

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PREEKLAMPSİLİ OLGULARIN TERM
PLASENTALARINDAKİ DEMİR BİRİKİMLERİNİN
HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin NASIR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR
2009**

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
desteklenmiştir.

(DÜBAP Proje No: 2007/07-02-09)

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, projelendirilmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde önemli katkılarda bulunan danışman hocam Prof. Dr. Yusuf NERGİZ'e,

İhtiyacım olduğunda yardımlarını esirgemeyerek her zaman destek olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim elemanları ve çalışanlarına,

Tez projeme maddi destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Son olarak desteğini esirgemeyen ve beni yalnız bırakmayan sevgili ailemin tüm üyelerine en içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin NASIR

Diyarbakır, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR SAYFASI	I
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	X
GRAFİKLER DİZİNİ	XI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XII
ÖZET	XIV
ABSTRACT	XV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelikte Hipertansiyon	3
2.2. Preeklampsi	4
2.2.1. Preeklampside Etyoloji ve Patogenez	5
2.2.2. Preeklampsinin Sistemik Etkileri	8
2.2.3. Preeklampsi Komplikasyonları	10
2.2.4. Preeklampside Fetal Durumun Değerlendirilmesi	10
2.2.5. Preeklampside Laboratuar Testleri	11
2.2.6. Preeklampsi Tedavisi	11
2.3. İnsan Plasentasının Gelişmesi ve Yapısı	12
2.3.1. Plasentanın Gelişimi	12
2.3.2. Term Placenta	13
2.3.3. Plasentanın Yapısı	13
2.3.3.1. Maternal Placenta	14
2.3.3.2. Fetal Placenta	14
2.3.3.3. Koryonik Villusların Oluşum Evreleri	15
2.3.3.4. Placenta Membranı	16

2.3.3.5.	Plasenta Septumları ve Kotiledonlar	17
2.3.3.6.	Plasental Fibrinoid	17
2.3.4.	Plasental Kan Dolaşımı	18
2.3.4.1.	Plasentanın Fetal Dolaşımı	18
2.3.4.2.	Plasentanın Maternal Dolaşımı	18
2.3.5.	Plasentanın Görevleri	19
2.4.	Demir Metabolizması	21
2.4.1.	Transferrin ve Transferrin Reseptörleri	22
2.4.2.	Ferritin	25
2.4.3.	Gebelikte Hematolojik Değişiklikler	26
2.4.4.	Gebelikte Demir Metabolizması	27
2.4.5.	Demirin Fetüse Taşınması	29
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1.	Plasenta Örneklerinin Toplanması	30
3.2.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması	30
3.3.	Doku Temini ve Hazırlanması	31
3.4.	Bloklama ve Kesit Alma	31
3.5.	Rutin Işık Mikroskopik Gözlemler	31
3.5.1.	Plasentaldaki Demir Depolanmasının Değerlendirilmesi: Prusya Mavisi Boyaması	31
3.6.	İmmünohistokimyasal Gözlemler	32
3.6.1.	Plasentalardaki Ferritini Göstermek İçin İmmünoperoksidaz Tekniği Protokolü	32
3.7.	İstatistiksel Analiz	33
4.	BULGULAR	34
4.1.	Demografik ve Klinik Bulgular	34
4.2.	Maternal Kan Bulguları	37
4.3.	Rutin Işık Mikroskopik Bulgular	39
4.3.1.	Kontrol Grubu H-E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları	39
4.3.2.	Preeklampsi Grubu H-E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları	41
4.4.	Plasental Demir Birikiminin Prusya Mavisi ile Değerlendirilmesi	43

4.4.1.	Kontrol Grubu Plasental Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	43
4.4.2.	Preeklampsi Grubu Plasental Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	45
4.4.3.	Plasental Demir Birikimi Prusya Mavisı Bulgularının İstatistiksel Analizi	48
4.5.	İmmünohistokimyasal Bulgular	49
4.5.1.	Kontrol Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları	49
4.5.2.	Preeklampsi Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları	54
4.5.3.	İmmünohistokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizi	62
5.	TARTIŞMA	63
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	73
	KAYNAKLAR	74
	EKLER	88
	Ek 1	88
	Ek 2	89

ŞEKİLLER DİZİNİ

- | | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 1: Kontrol grubu plasenta görünümü. Terminal villusların enine kesitleri, sinsityotrofoblastlar (SST), sitotrofoblastlar (ST), villus stroması (VS), stromadaki Hofbauer hücreleri (HH), fetal kapillerler (FK), fetal eritrositler (FE) ve intervillöz aralık (İVA) izlenmektedir (H-E, Orijinal Büyütme X 160). | 39 |
| Şekil 2: Kontrol grubu plasenta görünümü. Enine kesilmiş terminal villusların histolojik görünümü izlenmektedir. Sinsityotrofoblastlar (SST), villus stroması (VS), Hofbauer hücreleri (HH), fetal kapillerler (FK), fetal eritrositler (FE) ve fokal fibrinoid (Fib) normal bir düzende gözleniyor (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160). | 40 |
| Şekil 3: Preeklampitik plasenta görünümü. Genel olarak villuslarda sinsityal düğüm artışı (STD), köprüleşmeler (oklar), fetal kapiller sayı ve volümünde artış (yıldızlar), Hofbauer hücreleri (HH) ve fibrinoid (Fib) artışı izlenmektedir (H-E, Orijinal Büyütme X 160). | 41 |
| Şekil 4: Preeklampitik plasenta görünümü. Terminal villuslarda dikkat çekici anormal yapısal değişiklikler gözleniyor. Sitotrofoblast proliferasyonu (SP), sinsityal düğüm artışı (STD), köprüleşmeler (kalın oklar), fetal kapiller sayı ve volümündeki artış (yıldızlar), kapiller dışı fetal eritrositler (FE) ve atrofik villuslar (AV) izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160). | 42 |
| Şekil 5: Kontrol plasenta maternal santral kesiti. Demir birikimleri subtrofoblastik alanda granüler, lineer (kalın oklar) ve Hofbauer hücrelerinde parlak mavi renkte izlenmektedir. HH: Hofbauer Hücresi, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160). | 43 |

Şekil 6: Kontrol plasenta fetal periferik kesiti. Normal villuslarda demir birikimleri subtrofoblastik alanda granüler, lineer (kalın oklar) ve Hofbauer hücrelerinde parlak mavi renkte gözleniyor. HH: Hofbauer Hücresi, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160). **44**

Şekil 7: Preeklampitik plasenta fetal santral kesiti. Anormal villusların subtrofoblastik alanında (siyah, kalın oklar), Hofbauer hücrelerinde ve villus stromasında (beyaz ok) parlak mavi renkte izlenen demir birikimleri. AV: Atrofik villus, HH: Hofbauer Hücresi, STD: Sinsityal düğüm, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160). **45**

Şekil 8: Preeklampitik plasenta fetal periferik kesiti. Sinsityal düğümlerin yakınında ve atrofik villuslarda kuvvetli boyanma izlenmektedir. AV: Atrofik Villus, FK: Fetal Kapiller, STD: Sinsityal Düğüm, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160). **46**

Şekil 9: Preeklampitik plasenta maternal santral kesiti. Sinsityal düğümlerin yakınında ve atrofik villuslarda demir birikimleri izlenmektedir. AV: Atrofik Villus, Fib: Fibrinoid, FK: Fetal Kapiller, STD: Sinsityal Düğüm, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160). **46**

Şekil 10: Preeklampitik plasenta maternal periferik kesiti. Sinsityal düğümlerin yakınında, atrofik villuslarda ve Hofbauer Hücrelerinin demir birikiminde belirgin bir artış izlenmektedir. AV: Atrofik Villus, Fib: Fibrinoid, HH: Hofbauer Hücresi, STD: Sinsityal Düğüm, SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160). **47**

Şekil 11: Kontrol grubu maternal plasenta santral zonunda ferritin immünoboyanması. Sinsityal tabaka (siyah ok), subtrofoblastik alan (beyaz ok), villus stroması (VS) ve Hofbauer hücrelerinde pozitif ferritin immünreaktivitesi izlenmektedir. HH: Hofbauer Hücresi, STD: Sinsityal düğüm, Orijinal Büyütme X 160. **50**

- Şekil 12:** Kontrol grubu maternal plasentanın santral bölgesi negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160. **50**
- Şekil 13:** Kontrol grubu maternal plasentanın perifer bölgesinde ferritin immünoboyanması. Villus damar endoteli (ok başı) ve perivasküler stromada (oklar) değişik yoğunlukta ferritin immünreaktivitesi görülmektedir, Orijinal Büyütme X 160. **51**
- Şekil 14:** Kontrol grubu maternal plasentanın perifer bölgesi negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160. **51**
- Şekil 15:** Kontrol grubu fetal plasentanın santral bölgesi ferritin immünoboyanması. Hofbauer hücrelerinde (HH) ve villus stroması (VS)'ndaki yoğun ferritin immünreaktivitesi izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 160. **52**
- Şekil 16:** Kontrol grubu fetal plasentanın santral bölgesinden negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160. **52**
- Şekil 17:** Kontrol grubu fetal plasentanın perifer zonunda ferritin immünoboyanması. Sinsityal tabakada (siyah oklar), subtrofoblastik alanda (beyaz oklar), villus stromasında (VS) ve Hofbauer hücrelerinde (ok başları) değişik yoğunluklarda ferritin immünreaktivitesi izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 160. **53**
- Şekil 18:** Kontrol grubu fetal plasentanın periferik bölgesinden alınan negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160. **53**
- Şekil 19:** Preeklampsi grubu fetal plasenta santral zon ferritin immünoboyanması. Sinsityal tabaka (kalın oklar), villus stroması (VS), subtrofoblastik alan (ince oklar) ve endotelde (ok başları) kuvvetli pozitif ferritin immünreaktivitesi gözlenmektedir. SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, STD: Sinsityal Düğümler, Orijinal Büyütme X 160. **55**

Şekil 20: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin 55
immünoboyanması. Hofbauer hücrelerinde çok kuvvetli pozitif boyanma ve
hücre proliferasyonu, Orijinal Büyütme X 160.

Şekil 21: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin 56
immünoboyanması. Villuslarda sinsityal düğüm artışı ve köprüleşmelerle
birlikte labirent benzeri görünüm, yoğun ve yaygın ferritin birikimleri
izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 40.

Şekil 22: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin 56
immünoboyanması. Yoğun ferritin birikimi gösteren çok sayıda atrofik villus,
sinsityal düğüm artışı ve sitotrofoblast proliferasyonları izlenmektedir. AV:
Atrofik Villus, STD: Sinsityal Düğüm, SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu,
Orijinal Büyütme X 80.

Şekil 23: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin 57
immünoboyanması. Fetal vasküler endotel (ok başları) ve diğer alanlarda
yoğun ferritin birikimleri izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 80.

Şekil 24: Preeklampitik plasentanın fetal santral bölgesinden alınan negatif 57
kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.

Şekil 25: Preeklampsi grubu maternal plasenta santral kesiti ferritin 58
immünoboyanması. Pek çok villusda ferritin immünreaktivitesi, sinsityal
düğüm artışı ve sitotrofoblast proliferasyonu izlenmektedir. STD: Sinsityal
Düğüm, SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, Orijinal Büyütme X 160.

Şekil 26: Preeklampsi grubu maternal plasenta santral kesiti ferritin 58
immünoboyanması. Villuslarda sitotrofoblast proliferasyonu ve Hofbauer
hücrelerindeki (ok başları) immünoboyanma izlenmektedir, Orijinal Büyütme
X 160.

Şekil 27: Preeklampsi grubu maternal plasenta santral kesiti ferritin 59
immünoboyanması. Stem villusda ferritin immünreaktivitesi, terminal
villuslara benzer şekilde subtrofoblastik alan (oklar), perivasküler stroma (ok
başları) ve villus stromasında (VS) yoğun olarak izlenmektedir, Orijinal
Büyütme X 160.

Şekil 28: Preeklampsi grubu maternal plasentanın santral bölgesinden alınan 59
negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.

Şekil 29: Preeklampsi grubu maternal plasenta periferik zon ferritin 60
immünoboyanması. FS ve MS kesitlerine oranla daha düşük yoğunlukta
ferritin immünreaktivitesi, Orijinal Büyütme X 160.

Şekil 30: Preeklampsi grubu plasentanın maternal periferik bölgesinden alınan 60
negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.

Şekil 31: Preeklampsi grubu fetal plasenta periferik zon ferritin 61
immünoboyanması. FS, MS ve MP kesitlerine kıyasla villuslarda ferritin
immünreaktivitesinde heterojen ve yoğunluk azalışı görülmektedir, Orijinal
Büyütme X 160.

Şekil 32: Preeklampsi grubu fetal plasentanın periferik bölgesinden alınan 61
negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri.	34
Tablo 2: Maternal kan değerleri tablosu.	37
Tablo 3: Prusya mavisi ile boyanan villus tutulumu ortalama değerleri.	48
Tablo 4: Plasental villusların ferritin ile boyanma sonuçları.	62

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1: Olguların doğum haftasını gösteren histogram.	35
Grafik 2: Olguların sistolik ve diastolik kan basınçları.	36
Grafik 3: Yenidoğanın vücut ağırlığı.	36
Grafik 4: Transferrin, Ferritin, TDBK değerlerini gösteren histogram.	38
Grafik 5: Prusya mavisi ile boyanan villus yüzdelerini gösteren histogram.	48
Grafik 6: Ferritin ile boyanan villus yüzdelerini gösteren histogram.	62

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	: American College of Obstetrics and Gynecology
AV	: Atrofik Villus
DIC	: Dissemine Intravascular Coagulation
Dk	: Dakika
DMT-1	: Divalent Metal Transporter-1
EGF	: Epidermal Growth Factor
EPO	: Eritropoetin
FGF	: Fibroblast Growth Factor
Fib	: Fibrinoid
FP	: Fetal Plasenta Periferik Kesit
FS	: Fetal Plasenta Santral Kesit
Gr	: Gram
Hb	: Hemoglobin
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HE	: Hematoksilen-Eozin
HRP	: Horse Radish Peroxidase
Hct	: Hematokrit
IOM	: Institute of Medicine
IRE	: Iron Responsive Element (Demire Duyarlı Bölge)
IRE-BP	: Iron Responsive Element Binding Protein (Demire Duyarlı Bölgeyi Bağlayan Protein)
IUGR	: Intra Uterine Growth Retardation (İntrauterin Gelişme Geriliği)
İHC	: İmmünohistokimya
LBW	: Low Birth Weight (Düşük Doğum Ağırlıklı)
MP	: Maternal Plasenta Periferik Kesit
MS	: Maternal Plasenta Santral Kesit
NO	: Nitrik Oksit
O₂	: Oksijen
Ort.	: Ortalama

PBS	: Phosfat Buffer Saline
PG	: Prostoglandin
PLT	: Platelet (Trombosit, Kan Pulcukları)
RBC	: Kırmızı Küre, (Eritrosit, Alyuvar Sayısı)
SD	: Serum Demiri
SGA	: Small for Gestational Age (Gestasyon Yaşına Göre Küçük)
SP	: Sitotrofoblast Proliferasyonu
SS	: Standart Sapma
STD	: Sinsityal Düğüm
sTfR	: Soluble Transferrin Receptor (Çözünebilir Transferrin Reseptörü)
TA	: Tension Arterial (Arteriyel Tansiyon)
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLBW	: Very Low Birth Weight (Çok Düşük Doğum Ağırlıklı)
WBC	: Beyaz Küre, Lökosit Sayısı
YD	: Yenidoğan

ÖZET

Preeklampsili Olguların Term Plasentalarındaki Demir Birikimlerinin Histolojik ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi

Preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık % 2-8'ini etkileyen, anne ve yenidoğanda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan, hipertansif ve multisistem tutulumlu bir hastalıktır. Plasentanın varlığında gelişir ve preeklampsi patogenezi plasental anomalilerle ilişkilidir.

Plasenta üzerinde yapılan klasik immünohistokimyasal çalışmalar, normal bir gebeliğin ilk yarısı boyunca, plasentadaki demir depolanmasında lineer bir artış olduğunu, ancak normal üçüncü trimester plasentalarında bu depoların azaldığını göstermişlerdir.

Bu çalışma, 36 hafta ve üzerindeki, 20 preeklamptik ve 10 normal gebelik olmak üzere, toplam 30 plasenta üzerinde yapıldı. Hasta ve kontrol grubunda maternal kanda transferrin, ferritin, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi düzeyleri değerlendirildi. Plasental dokulara ait parafin kesitler, histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi.

Preeklampsi ve normal gebeliklere ait term plasentalardaki demir birikimleri değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Bu amaçla 30 adet term plasenta, histolojik olarak Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom, Prusya Mavisi boyamaları ve immünoperoksidaz yöntemi ile ferritin immünohistokimyası yapılarak, ışık mikroskopik olarak incelendi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS bilgisayar programında yapıldı, Mann Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışmada, preeklampside fetal sağlığın antenatal olarak değerlendirilmesinde, plasental demir birikimlerinin ve maternal kandaki transferrin, ferritin, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesinin kullanılabilirliği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: : Preeklampsi, Plasenta, Demir birikimi, Histoloji, İmmünohistokimya.

ABSTRACT

Examination of Iron Accumulations in the Term Placentas of Pre-eclamptic Events by Histologically and Immunohistochemicaly

Preeclampsia is a hypertensive, multisystem disorder of pregnant women that affects approximately 2–8 % of all pregnancies and has been a major cause of maternal and neonatal mortality and morbidity. The development of the placenta and its abnormalities have been associated with the pathogenesis of preeclampsia.

Classical studies on placental histochemistry revealed linear iron deposits in the placenta of normal first half gestation. These studies described normal 3th trimester placentas lacking this type of deposits.

Over 36 weeks thirty term placentas, twenty from pre-eclamptic and ten from normal pregnancies were examined in this study. All patients blood samples were evaluated for maternal serum transferrine, ferritin, serum iron and totaly iron binding capacity levels. Placental sections were stained histochemically and immunohistochemically and evaluated in light microscopy.

Our aim in this study is to evaluate the iron accumulation in term placentas of preeclamptic patients and to compare obtained data with term placentas of normal pregnancies. 30 term placental samples of preeclamptic and normotensive pregnancies will examine by Hematoxilin-Eosin, Masson's Trichrome, Prussian Blue stains and immunohistochemistry with immunoperoxidase method for demonstrate ferritin accumulatin in light microscope. For analyzing data SPSS software was used and Mann Whitney U test in patients were calculated. For statistical significance P-value <0.05 were considered.

This study evaluated in preeclampsia events; placental iron accumulation and maternal serum transferrine, ferritin, serum iron and totaly iron binding capacity levels will be a useful tecniques for ante-natal appreciate of fetal healhty.

Keywords: Pre-eclampsia, Placenta, Iron accumulation, Histology, Immunohistochemistry.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklampsi, üzerinde birçok çalışma yapılmasına rağmen etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olan, fetal ve maternal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden birini oluşturan, gebeliğe özgü klinik bir tablodur.

Preeklampsi, gebelikte 20. haftadan sonra ortaya çıkan hipertansiyona eşlik eden proteinüri ve ödem ile seyreden bir hastalıktır. Preeklampsi tablosunun gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkması ve doğumdan sonra klinik bozuklukların düzelmesi nedeniyle, birçok araştırmacı tarafından preeklampsi plasental bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

Preeklampsili plasentalar üzerinde yapılan çalışmaların sayısı özellikle son yıllarda artış göstermiştir. Preeklampsi etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik olarak yapılan bu çalışmalar, preeklampsi tanı ve tedavisine yenilikler kazandırmıştır.

Plasentada meydana gelen her türlü patolojik değişim, embriyo ve fetüs sağlığını doğrudan etkilemektedir. Preeklampsili vakaların plasentaları üzerinde yapılan çalışmalar, bu hastalıkta anormal plasantasyonun ana neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Demir, insan varlığının sürdürülebilmesi için mutlaka gerekli olan bir mineraldir. İnsan vücudunda birçok hayati mekanizmanın bir üyesi olarak yer almaktadır.

Demir, organizmada esas olarak enerji metabolizmasında yer almakta, oksijenin dokulara taşınması, elektron transferi ve DNA sentezinde görev yapmakta, pekçok yaşamsal önemi olan enzimin yapı ve fonksiyonuna katılmaktadır. Bu nedenle, demir metabolizmasını bozan değişiklikler, insan sağlığını da önemli derecede etkilemektedir.

Plasenta histokimyası üzerine yapılan klasik çalışmalarda normal bir gebeliğin ilk yarısı boyunca plasentada görülebilen demir depolanmalarının, üçüncü trimestere ulaşıldığında kaybolduğu bildirilmiştir. Bu durum, plasental demir içeriğinin normal gebelik seyri sırasında artan fetal ihtiyaçları karşılamaya yönelik olarak dereceli bir düşme gösterdiğini düşündürmektedir. Literatürde, terminal gebelik plasentalarındaki demir depolanmalarının anensefali, hidroamnios, hemoglobinopati gibi değişik patolojik durumlarda düşüş göstermediği bildirilmiştir. Bu noktadan hareketle plasental demir depolarında olması beklenen fizyolojik

düşüşün izlenemediği durumların neler olabileceği ve plasental demir boyanma paterni ve yaygınlığının fetal anomalilerin antenatal tanısında bir yöntem olup olmayacağı daha önce yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır.

Preeklampsinin plasental bir patoloji olması, preeklampside plasentadaki demir metabolizmasında da bir bozukluk olabileceğini akla getirmektedir. Yapılan literatür araştırmalarında, preeklampside plasental demir depolarının durumunun henüz tam olarak aydınlatılmadığı ve pek çok farklı görüşün ortaya atıldığı görülmektedir.

Bu çalışmada; preeklampsi, plasenta ve demir metabolizması gibi üç önemli konu bir araya getirilerek, preeklampside plasental demir metabolizmasında oluşan değişiklikler incelenmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılması yapılmıştır.

Preeklampside, plasentadaki demir metabolizmasında oluşan değişiklikler, maternal kan değerlerindeki değişikliklerle karşılaştırılarak, maternal kandaki demir değerlerinin, preeklampside fetüsün ne derecede etkilendiğinin antenatal tanısında bir yöntem olup olmayacağı araştırılmıştır.

Bu çalışmada, preeklampsili ve normotansif gebeliklerin, 36 hafta ve üzerindeki term plasentalarında histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle, plasental demir depoları ve maternal kandaki transferrin, ferritin, serum demir ve total demir bağlama kapasitesi düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Hipertansiyon

Hipertansiyon, gebelikte en sık karşılaşılan medikal problemdir. Gelişmiş ülkelerde gebelikte hipertansiyon insidansı % 8-15 olarak bildirilmektedir (1).

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklarla ilgili olarak birçok sınıflama yapılmıştır. Etyoloji ve patogenez daha iyi anlaşılana ve teşhiste daha iyi metodlar elde edilene dek hiçbir sınıflama tatmin edici olmamıştır (2).

“National Institutes of Working Group on Hypertension in Pregnancy” nin önerilerine göre gebelik sırasında görülen hipertansiyon;

- Preeklampsi/eklampsi,
- Gestasyonel Hipertansiyon,
- Kronik Hipertansiyon ve
- Kronik Hipertansiyona Preeklampsinin Eklenmesi

olarak sınıflandırılmaktadır (3).

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan kan basıncı yüksekliğine (sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diyastolik kan basıncı >90 mmHg), proteinürinin (300 mg/24 saat) eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır.

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin ikinci yarısında proteinüri olmaksızın hipertansiyon görülmesidir.

Kronik hipertansiyonda, gebelik öncesinde bilinen bir hipertansiyon vardır veya gebeliğin 20. haftasından önce veya doğumdan 6 hafta sonra kan basıncı yüksekliğinin varlığı ile tanı konulur.

Kronik hipertansiyonlu kadınlar, preeklampsinin eklenmesiyle, erken doğum, fetal büyüme geriliği, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ve plasenta dekolmanı riski taşırlar. Bu hastalarda hipertansiyon komplikasyonu olarak kalp ve beyinde damarsal patolojiler, böbrek ve karaciğer yetersizliği de gelişebilir.

Gebelikteki hipertansiyonda tedavideki amaç maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi önlemek ve fetüsü terme kadar sağlıklı olarak ulaştırmaktır.

Bu amaçla gebelik sonlandırılır ya da antikonvülfif, antikoagülan ve antioksidanları içeren ilaç tedavileri uygulanır (1).

2.2. Preeklampsi

Hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize bir multisistem hastalığı olan preeklampsi, gebeliklerin % 2-8'ini etkilemektedir (4). Preeklampsi insana özgü bir hastalıktır.

Genellikle primigravid ve nullipar kadınlarda, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkmaktadır. Siyah ırk, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon hikayesi, anne yaşının 35'in üzerinde olması, şişmanlık, önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi anamnezinin varlığı, pregestasyonel diyabet, molar gebelik, hidrops fetalis, antifosfolipid antikoru sendromu, ailesel preeklampsi varlığı gibi pek çok durum preeklampside ki risk faktörlerini oluşturmaktadır (3).

Preeklampsi, hafif ve şiddetli preeklampsi olmak üzere iki farklı klinik tablo olarak ele alınmaktadır. "American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)"ye göre hafif preeklampsi kriterleri şu şekilde belirlenmiştir;

Hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra, altı saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg ve üzerinde olmasıdır. Proteinüri ise 24 saatlik idrarda 300 mg ya da daha fazla protein varlığı veya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunması durumudur (5).

Ödem, preeklampsinin erken ancak spesifik olmayan bir bulgusudur. Gebe bir kadında, bir haftada 2250 gr ve üzerinde kilo alımı preeklampsi açısından uyarıcı bir belirtidir. Fakat ödem % 35 oranında normotansif gebelerde de görülebilir. Birçok gebelikte de belirgin olabildiğinden bir teşhis kriteri olarak terk edilmiştir (5).

ACOG'a göre 6 saat arayla en az iki ölçümde kan basıncının 160/110 mmHg'dan yüksek olması, proteinürinin dipstick ile 3+'den fazla veya 24 saatlik idrarda proteinürinin 5 gr'ın üzerinde olması, kreatinin 1.2 mg/dl'nin üzerinde olması, trombositopeni (<100.000), intrauterin gelişme geriliği ya da oligohidramnios varlığı, karaciğer enzimlerinde artma (alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz), baş ağrısı, görme bozukluğu, sağ üst kadranda ya da mide ağrısı, retina kanaması veya papil ödemi, akciğer ödemi ve oligüri (24 saatlik idrarın 500 ml'den az olması) durumlarından bir veya birkaçının varlığında şiddetli preeklampsi tanısı konur (5).

2.2.1. Preeklampside Etyoloji ve Patogenez

Preeklampsi, plasentanın varlığı ile ilgili sistemik bir bozukluktur. Preeklampsi etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır ve nedenini açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler ortaya atılmaktadır (6-7). Preeklampsinin patofizyolojisini açıklamaya çalışan teoriler beş başlık altında özetlenebilir. Bunlar;

a. Plasentasyon Yetersizliği ve Anormal Trofoblast İnvazyonu Teorisi

Plasentasyon yetersizliği preeklampsinin etyolojisinde önemli bir rol oynar. Preeklampsiye plasental perfüzyon yetersizliği ve anormal trofoblast invazyonunun neden olduğu kabul edilmektedir (8). Bu teoride, trofoblastların maternal desidua ve myometriyumdaki arteriollere invazyonunda yetersizlik olduğu ve bunda da immünojenik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (9-10). Fetüs, genlerinin yarısını babadan alır ve bu paternal allograft ile ilk karşılaşma implantasyon sırasında, maternal desiduanın trofoblastlar tarafından invazyonu ile olmaktadır. Trofoblastların invazyonu iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşama spiral arteriollerin desidual segmentindeki endovasküler trofoblast invazyonudur ve bu olay birinci trimesterde gerçekleşir. İkinci aşama ise, myometriyumun iç 1/3'ündeki arteriollerin invazyonudur ve bu da ikinci trimesterde olmaktadır.

Ekstravillöz sitotrofoblastlar, trofoblastik invazyon ile maternal spiral arterlerdeki düz kas hücrelerinin yerini alırlar, desidua bazalis ve myometriyumun 1/3'üne kadar ilerlerler. 100-150 kadar spiral arterin lümenlerini istila ederek, bu arterlerin endotel tabakalarını, elastik doku elemanlarını ve düz kas fibrillerini tahrip ederler, spiral arteriollerin vazomotor aktivitelerini bozarlar. Bu yapı değişikliği ile spiral arterler; düşük dirençli, düşük basınçlı, yüksek akımlı bir damar yapısı kazanırlar ve maternal kanın plasental intervillöz aralıklara geçişinin engelsiz ve rahat olmasını sağlarlar (11-13).

Preeklampsi ve fetal büyüme geriliği ile komplike gebeliklerde plasentasyonda maternal vasküler yanıtın yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bu gebelerde, vasküler değişiklikler sadece uteroplazental arterlerin desidual segmentinde görülür. Dolayısıyla spiral arteriollerin myometriyal segmenti musküloelastik yapısını korur. Endovasküler trofoblast migrasyonunun ikinci aşamasının gerçekleşmemesi sonucunda plasentasyonda yetersiz bir vasküler cevap gelişir. Plasentasyondaki bu anormallik, özellikle gebeliğin ileri dönemlerinde,

fetüsün hızla büyümesi ve uteroplental kan akımı ihtiyacının artmasına bağlı olarak yetersizliğe yol açar. Son yıllarda, plasentadaki trofoblast miktarının preeklampsinin oluşumunda tetiği çeken mekanizmalardan biri olabileceği öne sürülürken, villöz trofoblast proliferasyonunun araştırıldığı çalışmalar az sayıdadır (14).

b. İmmünolojik Teori

Bu teoride, plasantasyondaki yetersizliğin, trofoblastların spiral arterlere invazyonunu engelleyen immünolojik bir problem nedeniyle olduğu düşünülmektedir (15-16). Plasenta üzerindeki antijenik bölgelere karşı bloke edici antikorların oluşumunda bozukluk olan ya da bu antikorların yetersiz kaldığı durumlarda preeklampsinin sıklığında artış gözlenmesi, preeklampsiye bağışıklık sistemindeki bir bozukluğun neden olabileceğini düşündürmektedir. İlk gebelikler gibi daha önceki bir gebelikle immünizasyonun olmadığı durumlarda, çoğul gebeliklerde, mol gebeliklerde ve yeni bir partnerden gebe kalan multipar kadınlarda preeklampsi insidansında artış olması bu teoriyi desteklemektedir.

c. Endotel Hücre Disfonksiyonu ve İnflamasyon Teorisi

Preeklampsi patogeneğinde endotel disfonksiyonu çok önemlidir (17). Preeklampsi/eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Vazospazm, kan akımına karşı bir direnç yaratır ve arteriyel hipertansiyon gelişmesine neden olur. Vazospazmın kendisinin de damar üzerine zarar verici bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca anjiotensin II de endotel hücrelerinde zedelenmeye neden olmaktadır. Tüm bu değişiklikler endotel hücre hasarına yol açar, trombosit ve fibrin de dahil olmak üzere kan bileşenlerinin subendotelial alana sızmasına ve depolanmasına neden olur. Sonuçta, lokal hipoksi, hemoraji, nekroz ve fibrin depolanması meydana gelir (18).

Damar endotelinin hem endokrin hem de metabolik fonksiyonları vardır. Damar endoteli vasküler bütünlüğü sağlar, intravasküler koagülasyonu önler, ayrıca vazodilatatör maddelerin sekresyonunu sağlar. Endotelden salgılanan PGI₂, nitrik oksit (NO), PGE gibi vazodilatatör maddelerin vazodilatasyon etkilerinin dışında örneğin PGI₂'nin trombosit agregasyon inhibisyonu ve trombolizis, NO'in de trombosit adezyon ve agregasyon inhibisyonu gibi etkileri vardır. Preeklampside vazodilatatör/vazokonstrüktör mediatörler (Tromboksan A₂ (TxA₂)/Anjiotensin II) arasındaki denge bozulmuştur. TxA₂/ PGI₂ oranının tromboksan lehine bozulması

vazokonstrüksiyona, trombosit agregasyonunda artmaya ve plasental perfüzyonda azalmaya yol açar (19-21).

Hasar görmüş endotelde ayrıca endotelin ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi vazokonstrüktör ve mitojen maddelerin üretimi başlar. Endotel hücreleri damar bütünlüğünü de sağladığından bu hücrelerin harabiyeti, hücre membran bütünlüğünün bozulmasına ve bunun sonucunda da protein kaybına yol açar. Sonuçta preeklampitik gebelerde ödem gelişir.

Preeklampsidede desidual aktivasyonla birlikte, desidudaki inflamatuvar hücre miktarı artar ve immünolojik mekanizmaya sekonder olarak nötrofil aktivasyonu başlar. Özellikle tümör nekrozis faktör-alfa (TNF α) ve interlekinler (IL) gibi sitokinler oksidatif stresi artırırlar. IL-6 endotel hücrelerinde apoptozise neden olur (22) ve endotel disfonksiyonunu artırır.

Preeklampsili kadınlarda artmış inflamatuvar cevap ve hücre sel immün cevap vardır. Çünkü preeklampitik bir kadında gerek serumda, gerekse plasentada proinflamatuvar sitokinler (IL-6, IL-8, TNF α vb.) artarken, antiinflamatuvar sitokinler (IL-10) azalır (23-24).

Preeklampitik gebeler, normal gebelere göre vazokonstrüktörlere daha duyarlıdır. Bu durumun endotel hasarına sekonder olarak prostasiklin gibi vazodilatatörlerin rölatif eksikliğinden dolayı olduğu düşünülmektedir.

d. Koagülasyon Aktivasyonu Teorisi

Gebeliğin sağlıklı devamı ve başarıyla sonuçlanması plasental dolaşımın yeterli gelişmesini gerektirir. Plasental dolaşımda meydana gelen trombüsler, preeklampsiye, intrauterin gelişme geriliğine ve intrauterin ölüme neden olabilmektedirler (25). Preeklampsidedeki endotel hücre harabiyeti sonucunda, bu hücrelerin intravasküler koagülasyonu engelleme işlevleri bozulur, trombosit adezyon ve agregasyonu başlar, tromboksan ve serotoninin salgılanmasıyla birlikte bu durum daha da hızlanır. Sonuçta koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile lokal trombüsler gelişir. Hiperkoagülasyon ve vazokonstrüksiyona bağlı olarak gelişen hipoperfüzyon nedeniyle çeşitli organlarda ve plasentada, iskemi ve nekrozlar meydana gelir.

Endotel ile örtülmüş damarlarda yeterli kan akımının sağlanması ve damar onarımı için prokoagülanlarla antikoagülanlar arasındaki denge çok önemlidir.

Preeklampside doğal antikoagulan yolda bir yetmezlik olduğu düşünülmektedir (26). Gebelikte zaten varolan hiperkoagülobilite durumuna, kazanılmış veya herediter koagülopatilerin eklenmesi ile preeklampsi ve komplikasyonlarına yatkınlık artar. Preeklampside platelet sayısı azalır ve platelet hacmi artar. Platelet sayısındaki azalma hastalığın şiddetine bağlıdır (27).

e. Genetik Predispozisyon Teorisi

Preeklampsi ve eklampsinin genetik olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Annede ya da kız kardeşte preeklampsi öyküsünün olması preeklampsi riskini arttırmaktadır. Araştırmacılar eklampsilili kadınların kız çocuklarında, gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir. Bununla birlikte multifaktöriyel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (28).

2.2.2. Preeklampsinin Sistemik Etkileri

Preeklampside vazospazma bağlı olarak birçok organ ve sistemde fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Uteroplental yatak dahil olmak üzere, birçok doku ve organda patolojik vasküler lezyonlar, trombosit tüketimi ile beraber artmış trombosit agregasyonu ve küçük damarlarda koagülasyon sisteminin aktivasyonu birlikte görülmektedir. Kan akımının direkt ölçümü ile birçok organın perfüzyonunun azaldığı bilinmektedir (29).

Preeklampside hematolojik parametrelerde değişiklikler olmaktadır. Ancak bütün preeklampitik gebelerde hematolojik bozukluk olması şart değildir. Bununla birlikte trombositopeni, bazı pıhtılaşma faktörlerinin miktarında azalma ve hemoliz preeklampside sık görülmektedir. Trombositopeninin derecesi her hastada farklıdır. Bazı olgularda ise trombositopeni gelişmemektedir. Trombositopeninin etyolojisinde trombosit bağlayan antikorlar sorumlu tutulmaktadır (30). Koagülasyon sistemindeki değişiklikler preeklampside klinik olarak belirgin değildir. Von Willebrand faktörün aktivitesinin Faktör VIII aktivitesine oranı artmış, antitrombin III seviyesi ise azalmıştır (31). Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının % 7'sinde dissemine intravasküler koagülopati (DİC) gelişmektedir. DİC'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı organ hasarı vardır (32). DİC'in preeklampside oluş mekanizmasında vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Vasküler fibronektinin preeklampside

yüksek bulunması da bu görüşü desteklemektedir (33). Preeklampside gelişen hemolizin nedeni, vazospazma bağlı olarak endotelial yüzeyin bozulması, trombositlerin bu yüzeylere yapışması, fibrin birikimi ve sonuçta mikroanjiyopatik hemolizin gerçekleşmesi ile açıklanmaktadır.

Preeklampside endokrin sistem de etkilenmektedir. Normal gebelikte renin, anjiotensin II ve aldosteron seviyeleri artarken, preeklampsideki seviyeleri gebelik öncesi değerlere yakındır. Hipertansiyon, renin salınımını dolayısıyla da anjiotensin II ve aldosteron oluşumunu azaltır. Buna rağmen preeklampitik hastalarda sodyum tutulumu artmıştır. Normal gebelerde anjiotensin ve aldosterona karşı direnç varken, preeklampside hassasiyet artışı vardır. Preeklampside norepinefrinin pressör etkilerine duyarlılık ve üriner katekolamin atılımında da artış vardır (34-35). Bu olgularda vasodilatatör etkili PGE2 ve PGI2 (prostasiklin) miktarı azalmış, vazokonstrüktör etkili PGF2 miktarı artmıştır (36). Ağır preeklampsi olgularında human koryonik gonadotropin (hCG) seviyelerinin, normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca, preeklampside human plasental laktojen (hPL) azalmış, atriyal natriüretik peptid ise yüksek bulunmuştur (38).

Böbrekler preeklampsiden değişik derecelerde etkilenirler. Normal gebelikte böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı artarken, preeklampside azalır. Preeklampside plazma ürik asit seviyesi artar. Tubüler reabsorpsiyonun artmasına bağlı olarak kalsiyum atılımı azalır. Preeklampside böbrekte "glomerüler kapiller endoteliozis" adı verilen karakteristik değişiklikler ortaya çıkar. Glomerüler kapiller endotelinde şişme, subendotelial alanda ve endotel hücreleri içinde protein yapısındaki maddelerin birikmesi sözkonusu olmaktadır. Tubüler nekroza bağlı olarak akut böbrek yetmezliği ve nadiren renal kortikal nekroz da oluşabilmektedir (18).

Preeklampsideki karaciğer değişiklikleri hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve platelet sayısında azalma ile kendini gösterir ve bu tablo HELLP sendromu olarak tariflenmiştir. Karaciğer enzimlerindeki artışın en önemli sebebi lobül periferinde oluşan periportal hemorajik nekrozdur. Preeklampside beyinde, serebral kan akımı, oksijen harcanması ve vasküler rezistansta değişiklik gözlenmez, ancak fokal serebral hipoperfüzyon ya da hiperperfüzyon olabilir (18).

Preeklampsi plasental bir patolojidir ve bu hastalığın gelişiminde plasental değişiklikler etyopatogenezin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Preeklampside uteroplasental kan akımı azalmaktadır. Normal gebelikte trofoblastların invazyonu ile spiral arterler dilate, rezistansı düşük damarlara dönüşürler. Preeklampside trofoblast invazyonu defektiftir. Preeklampitik hastaların uteroplasental yapılarında meydana gelen belirgin histolojik değişiklikler hastalık için patognomoniktir ve akut arteroz olarak adlandırılır (18).

2.2.3. Preeklampsi Komplikasyonları

Preeklampsi hem maternal hem de fetal komplikasyonlara neden olmaktadır. Maternal komplikasyonlar; konvülziyonlar, akut böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, pulmoner ödem, intrakraniyal kanama, serebral ödem, körlük, karaciğerde subkapsüler hematoma ve karaciğer rüptürü, akut karaciğer yetmezliği, abruptio plasenta, dissemine intravasküler koagülopati (DİC) ve HELLP sendromu olarak sayılabilir. Fetal gelişme geriliği, perinatal ölüm, prematüre doğum, oligohidroamnios ve fetal asfiksi ise preeklampsinin fetal komplikasyonlarıdır. Preeklampside fetoplasental alanda PGI₂/TxA₂ oranı bozulmakta ve NO salınımlarında azalma olmaktadır Buna bağlı olarak fetoplasental perfüzyon bozulduğu için intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gelişmekte, kronik hipoksi ve perinatal ölüm meydana gelmektedir (39-40). Yapılan çalışmalarda preeklampsi ve eklampsisi olan gebelerin çocuklarında düşük doğum ağırlığı (LBW), çok düşük doğum ağırlığı (VLBW), gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA), nekrotizan enterokolit ve polisitemi sıklığı yüksek bulunmuştur (41). Preeklampsi sigara içimi ile birlikte ise bebeklerde gelişme geriliği ve %5 oranında kilo düşüklüğü görülebilmektedir (42).

2.2.4. Preeklampside Fetal Durumun Değerlendirilmesi

Preeklampside fetal durumun değerlendirilmesi çok önemlidir. Haftalık ultrasound (USG) ile biofizik profil, nonstres test (NST) ve oksitosin kontraksiyon test (OST) ile bebeğin kalp hızı ve genel durumu değerlendirilir. Amniosentez ile Lecithin/Sphingomyelin (L/S) oranına bakılarak fetal akciğer matüritesi değerlendirilir. L/S oranının fetal immatüriteyi gösterdiği durumlarda, preeklampsi fetomaternal sağlığı tehlikeye sokacak boyutta ise doğum kararı verilir ve kortikosteroidler kullanılarak fetal akciğer matüritesini hızlandırılır. Preeklampsi

şiddetinin arttığı hallerde fetal monitorizasyon düzenli olarak hergün yapılmalıdır. L/S oranı normal ise 38. hafta üzerindeki gebeliklerde doğum indüklenir (43).

2.2.5. Preeklampside Laboratuvar Testleri

Preeklampsinin erken tespiti için birçok testler önerilmiştir. Gebelikte anjiotensin II reseptörlerinde olması gereken fizyolojik azalmanın preeklampside olmaması, vazopressine artmış bir platelet kalsiyum cevabının oluşu, CD 63 gibi çeşitli platelet yüzey antijenlerinin ekspresyonunda artış, çeşitli çalışmalarda kullanılabileceği belirtilen testlerdir (44). Fakat yeteri kadar kullanışlı değildir. 13 ve 20. haftalar arasında azalmış üriner kallikrein/kreatinin oranının preeklampsisi için prediktif olduğu ifade edilmiştir. Bazı yayınlarda ise idrar albümin/kreatinin ve kalsiyum/kreatinin oranlarının tarama testi olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (45). Son zamanlarda doppler ölçümlerinin preeklampsinin varlığını ve şiddetini göstermede etkili olduğunu belirten çalışmalar vardır.

Plazma fibronektin seviyesi, atrial natriüretik faktör, üriner kalsiyum ekskresyonu, maternal serum kalsiyum metabolizması, vazopressine karşı trombosit kalsiyum cevabındaki değişiklik, ortalama trombosit volümü, eritrosit yağ asitleri ve plazma homosistein konsantrasyonu preeklampsisi için önerilen diğer tarama testleridir (46).

2.2.6. Preeklampsinin Tedavisi

Preeklampsisi tedavisindeki temel problem, patofizyolojisinin net olarak anlaşılabilmiş olmasıdır. Etyopatogenezi, endotelial disfonksiyonun major rol oynamaktadır. Ayrıca sitokin üretiminde, nötrofil aktivitesinde değişiklikler ve inflamatuvar cevapta artış vardır (17, 47).

Preeklampsinin kesin tedavisi doğumdur ve amaç annede gelişebilecek komplikasyonları önlemektir. Maternal komplikasyonlar içinde intraserebral kanama en sık karşılaşılan anne ölüm nedenidir (48). Doğum, anne için tedavi seçeneği olmasına karşın fetüs için her zaman uygun olmayabilir. Preeklampsisi tedavisinde uyulması gereken temel ilkeler; yükleme dozunda intravenöz magnezyum sülfat verilerek konvülsiyonların kontrol edilmesi, diastolik kan basıncını düşürmek için aralıklı olarak intravenöz veya oral antihipertansif ilaç uygulanması, diüretiklerden kaçınılması ve aşırı sıvı kaybı olmadığı sürece intravenöz sıvı verilmesinin sınırlandırılması, hiperosmolar sıvılardan kaçınılması ve doğumdur (18).

2.3. İnsan Plasentasının Gelişmesi ve Yapısı

Plasenta, anne ile fetüs arasında besin ve gaz alışverişini sağlayan geçici bir organdır. Embriyonun sağlıklı gelişimi için plasentanın da tam ve sağlıklı olarak gelişmesi gerekir.

2.3.1. Plasentanın Gelişimi

Embriyonik gelişim, fertilizasyon ile başlar. Fertilizasyon, sekonder oosit ve spermiumun teması ile başlayıp, pronükleusların birleşmesi sonucu oluşan zigotta, anne ve babadan gelen kromozomların, 1. mitoz bölünmenin metafaz safhasında, birbirlerine karışması ile sonuçlanır (49). Fertilizasyonun uyarısıyla, zona pellusida ile çevrili olan zigot, bir dizi hızlı mitozla bölünerek blastomer adı verilen yeni hücreler meydana getirir ve morula oluşur. Fertilizasyondan sonraki 4. günde, morulanın merkezindeki hücreler arasında boşluklar oluşmaya başlar ve uterin sıvı bu boşluğa sızar. Sıvı miktarı arttıkça, morulayı oluşturan hücreler, iki gruba ayrılır. Dış hücre grubu, tek sıra olup trofoblast adını alır ve bunlar plasentayı oluşturacak olan hücrelerdir. Merkezdeki hücreler (inner cell mass) ise embriyoblast adını alırlar ve bunlardan da embriyo gelişir. Sıvı içeren boşluklar birleşerek blastosist boşluğunu (blastosel) yaparlar. Gelişmekte olan bu yapıya blastosist denir. Blastosist 2 gün boyunca uterin boşlukta serbest kalır ve zona pellusidası dejenere olarak kaybolur. Fertilizasyondan sonraki 7. günde blastosist, endometrium epiteline tutunur. Endometrium epiteline tutunan trofoblastlar, hızla çoğalmaya başlarlar ve iki tabakaya farklanırlar. İçteki tabaka, hüreseldir ve sitotrofoblast adını alır. Dıştaki tabaka ise hücre sınırlarının ayırt edilemediği, çok çekirdekli sitoplazma kitlesinden oluşan sinsityotrofoblast tabakasıdır. Sitotrofoblast tabakasındaki hücreler mitozla çoğalarak, sinsityotrofoblast tabakasına katılırlar. Burada hücre zarlarını kaybederek, sitoplazmaları birbirleriyle devam eden bir sinsityum oluştururlar. Birinci haftanın sonunda, sinsityotrofoblast tabakasından, endometrium içine uzanan parmak benzeri yapılar oluşur ve blastosist yüzeysel olarak, endometriumun kompakt tabakasına gömülür. Blastosistin gömülmesi ikinci haftanın sonuna kadar devam eder (49).

Trofoblast invazyonunun desidua tarafından, özellikle büyük granüllü lenfositlerle sınırlandırıldığı düşünülmektedir. Fertilizasyondan sonraki yaklaşık 12. günde insan plasentasında primer villuslar ayırt edilebilir. Solid trofoblast

sütunlarının mezenkimal hücreler ile invazyonu ile sekonder villuslar oluşur. Angiogenesis ile birlikte (villusların fetal vaskülarizasyonu) tersiyer villuslar oluşur.

Maternal venöz sinüsler, implantasyonun erken döneminde açık olmakla birlikte, fertilizasyondan sonraki 14-15. güne kadar maternal kan intervillöz alana girmez. 17. günden itibaren fetal kan damarları fonksiyonel hale gelir ve plasental dolaşım başlar. Fetoplasental dolaşımın tamamlanması ise fertilizasyondan sonraki 5. haftanın başına rastlar (50). Maternal kan damarlarının oluşturduğu lakünalar birleşerek, solid trofoblastik kolonların bulunduğu labirentleri meydana getirir. Trofoblastlarla döşenmiş labirent kanalları ve solid hücresel sütunlar, intervillöz alanı ve primer villöz dalları oluşturur. 4. ayda koliledonlardaki villus sistemi tamamlanır ve 4. ayın sonunda plasenta tam şeklini almış olur.

2.3.2. Term Plasenta

Fetüsün büyümeye devam etmesi ve aynı zamanda uterusun da genişlemesiyle birlikte plasenta da büyür ve plasentanın yüzey alanı giderek artar. Tümüyle gelişmiş bir plasenta, desiduanın % 15-30'unu kaplar ve ağırlığı fetüs ağırlığının yaklaşık altıda biridir. Plasentanın kalınlığı penetrasyonun maternal dokular içine doğru daha fazla devam etmesinden ziyade villusların dallanmasıyla artar. Terme erişmiş plasenta, 15-25 cm çapında, ortalama 3 cm kalınlığında ve 500-600 gr ağırlığında yassı bir disk biçimindedir. Doğumda plasenta uterus duvarından ayrılır ve bebeğin doğumundan yaklaşık 30 dakika sonra atılır. Plasenta makroskopik olarak incelendiğinde maternal yüzde, üstleri ince bir desidua bazalis tabakası ile kaplı, yüzeyleri hafifçe kabarık kotiledonlar görülür. Kotiledonların arasındaki oluklar desidual septalara karşılık gelir. Plasentanın fetal yüzü tümüyle koryon plağı ile örtülüdür. Bu yüzde birkaç büyük arter ve venin (koryonik damarlar) göbek kordonuna doğru uzandıkları görülür. Koryonun iç yüzü amniyon zarıyla döşelidir. Göbek kordonu çoğunlukla plasentanın merkezinden, bazen de bir kenarına yakın bir bölgesinden çıkar. Nadiren plasenta dışında koryon zarlarına da yapışmış olabilir buna velamentöz yapışma denir (51).

2.3.3. Plasentanın Yapısı

Plasenta, maternal ve fetal olmak üzere başlıca iki kısımdan oluşur. Plasentanın maternal bölümü desidua bazalisten oluşurken, fetal bölümü koryon plağı ve uzantılarından oluşur.

2.3.3.1. Maternal Plasenta

Gebelik oluşunca, anne kanındaki artan progesteron düzeyine yanıt olarak, endometriumdaki bağ dokusu hücrelerinin sitoplazmalarında glikojen ve lipid birikmeye başlar. Giderek genişleyen ve soluk boyanmaya başlayan bu hücrelere "desidua hücreleri" denir. Desidua hücrelerinin önemi tam olarak bilinmemektedir. Ancak sinsityotrofoblastların kontrol edilemeyen yayılmalarına karşı anneye ait dokuyu korumak ve hormon salgılamakla görevli oldukları ileri sürülmektedir. Gebelik sonucu desiduada oluşan hücresel ve damarsal değişiklikler desidual reaksiyon adını alır. Desidual bölgeler, ultrasonografi ile belirgin olarak görülebilir. Bu özellik gebeliğin erken tanısında önemlidir.

Gebelik döneminde uterusun endometrium tabakası desidua evresinde olduğundan maternal plasenta desiduanın gelişir. Desidua (decidua) latince decidus kelimesinden köken almakta ve doğumda atılan anlamına gelmektedir. Desidua, konseptusun gömülme yörenesi ile ilişkisine göre farklı isimler alır. Konseptusun hemen altındaki desiduya "Desidua Bazalis", konseptusun üzerini örten yüzeysel desiduya "Desidua Kapsülaris" ve bunların dışında kalan desiduya ise "Desidua Parietalis" denir (51-52). Konseptus büyüdükçe üzerini örten desidua kapsülaris ile birlikte uterus boşluğunu doldurmaya başlar. Sonuçta karşı taraftaki desidua parietalis ile birleşir ve uterus boşluğu kapanır. 22. haftada azalan kan akımı nedeniyle desidua kapsularis dejenere olur ve kaybolur. Böylece maternal plasenta, fetal plasentanın altındaki tüm desiduyu içine alır.

2.3.3.2. Fetal Plasenta

Fetal plasenta, koryon plağı ve bu plaktan çıkıp anne kanı ile intervillöz boşluklara uzanan koryon villusları tarafından oluşturulur. 8. haftaya kadar koryon villusları, koryon kesesinin tüm yüzeyini kaplar. Koryon kesesi büyüdükçe desidua kapsülaris ile ilişkide olan villuslar baskıya uğrarlar, kan akımı azalır ve sonuçta dejenere olurlar. Üçüncü ayda villuslardan yoksun bir koryon oluşur ve buna düz koryon (koryon laeve=smooth chorion) denir. Düz koryon oluşurken, desidua bazalis ile ilişkili olan villuslar sayıca artarlar, büyürler ve villöz koryon ya da koryon frondosum adını alırlar. Koryonun madde alışverişinde işlev gören tek bölgesi koryon frondozumdur. Koryon frondozum, desidua bazalisle birlikte plasentayı oluşturur. Diğer yandan, amniyon ile koryon kaynaşarak amniyokoryonik membranı

oluştururlar ve bu membran doğumda yırtılır (51). Fetal ve maternal plasenta kısımları, sitotrofoblatların oluşturduğu bir kabukla birbirlerine yapışırlar. Ana koryon villusları, desidua bazalise sitotrofoblastik kabuk yoluyla sıkıca yapışırlar, koryon kesesi ve plasentayı desidua bazalise bağlarlar. Maternal arter ve venler, sitotrofoblastik kabuktaki aralıklardan serbestçe geçerek intervillöz aralığa açılırlar. Intervillöz boşluklar, gelişimin ikinci haftasında, sinsityotrofoblast tabakasından gelişen lakünalardan köken alırlar.

2.3.3.3. Koryonik Villusların Oluşum Evreleri

a. Laküner Evre: İmplantasyonla birlikte, sinsityotrofoblast tabakası içinde vakuoller oluşur. Vakuoller birleşerek, daha büyük olan lakünaları oluştururlar. Bu döneme laküner evre adı verilir. Komşu lakünalar, kanallar aracılığı ile temas kurarak bir laküner ağ oluştururlar. Sinsityotrofoblastların endometrial spiral arterlerin ve bezlerin duvarlarını aşındırmaları sonucunda, maternal kan ve salgı maddeleri laküner ağa akmaya başlar. Lakünalar içine akan bu sıvıya embriyotrof adı verilir. Embriyo bu sıvıdan difüzyonla beslenir. Erozyona uğramış uterus damarlarının lakünalara açılması ile uteroplasental dolaşımın ilk temelleri atılır (53).

b. Primer Villus: 2. hafta içinde embriyonel kutupta, sitotrofoblast hücreleri yer yer çoğalarak sinsityotrofoblast tabakasına doğru uzanan, parmak benzeri hücre kümeleri oluştururlar. Bu yapılara primer villus denir.

c. Sekonder Villus: 3. haftanın başında ekstraembriyonik somatik mezoderm, primer villusların içine doğru büyür ve gevşek bağ dokudan bir merkez oluşturur. Bu villuslara sekonder villus denir.

d. Tersiyer Villus: 3. hafta içinde mezodermal hücrelerin bir kısmının, kapillere farklılaşmasıyla villus bağ dokusu içinde arteriokapiller venöz ağlar gelişir. Oluşan bu villuslara tersiyer villus adı verilir (54). Tersiyer villuslar fonksiyonel olarak matür villuslardır ve bu dönemden sonra bütün villuslar tersiyer villus yapısındadır.

Her villusun merkezinde, fibromusküler bağ dokusundan bir gövde vardır. Bu bağ dokusu içinde, umblikal arterler ve umblikal venden dallanan fetal kapillerler bulunur. Villuslar trofoblast hücreleri ile döşelidir. Gebeliğin ilk yarısında trofoblastlar iki tabakalıdır. Dışta sinsityotrofoblastlar, içte ise sitotrofoblastlar olmak üzere iki tabaka halinde düzenlenirler. Gebeliğin ikinci yarısında, yalnızca

sinsityotrofoblast tabakası kalır. Ancak, koryon villuslarının desidua bazalise bağlandığı bölgelerde sitotrofoblast hücreleri varlığını sürdürür. Büyük villuslarda bir kısım sitotrofoblast hücreleri varlıklarını sürdürürlerse de bunlar maternal ve fetal dolaşım arasında madde alışverişine katılmazlar. Sitotrofoblastik hücrelerin yok olma süreci küçük villuslardan büyük villuslara doğru bir seyir izler (51).

Gelişme sürecinde fetal membranlar (amnion, vitellus, allantois ve koryon), plasental villus ağacını saran disk benzeri membranöz bir kese oluştururlar. Bu kesenin kalınlaşması ile termdeki plasentanın diskoidal, villöz ve hemokoriyal yapıları oluşur. Koryon plağı ve bazal plak, intervillöz boşluğu sararak plasenta için bir tavan ve taban oluştururlar. Maternal kan bu intervillöz boşluğu perfüze ederek plasental villusların trofoblastik yüzeylerinin çevresinde dolaşır. Bu villusların yapısı, tıpkı koryonik plaktan doğan ve intervillöz boşluğa doğru uzanan bir ağaca benzer. Fetal damarlar villusların içine yerleşmiş olup, koryonik plak ve umbilikal kordon aracılığı ile fetal dolaşıma bağlanmışlardır. Koryon plağı ve bazal plak, plasental diskin kenarında birleşerek koryon leveyi oluşturur ve intervillöz boşluğu kapatırlar (55). Maternofetal ve fetomaternal alışverişte (örn. Gaz değişimi, emilim, dışarı atım, metabolik, katabolik, immünolojik ve hematopoietik değişimler) plasental villuslar en önemli rolü oynarlarken fetal membranların katkısı oldukça sınırlıdır (56).

2.3.3.4. Plasenta Membranı

Plasentada madde alışverişinin olabilmesi için, maternal ve fetal kan arasındaki plasenta bariyerinin aşılması gerekir. Bu bariyere "Plasenta Membranı" denir. 20. haftaya kadar plasenta membranı dört tabakadan oluşur. En dışta sinsityotrofoblastlar, altında sitotrofoblastlar, villus bağ dokusu (ekstra embriyonik somatik mezoderm) ve fetal kapiller endoteli olarak şekillenmiştir. 20. haftadan sonra sitotrofoblastlar kaybolur, bağ dokusu oldukça incelerek bazı alanlarda ortadan kalkar, kapiller endoteli ile sinsityotrofoblastlar direkt temas haline geçerler (51).

Plasenta, maternal ve fetal kanın birbirine karışmayacağı şekilde tasarlanmıştır. Buna karşın, besin maddelerinin, gazların ve atık maddelerin değişimine izin verir. Miadında olgun bir plasentada, intervillöz boşluklarda dakikada ortalama 3-4 kez yenilenen 150 ml kadar kan bulunur. Bu kan, yüzey alanı 4-14 m² kadar olan koryon villuslarının çevresinde dolaşır. Ancak, plasentada madde

alışverişi bu villusların hepsinde değil, yalnızca fetal damarların, yüzeyi örten sinsityal tabaka ile yakın ilişkide bulunduğu villuslarda olur. Bu villuslarda, sinsityumun üzerinde maternal ve fetal dolaşım arasındaki alışveriş hızını büyük ölçüde artıran sayısız mikrovilluslar vardır. Elektron mikroskopik incelemeler, sinsityotrofoblastların serbest yüzünde çok sayıda mikrovillus bulunduğunu göstermiştir. Term'deki bir plasentada cm^2 de 1 milyardan fazla mikrovillus vardır. Mikrovilluslar, maternal ve fetal dolaşım arasındaki madde alışveriş yüzeyini artırır (51).

2.3.3.5. Placenta Septumları ve Kotiledonlar

Dört ve beşinci aylarda, koryon villusları, desidua bazalise doğru ilerledikçe, desidua dokusu içinde "placenta septumları" denilen bölmeler gelişir (52). Septumların içte kalan temel iskeleti maternal dokudan oluşmuştur, dış yüzeyleri ise sinsityotrofoblast hücreleri ile örtülüdür. Böylece intervillöz aralıktaki maternal kan ile villusların fetal dokusu arasında daima ayırıcı bir sinsityum tabakası bulunur. Intervillöz aralıktaki maternal kan, fetal kandan koryonik kökenli yapılarla ayrıldığından, insan plasentasını "hemokoryyal" türde placenta olarak kabul edilir (51). Placenta septumları, plasentanın fetal kısmını "kotiledon" denilen, 10-25 adet, düzensiz ve konveks alanlara bölerler. Her kotiledon, iki ya da daha fazla ana villus ve onların birçok dallarını içerir.

2.3.3.6. Placental Fibrinoid

Placental fibrinoid, yapısal olarak hücresiz, homojen, parlak ve asidik boyanan, plasentanın özelleşmiş ekstrasellüler matriksleri için kullanılan bir terimdir. (55). Placental fibrinoid, plasentanın değişik bölgelerinde bulunabilir. Intervillöz yüzeylerde (perivillöz) ve villuslarda (intravillöz), koryonik plağın alt kısımları olan intervillöz yüzeylerde (Langhans'ın fibrinoidi), bazal plağın yüzeyinde (Rohr'un fibrinoidi), maternofetal birleşme bölgesinin derinliklerinde (Nitabuch'un fibrinoidi), hücre kolonları, hücre adacıkları ve septumdaki ekstrasellüler matriksde bulunur. Fibrinoid birikimler değişen derecelerde izlenebilir ve her zaman bir anormalliğin göstergesi olarak kabul edilmemelidir. Fibrinoidin mekanik destek ve intervillöz dolaşımı düzenlemek gibi fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Fibrinoidin immünolojik önemi de vardır. Sialik asit, fibrinoidin bir bileşeni olup fetal antijenleri

maskeleyerek maternal hücrelerden korur ve hatta önceden duyarlı hale gelmiş lenfositlere karşı bariyer oluşturur (57).

2.3.4. Plasental Kan Dolaşımı

Plasenta, anneye ve fetüse ait dolanımlar arasında, plasenta membranı aracılığı ile madde alışverişinde çok önemli bir yöreni temsil eder. Plasenta membranı, fetüse ait elemanlardan oluşmuştur ve anne ile fetüs kan dolaşımını birbirinden ayırır (52). Plasentanın yapı ve fonksiyonu göz önüne alınarak, plasentadaki kan dolaşımı fetal ve maternal dolaşım olarak iki başlık altında açıklanmaktadır.

2.3.4.1. Plasentanın Fetal Dolaşımı

Fetüsü terk eden O₂'den fakir kan, umbilikal arterlerle plasentaya gelir. Göbek kordonunun plasentaya girdiği noktada, umbilikal arterler çok sayıda dallara ayrılarak ışınal tarzda dağılırlar. Koryonik arterler de denilen bu arterler koryonik villuslara dağılmadan önce dallanırlar. Villusların içinde arteriol, kapiller ve venöz sistemler yaparlar. Bu sistemler fetal ve maternal kanı, birbirlerine yaklaştırır ve madde alışverişi için çok geniş bir alan oluştururlar. Fetal kapillerlerde iyice oksijenlenen fetal kan, buradan ince duvarlı venlere geçer. Bu venler, göbek kordonunun plasentaya bağlandığı yere kadar koryonik arterlerle birlikte seyrederler. Burada birleşerek umbilikal veni yaparlar ve umbilikal ven oksijenden zengin kanı fetüse taşır (51, 52).

2.3.4.2. Plasentanın Maternal Dolaşımı

Maternal kan kotiledonlara, desiduaı düzenli aralıklarla delerek intervillöz boşluklara ulaşan 80-100 adet spiral arterle gelir. Spiral arterlerdeki kan, maternal kan basıncına bağlı olarak aralıklarla intervillöz aralığa fıskırtılır. Spiral arterlerin lümenleri dar olduğundan, intervillöz aralığa giren kan, intervillöz aralıktan çok daha yüksek bir basınca sahiptir. Bu nedenle, intervillöz aralığın tavanını yapan koryon plağına doğru hızla fıskırır, intervillöz aralıkların derinliklerine kadar yayılarak villusları yıkar. Kanın hızı, villus dallarının civarında giderek azalır. Villus dallarını düş şeklinde yıkayarak ve hızı oldukça yavaşlamış olarak aşağıya doğru süzülür. Böylece, fetal kapillerlerle madde alış verişi için uygun bir ortam yaratılmış olur. Intervillöz aralığı bu şekilde dolaşan maternal kan, desidua bazalisteki çok sayıda endometriyal venle maternal dolaşıma geri döner (51, 52).

Tam gelişmiş term plasentanın villuslar arası boşluğu 150 ml kan içerir. Bu kan dakikada 3 ya da 4 kez yenilenir. Gebelikte uterusun aralıklı kontraksiyonları, uteroplasental kan akımını biraz azaltır. Ancak villular arası boşluklardan önemli miktarda kanın sıklıp çıkmasına izin vermez. Bu nedenle uterus kontraksiyonları sırasında, fetüse O₂ transferi azalır, ancak durmaz (52).

2.3.5. Plasentanın Görevleri

Plasentanın metabolizma, taşıma ve endokrin fonksiyon olmak üzere başlıca üç temel görevi vardır. Placenta, özellikle erken gebelik döneminde, glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezleyerek embriyo için besin maddeleri ve enerji sağlayarak metabolik fonksiyon görür.

Plasentanın taşıma görevinde, eksojen ve endojen maddeler, başlıca basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ve pinositoz mekanizmaları ile placenta membranını geçerler.

Ancak doğum sırasında eritrositler placenta membranının mikroskopik açıklıklarından, lökositler ve sifiliz etkeni olan Treponema Pallidum placenta membranını kendi güçleriyle, bazı bakteri ve protozoonlar ise placenta membranını enfekte ettikten sonra bu membranı geçerek, fetal kana girerler (52).

Gazlar, su ve elektrolitler plasentayı basit difüzyonla geçerler. Glikoz da difüzyonla geçmektedir. Anneye ait kolesterol, trigliseritler ve fosfolipitler plasentaya çok az miktarda geçer ya da hiç geçmezler. Serbest yağ asitlerinin geçişi de oldukça azdır.

Amino asitler, placenta membranından aktif olarak taşınırlar ve fetal büyüme için asıl önemli maddelerdir. Vitaminler, placenta membranından geçerler ve normal büyüme için oldukça gereklidirler. Suda eriyen vitaminler, placenta membranından, yağda eriyen vitaminlerden daha hızlı geçerler.

Protein yapıdaki hormonlardan tiroksin ve triiyodotironin dışında, embriyo ve fetüse önemli miktarda hormon geçişi olmaz. Birleşik olmayan steroid hormonlar placenta membranını kolayca geçerler. Testesteron ve bazı sentetik progesterinler placenta membranını geçerek dişi fetüslerde maskülinizasyona neden olabilirler.

Anneye ait özellikle IgG sınıfı antikorlar fetüse kolaylıkla geçerek, fetüste pasif bağışıklığın gelişmesini sağlarlar. Birçok ilaç ve metaboliti plasentayı basit

difüzyonla geçerler. Bu nedenle gebelikte ilaç kullanımı fetüs gelişimi ve sağlığı açısından oldukça önemlidir ve dikkat edilmelidir.

Plasentada endokrin fonksiyonu gerçekleştiren başlıca hücre grubu sinsityotrofoblastlardır. Bunlar protein ya da steroid yapılı hormonları sentezleyebilen hücrelerdir. Plasentada üretilen protein hormonlar Human Koryonik Gonadotropin (hCG), Human Plasental Laktojen (hPL), Human Koryonik Tirotropin (hCT) ve Human Koryonik Adrenokortikotropin (hCACTH)'dir.

hCG, glikoprotein yapıdadır ve lüteinleştirici hormona (LH) benzerlik gösterir ve ikinci haftanın sonunda salınmaya başlar. Bu hormon, ovaryumdaki korpus luteumun devamını sağlayarak ikinci bir menstruasyon periyodunun başlamasını önler. Sekizinci haftada, maternal kan ve idrarda en yüksek düzeydedir.

Plasentada sinsityotrofoblastlar tarafından yapılan başlıca steroid hormon progesterondur. Progesteron gebelik hormonudur ve gebeliğin devamı için gereklidir. Erken dönemlerde gebelik corpus luteumundan salınırken, daha sonra yapımını plasenta üstlenir.

Üretilen progesteronun büyük bir kısmı maternal dolaşıma geçer. Progesteron, prostoglandin üretimini önleyerek miyometrium tonusunu ve eksitabilitesini düşürerek gebeliği korur. Ayrıca immünosupresif etkisi de vardır. Luteal yetmezlik olgularında gereken düzeyde progesteron yapılamadığından gebeliğin devamı sağlanamaz ve tekrarlayan düşükler yaşanır.

Sinsityotrofoblastlar ayrıca önemli miktarlarda östrojen hormonu sentezleyip salgırlar. Östrojen gebelikte protein sentezini ve RNA yapımını uyararak miyometriumda hipertrofi ve hiperplaziye neden olur. Östrojenin biyosentez ve metabolizmasında plasenta dışında fetal adrenaller, fetal karaciğer, maternal karaciğer ve maternal böbrekler de rol oynar (51-52).

Plasentada üretilen östrojen, progesteron ve hPL, maternal insülin etkisine ters etki gösteren hormonlardır. Özellikle gebeliğin ikinci yarısında hPL düzeylerinde yaklaşık 10 kat artış olmaktadır. Gebelikte oluşan diabetojenik eğilimin en önemli nedeni hPL düzeylerindeki bu artıştır ve hPL'nin kan düzeyleri plasental fonksiyon ile ilişkilidir (58).

2.4. Demir Metabolizması

Demir, organizmada esas olarak enerji metabolizmasında yer alır. Dokulara oksijen transportu, elektron transferi, DNA sentezi ve pekçok yaşamsal önemi olan enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Kolaylıkla ferröz (Fe^{2+}) ve ferrik (Fe^{3+}) şeklinde değişebilen redoks kimyası ile insan varlığı demire bağımlıdır ve demir metabolizmasındaki değişiklikler insan sağlığını önemli şekilde etkilemektedir (59).

Organizmadaki demir dengesini bağırsaklardaki demir emilimindeki değişiklikler düzenler. Organizmaya demir alınımı normal şartlar altında yaklaşık olarak 10-20 mg/gün düzeyindedir. Günlük demir ihtiyacı yaş, cinsiyet, gebelik ve laktasyon gibi durumlara göre değişir.

Demir vücuda diyetle alınır. Diyetteki en zengin demir kaynakları karaciğer, balık ve kırmızı ettir. Diyetle alınan demirin yaklaşık olarak % 5-10'u aktif transport ile emilir. Demir en çok duodenumdan emilir, emilim hızını fizyolojik şartlar belirler. Diyetle alınan demir "non hem demir" ve "hem demir" olmak üzere iki formdadır. Non hem demir, inorganik demirdir ve diyetle alınan demirin % 90'ını oluşturur. Non hem demirin de iki şekli vardır. Bunlar; ferrik formu (Fe^{3+}) ve ferröz formu (Fe^{2+})'dur. Ferrik demir fizyolojik pH'da çözünemez. Suda çözünemediği için de emilemez. Fe^{3+} , pH asidik yöne kaydıkça suda çözünebilen ferröz demire dönüşür ve vücut tarafından emilebilir. Biyolojik önemi olan demir +2 değerlikli olan ferröz demirdir. Ferröz demirinde yaklaşık %5'i emilebilmektedir. Diyetle alınan Fe^{3+} 'in, Fe^{2+} 'e dönüşebilmesi için ortam pH'sının asidik olması gerektiğinden mide asidine ihtiyaç vardır. C Vitamini, fruktoz, sitrat ve aminoasitlerin varlığında inorganik demir emilimi artar. Fosfat, tannat, oksalat ve fitat ise demir emilimini azaltır.

Hem demir ise organik demirdir. Diyet demirinin % 10'u bu şekildedir ve bununda % 30'u emilebilmektedir. Hem yapısındaki demir, mukoza hücrelerinde bulunan "hem ayrıştırıcı enzimler" yoluyla açığa çıkarılır. Açığa çıkan demir +2 değerlikli olduğundan emilmeye hazır formdadır. Hem demiri, alkali ortamlarda çözünebilir olduğundan emilimi çevre ortamından çok az etkilenir.

Demirin büyük bir çoğunluğu pH'nın daha asidik olduğu proksimal duodenumdan emilir. Duodenum mukozasındaki enterositlerin fırçası kenarlarında yer alan "ferrik redüktaz" adlı enzim, ferrik demiri, ferröz demire indirger. Enterositlerin, barsak lümenine bakan yüzlerinin plazma membranında yerleşmiş bir

taşıyıcı molekül olan "Divalent Metal Transporter-1 (DMT-1)", ferröz demiri bağlar ve enterositin içine taşır. DMT-1, sadece asidik pH'da çalışabilir, nötral pH'da çalışamaz. Enterosit içine alınan demirin yapısı +2 değerliklidir. Demir enterositlere alındıktan sonra ya ferritin olarak depolanır ya da enterositleri geçerek, plazmaya karışır ve plazmada transferrin ile taşınır (60). Enterosit içinde kullanılmayan ya da depolanmayan demir, enterositin bazolateral membranında yerleşmiş olan "Ferroportin" adlı bir protein aracılığı ile plazmaya geçer. Plazmaya geçen Fe^{+2} , "Heptahestin" aracılığı ile enzimatik oksidasyonla Fe^{+3} 'e çevrilir ve monoferrik veya diferrik transferrini yapmak üzere apotransferrine bağlanır (60-61).

Plazmaya geçen demir ferröz yapıda ve toksik olduğundan hemen bağlanması gerekir. Plazmada demiri bağlayan proteine "Apotransferrin" denir. Demir ile birleşmiş apotransferrine "Transferrin (Tf)" denir. Apotransferrin tek veya çift demir molekülü bağlayabilir. Tek molekül bağlayan tipine "Monoferrik Transferrin", çift molekül bağlayan tipine "Diferrik Transferrin" adı verilir.

Hematopoetik hücre membranlarında yer alan transferrin reseptörlerinin, diferrik transferrine afiniteleri daha fazladır. Transferrin ile taşınan demirin önemli bir kısmı hematopoetik hücreler tarafından alınır. Normalde transferrinin 1/3'ü demir ile bağlıdır. Transferrinin taşıdığı demir miktarı "Serum Demiri (SD)" olarak ölçülen değerdir. Transferrinin bağlayabileceği demir miktarına ise "Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK)" denir. $SD / TDBK$ oranı ise "Transferrin Satürasyonu" olarak adlandırılan bir parametreyi belirler.

2.4.1. Transferrin ve Transferrin Reseptörleri

Demir solüsyonlarda ferrik ve ferröz olmak üzere iki oksidasyon durumunda bulunur. Elektron alır ya da verir. Yani kolaylıkla redoks durumunu değiştirebilir. Bu redoks reaksiyonları, demirin biyokimyasal fonksiyonları için çok önemli iken, organizma için zararlı olabilir. Bu nedenle demir organizmada daima şelate edilmiş şekilde bulunur. Bunun için transferrinle taşınır ve ferritinde depolanır (59).

Transferrin (Tf, siderofilin), molekülü başına iki adet Fe^{3+} bağlayabilen taşıyıcı bir glikoproteindir. 80 kilodalton molekül ağırlığında, β -1 globülin yapısındadır ve karaciğerde sentezlenir. Transferrinin karaciğerdeki sentezlenme hızını, depo demiri belirler. Depo demiri azalınca transferrin sentezi artar. Yirmiden fazla polimorfik formu bulunmuştur. Demirin bağırsaktan, kemik iliği ve diğer

organlara taşınmasında olduğu gibi, dolaşımdaki demiri gereksinilen yerlere aktardığından vücuttaki demir metabolizmasında merkezi rol oynar. Transferrin, toksik formdaki demiri bağladığından, organizmadaki antioksidan mekanizmanın önemli bir üyesidir (59). Total vücut demirinin yaklaşık olarak % 1'i dolaşımdadır ve transferrine bağlı olarak taşınır.

Transferrin gen ekspresyonu dokuya özgül olarak artar. Demir eksikliğine ve hümmoral faktörlere duyarlıdır. Karaciğer, plazma transferrininin en önemli kaynağıdır. Demir eksikliğinde transferrin sentez hızı 3-4 kat artarken, inflamatuvar aktivasyonla azalır. Hipoksi, eritropoetin (EPO) sentezini uyardığı gibi, transferrin sentezini de uyarır. Bu durum hipokside demir depolarının mobilizasyonunu ve Hb sentezini sağlar. Ayrıca, EPO ile transferrin reseptör ekspresyonu post-transkripsiyonel olarak indüklenir ve eritroid progenitör hücrelerinin demir alımı artar (59).

Belli zaman diliminde transferrinden salınan demir miktarı "plazma demir döngüsü" olarak adlandırılır. Transferrinin normal dolaşımında yarılanma ömrü sekiz gün kadardır. Bir transferrin molekülü yaklaşık 100 veya daha fazla kez transport siklusuna katılır.

Birçok hücrenin yüzeyinde Tf'e ait reseptörler vardır. Demir hücre içine "Transferrin Reseptörü (TfR)" aracılığıyla endositoz yoluyla alınır. Bu metabolik olay mono veya diferrik transferrinin enerji ve ısıya bağımlı olarak TfR'ne bağlanmasıyla başlar.

Transferrin-Fe molekülünün hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra oluşan TfR-Tf-Fe kompleksi "Clatrin" ile kaplı çukurcukların invajinasyonu ile endozom şeklinde hücre içine alınır ve adozintrifosfat (ATP)'a bağımlı proton pompası tarafından endozom içindeki pH 5.5 seviyelerine düşürülür. Bu asidik ortamda demir Tf'den ayrılır. Serbest kalan demir endozom membranından sitoplazmaya tam olarak bilinmeyen bir taşıyıcı aracılığıyla geçer ve hücre tarafından kullanılır veya ferritin şeklinde depo edilir.

Endozomal asidifikasyon sonucu demirsiz kalan apotransferrinin TfR'ne afinitesi yüksektir. Demirden ayrılan apotransferrin reseptöre bağlı olarak hücre yüzeyine döner. Hücre yüzeyinde nötral pH ile temas sonucu apotransferrin TfR'ne olan afinitesini kaybeder ve membrandan ayrılarak yeniden plazmaya girer. En çok

makrofajlardan, daha az hepatositlerden ve barsaktan demir almak için uygun hale gelir (59, 61, 62).

TfR geni, Tf genine komşudur. Üç nolu kromozomun uzun kolunda yer alır. TfR, her biri 94 kilodalton molekül ağırlığında iki eş subüniteden oluşan, disülfid bağları ile bağlı bir transmembran glikoproteinidir. Tüm hücrelerde bulunmakla birlikte en çok eritroid seri ana hücrelerinde, plasenta ve karaciğer hücrelerinde bulunur. Hücre yüzeyindeki TfR sayısı hücreyel demir miktarı ile ters orantılı olarak değişir ve bu kontrol TfR mRNA'sı üzerinde yapılır. TfR mRNA'sı üzerinde, ferritindeki Iron Responsive Elements (IRE)'e benzeyen dört adet IRE bulunur. Bu bölgelerin, demire bağımlı olarak sitozolik Iron Responsive Element Binding Protein (IRE-BP) ile bağlanarak TfR mRNA'sının yıkılmasını önlediği, ferritin mRNA'sına bağlanarak da ferritin translasyonunu önlediği gösterilmiştir. Hücreyel demir azaldığında IRE-BP aktivitesi artar ve TfR mRNA'sındaki IRE bölgesine bağlanır, mRNA'nın degradasyonu önlenir ve mRNA stabil hale geçince TfR sentezi artar (59-61).

TfR'nün sitozolik ve transmembran parçası vardır. Proteolitik yıkımla membran reseptörünün sitozolik kısmından ayrılan reseptör parçası serumdaki "Soluble Transferrin Reseptörü (sTfR)"nü oluşturur. Serumda bulunan sTfR, 85 kilodalton molekül ağırlığındadır ve hücre yüzeyindeki reseptörün ekstrasitoplazmik parçasıdır (59). sTfR'nin majör kaynağı kemik iliği eritropoetik hücreleri ve dolaşımdaki retikülositlerdir. Fazla sayıda sTfR'ü içeren karaciğer ve plasentanın serum sTfR havuzuna katkısı azdır. Bu nedenle sTfR direkt olarak eritropoetik aktiviteyi ve fonksiyonel demir gereksinimini göstererek, organizmanın demir durumu hakkında objektif bir ölçüm sağlamaktadır. sTfR, akut faz reaktanı olmadığı için, enfeksiyonlarda ve kronik hastalıklarda demir eksikliğinin saptanmasında iyi bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. Serum sTfR düzeyinin, demir eksikliği anemisi dışında, organizmanın demir durumundan bağımsız olarak ineffektif eritropoezin olduğu hemolitik anemilerde, çeşitli hematolojik malignitelerde ve megaloblastik anemide de arttığı gösterilmiştir (59, 63, 64, 65).

Noneritroid hücrelerde intrasellüler transit demir havuzunun artışı, ferritin sentezini stimüle eder ve transferrin reseptör ekspresyonunu azaltır. İntrasellüler demir azaldığı zaman da bunun tersi olmaktadır. Hücreyel demir alımı, depolanması ve eritroid hücrelerde hem sentezinde kullanılması çok koordine bir şekilde düzenlenmiştir.

2.4.2. Ferritin

Demir vücutta ferritin ve hemosiderin olarak depo edilir. Diyetteki demir azalınca depolardaki demir salınır ve fonksiyonel bileşiklerin yapısı idame ettirilir. Total vücut demirinin % 65'i hemoglobinde, % 10'u myoglobinde, % 3'ü sitokrom, transferrin ve katalaz gibi enzimlerin yapısında ve % 22'si depo demiri olarak ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunur. Ferritin ve hemosiderin karaciğer, retiküloendotelial hücreler ve kemik iliği eritroid öncü hücrelerinde bulunur. Depo demirinin hemen hemen tamamı boşaldıktan sonra demir eksikliği anemisi gelişir. Demirin aşırı yüklenmesi sonucu hücre hasar olabilmesi için demir depolarının en az 20 kat artması gerekmektedir. Vücuttaki demir depoları, demir emilimi yetersizliğinde artarken, fazlalığında ise düşer. Eritropoezisin hızı arttığında demir emilimi yükselir. Emilim hızı, diyetteki demir içeriği ve mide-bağırsak salgılarının tabiatından da etkilenir. Diyetteki askorbik asit (vit C) demir ile eriyebilir kompleksler oluşturarak demir emilimini kolaylaştırır (61).

Ferritin, apoferritine Fe^{3+} bağlanmasıyla oluşan bir proteindir. Ferritin, H ve L sınıbitlerinden oluşan, holoferritin halinde iken 4500 atom ferrik demiri bağlayabilen bir demir depo proteindir. H ve L sınıbitlerinin yeri ve fonksiyonları farklıdır. Bu iki sınıbitin, farklı oranlarda oluşu, her dokunun ferritininin farklı olmasına neden olur. Ferritinin, ferooksidaz aktivitesi vardır ve ferröz demiri ferrik demir haline çevirir. Demir fazlalığında, ferritin lizozomlar tarafından alınır ve degrade edilerek hemosiderin denilen insolüble hale getirilir. Ferritinde depolanan ferrik demirin; küçük moleküler ağırlıklı şelatörlerce ayrılabilirdiği (sitrat, desferrioksamin) bu olayın ferritin degradasyonu ile oluştuğu ileri sürülmektedir. Ayrıca eritroid hücrelere sadece transferrinle demir verilirken, hepatositlerin ferritinden de demir aldığı ve membranlarında ferritin reseptörü olduğu gösterilmiştir. Ferritin ağır ve hafif (H ve L) zincirlerinin genleri tamamen klonlanmış, 11. ve 19. kromozomlarda olduğu gösterilmiştir. Kronik inflamatuvar hastalıklarda retiküloendotelial makrofajlardan demir salınımı azalır. Bunun nedeni ferritin sentezinin artmasıdır. Ayrıca IL-1 ve IL-6'nın da ferritin sentezini artırdığı gösterilmiştir (59).

TfR ve ferritin sentezi, hücre demir içeriğine göre değişir. Her iki proteine ait özgül, çevrime uğramamış mRNA dizgileri hücre demir düzeyindeki değişikliklere

duyarlı sitozolik bir proteinle etkileşir. Demir düzeyleri yüksek iken hücreler ferritin sentezlemek için depolanmış ferritin mRNA'sını kullanırlar ve transferrin mRNA'sı yıkılır. Demir düzeyleri düşük iken ise transferrin mRNA'sı kararlı hale geçer ve TfR sentezi artarken, ferritin mRNA'sı belirgin olarak etkin olmayan bir formda depolanır. Ferritin mRNA'sı içindeki, IRE adı verilen bir kısım, ferritin molekülünün sentezinin düzenlenmesini kontrol eder (59, 61).

Hücre içinde fonksiyonu olmayan demiri depolayan ve intrasellüler olarak detoksifiye eden ferritin bir kısmı da plazmada bulunur. Kabaca her mikrogram plazma ferritini 8 mg depo demiri ile koreledir. Ayrıca plazma ferritini cinsiyete ve yaşa göre de değişmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda, akut ve kronik karaciğer hastalıklarında, lösemi, hepatoma, meme kanseri gibi bazı kanserlerde, demir durumundan bağımsız olarak ferritin sentezinin artması, akut faz reaktanı olarak görülmesine neden olarak organizmanın demir durumunu göstermedeki değerini azaltmıştır. Ferritin enfeksiyonlarda akut faz reaktanı olarak ve malignitelerde organizmanın demir durumuna bağlı olmaksızın yüksek bulunması, demir eksikliği anemisi tanısında yeni arayışlar getirmiştir. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarda, ağırlıklı olarak sTfR'leri üzerinde durulmaktadır (59).

2.4.3. Gebelikte Hematolojik Değişiklikler

Gebelikte oluşan en belirgin hematolojik değişiklikler kan hacminde ve koagülasyon mekanizmasında meydana gelen değişikliklerdir (66). Gebelikte plazma fibrinojeni ve sedimentasyon hızı artar. Faktör VII, VIII, IX, X artışına bağlı olarak tromboembolizm riski 5 kat artar.

Gebelikte kan hacmi belirgin oranda yükselir. Terme yakın normal gebelerde kan hacminin gebelik öncesine göre % 40-45 oranında arttığı gözlenmiştir. Kan hacmindeki artış her kadında değişiktir. Bazı kadınlarda orta derecede artış olurken, bazı kadınlarda önceki kan hacminin iki katı kadar bir artış söz konusu olabilir. Gebelikte hipervoleminin gelişimi için fetüsün bulunması şart değildir. Bazı mol hidatiform vakalarında da kan volümü artışı gösterilmiştir (66-68). Ancak genel olarak, plazma hacmindeki bu artış fetüs ağırlığı ile orantılıdır ve çoğul gebeliklerde daha fazladır (69). Gebeliğin indüklediği hipervoleminin birçok önemli fonksiyonu vardır. Hipertrofiye uğramış olan gebe uterusun taleplerini karşılar, supin pozisyonda

ve ayakta fetüsü ve anneyi yetersiz venöz dönüşün etkilerine karşı korur ve anneyi doğum sırasında meydana gelen kan kaybının yan etkilerinden korur (67).

Maternal kan hacmi ilk trimesterde artmaya başlar ve en fazla artış ikinci trimesterde olur. Üçüncü trimesterde daha yavaş artarak gebeliğin son haftalarında plato çizer (67, 68, 70).

Normal bir gebeliğin seyri sırasında kan volümü % 47 ve eritrosit miktarı % 17 artar. Bunun sonucunda hemodilüsyon meydana gelir. Hemodilüsyon 22-34. haftalarda maksimum düzeye ulaşır (66, 71). Bu dilüsyonel anemi gebeliğin fizyolojik anemisi olarak kabul edilir. Hemogloblin (Hb), hematokrit (Hct) ve eritrosit sayısı (RBC) azalır. Ortalama eritrosit hacminde (MCV) ve ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonunda değişiklik gözlenmez. Normal bir gebelikte kemik iliğinde orta derecede eritroid hiperplazi vardır. Retikülosit miktarı ve genç eritrosit oranı artmıştır. Bunun esas nedeni 2-3 kat artan maternal eritropoetin düzeyidir. Eritropoetin düzeyindeki bu artış 23. gebelik haftasından sonra görülür. Eritrosit ömrü değişmemiştir. Maternal eritrosit difosfogliserat aktivitesi artmıştır. Bu durum maternal fizyolojik alkalozaya rağmen fetüse oksijen geçişini kolaylaştırır (66, 72).

Gebelik sırasındaki kan volüm değişikliklerinin regülasyonunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile kompetitif olarak çalışan atrial natriüretik peptid adı verilen ve atrial miyositlerden salınan alfa, beta ve delta olmak üzere üç ayrı formu izole edilmiş olan bir peptidin önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Normal gebelerde termde atrial natriüretik peptid ortalama % 47 artmaktadır. Doğumu izleyen ilk haftada artış % 150 olmaktadır. Bu mekanizma, postpartum diürez artışını açıklamaktadır (66).

2.4.4. Gebelikte Demir Metabolizması

Gebelikte demir gereksinimi yaklaşık olarak iki katına çıkar. Maternal eritrosit hacminde meydana gelen artış, kemik iliğinde eritropoez için 450 mg'lık ek bir ihtiyaç yaratır. Ayrıca 350 mg demir de plasenta üzerinden fetüse aktarılır. Doğum sırasında da kanamayla birlikte 250 mg demir kaybedilmektedir. Gebeliğin tümü için gereken bu ekstra 1000 mg demirin büyük kısmı gebeliğin son dönemlerinde kullanılır. Gebelikte, gebelik dışı dönemde gereken 1 mg/gün demir ihtiyacının üzerine 5-6 mg daha demir eklenmesini gerekir. Erişkin bir erkeğin demir depoları 500-1500 mg iken, erişkin bir kadının demir depoları ortalama 300-1000 mg

arasındadır. Hipermenoresi, polimenoresi olan ya da birden fazla gebelik yaşamış olan kadınlardaki demir depoları ise daha azdır. Diyetle alınan demir ve annenin demir depoları, gebelikteki artan ihtiyacı karşılamadığı zaman annede demir eksikliği meydana gelir.

Gebelikte oluşan hipervolemi ve hemodilüsyon, Hb konsantrasyonunu azaltır. Demir alımının arttırılması bu azalmaya engel olabilir. Institute of Medicine (IOM)'in önerisine göre anne adayları gebeliğin son iki trimesterinde maternal eritrosit volümünü ve fetal eritropoezi arttırabilmek amacıyla ortalama 1000 mg demire gereksinim duymaktadır. Demir desteği sağlanmadığında, gebelerin çoğunluğunda eritrosit volümünü arttırmak amacıyla 12-25. haftalar arasında demir depoları kullanılarak tüketilir. Maternal anemi ayrıca fetal demir depolarını da azaltır. Anemi, bebeğin gelişimi üzerinde olumsuz etkilere yol açar ve bu nedenle maternal anemi önlenmeli ve tedavi edilmelidir.

IOM, gebelikte demir eksikliği anemisinin kaçınmak için tüm gebelere ikinci ve üçüncü trimesterde 30 mg/gün elementer demir verilmesini önermiştir. Anemisi olan gebelere ise önerilen doz 60-120 mg/gün olmaktadır.

Gebelikteki anemi riski, 1. ve 3. trimesterlerde Hb<11 g, Hct<% 33 olmak, 2. trimesterde Hb<10.5 g, Hct<% 32 olmak şeklinde tanımlanmıştır (73).

Terapötik dozlarda demir alan kadınların diyetine 15 mg çinko ve 2 mg bakır da eklenmelidir. Çünkü terapötik olarak alınan demir, çinko ve bakır emilimini bozmaktadır.

Demir gereksinimi gebeliğin ilk 16 haftasında hafif bir artış gösterdiğinden dolayı ilk dört ayda demir desteği vermeye gerek yoktur. Ayrıca, 1. trimesterde verilen demir tedavisi gebelik bulantı ve kusmalarını şiddetlendirici etkiye sahiptir.

Normal gebelerde 22-24. haftalarda bakılan Hb'nin 11 gr altında olması durumunda profilaktik olarak demir preparatı kullanılabilir. Ayrıca diyetle demirden zengin besinlerin (tavuk, balık, yapraklı sebzeler, tam tahıllı ekmek, zenginleştirilmiş ekmek ve yulaf) tüketimi önerilmeli, hayvansal proteinin ve askorbik asid ilavesinin demir emilimini arttıracığı belirtilmelidir. Öğünlerden hemen sonra çay ve kahve içilmemelidir. Kalsiyum ve magnezyum tuzlarının fazla tüketimi de demir emilimini azaltır (73).

2.4.5. Demirin Fetüse Taşınması

İntervillöz alandaki maternal kandan, fetüse demir geçişi, plasenta aracılığıyla olmaktadır. Bu geçiş konsantrasyon gradyentinin tersine gerçekleşen bir olaydır. Anne ve fetüsün demir metabolizmalarının kontrolü, birbirinden bağımsız sistemler tarafından düzenlenmektedir (74).

Plasentadaki demir transportu enterositlerdeki mekanizma ile benzerdir. Demir, fetüse sito ve sinsisyotrofoblast hücre tabakasından birçok demir taşıyıcı molekül aracılığı ile aktif transportla geçer. İki adet ferrik (Fe^{+3}) demir atomu maternal Tf'e bağlanır. Tf- Fe^{+3} kompleksi, sinsisyotrofoblast mikrovilluslarında bulunan ve sinsisyotrofoblastlar tarafından yapılan, plazma membranının apikalindeki TfR'ne bağlanır. Bağlanma sonrası Fe-Tf-TfR kompleksi bütün olarak endositozla sinsisyotrofoblastların içine alınır ve burada transferrin demirini sitozole bırakır. Reseptöre bağlı transferrin tekrar hücre yüzeyine döner, apotransferrinini kaybeder ve başka bir diferrik transferrini bağlar.

Demirin trofoblast sitoplazmasından fetal dolaşıma geçişi hala net değildir. Bununla birlikte sinsisyotrofoblastın bazal membranında yerleşen ferroportin bu görevi yapıyor olabilir. Alternatif olarak bazal membranda yerleşmiş olan fetal apoTf/TfR sitoplazmik havuzdan demiri endositozla alıyor olabilir. Fetal dolaşıma geçen demir hemen kullanılır ya da depo edilir (75).

Üçüncü trimesterin herhangi bir zamanında doğan infantın toplam vücut demiri yaklaşık 75 mg/kg'dır. Term bir infantta toplam vücut demirinin üçte ikisi üçüncü trimesterde alınır.

Yenidoğanın toplam vücut demirinin % 65-80'i eritrositlerdeki Hb'inde bulunur. Geriye kalan demir, demir içeren miyoglobin ve sitokrom gibi proteinler ve depo demiri arasında dağılır (75-76).

Yenidoğanda serum demir konsantrasyonu erişkinden daha yüksek iken, Tf seviyesi ise erişkinden daha düşüktür. Yenidoğanın serum ferritin seviyesi erişkinden 5 kat, eritrosit ferritin seviyesi ise 20 kat daha yüksektir.

Yenidoğanın total eritrosit kütlesi, vücut ağırlığına oranla daha yüksektir. Doğumda demir rezervinin çoğunu eritrositlerin içindeki ferritin oluşturur. Bebeğin gelişiminin erken dönemlerinde eritrositlerin içinde yer alan ferritin rezervleri kullanılır (77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Plasenta Örneklerinin Toplanması

Hasta popülasyonu, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Departmanına başvuran gebe kadınlardan oluşmuştur. Araştırmanın insan materyali, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 06.12.2007, No:120).

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmada 20 adet preeklampsi ve 10 adet normal gebelik plasentasını incelendi. Preeklampsi ve kontrol grubu, 36 hafta ve üzerindeki gebelerden oluşturuldu. Preeklampsi ve kontrol grubunda, yaş aralığı 15-40 olan, primipar ya da multipar, normal spontan vajinal yolla (NSVYD) ya da sezeryan (C/S) ile doğum yapan, hemoglobinleri 11gr/dl üzerinde olan, sistemik hastalığı olmayan, gebelikleri süresince maternal anemi tanısı almamış ve gebeliklerinin herhangi bir döneminde, en az dört hafta süre ile demir preparatı kullanmamış gebeler çalışmaya dahil edildi. İkiz gebelik olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen her hastaya Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF), (Bkz. Ek 1) imzalatıldı. Hastalara ait bilgiler, her hasta için ayrı olarak düzenlenen Hasta Değerlendirme Formuna kaydedildi (Bkz. Ek 2).

Preeklampsi grubunun belirlenmesinde kan basıncı ve proteinüri değerleri esas alındı. Daha önce hipertansiyonu olmadığı halde, üç farklı ölçüm sonucunda kan basınçları yüksek saptanan gebeler gözlem altına alındı. Bu ölçümlerde 6 saat içinde, en az iki ölçümde kan basıncı değerleri, sistolik ≥ 140 mm/Hg ve/veya diastolik ≥ 90 mm/Hg olan ve proteinürisi stik ile 1+ saptanan gebelere preeklampsi tanısı kondu. Preeklampsi grubunda ACOG kriterlerine göre ağır preeklampsi olgusu bulunmuyordu.

Preeklampsi ve kontrol gruplarında, doğumdan önce, annelerin venöz kanlarında, transferrin, ferritin, serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ile hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), platelet (PLT), beyaz küre (WBC) ve kırmızı küre (RBC) değerleri çalışıldı. Ferritin değerleri Modular Analytics E170 cihazında, Transferrin değerleri nefelometrik olarak Beckman-coulter cihazında DÜTF Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Maternal Serum Demiri, Total Demir Bağlama Kapasitesi ve 24 saatlik idrarda protein değerleri Abbott Laboratoires,

Architect C16000 cihazında, Hb, Hct, WBC ve RBC değerleri Abbott Laboratoires, CELL-DYN 3700, Abbott Diagnostics Division cihazında DÜTF Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

3.3. Doku Temini ve Hazırlanması

Plasentalar, doğumdan hemen sonra %10'luk nötral formalin içine konularak, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD Laboratuvarına nakledildi. Plasentanın maternal ve fetal yüzeyleri makroskopik olarak incelendi. Plasentanın anatomik, histolojik ve fizyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak, fetal ve maternal yüzlerinden, maternal plasenta santral kesit (MS), maternal plasenta periferik kesit (MP), fetal plasenta santral kesit (FS) ve fetal plasenta periferik kesit (FP) olmak üzere dört farklı bölgeden yaklaşık 1x1 cm'lik doku örneği alındı. Santral örnekleme, plasental diskin merkezi baz alınarak, plasental diskin merkezinden 3 cm uzaklıktan yapıldı. Periferik örnekleme ise plasental diskin kenarından 2 cm içeriden alınarak yapıldı.

3.4. Bloklama ve Kesit Alma

Alınan plasenta doku örnekleri, %10 nötral formalinde 24 saat fiske edildi. Fikse olan dokular akar su altında yıkandı. Dehidratasyon için %70, 90, 96'lık yükselen alkol serilerinden geçirilerek, 2x45 dk xylolde bekletilen dokular, etüvde 60 °C'de 2x45 dk parafin emdirme aşamalarından sonra parafine gömülerek bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan, rotari mikrotom (LEICA RM 2265) ile 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. İmmünohistokimya yapılacak olan kesitler silianize lamalar üzerine alındı.

3.5. Rutin Işık Mikroskopik Gözlemler

Alınan kesitler ilk olarak Hematoksilen-Eozin (HE) ve Masson Trikrom ile boyanarak, BH-2 Olympus ışık mikroskopunda incelendi.

3.5.1. Plasentadaki Demir Depolanmasının Değerlendirilmesi: Prusya Mavisi Boyaması

Plasentadaki demir depolanmasını görebilmek için preeklampsi ve kontrol grubundaki kesitler prusya mavisi (Bio Optica, 04-180807, Perl Method for ferric iron) ile boyandı. Kesitler, Olympus BH-2 ışık mikroskopunda incelendi. Prusya mavisi ile boyanmayı, demir depolarını değerlendirmek için MS, MP, FS ve FP gruplara ait kesitlerden en az 5 tanesi rastgele seçildi, her kesitte 100 villus sayıldı.

Sinsityal tabakada, subtrofoblastik alanda, villus stromasında ve /veya Hofbauer hücrelerinde boyanma varlığı pozitif olarak değerlendirildi. Hazırlanan preparatlar Olympus BH-2 fotomikroskopunda incelenerek mikrografları alındı.

3.6. İmmünohistokimyasal Gözlemler

3.6.1. Plasentadaki Ferritini Göstermek İçin İmmünoperoksidaz Tekniği Protokolü

1. İmmünohistokimyasal boyama için hazırlanan parafin kesitler 58 °C'de etüvde bir gece bekletildi.
 2. Xylen içinde 2x10 dk deparafinize edildi.
 3. % 90, 80, 70, 60'luk etanolde 5'er dk dehidrate edildi.
 4. Distile suda 10 dk yıkandı.
 5. Antijen retrieval için pH:6.0 citrate buffer içinde, mikrodalgada 700 watt'ta 3x5 dk ışınılandı.
 6. Kesitlerin sınırları sitomation pen (Dako, Denmark) ile belirlendi.
 7. PBS ile yıkanan kesitlere % 3'lük H₂O₂ solüsyonunda 15 dk endojen peroksidaz blokajı uygulandı.
 8. PBS'de yıkanan kesitlere 5 dk süre ile protein blokajı yapıldı.
 9. Kesitler, ferritin primer antikoru (GeneTex, Inc. GTX82954, Ferritin antibody, Rabbit anti-mouse) ile 1:150 dilüsyonda kapalı nemli kutuda 1 saat inkübe edildi.
 10. PBS ile yıkanan kesitlere Biotinylated Goat Anti-Polyvalent sekonder antikor (ScyTec Laboratoires) uygulandı ve 20 dk inkübe edildi.
 11. PBS'de yıkanan kesitlere Streptavidin Peroksidaz (ScyTec Laboratoires, SensiTek HRP) uygulandı ve 20 dk inkübe edildi.
 12. PBS'de yıkanan kesitlere kromojen olarak diaminobenzidin (DAB, ScyTec Laboratoires, ACK125) uygulandı.
 13. PBS ile yıkanan kesitlere Mayer hematoksilen ile zıt boyama yapıldı.
 14. Musluk suyu altında yıkanan kesitler %70, 80, 95, 100'lük etanol serilerinden geçirilerek entelan ile kapatıldı.
- Negatif kontrollerde primer antikor basamağı atlanarak, diğer tüm aşamalar uygulandı.

İmmün boyama yapılan plasenta kesitleri, Olympus BH-2 ışık mikroskopunda incelendi. Ferritin immünreaktivitesini değerlendirmek için MS, MP, FS ve FP gruplara ait kesitlerden en az 5 tanesi rastgele seçildi, her kesitte 100 villus sayıldı.

Sinsityal tabakada, subtrofoblastik alanda, villus stromasında ve/veya Hofbauer hücrelerinde boyanma varlığı, ferritin immünreaktivitesi pozitif olarak değerlendirildi. Hazırlanan kesitler Olympus BH-2 fotomikroskop ile görüntüledi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar için The Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 14.0 bilgisayar programı kullanıldı.

Preeklampsi ve normal gebelik grubundaki demografik veriler ve klinik bulgular ile preeklampsi ve normal gebelik maternal kan değerleri istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Prusya mavisini ile boyanan ve immünoperoksidaz yöntemi ile ferritin immünohistokimyası uygulanan, preeklampsi ve normal gebelik plasentadaki villus tutulum yüzdelerinin gruplar arasındaki anlamlılığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi (78).

Değerler, "ortalama \pm standart sapma" olarak gösterildi. Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmamızda, anne yaşı, gravida, parite, primiparite, düşük sayısı, yaşayan çocuk sayısı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, doğum şekli, bebeğin cinsiyeti, YD boyu ve perinatal mortalite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

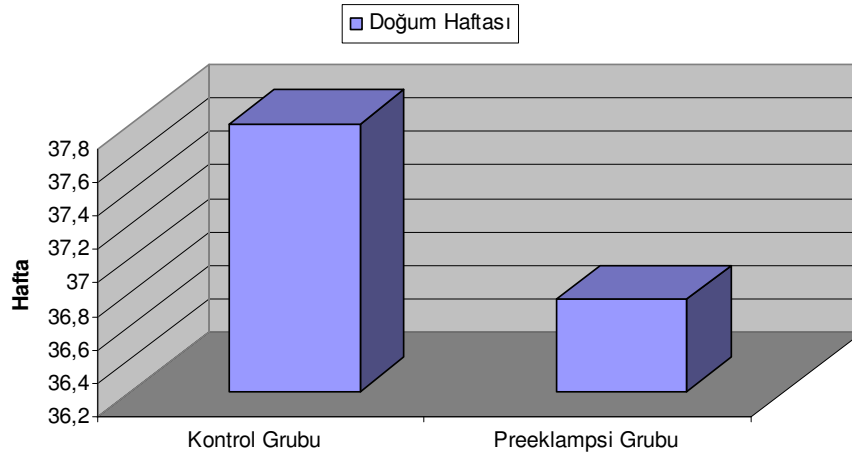
	Preeklampsi Grubu n=20		Kontrol Grubu n=10		Test ist. P
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Yaş	30,40	5,825	29,10	6,822	z: 0,729 p: 0,475
Gravida	4,400	3,067	4,000	1,825	z: 0,111 p: 0,914
Parite	4,150	3,082	3,400	1,712	z: 0,268 p: 0,812
Primiparite	0,300	0,470	0,200	0,421	z: 0,574 p: 0,681
Düşük Sayısı	0,250	0,550	0,200	0,421	z: 0,063 p: 0,983
Yaşayan Çocuk	3,400	2,623	3,400	1,712	z: 0,471 p: 0,650
Doğum Haftası	36,75	0,850	37,80	1,032	z: 2,533 p: 0,015*
APGAR 1. dk	5,900	1,713	6,100	0,421	z: 0,097 p: 0,948
APGAR 5. dk	7,600	1,875	8,100	0,875	z: 1,050 p: 0,422
Sistolik TA	148,7	7,587	110,0	11,54	z: 4,463 p: 0,000*
Diastolik TA	97,25	5,946	71,00	7,378	z: 4,462 p: 0,000*
YD Ağırlığı	2935	342,6	3302	197,8	z: 3,022 p: 0,002*
YD Boyu	49,70	1,128	50,40	0,843	z: 1,511 p: 0,155

z: Mann Whitney U test, *: $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grupta da, fetal ve plasental anomali gözlenmedi.

Doğum haftası, sistolik / diastolik kan basıncı ve YD ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 1).

Doğum haftası, kontrol grubunda 37.80 ± 1.032 , preeklampsi grubunda 36.75 ± 0.850 olarak saptandı, gruplar arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Grafik 1'de gruplara ait doğum haftaları görülmektedir.

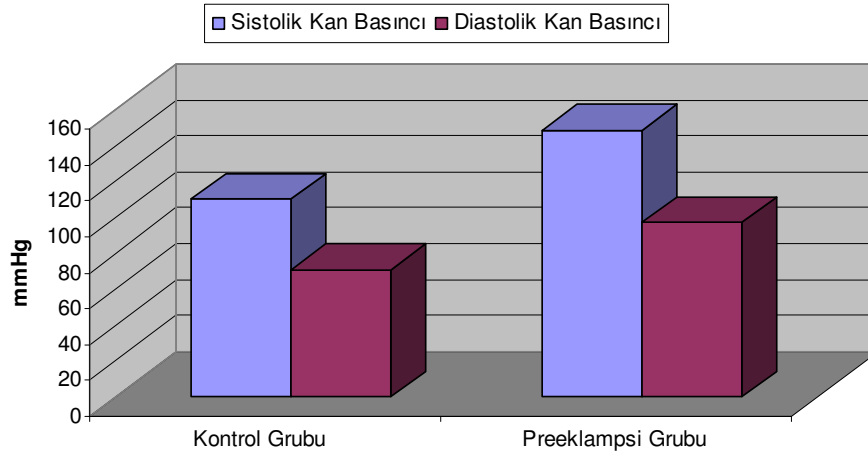


Grafik 1: Olguların doğum haftasını gösteren histogram.

Sistolik kan basıncı, kontrol grubunda 110.0 ± 11.54 , preeklampsi grubunda 148.7 ± 7.587 olarak saptandı, gruplar arasında sistolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$).

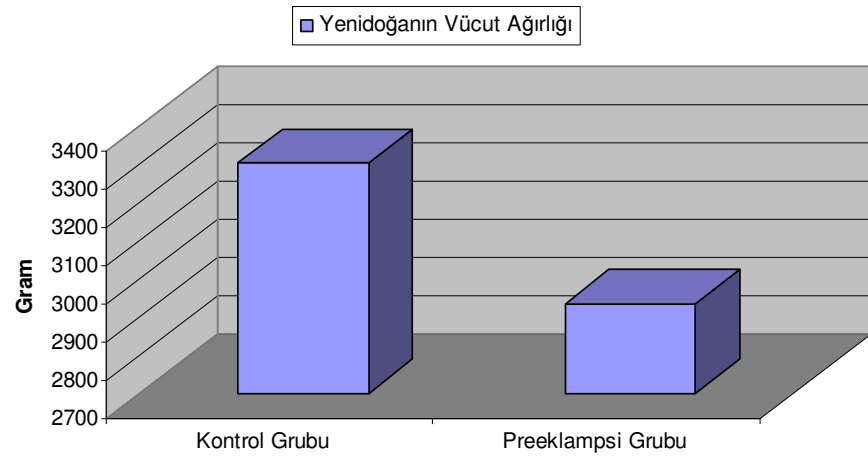
Diastolik kan basıncı, kontrol grubunda 71.00 ± 7.378 iken preeklampsi grubunda 97.25 ± 5.946 olarak saptandı ve gruplar arasında diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$).

Grupların sistolik ve diastolik kan basınçları grafik 2’de izlenmektedir.



Grafik 2: Olguların sistolik ve diastolik kan basınçları.

YD vücut ağırlığı, kontrol grubunda 3302 ± 197.8 , preeklampsi grubunda 2935 ± 342.6 gr olarak saptandı, gruplar arasında YD vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Bu durum grafik 3’te görülmektedir.



Grafik 3: Yenidoğanın vücut ağırlığı.

4.2. Maternal Kan Bulguları

Preeklampsi ve kontrol grubunda, maternal kanda bakılan; Hb, Hct, WBC, RBC ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Transferrin (Tf), ferritin ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken ($p<0.05$), serum demiri (SD) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda Tf ve TDBK değerleri preeklampsi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken; preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunan tek hematolojik parametre, ferritin olarak tespit edildi. Olguların kan değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Maternal kan değerleri tablosu.

	Preeklampsi Grubu n=20		Kontrol Grubu n=10		Test ist. p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Transferrin	284,4	62,12	402,7	68,51	z: 3,345 p: 0,000*
Ferritin	330,0	751,2	55,60	20,66	z: 2,975 p:0,002*
SD	81,20	46,44	67,70	26,87	z: 0,727 p: 0,475
TDBK	292,2	88,09	412,0	73,30	z: 3,129 p: 0,001*
PLT	228,8	77,84	289,6	86,61	z: 1,918 p: 0,055
Hb	11,75	0,786	11,90	0,875	z: 0,448 p: 0,681
Hct	35,30	4,910	35,40	2,412	z: 0,178 p: 0,880
WBC	10,15	2,213	10,30	1,584	z: 0,022 p: 0,983
RBC	4,575	0,541	4,710	0,615	z: 0,584 p: 0,588

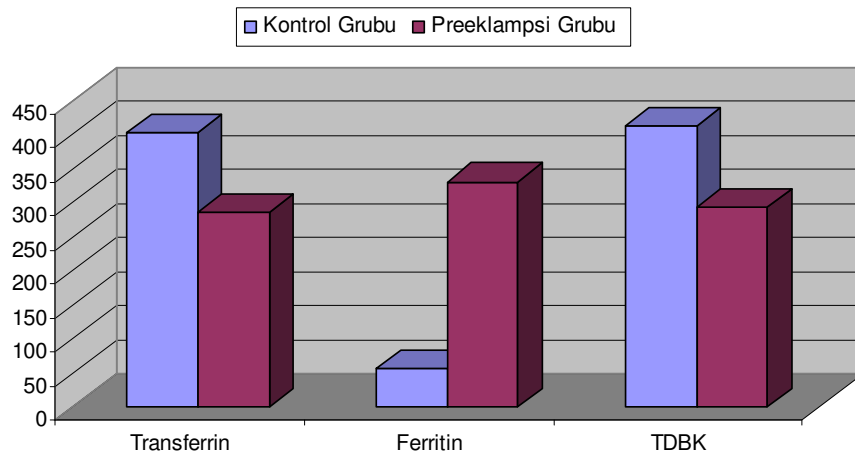
z: Mann Whitney U test, *: $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Tf, kontrol grubunda 402.7 ± 68.51 , preeklampsi grubunda 284.4 ± 62.12 olarak saptandı, gruplar arasında Tf değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$).

Ferritin, kontrol grubunda 55.60 ± 20.66 , preeklampsi grubunda 330.0 ± 751.2 olarak saptandı, gruplar arasında ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$).

TDBK, kontrol grubunda 412.0 ± 73.30 , preeklampsi grubunda 292.2 ± 88.09 olarak saptandı, gruplar arasında TDBK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$).

Grupların transferrin, ferritin ve TDBK değerleri grafik 4'te izlenmektedir.



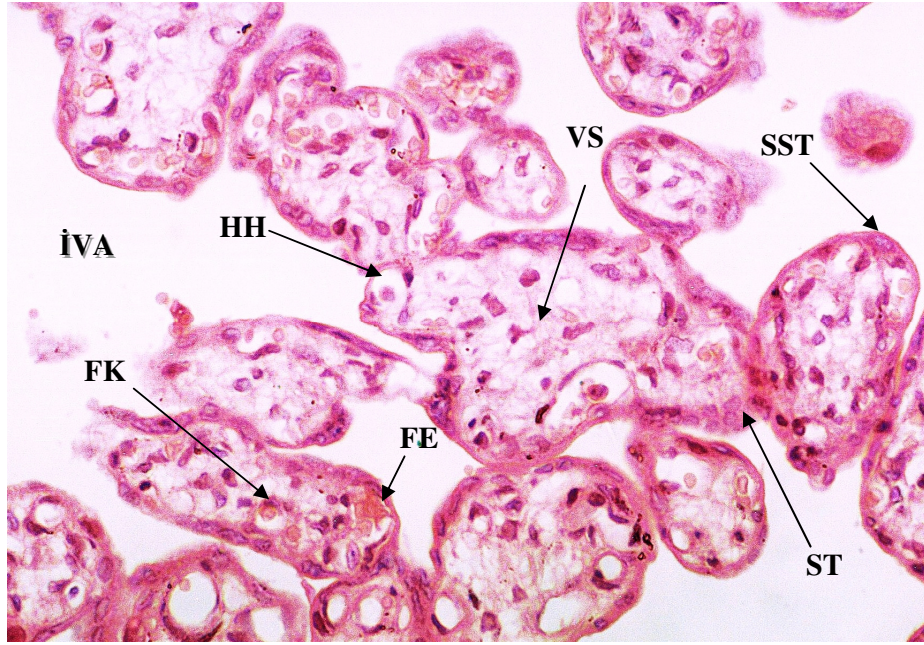
Grafik 4: Transferrin, Ferritin, TDBK değerlerini gösteren histogram.

4.3. Rutin Işık Mikroskopik Bulgular

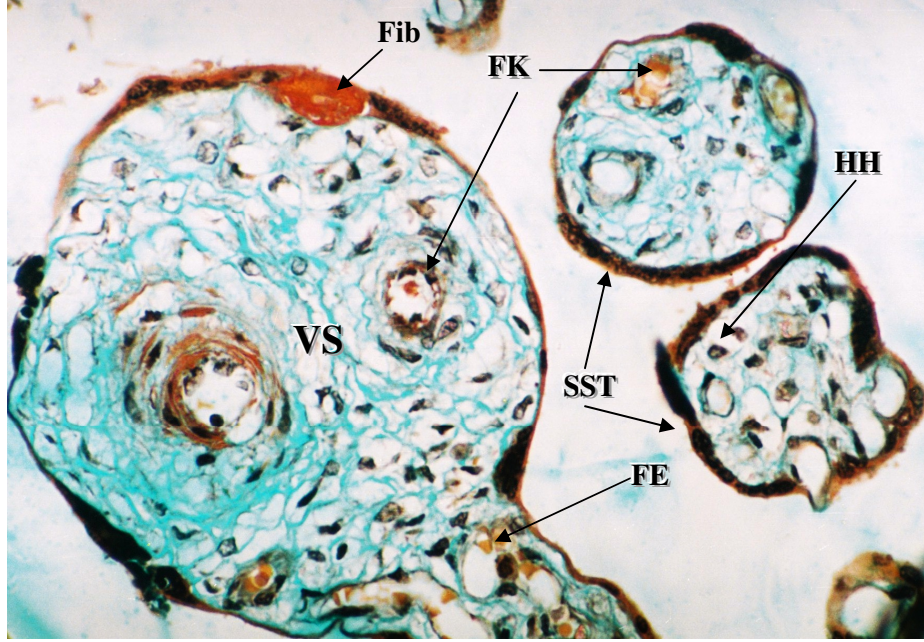
H-E ve Masson Trikrom boyama tekniği uygulanan kontrol ve preeklampsi grubu plasenta örnekleri ışık mikroskopik olarak incelendi (Şekil 1-4).

4.3.1. Kontrol Grubu H-E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları

Kontrol grubu plasentalarının histolojik olarak incelenmesinde villus trofoblastik tabakası, villus stroması, fetal vasküler yapılar normal görünümde izlendi. Bazı kesitlerde sitotrofoblastlar varlığını sürdürürken, fetal kapillerler sinsityotrofoblastik tabakaya yakın yerleşim göstermekteydi. Villus stromasında Hofbauer hücreleri net olarak izlendi (Şekil 1-2).



Şekil 1: Kontrol grubu plasenta görünümü. Terminal villusların enine kesitleri, sinsityotrofoblastlar (SST), sitotrofoblastlar (ST), villus stroması (VS), stromadaki Hofbauer hücreleri (HH), fetal kapillerler (FK), fetal eritrositler (FE) ve intervillöz aralık (İVA) izlenmektedir (H-E, Orijinal Büyütme X 160).

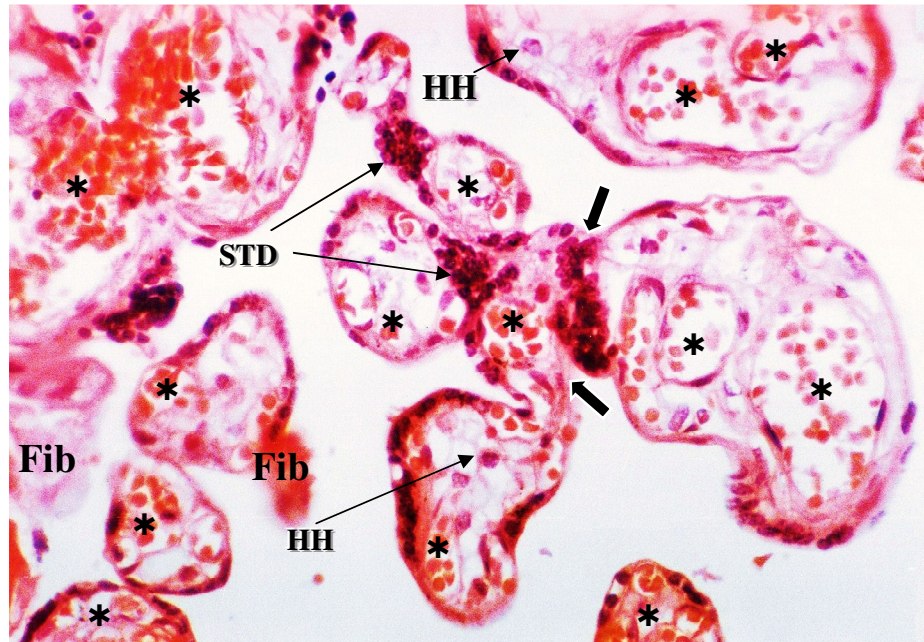


Şekil 2: Kontrol grubu plasenta görünümü. Enine kesilmiş terminal villusların histolojik görünümü izlenmektedir. Sinsityotroblastlar (SST), villus stroması (VS), Hofbauer hücreleri (HH), fetal kapillerler (FK), fetal eritrositler (FE) ve fokal fibrinoid (Fib) normal bir düzende gözleniyor (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160).

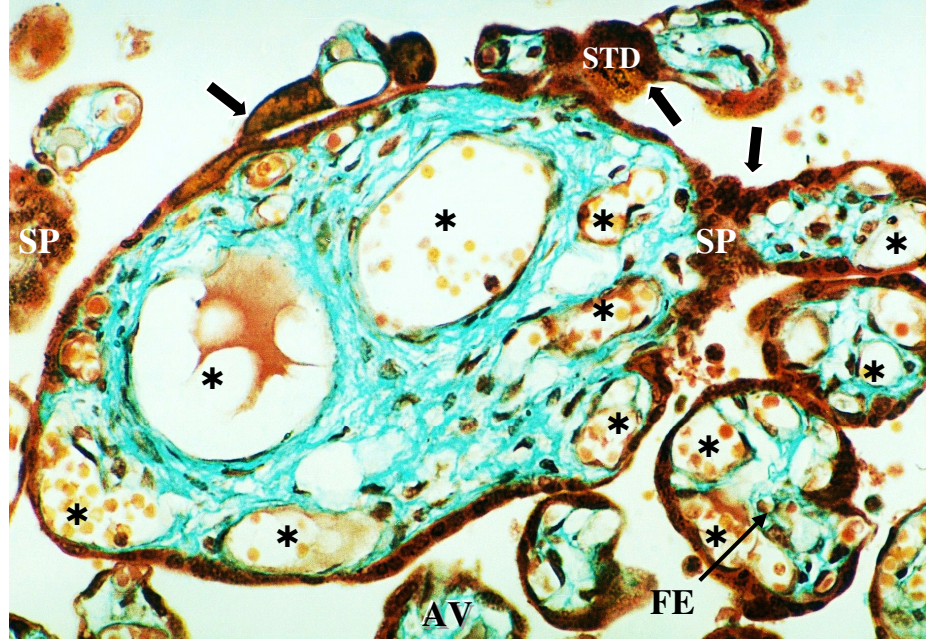
4.3.2. Preeklampsi Grubu H-E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları

Preeklampsi grubu plasentaların incelenmesinde en sık görülen bulgular; villuslarda sinsityal düğüm artışı, sitotrofoblast proliferasyonu, fetal kapiller sayı ve volümünde artış ile fibrinoid birikim artışı olarak tespit edildi (Şekil 3).

Villuslardaki sinsityotrofoblast tabakasının devamlılığının bozulduğu, bu alanlarda sitotrofoblastik proliferasyon görüldü (Şekil 4). Sinsityal düğümler ve villuslar arası köprüleşmelerle, preeklampsili plasentalarda labirent benzeri görünüm mevcuttu. Fetal kapillerlerin sayı ve volümündeki artma sonucunda villus stroma bileşenlerinde azaldığı tespit edildi (Şekil 3-4). Fetal kapillerlerin bir kısmında, kapiller duvar harabiyeti ve villus stromasında fetal eritrositler izlendi (Şekil 4). Intervillöz ve perivillöz alanlarda fibrinoid birikimlerin arttığı gözlemlendi (Şekil 3-4). Hipoksi sonucunda gelişen atrofik villuslarda, stromal fibrozis ve fetal kapiller yatakta azalma vardı (Şekil 4).



Şekil 3: Preeklampsi plasenta görünümü. Genel olarak villuslarda sinsityal düğüm artışı (STD), köprüleşmeler (oklar), fetal kapiller sayı ve volümünde artış (yıldızlar), Hofbauer hücreleri (HH) ve fibrinoid (Fib) artışı izlenmektedir (H-E, Orijinal Büyütme X 160).



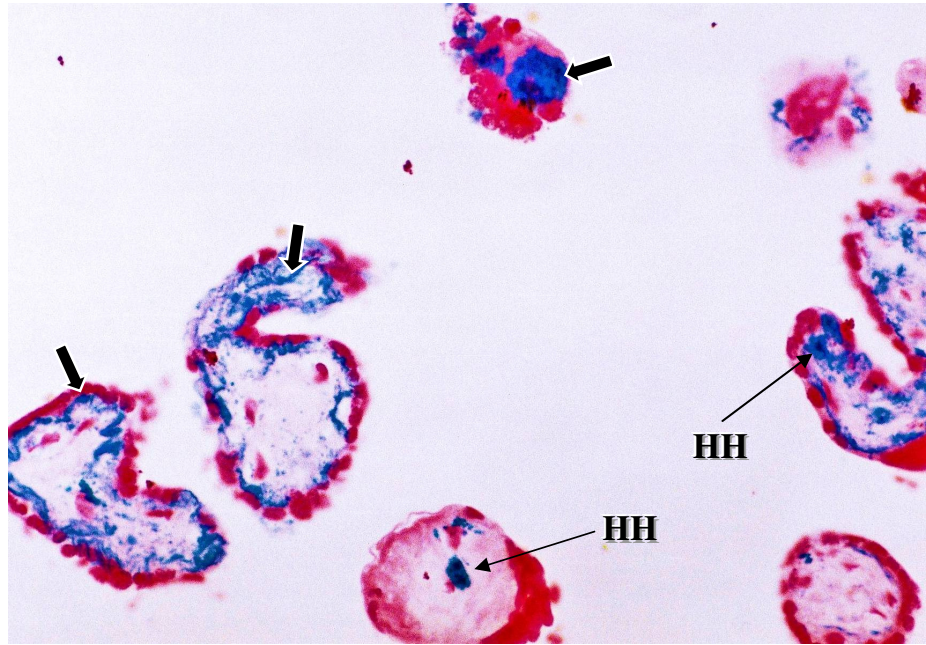
Şekil 4: Preeklamptik plasenta görünümü. Terminal villuslarda dikkat çekici anormal yapısal değişiklikler gözleniyor. Sitotrofoblast proliferasyonu (SP), sinsityal düğüm artışı (STD), köprüleşmeler (kalın oklar), fetal kapiller sayı ve volümündeki artış (yıldızlar), kapiller dışı fetal eritrositler (FE) ve atrofik villuslar (AV) izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160).

4.4. Plasental Demir Birikiminin Prusya Mavisi ile Değerlendirilmesi

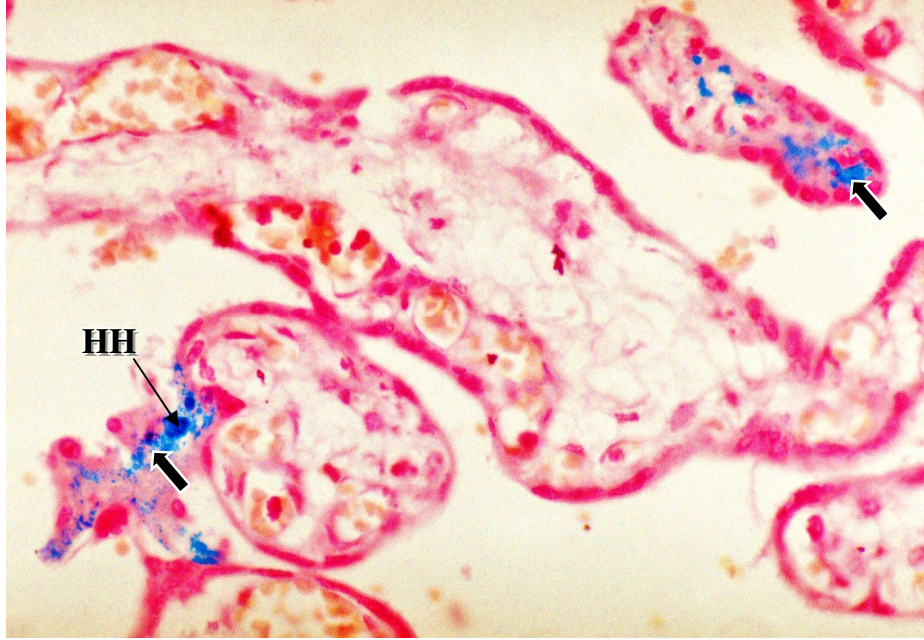
Plasenta demir depolarını değerlendirmek için kesitler Prusya mavisi ile boyandı. Preeklampsi ve kontrol grubu plasentaların MS, MP, FS ve FP gruplarına ait kesitlerden en az 5 tanesi rastgele seçildi ve her kesitte 100 villus sayıldı. Sinsityal tabakada, subtrofoblastik alanda, villus stromasında ve Hofbauer hücrelerinde boyanma varlığı pozitif olarak değerlendirildi.

4.4.1. Kontrol Grubu Plasental Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

Kontrol grubu plasentalardaki demir birikimleri, parlak mavi renkte, granüler ya da lineer depolanmalar şeklinde izlendi. MS, MP, FS ve FP kesitlerde farklı oranlarda boyanma izlendi. En fazla boyanma MS kesitlerde izlenirken (Şekil 5), en az boyanma FP kesitlerde görüldü (Şekil 6).



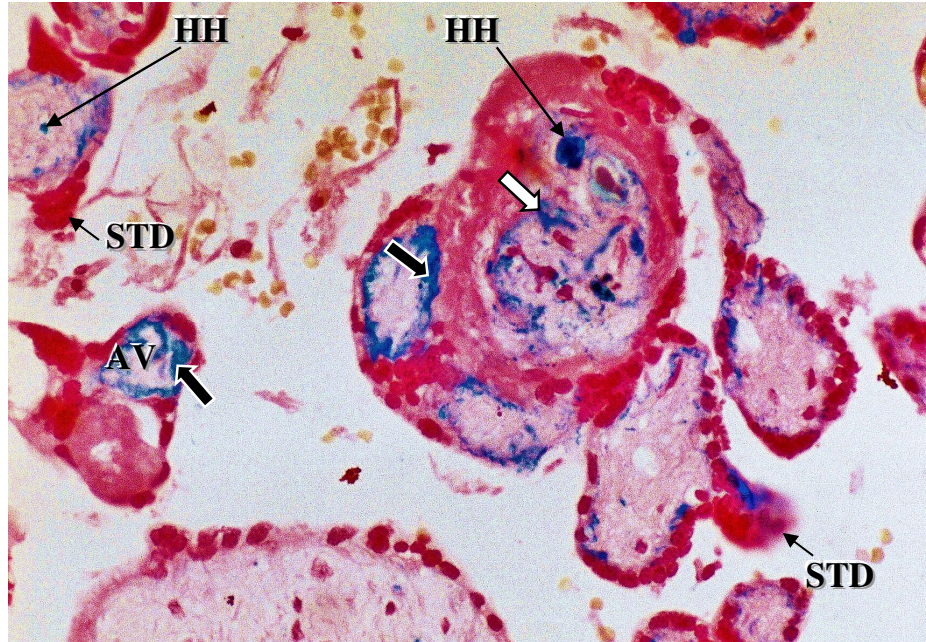
Şekil 5: Kontrol plasenta maternal santral kesiti. Demir birikimleri subtrofoblastik alanda granüler, lineer (kalın oklar) ve Hofbauer hücrelerinde parlak mavi renkte izlenmektedir. HH: Hofbauer Hücresi, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160).



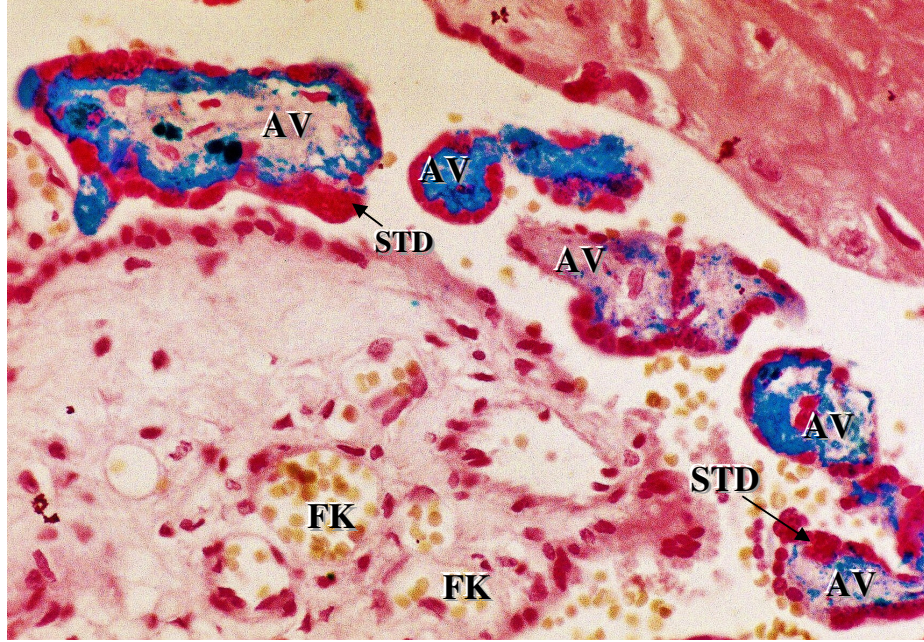
Şekil 6: Kontrol plasenta fetal periferik kesiti. Normal villuslarda demir birikimleri subtrofoblastik alanda granüler, lineer (kalın oklar) ve Hofbauer hücrelerinde parlak mavi renkte gözleniyor. HH: Hofbauer Hücresi, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160).

4.4.2. Preeklampsi Grubu Plasental Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

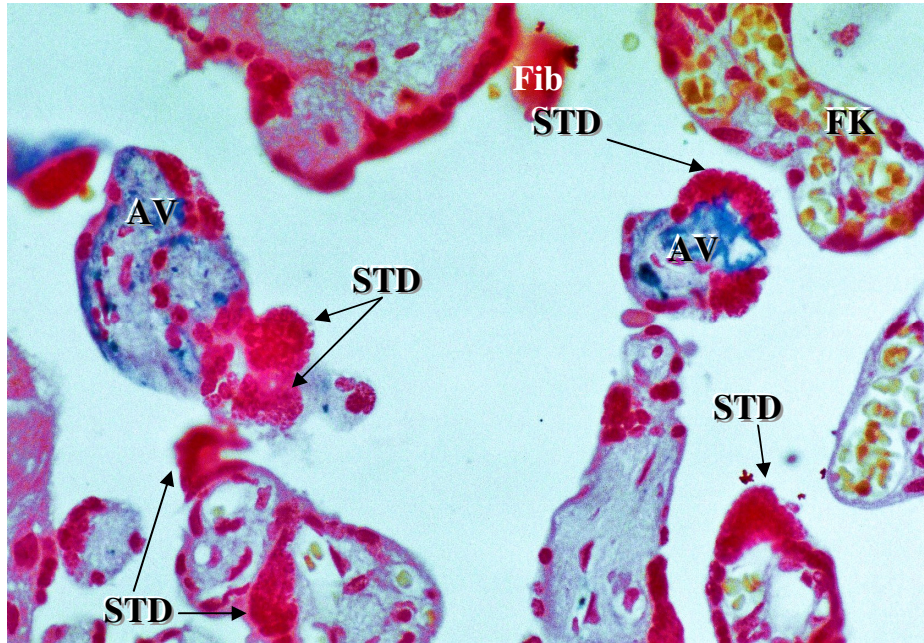
Preeklampsik plasenta örneklerinde demir depolanması kontrol grubuna benzer şekilde, genellikle subtrofoblastik alanda granüler, lineer ve Hofbauer hücre sitoplazmalarında parlak mavi birikimler olarak izlendi. Preeklampsi grubunda plasenta doku örnekleri içinde Prusya Mavisi ile boyanma en fazla olarak FS kesitlerde izlendi (Şekil 7). Prusya mavisi ile kuvvetli boyanan villuslarda sinsityal düğümlerin varlığı ve demir birikimlerinin sinsityal düğümlerle yakın komşuluğu dikkat çekici bir bulguydu. Genel olarak preeklampsili plasenta örneklerinde villuslarda fetal kapiller artışı olmasına rağmen, Prusya mavisi ile boyanmanın fazla olduğu villuslarda fetal kapillerlerde azalma varlığı önemli bir bulgu olarak tespit edildi. Fetal kapillerlerde azalmayla birlikte stromal fibrozis izlenen atrofik villuslarda ve sinsityal düğüm teşekkül etmiş olan villuslarda demir birikimindeki artışa bağlı olarak, Prusya Mavisi ile kuvvetli boyanma olduğu görüldü (Şekil 8-10).



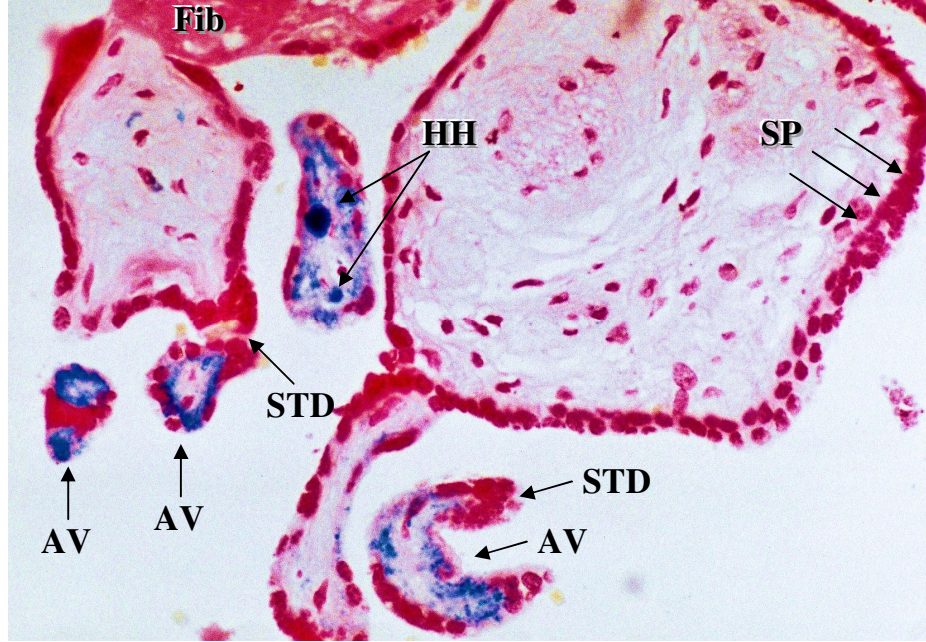
Şekil 7: Preeklampsik plasenta fetal santral kesiti. Anormal villusların subtrofoblastik alanında (siyah, kalın oklar), Hofbauer hücrelerinde ve villus stromasında (beyaz ok) parlak mavi renkte izlenen demir birikimleri. AV: Atrofik villus, HH: Hofbauer Hücresi, STD: Sinsityal düğüm, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 8: Preeklamptik plasenta fetal periferik kesiti. Sinsityal düğümlerin yakınında ve atrofik villuslarda kuvvetli boyanma izlenmektedir. AV: Atrofik Villus, FK: Fetal Kapiller, STD: Sinsityal Düğüm, (Prusya Mavisı, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 9: Preeklamptik plasenta maternal santral kesiti. Sinsityal düğümlerin yakınında ve atrofik villuslarda demir birikimleri izlenmektedir. AV: Atrofik Villus, Fib: Fibrinoid, FK: Fetal Kapiller, STD: Sinsityal Düğüm, (Prusya Mavisı, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 10: Preeklamptik plasenta maternal periferik kesiti. Sinsityal düğümlerin yakınında, atrofik villuslarda ve Hofbauer Hücrelerinin demir birikiminde belirgin bir artış izlenmektedir. AV: Atrofik Villus, Fib: Fibrinoid, HH: Hofbauer Hücresi, STD: Sinsityal Dügüm, SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, (Prusya Mavisi, Orijinal Büyütme X 160).

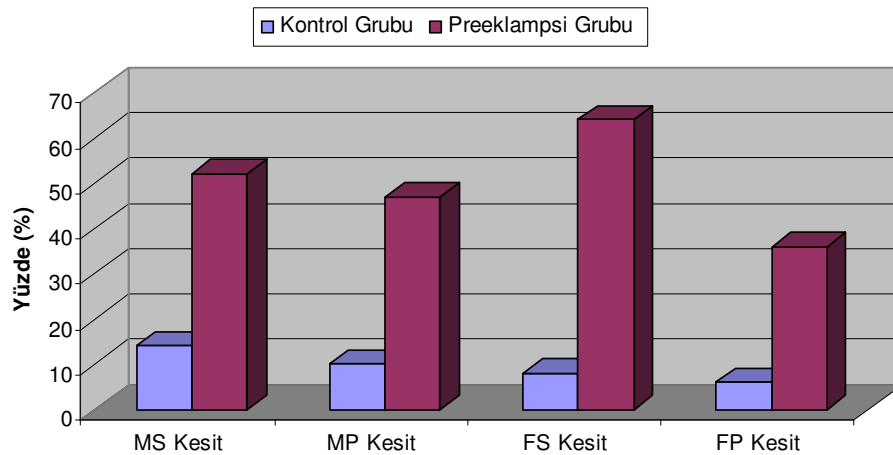
4.4.3. Plasental Demir Birikimi Prusya Mavisi Bulgularının İstatistiksel Analizi

Prusya mavisi ile boyanan villus tutulum yüzdeleri açısından, gruplar arasında, MS, MP, FS ve FP kesitlerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Olguların villus tutulum yüzdesi tablo 3, tutulum değerleri grafik 5'te görülmektedir.

Tablo 3. Prusya mavisi ile boyanan villus tutulumu ortalama değerleri.

	Preeklampsi Grubu n=20		Kontrol Grubu n=10		Test ist. p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
MS Kesit	52,00	6,943	14,00	3,829	z: 4,400 p: 0,000*
MP Kesit	46,95	6,613	10,00	2,582	z: 4,401 p:0,000*
FS Kesit	64,00	6,299	8,000	2,449	z: 4,402 p: 0,000*
FP Kesit	36,00	8,104	6,000	2,943	z: 4,401 p: 0,000*

z: Mann Whitney U test, *: $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 5: Prusya mavisi ile boyanan villus yüzdelerini gösteren histogram.

4.5. İmmünohistokimyasal Bulgular

Ferritin immünreaktivitesini değerlendirmek için preeklampsi ve kontrol grubu plasentaların MS, MP, FS ve FP alt gruplarına ait kesitlerden en az 5 tanesi rastgele seçilerek, her kesitte 100 villus sayıldı. Villus trofoblast tabakasında, subtrofoblastik alanda, villus stromasında ve Hofbauer hücrelerinde boyanma varlığı, pozitif olarak değerlendirildi.

4.5.1. Kontrol Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları

Plasentaların MS, MP, FS ve FP olmak üzere, her kesitinde ferritin immünreaktivitesi gösterildi. Ferritin birikimleri, plasentanın maternal ve fetal yüzünün tüm tabakalarında homojen bir dağılım göstermekteydi.

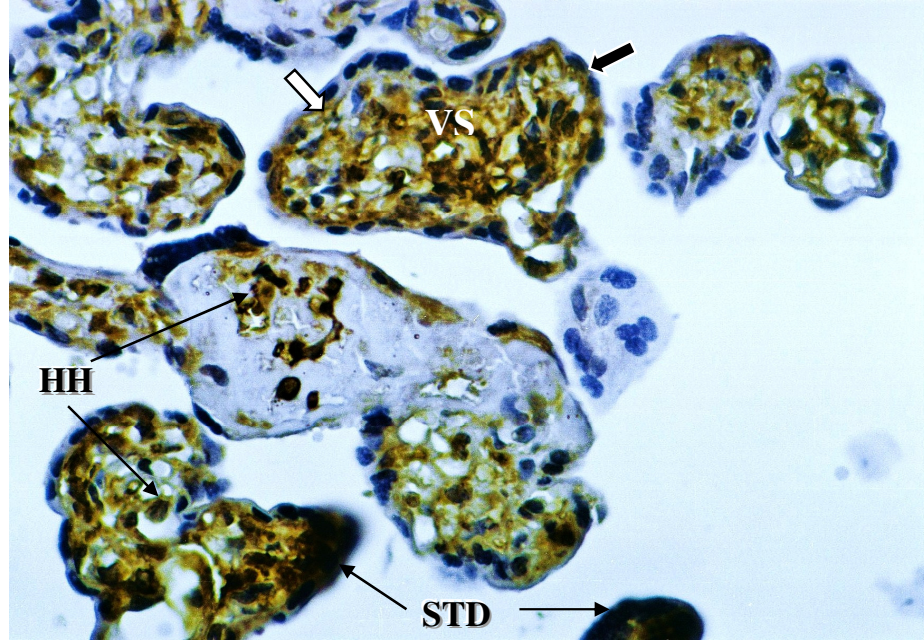
Ferritin birikimi, villuslarda, başlıca sinsityal tabakada, subtrofoblastik alanda, villus stromasında ve Hofbauer hücrelerinin sitoplazmasında (Şekil 11) izlendi.

Bazı kesitlerde ise villus damar endotelinde ve perivasküler stromada (Şekil 13) kesitsel farklılıklar göstermekle birlikte, değişik yoğunluklarda ferritin varlığı gözlemlendi (Şekil 17).

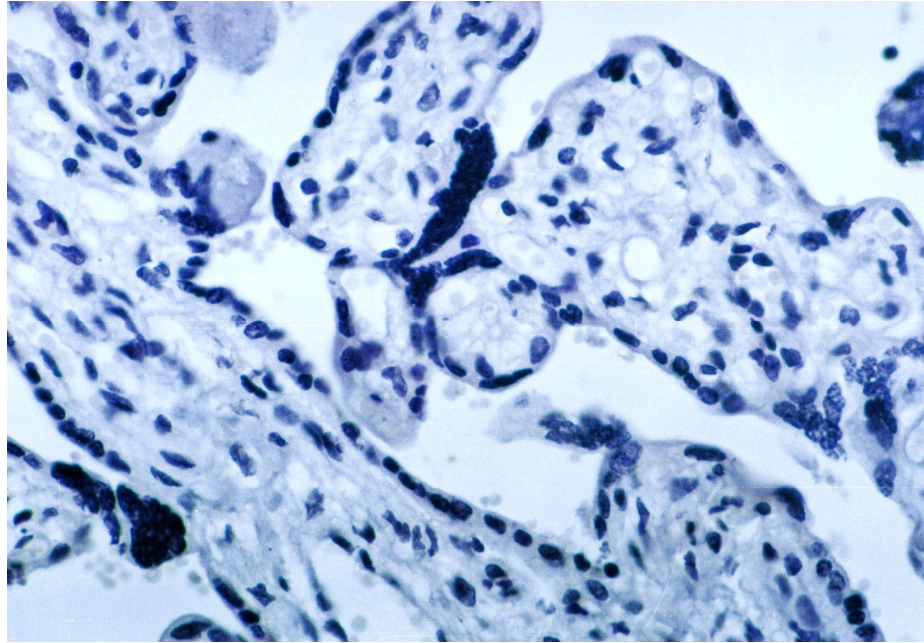
Diğerlerinden farklı olarak, FS kesitlerinde ferritin birikimleri villus stromasında daha yoğun olarak izlendi (Şekil 15).

Ferritin immünreaktivitesi, kontrol grubu MS, MP, FS ve FP kesitlerde, bireysel farklılıklar göstermekle birlikte preeklampsi grubuna göre villus boyanma oranları açısından zayıf bulundu.

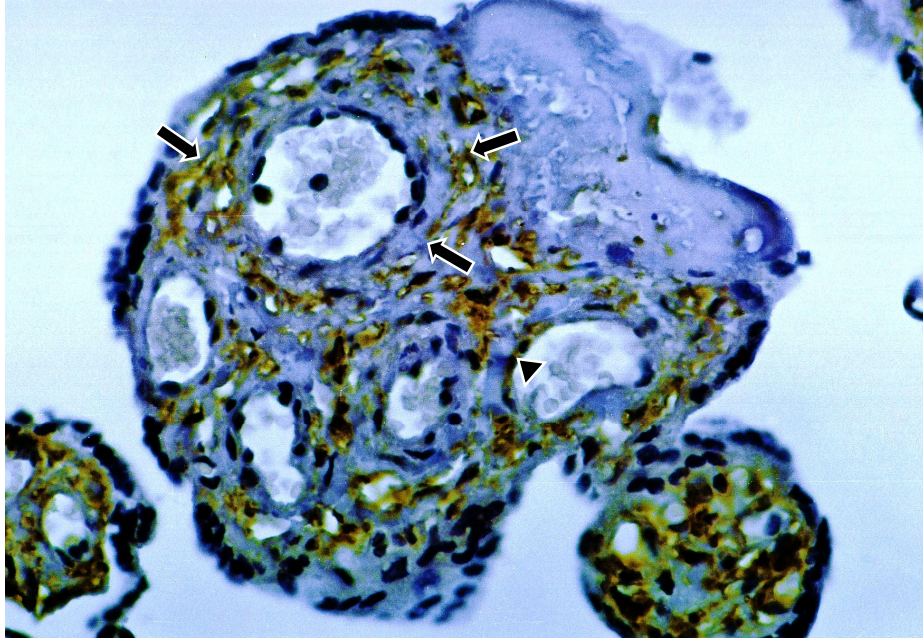
Negatif kontrollerde boyanma izlenmedi (Şekil 12, 14, 16, 18).



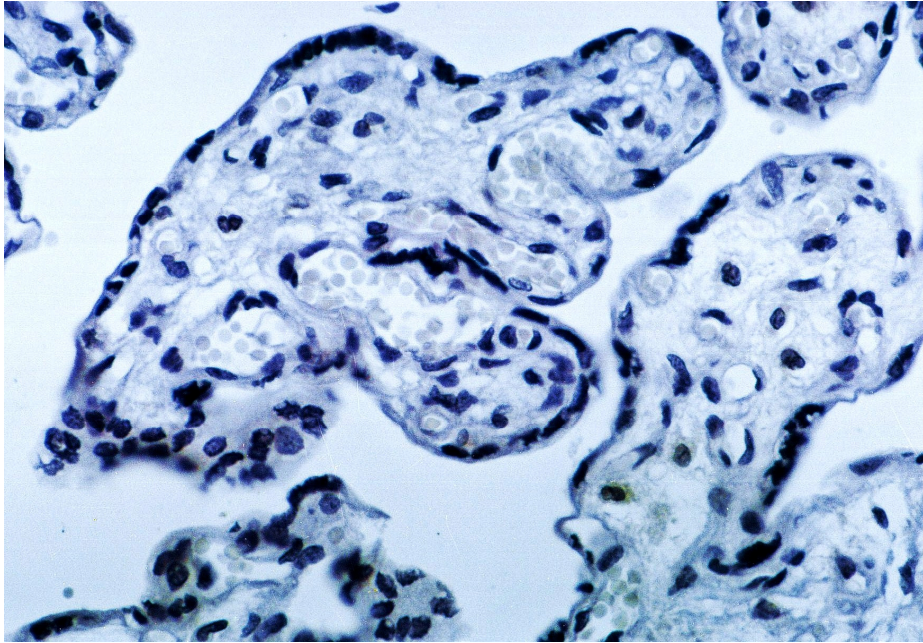
Şekil 11: Kontrol grubu maternal plasenta santral zonunda ferritin immünoyoyanması. Sinsityal tabaka (siyah ok), subtrofoblastik alan (beyaz ok), villus stroması (VS) ve Hofbauer hücrelerinde pozitif ferritin immünoyoyanması izlenmektedir. HH: Hofbauer Hücresi, STD: Sinsityal düğüm, Orijinal Büyütme X 160.



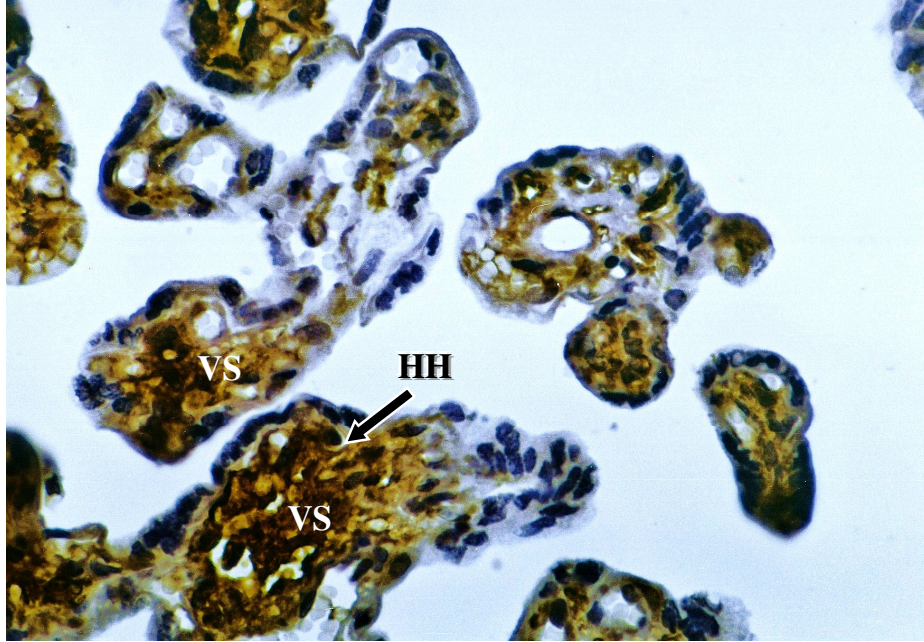
Şekil 12: Kontrol grubu maternal plasentanin santral bölgesi negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.



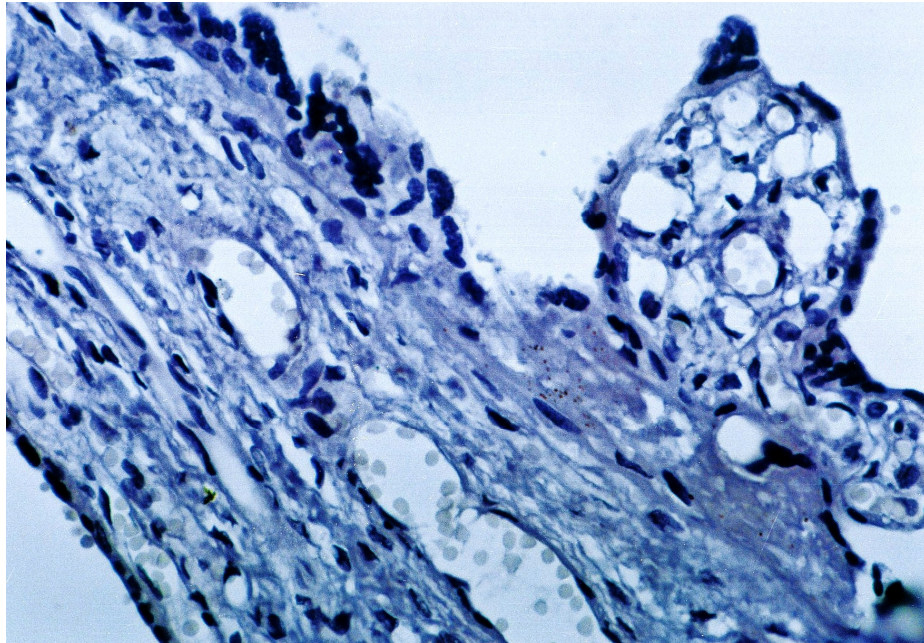
Şekil 13: Kontrol grubu maternal plasentanın perifer bölgesinde ferritin immünoboyanması. Villus damar endoteli (ok başı) ve perivasküler stromada (oklar) değişik yoğunlukta ferritin immünreaktivitesi görülmektedir, Orijinal Büyütme X 160.



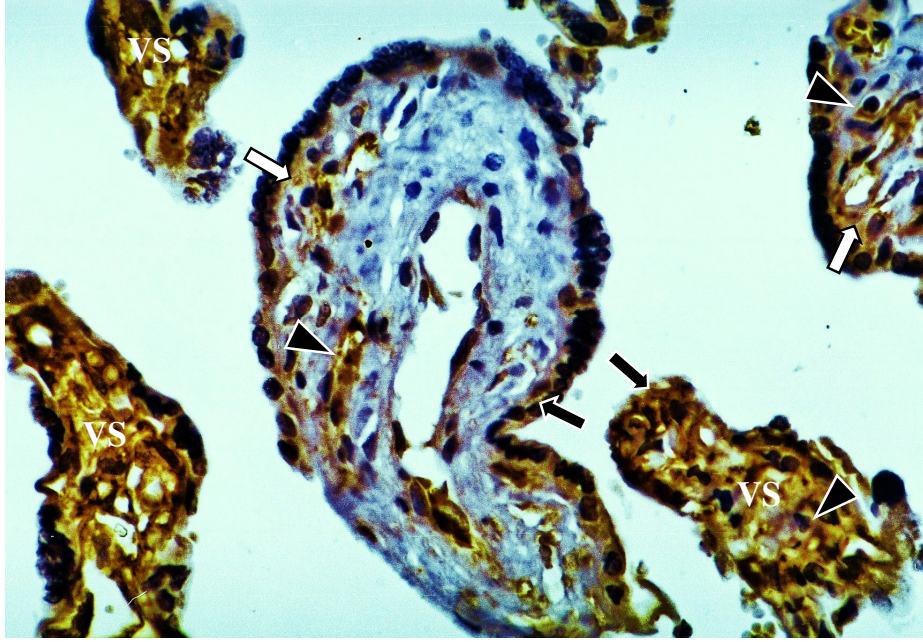
Şekil 14: Kontrol grubu maternal plasentanın perifer bölgesi negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.



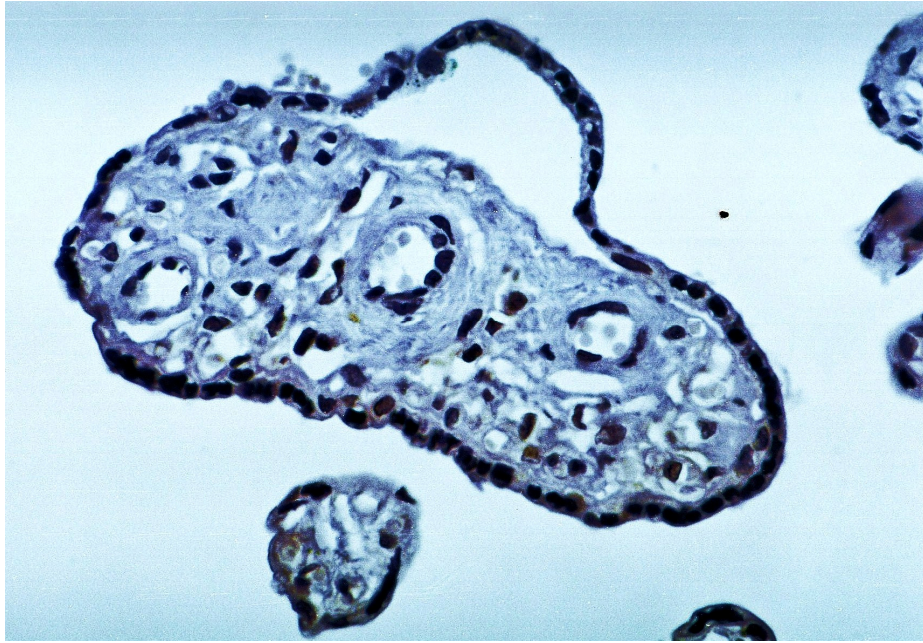
Şekil 15: Kontrol grubu fetal plasentanin santral bölgesi ferritin immünoboyanması. Hofbauer hücrelerinde (HH) ve villus stroması (VS)'ndaki yoğun ferritin immünreaktivitesi izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 160.



Şekil 16: Kontrol grubu fetal plasentanin santral bölgesinden negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.



Şekil 17: Kontrol grubu fetal plasentanın perifer zonunda ferritin immünoboyanması. Sinsityal tabakada (siyah oklar), subtrofoblastik alanda (beyaz oklar), villus stromasında (VS) ve Hofbauer hücrelerinde (ok başları) değişik yoğunluklarda ferritin immünreaktivitesi izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 160.



Şekil 18: Kontrol grubu fetal plasentanın periferik bölgesinden alınan negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.

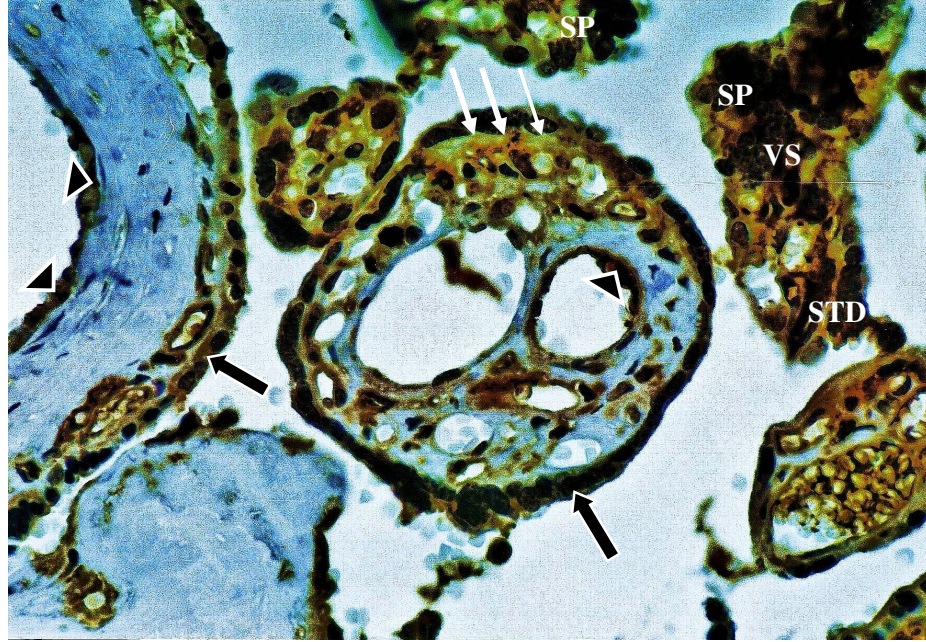
4.5.2. Preeklampsi Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları

Plasentaların MS, MP, FS ve FP olmak üzere her kesitinde ferritin immünreaktivitesi görüldü. Preeklampsi grubu plasentalarda ferritin birikimlerinin, özellikle FS ve MS kesitlerde, kontrol grubundan daha fazla villusta ve daha yoğun olduğu tespit edildi. Tüm kesitlerde ferritin, villus sinsityal tabakasında, subtrofoblastik alanda, villus stromasında, Hofbauer hücrelerinin sitoplazmalarında, villus damar endotelinde ve perivasküler alanda izlendi (Şekil 19).

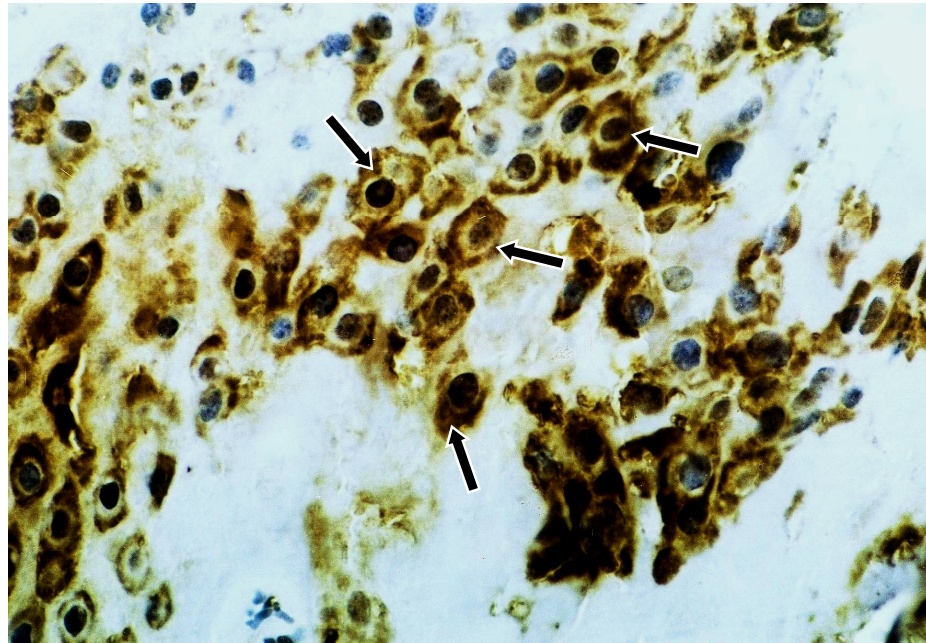
Hofbauer hücreleri (Şekil 20), preeklampsi plasentalarında, sayıca daha fazla olmalarının yanı sıra, kontrol plasentalarındakinden daha fazla ferritin immünreaktivitesi göstermekteydi. Hofbauer hücreleri en fazla FS kesitlerde izlendi (Şekil 20, 26). Preeklampside ferritininin, plasentanın periferik kesitlerinden daha ziyade santral kesitlerinde artış gösterdiği görüldü. Ferritin birikimleri preeklampsi grubunda en fazla FS kesitlerde (Şekil 19-23) ve ikinci olarak MS kesitlerde (Şekil 25-27) izlendi. Stem villuslarda da ferritin immünreaktivitesi, terminal villuslara benzer şekilde subtrofoblastik alanda, perivasküler stromada ve villus stromasında yoğun olarak izlendi (Şekil 27). En az boyanma sırasıyla MP kesitlerde (Şekil 29) ve FP kesitlerde (Şekil 31) izlendi.

Ferritin birikimlerinin daha fazla sayıdaki villusda ve daha yoğun olarak izlendiği kesitlerde, atrofik villusların, sinsityal düğümlerin ve sitotrofoblast proliferasyonunun da daha fazla olduğu görüldü (Şekil 19, 22, 25). Birçok kesitte villuslardaki sinsityal tabakanın devamlılığının bozulduğu ve sinsityotrofoblastların kaybolduğu görüldü. Sinsityotrofoblast kaybına eşlik eden majör bulgu sitotrofoblast proliferasyonu olarak tespit edildi (Şekil 19, 22, 25, 26) ve villuslar arası köprüleşmelerle preeklampitik kesitlerde labirent benzeri görünüm izlendi (Şekil 21, 22, 25, 26). Fetal vasküler endotelde ferritin immünreaktivitesi az sayıda kesitte izlenirken (Şekil 23), negatif kontrollerde boyanma izlenmedi (Şekil 24, 28, 30, 32).

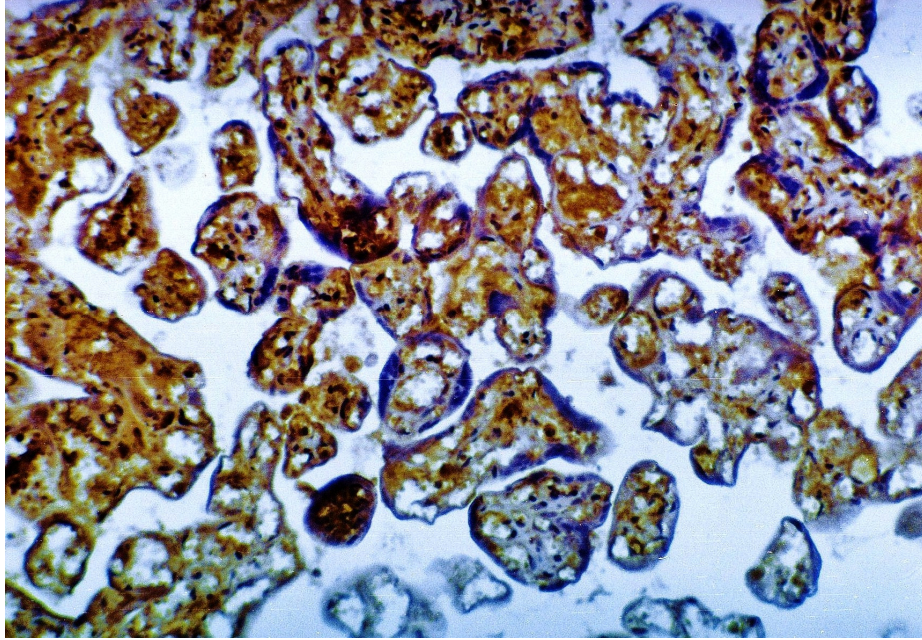
Ferritin ile boyanma, MS kesitlerde kontrol grubunda 62.00 ± 9.933 , preeklampsi grubunda 78.00 ± 12.60 ; FS kesitlerde kontrol grubunda 48.50 ± 7.215 , preeklampsi grubunda 87.00 ± 6.366 olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). MP ve FP kesitlerdeki ferritin immünreaktivitesi açısından, preeklampsi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).



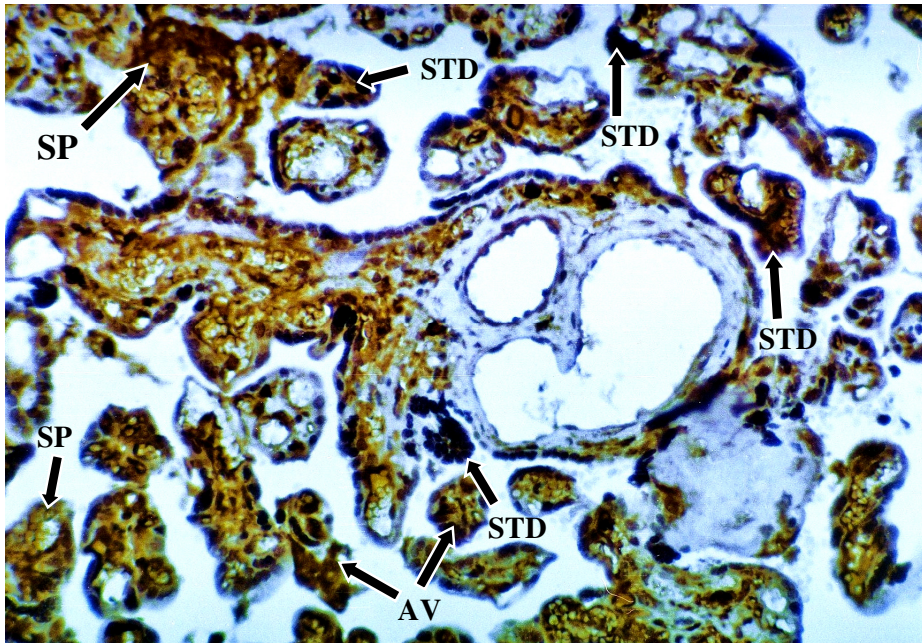
Şekil 19: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral zon ferritin immünoyoyanması. Sinsityal tabaka (kalın oklar), villus stroması (VS), subtrofoblastik alan (ince oklar) ve endotelde (ok başları) kuvvetli pozitif ferritin immünreaktivitesi gözlenmektedir. SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, STD:Sinsityal Düğümler, Orijinal Büyütme X 160.



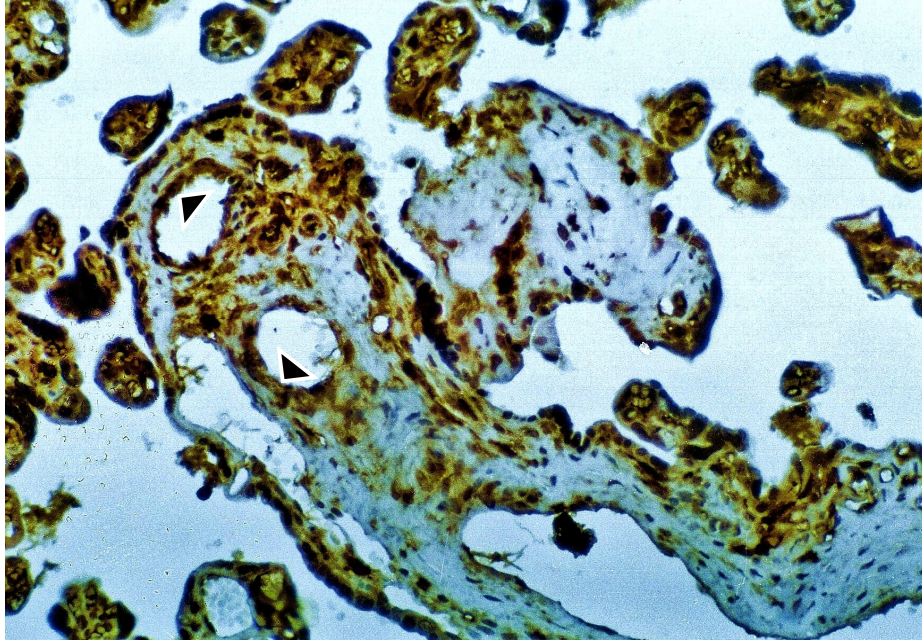
Şekil 20: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin immünoyoyanması. Hofbauer hücrelerinde çok kuvvetli pozitif boyanma ve hücre proliferasyonu, Orijinal Büyütme X 160.



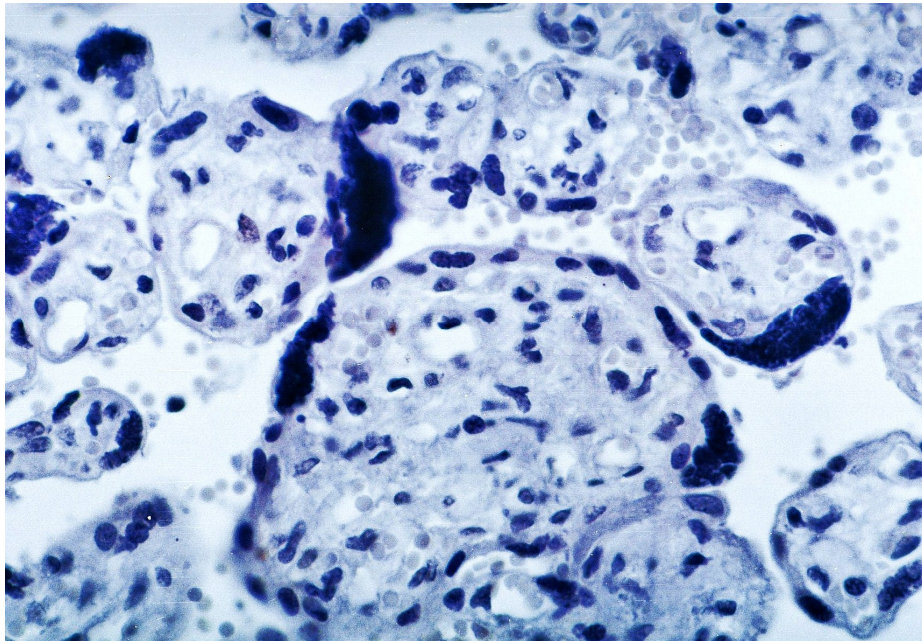
Şekil 21: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin immünoyoyanması. Villuslarda sinsityal düğüm artışı ve köprüleşmelerle birlikte labirent benzeri görünüm, yoğun ve yaygın ferritin birikimleri izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 40.



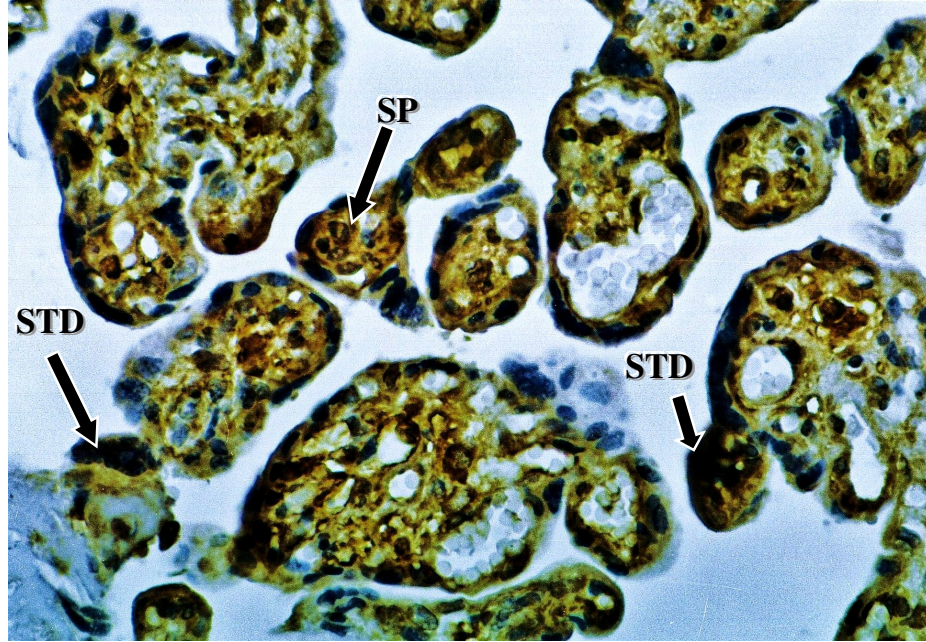
Şekil 22: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin immünoyoyanması. Yoğun ferritin birikimi gösteren çok sayıda atrofik villus, sinsityal düğüm artışı ve sitotrofoblast proliferasyonları izlenmektedir. AV: Atofik Villus, STD: Sinsityal Düğüm, SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, Orijinal Büyütme X 80.



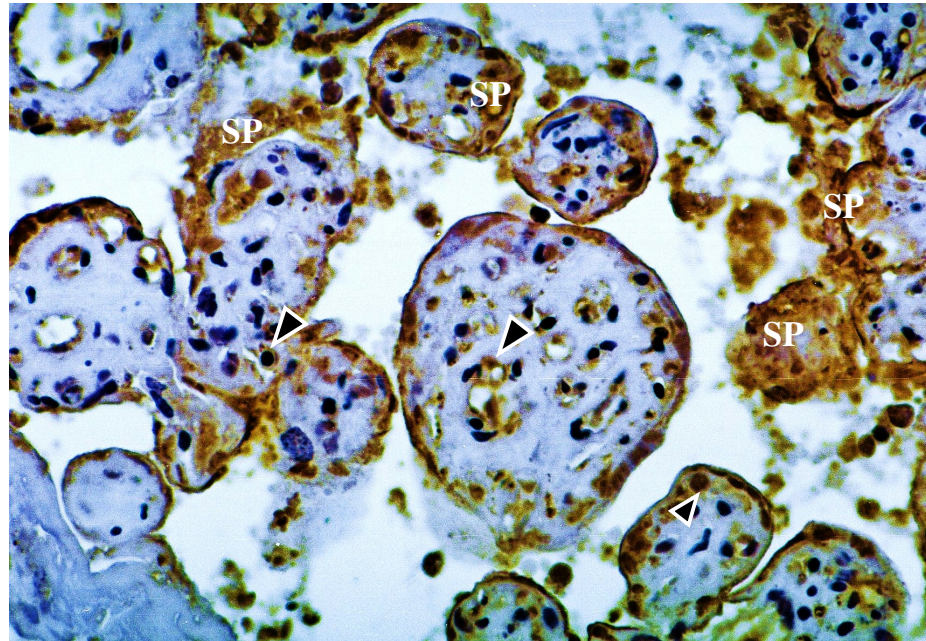
Şekil 23: Preeklampsi grubu fetal plasenta santral kesiti ferritin immünoboyanması. Fetal vasküler endotel (ok başları) ve diğer alanlarda yoğun ferritin birikimleri izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 80.



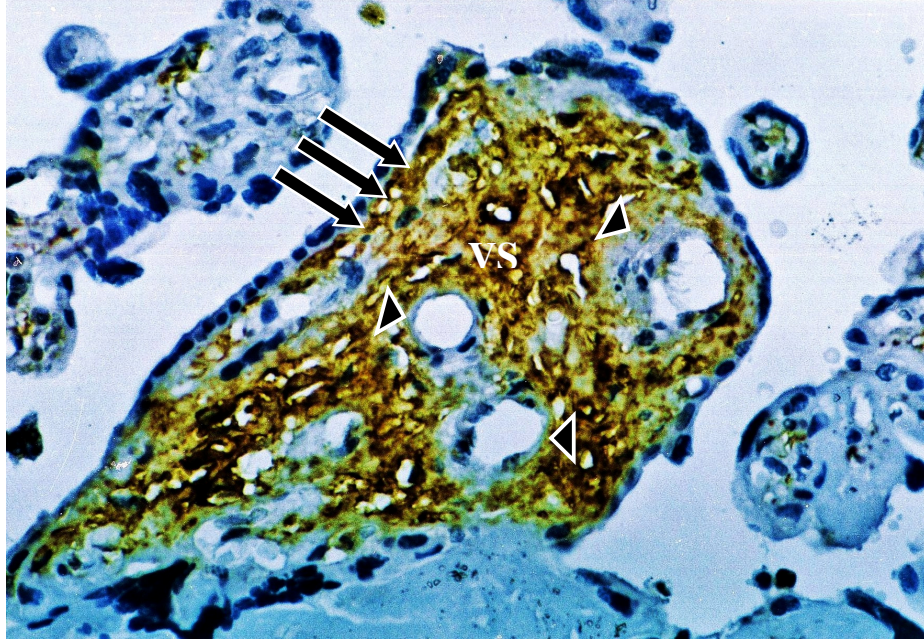
Şekil 24: Preeklampsik plasentanın fetal santral bölgesinden alınan negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.



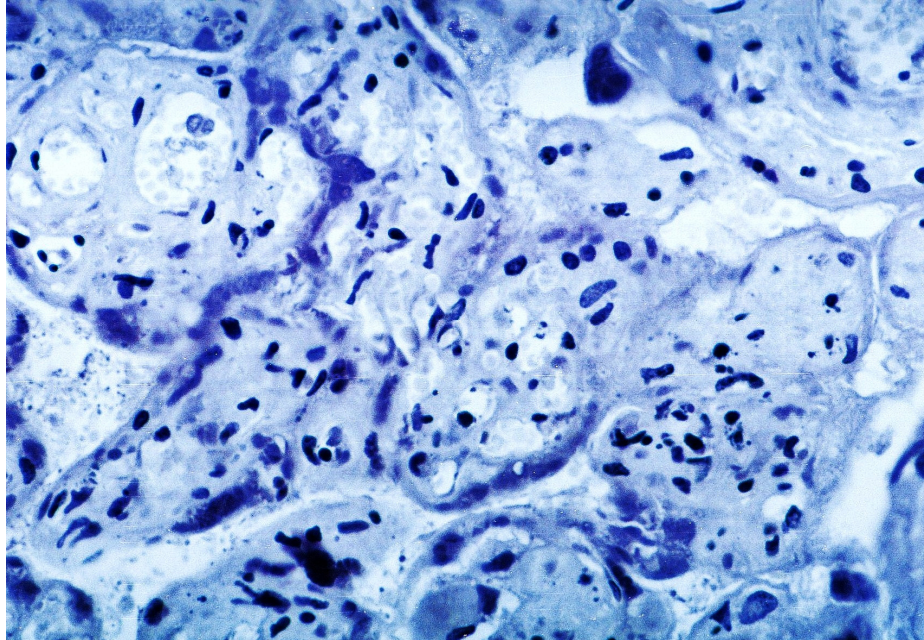
Şekil 25: Preeklampsi grubu maternal plasenta santral kesiti ferritin immünoboyanması. Pek çok villusta ferritin immünreaktivitesi, sinsityal düğüm artışı ve sitotrofoblast proliferasyonu izlenmektedir. STD: Sinsityal Dügüm, SP: Sitotrofoblast Proliferasyonu, Orijinal Büyütme X 160.



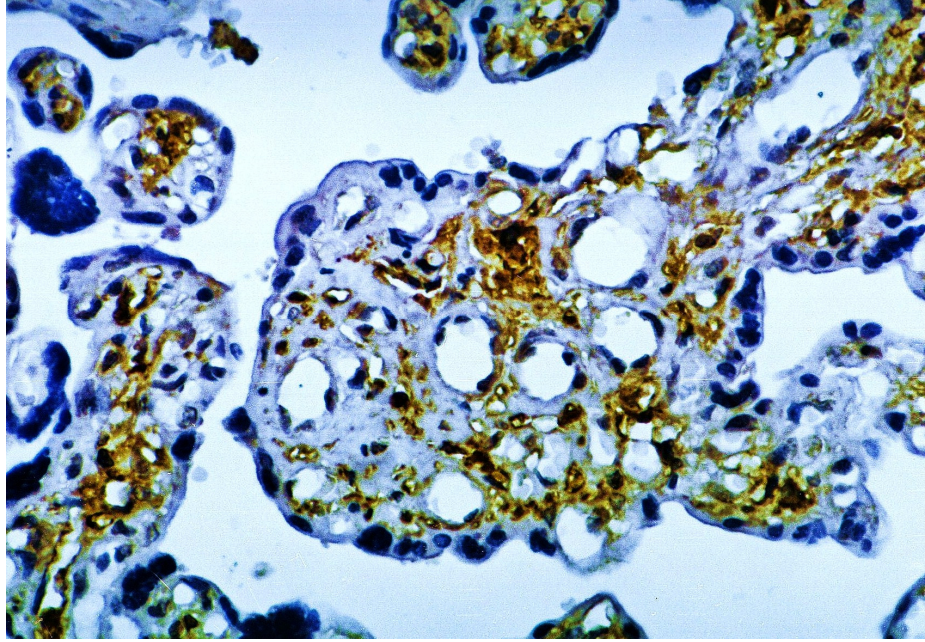
Şekil 26: Preeklampsi grubu maternal plasenta santral kesiti ferritin immünoboyanması. Villuslarda sitotrofoblast proliferasyonu ve Hofbauer hücrelerindeki (ok başları) immünboyanma izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 160.



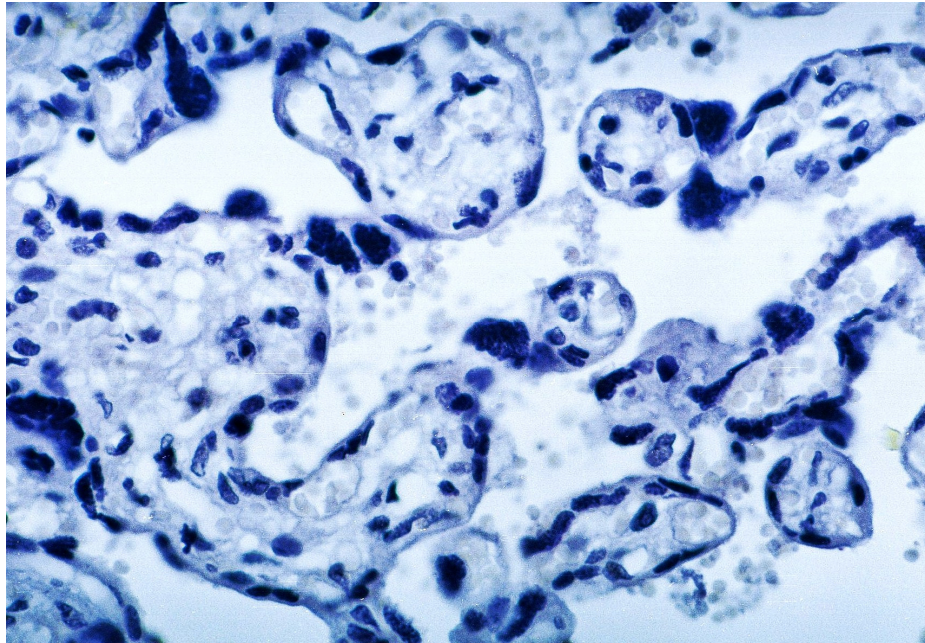
Şekil 27: Preeklampsi grubu maternal plasenta santral kesiti ferritin immünoboyanması. Stem villusda ferritin immünreaktivitesi, terminal villuslara benzer şekilde subtrofoblastik alan (oklar), perivasküler stroma (ok başları) ve villus stromasında (VS) yoğun olarak izlenmektedir, Orijinal Büyütme X 160.



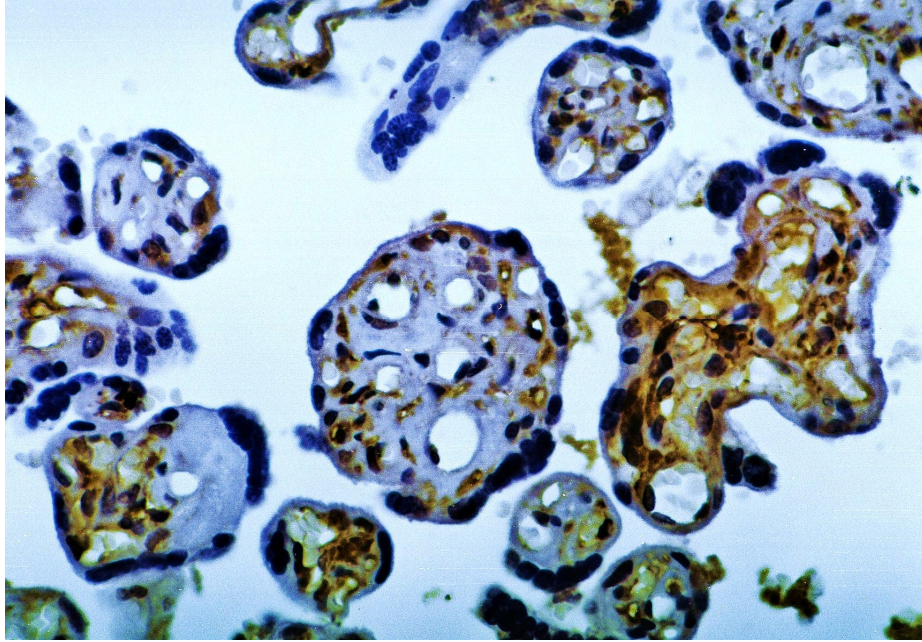
Şekil 28: Preeklampsi grubu maternal plasentanın santral bölgesinden alınan negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.



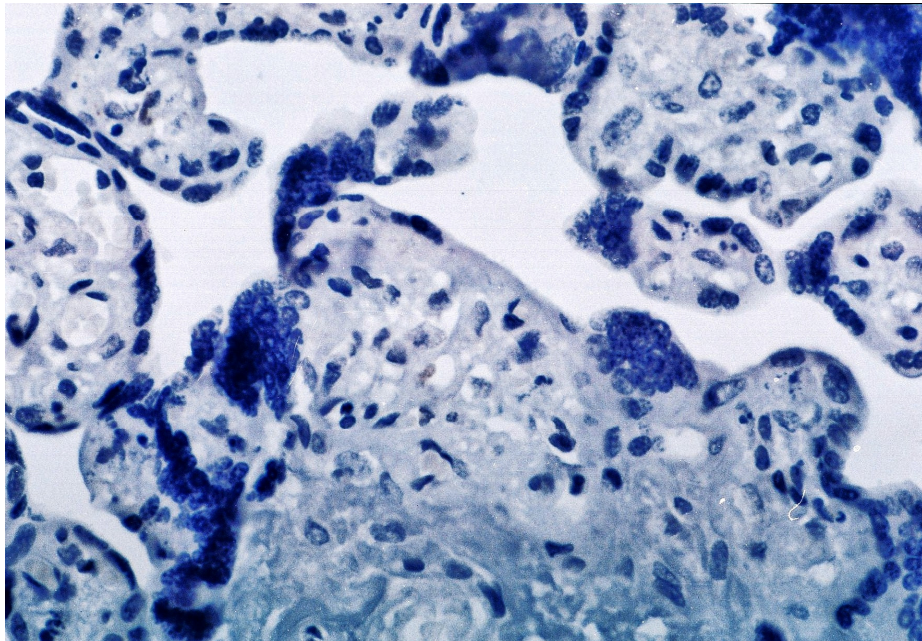
Şekil 29: Preeklampsi grubu maternal plasenta periferik zon ferritin immünoboyanması. FS ve MS kesitlerine oranla daha düşük yoğunlukta ferritin immünreaktivitesi, Orijinal Büyütme X 160.



Şekil 30: Preeklampsi grubu plasentanın maternal periferik bölgesinden alınan negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.



Şekil 31: Preeklampsi grubu fetal plasenta periferik zon ferritin immünoboyanması. FS, MS ve MP kesitlerine kıyasla villuslarda ferritin immünreaktivitesinde heterojen ve yoğunluk azalışı görülmektedir, Orijinal Büyütme X 160.



Şekil 32: Preeklampsi grubu fetal plasentanın periferik bölgesinden alınan negatif kontrol kesiti, Orijinal Büyütme X 160.

4.5.3. İmmünohistokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizi

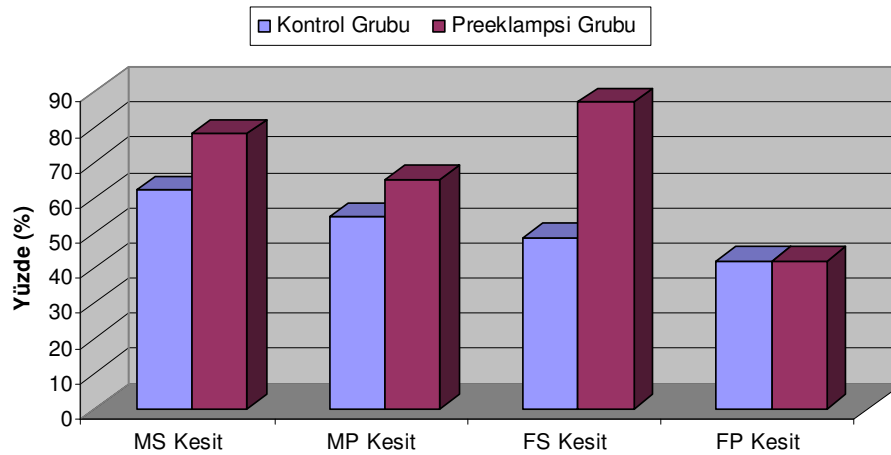
Grupların ferritin ile immünohistokimyasal olarak boyanma sonuçları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Plasental villusların Ferritin ile boyanma sonuçları.

	Preeklampsi Grubu n=20		Kontrol Grubu n=10		Test ist. p
	Ort.	SS	Ort.	SS	
MS Kesit	78,00	12,60	62,00	9,933	z: 3,061 p: 0,001*
MP Kesit	65,00	13,39	54,50	6,450	z: 1,916 p: 0,055
FS Kesit	87,00	6,366	48,50	7,215	z: 4,399 p: 0,000*
FP Kesit	42,00	7,462	42,00	7,513	z: 0,132 p: 0,914

z: Mann Whitney U test, *: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Grafik 6’da immünohistokimyasal olarak ferritin ile boyanan villus değerleri görülmektedir.



Grafik 6: Ferritin ile boyanan villus yüzdelerini gösteren histogram.

5. TARTIŞMA

Plasentanin immünohistokimyasal olarak incelenmesi, preeklampside oluşan plasental değişikliklerin ve preeklampsi patogenezinin anlaşılmasında önemli bir araştırma yöntemidir. Preeklampsideki plasental değişiklikler, perinatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili patolojilerdir. 2002 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılan bir çalışmada, antenatal mortalite saptanan olgularda tespit edilen mortalite nedenleri arasında preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu % 21.42 oranında saptanarak, ikinci sırada yer almıştır (79).

Bu çalışmada, preeklampside ve normal gebelikte, maternal kandaki demir parametreleri ve plasentadaki demir birikimleri araştırılmıştır. Çalışmamızda gruplar arasında anne yaşı, gravida, parite, primiparite, düşük sayısı, yaşayan çocuk sayısı, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, doğum şekli, bebeğin cinsiyeti, YD boyu ve ölü doğum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaması ($p>0.05$), bu özellikler açısından gruplar arasında dengeli bir dağılım olduğunu göstermektedir.

Doğum haftası, sistolik ve diastolik kan basınçları ve YD'ın vücut ağırlığı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, preeklampsi grubunun belirlenmesinde tanı kriteri olarak kullanıldığından, kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olması, çalışmamızda beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda, doğum haftası, kontrol grubunda $37,80\pm 1,032$, preeklampsi grubunda $36,75\pm 0,850$ olarak saptanmış ve gruplar arasında doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Literatürde, preeklampside erken doğum ve prematürite olgularındaki artışla, maternal serum ferritin yüksekliğinin birlikteliğini gösteren çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ferritin yüksekliğinin, prematür eylemin erken bir göstergesi olduğu vurgulanmış ve klinikte bu amaçla kullanımı önerilmiştir (80-82).

Çalışmamızda, maternal kanda bakılan; Hb, Hct, WBC, RBC, PLT ve SD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde gebelikte artan sıvı tutulumu nedeni ile hemoglobin alt değerinin 10 grama kadar çekilebileceği bildirilmiştir (83). Özellikle gebeliğin ikinci

trimesterinde görülen plazma volümündeki artış, demir depoları dolu olan gebelerde dahi Hb düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Bu durum ancak son trimesterde plazma artışının durması ve Hb yapımının devam etmesi ile dengeye gelmektedir (67). Kesim ve ark. yaptıkları bir araştırmada, bir ay süre ile günde 100 mg elementer demir verilen gebe kadınlarda serum Hb ve Hct düzeyinin anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir (84). Bu nedenle yaptığımız çalışmaya, gebeliğinin herhangi bir döneminde en az 4 hafta süre ile demir desteği almış hastalar dahil edilmemiştir.

Preeklampside, maternal Hb değerlerinde yükselme olduğunu gösteren çalışmalar vardır (85). Üstün ve ark. preeklampside maternal Hb değerlerinde değişme olmazken, ağır preeklampsili olgularda anlamlı derece PLT düşüklüğü olduğunu ve düşüşün 1. ve 5. dk ARGAR skorundaki azalma ile korele olduğunu bildirmişlerdir (86). Literatürde preeklampside PLT düşüklüğünü gösteren çok sayıda çalışma vardır (87). Bizim çalışmamızda ağır preeklampsi olgusu olmadığından, preeklampsi grubundaki PLT değerleri normal sınırlarda bulunmuş, PLT değerleri ile 1. ve 5. dk APGAR skoru açısından preeklampsi grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Preeklampitik hastalarda SD düzeyinin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak yükseldiği ve bu parametrenin preeklampsinin göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (88). Bizim çalışmamızda, preeklampsi ve kontrol grubunda SD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki preeklampsi grubunda ağır preeklampsi olgusu bulunmaması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda, maternal kanda bakılan Tf, ferritin ve TDBK değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Kontrol grubunda, Tf ve TDBK değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, preeklampsi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunan tek parametre ferritin olarak tespit edilmiştir.

Gebelikte, γ globulinde hafif bir düşme olmakla birlikte, östrojen artışına cevap olarak α ve β globulin, α_2 makroglobulin, tiroksin bağlayan globulin ve kortikosteroid bağlayan globulin, transferrin, seruloplazmin, fibrinojen gibi plazma proteinlerinde artış olmaktadır (89). Normal bir gebelikte, artan demir ihtiyacı

nedeniyle, fizyolojik bir adaptasyon mekanizması ile TDBK'nde artış olması beklenir (90-91).

Preeklampsideki maternal serum demir düzeyleri çok sayıdaki araştırmacının ilgisini çekmiş ve bu konuda birçok makale yayımlanmıştır. TDBK için yapılan çalışmalarda, preeklampside TDBK'nin düştüğü bildirilmektedir. Normal gebeliklerde antioksidan sistemler normal çalıştığı için, maternal Tf ve TDBK değerleri artmaktadır. Preeklampside ise artan oksidatif stres ve bozulan antioksidan mekanizmalar, maternal serumda Tf ve TDBK değerlerinde azalmaya neden olmaktadır (92-94).

Ferritin, demir ile kompleks halde bulunan bir protein olup majör demir deposu olarak başlıca karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunmaktadır. Eskiden ferritinin yalnız depo proteini olduğu ve hepatositlerin yıkımı ile dolaşıma geçtiği kabul edilirken, günümüzde dolaşımda bir ferritin havuzu olduğu bildirilmektedir (95). Literatürde birçok çalışmada, preeklampside ferritin düzeylerinin hastalığın şiddeti ile birlikte arttığı bildirilmekte ve bunun nedeni tartışılmaktadır (96).

Sağlıklı kadınlarda gebeliğin 3. trimesterinde SD ve ferritin değerleri, fetoplasental ünitenin artan demir ihtiyacı ve artan eritrosit kitlesine bağlı olarak düşmektedir (95). Gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve eklampside ise serum ferritin değerlerinin arttığı bildirilmektedir (97-98).

Entman ve ark. preeklampitik olgularda SD ve ferritin düzeylerinin hastalığın şiddetiyle orantılı olarak yükseldiğini rapor etmişlerdir (99). Aykın ve ark. normal gebelere kıyasla preeklampitik gebelerde SD ve ferritin düzeylerinde önemli artış olduğunu, bu artışın büyük ölçüde hemolize, ikinci olarak hepatosellüler hasara bağlı olduğu bildirmişlerdir (100).

Preeklampsili olgularda serum ferritin düzeylerinde görülen yükselmenin nedeni olarak ekstravasküler hemoliz, mononükleer fagositik sistem hücrelerinin ve hepatositlerin sitolizi, kemik iliğine demir alınımının bozulması sonucunda eritropoezin geçici olarak durması, plazma volümündeki azalmaya bağlı olarak demir konsantrasyonunun yükselmesi ve tüm bu olasılıkların kombinasyonu olabileceği gibi değişik hipotezler ileri sürülmektedir (97, 99, 101).

Zeteroğlu ve ark. yaptıkları çalışmada preeklampitik gebelerde serum ferritin düzeyinin normal gebelere oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişler ve

ferritin yüksekliğini, enzimatik olmayan antioksidan savunma sisteminin içerisinde yer alan ferritinin, oksidan sistemi nötralize etmeye yönelik olarak artması şeklinde açıklamışlardır (82).

Taheripana ve ark. çalışmalarında, preeklampside ferritin seviyelerinde ve karaciğer enzimlerinde artış, TDBK ve PLT değerlerinde ise düşüş olduğunu göstermişler, bu durumun HELLP sendromu gelişiminin bir göstergesi olabileceğini belirtmişler ve bu tabloyu preeklampside oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasıyla açıklamışlardır (102).

Aykin ve ark. çalışmalarında, preeklampside önemli bir hepatosellüler hasar olmasa da SD ve ferritin düzeylerinin yükseldiğini, hepatosellüler hasarın bu artışta tek sorumlu faktör olmadığını göstermişler, serum ferritin düzeyindeki artışı, otoliz ve eritrositik ferritin dolaşıma verilmesi ile açıklamışlardır (100).

Samuels ve ark. gebelik hipertansiyonunda SD'inin yükseldiğini ancak bunun hastalık şiddetiyle orantılı olmadığını, serum ferritin düzeylerinin de değişmediğini iddia etmişlerdir (101).

Maymon'un çalışmasında normal ve preeklamptik gebeler arasında serum ferritin düzeyi ortalamalarında bir farklılık tespit edilmemiştir (103).

Raman ve ark. çalışmalarında karaciğer enzimlerinde değişiklik ve hemokonsantrasyon saptamadıkları için hiperferritinemide karaciğer hasarı ve hemodinamik değişikliklerin minör bir rol oynadığını belirtmişler, plasental ferritin muhtemel rolü üzerinde durmuşlardır (97).

Rayman ve ark. da Raman'ın çalışmasındaki gibi hiperferritineminin etyolojisinde hepatosellüler hasarın bulunmadığını, artan maternal eritrosit yıkımı sonrası hem metabolizmasındaki artışın etyolojiden sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (98). Nitekim, preeklamptik olgularda artan peroksitler eritrositlerin hücre membranında hasara, dolayısıyla hemolize yol açarlar (104). Hemoliz sonrası ortamda artan demir ise lipid peroksidasyon reaksiyonlarının katalizinde rol oynar ve sonuçta kısır bir döngü oluşur (105).

Bizim çalışmamızda da preeklampsisi grubunda, ACOG kriterlerine göre ağır preeklampsisi olgusu olmadığı halde, maternal serum ferritin değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, kontrol grubu plasentalarının histolojik olarak incelenmesinde villus trofoblastik tabakası, villus stroması, fetal vasküler yapılar normal görünümde izlenirken, preeklampsi grubu plasentalarında histolojik olarak en yaygın bulgular, villuslarda sinsityal düğüm artışı, fetal kapiller sayı-volümünde artış, fibrinoid birikimlerde, Hofbauer hücrelerinde ve atrofik villuslarda artış olarak tespit edilmiştir (Şekil 19-23).

Preeklamptik plasentalarda izlediğimiz bu bulgular, preeklampside plasenta histopatolojisini inceleyen diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (106-109).

Preeklampsi grubu plasentalarda histopatolojik olarak gözlenen sinsityal düğüm artışı, hipoksi sonucunda oluşan iskemiye bağlıdır (110-112). Preeklampsideki sitotrofoblast proliferasyonu ise, perivillöz ya da intervillöz alanlarda fibrin birikimiyle kendini göstermektedir ve preeklampside plasental fibrinoid artışı izlenmektedir (113-115). Bu durum uteroplental dolaşımda meydana gelen intravasküler koagülasyon ve tromboz sonucunda, azalmış uteroplental perfüzyon ve anormal trombosit fonksiyonları sonucunda gelişmektedir. Bu durumun IUGR'ne neden olabildiği ve rekürren IUGR olgularında özellikle araştırılması gerektiği bildirilmektedir (116-117). Preeklampside oluşan plasental hipoksi sonucunda, azalan villus oksijenizasyonuna adaptasyon olarak anjiogenezis artmakta ve trofoblast proliferasyonu olmaktadır. Bunun sonucunda preeklamptik plasentalarda artmış vaskülarizasyon gösteren terminal villuslar izlenmektedir (118).

Preeklampside fetal kapiller sayısındaki ve volümündeki artış daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (119-121). Hofbauer hücreleri plasentanın gelişimi ile birlikte, villus stromasında görülen ve gebelik boyunca varlığını sürdüren, mononükleer fagositik sisteme ait, plasental makrofajlardır. Bu hücreler, plasental su dengesinin sağlanması, plasentanın taşıma mekanizmalarına katılım ve endokrin fonksiyon gibi çok önemli görevleri olan, immün ya da nonimmün fagositoz yapabilen, mezenşimal kökenli hücrelerdir (122-124). Hofbauer hücreleri, plasental sitokinler, prostoglandinler ve tromboksan için önemli bir kaynak oluştururlar. Fibroblast growth faktör (FGF), vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve epidermal growth faktör (EGF) gibi birçok sitokini salgıladıkları tespit edilmiştir ve plasental vaskülogenezde önemli rol oynamaktadırlar (125-128).

Preeklampside, Hofbauer hücrelerinden salgılanan bir çok sitokinin arttığı ve Hofbauer hücrelerinin preeklampside vaskülogenesi ve anjiogenezi uyardığı bildirilmektedir (129-132).

Çalışmamızda, preeklampsili plasenta kesitlerinde, Hofbauer hücrelerinin sayıca daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Literatürde bu bulguyu destekleyen eski ve yeni çalışmalar mevcuttur (131). Seval ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, preeklampside plasental villuslardaki Hofbauer hücrelerinin sayısı ile vasküler yapıların sayısı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (122). Term plasentada Hofbauer hücrelerinin neovaskülarizasyonu indükleyen proanjiogenik molekül olan IL-17'yi salgıladığını gösteren çalışmalar vardır (132-133).

Literatürde, preeklampside oluşan hipoksinin VEGF salınımı uyardığı bildirilmektedir (134-136). Aynı zamanda plasental hipoksinin, plasental kapillerlerin uzunluğunu arttırdığını gösteren çalışmalar da vardır (120, 137).

Preeklampside oluşan hipoksinin uzun vadeli sonucu atrofik villusların oluşumudur. Hipoksiye cevap olarak plasentada meydana gelen adaptasyon mekanizmaları yetersiz kaldığında, fetal vaskülarizasyonun ileri derecede azaldığı ve stromada fibrozis gelişen atrofik villuslar oluşmaktadır. Preeklampside, atrofik villus oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır (81), yanı sıra preeklampside oluşan atrofik villuslar, IUGR ile ilişkili bulunmuştur (138-139). Preeklampsideki IUGR, erken doğum ve plasentada meydana gelen değişikliklerinin hemen hemen tümü, oluşan fetal ve plasental hipoksi ile açıklanmaktadır (118).

Literatür bilgilerinin ışığında, çalışmamızdaki preeklampsili plasentalardaki fetal kapillerin sayıca ve volüm olarak artışı, Hofbauer hücrelerinin sayıca artışı ile birlikte, bu hücrelerden salgılanan sitokinlerin, özellikle VEGF'ün ve IL-17'nin artışı ile açıklanmıştır.

Çalışmamızda, Prusya mavisi ile boyama (Şekil 8-10) ve ferritin immünohistokimyası sonucunda, preeklampsili plasentalarda (Şekil 19-23) diğer demir formlarının ve ferritin birikimlerinin arttığı tespit edilmiştir.

İnsan plasentası, elementer demir için transport görevi üstlenen hemokoriyal bir membrandır (140). Fletcher ve ark. ölü infant gebeliği bulunan kadınlarda radyonüklid olarak işaretlenmiş demir kullanarak yaptıkları çalışmada, demirin önemli bölümünün plasenta tarafından hızla fetal karaciğere transfer edildiğini, buna

karşılık küçük bir orandaki demirin ise plasentada depolandığını göstermişlerdir (141). Drachenberg ve ark. yaptıkları çalışmada, gebeliğin ilk yarısı boyunca trofoblastik bazal membranda lineer demir depolanmalarının olduğunu ve görülen bu demir varlığının, normal gebeliklerde gebeliğin sonuna doğru ortadan kalktığını ya da nadiren ve az miktarlarda kaldığını göstermişlerdir (140). Plasentadan fetüse demir transportu tek yönlü çalışan bir olaydır ve plaseenta tarafından depolanan ya da absorbe edilen demir maternal dolaşıma tekrar dönmemektedir (142).

Yıldız ve ark. prusya mavisini boyayarak demir depolarını gösterdikleri bir çalışmada, birinci ve üçüncü trimester normal ve fetal anomalili gebelik plasentaları arasında, gerek demir depolanması gösteren olgu yüzdesi bakımından, gerekse depolanma görülen plasentalardaki etkilenmiş villus yüzdeleri bakımından anlamlı farklılıklar olduğunu, anomalili gebelik plasentalarında demir birikimlerinin arttığını göstermişlerdir (78). Hayvan çalışmalarında da, fetüsün alınması sonrası demir ve kalsiyumun aşırı biçimde plasentada depolandığı gösterilmiştir (143).

Tf, fetal demirin özel bir kaynağıdır. Maternal transferrin, sinsityotrofoblastik sitoplazmik membranlarda bulunan transferrin reseptörlerine bağlanır. Maternal transferrin tarafından sinsityotrofoblastların fırçası kenarlarında serbestleştirilen demir atomları, bu lokalizasyonda bulunan fetal ferritine bağlanır. Sitoplazmik ferritin, demirin bazal sitoplazmik membrana transportunu gerçekleştirir ve bu lokalizasyonda demir fetal Tf'e aktarılır (144-146).

Transferrin reseptörleri (TfR), ilk kez 1963 yılında tanımlanmıştır (147). TfR, insan vücudunda en fazla eritrositlerde, plasentada ve karaciğerde bulunurlar (148). Plasentada, çok sayıda bulunan TfR, sinsityotrofoblastların mikrovilluslarına yerleşirler. Anneden fetüse ne oranda demir geçeceğini belirleyen, maternal transferrin değerleri ile plasentadaki TfR miktarıdır. Plasental dokudaki, hücre içi değişken demir havuzunu, sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenen TfR'leri kontrol ederler (149).

TfR'leri, immünohistokimyasal olarak hem normal gebelikte, hem de preeklampside, villöz sinsityotrofoblastlarda, desidual trofoblastlarda, fetal vasküler endotel hücrelerinde ve amniyotik membranlarda gösterilmiştir (81). Bizim çalışmamızda da, bir kısım preeklampsi plasenta kesitlerinde, fetal vasküler

endotelde ferritin varlığı gösterilmiştir (Şekil 23), bu bulgu TfR'lerinin endotelde yerleştiğini desteklemektedir.

Khatun ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada, preeklampsili plasentalarda, normal ve atrofik villuslardaki sinsityotrofoblastlarda TfR'lerini immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir (81). Bu çalışmada atrofik villus/total villus oranını, preeklampsili grupta, normal gebelik plasentalarına göre oldukça yüksek bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda bu çalışmaya korele olarak preeklamptik plasenta kesitlerinde atrofik villusları daha fazla sayıda gözlemledik (Şekil 22).

Khatun ve ark. normal gebelik plasentalarında, hem normal, hem de atrofik villuslarda, sinsityotrofoblastik alanda kuvvetli pozitif TfR immünreaktivitesi olduğunu göstermişlerdir. Preeklampsili plasentalarda ise çok düşük derecede TfR immünreaktivitesi ve çok düşük oranda pozitif hücre boyanması saptamışlardır. Kontrol amaçlı olarak anti-HCG antikoru ile yaptıkları immünohistokimyasal boyamada ise, preeklampsi ve kontrol grubunun her ikisinde de, normal ve atrofik villuslarda, sinsityotrofoblastik alanda kuvvetli pozitif immün boyanma elde etmişlerdir. Desiduadaki ekstravillöz sinsityotrofoblastlarda, villus damar endotel hücrelerinde ve amniyotik membranlarda da kuvvetli TfR immünreaktivitesi saptarken, preeklampsili plasentalarda bu alanlarda çok az derecede boyanma tespit etmişlerdir. Bu bulgular sonucunda, preeklampside, sinsityotrofoblastların TfR yapımında azalma olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında, preeklampsili anne bebeklerinin, kontrol grubuna göre, ortalama 6 hafta daha erken doğduğunu tespit etmişler ve bu artmış prematüritenin nedenini de preeklampside plasentadaki TfR'lerindeki azalmayla açıklamışlardır (81, 150).

TfR'lerindeki azalmaya bağlı olarak, artan hücre içi demir konsantrasyonu, preeklampside total serum demirindeki ve ferritindeki artışı açıklamaktadır ve hücre içi demir konsantrasyonlarındaki artış aynı şekilde plasental dokuda da kendini göstermektedir (98). Khatun ve ark. preeklampside TfR'lerindeki azalmanın ve hücre içi demir birikiminin en önemli göstergesinin ferritin olduğunu ifade etmişlerdir (81).

Bizim çalışmamızda, hem Prusya mavisini ile boyanarak demir depolarının gösterildiği kesitlerde, hem de ferritin immünohistokimyası yapılan kesitlerde, preeklampsi grubunda, demir depolanması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bulgularımız, preeklampside hücre içi demir depolarının

arttığını, bunun nedeninin ise sinsityotrofoblastlardaki TfR yapımındaki azalmaya bağlı olduğunu göstermekte ve Khatun ve ark. nın 2003 yılında yaptıkları çalışmayı desteklemektedir.

TfR'lerindeki azalma, preeklampsili kadınların serumlarındaki ferritin değerlerindeki yükselmeyi de açıklamaktadır ve bizim çalışmamızdaki preeklamps grubunda anlamlı olarak yükselen tek hematolojik parametre, maternal serum ferritini olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, maternal Tf ve TDBK kontrol grubunda yüksek olarak tespit edilmiş ve bu yükselme normal gebelikteki fizyolojik yükselme olarak değerlendirilmiştir. Maternal Tf ve TDBK değerlerinin, preeklamps grubunda iastatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulunması, preeklampsinin gebelikteki maternal adaptasyon mekanizmalarını ve gebelik fizyolojisini bozduğunun açık bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızdaki preeklamps grubunda ağır preeklampsili hasta olmadığı için, SD değerlerinde yükselme saptanmamıştır. Bulgularımız, preeklampside demir metabolizmasında öncelikli olarak etkilenen ve belirgin olarak yükselen parametrenin ferritin olduğunu desteklemektedir. SD'nin ise ferritin yükselmesini takiben, preeklampsinin süresinin, etkilerinin ve şiddetinin artması sonucunda belli bir süre sonra artış gösterdiği izlenmiştir.

Serum Tf konsantrasyonunun, bizim çalışmamızda da tespit edildiği gibi, preeklampsili gebeliklerde, normal gebeliklerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (151). Preeklampside, maternal Tf düşüklüğü ve sinsityotrofoblastlarda TfR yapımının azalması sonucunda, anneden fetüse demir transportunda meydana gelen anormallikler, preeklampside görülen IUGR ve intrauterin ölümleri de açıklamaktadır.

Preeklampside artan lipid peroksidasyonu, oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengeyi bozmaktadır. Bu dengesizlik, preeklampside meydana gelen plasental patolojilerin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (152-157).

Antioksidan mekanizmalar, antioksidan enzimlerden (örn: katalaz, süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, seruloplazmin) ve enzimatik olmayan sistemlerden (örn: hemoglobin, transferrin, ferritin) meydana gelmektedir (158-159). Bizim çalışmamızda da antioksidan sistemde görev yapan Hb, Tf ve ferritin, preeklamptik ve normal gebelerde incelenmiştir.

Çalışmamızda, preeklampsi grubunda tespit edilen maternal serum ferritinde yükselme ve plasenta immünohistokimyası ile gösterdiğimiz ferritin immünreaktivitesinin, preeklampsi grubunda, kontrol grubundan daha yüksek bulunması, plasental dokudaki ve diğer dokulardaki TfR'lerindeki azalma ve antioksidan sistemin kompanzatuvar bir mekanizması olarak ferritin artması olarak her iki şekilde de açıklanabilmektedir. Literatürdeki preeklampsi, antioksidan sistemler, TfR'leri, ferritin ve plasenta üzerine yapılmış olan diğer çalışmaların sonuçları bulgularımızla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda, preeklampsi grubundaki ferritin birikimlerinin plasentanın santral kesitlerinde daha çok artması, bugüne kadar plasental araştırmalarda esas alınan fetal plasenta ve maternal plasenta sınıflandırmasına yeni bir boyut kazandırmıştır. Bu durum plasental kinetiğin, taşıma, depolama ve endokrin fonksiyonların, plasentanın fetal ve maternal yüzlerinde farklı olduğu gibi, plasentanın santral ve periferik kısımlarında da farklılık gösterdiğini düşündürmektedir. Ayrıca, preeklampside plasentanın santral alanlarının daha fazla etkilendiği görüşü de ortaya çıkmaktadır. Ancak bu konuda daha fazla bilgi ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Preeklampside plasental demir transferi bozulmaktadır.
2. Preeklampside, demirin fetal dolaşıma geçişi azalmakta ve fetal dolaşıma geçemeyen demir molekülleri, plasental villuslarda birikmektedir.
3. Normotansif gebelik fetüsleri, preeklampsili gebelik fetüslerine kıyasla, maternal demirden daha iyi faydalanmaktadır.
4. Preeklampsi bir multisistem hastalık tablosu olarak, gebelikte maternal demir parametrelerini bozmakta ve fetüsün maternal kandaki demirden faydalanmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu durum, preeklampside fetüsde LBW, VLBW ve SGA 'nın sık görülmesini desteklemektedir,
5. Plasenta yapı ve fonksiyon olarak maternal ve fetal olarak iki kısma ayrılıyorsa da, plasentanın santral ve periferik kısımları da iki ayrı kompartman şeklinde davranmakta ve preeklampsi gibi bir plasental patoloji varlığında, santral alanlar, periferik alanlardan daha fazla etkilenecek, böyle bir üniteleşmeyi ispatlamaktadır.
6. Preeklampside, fetüse demir transferinde, plasentanın santral alanları daha çok etkilenmekte, bu alanlarda moleküler düzeyde daha fazla hasar meydana gelmekte ve moleküler mekanizmalar santral alanlarda daha fazla bozulmaktadır.
7. Transferrin, SD ve TDBK normal gebelikte fizyolojik olarak yükselirken, bu yükselme preeklampside olmamaktadır. Preeklampsi, maternal ve fetal demir biyokimyasını bozmaktadır.
8. Termdeki gebelikte artan demir ihtiyacına ve metabolizmasına rağmen preeklampside, demirin fetüs tarafından alınıp kullanılamaması, plasentada depolanması, preeklampside önemli bir plasental metabolik problemin varlığını ortaya koymaktadır.
9. Preeklampside maternal kanda artan ferritin değerlerinin, klinikte fetüs sağlığının değerlendirilmesinde bir antenatal takip parametresi olarak kullanılabilmesi desteklemektedir.
10. Plasenta immünohistokimyası ile yapılacak olan çalışmalar, preeklampsi etyopatogenezinin aydınlatılmasında önemlidir ve bu alanda daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Özbay G. Gebelikte hipertansiyon. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(50):45-53.
2. Whitfield CR. Hypertensive Disorders of Pregnancy (in): Edmonds KD, Dewhurst J eds. Dewhurst's Textbook of Obs. and Gyn. For Postgraduates 5th ed. Blackwell Science four Dragons 1995, 175-215.
3. Roberts JM et al. Pregnancy related hypertension (in): Maternal-fetal medicine: Principles and Practise, 5th edition 2004, chapter 43, 859-899.
4. Samur G. Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenmenin önemi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2009;19(2):88-97.
5. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists 2002;33:312-20.
6. Bulmer JN. Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. Balliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology 1992;6:461-487.
7. Burrows TD, King A, Loke YW. Expression of adhesion molecules by endovascular trophoblast and decidual endothelial cells: Implications for vascular invasion during implantation. Placenta 1994;15:21-33.
8. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001;357:53-56.
9. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endotelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1200-04.
10. Zhang J, Zeisler J, Hatc MC, Bercowits G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. Epidemiol Rewiew 1997;19:218-232.
11. Zuspan FP. New concepts in the understanding of hypertensive disease during pregnancy: An overview. Clin Perinatol 1991;18:653-659.

12. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arterioles in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-191.
13. Zeeman GG, Dekker GA. Pathogenesis of preeclampsia: A hypothesis. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:317-357.
14. Raymond W, Redline MD, Patterson BS. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1995;26:594-600.
15. Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980;11:35-38.
16. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA* 1989;262:3143-47.
17. Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: New aspects. *J Perinat Med* 2000;28:464-471.
18. Cunningham FG. Hypertensive disorders in pregnancy (in): Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. eds. *Williams Obstetrics*, 21st edition. USA: The McGraw-Hill Companies. 2001, chapter 24, 567-618.
19. Ylikorkola O, Makila UM. Prostacyclin and tromboxan in gynecology and obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:318-329.
20. Roering TP, Haller NA, Mantgomert MA, Freeman EJ, Hopkins MP. The role of AT I angiotensin receptor activation in the patogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1307-12.
21. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:4-15.
22. Chirinos JA, Zambrano JP, Virani SS et al. Correlation between apoptotic endothelial microparticles and serum interleukin-6 and C-reactive protein in healthy men. *Am J Cardiol* 2005;95:1258-60.
23. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999;117:550-555.

24. Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, Painter DM. A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol* 1999;163:3491-95.
25. Brenner B, Mandel H, Lanir N et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997;97:551-554.
26. Brenner B, Blimenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997;11:72-79.
27. Giles C, Inglis TC. Thrombocytopenia and macrothrombocytosis in gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:1115-19.
28. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409.
29. Cotton DB, Lee W, Huhta JC et al. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:23.
30. Samuels P, Main AK, Tomaski A, Mennuli MT, Gabbe SG, Cines DB. Abnormalities in platelet antiglobulin tests in preeclamptic mothers and their neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:69.
31. Weiner CP, Brandt J. Plasma antitrombin III activity: An aid the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:275.
32. Bell WR. Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:189.
33. Salch AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM, Mariona FG, Mammom EF. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:331.
34. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL. The Preeclampsia-eclampsia syndrome (in): Danforth DN ed. *Obstetrics and Gynecology*, 4th ed. Harper and Row, Philadelphia 1982, 455-474.
35. Davison JM, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy (in): Sciarra JJ ed. *Sciarra Gynecology and Obstetrics*, The Williams Byrd Pres, Philadelphia 1987, chapter 3(5), 1-27.
36. Goodman RP, Killam AP, Brash AR, Branch RA. Prostacyclin production during pregnancy: Comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obs Gyn* 1982;142:817-821.

37. Francoise M, Lionel S, Bernard LF et al. Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:37-40.
38. Hirai N, Yanahira T. Plasma levels of atrial natriuretic peptide during normal pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:27.
39. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. Medikal Nobel, Ankara 2001, 625-652.
40. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu preeklampsi-eklampsi: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. Medikal Nobel, Ankara 2001, 661-675.
41. Fernandez JS, Ceriani CJM. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. *An Esp Pediatr* 1999;50(1):52-56.
42. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):950-955.
43. Sibai BM, Anderson GD, Abdella TN et al. Eclampsia: III. Neonatal outcome, growth and development. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:307.
44. Janes SL, Kyle PM, Redman C et al. Flow cytometric detection of activated platelet in pregnant women prior to the development of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1995;74:1059-63.
45. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin –creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5 Pt 1):745-749.
46. Rajkovic A, Mrcog KM, Malinow MR et al. Plasma homocystein concentrations in eclamptic and preeclamptic African Women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355.
47. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Imm* 1998;40:102-111.

48. Alvarez Navascues R, Marin R. Severe maternal complications associated with pre-eclampsia: an almost forgotten pathology? *Nefrologia* 2001;21:565-573.
49. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara 1998, Bölüm 3, 71-85.
50. Kaufmann P, Castellucci M. Obstetrical and Gynecological Pathology. Fox H. (ed) Vol:2, 4th ed. Chapter 46, 1995.
51. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Chapter 7, 89-110.
52. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara 1998, Bölüm 8, 143-166.
53. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Chapter 4, 45-53.
54. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, Chapter 5, 55-66.
55. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 3rd ed. Springer, New York, 1995.
56. Kaufmann and Scheffen I. Placental development: (in) Neonatal and fetal medicine-physiology and pathophysiology. Polin R, Fox W eds. Saunders, Orlando, FL, 1997, 45-55.
57. Demirhan B. Plasentanın Klinik ve Histopatolojik İncelenme Yöntemleri ve Önemi. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1(4):246-255.
58. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The Endocrinology of Pregnancy in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999, 275-335.
59. Uysal Z. Demir metabolizmasında, demir eksikliğinde ve demir fazlalığında yenilikler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası* 1999;52(3):157-164.
60. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:981-986.

61. Paesano R, Pietropaoli M, Gessani S, Valenti P. The influence of lactoferrin, orally administered, on systemic iron homeostasis in pregnant women suffering of iron deficiency and iron deficiency anaemia. *Biochimie* 2009;91:44-51.
62. Andrews NC, Bridges KR, Nathan DG, Oski FA eds. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia: (in) *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993, 423-452.
63. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. The physiological significance of circulating transferrin receptors. Ailen L, King J, Lönnerdal B, eds. *Plenum Pres*, New York 1994, 119-126.
64. Suominen P, Punnonen K, Rajamâki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry* 1997;43:1641-1646.
65. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P et al. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75:102-107.
66. Kimya Y, Cengiz C. Gebeliğe bağlı anedeki sistemik değişiklikler: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. Medikal Network, Ankara 2001, 676-681.
67. Cunningham FG, Bont NF, Leveno KS, Gilstrap LC, Houth JC, Wenstrom KD. *Maternal Adaptations to Prepnancy* (in). Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Houth JC, Wenstrom KD. eds. *Williams Obstetrics*, 21st edition. USA: The McGraw-Hill Companies. 2001, chapter 8, 167-200.
68. Aban M. Gebelik ve Anemi: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. Medikal Network, Ankara 2001, 702-710.
69. Kaleli B, Yıldırım B. Gebelik ve hematolojik hastalıklar: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. Medikal Network, Ankara 2001, 682-696.
70. Kurtay G, Özpak E. Hematolojik hastalıklar ve gebelik: Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 2004, 375-376.

71. Yenicesu İ. Gebelik ve Anemi: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal Network, Ankara 2001, 697-701.
72. Cengiz C, Kimya Y. Maternal fizyoloji: Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996, 239-251.
73. Apı O, Ünal O, Şen C. Gebelikte beslenme, kilo alımı ve egzersiz. Derleme, Perinatoloji Dergisi 2005;13(2):71-79.
74. Okuyama T, Tawoda T, Furuya H, Villec CA. The role of transferrin and ferritin in the fetal-maternal-placental unit. Am J Obstet Gynecol 1985;152: 344-350.
75. Rao R, Georgiatt MK. Perinatal aspects of iron metabolism. Acta Pediatr Suppl 2002;438:124-129.
76. Rao R, Georgiatt MK. Neonatal iron nutrition. Semin Neonatal 2001;6:425-435.
77. Blot I, Diallo D, Tcherna G. Iron deficiency in pregnancy; effects on the newborn. Curr Opin Hematol 1999;6(2):65-75.
78. Yıldız L, Aydın O, Kurt K, Barış S, Karagöz F, Kandemir B. Placental demir depolanması: Fetal anomali ve molar gebelikteki anlamı. Türk Patoloji Dergisi (The Turkish Journal of Pathology) 2001;17(1-2):11-13.
79. Yalınkaya A, Önen A, Özçelik SM, Değertekin B, Ecer S, Yayla M. Dicle Üniversitesi'nde bir yıllık perinatal mortalite. Perinatoloji Dergisi 2002;10(4):1-4.
80. Kale T, Aygen E, Tayyar M, Başbuğ M. Normal ve prematüre eylemde gebelerde serum ferritin, ortalama korpuskuler hemoglobin ve hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması. T Klin Jinokol Obst 1994;4:13-15.
81. Khatun R, Wu Y, Kanenishi K, Ueno M, Tanaka S, Hata T, Sakamoto H. Immunohistochemical study of transferrin receptor expression in the placenta of pre-eclamptic pregnancy. Placenta 2003;24:870-876.
82. Zeteroğlu Ş, Üstün Y, Engin Üstün Y, Güvercinci M, Şahin G, Kamacı M. Preeklampitik ve normal gebelerde ferritin düzeyinin karşılaştırılması. Perinatoloji Dergisi 2004;12(2):1-4.

83. Hytton F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol* 1985;14:601.
84. Kesim MD, Taşer FF, Yıldız A. Gebelerde demir sülfat(II)'nin hematolojik parametrelere etkisi. *MİD Kadın Doğum Dergisi* 1993;9:14-17.
85. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000;284(20):2611-17.
86. Üstün YE, Doğan K, Türkçüoğlu I, Üstün Y, Meydanlı MM, Kafkaslı A. Hafif, orta ve şiddetli preeklampsi olgularında hemoglobin ve trombosit düzeylerinin karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi* 2007;15(3):93-98.
87. Jaremo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000;30:1113-18.
88. Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23:45-57.
89. Kurt M, Tayfur Ö, Harmancı Ö, Batman F. Gebelikle ilgili karaciğer hastalıkları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:53-64.
90. Monga M. Maternal cardiovascular and renal adaptation to pregnancy (in): Creasy RK, Resnik R eds. *Maternal Fetal Medicine*. 5th ed., Saunders, Pennsylvania 2004, 111-120.
91. Kilpatrick SJ, Laros RK. Maternal hematologic disorders (in): Creasy RK, Resnik R eds. *Maternal Fetal Medicine*. 5th ed., Saunders, Pennsylvania 2004, 975-1004.
92. Hubel CA, Kozlov AV, Kagan VE et al. Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women with preeclampsia: Implications for oxidative stress. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:692-700.
93. Vitoratos N, Salamalekis E, Dalamaga N, Kassanos D, Creatsas G. Defective antioxidant mechanisms via changes in serum ceruloplasmin and total iron binding capacity of serum in women with pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999;84:63-67.

94. Wu YH, Sakamoto H, Kanenishi K, Li J, Khatun R, Hata T. Transferrin microheterogeneity in pregnancies with preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 2003;332:103-110.
95. Kaneshige E. Serum ferritin as an assesment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;57:238-241.
96. Gitlin N. Liver disease in pregnancy (in): Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP eds. *Wright's liver and biliary disease*. 3rd ed., WB Saunders Company Ltd, London 1992, 1155-69.
97. Raman L, Pawashe AB, Yasodhara P. Hyperferritinemia in pregnancy induced hypertension and eclampsia. *J Postgrad Med* 1992;38:65-67.
98. Rayman MP, Barlis J, Evans RW, Redman CW, King LJ. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:412-418.
99. Entmann SS, Richardson LD, Killam AP. Elevated serum ferritin in the altered ferrokinetics of toxemia of pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:418-422.
100. Aykın C, Kökçü A, Üstün C, Çokşenim Ş. Normal ve preeklamptik gebelerde serum demir ve ferritin düzeylerinin karşılaştırılması. *Anatolian J Gynecol Obst* 1991;1:113-117.
101. Samuels P, Main EK, Mennuti MT, Gabbe SG. The origin of increased serum iron in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:721-725.
102. Taheripanah R, Farkush PB. Relation between serum ferritin and iron parameters with preeclampsia. *Journal of Family and Reproductive Health* 2007;1(2):87-91.
103. Maymon R. Placental isoferritin: A new marker in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:681-684.
104. Entman SS, Kambam R, Bradley CA, Cousar JB. Increased levels of carboxyhemoglobin and serum iron as an indicator of increased red cell turnover in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1169-73.
105. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1025-34.

106. Saleh RA, Dkhil MAM. Structural changes of placenta in preeclamptic patients: Light and electron microscopic study. *Turk J Med Sci* 2008;38(3):219-225.
107. Majumdar S, Dasgupta H, Bhattacharya K, Bhattacharya A. A study of placenta in normal and hypertensive pregnancies. *J Anat Soc India* 2005;54(2):1-9.
108. Elpek GÖ, Karaveli Ş, Keleş N. Preeklampsili olguların term plasentalarında villöz trofoblast proliferasyonunun incelenmesi. *Türk Patoloji Dergisi*. 2000;16(1-2):10-12.
109. Yuping Wang Y, Alexander JS. Placental pathophysiology in preeclampsia. *Pathophysiology* 2000;6:261-270.
110. Alvarez H, Morel RL, Benedetti WL and Scavarelli M. Trophoblast hyperplasia and maternal arterial pressure at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1969;105:1015-21.
111. Fox H. The significance of villous syncytial knots in the human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1965;72:347-355.
112. Tenney B, Jr. and Parker B. The placenta in toxemia of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1940;39:1000-1005.
113. Fox H. The villous cytotrophoblast as an index of placental ischaemia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 1964;71:885-893.
114. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine* 2002;19(1):103-111.
115. Matejevic D, Neudeck H, Graf R, Müller T, Dietl J. Localization of hyaluronan with a hyaluronan-specific hyaluronic acid binding protein in the placenta in pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52(4):257-259.
116. Fuke Y, Aono T, Imai S, Suehara N, Fujita T. Clinical significance and treatment of massive intervillous fibrin deposition in recurrent fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:5-9.
117. Roberts DJ. The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Journal of Clinical Pathology* 2008;61:1254-60.

118. Kingdom JCP and Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997;18:613-621.
119. Salvatore CA. The placenta in acute toxemia. A comparative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1968;102:347-353.
120. Burton GJ, Reshetnikova OS, Milovanov AP, Teleshova OV. Stereological evaluation of vascular adaptations in human placental villi to differing forms of hypoxic stress. *Placenta* 1996;17:49-55.
121. Hitschold T, Muentefering H, Ulrich S, Berle P. Does extremely low fetoplacental impedance as estimated by umbilical artery doppler velocimetry also indicate fetuses at risk? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1996;8:39.
122. Seval Y, Korgun ET, Demir R. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2007;28:841-845.
123. Castellucci M, Zaccheo D. The Hofbauer cells of the human placenta: Morphological and immunological aspects. *Prog Clin Biol Res* 1989;296:443-451.
124. Demir R, Erbenli T. Some new findings about Hofbauer cells in the chorionic villi of the human placenta. *Acta Anat (Basel)* 1984;119(1):18-26.
125. Anteby EY, Shira Natanson-Yaron S, Hamani Y, Sciaki Y et al. Fibroblast growth factor-10 and fibroblast growth factor receptors 1–4: expression and peptide localization in human decidua and placenta. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;119:27-35.
126. Castellucci M, Zaccheo D, Pescetto G. A Three-dimensional study of the normal human placental villous core I. The hofbauer cells. *Cell Tissue Res.* 1980;210:235-247.
127. Anteby EY, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D. Human placental hofbauer cells express sprouty proteins: A possible modulating mechanism of villous branching. *Placenta* 2005;26:476-483.

128. Demir R, Kayisli UA, Seval Y et al. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: Differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta* 2004;25:560-572.
129. Rinehart BK, Terrone DA, Lagoo-Deenadayalan S et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:915-20.
130. Albrecht ED, Robb VA, Pepe GJ. Regulation of placental vascular endothelial growth/permeability factor expression and angiogenesis by estrogen during early baboon pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5803-09.
131. Fox H. The incidence and significance of Hofbauer cells in the mature human placenta. *Journal of Pathology and Bacteriology* 1967;93:710-717.
132. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003;101:2620-27.
133. Pongcharoen S, Sorman J, Sritippayawan S et al. Interleukin-17 Expression in the human placenta. *Placenta* 2007;28:59-63.
134. Trabold O, Wagner S, Wicke C, Scheuenstuhl H, Hussain MZ, Rosen N et al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen* 2003;11:504-509.
135. Constant JS, Feng JJ, Zabel DD, Yuan H, Suh DY, Scheuenstuhl H et al. Lactate elicits vascular endothelial growth factor from macrophages: a possible alternative to hypoxia. *Wound Repair Regen* 2000;8:353-60.
136. Lash GE, Taylor CM, Trew AJ, Cooper S, Anthony FW, Wheeler T et al. Vascular endothelial growth factor and placental growth factor release in cultured trophoblast cells under different oxygen tensions. *Growth Factors* 2002;20:189-96.
137. Lewisa RM, Dohertya CB, Jamesa LA, Burtonb GJ, Halesa CN. Effects of maternal iron restriction on placental vascularization in the rat. *Placenta* 2001;22:534-539.

138. Pardi G, Cetin I, Marconi AM et al. Venous drainage of the human uterus: respiratory gas studies in normal and fetal growth-retarded pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;166:699-706.
139. Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer KH, Gregg A, Weiner CP. Growth deficient fetuses with absent or reversed umbilical artery end diastolic flow are metabolically compromised. *Early Human Development* 1995;41:1-9.
140. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Placental iron deposits: Significance in normal and abnormal pregnancies. *Hum Pathol* 1994;25:379-385.
141. Fletcher J, Suter PEN. The transport of iron by the human placenta. *Clin Sci* 1969;6:209-220.
142. Van Dijk JP. Regulatory aspects of placental iron transfer-A comparative study. *Placenta* 1988;9:215-226.
143. Sorenson VW. Placental fine structure after experimental embryonic death in cows. *J Reprod Fertil* 1976;48:69-75.
144. Douglas GC, King BF. Uptake and processing of I-125 labelled transferrin and Fe-59 labelled transferrin by isolated human trophoblast cells. *Placenta* 1990;11:41-57.
145. Buusa RM, Boockforb FR. Transferrin expression by placental trophoblastic cells. *Placenta* 2004;25:45-52.
146. Georgieffa MK, Wobken JK, Welle J, Burdo JR, Connor JR. Identification and localization of divalent metal transporter-1 (DMT-1) in term human placenta. *Placenta* 2000;21:799-804.
147. Jandl J and Katz J. The plasma to cell cycle of transferrin. *J Clin Invest* 1963;42:314-325.
148. Rzik S and Beguin Y. Serum soluble transferrin concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors. *Exp Hematol* 2001;29:677-685.
149. Kroos MJ, Starreveld JS, Verrijt CE, Van Eijk HG, Van Dijk JP. Regulation of transferrin receptor synthesis by human cytotrophoblast cells in culture. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65(2):231-234.

150. Van Dijk JP, van der Zande FG, Kroos MJ, Starreveld JS, van Eijk HG. Number and affinity of transferrin receptors at the placental microvillous plasma membrane of the guinea pig: Influence of gestational age and degree of transferrin glycan chain complexity. *J Dev Physiol* 1993;19:221-226.
151. Studd JW, Shaw RW, Bailey DE. Maternal and fetal serum protein concentration in normal pregnancy and pregnancy complicated by proteinuric pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114(5):582-588.
152. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O, Çolakoğulları M, Dirican M. Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia. Lipid peroxidation in preeclampsia. *Pathophysiology* 2002;9:21-25.
153. Staff AC, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;3:587-592.
154. Zusterzeela PLM, Rütten H, Roelofs HMJ, Peters WHM, Steegers EAP. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001;22:213-219.
155. Borrego-Diaz E, Rosales JC, Proverbio T et al. Effect of placental hypoxia on the plasma membrane Ca-ATPase (PMCA) activity and the level of lipid peroxidation of syncytiotrophoblast and red blood cell ghosts. *Placenta* 2008;29:44-50.
156. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution *Human Reproduction Update* 2006;12(6):747-755.
157. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2002;21(3):205-223.
158. Bekerecioğlu M, Uğraş S, Dilek ON, Tercan M, Özyazgan İ. Serbest radikaller: Temel görüşler, biokimyası, fizyopatolojisi ve cerrahi ile ilgileri. *Sendrom* 1998;10:85-95.
159. Müderris İİ, Özçelik B, Muhtaroglu S. Preeklampsi ve eklampside maternal serum nitrik oksid ve total antioksidan aktivite seviyelerinin önemi. *T Klin J Gynecol Obst* 2002;12:25-29.

EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF).

Değerli anne adayı;

Preeklampsi; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan, yüksek tansiyon, idrarda protein kaybı, yüzde ve ayak sırtında ödemle karakterize bir hastalıktır.

Başlıca genç kadınların ilk hamileliklerinde ortaya çıkan bir hastalıktır.

Gebeliklerin ortalama % 8'inde görülmekte ve bebekte gelişme geriliği, erken doğum, anne ve bebek ölümlerine neden olabilmektedir.

Şiddetli preeklampsili olguların yaklaşık %10'unda akut böbrek yetmezliği ve kanama (Hellp Sendromu) gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu olgularda bebek ölüm oranı % 20-25, anne ölüm oranı ise % 1-24 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle preeklampsili annelerin bebeklerinin, anne karnındaki iyilik durumlarının değerlendirilmesi, doğum için karar vermek açısından çok önemlidir.

Preeklampsinin nedeni halen tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte birçok bilimsel ve klinik araştırmalar yapılarak çok çeşitli veriler elde edilmiştir. Fakat birçok konu halen aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada amaç preeklampsili annelerin plasental demir birikimlerinde meydana gelen değişiklikleri ortaya koymaktır.

Bu çalışma sonucunda elde edilecek bulgular, değişikliklerin anlamlı olduğunu gösterdiği takdirde, plasental demir depolarının ve maternal serum transferrininin preeklampsili gebeliklerde anne karnındaki bebeğin durumunun değerlendirilmesinde bir doğum öncesi tanı yöntemi olarak kullanılabilirliğine ışık tutacaktır.

Çalışmaya dahil olmayı kabul ettiğiniz takdirde, bu araştırmada plasentanız kullanılacaktır ve doğumdan sonra plasentanızdan doku örneği alınacaktır.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan aşağıda adı, soyadı, adresi ve telefon no'su yazılı hasta, çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve bu çalışmada kullanılmak üzere doğumdan sonra plasentasından doku örneği alınmasını kabul ederek bunu imzası ile tasdik etmiştir

GÖNÜLLÜ HASTANIN:

Adı, SOYADI:

Adresi :

Tel:

Tarih:

İMZA:

ŞAHİTİN:

Adı, SOYADI:

Adresi:

Tel:

Tarih:

İMZA:

Formu Hazırlayan: Dr Yasemin NASIR, DÜTF, Histoloji ve Embriyoloji AD.

Ek 2. Hasta Değerlendirme Formu.

I- PREEKLAMPSİ GRUBU (.....)	II- KONTROL GRUBU (.....)			
A. KİMLİK VE ADRES BİLGİLERİ:				
a-Adı, Soyadı:	b-Doğum Yeri ve Yılı:			
c-İletişim Adresi ve/veya Telefonu:				
B. OBSTETRİK ÖYKÜ:				
a-Gravida:	b-Parite: -Sayısı:	c-Abortus: -Sayısı:		
	-Şekli: (a)NSVYD:	-Şekli:		
	(b)C/S:	(a)Spontan:		
		(b)Kriminal:		
		(c)D&C:		
d-Yaşayan Çocuk Sayısı:.....	Varsa: SGA..., LGA.....			
e-Ölü Doğum Öyküsü Varsa: (a) Sayısı:	(b) Etyolojisi:			
f-Gebeliğin Neden Olduğu Hastalıklara Ait Öyküsü :	(a) Gestasyonel Diabet.			
	(b) Preeklampsi:			
	(c) Eklampsi:			
	(d) Diğer:			
g-Gebeliği Sırasında Geçirdiği Hastalıklar:	(İYE, Toksoplazma, Rubella vb.)			
h-Gebelik Süresi:.....hf	i- Doğum Şekli: NSVYD:..... C/S:.....			
j- Gebelikte Anemi Tanısı: + / - ,	k- Gebelikte Demir Desteği: + / - (En az 4 hf)			
C-ANNEYE AİT FİZİK MUAYENE VE LABARATUVAR BULGULARI:				
1-Boy:.....	2-Kilosu:.....	3-Ateş:.....	4-Nabız:.....	
5-TA:...../.....	6- İdrarda Protein:.....			
7-Yüzde Ödem: + / -	8-Ayak Sirtında Ödem: + / -			
9-Hb:.....	Htc:.....	BK:.....	KK:.....	Trombosit:.....
10-Maternal Serumda: (a) Transferrin:.....	(c) Demir:.....			
	(b) Ferritin:.....	(d) SDBK:.....		
D-BEBEĞE AİT MUAYENE BULGULARI:				
1-Boy:..... cm,	2-Kilosu:.....gr,	3-APGAR:(1.ve 5.dak),...../.....		
4-Varsa:SGA/LGA:...	5-Cinsiyeti:.....			
E-PLASENTAYA AİT MUAYENE BULGULARI:				
1-Plasental anomali: a-Plasenta Previa:.....,	b-Plasenta Dekolmanı:.....,	c-Diğer:.....		
2-Doğum Sonu Kanama Öyküsü: + / -				

Formu Hazırlayan: Dr Yasemin NASIR, DÜTF, Histoloji ve Embriyoloji AD.