hyaluronan with a hyaluronan-specific hyaluronic acid binding protein in the placenta in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52(4):257-259.
119. Kingdom JCP and Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18:613-621.
120. Salvatore CA. The placenta in acute toxemia. A comparative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1968; 102:347-353.

121. Burton GJ, Reshetnikova OS, Milovanov AP, Tereshkova OV. Stereological evaluation of vascular adaptations in human placental villi to differing forms of hypoxic stress. *Placenta* 1996; 17:49-55.
122. Hitschold T, Muentefering H, Ulrich S, Berle P. Does extremely low fetoplacental impedance as estimated by umbilical artery doppler velocimetry also indicate fetuses at risk? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1996; 8:39-42.
123. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S et al. Expression of the placental cytokine's tumor necrosis factor α , interleukin 1β , and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:915-20.
124. Albrecht ED, Robb VA, Pepe GJ. Regulation of placental vascular endothelial growth/permeability factor expression and angiogenesis by estrogen during early baboon pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5803-09.
125. Fox H. The incidence and significance of Hofbauer cells in the mature human placenta. *Journal of Pathology and Bacteriology* 1967; 93:710-717.
126. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101:2620-27.
127. Seval Y, Korgun ET, Demir R. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2007; 28:841-845.
128. Trabold O, Wagner S, Wicke C, Scheuenstuhl H, Hussain MZ, Rosen N et al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in woundhealing. *Wound Repair Regen* 2003; 11:504-509.
129. Constant JS, Feng JJ, Zabel DD, Yuan H, Suh DY, Scheuenstuhl H et al. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages: a possible alternative to hypoxia. *Wound Repair Regen* 2000; 83:53-60.
130. Lash GE, Taylor CM, Trew AJ, Cooper S, Anthony FW, Wheeler T et al. Vascular endothelial growth factor and placental growth factor release incultured trophoblast cells under different oxygen tensions. *Growth Factors* 2002; 20:189-96.

- 131.** Lewisa RM, Dohertya CB, Jamesa LA, Burtonb GJ, Halesa CN. Effects of maternal iron restriction on placental vascularization in the rat. *Placenta*2001; 22:534-539. 88.
- 132.** Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:45-57.
- 133.** Benirschke, K., Kaufmann, P., Baergen, R.N. *Pathology of the Human Placenta*. Fifth Edition. Springer Science + Business Media, Inc, 2006.
- 134.** Yavuz D, NergizY, Evsen MS, Ayaz E. The ultrastructure of placental syncytial knots in normotensive, preeclamptic and HELLP syndrome patients. *International Archive of Medical Research* 8(1): 1-11,2016.
- 135.** Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer KH, Gregg A, Weiner CP. Growth deficient fetuses with absent or reversed umbilical artery enddiastolic flow are metabolically compromised. *Early Human Development*1995;41: 1-9.
- 136.** Brunori, I. Batini, L., Brunori, E., Lenzi, P., Paparelli, A., Simonelli, M., Valentino, V., Genazzani, A. R. 2005. Placental barrier breakage in preeclampsia: ultrastructural evidence. *European Journal of Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology* 118:182-189.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ganze	Soyadı	ERDOĞAN
Doğum Yeri	DİYARBAKIR	Doğum Tarihi	29.10.1986
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	05051112889
E-posta	gmz_erdgn@hotmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	D.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2011
Lise	Diyarbakır Yunus Emre Lisesi	2003

İŞ DENEYİMİ

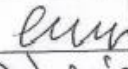

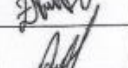




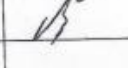


Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Biyolog	Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Hastaneleri	4

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	58,75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	72,62		

10. EKLER

10.1 Etik kurul raporu

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
74					
KARAR					
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ, Gamze ERDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Normotensif ve preeklampatik plasentaların histolojik ve histokimyasal olarak değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Histologic and histochemical analysis of normotensive and preeclamptic pregnancy" planned by Yusuf NERGİZ, Gamze ERDOĞAN, Elif AĞAÇAYAK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 13.03.2017		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Zeki AKKUŞ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
4	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
5	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
6	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
9	Doç. Dr.	Ezneli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Yrd. Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

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

11. ORJİNALLİK RAPORU

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 16-Eki-2018 14:36 +03
NUMARA: 1020906997
Kelime Sayısı: 7544
Gönderildi: 1

yüksek lisans tezi Gamze Erdoğan tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%7	Internet Sources: %7 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %0

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

2% match (27-May-2016 tarihli internet) http://acikerisim.deu.edu.tr	✕
1% match (17-Kas-2015 tarihli internet) http://kutup.dicle.edu.tr	✕
1% match (28-Oca-2018 tarihli internet) http://acikarsiv.ankara.edu.tr	✕
1% match (16-Haz-2016 tarihli internet) http://perinataljournal.com	✕
<1% match (23-Kas-2013 tarihli internet) http://www.perinataljournal.com	✕
<1% match (29-May-2016 tarihli internet) http://acikerisim.deu.edu.tr	✕
<1% match (11-Ara-2017 tarihli internet) https://www.j3.jstage.jst.go.jp/article/jyms/61/2/61_2_163/pdf	✕
<1% match (yayınlar) AKDAĞ, Ali Metin, YOLBAS, İlyas, KELEKÇİ, Selvi, ÜLGEN, Cevat, SEN, Velat and AKTAR, Fesih. "Preeklampitik Anne Bebeklerinin Demografik, Klinik ve Laboratuar Özelliklerinin Değerlendirilmesi", Tıp Araştırmaları Derneği, 2014.	✕
<1% match (19-Eki-2015 tarihli internet) http://dspace.trakya.edu.tr:8080	✕
<1% match (15-Nis-2016 tarihli internet) http://www.google.com.ar	✕