



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**PREEKLAMPTİK VE NORMOTANSİF PLASENTALARDAKİ
DESİDUA HÜCRELERİNDE BAX, TİP IV KOLLAJEN VE CD68
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEM İLE GÖSTERİMİ**

Sabahaddin ASLAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Engin DEVECİ

DİYARBAKIR - 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**PREEKLAMPTİK VE NORMOTANSİF PLASENTALARDAKİ
DESİDUA HÜCRELERİNDE BAX, TİP IV KOLLAJEN VE CD68
EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEM İLE GÖSTERİMİ**

Sabahaddin ASLAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Engin DEVECİ

DİYARBAKIR - 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji** Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Sabahaddin ASLAN**'ın hazırladığı **“Preklamptik ve Normotansif Plasentalarda Desidua Hücrelerinde BAX, Tip-IV Kollajen ve CD-68 Ekspresyon Düzeylerinin İmmünohistokimyasal Yöntem İle Gösterimi”** 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: 26/ 06 /2018

Danışman Prof. Dr. Engin DEVECİ

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı Prof. Dr. Murat AKKUŞ
Üye Prof. Dr. Enver OZAN
Üye Prof. Dr. Yusuf NERGİZ
Üye Prof. Dr. Leyla CANPOLAT
Üye Prof. Dr. Engin DEVECİ

İmza

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun **12/07/2018** tarih ve **1** sayılı kararıyla onaylanmıştır.

13/06/2018

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.

30/05/2018

Sabahaddin ASLAN

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans süresince ve özellikle tez çalışmam aşamasında engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, bilimsel çalışmalarda bana yol gösterici olan ve tezimin her aşamasında materyal temini, laboratuvar çalışmaları sonuçların değerlendirilmesinde akademik tecrübesi ve engin bilgileriyle her türlü katkıyı sunan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Engin DEVECİ' ye başta olmak üzere, ayrıca yüksek lisans eğitimim süresince her türlü bilimsel katkı ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Yusuf NERGİZ' e, Prof.Dr. Murat AKKUŞ' a, Doç.Dr Ayfer AKTAŞ' a, Doç.Dr. Sevda SÖKER'e Doç.Dr. Selçuk TUNİK' e, Doç.Dr. Cenap Ekinci'ye, Doç.Dr. Elif AĞAÇAYAK' a, Dr.Öğr.Üyesi Hamza ASLANHAN'a ve Tez çalışmam süresince materyal temini, takibi ve laboratuvar çalışmalarımın her aşamasında her türlü katkıyı sunan Arş. Görv. Fırat AŞIR'a, ameliyathane sorumlu hemşiresi Muhterem KAHRAMAN'a, Remzi YAŞA'ya,

Yüksek lisans eğitimim süresince bana olan desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu Tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü Tarafından **TIP.17.016** Nolu Proje ile Desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ONAY

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1.1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
1.2. ABSTRACT	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	4
3.1. Plasenta Hakkında Bilgi	4
3.1.1. Plasentanın maternal yüzü	5
3.1.2. Plasentanın fetal yüzü.....	7
3.2. Plasentanın Gelişimi	8
3.2.1. Laküner öncesi dönem.....	8
3.2.2. Laküner dönem.....	9
3.3. Primer Koryonik Plak.....	9
3.4. Trofoblastik Kabuk.....	10
3.5. Villuslardaki Stromal Yapı.....	10
3.6. Fibrinoid Materyali.....	10
3.7. Erken Villus Dönemleri.....	11
3.8. Plasentada Villus Ağacının Şekillenmesi.....	12
3.8.1. Mezenşimal villus yapısı	12
3.8.2. Kök villus yapısı.....	12
3.8.3. Olgunlaşmamış (İm matür) intermediyer villus yapısı.....	12
3.8.4. Olgunlaşmış (Matür) intermediyer villus yapısı.....	13
3.8.5. Terminal villus yapısı	13
3.9. Full-Term (Miyadında) Plasentanın Yapısı.....	13
3.10. Plasental Kan Dolaşımı	13
3.11. Desidualizasyon.....	15
3.11.1. Desidua bazalis.....	15
3.11.2. Desidua kapsülaris.....	15

3.11.3.	Desidua pariyetalis	16
3.12.	Preeklampsi ve Tanısal Bulguları.....	16
3.12.1.	Preeklampsi hakkında klinik bilgi:	17
3.12.2.	Apoptoziste BAX	18
3.12.3.	Apoptozisi düzenleyen genler	20
3.13.	CD68 Proteini.....	21
3.14.	Tip IV Kollajen Proteini.....	23
4.	GEREÇ ve YÖNTEM	25
4.1.	Plasentaların Elde Edilmesi	25
4.2.	Plasenta Doku Takip Protokolü.....	25
4.3.	Hematoksilen Eozin Boyama Protokolü	26
4.4.	Trikrom Masson Boyama Protokolü	26
3.1.	Periyodik Asit Schiff Boyama Protokolü	27
4.5.	İmmünohistokimya Parafin (İHC-P) Protokolü	28
5.	BULGULAR	30
5.1.	Histopatolojik Boyama Bulguları.....	30
5.1.1.	Hematoksilen Eozin boyama bulguları.....	30
5.1.2.	Periyodik Asit Shift boyama bulguları.....	33
5.1.3.	Trikrom-Masson boyama bulguları.....	34
5.2.	İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları.....	36
5.2.1.	BAX antikoru boyama bulguları	36
5.2.2.	CD 68 antikoru boyama bulguları	38
5.2.3.	Tip IV kollajen antikoru boyama bulguları	40
5.3.	İstatistiksel Bulgular.....	42
6.	TARTIŞMA.....	44
7.	SONUÇ	48
8.	KAYNAKLAR.....	49
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	56
10.	EKLER	57
10.1.	Etik Kurul Kararı.....	57
11.	ORJİNALLİK RAPORU.....	58

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AİF	: Apoptotik inhibitör faktör
Apaf-1	: Apoptotik Proteaz Aktivatör Faktör-1
BCL-2	: B cell lymphoma 2
BAX	: Bcl-2-associated X protein
CD68	: Cluster of differentiation 68
CAD	: Caspase activated DNAs
DM	: Diabetes Mellitus
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EVT	: Ekstravillöz Trofoblast
FADD	: Fas Associating protein with a Death Domain protein
H-E	: Hematoksilen Eozin
İHC	: İmmunohistokimya
KBY	: Kronik böbrek hastalığı
NK	: Naturel killer(Doğal öldürücü)
P	: Progesteron
T	: Testosteron
Ö	: Östrojen
TNFR-1	: Tümör Nekroz Faktör Reseptörü-1
NP	: Normotansif Plasenta
PP	: Preeklampitik Plasenta
RIP	: Receptör Interacting Protein
UNK	: Uterus Naturel Killer
GW	: Gestasyon Haftası
FA	: Fötal Ağırlık
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
WBC	: Beyaz kan hücreleri
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
AST	: Aspartate aminotransferase
ALT	: Alanine Aminotransferase

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1- Plasentanın maternal yüzü, fetal yüzü, umbilikal kord, koryon amniyon zarının şematik gösterilmesi	5
Şekil 2-Plasenta: Maternal Yüzde kotiledon (sarı ok), desidua septa (kırmızı ok), amniyon zarı (mavi ok).....	6
Şekil-3 Plasentanın fetal yüzü; göbek kordonu(siyah yıldız), fetal kan damarları(sarı ok), amniyon zarı (mavi ok)	8
Şekil 4: Plasentadaki Materno-fetal dolaşım sistemi; elemanlarının şematik gösterimi	14
Şekil 5: Endometrium stromasından köken alan desiduaizasyon sonucu oluşan desidua bölümleri; a)Desidua bazalis, desidua parietalis, koryon frondozum, koryon leve, koryonik ve amniyon boşlukları ve yolk kesesi, b) Desidua parietalis, koryon leve ve amniyon zarının füzyonu (birleşimi)	16
Şekil 6: Apoptozis gerçekleşme kademeleri; DNA fragmentasyonu, hücre hacminde azalma yani hücrenin büzülmesi, mitokondriyal fonksiyon kaybı, membran tomurcuklanması, apoptotik cisimciklerin oluşması ile karakterizedir	19
Şekil 7: Apoptoziste Bcl-2 ailesinden Bax'ın etki düzeneği	20

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Kontrol grubu; Ana kök villusları içerisinde yer alan Desidual hücrelerde poligonal şekilli, kromatinden zengin nukleuslar, Desidual hücrelerdeki homojen görünümlü sitoplazmik alan ve bazı yassı yapıda hücre nukleusu (H-E boyama)	31
Resim 2: Preeklampsi grubu; Ana kök villuslarındaki Desidual hücrelerde, hücre çekirdeklerinde piknotik değişiklikler, hücrelerde apoptotik oluşumlarda artış, Desidual hücreler arasındaki mezenşimal dokuda geniş çaplı hiyalinizasyon alanları(H-E boyama, Bar 20µm).....	31
Resim 3: Ana kök villuslarından terminal bölüme doğru villar yapıdaki kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji, Desidual hücrelerde dejeneratif değişiklikler, (H-E boyama).....	32
Resim 4: Ana kök villuslarından ayrılan villar parçalar içinde ince duvarlı ve geniş lümenli damarlarda konjesyon, serbest halde eritrosit dağılımı, Desidual hücrelerde dejenerasyon ve hiperplazi, (H-E boyama).....	32
Resim 5: Kontrol grubunda desidual hücre membranları düzenli, desidual hücrelerin bazılarında yer yer glikojen birikimleri mevcut. Mezenşimal bağ doku içerisinde yer alan ekstrasellüler matriks(ECM) alanlarında yoğun glikojen partikülleri (PAS boyama).....	33
Resim 6: Desidula hücre çekirdekleri oval şekilli ve hücrenin santrali yerleşim, hücre membranı dışında ECM’de PAS boyaması pozitif (PAS Boyama)	34
Resim 7: Kontrol grubu; Desidual hücreleri etrafındaki ECM’te kollojen liflerin düzensiz dağılımı ve serbest haldeki mezenşimal bağ doku hücreleri normal görünüm, (Masson-Tricrom boyama)	35
Resim 8: Preeklampitik doku kesitleri; ECM bölgesinde yer alan kollajen liflerde artış, Terminal villus bölgesindeki bağ doku alanında mononükleer hücre infiltrasyonu ve villar nodlarda artış (Masson-Tricrom boyama).....	35
Resim 9: Preeklampitik doku kesitleri; Hyalürinidaz alanlarında artış, Desidual hücrelerde belirgin dejenerasyon ve ECM’de yer yer ödem alanları(Masson-Tricrom boyama)	36
Resim 10: Kontrol grubu; Poligonal şekilli heterokromatin yapısındaki Desidual hücrelerde BAX proteini ekspresyonu negatif, desidual hücrelerin boyutları normal görünümde (BAX Antikoru, İmmün boyama).....	37
Resim 11:Preeklampitik doku kesitlerinde yapılan incelemede ana kök villuslarında piknotik yapıdaki desidual hücrelerde ve terminal villuslardaki bazı sinsityal knotlarda pozitif BAX proteini ekspresyonu, Özellikle küçük çaplı piknotik nukleusların fazla sayıda olduğu ve Desidual hücrelerde artmış apoptozis, (BAX Antikoru, İmmün boyama).....	37
Resim 12: Hipertrofik Desidual hücrelerinde sitoplazma alanında BAX proteini ekspresyonunda belirgin artış(BAX Antikoru, İmmün boyama),	38
Resim 13: Kontrol grubu; Desidual hücrelerde ve etraftaki mezenşimal bağ dokusunda CD68 protein negatif ekspresyon (CD68 İmmün Boyama).....	39
Resim 14: Preeklampitik doku kesitleri; Dejenere desidual hücrelerden infiltre olan bazı mononükleer hücrelerde pozitif CD68 proteini ekspresyonu (CD68 İmmün Boyama).....	39
Resim 15: Kontrol Grubu; Desidual hücreler arasındaki ECM’de ve küçük kapiller damarların etrafında normal yoğunlukta Tip IV kollajen ekspresyonu (Tip IV Kollajen, İmmün boyama).....	40
Resim 16: Preeklampitik doku kesitleri; Desidual hücrelerin dışındaki ECM bölgesinde lifsel yapılarda ve bozulmuş küçük çaptaki damar çevresindeki bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonu pozitif (Tip IV Kollajen, İmmün boyama).....	41
Resim 17: Preeklampitik doku kesitleri; Ana villusla birlikte uzanan terminal villuslar içerisindeki bağ dokusu alanındaki damar çevresinde yer alan liflerde ve bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonunda artış, (Tip IV Kollajen, İmmün boyama)	41

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Normotansif ve Preeklampsî gebelerdeki karakteristik özellikler	42
Tablo 2: Normotansif ve Preeklampsî gebelerdeki Hematolojik ve biyokimyasal parametreler	43



Preeklampitik ve Normotansif Plasentalardaki Desidua Hücrelerinde BAX, Tip-IV Kollajen ve CD68 Ekspresyon Düzeylerinin İmmünohistokimyasal Yöntem ile Gösterimi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Sabahaddin Aslan

Danışmanı: Prof. Dr. Engin DEVECİ

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız desidua hücrelerinde apoptozis için BAX, makrofaj etkisi için CD68 ve bağlantı sapı bölgesindeki Tip IV kollajen dağılımının immunohistkimyasal yöntemle gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 20 Normotansif ve 20 Preeklampitik plaseenta alındı. Rutin histolojik yöntemlerle takip edildi. Bu dokulardan 4-6 µm kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin, PAS, Masson-Trikrom ile boyandı. Ayrıca BAX, CD68, ve Tip IV kollajen antikoları kullanılarak İmmünohistokimyasal boyama yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklampitik doku kesitlerinde; ana kök villusların piknotik desidua hücrelerinde apoptozisin artmış olduğu, terminal villuslarda bazı sinsityal düğümlerde ve hipertrofik desidual hücrelerinin sitoplazmalarında BAX ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi. Dejenere desidual hücrelerde, infiltrate olan bazı mononükleer hücrelerinde ve dilate olmuş hemorajik kan damarların etrafındaki makrofaj hücrelerinde CD68 ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi. Ekstasellüler matriks alanındaki lifsel yapılarda, terminal villusların bağ dokusunda, damar çevresindeki liflerde ve bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi.

Sonuç: Preeklampsi, plasentadaki desidual gelişimde ve trofoblastik invazyonda olumsuz etkiler göstermiştir. Preeklampside, desidual hücrelerde apoptotik reaksiyonun artmasından dolayı BAX ve CD68 ekspresyonu artmış olup makrofaj ve dejenere desidual hücrelerde artışa sebep olmuştur.

Preeklampsinin plasentada gerek desidual hücre apoptozisini gerekse ekstrasellüler matriksteki makrofajlar ile Tip IV kollajen salınımını ve anjiyogenik gelişimi olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsi, desidua hücresi, BAX, CD68, Tip IV kollajen

Immunohistochemical Analyses of BAX, Type-IV Collagen and CD68 Expression Levels in Decidua Cells of Preeclamptic and Normotensive Placentas

Student's Surname and Name: ASLAN Sabahaddin

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Engin DEVECİ

Department: Histology and Embryology

1.2. ABSTRACT

Aim: Our purpose in this study was to investigate CD68 expression for macrophage effect, BAX expression for apoptosis and distribution of Type IV collagen in connective stalk area by immunohistochemical methods in decidua cells.

Materials and Methods: 20 normotensive and 20 preeclamptic placentas were included in our study. Routine paraffin embedding protocol was followed. 4-6 µm histologic sections were cut from these tissues and stained with Hematoxylin-Eosin, Periodic Acid Schiff, Masson-Trichrome. Immunohistochemical staining was also performed using BAX, CD68, and Type IV collagen antibodies.

Results: When compared with the control group in preeclamptic tissue sections; apoptosis was increased in the pyknotic decidua cells of the main root villi; BAX expression was positively observed in some syncytial nodes of terminal villi and cytoplasm of hypertrophic decidual cells. CD68 expression was positive in degenerated decidual cells, in some infiltrating mononuclear cells, and in macrophage cells around dilated hemorrhagic blood vessels. Type IV collagen expression was positive in the fibrous structures of the extracellular matrix, connective tissue of the terminal villi, in the fibers around the vessel, and in the basement membrane.

Conclusion: Preeclampsia has negative effects on decidual development of placenta and trophoblastic invasion. In preeclampsia, expression of BAX and CD68 were increased due to elevated apoptotic reaction in decidual cells, thus leading to an increase in macrophages and degenerated decidual cells. It is thought that in placenta, preeclampsia may negatively affect decidual cell apoptosis, macrophages in extracellular matrix, distribution of type IV collagen and angiogenic development.

Key Words: Preeclampsia, decidual cell, BAX, CD68, type IV collagen

2. GİRİŞ ve AMAÇ

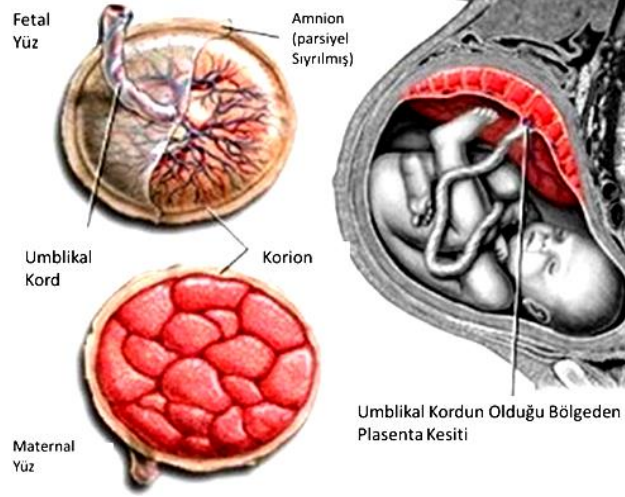
Preeklampsi, normal gebelik sürecinin 20.haftasında ortaya çıkan, hipertansif ve proteinüri ile karakterize bir hastalık olup plasentadan kaynaklanan yaygın maternal endotel disfonksiyonuyla kendini gösteren ve aynı anda birden çok vücut sistemini ilgilendiren bir hastalık tablosu göstermektedir (1). Batı ülkelerinde gebelerin yaklaşık %4-%7'sini etkiler iken, dünya genelinde preeklampside etkilenen annelerdeki ölüm oranı %10-%15 arasındadır (2). Preeklampsi genellikle hamileliğin ikinci veya üçüncü trimestrında tanısıl olarak ortaya konmaktadır. Preeklampsinin patofizyolojisinin aydınlatılması için son yıllarda önemli bilimsel çalışmalar yapılmasına karşın halen kesin bir medikal tedavi yöntemi bulunamamıştır. Günümüzde preeklampsinin bilinen kesin tedavi yöntemi normal doğum veya sezeryan ile bebeğin doğurtulması sonucu plasentanın alınmasıdır. Preeklampsi hamile kadınlarda erken doğum ve ölüm gibi komplikasyonlara sebep olurken, fetüste yeni doğan gelişme geriliği, ölüm ve bir takım hastalıkların ortaya çıkmasının nedenleri arasında yer almaktadır. Doğum ünitelerinde gerekli medikal donanımın olmadığı, gelişmekte olan ülkelerde her yıl 50.000 ile 60.000 arası hamile kadın hayatını kaybetmektedir (3).

Yapılan çalışmalar, preeklampside plasentanın önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir. Memelilerde ve insanda var olan plasenta maternal yüzüyle uterus, fetal yüzüyle embriyo arasındaki ilişkiyi sağlayarak metabolik aktivitelerin gerçekleşmesi, embriyonal atıkların uzaklaştırılmasına olanak sağlayan ayrıca endokrin hormonlara kaynaklık eden ekstraembriyonik bir organdır (4). Kısa bir ömre sahip olan plasenta fetüsün gelişimi ve yaşamı açısından hayati fonksiyonlara sahiptir. Ancak preeklampsinin plasenta üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (5). Endotelial disfonksiyon, anormal plasentasyon ve maternal immunitenin bozulması günümüzde preeklampsinin başlıca nedenleri arasında gösterilebilir. Çalışmamızda normotansif ve preeklampitik plasentalarda desidual bölgede BAX, CD68 ve Tip IV kollajen antikorları ile desidual hücreler, ekstracellüler matriks yapısı, apoptotik ve inflamatuvar değişiklikler incelenecektir. Böylece çalışmamızda normotansif ve preeklampitik plasentadaki antikor seviyelerine bakarak desidual hücrelerdeki apoptozisi, inflamasyondaki makrofaj etkisi ve ECM değişimi değerlendirilecektir.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Plasenta Hakkında Bilgi

Plasenta memelilerde görülen bir yapı olmakla birlikte, memelilerden insanlarda gebelik süresince uterus ve embriyo arasındaki bağlantıyı sağlayan, embriyonun her türlü yaşamsal aktivite için ihtiyaçlarını karşılayan ve oluşan metabolik artıkları uzaklaştıran ayrıca fetüs için gerekli hormonları üreten, gebeliğin sonlanmasıyla görevi sona eren geçici bir organdır (4). Fetüsün gelişimi ve yaşamı için hayati öneme sahip fonksiyonlar içermektedir. Hamilelik boyunca fetüsün ihtiyacı olan maternal besinleri ve oksijeni sağlamada, bağışıklık sistemi için gerekli antikorların fetüse ulaşmasında, fetal metabolik artık ve karbondioksitin fetüsten uzaklaştırarak maternal dolaşıma verilmesinin yanı sıra birtakım hormonların sentezlenmesinde görev almaktadır (6). Miyadında bir plasenta 15-25 cm çapında yuvarlak veya diskoidal biçimli, 3 cm kalınlığında ve ortalama 500-600 gr ağırlığındadır (7). Plasenta doğumla birlikte uterus duvarından ayrılarak bebeğin doğumundan yaklaşık 25-30 dakika sonra uterustan dışarıya atılır. Atılan plasentanın maternal yüzü incelendiğinde 15-20 adet yüzeyleri hafif tepecikler şeklinde üstü ince bir desidua bazalis ile kaplı kotiledonlar görülebilmektedir. Kotiledonlar arasındaki çukurluklarda ise desidüadan köken alan septalar yer alır. Plasentanın fetal yüzü ise tamamen koryon plağı ile örtülü olup, bu yüzden koryonik damarları oluşturan büyük arter ve venlerin göbek kordonuna doğru ilerledikleri görülmektedir. Göbek kordonu genellikle plasentanın merkezi (eksentrik) kısmında nadiren de bir kenara daha yakın bir yerleşim gösterebilmektedir. Fetüsle anne arasındaki etkileşimler, özelleşmiş feto-maternal yüzeyin gelişimi ile mümkün hale gelir. Bu yüzeyin gelişimi plasenta oluşumunun bir parçasıdır (Şekil 1) (5).



Şekil 1: Plasantanın maternal yüzünün, fetal yüzünün, umblikal kordun, koryon ve amniyon zarlarının şematik gösterimi⁽⁵⁾

3.1.1. Plasantanın maternal yüzü

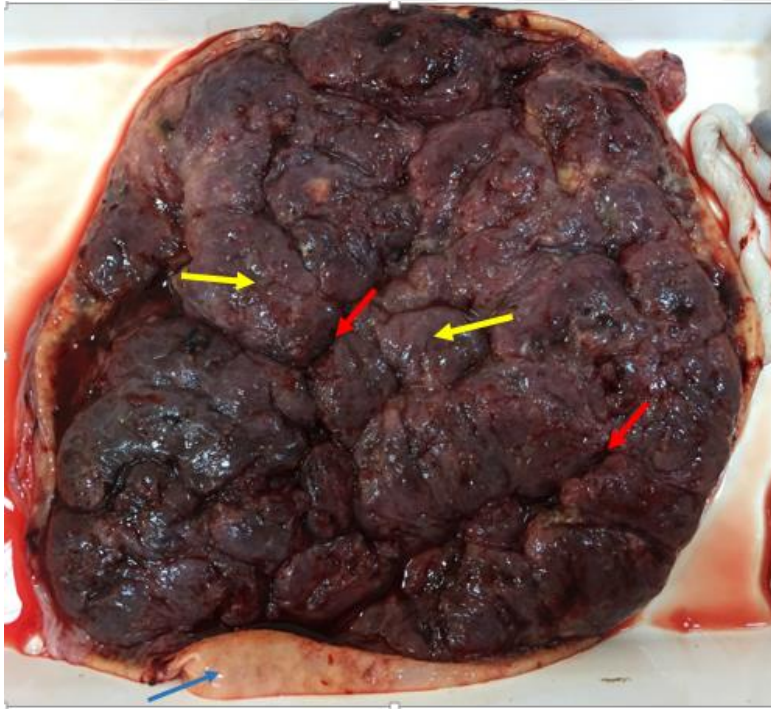
Uterusun endometrium tabakasının stromasından köken alan ve anneye ait olan maternal yüz, intervillöz boşlukları çevreleyen trofoblastlardan, kotiledon adı verilen lobüllerden, lobüller arası desidual septa adı verilen bağ dokusu bölmelerinden ve desidual bazal plaktan(desidua bazalis) oluşur. Maternal plasantanın bazal yüzünde 25-30 adet kotiledon adı verilen lobül ve lobüller arası desidual septalardan oluşmaktadır (7). Desidual plak ve desidual septa endometriumun stromasından köken almaktadır.

Plasantanın maternal yüzündeki desidual septalar, bazal plaktan intervillöz aralığa doğru uzanırlar ancak koryonik plağa tamamen ulaşmazlar bu yüzden kotiledonlar birbiriyle devamlılık gösterir. Desidual septalar gelişimin 6.-8. haftalarından itibaren oluşmaya başlayan, fibrinoid ve çeşitli hücrelerden oluşan ve plasental villus ağacını tam bölmeyen düzensiz yapılardır. Uterus duvarı bazal plak büyümesine adapte olamaz ve bazal plak katlantılar yaparak septaları meydana getirir. Septaları oluşturan hücresel elemanlar desidual hücreler, septaların üst kenarlarına tutunmuş demirleyici villuslar, sitotrofoblastlar, sitotrofoblastların oluşturduğu çok nükleuslu dev hücreleri ve sinsityotrofoblast hücreleridir (7).

Bazal plak, maternal ve fötal ara yüzündeki dokuların birbiriyle temasta olduğu karmaşık bir yapıdır. Bu yapı ekstrasvillöz trofoblastları(EVT), gebeliğe özgü endometriyal stromayı, fibrinoid, dejenere olan villus kalıntılarını ve maternal

damarları ihtiva eder. Maternal ve ftal orjinli bu yapıların tamamı plasentanın uterustan ayrılmasıyla dışarı atılırlar. Bazal plakta fibrinoid tabakası olarak Rohr fibrinoidi, belli odaklarda bulunan yzeyssel, kesintili ve intervillöz boşlukları örten bir fibrinoiddir. Bazal tabakada bulunan Nitabuch fibrinoidi ise plasenta ve maternal dokuların sınırını belirleyen uteroplental bir fibrinoiddir.

Gebelik ilerledikçe metabolik ihtiyaçların artmasıyla uteroplental dolaşımın etkinliğini arttırmak için plasentada histolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler; sinsityotrofoblast kalınlığında incelme, Hofbauer hücrelerinde artış, stromada azalma, villöz sitotrofoblastların kısmen kaybolması ve kapiller sayısının artarak sinsityal yzeyye yaklaşmasından meydana gelir (8). Trofoblastlar plasentayı oluşturan ögelerden yapı, fonksiyon ve gelişim bakımından en fazla değişikliğe uğrayan yapılardır. Villöz sitotrofoblastlar gebeliğin ileriki aşamalarında villusların büyük bir kısmında ortadan kaybolur ve ancak term plasentanın %20'sinde bulunur (9).



şekil 2: Plasenta; Maternal Yüzde kotiledonlar (sarı ok), desidual septalar (kırmızı ok), amniyon zarı (mavi ok)

3.1.2. Plasentanın fetal yüzü

Fetal plasenta orjini koryon frondozumdan alan bir takım koryon villuslarından oluşmaktadır. Plasentanın fetal yüzü amniyon epiteliyle, intervillöz boşluğa bakan kısmı sitotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerinden köken alan sinsityotrofoblast hücrelerinden oluşmuş bir tabaka ile kaplıdır.

Prizmatik veya kübik epitelten oluşan amniyon, koryon plağının amniyotik boşluğa bakan yüzünü örter. Epitelin altında amniyotik mezodermin ince tabakası yer alır ve sonraki koryonun mezoderm tabakasına gevşekçe retiküler bir alan oluşturacak biçimde büyük yarıklar şeklinde yapışır. Bağlantının sabit olmaması sebebiyle amniyon, koryondan kendiliğinden ya da preparasyon aşamasında ayrılabilir. Koryon yumuşak yarık halindeki katmanın devamında koryonik mezoderm şeklinde sert bir tabaka, gelişmemiş bir bazal membran ve fibrinoid ihtiva eder. Villus ağacının ilk dallanmaları koryon plağından çıkan kök villuslardır. Villöz ağacın kalınlığı 1-4 cm kadardır. Umbilikal kordun koryon plağına birleştiği yere yakın yerlerde fazlaca bulunan villuslar kök villusların ana kollarıdır. Bunlar histolojik olarak incelendiğinde musküler duvarları fibröz stroma ile çevrelenmiş paravasküler kapiller içeren birkaç arter, ven ve arterioller içermektedir.

Koryon ağacındaki kan dolaşım sistemi bir arter ve bir venden oluşan kapalı bir sistemdir. Annenin dolaşım sisteminden gelen temiz kan uterusun spiral arterleri ile bazal plağa girer. Villuslar arası boşluklara düzenli aralıklarla açılan bu arterlerin lümenleri açılma yerlerine doğru daralır. Temiz kan villuslar arası boşluklara yüksek basınçla dökülür ve koryon ağacındaki küçük villuslara çarpar, villustaki kan ileriye itilerek villusların dikleşmesi sağlanır (7).



Şekil-3: Plasentanın fetal yüzü; göbek kordonu (siyah yıldız), fetal kan damarları (sarı ok), amniyon zarı (mavi ok)

3.2. Plasentanın Gelişimi

Plasentanın önemli oluşumlarından olan trofoblastik doku fertilizasyondan sonraki dört ve beşinci günlerde trofoblastlar, blastokist haline gelen morulanın en dışındaki hücreleri meydana getirirler. Trofoblastik hücreler hızla proliferer olur ve blastokistin tüm yüzeyini örtecek şekilde iç hücre kitlesini çevrelerler. Uterusun endometriyum tabakası yapı olarak progesteron ve östrojenin etkisiyle implantasyona hazır hale gelir. Uterusun üst kısmındaki endometrial yüzeye tutunma ve implantasyon genellikle beş ve altıncı günlerde gerçekleşir (10). Plasentanın oluşumu prelaküner ve laküner olmak üzere iki evreden oluşur (11).

3.2.1. Laküner öncesi dönem

Laküner öncesi evre fertilizasyonun başlangıcından sekizinci güne kadar olan süreyi kapsar. Laküner öncesi evrede zona pellusidanın yırtılarak blastosistin kabuğundan ayrıldığı gözlenir. Fertilizasyondan sonra zigot blastosist evresine ulaştığında 107 ile 256 kadar hücreye sahiptir.

Plasenta blastosistin dış yüzeyini örten trofoblast hücrelerinden köken alırken; embriyo, göbek kordonu ve amniyon ise embriyoblast hücrelerinden köken alır. Hem embriyoblast kökenli mezenşim hem de embriyoblast kökenli kan damarları, koryonik villus kan damarlarının ve bağ dokusunun oluşumuna katkı sunar. İmplantasyonun ilk adımı olan apozisyon fertilizasyonun altı ve yedinci günlerinde gerçekleşir. İlerleyen günlerde implantasyonun ardından trofoblastik hücreler proliferasyon olarak endometrium içerisine invaze olan iki hücre tabakasını oluştururlar. İçte yer alan hücre tabakası maternal dokuyla temas etmeyen sitotrofoblastlardan oluşur. Dışta yer alan hücre tabakası ise maternal doku olan endometrium içine invaze olan ve sitotrofoblastların füzyonu sonucu oluşan sinsityotrofoblast hücreleri olarak isimlendirilir (12).

3.2.2. Laküner dönem

Fertilizasyonun sekizinci ve onüçüncü günler arasındaki dönemi kapsar. Sekizinci günde sinsityotrofoblastik oluşum içerisinde küçük vakuoller şekillenir. Bu küçük vakuoller birleşerek daha geniş laküna adı verilen boşlukları oluşturarak laküner sistemi meydana getirirler. Lakünalar aralarında kalan sinsityotrofoblast hücrelerinin trabekül adı verilen bantlarla ayrılırlar. Laküner sistem ve sinsityotrofoblastik oluşum blastosistin tüm yüzeyini sarar. Sitotrofoblast hücreleri, sinsityotrofoblastın oluşturduğu trabeküllerin içine invaze olur ve onüçüncü günde trofoblastik kabuğa kadar ulaşır. İmplantasyon kutbunda meydana gelen trofoblastik proliferasyon ve sinsityal füzyon, buradaki trofoblast tabakasının kalınlaşmasını sağlarken, ayrıca bu proliferatif alan ileride plasental disk yapısını oluşturacaktır. Blastosisti çevreleyen bu trofoblastik yapı atrofiye uğrayarak düz koryon (koryon leve) adını alır. Blastosisti saran trofoblastik yapı; primer koryonik plak, trabeküller ile birlikte laküner sistem ve trofoblastik kabuktan oluşur (7, 12).

3.3. Primer Koryonik Plak

Plasentanın maternal kısmında bulunan primer koryonik plak, sinsityotrofoblast hücreleri ile çevrelenen sitotrofoblastlardan oluşur. Fertilizasyonun ondördüncü gününde ekstraembriyonik mezoderm, blastosist boşluğunun ve sitotrofoblast hücre tabakasının iç yüzeyine invaze olur. Meydana gelen bu oluşum mezenşim, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblasttan oluşan üç tabakalı koryonik plağın şekillenmesini sağlar. Eş zamanlı olarak trabeküllerden ilk villus dallanmalarının

oluştugu gözlenir. Bu trabekülalardan oluşan ilk villus dallanmasına kök villuslar denir. Laküna ve laküner boşluklar birlikte, intervillöz aralığa dönüşür (7, 12).

3.4. Trofoblastik Kabuk

Fertilizasyon sonrası onikinci gün civarında trabekülalar genişler ve sitotrofoblastlar trabeküllerin içine invaze olur. Trabeküllerin alt kısımları birleşerek trofoblastların en dış tabakasını oluşturmasıyla trofoblastik kabuk meydana gelir. Sinsityotrofoblastik bir yapı olmasına karşın oniki ve onbeşinci günde sitotrofoblastların trofoblastik kabuğa ulaşması ile heterojen bir yapı oluşur. Sinsityotrofoblast tabakası lakünaları çevreleyerek fertilizasyonun yirmiikinci gününden sonraki evrelerde trofoblastik kabuk yerine bazal plak terimi kullanılır (7).

3.5. Villuslardaki Stromal Yapı

Plasentanın gelişim süreci ve villus tipine göre, villus stromasında farklı tiplerde stromal hücreler bulunmaktadır (7). Başlıca stromal hücreler; mezenşimal hücreler, fibroblast hücreleri, miyofibroblast hücreleri, retikulum hücreleri, mast hücreleri, plazma hücreleri ve plasental makrofaj hücreleri olan hofbauer hücreleridir. Yuvarlak, ovoidal ve uzamış şekilli olabilen hofbauer hücreleri makrofaj özelliği gösteren doku makrofajlarının morfolojik ve fonksiyonel özelliklerine sahiptirler. Hofbauer hücreleri plasental gelişimin erken evreleri ve gebelik boyunca villuslarda yer alırlar (13).

3.6. Fibrinoid Materyali

Plasentada bulunan fibrin ve başka föto-maternal artıkların oluşturduğu fibrinoid eozinofilik özellikte hücre içermeyen, homojen bir maddedir. Normal plasentada; Koryonik plakta, intervillöz alanda, koryon levede, maternal kotiledon ve septalarda, uteroplazental damarlarda, intervillöz boşluklarda ve villus ağacında belli bir oranı aşmamak kaydıyla bulunabilir. Fibrinoid miktarının normalden fazla olması patolojik bir durumdur. Bileşimleri birbirinden farklı olan perivillöz fibrinoid ve intravillöz fibrinoid olarak iki grupta incelenir. Perivillöz fibrinoid, lameller yapıda olup yüzeysel tabakası, fibrin-tip fibrinoid yapısında bir kan pıhtısı ürünüdür. Perivillöz fibrin tip fibrinoidi, matriks tip fibrinoid ile devam edebilir. (7).

3.7. Erken Villus Dönemleri

Fertilizasyon sonrası onüç ile yirmisekizinci günler arasındaki erken villus oluşumlarını kapsar. Erken villus aşamasında sitotrofoblastlar, trabekülaların içine doğru invaze olarak primer villus olarak adlandırılan trofoblastik filizlenmeler yapar. Dolayısıyla primer villus oluşum yapısına göre; merkezi bir mezenşimal hücre yapısı, orta kısımda sitotrofoblastların oluşturduğu bölüm ve periferde sinsityotrofoblastlardan oluşur. Bu yapıların varlığı, plasantasyonun erken dönem villöz aşamasının başladığını gösterir. Daha ileri proliferasyonları ve ard arda dallanmaları pirimitif villöz ağacın gelişimini başlatır. Trofoblastik kabuk ile ilişkisini sürdüren villuslar kök villus olarak adlandırılır. Primer koryon plağının mezenşimal tabakasından köken alan hücreler villus içine invaze olup, söz konusu villus yapılarının sekonder villusa dönüşümünü gerçekleştirir. Sekonder villus yapısı incelendiğinde, ortada bağ doku, bağ dokusunun etrafında sitotrofoblast tabakası ve en dışta sinsityotrofoblast hücre tabakası izlenmektedir. Birkaç gün içerisinde mezenşimal yapı, villusun uçlarına doğru invaze olarak yayılma gösterir. Mezenşimdeki bu yayılma, trofoblastik kabuğa tamamen ulaşma gerçekleşmeden sonlanır. Villuslarda, ilk fetal kapiller oluşumlar onsekiz ila yirminci günler arasında gözlenir. Fetal kapillerlerin villöz stroma içerisinde gözlenmesiyle tersiyer villuslar şekillenmiş olur. Kapiller oluşumlar yeterli düzeye ulaştığında birbirleriyle birleşerek kapiller ağ yatağını oluştururlar. Böylece fetal ve maternal kısımlar arasında fötoplasental dolaşımdan dolayı yakın temas başlamış olur. Fetal dolaşım fetus umblikal ile plasental damarlar arasında olan kapalı bir sistemdir. Açık bir sistem olan maternal dolaşım ise, spiral arterler, plasenta intervillöz aralık ile spiral venler arasında gerçekleşir. Fötoplasental dolaşımın başlamasıyla maternal ve fetal kan dolaşım sistemi arasında kurulan yakın temas plasental bariyer ile birbirinden ayrılır. Miadında plasentada, plasental bariyeri oluşturan katmanlar; sinsityotrofoblast katmanı, sitotrofoblast hücreleri, trofoblastik bazal lamina katmanı, plasental villöz mezenşimal bağ dokusu, fetal endotel hücre bazal laminası ve fetal endotel hücreleri katmanlarından oluşmuştur (7).

3.8. Plasentada Villus Ağacının Şekillenmesi

Memelilerde insan plasentasındaki villuslar; stroma yapısı, damar yapısı, çapı ve pozisyonunu göre tanımlanırlar. Villuslar erken plasenta oluşumu aşamasındaki tersiyer villüslardan köken almaktadır. Bu villus tipleri; mezanşimal villuslar, kök villuslar, immatür intermediyer villuslar, matür intermediyer villuslar ve terminal villuslardır (7).

3.8.1. Mezanşimal villus yapısı

Tersiyer villuslardan ilk oluşan primitif villuslar mezanşimal villuslardır. Hamileliğin erken dönemlerinin baskın villus tipi olan mezanşimal villuslar immatür villusların öncülü olup tersiyer villuslardan ilk oluşan mezanşimal villuslardır. Stromaları gevşek kollajen liflerden meydana gelmiştir. Hamileliğin ilerleyen safhalarında mezanşimal villus sayısı azalmaktadır. Term plasentada mezanşimal villus sayısı %1'e kadar düşmektedir (7).

3.8.2. Kök villus yapısı

Yoğun bir fibröz stromaya sahip olan kök villusların stromalarında yoğun kollajen lif demetleri, fibroblastlar, mezanşimal hücreler, retiküler hücreler, Hofbauer hücreleri ve kısmen mast hücreleri görülür. Çevresinde tunika adventisya bulunan kök villuslar arter, ven, arteriyol ve venüller yapıdadırlar. Kök villusların özel bir türü olan anchoring villuslar hücre kolonileriyle bazal plağa tutunur ve villus ağacını mekanik olarak destekler (7).

3.8.3. Olgunlaşmamış (İmmatür) intermediyer villus yapısı

Terme ulaşmamış plasentalarda baskın olan immatür villuslar kök villusların periferel, immatür ve devamı olan yumru şeklindeki villuslardır. Mezanşimal villusların birinci ve ikinci trimestırda olgunlaşmasıyla oluşur. İmmatür intermediyer villuslarda kalın bir trofoblast tabakası bulunur. İmmatür intermediyer villuslar baskın retiküler stroma yapısındadır (7).

3.8.4. Olgunlaşmış (Matür) intermediyer villus yapısı

Gebeliğin üçüncü trimestrinde mezanşimal villuslar gelişimini tamamlayarak matür intermediyer villusları oluşturur. Matür intermediyer villusların gelişimi ile de terminal villuslar oluşur. Yani bu villus tipi geçiş form olarak nitelendirilmektedir. Stroması bağ doku hücreleri ile gevşek bağ doku lifleri içermektedir. Matür intermediyer villus yapısında; kapillerler, küçük terminal arteriyoller ve toplayıcı venüller bulunmaktadır (7).

3.8.5. Terminal villus yapısı

Terminal villuslar üçüncü trimesterde matür intermediyer villusların olgunlaşmasıyla meydana gelen üzüm benzeri son dallanmalardır. Stromada kapiller ağ sistemi çok gelişmiş ve buradaki sinüzoidal oluşumlar oldukça genişlemiştir. Terminal villuslar föto-maternal dolaşımın en aktif yapıldığı yerdir (7).

3.9. Full-Term (Miyadında) Plasentanın Yapısı

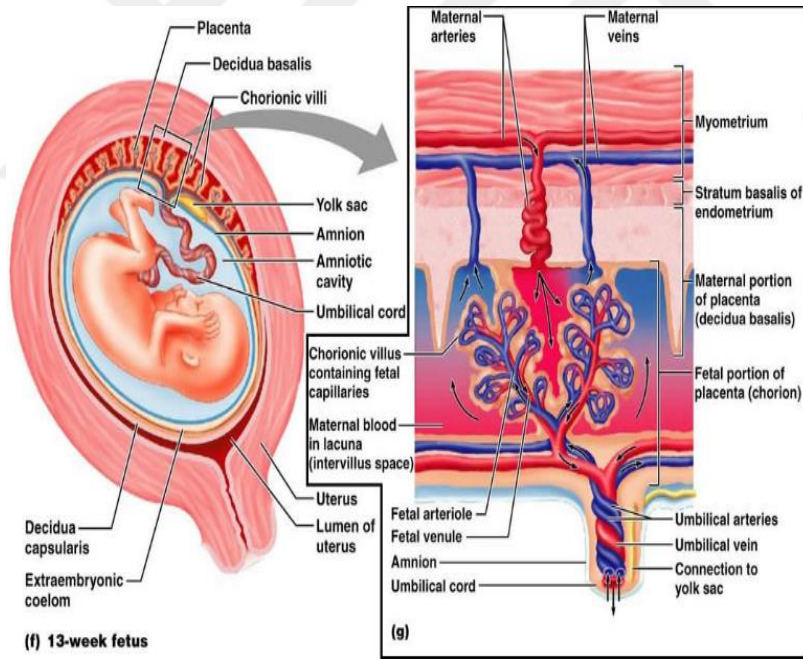
Fertilizasyon sonrası blastosist evresindeki fetüs uterusun endometriyum tabakasına tamamen İmplantе olduktan 7-8 gün sonra plasenta gelişmeye başlar. Plasenta Beşinci aya kadar büyüklüğü, fonksiyonu, biçimi ve organizasyonu ile gelişimini tamamlayarak gebeliğin sonuna kadar varlığını devam ettirir. Miyadında plasenta genellikle yuvarlak veya oval diskoidal biçimli bir organdır. Plasenta ortalama 22 cm çapında, merkezi kısmının kalınlığı 2,5-3 cm, ortalama 500-600 gr ağırlığında ve 20-25 kotiledon içerir (14, 15). Miyadında plasenta histolojik olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Bunlar villus içermeyen nonvillöz kısım ve villus ağacının oluşturduğu villöz yapılarıdır. Nonvillöz yapılar; bazal plak, plasenta septaları, koryon plağı, desidualize olmuş endometriyum stroması, stromal hücreler, Ekstravillöz Trofoblast (EVT) ve plasentadaki fibrinoid birikimlerdir.

3.10. Plasental Kan Dolaşımı

Plasentada kan kotiledonlara, desidual plağı düzenli aralıklarla geçerek intervillöz boşluklara ulaşan 80-100 spiral arter vasıtasıyla gelir. Spiral arterlerin içindeki yüksek basınç, kanı intervillöz boşlukların derinliğine doğru pompalar ve villöz ağaçtaki sayısız küçük villusların oksijence zengin kanla yıkanmasını sağlar. Basıncın düşmesiyle kan koryon plağından desiduya geri dönerek endometriyal

venlere boşalır. Böylelikle intervillöz boşluktaki kan, endometriyal venler vasıtasıyla maternal dolaşıma katılmış olur. Olgunlaşmış bir plasentada, intervillöz boşluklarda ortalama dakikada 3-4 defa yenilenen yaklaşık 150-250 ml kan bulunur. Bu kan yüzey alanı 10-14 m² olan koryonik villuslar boyunca dolaşır (14).

Maternal ve fetal dolaşımı birbirinden ayıran plasental zar erken dönemde; fetal damar endoteli, villus merkezindeki bağ dokusu, sitotrofoblastik tabaka ve sinsityumdan oluşmaktadır. Dördüncü aydan sonra plasental zar iyice incelendiğinden fetal damarların endoteli sinsityal zar ile doğrudan irtibatlı hale gelir ve madde alışverişi hızlanır. Plasental zar iyice incelendiğinden birçok madde geçebildiğinden gerçek bir bariyer değildir. Normalde anne kanı ile fetüsün kanı karışmaz ancak bazen mikroskobik yırtılmalardan çok az sayıda fetal kan hücresi dışarı kaçabilir. Intervillöz aralıklardaki fetal kan ile maternal kan koryonik kökenli yapılarla ayrıldığından insan plasentası hemokoryal tip olduğu kabul edilir (Şekil4) (13).



Şekil 4: Plasentadaki Materno-fetal dolaşım sistemi elemanlarının şematik gösterimi (13)

3.11. Desidualizasyon

Fertilizasyonla birlikte hamilelik korpus luteumunun progesteron salgılamasıyla uterusun endometriyum tabakası sekresyon fazına geçerek gebeliğe hazırlanır. Blastosistin implantasyonu için endometriyum tabakasında birtakım reaksiyonlar gerçekleşir. İmplantasyonun erken döneminde implantasyon bölgesindeki maternal dokuda erozyon meydana gelir. İmplantasyon bölgesinde trofoblastların sito ve sinsityo trofoblastlar şeklinde proliferasyon ve migrasyon sonucu endometriumun miyometriyum tabakasına doğru invazyon şekillenir. Bununla birlikte endometriyumun stromal hücreleri trofoblastların hormonal ve mekanik etkilerine bağlı olarak birtakım hücrel reaksiyonlar geçirir. Endometriyal siklusun 23. gününde desidualizasyon işaretleri belirgin hale gelir. Endometriyumda, implantasyon ve gebeliğe yanıt olarak meydana gelen değişikliklerin hepsine birden desidual reaksiyon adı verilir. Bu desidual reaksiyon olayında desidualizasyon denir. Desidual hücreler genişleyerek iri, yuvarlak ya da poligonal yapıya dönüşür ve hücre stoplazmasında lipid ve glikojen birikimi ile şişerler. Bu desidual reaksiyon sayesinde immünolojik olarak embriyonun reddi engellenmiş olunur (24). Gebelik ilerledikçe hücre çekirdekleri endomitoza giderek poliploid bir hal alır. Desidua üç kısımdan oluşmaktadır (7, 12).

3.11.1.Desidua bazalis

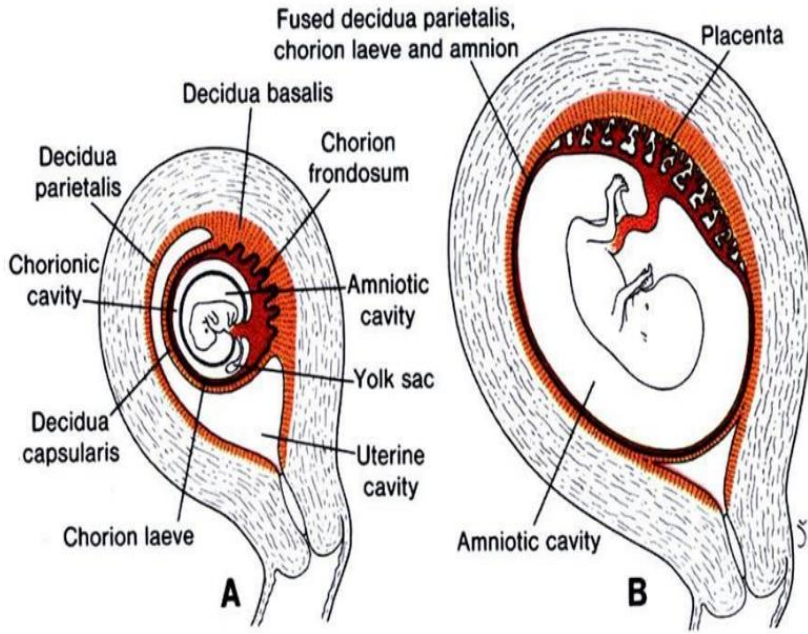
Koryon frondozumun hemen üzerinde yer alan desidua bazalis kan damarları ve bezlerden zengin olup, iri, yuvarlak lipid ve glikojenden zengin desidual hücrelerden oluşmuştur. İmplantasyon bölgesinde, plasentanın anneye ait maternal kısmındaki bazal plak bölümünü oluşturur (Şekil-5A).

3.11.2. Desidua kapsülaris

Embriyonik kutbun karşı kutbunda embriyoyu çevreleyen desiduya desidua kapsülaris denir. İçinde kan damarları ve az sayıda bezler olan embriyonun uterus boşluğuna bakan desiduanın yüzeysel tabakasıdır (Şekil-5A). Koryon boşluğu ve amniyon kesesinin büyümesi gerilmeye bağlı basınç altında kalan desidua kapsülaris atrofik hale gelerek dejenere olur ve 12. haftada kalınlığı 1 mm'ye kadar düşer.

3.11.3. Desidua pariyetalis

Uterus endometriyumunun implantasyon bölgesi dışında kalan desidual tabakası, desidua pariyetalisi oluşturur. Başlangıçta tipik gebelik mukozası şeklinde iken onaltıncı haftaya kadar 1cm kalınlığa ulaşır. Onikinci haftanın sonunda desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis uterus boşluğunun dar bir yarığı ile birbirlerinden ayrılır (Şekil-5 B). Fetal büyüme neticesinde desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis birbirleriyle temas ederek kaynaşır ve uterus boşluğu ortadan kalkar. Hamileliğin son üç ayında desidua kapsülaris tamamıyla ortadan kaybolur. Böylece amniyon ve koryonun kaynaşması ile birlikte koryoamniyotik zar oluşur (Şekil5) (7, 12).



Şekil 5: Endometriyum stromasından köken alan Desidualizasyon sonucu oluşan desidual bölümler; A. Desidua bazalis, desidua pariyetalis, koryon frondozum, koryon leve, koryonik ve amniyotik boşluklar ve yolk kesesi, B. Desidua pariyetalis, koryon leve ve amniyotik zarın füzyonu (12)

3.12. Preeklampsi ve Tanısal Bulguları

İnsanlarda görülen gebeliğe özgü hipertansiyon ve idrarda protein varlığı ile karakterize olan preeklampsi plasentadan kaynaklanan ve doğumla sonlanan bir hastalıktır. Normal seyrinde giden hamileliğin 20. haftası veya sonrasında ortaya çıkan, vazospazm, maternal endotel disfonksiyonu ve azalmış sekonder organ perfüzyonu ile seyreden bir hastalık tablosu göstermektedir. Fetüs ve anne için hayati öneme sahip olan preeklampsi fetüste gelişme geriliği, fetal distres, ölüm ve erken doğuma sebep olurken, annede ise böbrek fonksiyonu, kan dolaşımı, serebral ve

pıhtılaşma(koagüle) sistemlerinde bozukluklara neden olmaktadır. Chesley (1985)'de, proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğunu tanımlamıştır (16). Otuzbeş yaş üstü gebelik, ilk hamilelikler, ikiz veya üçüz gebelikler, aşırı kilo, önceki gebeliklerde preeklampsi veya eklampsi öyküsü, genetik yatkınlık yani ailede preeklampsi öyküsünün varlığı, pregestasyonel diabet, kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı (KBY), Diabetes mellitus (DM) ve Afrika-Amerikan ırkından olma preeklampsi için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır (8).

3.12.1. Preeklampsi hakkında klinik bilgi:

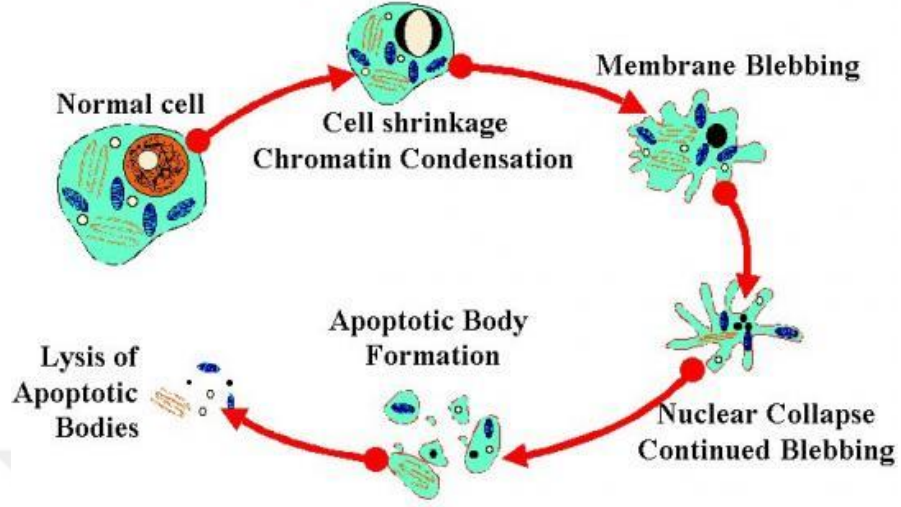
Hamilelik başlangıcında normal kan basınç değerleri olan kadının 20. gebelik haftası veya sonrasında; sistolik kan basıncı ölçüm değeri 140 mmHg, diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi, 24 saatlik idrar protein değeri 300 mg ve üzerinde olması veya spot idrarda protein ölçümünde bir pozitif ve üzerinde olması önemli tanı kriterleridir. Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir. Kan basıncı ölçülürken, yapılacak ölçüm hastanın onbeş dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben ve oturur pozisyonda yapılmalıdır (17).

Patolojik glomerüler hasarın göstergesi olan proteinüri teşhisini koyabilmek için 24 saatlik idrarda protein miktarının 300 mg ve üzerinde olması gerekmektedir. Ayrıca altı saatlik aralıklarla alınan minimum iki idrar örneğinde proteinin bir pozitif ve daha fazla olması proteinüri için tanı koyucu olarak kabul edilir. Ancak proteinüri için 24 saatlik idrar protein miktarının daha güvenilir bir yol gösterici test olarak kabul edilir (17). Preeklampsinin bilinen geçerli tedavisi doğumdur. Preeklampside tedavinin amacı konvülsiyonları ve organlarda oluşabilecek hasarları engellemek ve sağlıklı bir fetus doğmasını sağlamaktır (8). Sonuç olarak bugünkü bilgiler ışığında bakıldığında endotel hücre aktivasyonu preeklampsi patogenezinde temel noktadır. İki binli yıllarda; Hayman ve arkadaşları, Ness, Roberts ve Walker gibi araştırmacılar çalışmalarında preeklampsiye ait klinik bulguların endotel hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu ortaya çıktığını göstermişlerdir (16).

3.12.2. Apoptoziste BAX proteini

Genetik faktörlerle aktive olan bir hücrenin fizyolojik ve patolojik ölümünün gerçekleştiği olaylar zincirine Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü denir. Normal gelişim sürecinde ve fizyolojik olarak görevini tamamlamış erişkin hücreler veya mitotik aktivite sonucu onarılamaz bir genetik defekt halinde hücrelerin programlanmış bir iç mekanizma vasıtasıyla hücrenin kendi ölümünü kontrol etmesidir (18, 19). Hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve büyümesi ile apoptoz arasındaki denge vücutta bulunan net hücre sayısını etkiler ve bu dengedeki hata tümör oluşmasına neden olur. Bu olay gerçekleşirken apoptozise uğrayan hücre kendi iç mekanizması ile uyum içerisinde komşu hücrelerde hasara ve inflamasyona yol açmadan yok olur. Apoptozis mekanizması DNA hasarı gelişen ve kanser meydana gelme potansiyeline sahip olan hücreleri yok ederek tümör oluşumunu engeller. Apoptozis; hücrelerin belleklerinde genetik olarak var olan, çeşitli sinyallerle aktive olan programlanmış bir intihar olayıdır (20, 21). Apoptozis aşamasında hücreler morfolojik ve kimyasal bir takım değişiklikler gösterir. Bu değişiklikler; DNA fragmentasyonu, hücre hacminde azalma yani hücrenin büzülmesi, mitokondriyal fonksiyon kaybı, membran tomurcuklanması ve apoptotik cisimciklerin oluşması ile karakterizedir (Şekil 6). Bu apoptotik cisimciklerin makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasıyla son bulan apoptozis patolojik hücre ölümü olan nekrozdan farklıdır (19, 22, 23). Apoptozis düzeneğinde Bcl-2 ailesi proteinleri, kaspazlar ve apoptotik proteaz aktivatör faktör-1 (Apaf-1) proteinleri rol almaktadır. Bu proteinlerin biyokimyasal aktivasyonu, apoptoziste görülen mitokondriyal enzimlerin aktivasyonu sonucu mitokondriyal hasar, çekirdek zarı kırılması, DNA fragmentasyonu, kromatin kondensasyonu ve apoptotik cisimciklerin oluşması gibi morfolojik değişikliklerden sorumludur (24).

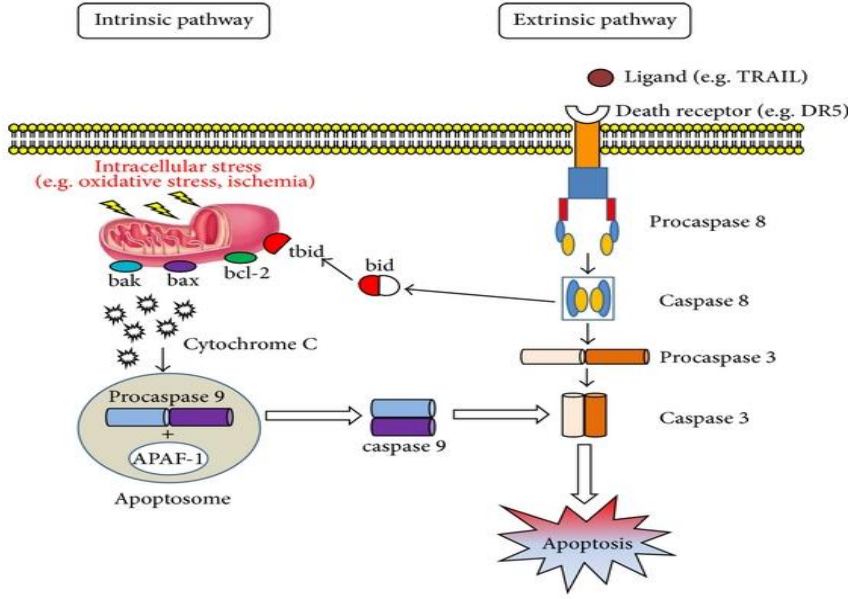
Apoptosis (Programmed Cell Death)



Şekil 6: Apoptozis gerçekleşme kademeleri; DNA fragmentasyonu, hücre hacminde azalma yani hücrenin büzülmesi, mitokondriyal fonksiyon kaybı, membran tomurcuklanması, apoptotik cisimciklerin oluşması ile karakterizedir (22).

Apoptozis ekstrinsik(dışsal uyarılar) ve intrinsik(içsel uyarılar) olarak iki şekilde başlamaktadır. Ekstrinsik yolak, hücre ölüm reseptörleri CD95, APO-1 ve TNFR-1'in (tümör nekroz faktör reseptörü-1) ilgili ligandlar ile etkileşimi sonucu apoptozu uyaran başka bir mekanizmadır. Fas (APO-1, CD95) ve TNFR-1'in sitoplazmik uzantısı ölüm alanını içermektedir. Fas sitoplazmik bölümü FADD (Fas Associating protein with a Death Domain protein) ve RIP (Receptör Interacting Protein) ile etkileşimdedir. Ölüm alanlarını içeren bu FADD ve RIP proteinleri, prokaspaz-8'in aktivasyonu ile apoptozu doğrudan uyarırlar. Aktive olan kaspaz-8 daha sonra diğer kaspazları aktive ederek apoptotik mekanizmayı oluşturur. İntrinsik yolağın aktive olmasında mitokondri önemli bir rol oynamaktadır. Burada mitokondrinin aktivasyonunda rol oynayan en önemli faktör Bcl-2 ailesidir. Bu ailenin üyelerinin mitokondri üzerinde hem proapoptotik hem de antiapoptotik etkileri bulunmaktadır. Bu aileden Bcl-2 ve Bcl-xL gibi antiapoptotik proteinler mitokondriyal membranının dışında bulunurlar ve hücrenin yaşamının devamlılığında görev alırlar (25-27). Bax ve Bad proteinler ise proapoptotik etkenler olup mitokondri membranını doğrudan etkileyerek mitokondri üzerinden etkilerini gösterirler. Mitokondri dış membranında bir transmembran protein olan Bax proteini

mitokondriyal membranın yapısında porlar oluşturarak sitokrom-c'nin mitokondri'den sitoplazmaya salınmasını sağlar. Sitokrom-c sitoplazmada prokaspaz-9, Apaf-1 ve ATP ile birlikte apoptozom kompleksi meydana getirir. Bu durumda aktif hale gelen kaspaz-9, kaspaz kaskadının uyarılmasına yol açarak apoptozisin son basamağını tamamlar (Şekil7) (24, 28).



Şekil 7: Apoptoziste Bcl-2 ailesinden Bax'ın etki düzeneği (26)

3.12.3. Apoptozisi düzenleyen genler

Apoptozisin düzenlenmesi bir tümör süpresör olan p53 geni ile başlayarak kademeli olarak kaspazlara kadar devam eden bir süreçtir. Hücrelerde bir hasar veya mitotik siklustaki herhangi bir DNA defekti söz konusu olduğunda transkripsiyon düzenleyici olan gen p53'ü aktive eder ve p53 DNA'ya doğrudan bağlanarak hasarı tanır. Hasar onarılabilecek düzeyde ise G1 fazındaki hücre siklusunun durmasını indükleyerek tamir için gerekli zamanı kazandırır. Hasar onarılamayacak kadar büyükse hücreyi apoptozise yönlendirir. Ayrıca p53'ün Bcl-2/Bax gruplarının oranlarını düzenlediği de bilinmektedir (29, 30). Apoptozis düzenleyici gen ailesinden tanımlanmış olan yaklaşık yirmi gen tanımlanmıştır (31, 32). Bcl-2 proteinlerinin bir grup (BHRL-1 bcl-xL bcl-w) inhibe edici antiapoptotik olarak görev yaparken, diğer grup (Bax, Bad, Bak, Bcl-xS) ise aktive edici proapoptotik olarak görev yapmaktadır (33).

Her ne kadar apoptozis mekanizması ve ilgili genler bilinsede apoptozis kaskadının sitotrofoblastta başlayıp daha sonra sinsitiyotrofoblastta düzenlendiği düşünülen mekanizmalar hala belirsiz kalmaktadır. Bununla birlikte, bazı yazarlar, normal plasental gelişimin bir parçası olarak yorumlanmakta olan apoptotik oranın normal gestasyonda giderek arttığını göstermişlerdir (34, 35). Bcl-2 protein ailesi apoptozis regülasyonunda önemli rol oynayan ana molekül gruplarından biridir. Bcl-2 de dâhil olmak üzere bu aileden gelen bazı proteinler, programlanmış hücre ölümünü engellerken, diğerleri Bax gibi, bunu desteklemektedir. Anti ve pro-apoptotik proteinler arasında karmaşık oluşumu hücrel duyarlılığın apoptozisi düzenlediği görülmektedir (36, 37). Anormal düzeyde bir apoptozis, plasenta düşükleri, ektopik gebelik, intrauterin gelişme geriliği, post-term gebelik, preeklampsi ve diyabet gibi birçok gestasyonel patolojiyle de ilişkili bulunmuştur (38, 39).

3.13. CD68 Proteini

Bu gen insan monositlerinde ve doku makrofajlarında yüksek ölçüde eksprese edilen 110 kDa'luk bir transmembran proteini kodlar. Lizozom/endozom ilişkili membran glikoproteinleri (LAMP) ailesinin bir üyesidir. Bu protein esas olarak lizozomlarda ve endozomlarda, küçük bir fraksiyonu hücre yüzeyinde kalacak şekilde yer alır. Büyük ölçüde glikozillenmiş hücre dışı bölgeye sahip bir Tip-I ana membran proteindir. Doku ve organlarda bulunan özellikli lektinlere veya selektinlere bağlanır. Bu protein aynı zamanda çöpçü reseptör ailesinin bir üyesidir. Çöpçü reseptörler tipik olarak hücrel artıkları temizlemek, fagositozu arttırmak ve makrofajların çağırılmasına ve aktivasyonda görev almaktadır. Alternatif eklenme sonucunda farklı izoformları kodlayan çok sayıda transkriptler meydana gelir. İnsan plasentasında trofoblastik invazyon ve vasküler yeniden modelleme, desidua'daki maternal rahim doğal öldürücü (UNK) hücrelerinin aktive edilmiş popülasyonunun genişlemesi ile senkronize edilir. Bu desidual NK hücreleri periferik kandan hemoatraksiyon alır ve daha sonra in-situ olarak ayrıştırılır (40). UNK hücrelerinin erken desidua'da çok sayıda mevcut olduğu ve özellikle implantasyon bölgesinde, bunların istila eden trofoblastik plasental hücrelerle temas edebileceği yerlerde biriktiği gösterilmiştir (41). Önceki çalışmalar, kan damarlarının stabilitesinin korunmasında ve aynı zamanda spiral arterlerin modifikasyonunda trofoblastın rolünü vurgulamıştır. Fakat aynı zamanda UNK hücrelerinin insan plasentasının fetal maternal arayüzündeki

gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Örneğin desidua, miyometriyum ve vasküler gelişimdeki ekstrasvillöz trofoblastik invazyonun (EVT) kontrolü gibi (42-44). Makrofajlar ayrıca implantasyon ve desidualizasyona katılmakta ve bağışıklık sisteminin elemanlarının senkronizasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. İnsan hamileliği sırasında, desidua içinde apoptotik hücrelerin fagositozunu gerçekleştirir (46). Bu apoptotik hücrelerin yutulması, immün toleransın başlatılmasında önemli bir rol oynayan makrofajlar tarafından Th2 sitokin salgılanmasını teşvik eder. Bu EVT'nin daha fazla işgalini hızlandırır ve apoptotik hücrelerin eksik bir şekilde çıkarılması, apoptotik cisimlerden hücre içi içeriğin salınmasına ve proinflamatuvar yanıtların indüksiyonuna yol açar ki bu da dokunun daha fazla zarar görmesine neden olabilir (47). Makrofajlar normal gebelikte patojenlere karşı savunma, trofoblastik invazyon ve vasküler yeniden şekillenme sırasında apoptotik hücrelerin çıkarılması, anjiyojenik faktörlerin salgılanması ve anjiyogeneze katkı ve Th2 sitokin üretimi yoluyla antertomatik toleransın desteklenmesine katkı sunar. Preeklampsi gibi patolojik hamileliklerde desiduanın anormal makrofaj infiltrasyonu, trofoblastik invazyon inhibisyonu, proinflamatuvar uyarıların etkisi altında trofoblast apoptosinin indüksiyonunu destekler. Preeklampside yer alan NK hücrelerinin ve makrofaj sayısındaki değişiklikler, desidudaki immün hücrelerin yetersiz plasentasyon patogeneğinde önemli rol oynadığını, ancak bunların mutlak sayı, yüzde, belirli gestasyonel yaşlarda var olup olmadığı, bağışıklık fenotipleri olup olmadığını, fonksiyonel aktivite, reseptörler veya gen ekspresyonu, çok disiplinli geniş bir araştırmaya konu olmaktadır.

Bu bozukluğun erken tespiti, yeterli erişim ve izlemenin yanı sıra maternal ve perinatal sonuçların iyileştirilmesi için tedavi seçenekleri için tanısal tarama testlerinin geliştirilmesine yol açabilir.

3.14. Tip IV Kollajen Proteini

Bazal laminada bulunan Tip IV kollajen, bazal laminayı oluşturan tüm proteinlerinin %50'sini oluşturur. Üç polipeptit zincirden meydana gelmekte olan Tip-IV kollajen her zincir kısa bir amino terminal bölgesi (7S bölgesi), uzun bir orta kollajenaz helical bölge ve bir karboksi terminal globüler non-kollajenaz bölge (NC1 bölgesi) içermektedir (48). Tip IV kollajeni meydana getiren bu yapı genetik olarak oluşum basamakları belirlenmiş olan bazal laminanın üst yapısını meydana getirmektedir. Bazal laminanın parçalarının biraraya gelerek birleşmesi, bazal hücre bölgesinde lamininlerin polimerizasyonu ve Tip IV kollajenin üst yapısıyla etkileşmesiyle başlamaktadır (48). Tüm taban membranlarının lamina densalarında kollajen tip IV (kol-IV) bol miktarda bulunur. İlk lif oluşturmeyen kollajen olarak tanımlanmıştır. Hücrelerin yapışma, göç ve hayatta kalmasını düzenleyen yapısal destek sağlar (49). Diğer kollajen tiplerinin aksine, insan kol-IV'ün polipeptit zincirleri altı farklı gen tarafından kodlanır (COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5 ve COL4A6) (50-52). Polipeptit zincirleri, N-terminalinde sistein ve lizin açısından zengin bir 7S bölgesinden, bir kollajen alan ve bir C-terminali, glomerüler kollajen olmayan (NC1) alandan oluşur (53). NC1 domeni, üç polipeptit zincirinin, daha sonra tabaka halinde organize edilen iki boyutlu bir ağa yol açacak şekilde NC1 ve 7S domainleri aracılığıyla trimerlere birleştirilmesini kolaylaştırır. Kol-IV ağları üç farklı heterotrimerik molekülden oluşmaktadır. Bunlar çoğu embriyonik ve erişkin taban membranında baskın olarak bulunan; $[(\alpha 1 (IV)) 2\alpha 2 (IV)]$, $[\alpha 3 (IV) \alpha 4 (IV) \alpha 5 (IV)]$ ve $[(\alpha 5 (IV)) 2\alpha 6 (IV)]$ $[(\alpha 1 (IV)) 2\alpha 2 (IV)]$ moleküllerdir. Kollajen moleküllerinin NC1 alanlarının hücre göçü, proliferasyon ve apoptozda önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (54-56). Col-IV NCI alanları, trofoblastın invazyonunu da etkilese de, plasenta yatağındaki ifadeleri henüz bilinmemektedir. Desidualizasyon ve trofoblast invazyonu, ECM'nin kapsamlı bir şekilde yeniden şekillenmesi ile birlikte geliyor. Kollajenler, ECM iskeletinin, hücresel davranışı düzenleyen ve insan dokusunun yapısal bütünlüğünü belirleyen önemli bir bileşendir. Bugüne kadar, kollajen ailesi fibriller (Tip I ve III kollajen), ağlar (Tip IV kollajen) veya boncuklu filamentler (Tip VI kollajen) oluşturmak üzere herbiri supramoleküler yapılara monte edilen 28 üyeden oluşmaktadır (57).

ECM'nin hücre davranışı üzerindeki etkileri, ECM bileşenlerini spesifik olarak bağlayan reseptörlerine aracılık eder. En az altı farklı kollajen reseptörü grup tanımlanmıştır. Bunlar; İntegrinler, diskoidin alan reseptörleri (DDR), lökosit ilişkili immünoglobulin benzeri reseptörler (LAIR), glikoprotein VI (GPVI), mannoz-reseptör ailesi ve osteoklast ilişkili reseptör (OSCAR) (58). Bu kollajen reseptörleri arasında sadece integrin heterodimerleri $\alpha1\beta1$ ve $\alpha2\beta1$ ve çözünür reseptörü LAIR-2'nin trofoblast tarafından eksprese edildiği bilinmektedir (59-61). LAIR-2 sadece trofoblast hücrelerini istila ederek eksprese edilir ve daha sonra preeklampsi gelişen kadınlarda koryon villus örneklerinde belirgin şekilde aşağı regüle edilir (62, 63). Kol-IV ve fibril oluşturan kollajenlere de bağlanan integrinler alfa 10 ($\alpha10$) ve alfa 11 ($\alpha11$) ve kolajen reseptörleri DDR-1 ve DDR-2, hücre göçüne aracılık ederek çeşitli tümörlerin ilerlemesi ile bağlantılıdır. Bu kolajen reseptörlerinin fetal ve maternal arayüzdeki ekspresyonu tarif edilmemiştir (64).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Plasentaların Elde Edilmesi

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.10.2017 tarih ve 182 sayılı onayı alınarak yapılmıştır. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran normotansif(sağlıklı) ve preeklampitik hastalar bilgilendirilerek gönüllü onam formu alınmış ve plasenta örnekleri toplanmıştır.

Çalışmamız normotansif ve preeklampsi olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır. Çalışmamıza 20 Normotansif term plasenta ile preeklampsi tanısı almış 20 hamile kadından sezaryan sonrası plasenta örnekleri alındı. Yapılacak histopatolojik ve immunohistokiyasal inceleme için plasentaların maternal yüzünün farklı bölgelerinden 0.5X0.5X0.5cm³ büyüklüğünde parçalar alınarak rutin histolojik takibe alındı.

4.2. Plasenta Doku Takip Protokolü

Çalışmada kullanılan plasentalar ameliyathaneden sezeryan sonrası alınarak parça alınmak üzere Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Plasentanın maternal yüzünden santral ve perifer kısımlarından 0,5 x 0,5 x 0,5cm³ boyutlarında 2 doku parçası alındı. Ayrıca fetal yüzünde santral ve periferden olmak üzere aynı boyutlarda doku parçası alınarak önce %0,9 luk NaCl (SF) çalkalanarak fazla kanın uzaklaştırılması sağlandı. Ardından %10'luk formalin çözeltisi içine alınıp tespit işlemi için 48 saat bekletildi. Tespit işleminden sonra dokulardan formalin solüsyonunu arındırmak için dokular 16 saat akarsu altında bekletildi. Yıkama aşamasından sonra dokulardaki suyu uzaklaştırmak amacıyla sırasıyla %50'lik alkolde bir gün, %70'lik alkolde üç saat, %90'lık alkolde sekiz saat, %96'lık alkolde 1-2 saat ve absolut alkol (% 99. 9) içerisinde 20 dakika bekletilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Dokudan alkolü uzaklaştırmak için 1.ksilolde 15 dakika, 2. Ksilolde 15 dakika bekletildi. Dokular Şeffaflaştırma için 1/1 oranında hazırlanmış parafin/ksilol içerisinde 2 saat bekletildikten sonra, saf parafin içine alınıp 4 saat kadar daha bekletildi. Şeffaflaştırma işleminden sonra dokular metal bloklar içerisine eritilmiş temiz parafin içerisine gömme işlemi gerçekleştirildi. Histopatolojik ve

immunohistokimyasal inceleme için parafin bloktan, tam otomatik rotary mikrotom (Leica RM 2265, Germany) kullanılarak 4-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Placenta doku kesitlerine Hematoksilen-Eosin, Masson trikrom (Bio Optica, lot/cat# 3916) ve P.A.S (Bio Optica, lot/cat# 4117) boyaları yapıldı. İmmunohistokimyasal boyama yöntemi olarak anti-BAX antibody (lot/cat# ab77566, Boston, USA), anti-Collagen IV antibody(COL-94) (lot/cat# ab6311) ve anti CD-68 antibody (lot/cat# ab955) antikorları ile boyandı.

4.3. Hematoksilen Eozin Boyama Protokolü

- 1- Doku kesitleri sıcak su banyosundan lam üzerine alındı. Dokulardan parafini uzaklaştırmak için önce pastör fırınında 56-65 °C de 3 saat bekletildi.
- 2-Deparafinize için kesitler ksilolde 2x15 dakika bekletildi.
- 3-Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya(DS) kadar getirildi.(suda 5 dakika)
- 4- Hematoksilen solüsyonunda yaklaşık olarak 8 dakika kadar bekletildi.
- 5- Kesitler çeşme suyunda 5 dakika akarsuda bekletilerek yıkandı.
- 6- Differentiator işlemi için % 0,5' lik Asit-alkol solüsyonunda 3-5 saniye bekletilerek fazla olan hematoksilen uzaklaştırıldı. Asit alkolü uzaklaştırmak için çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.
- 7- Eozin boyası ile 2 dakika bekletildi. Dehidratasyon için %96'lık alkolde 30 saniye ve % 100'lük Absolüt alkolde 2x2 dakika bekletildi.
- 8- Parlatma ve temizleme için 2x10 dakika ksilol serilerinden geçirildi. Daha sonra boyanmış doku üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

4.4. Trikrom Masson Boyama Protokolü

- 1-Parafin bloktan elde edilen doku kesitleri 2x10 dakika ksilolde bekletilerek deparafinize edildi.
- 2-Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya kadar getirildi.(suda 5 dakika)
- 3-Doku kesitleri Masson Trikrom (Bio Optica, lot/cat# 3916) hazır kit prosedürü ile takip edilerek boyandı.

4-Kesitlerin üzerine 6 damla A solüsyonu damlatıldı. Üzerine 6 damla B solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi.

5-Doku kesitleri yıkanmadan üzerlerine solüsyon C' den 10 damla damlatıldı ve 4 dakika beklendi.

6-Kesitler distile su içerisinde 3-4 saniye hızlıca yıkanarak üzerine 10 damla D solüsyonu damlatılıp 4 dakika beklendi.

7-Kesitler distile su içerisinde yıkanarak üzerine 10 damla E solüsyonundan damlatılıp 10 dakika beklendi.

8- Kesitler yıkanmadan üzerlerine F solüsyonundan 10 damla damlatılarak 5 dakika beklendi.

9-Kesitler distile suda yıkanarak artan alkol serilerinden geçirildi. Absolüt alkolde (%100'lük) 1 dakika bekletildi.

10- Kesitler parlatma ve temizleme için 2x10 dakika ksilol serilerinden geçirildi, daha sonra boyanmış doku üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatılıp kuruduktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

3.1. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Protokolü

1-Parafin bloktan elde edilen doku kesitleri 2x10 dakika ksilolde bekletilerek deparafinize edildi.

2-Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya kadar getirildi.(suda 5 dakika)

3-Kesitler PAS (Bio Optica, lot/cat#4117) kit prosedürü takip edilerek boyandı.

4-Kesitler üzerine A solüsyonundan 10 damla dökülerek 30 dakika beklendi.

5-Kesitler yıkanmadan üzerindeki solüsyon dökülerek, üzerlerine 15 damla B solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika beklendi.

6-Kesitler çeşme suyunda şale içerisinde 5 dakika yıkandıktan sonra, distile suda 2 dakika yıkandı.

7-Kesitler üzerine 10 damla C solüsyonu damlatıldı, 10 dakika bekletildikten sonra distile suda yıkandı.

8-Kesitler üzerine 10 damla D solüsyonu damlatıldı, 20 dakika bekletildikten sonra distile suda yıkandı.

9-Kesitler üzerine 10 damla E solüsyonu damlatılarak 2 dakika bekletildi.

10- Kesitleri yıkamadan üzerindeki solüsyon dökülerek, üzerlerine F solüsyonundan 10 damla damlatıldı ve 3 dakika beklendikten sonra distile suda yıkandı.

11-Kesitler üzerine 10 damla G solüsyonundan damlatılarak 2 dakika bekletildikten sonra çeşme suyunda mavi boya gidinceye kadar yaklaşık 5 dakika yıkandı.

12-Kesitleri artan alkol serilerinden geçirildi. Absolüt alkolde (%100'lük) 1 dakika bekletildi.

13-Kesitleri parlatma ve temizleme için 2x10 dakika ksilol serilerinden geçirilerek daha sonra boyanmış doku üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatılıp kuruduktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

4.5. İmmünohistokimya Parafin (İHC-P) Protokolü

1-Parafin blok içerisinde bulunan dokulardan kesitler pozitif şarjlı lam üzerine alındı.

2-Çalışılacak antikora göre lam üzerine antikor adı yazıldı.

3-Alınan kesitler etüvde yeterince bekletildikten sonra ksilen de iki kez 15 dakika dakika yıkanarak deparafinize işlemi sağlandı.

4-Kesitler azalan alkol serilerinde (%100'de 10 dakika, %96 da 10 dakika, % 70 lik 5 dakika ve % 50 lik 5 dakika) yıkanarak distile su aşamasına getirildi. Bundan sonraki aşamalar da kesitlerin kurumaması için gerekli hassasiyet gösterildi.

5-Kesitler %10 luk formalin ile tespit edildiği için, mikrodalga fırında EDTA ile 90 °C de 3 dakika antijen retrieval yapılarak tespit aşamasında hedef proteinlerin üstünü kapatan aldehit bağlarının kırılması sağlandı.

6-Kesitler mikrodalga fırından çıkarılıp oda ısısında bekletildi

7-Kesitler hidrojen peroksit (H₂O₂) solüsyonunda bekletilerek endojen peroksidaz enzimleri inaktive edildi.

8-Kesitler PBS de iki kez 8 dakika yıkandı. Bu aşamada lam üzerindeki doku kesitleri hidrofobik dakopen kalemle çizilerek daire içine alındı.

9-Kesitlerde aranan protein dışındaki epitoplarn kapatılması için Blocking solüsyonu damlatılarak 8 dakika beklendi.

10-Mouse monoclonal Anti-BAX antibody (lot/cat# ab77566, Boster, Pleasanton, CA, 94566, US), mouse monoclonal Anti-Collagen IV antibody (lot/cat# ab6311 Boster, Pleasanton, CA, 94566, US) ve mouse monoclonal Anti CD-68 antibody (lot/cat# ab955 Boster, Pleasanton, CA, 94566, US) primer antikorlardan kullanım için 1/100 oranında hazırlandı.

11-Primer antikor, doku kesitlerinin üzerine damlatılarak +4 °C 'de buzdolabında bir gece (overnight) bırakıldı, sonraki gün buzdolabından çıkarılıp oda ısısına gelmesi için 45 dakika bekletildi.

12-Kesitler PBS' e alınarak iki kez 8 dakika yıkandı.

13-Kesitlerin üzerine Biotinylated seconder antibody damlatılarak 14 dakika bekletildi.

14-Kesitler PBS' e alınarak iki kez 8 dakika yıkandı.

15-Kesitlerin üzerine Streptavidin peroksidaz damlatılarak 15 dakika bekletildi.

16-Kesitler PBS'e alınarak 8 dakika iki kez yıkandı.

17-Kesitlerin üzerine kromojen özelleği olan DAB damlatıldı (5-10 dakika).

18-Kesitlerdeki reaksiyon takibi yapıldı. On dakika sonunda kesitler PBS 'te 8 dakika iki kez yıkamaya alındı.

19-Doku kesitleri Hematoksilende 60-80 saniye tutularak boyama yapıldı. Daha sonra kesitler çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.

20-Kesitler alkol serilerinden hızlı geçilerek % 100 'lük alkolde 1 dakika tutuldu.

21-Kesitler ksilen solüsyonunda 2x10 dakika bekletildikten sonra entellan ile kapatılıp kurutuldu. Mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

Normotansif ve preeklampsia dokularından alınan kesitler histopatolojik boyalardan, Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom, Periodik Asit Schiff (PAS) ve immunohistokimyasal yöntemle BAX, CD68 ve Tip-IV kollajen antikorları ile boyanmış preparatlar ışık mikroskobu ile incelenerek değerlendirmeler yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Histopatolojik Boyama Bulguları

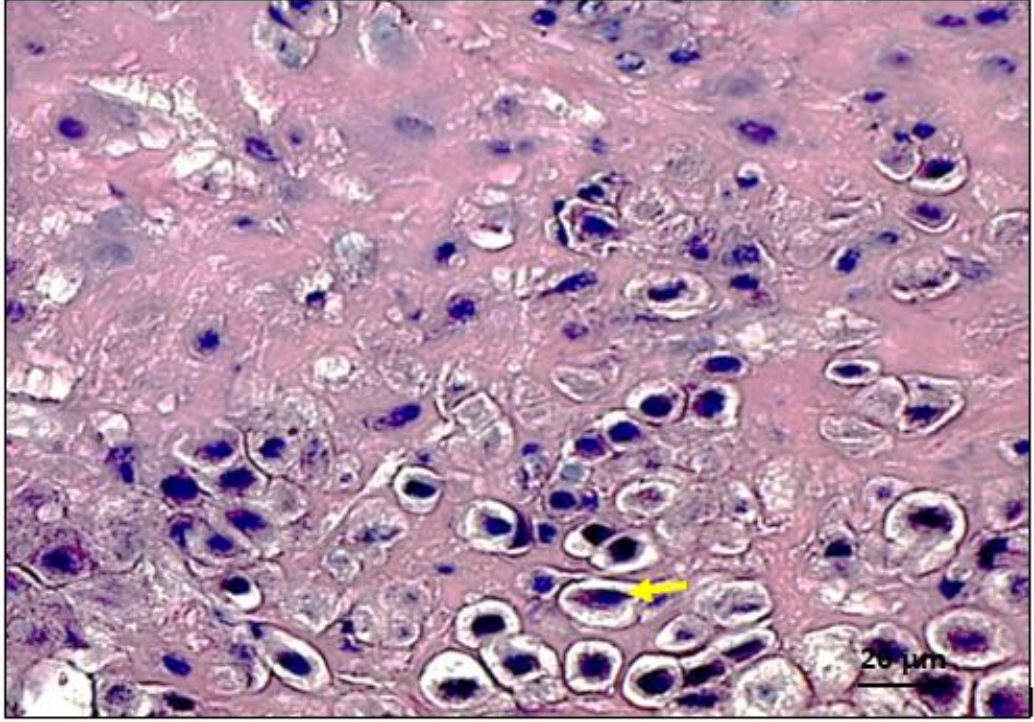
Çalışmamızda toplam 40 plasenta örneği alınarak değerlendirildi. Bu örneklerden kontrol grubu olarak 20 tane normotansif hamile kadın plasentas ve hasta grubu olarak 20 tane preeklampitik hamile kadın plasentas alındı. Mikroskopta gerekli değerlendirmeleri yapmak için histopatolojik boyamalar yapıldı.

5.1.1. Hematoksilen Eozin boyama bulguları

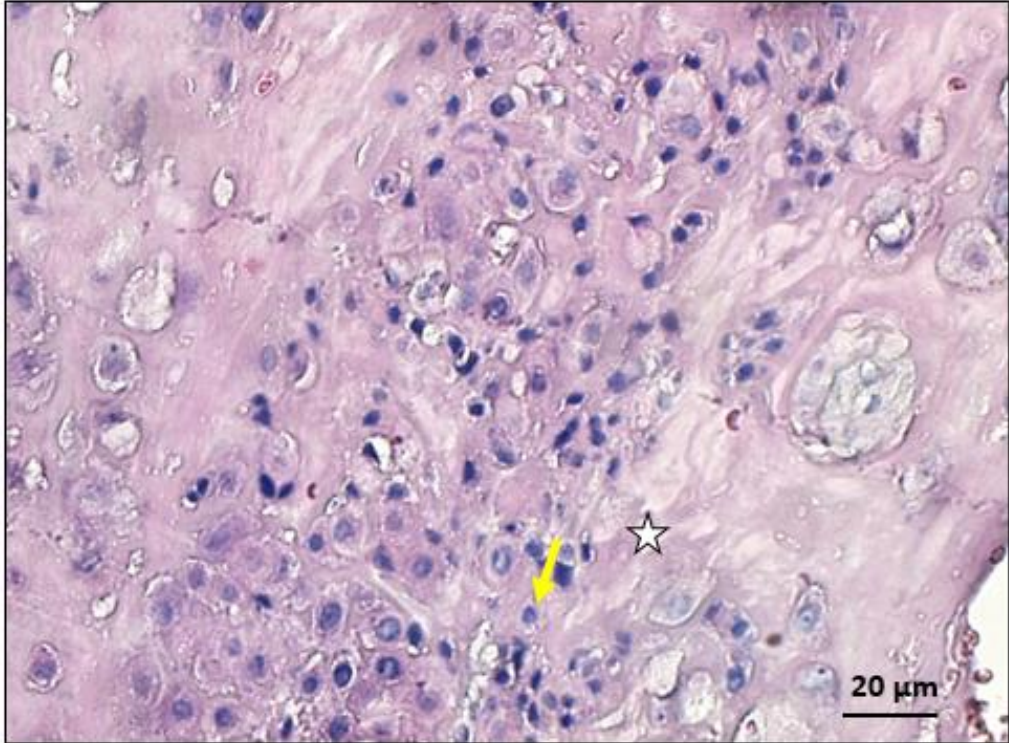
Preeklampitik ve normotansif plasenta kesitlerinden histopatolojik olarak boyanan preparatlar incelendiğinde; Kontrol grubunda ana kök villusları içerisinde yer alan desidual hücrelerde poligonal şekilli, kromatinden zengin nukleuslar gözlemlendi. Desidual hücrelerdeki sitoplazmik alan homojen görümlü ve bazı hücre nukleus yapısı yassı olarak gözlemlendi (Resim-1).

Preeklampsi grubunda yapılan incelemede; ana kök villuslarındaki desidual hücrelerde, hücre çekirdeklerinde piknotik değişiklikler gözlenirken ayrıca bu hücrelerde apoptotik oluşumlarda ilerleme olduğu gözlemlendi. Desidual hücreler arasındaki mezenşimal dokuda geniş çaplı hiyalinizasyon alanları tespit edildi (Resim-2,3).

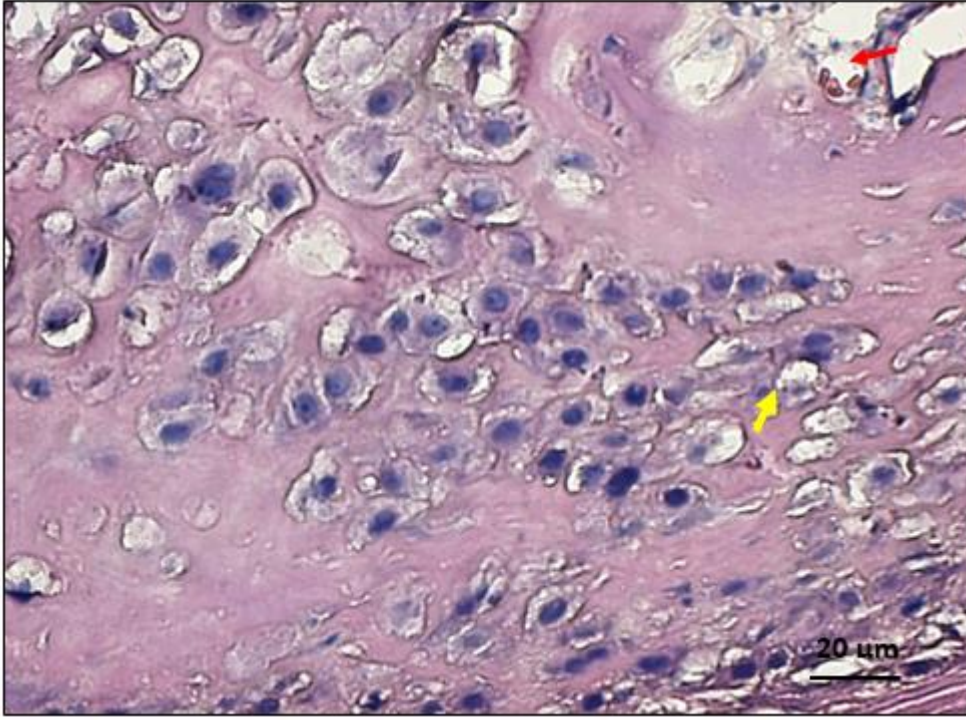
Ana kök villuslarından terminal bölüme doğru villar yapıdaki kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji gözlemlendi. Desidual hücrelerin bazılarında dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Ana kök villuslarından ayrılan villar parçalar içinde ince cidarlı ve geniş lümenli damarlarda konjesyon, serbest halde eritrosit dağılımı gözlenirken Desidual hücrelerde dejenerasyon ve hiperplazi gözlemlendi (Resim-4).



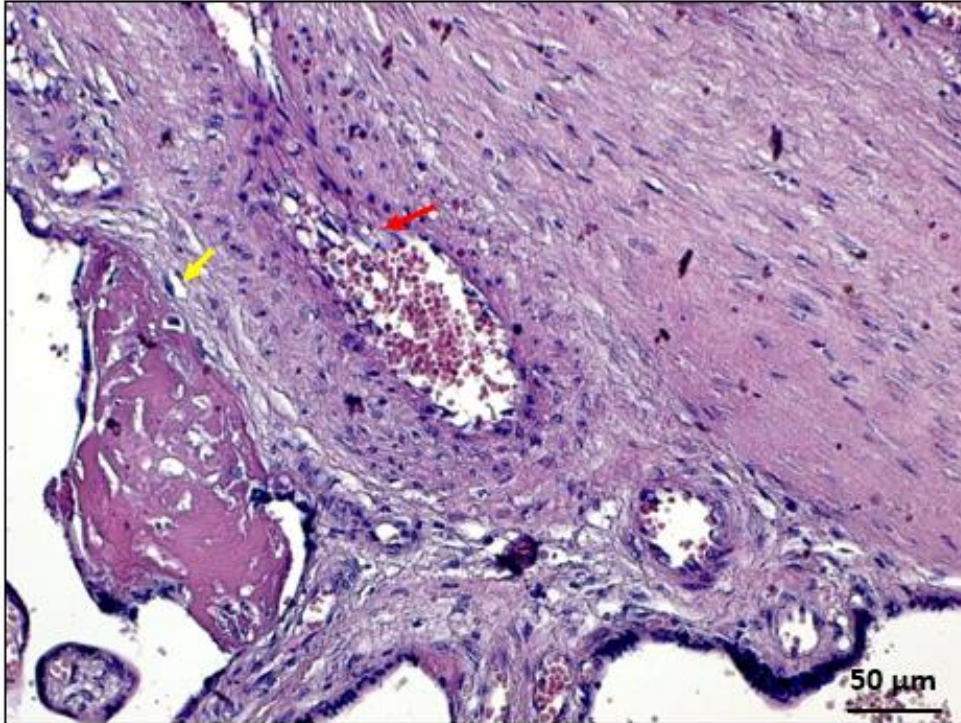
Resim 1: Kontrol grubu; Ana kök villusları içerisinde yer alan desidual hücrelerde poligonal şekilli, kromatinden zengin nukleuslar, desidual hücrelerdeki homojen görünümlü sitoplazmik alan ve bazı yassı yapıda hücre nukleusu (ok) H-E boyama, Bar: 20 µm)



Resim 2: Preeklampsi grubu; Ana kök villuslarındaki desidual hücrelerde, hücre çekirdeklerinde piknotik değişiklikler, hücrelerde apoptotik oluşumlarda artış(ok), desidual hücreler arasındaki mezenşimal dokuda geniş çaplı hiyalinizasyon alanları(yıldız) (H-E boyama, Bar 20µm)



Resim 3: Preeklampsi grubu; Ana kök villuslarından terminal bölüme doğru villar yapıdaki kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji (kırmızı ok), desidual hücrelerde dejeneratif değişiklikler(sarı ok), (H-E boyama, Bar:20µm)

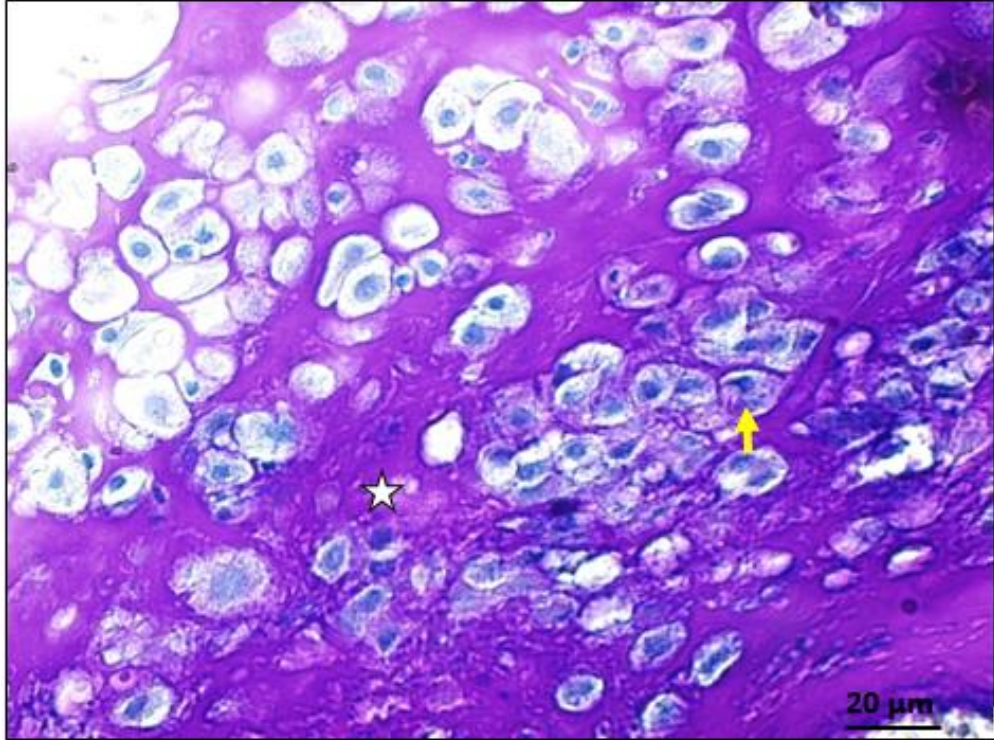


Resim 4: Preeklampsi grubu; Ana kök villuslarından ayrılan villar parçalar içinde ince duvarlı ve geniş lümenli damarlarda konjesyon, serbest halde eritrosit dağılımı(kırmızı ok), desidual hücrelerde dejenerasyon ve hiperplazi (sarı ok), (H-E boyama, Bar:100µm)

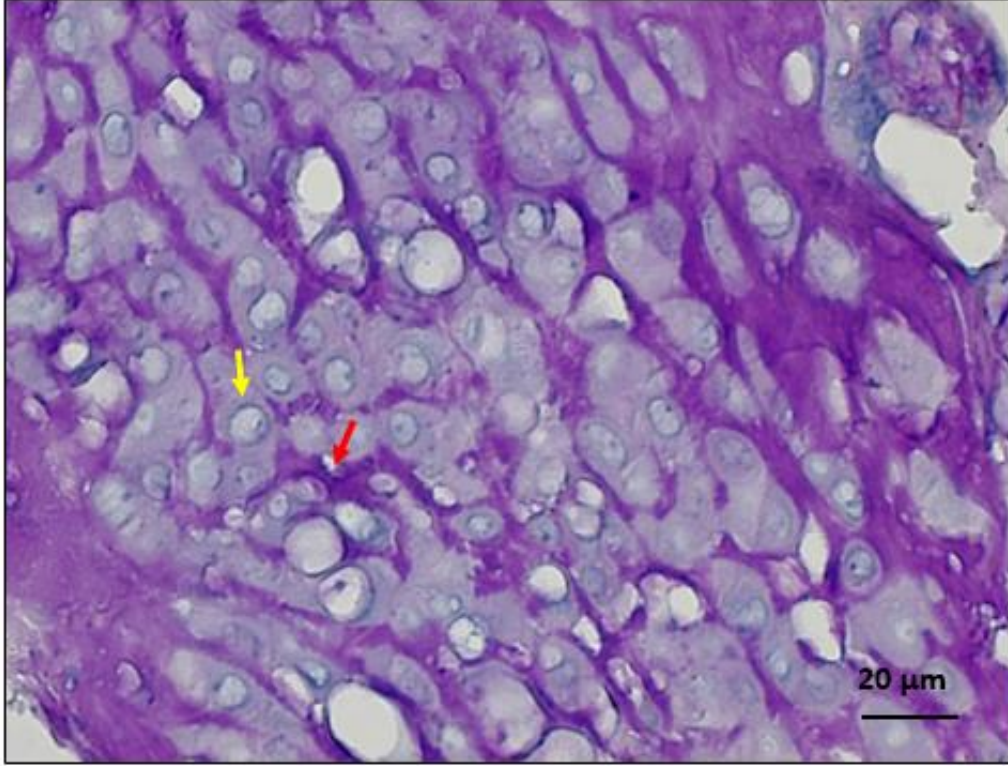
5.1.2. Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama bulguları

Preekleptomatik ve normotansif plasenta kesitlerden yapılan histopatolojik PAS boyama preparatları incelendiğinde; kontrol grubunda desidual hücre membranları düzenli olduğu gözlenirken desidual hücrelerin bazılarında yer yer glikojen birikimleri gözlemlendi. Mezenşimal bağ doku içerisinde yer alan ECM alanlarında yoğun glikojen partikülleri görüldü (Resim-5). Desidual hücre çekirdekleri oval şekilli ve hücrenin santralinde yerleşim gösterdiği izlenirken, hücre membranı dışında ECM'de PAS boyaması pozitif olarak boyandığı gözlemlendi (Resim-6).

Preekleptomatik doku kesitlerinde yapılan histopatolojik PAS boyama preparatları incelendiğinde; desidual hücrelerin çekirdeklerinin bazılarında çekirdek piknotik görünümdeyken, bazı hücrelerin çekirdekleri ise oval şekilli olarak gözlemlendi. Desidual hücrelerin sitoplazma içerisindeki glikojen birikimi azalma gösterirken, ECM'de glikojen artışı gözlemlendi. Desidual hücreler arasında yer yer ödem ve serbest halde eritrositler gözlemlendi.



Resim 5: Kontrol grubu; Desidual hücre membranları düzenli, desidual hücrelerin bazılarında yer yer glikojen birikimleri mevcut(sarı ok), mezenşimal bağ doku içerisinde yer alan ekstrasellüler matriks(ECM) alanlarında yoğun glikojen birikimi (yıldız) (PAS boyama, Bar:20µm)

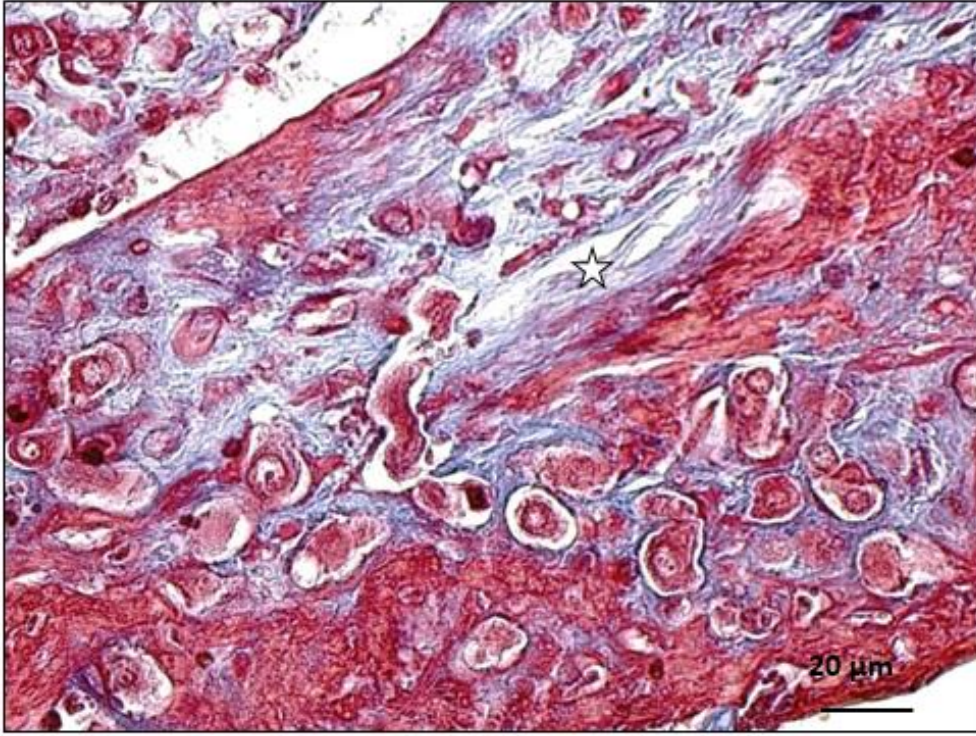


Resim 6: Preeklampsi grubu; Desidual hücre çekirdekleri oval şekilli ve hücrenin merkezinde yerleşim göstermekte(sarı ok), hücre membranı dışında ECM’de PAS pozitif(+) reaksiyonu (kırmızı ok) (PAS Boyama, Bar:20μm)

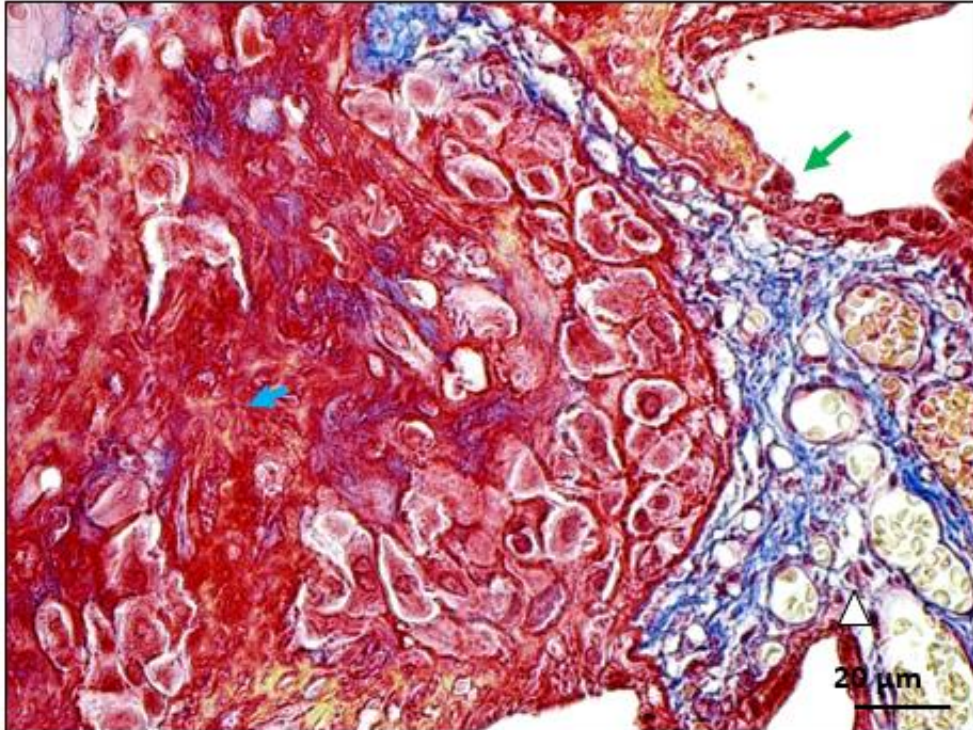
5.1.3. Masson Trikrom boyama bulguları

Preeklamptik ve normotansif plasenta kesitlerden yapılan histopatolojik Masson Trikrom boyama preparatları incelendiğinde; Kontrol grubunda desidual hücrelerin etrafındaki ECM’te kollojen liflerin dağılımı düzensiz ve mezenşimal bağ doku hücreleri normal olarak gözlemlendi (Resim-7).

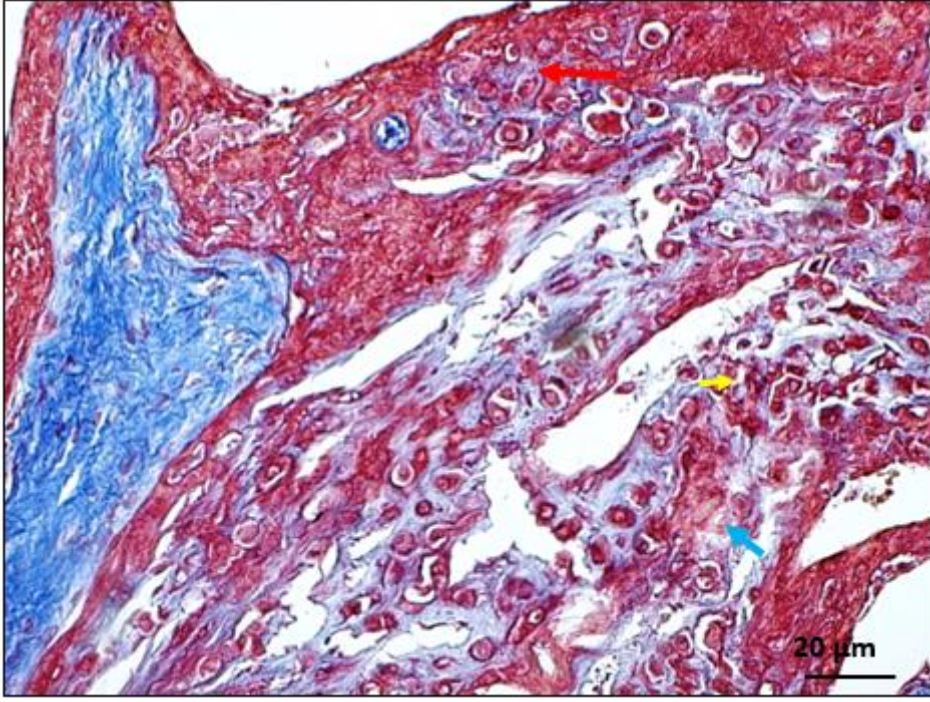
Preeklamptik doku kesitlerinde yapılan Masson Trikrom boyama preparatları incelendiğinde; ECM yapısında dejeneratif değişiklik, bozulma ve ödem görüldü. Terminal villus bölgesindeki bağ doku alanında mononükleer hücre infiltrasyonu ve villar knotlarda artış gözlemlendi (Resim-8). Hyaluronidaz alanlarında artış, desidual hücrelerde belirgin dejenerasyon ve ECM’de yer yer ödem gözlemlendi (Resim-9).



Resim 7: Kontrol grubu; desidual hücrelerin etrafındaki ECM’te kollojen liflerin dağılımı düzensiz ve serbest haldeki normal mezenseşimal bağ doku hücreleri (yıldız), (Masson-Trikrom boyama, Bar:20μm)



Resim 8: Preeklampsi grubu; ECM yapısında dejeneratif değişiklik ve bozulma ve ödem (mavi ok), Terminal villus bölgesindeki bağ doku alanında mononükleer hücre infiltrasyonu (yeşil ok) ve villar knotlarda artış (sarı ok), (Masson-Trikrom boyama, Bar:20μm)



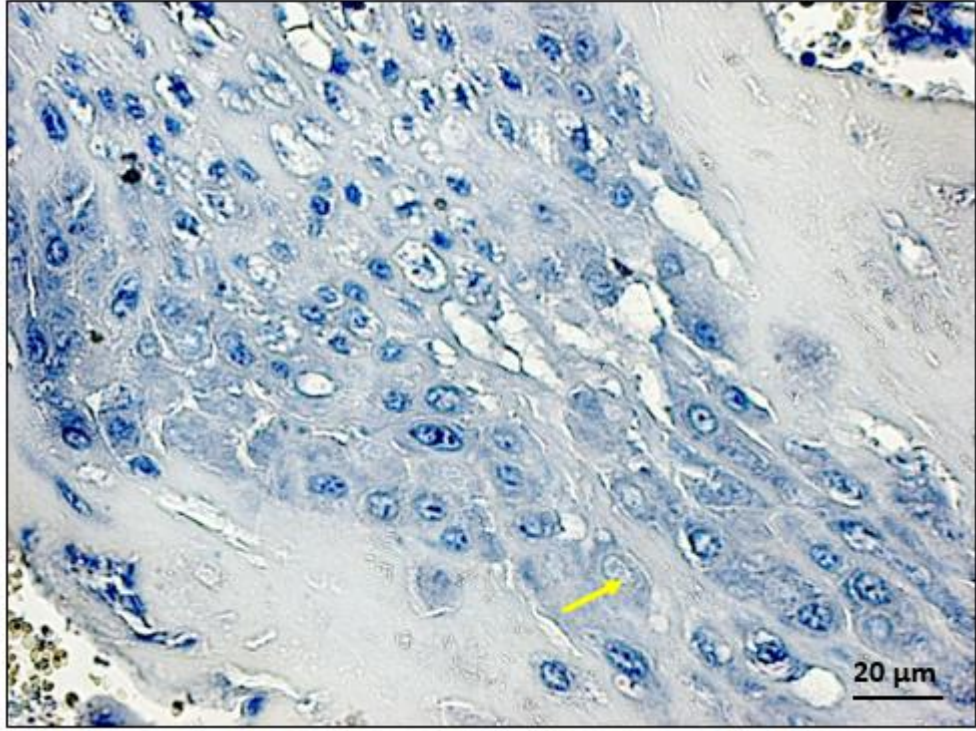
Resim 9: Preeklampsi grubu; Hyaluronidaz alanlarında artış(kırmızı ok), Desidual hücrelerde belirgin dejenerasyon (sarı ok) ve ECM'de yer yer ödem alanları(mavi ok), (Masson-Tricrom boyama, Bar:20µm)

5.2. İmmunohistokimyasal (İHC) Boyama Bulguları

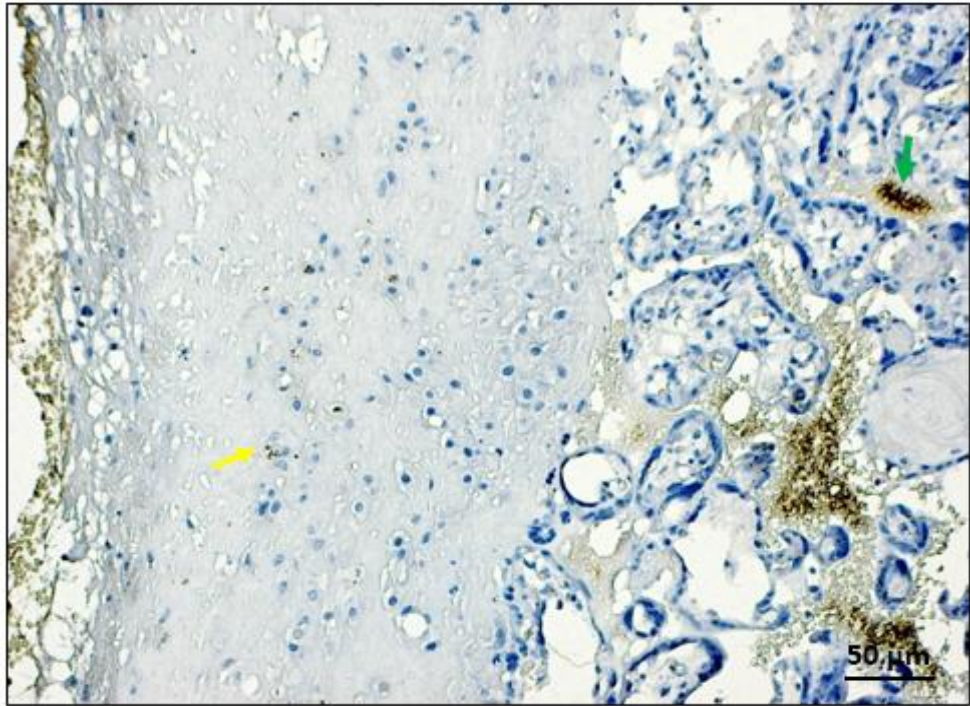
Çalışmamızda toplam 40 plasenta örneği alınarak değerlendirildi. Bu örneklerden kontrol grubu olarak 20 tane normotansif hamile kadın plasentas ve hasta grubu olarak 20 tane preeklampşik hamile kadın plasentas alınarak immün boyamalar yapıldı ve ışık mikroskobunda incelenerek gerekli değerlendirmeler yapıldı.

5.2.1. BAX antikoru boyama bulguları

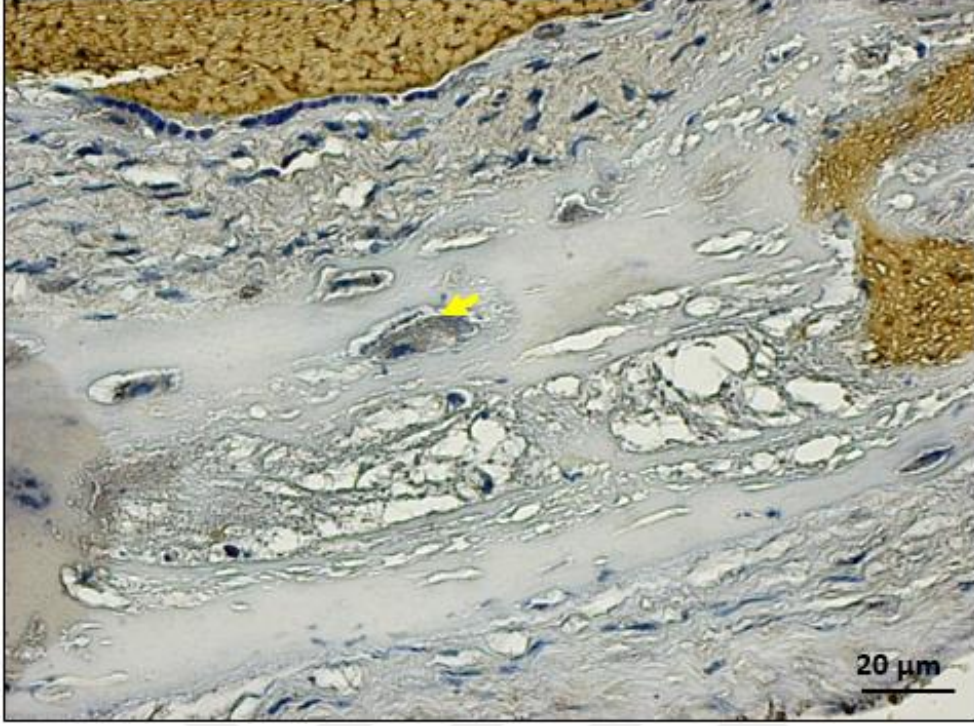
Preeklampşik ve normotansif plasenta kesitlerinden İHC yöntemiyle yapılan boyama sonucu preparatlar incelendiğinde; Kontrol grubunda poligonal şekilli heterokromatin yapısındaki desidual hücrelerde BAX proteini ekspresyonu negatif olarak gözlenirken, desidual hücrelerin boyutlarının da normal görünümde olduğu gözlemlendi (Resim-10). Preeklampşik doku kesitlerinde yapılan incelemede ana kök villuslarında piknotik yapıdaki desidual hücrelerde ve terminal villuslardaki bazı sinsityal klotlarda BAX proteini ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi. Piknotik nükleuslu desidual hücrelerin fazla sayıda olduğu ve bu hücrelerde apoptozisin artmış olduğu gözlemlendi (Resim-11). Hipertrofik desidual hücrelerinde sitoplazma alanında BAX proteini ekspresyonunda belirgin artış olduğu gözlemlendi. (Resim-12)



Resim 10: Kontrol grubu; Poligonall şekilli heterokromatin yapısındaki Desidual hücrelerde BAX proteini ekspresyonu negatif(sarı ok), desidual hücrelerin boyutları normal görünümde (BAX Antikoru, İmmun boyama, Bar:20µm)



Resim 11: Preeklampsi grubu; Ana kök villuslarında piknotik yapıdaki desidual hücrelerde (sarı ok) ve terminal villuslardaki bazı sinsityal knotlarda pozitif BAX proteini ekspresyonu (yeşil ok), piknotik nukleuslu desidual hücrelerin fazla sayıda olduğu ve bu hücrelerde artmış apoptozis, (BAX Antikoru, İmmun boyama, Bar:20µm)

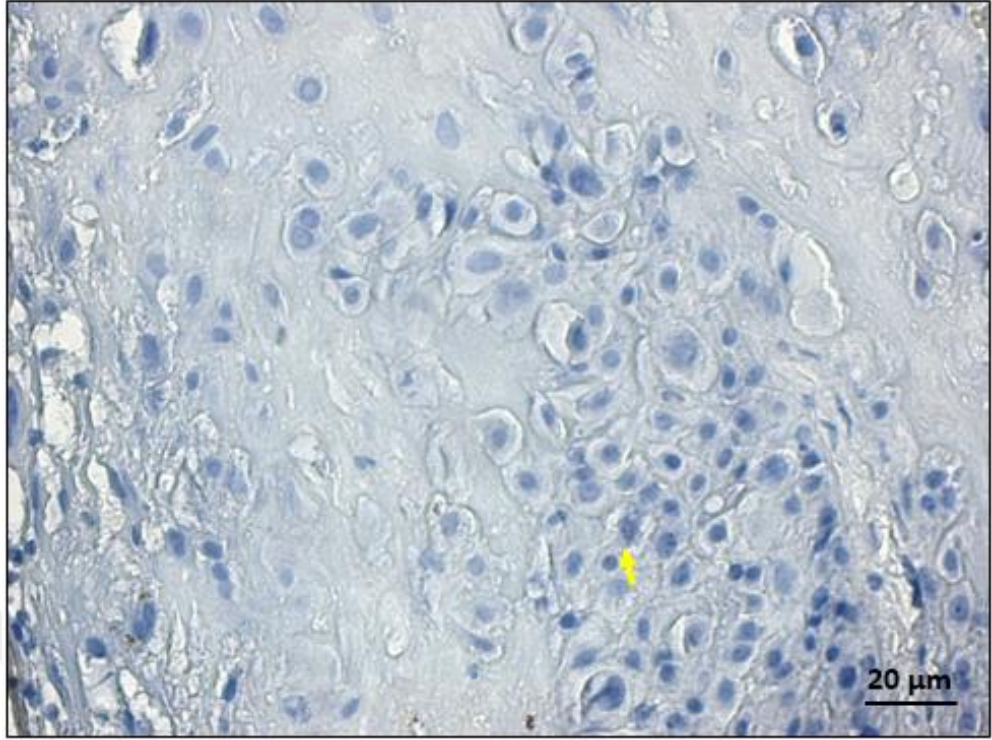


Resim 12: Preeklampsi grup; Hipertrofik Desidual hücrelerinde sitoplazma alanında BAX proteini ekspresyonunda belirgin artış (sarı ok), (BAX Antikoru, İmmun boyama, Bar:20µm)

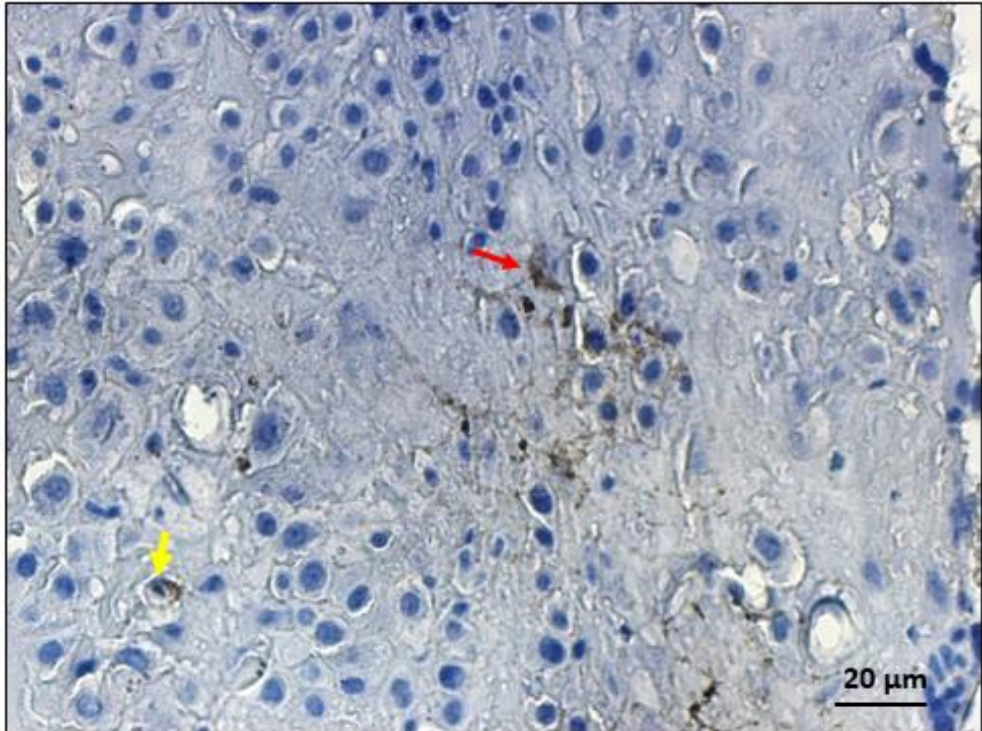
5.2.2. CD 68 antikoru boyama bulguları

Preeklampitik ve normatansif plasenta kesitlerinden İHC yöntemiyle yapılan boyama sonucu preparatlar incelendiğinde; Kontrol grubunda Desidual hücrelerde ve etraftaki mezenşimal bağ dokusunda CD68 protein ekspresyonu negatif olarak gözlemlendi (Resim-13).

Preeklampitik doku kesitlerinde immunohistokimyasal olarak yapılan incelemede dejenere desidual hücrelerden infiltre olan bazı mononükleer hücrelerde CD 68 proteini ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi (Resim-14). Dilate olmuş ve hemorajik kan damarların etrafındaki makrofaj özelliği gösteren hücrelerde CD 68 protein ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi (Resim-14).



Resim 13: Kontrol grubu; Desidual hücrelerde ve etraftaki mezenşimal bağ dokusunda CD68 protein negatif ekspresyon(sarı ok), (CD68 İmmun Boyama, Bar:20μm)

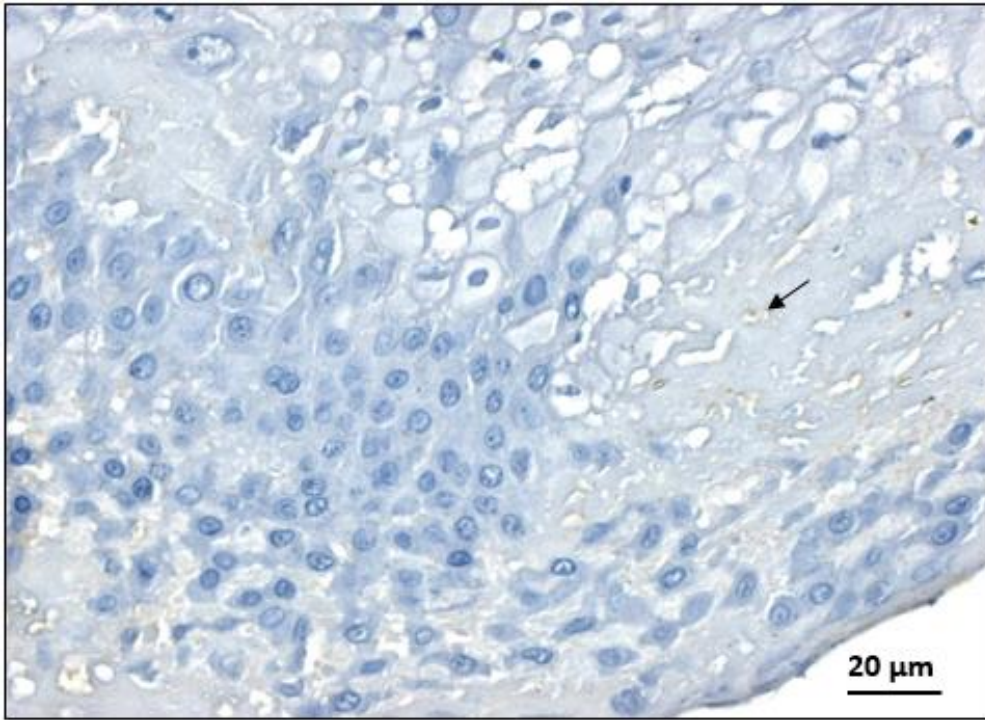


Resim 14: Preeklampsi grubu; Dejenere desidual hücrelerde CD68 ekspresyonu(sarı ok), hücreler arası alanda infiltrate olan bazı mononükleer hücrelerde pozitif CD68 ekspresyonu (kırmızı ok), (CD68 İmmun Boyama, Bar:20μm)

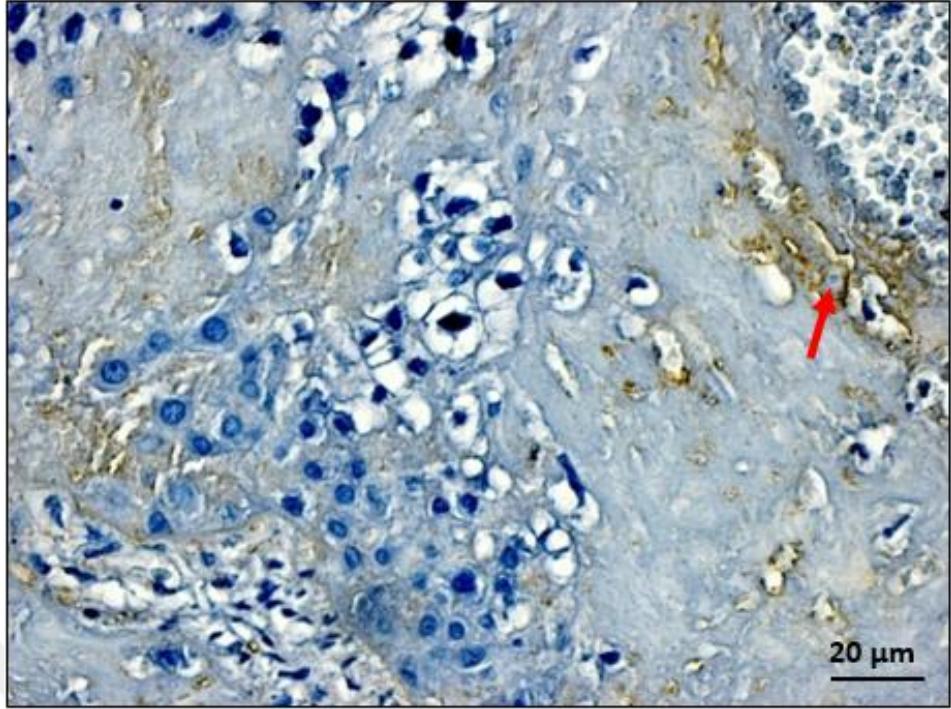
5.2.3. Tip IV kollajen antikoru boyama bulguları

Preeklampitik ve normotansif plasenta kesitlerinden İHC yöntemiyle yapılan boyama sonucu preparatlar incelendiğinde; Kontrol grubunda desidual hücreler arasındaki ECM'de ve küçük kapiller damarların etrafında normal yoğunlukta Tip IV kollajen ekspresyonu gözlemlendi (Resim-15).

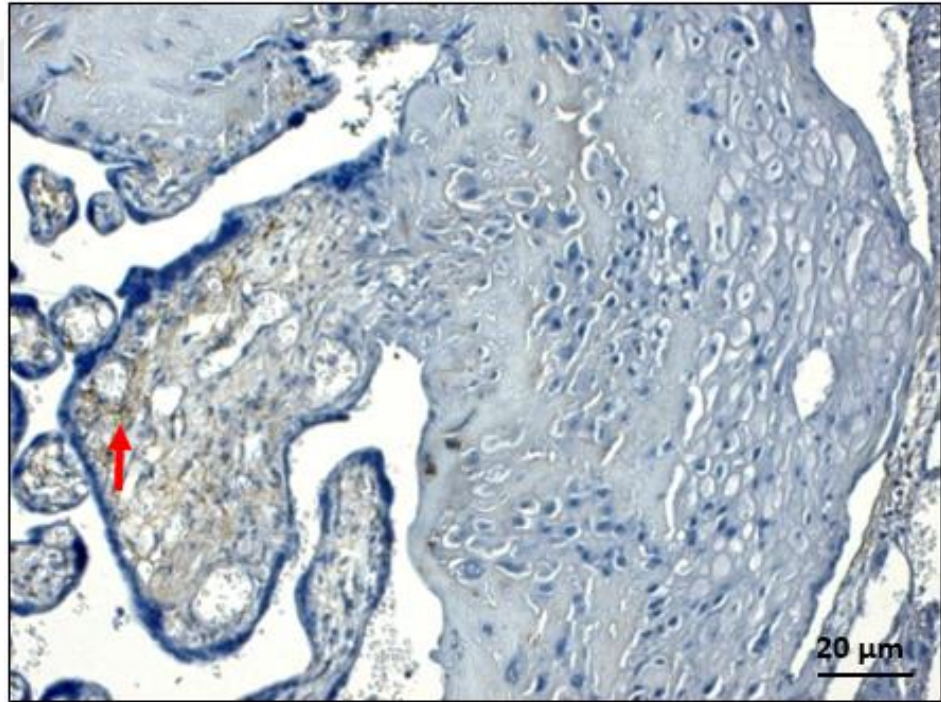
Preeklampitik doku kesitlerinde immunohistokimyasal olarak yapılan incelemede desidual hücrelerin dışındaki ECM bölgesinde lifsel yapılarda ve bozulmuş küçük çaptaki damar çevresindeki bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonu pozitif olarak gözlemlendi (Resim-16). Ana villusla birlikte uzanan terminal villuslar içerisindeki bağ dokusu alanındaki damar çevresinde yer alan liflerde ve bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonunda artış gözlemlendi (Resim-17).



Resim 15: Kontrol Grubu; desidual hücreler arasındaki ECM'de ve küçük kapiller damarların etrafında normal yoğunlukta Tip IV kollajen ekspresyonu(ok), (Tip IV Kollajen, immun boyama, Bar:20µm)



Resim 16: Preeklampsi grubu; Desidual hücrelerin dışındaki ECM bölgesinde lifsel yapılarda ve bozulmuş küçük çaptaki damar çevresindeki bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonu pozitif (kırmızı ok), (Tip IV Kollajen, immun boyama, Bar:20µm)



Resim 17: Preeklampsi grubu; Ana villusla birlikte uzanan terminal villuslar içerisindeki bağ dokusu alanındaki damar çevresinde yer alan liflerde ve bazal membranda Tip IV kollajen ekspresyonunda artış (kırmızı ok), (Tip IV kollajen, immun boyama, Bar:20µm)

5.3. İstatistiksel Bulgular

Yapmış olduğumuz çalışmadaki 20 Normotansif ve 20 Preeklampatik doku kesitlerini yapılan boyamalar sonucunda gerekli incelemeler yapılarak elde edilen veriler, hematolojik ve biyokimyasal analiz sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Gruplar arasında yaş, gestasyon haftası, fetal ağırlık, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı verileri ile hematolojik ve biyokimyasal sonuçları istatistiksel olarak analizde edildi. Yapılan analizde ölçümsel değişkenler; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve kategorik değişkenler hesaplandı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi ve nicel değişkenlerimizin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçları $p < 0.05$ 'ten küçük olarak bulunmuş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1: Normotansif ve Preeklampsi gebelerdeki karakteristik özellikler,

*İstatistiksel olarak bulunan p değerleri; (yaş, $p=0,045$), (gh, $p=0,000$), (fa, $p=0,000$), (skb, $p=0,000$), (dkb, $p=0,000$)

Grup	Özellik						Ortalama Güven Aralığı(%95)	
		Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	Minimum	Maksimum	Alt Sınır	Üst Sınır
Normotansif Gebe	Yaş	30.3	6,34	1.41	20	39	27.33	33.26
	GH	37.75	1.61	0.36	32	40	36.99	38.50
	FA	3343.75	573.76	128.29	2335	4600	3075.21	3612.28
	SKB	120.95	4.31	0.96	113	128	118.93	122.96
	DKB	82.60	4.64	1.03	72	92	80.42	84.77
Preeklampatik Gebe	Yaş	33.9	6.95	1.55	22	46	30.64	37.15
	GH	29.65	5.22	1.16	20	38	27.20	32.09
	FA	1503.25	868.75	194.26	290	3280	1096.65	1909.84
	SKB	151.50	19.26	4.30	100	190	142.48	160.51
	DKB	99.90	19.60	4.38	60	160	90.72	109.07

GH: Gestasyon haftası, FA: Fetal Ağırlık, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı

Tablo 2: Normotansif ve Preeklampsi gebelerdeki Hematolojik ve biyokimyasal parametreler
 *İstatistiksel olarak bulunan p değerleri; (wbc, p=0,033), (Hgb, p=0,016), (Hct, p=0,015), (Alt, p=0,005), (Ast, p=0,000)

Grup	Özellik				Min-Max Değerleri		Ortalamaların Güven Aralığı(%95)	
		Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	Minimum	Maksimum	Alt Sınır	Üst Sınır
Normotansif Gebe	WBC	9.91	2.62	0.58	5.40	18.05	8.68	11.68
	HGB	12.43	1.26	0.26	9.43	14.47	11.84	13.03
	HCT	37.37	3.53	0.79	29.35	43.24	35.71	39.02
	ALT	17	11.88	2.65	6	45	11.43	22.56
	AST	19.75	7.86	1.75	8	40	16.06	23.43
Preeklampşik Gebe	WBC	14.48	4.64	1.03	8.90	26.62	10.30	16.65
	HGB	10.29	1.67	0.37	8.33	12.10	10.21	12.18
	HCT	31.31	5.95	1.31	22.39	43.68	31.52	37.09
	ALT	48.40	45.15	10.09	10	171	20.26	62.53
	AST	66.75	93.54	20.91	13	350	12.97	100.52

*WBC: Beyaz Kan hücreleri (hücre/mikrolitre), HGB: Hemoglobin (gram/desilitre), HCT: Hematokrit (Kırmızı Kan hücrelerinin kandaki hacim yüzdesi) AST: Aspartate aminotransferase (U/L), ALT: Alanine Aminotransferase (U/L),

6. TARTIŞMA

Peeklampsi fetal ve maternal morbilite ve mortalitesi yüksek olan 20.haftadan sonra hipertansiyon ve proteinürü ile karakterize olan bir hastalık tablosudur (65, 66). Preeklampsi hasarında plasentanın fetal ve maternal ara yüzündeki elemanlar anormal plasenta patolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bu ara yüz elemanların içinde antijen sunan hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler, endotel hücreleri ve en önemlisi desidual hücreler gösterilmiştir (67).

Desidual hücreler fütal ve maternal ara yüzün %40'ını oluşturan temel hücrelerdir. Menstrual siklusun sekresyon fazında implantasyon için progesterona (P) yanıt olarak endometriyal stroma hücrelerinden oluşur ve gebelik boyunca ara yüzde yer alır. Otokrin ve parakrin etkiler desidual reaksiyonda önemli görevler üstlenmektedir (68, 69).

Çalışmamızda preeklamptik ve normotansif plasentadaki fütal ve maternal ara yüzdeki desidual hücrelerin histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak bazı antikorlar ile desidua hücreleri ve mezenşimal bağ doku alanında yer alan hücresel yapılar değerlendirilmiştir.

Stevens D.U. ve arkadaşları desidua vasküler patolojisi üzerine preeklamptik plasentalarda çalışma yapmışlardır. Yapılan çalışmada damarlarda fibrinoid nekrozis, damar çevresindeki düz kas hücrelerinde kayıp ve hücre infiltrasyonlarında artış olduğunu göstermişlerdir. Preeklampsi sonucunda oluşan bu düzensizliği maternal ve fütal ara yüzdeki trofoblastlardan kaynaklı oksijen geçişi ile ilgili olduğunu belirlemişlerdir (70).

Preeklampsi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada preeklampsi sonucu fütal ve maternal ara yüzde nekrotik oluşumlarla birlikte düz kaslarda hipertrofi, distal villuslarda hiperplazi sinsityal knodlarda artış, desidual hücrelerde hipertrofi, mezenşimal dokuda hücre infiltrasyonunda artış ve fibrin birikimi olduğu belirtilmiştir (71).

Lisa K. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gegeliğin ilk trimestrında gebelik komplikasyonlarında plasentada glikojen birikimini araştırmışlardır. Özellikle preeklampside glikojen birikiminin daha çok trofoblast hücrelerinde olduğunu,

gestasyonel diyabet hastalarında glikojen miktarında azalma olduğunu belirtmişlerdir. Preeklampside desidual hücrelerde glikojen birikimi ile ilgili olarak herhangi bir değişiklik belirtmemişlerdir (72).

Çalışmamızda preeklampsi grubunun histopatolojik değerlendirmesinde; Ana kök villuslarından terminal bölüme kadar olan kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji gözlenirken, desidual hücrelerde yer yer dejenerasyon ve hiperplazi olduğu (Resim-3,4) ve desidual hücreler arasındaki mezenşimal bağ dokuda hiyalinizasyon alanları gözlemlendi.

Preeklampitik plasentada glikojen birikimi maternal ve fetal ara yüzde desidual hücrelerin sitoplazmasında glikojen birikiminde azalma gösterirken, ECM bölgesinde glikojen birikiminin belirgin olduğu görülmüştür. Buna göre preeklampsi sonucu bozulan metabolizmanın etkisine bağlı olarak desidual hücre dejenerasyonu ile birlikte glikojen üretiminde azalmıştır.

Yapılan bir çalışmada uteroplasental dolaşım bozukluğu ve fetal büyüme geriliğinde, spiral arter çevresindeki makrofaj hücrelerinde CD68 protein ekspresyonu pozitif olarak gözlenmiştir. Preeklampitik hastalarda desidual hücrelerin yer aldığı maternal ve fetal ara yüz bölgesindeki desidual arterlerin çevresinde CD68 protein ekspresyonu pozitif hücrelerin bulunduğu tespit edilmiştir (73). Makrofajlar implantasyonda desidual hücrelerin gelişiminde, sinsityal düğümlerin oluşumunda önemli görevler üstlenmektedir. Gebelik esnasında normal ve patolojik plaseenta gelişiminde desidual makrofajların büyük bir çoğunluğu ECM'de ekstrasitoplazmatik (EVT) invazyona katkı sağladığı belirtilmiştir (74). Bazı araştırmalarda preeklampside desidual makrofajları daha düşük olduğu görülürken bazılarında makrofaj sayısında önemli bir farklılık görülmemiştir (75, 76).

Jelena M. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada preeklampitik plasentalarda desidual makrofajların arttığı ve CD68 ekspresyonunun pozitif olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız bu yapılan çalışmayla paralellik göstermekte olup, özellikle dilate ve hemorajik kan damarlarının çevresindeki makrofaj hücrelerinin CD68 protein ekspresyonunun pozitif olduğu görülmüştür.

Preeklampside insan plasentasındaki desidual hücrelerinin makrofaj özelliği açık olmamakla beraber, normotansif kadınlara oranla preeklampitik kadınların plasentasındaki desidual hücrelerde makrofajların sayısının artış gösterdiği görülmüştür. CD14 ve CD163 ekspresyonlarının inflamatuvar fonksiyonda görev yaptığı, desidual hücrelerinin etrafındaki makrofaj hücrelerinde tanımlandığı belirtilmiştir (77).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda desidual hücrelerde ve etraftaki mezenşimal bağ dokusunda CD68 protein ekspresyonu negatif iken, özellikle dejenere olmuş desidual hücreler etrafında ve desidual sitoplazma içinde CD68 ekspresyonlarının pozitif olduğunu gözlemledik.

Programlanmış hücre ölümü sonucu gerçekleşen apoptozis normal gebelikteki plasenta gelişiminde, plasentanın hemostazis ve plasentada meydana gelen değişime ve hasara göre değişiklik göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda gebeliğin başlangıcında bcl-2 ekspresyonlarının düşük düzeyde olmasıyla birlikte gebeliğin son döneminde bcl-2 ye bağlı olarak BAX proteini ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Bununla beraber gebeliğin 1. trimestrında BAX proteini ekspresyonunun azalma göstermiştir (34, 36). Sebebi bilinmeyen gebelik komplikasyonlarında, diyabet ve preeklampsi ile ilgili yapılan birçok çalışmada BAX ekspresyonunun proapoptotik bir faktör olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir (34).

Agata K.B. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonucunda fetal büyüme geriliği ve diğer komplikasyonlarda normal yapıdaki plasentaya göre BAX proteini ekspresyonunun daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle sigara içen annelerde apoptotik reaksiyonun arttığını ve çocuk gelişiminde kan akımının azalmasına bağlı olarak büyümenin gerilediğini gözlemişlerdir.

Genel anlamda yapılan çalışmaların birçoğunda trofoblast hücreleri ve desidua hücrelerinde gebelik komplikasyonuna bağlı olarak özellikle preeklampside gebeliğin 1. trimestrında düşük düzeyde BAX ekspresyonu gerçekleştiği, kan akımındaki değişime bağlı olarak maternal ve fetal yüzde apoptozisin gebelik boyunca bu komplikasyonlardan etkilendiği düşünülmektedir. Ancak preeklampsinin derecesine göre gebeliğin 2. trimestrında gerek trofoblastlarda gerekse desidual hücrelerde BAX

protein ekspresyonunun belirgin bir artış gösterdiği ve özellikle dejenere desidua hücrelerinde yoğun olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Tip IV kollajen bütün bazal membranların lamina densalarında bol miktarda bulunmaktadır. Hücre adhezyonu, migrasyonu ve düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmektedir (49). Yapılan bir çalışmada Tip IV kollajen ekspresyonu öncelikle plasental villuslarda fetal ve maternal yüzlerin olduğu bazal membran dışında tanımlandı ve trofoblastların invazyonunda etkili olabileceği düşünüldü (78).

Maternal bölümdeki desidua hücrelerden salgılanan ECM ve fetal trofoblastlardaki matriks gelişimi sırasında ara yüzde yer alan Tip IV kollajen fetal-maternal alanın önemli destekleicilerinden biridir. Özellikle spiral arterlerin düzenlenmesinde invaziv hücrelerin remodelliğinde destek sağlamaktadır.

Yapılan çalışmada normotansif plasenta ile preeklampşik plasenta yapısı Tip IV kollajen dağılımı açısından karşılaştırılmış, preeklampsi grubunda Tip IV kollajen arttığı gözlemlenmiştir. Desidua hücrelerinin etrafındaki bağ dokuda yüksek oranda artış olduğunu göstermişlerdir. Bununda trofoblast ve desidua hücrelerin desteklediği ayrıca bazal membran kalınlığının artarak matriks metalloproteinaz (MMP) gelişimine katkı sağladığını gözlemişlerdir (79).

Çalışmamızda preeklampsi grubunda desidua hücrelerin dışındaki ECM'deki lifsel yapılarda, bozulmuş küçük yapıdaki damar çevresinde bulunan bazal membran yapısında Tip IV kollajen ekspresyonu pozitif olarak gözlenmiştir. Ara villuslarla terminal villus içerisindeki villuslarda Tip IV kollajen ekspresyonunda artış görülmüştür. ECM gelişiminde ve kan akımına bağlı bozukluklarda trofoblast invazyonunun artışında mezenseşimal dokuyu önemli ölçüde etkilediği ve anjiyogenetik oluşumu olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmüştür.

7. SONUÇ

Çalışmamızda preeklampitik plasentalarda hipertansif etkiye bağlı olarak özellikle Kan damarlarında sirkülasyonun bozulduğu, yetersiz oksijen aktarımına bağlı olarak hücrede oksidatif etkinin azaldığı maternal ve fetal arayüzde bu belirtilerin doğurduğu sonuçlar önemli ölçüde gözlemlenmiştir. Preeklampitik plasentada desidual hücre dejenerasyonu ile bozulan metabolizmada glikojen üretiminde azalma tespit edilmiştir. ECM incelendiğinde maternal ve fetal arayüzde kollajen lif ve matriks oluşumunda değişikliğin olduğu ve bunun sonucunda desidual hücre geriliği ve trofoblastik invazyonun arttığı görülmüştür.

Preeklampitik plasentalarda preekleampsinin şiddetine göre desidual hücrelerde apoptotik reaksiyonun artmasıyla desidual hücre yapısının bozulduğu ve BAX protein ekspresyonunun artmasıyla birlikte dejenere olan desidual hücrelerde artış olduğu tespit edilmiştir.

Ekstaselüler matriks, trofoblastlar ve spiral arterlerin düzenlenmesinde önemli katkısı olan Tip IV kollajen ekspresyonunun bu bölgelerde artış gösterdiği görülmüştür. Preeklampitik gebeliğin bir sonucu olarak plasentada gerek desidual apoptozisde gerekse ECM'deki makrofajlarda ve Tip-IV kollajen salınımında artış olduğu ve anjiogenik gelişimi olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Hogberg, U., The World Health Report 2005: "Make every mother and child count" - including Africans. *Scand J Public Health*, 2005. 33(6): p. 409-11.
2. Uzan, J., et al., Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management*, 2011. 7: p. 467-474.
3. Ribatti, D., Endogenous inhibitors of angiogenesis: a historical review. *Leuk Res*, 2009. 33(5): p. 638-44.
4. Handwerger, S. and M. Freemark, The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13(4): p. 343-56.
5. Desoye, G. and E. Shafir, The human placenta in diabetic pregnancy. Vol. 4. 1996. 70-89.
6. Labarrere, C.A. and W.P. Faulk, Diabetic placentae: studies of the battlefield after the war. *Diabetes Metab Rev*, 1991. 7(4): p. 253-63.
7. Benirschke, K. and P. Kaufman, *Pathology of the Human Placenta*. 2000. 499-529.
8. Cunningham F., G., Mac Donald P., C., Gant N., F., , The placenta and fetal membranes, in *Williams Obstetrics*. 1994.
9. Kingdom, J.C.P. and P. Kaufmann, Oxygen and Placental Vascular Development, in *Hypoxia: Into the Next Millennium*, R.C. Roach, P.D. Wagner, and P.H. Hackett, Editors. 1999, Springer US: Boston, MA. p. 259-275.
10. Kaplan, C.G. and S.J. Robboy, Color Atlas of Gross Placental Pathology. *International Journal of Gynecological Pathology*, 1995. 14(2): p. 189.
11. Spencer, T.E. and F.W. Bazer, Trophoblast biology: Forum introduction. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 2004. 2: p. 45-45.
12. RN, B., *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. 2005: New York. p. 69-72.
13. Grigoriadis, C., et al., Hofbauer cells morphology and density in placentas from normal and pathological gestations. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2013. 35: p. 407-412.

14. Sadler, T.W. and J. Langman, Langman's medical embryology. 2012, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
15. De Wolf, F., et al., The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol*, 1980. 137(1): p. 58-70.
16. Bock, H.-E., et al., Doppelseitige hämatogene Nierenerkrankungen. 1969. 293-361.
17. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000. 183(1): p. s1-s22.
18. Vasilyeva, L.N., O.I. Podgornaya, and V.G. Bepalov, [Nucleosome fraction of extracellular dna as the index of apoptosis]. *Tsitologiya*, 2015. 57(2): p. 87-94.
19. Nagata, S., Fas ligand-induced apoptosis. *Annu Rev Genet*, 1999. 33: p. 29-55.
20. Kidd, V.J., J.M. Lahti, and T. Teitz, Proteolytic regulation of apoptosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2000. 11(3): p. 191-201.
21. Kroemer, G., B. Dallaporta, and M. Resche-Rigon, The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol*, 1998. 60: p. 619-42.
22. Israels, L.G. and E.D. Israels, Apoptosis. *The Oncologist*, 1999. 4(4): p. 332-339.
23. Alberts, B., et al., *Molecular biology of the cell*. 2002, New York: Garland Science.
24. Hart S., The Drama of Cellular Death. *BioScience*, 1994. 44(7): p. 451-455.
25. Hampton, M.B. and S. Orrenius, Redox regulation of apoptotic cell death. *Biofactors*, 1998. 8(1-2): p. 1-5.
26. King, K.L. and J.A. Cidlowski, Cell cycle regulation and apoptosis. *Annu Rev Physiol*, 1998. 60: p. 601-17.
27. Thompson, E.B., The many roles of c-Myc in apoptosis. *Annu Rev Physiol*, 1998. 60: p. 575-600.
28. Budihardjo, I., et al., Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1999. 15: p. 269-90.

29. Ashkenazi, A. and V.M. Dixit, Death receptors: signaling and modulation. *Science*, 1998. 281(5381): p. 1305-8.
30. Gilchrist, D.G., Programmed cell death in plant disease: the purpose and promise of cellular suicide. *Annu Rev Phytopathol*, 1998. 36: p. 393-414.
31. Roulston, A., R.C. Marcellus, and P.E. Branton, Viruses and apoptosis. *Annu Rev Microbiol*, 1999. 53: p. 577-628.
32. Johnson, D.E., Programmed cell death regulation: basic mechanisms and therapeutic opportunities. *Leukemia*, 2000. 14(8): p. 1340-4.
33. Chao, D.T. and S.J. Korsmeyer, BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol*, 1998. 16: p. 395-419.
34. De Falco, M., et al., Alteration of the Bcl-2:Bax ratio in the placenta as pregnancy proceeds. *Histochem J*, 2001. 33(7): p. 421-5.
35. Halperin, R., et al., Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*, 2000. 50(2): p. 84-7.
36. Sgarbosa, F., et al., Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006. 73(2): p. 143-9.
37. Burleigh, D.W., et al., Influence of maternal diabetes on placental fibroblast growth factor-2 expression, proliferation, and apoptosis. *J Soc Gynecol Investig*, 2004. 11(1): p. 36-41.
38. Kokawa, K., T. Shikone, and R. Nakano, Apoptosis in human chorionic villi and decidua during normal embryonic development and spontaneous abortion in the first trimester. *Placenta*, 1998. 19(1): p. 21-6.
39. Leung, D.N., et al., Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. 184(6): p. 1249-50.
40. Bulmer, J.N., P.J. Williams, and G.E. Lash, Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol*, 2010. 54(2-3): p. 281-94.
41. Trundley, A. and A. Moffett, Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*, 2004. 63(1): p. 1-12.
42. Hanna, J., et al., Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*, 2006. 12(9): p. 1065-74.

43. Kopcow, H.D. and S.A. Karumanchi, Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 2007. 76(1-2): p. 23-9.
44. Kwak-Kim, J. and A. Gilman-Sachs, Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *Am J Reprod Immunol*, 2008. 59(5): p. 388-400.
45. Wallace, A.E., R. Fraser, and J.E. Cartwright, Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: a remodelling partnership. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(4): p. 458-71.
46. Abrahams, V.M., et al., Macrophages and apoptotic cell clearance during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2004. 51(4): p. 275-82.
47. Straszewski-Chavez, S.L., V.M. Abrahams, and G. Mor, The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev*, 2005. 26(7): p. 877-97.
48. Ross, M.H. and W. Pawlina, *Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. 2016, Philadelphia: Wolters Kluwer.
49. Schwarzbauer, J., Basement membranes: Putting up the barriers. *Curr Biol*, 1999. 9(7): p. R242-4.
50. Cutting, G.R., et al., Macrorestriction mapping of COL4A1 and COL4A2 collagen genes on human chromosome 13q34. *Genomics*, 1988. 3(3): p. 256-63.
51. Momota, R., et al., Two genes, COL4A3 and COL4A4 coding for the human alpha3(IV) and alpha4(IV) collagen chains are arranged head-to-head on chromosome 2q36. *FEBS Lett*, 1998. 424(1-2): p. 11-6.
52. Sugimoto, M., T. Oohashi, and Y. Ninomiya, The genes COL4A5 and COL4A6, coding for basement membrane collagen chains alpha 5(IV) and alpha 6(IV), are located head-to-head in close proximity on human chromosome Xq22 and COL4A6 is transcribed from two alternative promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(24): p. 11679-83.
53. Timpl, R., et al., A network model for the organization of type IV collagen molecules in basement membranes. *Eur J Biochem*, 1981. 120(2): p. 203-11.

54. Sudhakar, A. and C.S. Boosani, Inhibition of tumor angiogenesis by tumstatin: insights into signaling mechanisms and implications in cancer regression. *Pharm Res*, 2008. 25(12): p. 2731-9.
55. Brassart-Pasco, S., et al., Tetrastatin, the NC1 domain of the alpha4(IV) collagen chain: a novel potent anti-tumor matrikine. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e29587.
56. Ortega, N. and Z. Werb, New functional roles for non-collagenous domains of basement membrane collagens. *J Cell Sci*, 2002. 115(Pt 22): p. 4201-14.
57. Ricard-Blum, S., The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011. 3(1): p. a004978.
58. Leitinger, B. and E. Hohenester, Mammalian collagen receptors. *Matrix Biol*, 2007. 26(3): p. 146-55.
59. Damsky, C.H., M.L. Fitzgerald, and S.J. Fisher, Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *J Clin Invest*, 1992. 89(1): p. 210-22.
60. Lebbink, R.J., et al., The soluble leukocyte-associated Ig-like receptor (LAIR)-2 antagonizes the collagen/LAIR-1 inhibitory immune interaction. *J Immunol*, 2008. 180(3): p. 1662-9.
61. Apps, R., et al., Genome-wide expression profile of first trimester villous and extravillous human trophoblast cells. *Placenta*, 2011. 32(1): p. 33-43.
62. Founds, S.A., et al., Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia. *Placenta*, 2009. 30(1): p. 15-24.
63. Founds, S.A., et al., LAIR2 localizes specifically to sites of extravillous trophoblast invasion. *Placenta*, 2010. 31(10): p. 880-5.
64. Wenke, A.-K., et al., Expression of Integrin Alpha10 Is Induced in Malignant Melanoma. *Cellular Oncology : the Official Journal of the International Society for Cellular Oncology*, 2007. 29(5): p. 373-386.
65. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1-S22.

66. Duley, L., Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol*, 1992. 99(7): p. 547-53.
67. SJ, H., et al., Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *The Journal of Pathology*, 2008. 214(3): p. 328-336.
68. Weiss, G., et al., Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci*, 2009. 16(2): p. 216-29.
69. Gellersen, B., I.A. Brosens, and J.J. Brosens, Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med*, 2007. 25(6): p. 445-53.
70. Stevens, D.U., et al., Decidual vasculopathy and adverse perinatal outcome in preeclamptic pregnancy. *Placenta*, 2012. 33(8): p. 630-3.
71. Akhlaq, M., A.H. Nagi, and A.W. Yousaf, Placental morphology in pre-eclampsia and eclampsia and the likely role of NK cells. *Indian J Pathol Microbiol*, 2012. 55(1): p. 17-21.
72. Akison, L.K., et al., Review: Alterations in placental glycogen deposition in complicated pregnancies: Current preclinical and clinical evidence. *Placenta*, 2017. 54: p. 52-58.
73. Khong, T.Y., J.M. Pearce, and W.B. Robertson, Acute atherosclerosis in preeclampsia: maternal determinants and fetal outcome in the presence of the lesion. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. 157(2): p. 360-3.
74. Milosevic-Stevanovic, J., et al., Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia. *Indian J Med Res*, 2016. 144(6): p. 823-830.
75. Rieger, L., et al., Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia--a prospective observational study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009. 7: p. 132.
76. Williams, P.J., et al., Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction*, 2009. 138(1): p. 177-84.
77. Lockwood, C.J., et al., Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in first

trimester human decidual cells: implications for preeclampsia. *Am J Pathol*, 2006. 168(2): p. 445-52.

78. Oefner, C.M., et al., Collagen type IV at the fetal–maternal interface. *Placenta*, 2015. 36(1): p. 59-68.
79. Judson, J.P., S. Chakravarthi, L.S. Han, S. Rahman and S. Nalliah,, The role of extracellular matrix in the aetiology of gestational hypertension and preeclampsia: A preliminary study. *Trends Mol. Sci*, 2011(3): p. 14-24.





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Sabahaddin	Soyadı	ASLAN
Doğum Yeri	Seki/BATMAN	Doğum Tarihi	01/07/1975
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	Tel	0544 5270726
E-posta	saslan74isg@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	D.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2012
Lise	Adana Atatürk Lisesi	1993

İŞ DENEYİMİ

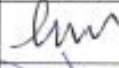


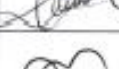

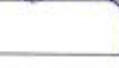


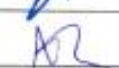


Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Sağlık Teknisyeni	Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Hastaneleri	9
Sağlık Teknisyeni	Çukurova Üniversitesi	10
Sağlık Teknisyeni	İnönü Üniversitesi	3

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	40							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	63,06		
(Diğer) Puanı			

10. EKLER

10.1. Etik Kurul Kararı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
182					
KARAR					
<p>Prof. Dr. Engin DEVECİ, Sabahaddin ASLAN, Yrd. Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Arş. Gör. Fırat AŞIR isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Preeklampitik ve normotansif plasentalarda desidua hücrelerinde Bax, Tip-IV kollajen ve CD-68 ekspresyon düzeylerinin immunohistokimyasal yöntem ile gösterilmesi " başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.</p> <p>Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.</p>					
DECISION					
<p>The project titled as "Immunohistochemical analysis of expression levels of BAX, CD68 and Type IV collagen on desidual cells of placentas in pre-eclamptic pregnancies" planned by Engin DEVECİ, Sabahaddin ASLAN, Elif AĞAÇAYAK, Fırat AŞIR has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.</p>					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 13.10.2017		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÖNVANI	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	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfiyar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	Cemil GÖYA	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
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/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

11. ORJİNALLİK RAPORU

28.05.2018

Tumitın

Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 28-May-2018 13:55 +03
NUMARA: 969499870
Kelime Sayısı: 8791
Gönderildi: 1

Yüksek lisans tezi Sabahaddin Aslan tarafından

[yenile](#)

2% match (18-Şub-2015 tarihli internet)

Benzerlik Endeksi

%5

Kaynağa göre Benzerlik

Internet Sources:	%4
Yayınlar:	%1
Öğrenci Ödevleri:	%2

<http://acikerisim.iku.edu.tr:8080>

1% match (27-May-2016 tarihli internet)

<http://acikerisim.deu.edu.tr>

1% match (28-Oca-2018 tarihli internet)

<http://acikarsiv.ankara.edu.tr>

<1% match (23-Ağu-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Eskisehir Osmangazi University on 2017-08-23](#)

<1% match (28-May-2015 tarihli internet)

<http://acikerisim.dicle.edu.tr>

<1% match (yayınlar)

[AKŞİT, Hasan and BİLDİK, Ayşe. "Apoptozis", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2008.](#)

<1% match (10-Haz-2016 tarihli internet)

<http://slideplayer.biz.tr>

<1% match (yayınlar)

[Saito, Kenji, Tomoko Yonezawa, Jun Minaguchi, Masae Kurosaki, Shiho Suetsugu, Ai Nakajima, Hiroyuki Nomoto, Yuki Morizane, Yoshikazu Sado, Manabu Sugimoto, Shozo Kusachi, and Yoshifumi Ninomiya. "Distribution of \$\alpha\$ \(IV\) collagen chains in the ocular anterior segments of adult mice", Connective Tissue Research, 2011.](#)

<1% match (29-May-2016 tarihli internet)

<http://acikerisim.deu.edu.tr>

<1% match (yayınlar)

[TIRASCI, Yasar, DURMAZ, Ubeydullah, ALTINAL, Aydın, BULUT, Kasım, ÖZDEMİR, Yusuf, CENGİZ, Duygu, UYSAL, Cem and GOREN, Süleyman. "Dicle Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalınca 2012-2015 Yılları Arasında Düzenlenen", Dicle Üniversitesi, 2016.](#)

<1% match (yayınlar)

[Laveeza Bhatti. "Clinical Safety and Long-Term Efficacy of Nevirapine Among Women in an Urban HIV Clinic : A Case Series", Infectious Diseases in Clinical](#)

https://www.turnitin.com/newreport_classic.asp?lang=tr&old=969499870&f=1&bypass_cv=1

1/18