



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNSANDA TROFOBLASTLARIN BULUNDUKLARI
MİKROÇEVREYE GÖRE KARŞILAŞTIRMALI İNCELENMESİ:
IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBU DÜZEYLERİNDE ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar AYRAN FİDAN

Ankara, 2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNSANDA TROFOBLASTLARIN BULUNDUKLARI
MİKROÇEVREYE GÖRE KARŞILAŞTIRMALI İNCELENMESİ:
IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBU DÜZEYLERİNDE ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar AYRAN FİDAN

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Attila DAĞDEVİREN

Ankara, 2014

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

(Proje No: KA 14/110)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca zekası, deneyimleri, içtenliği ve sonsuz desteği ile her zaman yanımda olan değerli hocam, danışmanım Prof. Dr. Attila Dağdeviren'e,

Tecrübelerini, bilgisini içtenlikle esirgemedi sunan, histoloji bilgisi ve sevgisi ile bana histolojinin renkli dünyasını gösteren, değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nejmi Zağyapan'a,

Dostluğu ve güleryüzüyle bilgisini sakınmadan paylaşan, her alanda yardımına koşan Öğr. Gör. Dr. Fatma Helvacıoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde ve tezimde katkıları, destekleri ve dostluklarıyla yanımda olan Uzm. Biyolog Ece Lakşe Coşar ve Teknisyenimiz Ayhan Yüksek'e,

Tezimin gerçekleşmesi için doku temininde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Göğşen Önalın'a,

Asistanlığım boyunca yanımda olan, odamızı ve hayatımızı paylaştığımız, arkadaşlarım, dostlarım Dr. Ulya Keskin ve Dr. Oğuzhan Ekin Efe'ye,

Beni yetiştiren, her zaman destekleyen, varlıklarıyla güç bulduğum babam Osman Ayran, annem Leyla Ayran ve kardeşlerim Özlem Yılmaz, Ufuk Kalkan ve Mine Bulurel'e,

Uzmanlık eğitimim, tez dönemim ve yaşamımda pozitif bakış açısı olan, her konudaki destekçim, sevgili eşim Emre Fidan'a ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Pınar AYRAN FİDAN

ÖZET

İnsanda Trofoblastların Buldukları Mikroçevreye Göre Karşılaştırmalı İncelenmesi: Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeylerinde Çalışma

Plasenta ve fetal zarların ana bileşeni olan trofoblastların yerleşimlerine bağlı olarak farklı işlevleri yerine getirdikleri ve gelişim sürecinde işlevlerini yansıtan yapısal özellikler kazandıkları iyi bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı trofoblast kaynaklı çeşitli yapıların (sinsityotrofoblast, sinsityal düğüm, sinsityal tomurcuk, sinsityal köprü vb.); ekstravillöz trofoblastların (koryon plağı, fibrin içi, desidua, damara invaze olmuş vb.) ve endotel de dahil olmak üzere diğer stromal bileşenlerin ışık ve elektron mikroskop düzeyinde karşılaştırmalı incelenmesiyle işlevlerine yönelik yeni ipuçları elde edilmesi olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada bilinen bir kronik hastalığı olmayan, gebelik veya doğumda herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, sezeryan doğum gerçekleşen on adet sağlıklı term gebeden elde edilen plasenta örnekleri kullanılmıştır. Doku örneklerinden hazırlanan dondurulmuş kesitler hematoksilin-eozin, yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopta incelenmiştir. İnce kesitler ise uranil asetat-kurşun sitrat ile boyanarak elektron mikroskobunda değerlendirilmiş ve fotoğraflanmıştır.

Çalışmamızda villus ağacını oluşturan villus çeşitleri, stromal hücreler, koryon plağı ve desidua olağan görünümünde gözlenmiştir. Sitotrofoblastların çoğalarak sinsityotrofoblasta dönüşümünün term plasentada hala sürdüğüne, matriks tip fibrinoidin fibrin tip fibrinoidden geliştiğine ve trofoblastların hipoksik hücre zedelenmesine cevap olarak buraya göç ettiğine ait belirtiler izlenmiştir. Desidual damarlarda ve desiduya komşu intervillöz aralığa bakan sinsityal örtüde endotel-sinsityotrofoblast dönüşümünün işaretleri saptanmıştır. Yüzen villuslarda anjiogenezden çok vaskülogenezle yeni damar oluşumunun term plasentada da sürdüğünün izleri belirlenmiştir. Retikulum hücresi, fibroblast, miyofibroblast, perisit gibi stromal hücrelerin ve trofoblastların birbirine çok benzer yapısal özellikler taşıdığı görülmüştür. Bu nedenle; ortak bir kökene sahip olmalarının yanında paylaştıkları ince yapı düzeyindeki benzerliklerden ötürü trofoblastların, stromal hücrelerin ve yeni damar oluşumu sürecinde rol alan endotel hücrelerinin buldukları özel mikroçevrede uygun koşullarda birbirlerine kolaylıkla dönüşebilen hücreler oldukları düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: elektron mikroskop, ekstravillöz trofoblast, plasenta, sinsityotrofoblast, sitotrofoblast.

ABSTRACT

Comparative Study of Human Trophoblasts According to Their Microenvironment: Light and Electron Microscopic Study

Trophoblasts, being the basic component of the placenta and fetal membranes, carry out different functions depending on their location and it is well known that they acquire unique structural features during development reflecting these functions. The goal of the present study was determined as obtaining new structural hints about the functions of a variety of structures of trophoblastic origin (syncytiotrophoblast, syncytial knot, syncytial buds, syncytial bridges etc.); extravillous trophoblasts (chorionic plate, fibrin, decidua, invaded blood vessel etc.) and the other stromal components including endothelium by a comparative examination at light and electron microscopic levels.

In the present study, placenta samples were obtained from ten healthy full-term cesarean births were used which did not have any chronic disease or complications during pregnancy or at delivery. Frozen sections obtained from tissue samples were stained with hematoxylin-eosin, semi-thin sections of the same samples were stained with toluidine blue for light microscopic examinations. Uranyl acetate-lead citrate stained thin sections were examined and photographed using an electron microscope.

In this study, types of villi forming the villus tree, stromal cells, chorionic plate and decidua were observed structurally normal. We determined the signs of the transformation of cytotrophoblast to syncytiotrophoblast is still lasting in the term placenta; the development of matrix type fibrinoid from fibrin type fibrinoid and migration of trophoblasts in response to this hypoxic cell damage. The marks of the endothelium-syncytiotrophoblasts transformation was found in decidual vessels and syncytial lining of the intervillous space adjacent to the decidua. Signs of new blood vessel formation in the floating villi by vasculogenesis rather than angiogenesis was determined in the term placenta. Stromal cells like reticulum cells, fibroblasts, myofibroblasts, pericytes and trophoblasts were observed to be sharing similar ultra-structural features. Thus; besides their common origin, the similarities at fine structural level lead us to think that trophoblasts, stromal cells and endothelial cells involved in neovascularisation are cells that can easily differentiate to each other under appropriate conditions in their special microenvironment.

Key Words: electron microscopy, extravillous trophoblast, placenta, syncytiotrophoblast, cytotrophoblast.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa numarası</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Plasenta Yapısı	3
2.2. Plasenta Gelişimi	4
2.2.1 Prelaküner Evre	4
2.2.2. Laküner Evre	7
2.2.3. Erken Villöz Evre	10
2.3. Villus Genel Yapısı	10
2.3.1. Sitotrofoblastlar (Langhans Hücreleri)	10
2.3.1.1. Farklanmamış hücreler	12
2.3.1.2. Ara sitotrofoblastlar	14
2.3.1.3. Elektron yoğun sitotrofoblastlar	15
2.3.2. Sinsityotrofoblast	16
2.3.2.1. Sinsityal Düğümler	18

2.3.2.2. Sinsityal Tomurcuklar	19
2.3.2.3. Sinsityal Köprü	20
2.3.3. Trofoblast bazal membranı	21
2.4. Villus Stroması	21
2.4.1. Mezenkimal Hücreler	21
2.4.2. Retikulum Hücreleri	22
2.4.3. Fibroblastlar	24
2.4.4. Miyofibroblastlar	24
2.4.5. Hofbauer Hücreleri	25
2.4.6. Mast ve Plazma Hücreleri	27
2.5. Villus Ağacı	27
2.5.1. Mezenkimal Villuslar	28
2.5.2. Kök Villuslar (<i>Stem Villi</i>)	28
2.5.3. Olgunlaşmamış Ara Villuslar (<i>Immature Intermediate Villi: IMIV</i>)	29
2.5.4. Olgunlaşmış Ara Villuslar (<i>Mature Intermediate Villi: MIV</i>)	29
2.5.5. Yüzen Villuslar (<i>Floating Villi</i>)	30
2.6. Plasentanın Villus Dışındaki Bölümleri	31
2.6.1. Koryon Plağı, Sekonder Vitellus Kesesi, Umblikal kord ve Membranlar	31
2.6.2. Bazal Plak ve Uteroplasental Damarlar	35
2.6.3. Plasental septum	36
2.6.4. Trofoblastik Kolonlar ve Adacıklar	36

2.6.5. Ekstravillöz Trofoblastlar	37
2.6.5.1. Proliferatif ekstravillöz trofoblastlar	37
2.6.5.2. İnvaziv ekstravillöz trofoblastlar	37
a) Endovasküler (intravasküler) trofoblastlar	37
b) İnterstisiyel trofoblastlar	38
2.6.6. Fibrinoid	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Dokuların Elde Edilmesi	43
3.2 Işık Mikroskop Yöntemi	44
3.2.1 Frozen Dokular İçin Hematoksilen-eozin Boyama Yöntemi	45
3.3 Elektron Mikroskop Yöntemi	45
3.3.1 Gluteraldehit Tespit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İlk Tespiti	45
3.3.2 Osmiyum Tetroksit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İkinci Tespiti	46
3.3.3 Dehidratasyon ve Bloklama	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	140
6. SONUÇ	150
7. KAYNAKLAR	151
8. ETİK KURUL ONAY FORMU	156
9. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	158

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

EEM: Ekstraembriyonik mezoderm

EVT : Ekstravillöz trofoblast

GER : Granüllü endoplazma retikulumu

İMİV: Olgunlaşmamış ara villus (*Immature intermediate villus*)

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

MİV: Olgunlaşmış ara villus (*Mature intermediate villus*)

SEM: Taramalı elektron mikroskop (*Scanning electron microscope*)

SNA: Sinsityal nükleer agregat

TEM: Geçirimli elektron mikroskop (*Transmission electron microscope*)

VT: Villöz trofoblast

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Plasentanın fetal ve maternal yüzü fotoğrafı*	3
Şekil 2.	Plasentanın fetal ve maternal yüzü şematik çizimi*	3
Şekil 3.	Döllenmeden morula aşamasına kadar zigotun geçirdiği aşamalar*	4
Şekil 4.	Blastosistin şematik çizimi ve mikrografı*	5
Şekil 5.	Hatching'in şematik ve mikrografik görünümü*	5
Şekil 6.	Fertilizasyondan implantasyona kadar geçen evrelerin şematik çizim*	6
Şekil 7.	Blastosistin desidüaya tutunması 5-7. günler*	6
Şekil 8.	İmplantasyon 8-9. günler*	7
Şekil 9.	İmplantasyon 10-11. Günler *	7
Şekil 10.	Plasenta şematik çizimi *	8
Şekil 11.	Erken plasental gelişimin evreleri*	9
Şekil 12.	Plasenta bariyerinin elektron mikrografı*	11
Şekil 13.	Farklanmamış sitotrofoblastlar*	12
Şekil 14.	Sitotrofoblast elektron mikrografı*	13
Şekil 15.	Ara (intermediate) sitotrofoblast elektron mikrografı*	14
Şekil 16.	Elektron yoğun sitotrofoblast elektron mikrografı*	15
Şekil 17.	İlk trimester villusun elektron mikrografı *	17
Şekil 18.	Sinsityumun elektron mikrografı*	18
Şekil 19.	Sinsityal düğüm elektron mikrografı*	19
Şekil 20.	Sinsityal tomurcuk elektron mikrografı*	20

*: Resimlerin alındığı kaynaklar referans numaraları ile belirtilmiştir

Şekil 21.	Sinsityal köprü elektron mikrografi *	21
Şekil 22.	Retikulum hücreleri elektron mikrografi*	22
Şekil 23.	Stromal kanallar ve Hofbauer hücreleri*	23
Şekil 24.	Fibroblast elektron mikrografi*	24
Şekil 25.	Miyofibroblast elektron mikrografi*	25
Şekil 26.	Hofbauer hücresi elektron mikrografi*	26
Şekil 27.	Hofbauer hücresi elektron mikrografi*	27
Şekil 28.	Plasenta villus ağacı basitleştirilmiş çizimi *	29
Şekil 29.	Yüzen villus elektron mikrografi*	31
Şekil 30.	Ekstraembriyonik mezoderm elektron mikrografi*	32
Şekil 31.	Koryon boşluğu ve sekonder vitellus kesesi gelişimi*	32
Şekil 32.	Koryon ve desidua şematik çizimi*	34
Şekil 33.	Plasenta şematik çizimi*	35
Şekil 34.	Trofoblast dağılımı şematik çizimi*	38
Şekil 35.	Ekstravillöz trofoblastların ışık mikrografi*	40
Şekil 36.	Plasental doku örnekleme şematik çizimi	44
Şekil 37.	Plasenta ışık mikrografi	49
Şekil 38.	Bazal plağa komşu bölüm ışık mikrografi	50
Şekil 39.	Villus kesiti elektron mikrografi	51
Şekil 40.	Villus kesiti elektron mikrografi	52
Şekil 41.	Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast elektron mikrografi	54

*: Resimlerin alındığı kaynaklar referans numaraları ile belirtilmiştir

Şekil 42.	Sinsityotrofoblast elektron mikrografi	55
Şekil 43.	Şekil 42’de işaretli alanın elektron mikrografi	56
Şekil 44.	Şekil 42’de işaretli alanın elektron mikrografi	57
Şekil 45.	Şekil 42’de işaretli alanın elektron mikrografi	58
Şekil 46.	Sinsityotrofoblast elektron mikrografi	59
Şekil 47.	Villus kesiti elektron mikrografi	60
Şekil 48.	Şekil 47’de işaretli alanın elektron mikrografi	61
Şekil 49.	Şekil 47’de işaretli alanın elektron mikrografi	62
Şekil 50.	Villus çeşitleri ışık mikrografi	63
Şekil 51.	Kök villustaki VSM elektron mikrografi	64
Şekil 52.	Yüzen villus elektron mikrografi	67
Şekil 53.	Kök villus stromasının elektron mikrografi	68
Şekil 54.	Yüzen villus elektron mikrografi	69
Şekil 55.	Fibroblast uzantısı elektron mikrografi	70
Şekil 56.	Miyofibroblast elektron mikrografi	71
Şekil 57.	Hofbauer hücresi elektron mikrografi	72
Şekil 58.	Yüzen villus elektron mikrografi	73
Şekil 59.	Şekil 58’de işaretli alanın elektron mikrografi	74
Şekil 60.	Villus stroması elektron mikrografi	75
Şekil 61.	Yüzen villus ışık ve elektron mikrografi	76
Şekil 62.	Kapiller ışık ve elektron mikrografi	77
Şekil 63.	Kapiller ışık ve elektron mikrografi	78

Şekil 64.	Damar kesiti elektron mikrografi	79
Şekil 65.	Şekil 64'de işaretli alanın elektron mikrografi	80
Şekil 66.	Villus kesitleri ışık mikrografi	81
Şekil 67.	Villus kesitleri ışık mikrografi	82
Şekil 68.	Sinsityal düğüm elektron mikrografi	83
Şekil 69.	Sinsityal düğüm ışık mikrografi	84
Şekil 70.	Dejenere villus ışık mikrografi	86
Şekil 71.	Sinsityal tomurcuk ışık mikrografi	87
Şekil 72.	Sinsityal tomurcuk elektron mikrografi	88
Şekil 73.	Sinsityal düğüm ışık mikrografi	89
Şekil 74.	Sinsityal düğüm elektron mikrografi	90
Şekil 75.	Sinsityal tomurcuk elektron mikrografi	92
Şekil 76.	Villus çeşitleri ışık mikrografi	93
Şekil 77.	Sinsityal köprü ışık mikrografi	94
Şekil 78.	Sinsityal köprü elektron mikrografi	95
Şekil 79.	Dejenere villus ışık mikrografi	97
Şekil 80.	Fibrinoid elektron mikrografi	98
Şekil 81.	Fibrinoid elektron mikrografi	99
Şekil 82.	Fibrinoid elektron mikrografi	100
Şekil 83.	Dejenere villus stroması elektron mikrografi	101
Şekil 84.	Fibrinoid içi hücrelerin elektron mikrografi	102
Şekil 85.	Fibrin içi hücrelerin elektron mikrografi	103

Şekil 86.	Fibrin içi hücrelerin elektron mikrografi	104
Şekil 87.	Fibrinoid ve sinsityotrofoblast elektron mikrografi	105
Şekil 88.	Dejenere sinsityotrofoblast elektron mikrografi	106
Şekil 89.	Koryon plağı ışık mikrografi	108
Şekil 90.	Amniyokoryonik membran ışık mikrografi	108
Şekil 91.	Amniyokoryonik membran ışık mikrografi	109
Şekil 92.	Amniyokoryonik membran elektron mikrografi	110
Şekil 93.	Amniyokoryonik membran elektron mikrografi	111
Şekil 94.	Amniyokoryonik membran elektron mikrografi	112
Şekil 95.	Amniyokoryonik membran elektron mikrografi	113
Şekil 96.	Amniyokoryonik membran elektron mikrografi	114
Şekil 97.	Desidua ve yüzen villuslar ışık mikrografi	116
Şekil 98.	Trofoblastik kolon ışık mikrografi	117
Şekil 99.	Trofoblastik kolon ve EVT'lerin invazyonu ışık mikrografi	118
Şekil 100.	Trofoblastik kolon ve EVT'lerin invazyonu elektron mikrografi	119
Şekil 101.	Desidual hücrelerin elektron mikrografi	120
Şekil 102.	Desidual hücre elektron mikrografi	121
Şekil 103.	Desidual hücrelerin elektron mikrografi	122
Şekil 104.	Desidual hücre elektron mikrografi	123
Şekil 105.	Desiduadaki eritrosit kümesinin elektron mikrografi	124
Şekil 106.	Desiduadaki eritrosit kümesinin elektron mikrografi	125
Şekil 107.	Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzü ışık mikrografi	127

Şekil 108.	Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzü elektron mikrografi	128
Şekil 109.	Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzü elektron mikrografi	129
Şekil 110.	Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzü elektron mikrografi	130
Şekil 111.	Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzü elektron mikrografi	131
Şekil 112.	Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzü elektron mikrografi	132
Şekil 113.	Desidua ışık mikrografi	133
Şekil 114.	Desidual damar ışık mikrografi	134
Şekil 115.	Desidual damar elektron mikrografi	135
Şekil 116.	Desidual damar elektron mikrografi	136
Şekil 117.	Endovasküler EVT elektron mikrografi	137
Şekil 118.	Endovasküler EVT elektron mikrografi	138
Şekil 119.	Desidual damar endoteli elektron mikrografi	139

1. GİRİŞ

Plasenta, anne ve fetusun sadece gebelik süresince değil aynı zamanda ikisinin de ömürboyu sağlıklı olmaları için belki de en önemli olan ancak insan vücudunda en az anlaşılmış organlardan biridir. Fetal gelişim boyunca plasenta; fetusun renal, respiratuvar, hepatik, gastrointestinal, endokrin ve immun sistemleri gibi çalışan ortak yaşam için benzersiz bir ajan gibidir. İntrauterin dönemde anne ile fetus arasında besinler, atık maddeler, antikolar, gazlar gibi çok çeşitli madde alışverişinin yanısıra gebeliğin devamı için gerekli olan hormonların yapımından da sorumludur. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen henüz insan plasentasının yapı-işlev ilişkileri tam olarak aydınlatılamamıştır (1, 2, 3, 4).

Tuba uterinanın ampullasında gerçekleşen fertilizasyon sonrası oluşan zigot bölünmeye başlar. Mitoz bölünmenin ilerleyen aşamalarında hücrelerin arasına sıvı dolar ve boşluklu bir yapı olan blastosist gelişir. Blastosisti oluşturan hücreler; dış hücre kitlesi (trofoblast) ve iç hücre kitlesi (embriyoblast) olmak üzere ikiye ayrılır. Döllenmeden sonraki 5-6. günlerde blastosist, embriyoblastın olduğu kutuptaki trofoblastlardan, implantasyona uygun hale gelerek artık desidua adını alan endometriyuma tutunur ve implantasyon başlar (5, 6, 7, 8).

Desiduaya tutunan trofoblastlar hızla değişikliğe uğrar; sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast olmak üzere iki tabakalı bir yapı kazanır. Sitotrofoblastlar sürekli bölünerek çoğalır ve içte (embriyoya yakın) yer alır. Sinsityotrofoblast ise sitotrofoblastların füzyonla birleşmesiyle oluşan çok çekirdekli bir yapı olarak dışta (anneye yakın) yer alır. Sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastların desiduanın derinlerine invazyonuyla primer, sekonder ve tersiyer villuslar gelişir. Erken plasentasyon aşamasından başlayarak trofoblastlar villöz ve ekstravillöz olarak ikiye ayrılır. Villöz trofoblastlar (VT) maternal kanla direkt temas halinde olan plasenta villus ağacının derin epiteliyal kılıfını oluştururlar. Ekstravillöz trofoblastlar (EVT) uterin dokulara invaze olarak maternal stromal ve immün hücrelerle direkt temas sağlarlar. Ekstravillöz trofoblastlar; koryon plağında, bazal plakta, düz koryonda, desidua bazaliste, matriks tip fibrinoid içinde, hücre kolonlarında, hücre adacıklarında, maternal damar endoteline invaze olmuş (*endovasküler trofoblast*) biçimde bulunmaktadır (9, 10, 11). Ekstravillöz trofoblastlar daha önceki çalışmalarda yapısındaki MBP (*major basic protein*) nedeniyle eozinofil lökosit benzetilmiş, ek olarak bazal membran proteinlerinin

üretiminde rolü olduğu düşünölmüş ancak fonksiyonu tam olarak anlaşılammıştır (2). Son yıllarda her iki trofoblast tipinde de (VT, EVT) apoptotik değışikliklerin varlığı tanımlanmış, trofoblastların normal işlevleri için bu yolağın önemi ortaya çıkmıştır. Preeklampsi veya intrauterin büyüme geriliğı (*IUGR: Intrauterine Growth Restriction or Retardation*) gibi ciddi durumların bir yansıması; villöz ve/veya ekstravillöz trofoblastlarda apoptoz düzenlenmesindeki değışimlere bağı olarak trofoblast invazyonunda farklılıkların ortaya çıkması ve/veya sinsityal düğümlerin maternal dolaşıma dökölmesidir (9).

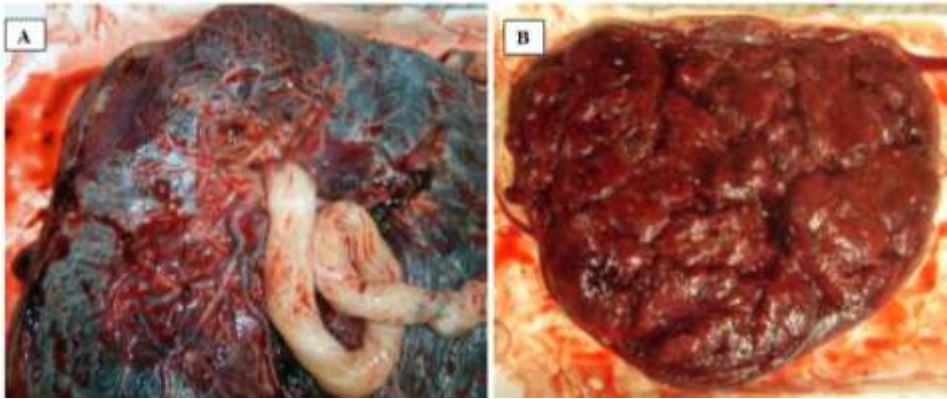
Ekstravillöz trofoblast türleri gibi sinsityotrofoblastın yüzeyinden bir çıkıntı olarak görölen sinsityal düğümün (*knot*) de ince yapısı konusunda mutlak bir görüş birliğı henüz sağlanammıştır. Terme doğru miktarı artan bu sinsityal düğümlerin plasentadaki patolojik duruma mı işaret ettiğı, yoksa apoptozise uğrayan çekirdeklerin maternal dolaşıma dökölmeden önce sinsityotrofoblasta ait geçici yapılar mı oldukları konusunda araştırmalar devam etmektedir (4, 9, 12, 13).

Trofoblastların plasentada farklı yerleşimlerdeki varlıkları bu hücrelerin sinsityotrofoblastı oluşturmanın ötesinde literatür bilgilerinin de ışığında ekstravillöz trofoblastlar olarak önemli plasental işlevleri yerine getirmekten sorumlu olduklarını düşöndürmüştür. Buradan yola çıkarak çalışmamızda; sağıklı term doğumlardan elde edilecek olan plasentalardaki intravillöz ve ekstravillöz trofoblastların yanı sıra sinsityotrofoblasttan farklı olan sinsityal düğüm, sinsityal tomurcuk, sinsityal köprü gibi yapıların ışık ve elektron mikroskop düzeyinde karşılaştırmalı olarak incelenmesi, ince yapı ayrıntılarının tanımlanması ve yerleşimlerine bağı bu yapısal farklılıkların işlevlerine olası yansımalarının değeriendirilmesi amaçlanmıştır.

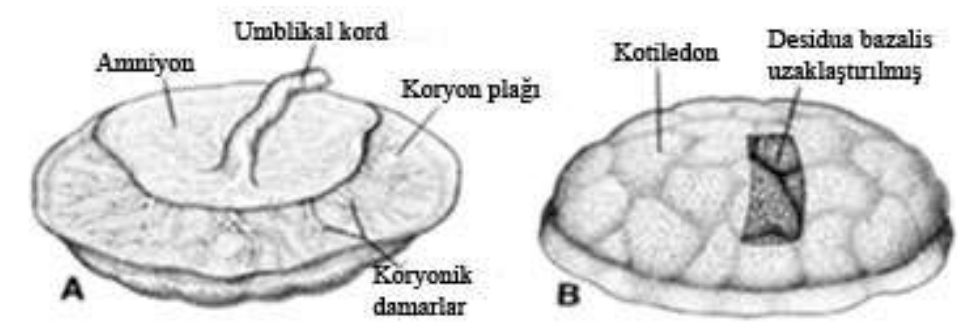
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plasenta yapısı

Plasenta hem fetal hem de maternal dokular içeren, intrauterin dönemde anne ile fetus arasında madde (besinler, gazlar, atık maddeler vb.) alışverişine izin veren ve gebelik için gerekli hormonların yapılıp salgılandığı kompleks bir organdır. Plasenta insan ve memeli hayvanlarda bulunan, hemokoriyal özellikte, ortalama 185 mm uzunluğunda, 500 ml hacminde, 25 mm kalınlığında ve 500 gram ağırlığındadır. Plasentanın ağırlık ve kalınlık gibi özellikleri gebelik haftasına göre değişiklikler gösterir, son haline 36. haftada ulaşır. Fetal ve maternal dokulardan gelişen plasentanın fetal bileşenleri koryon frondozumdan, kotiledonların bulunduğu maternal bileşenleri desidua bazalisten köken alır. Fetal yüzde göbek kordonunun bağlı olduğu amniyokoryonik zar bulunur (Şekil 1A, 2A). Maternal yüzde 10 – 40 kadar kotiledon bulunmaktadır (Şekil 1B, 2B). Her bir kotiledon arteria umbilicalis ve vena umbilicalisin bir dalı tarafından beslenir (2, 14).



Şekil 1: Plasentanın fetal yüzü (A) ve maternal yüzü kotiledonlar (B)



Şekil 2: Plasentanın fetal (A) ve maternal (B) yüzünün şematik çizimi (8).

2.2. Plasenta gelişimi

Embriyonun sağlıklı gelişimi için plasantanın da tam ve sağlıklı olarak yaplanması gerekir. Anneye ve fetusa ait metabolik, genetik, otoimmün, çevresel vb. tüm faktörlerin normal işleyişi buna bağlıdır. Plasantanın gelişimi prelaküner, laküner ve erken villöz olmak üzere 3 evrede incelenebilir (15, 16).

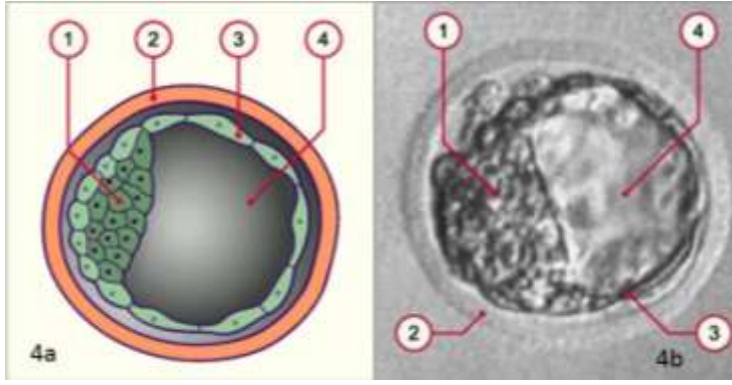
2.2.1 Prelaküner Evre

Bu evre döllenme ile başlar ve implantasyonun ilk günlerine kadar devam eder. Ovulasyonla sekonder oositin atılmasından sonra tuba uterinanın en geniş bölümü olan ampullada döllenme gerçekleşir ve oluşan zigot bölünmeye başlar. Fertilizasyondan yaklaşık 24-36 saat sonra zigot ilk mitoz bölünmesini gerçekleştirerek her birine blastomer adı verilen iki hücreli halini alır ve seri mitoz bölünmeler devam eder. Fertilizasyon sonrası yaklaşık üçüncü günde embriyo 12-16 blastomerli morula adı verilen yapıya dönüşür (Şekil 3).



Şekil 3: Döllenmeden morula aşamasına kadar zigotun geçirdiği aşamalar sırasıyla görülmektedir, **a:** Zigot, **b:** 2 blastomerli embriyo, **c:** 4 blastomerli embriyo, **d:** 8 hücreli embriyo, **e:** Morula görülmektedir (17).

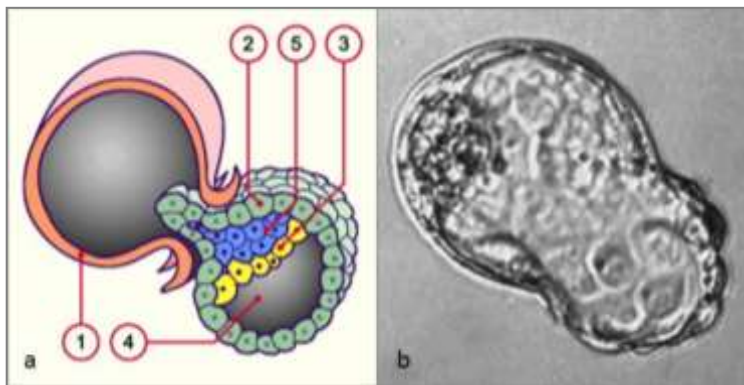
Morula uterus boşluğuna ulaştığında blastomerler arasında küçük boşluklar oluşmaya başlar ve uterus boşluğundaki besin maddelerinden zengin sıvı boşlukların içine sızar. Bu boşlukların birleşmesiyle oluşan geniş bir kaviteye sahip yapıya blastosist adı verilir. Sıvı arttıkça blastosisti oluşturan hücreler ikiye ayrılır. Blastosist boşluğunun duvarında dizilmiş tek sıra halindeki hücelere trofoblast (dış hücre kitlesi), blastosistin bir kutbunda boşluğa doğru kümelenmiş hücelere ise embriyoblast (iç hücre kitlesi) denir (Şekil 4). Plasenta ve fetal zarlar trofoblastlardan, embriyo ise embriyoblasttan köken alır (5, 6, 7, 8).



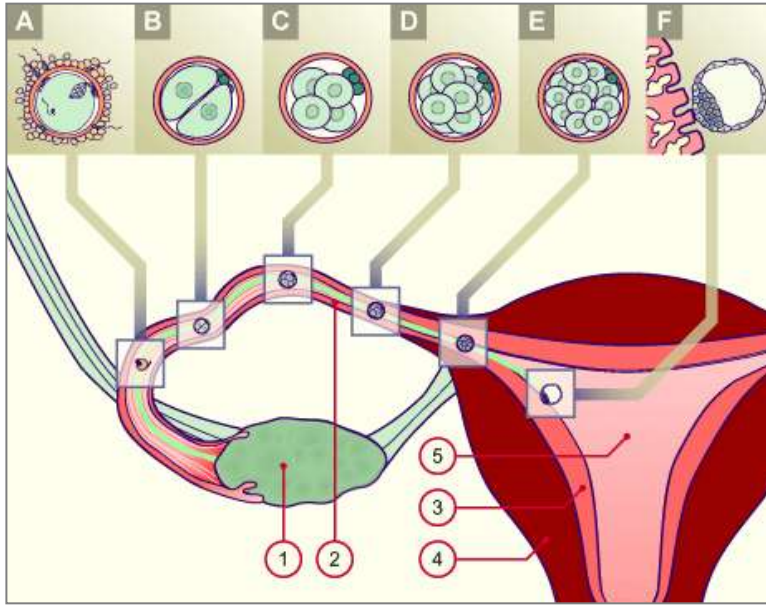
Şekil 4: Blastosistin şematik çizimi (a) ve mikrografi (b). Numaralandırmalar aynı yapıları işaret etmektedir; 1: Embriyoblast (iç hücre kitlesi), 2: Zona pellusida, 3: Trofoblast (dış hücre kitlesi), 4: Blastosist boşluğu (17).

Bu süreçte endometriyum blastosistin implantasyonu ve beslenmesi için uygun hale gelmek üzere desiduya dönüşür. Desidualizasyon, progesterona bağlı olarak endometriyal stromal hücrelerde glikojen ve lipid birikimiyle karakterizedir. Desidua (gebelik endometriyumu); desidua bazalis, desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis olmak üzere üç bölümden oluşur. İmplantasyonun gerçekleştiği bölge desidua bazalis; gelişen blastosisti çevreleyen parça desidua kapsülaris ve endometriyumun geri kalanını kaplayan bölüm desidua pariyetalis adını alır. Desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis başlarda iki ayrı bölüm iken, 12-14. haftadan sonra fetusu da çevreleyen amniyon kesesinin büyüyerek uterus boşluğunu doldurmasıyla kaynaşır ve desidua kapsülaris ortadan kalkar (18).

Döllenmeden sonra 5. günde 128-256 hücreden oluşan blastosist uterus lümenine ulaştığında dejeneren olan zona pellusidadan kurtulur (*hatching*) ve embriyoblastın olduğu kutuptaki trofoblastlar aracılığıyla desiduya tutunur (*apozisyon*) (Şekil 5). Bu implantasyon sürecinin başlangıcıdır (Şekil 6, 7).

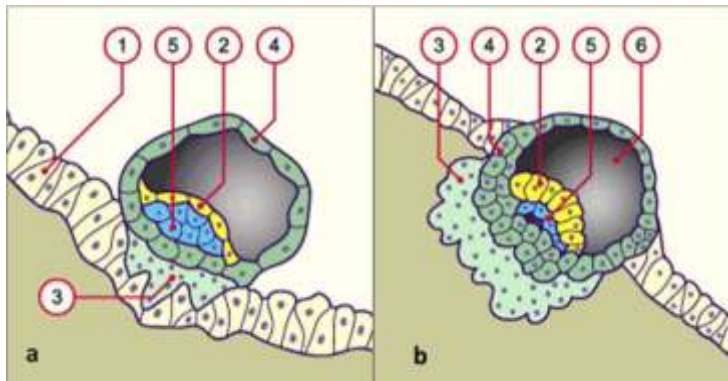


Şekil 5: Hatching'in şematik (a) ve mikrografik (b) görünümü. Numaralandırmalar 1: Zona pellusida, 2: Trofoblast, 3: Hipoblast, 4: Blastosist boşluğu, 5: Epiblast (17).



Şekil 6: Fertilizasyondan implantasyona kadar geçen evrelerin şematik çizimi. Numaralandırmalar; 1: Ovaryum, 2: Tuba uterina, 3: Endometriyum (Desidua), 4: Miyometriyum, 5: Uterus boşluğunu göstermektedir. A: Fertilizasyon, B: 2 blastomerli embriyo, C: 4 blastomerli embriyo, D: 8 hücreli embriyo, E: Morula, F: Blastosist (17).

Desiduaya tutunan trofoblastlar hızla değişikliğe uğrar ve iki tabakaya ayrılır; içte sürekli bölünerek çoğalan sitotrofoblastlar, dışta ise sitotrofoblastların füzyonuyla oluşan çok çekirdekli bir yapı olan sinsityotrofoblast bulunur (Şekil 7).



Şekil 7: Blastosistin desiduaaya tutunması 5-7. günler; 1: Uterus epiteli, 2: Hipoblast, 3: Sinsityotrofoblast, 4: Sitotrofoblast, 5: Epiblast, 6: Blastosist kavitesi (17).

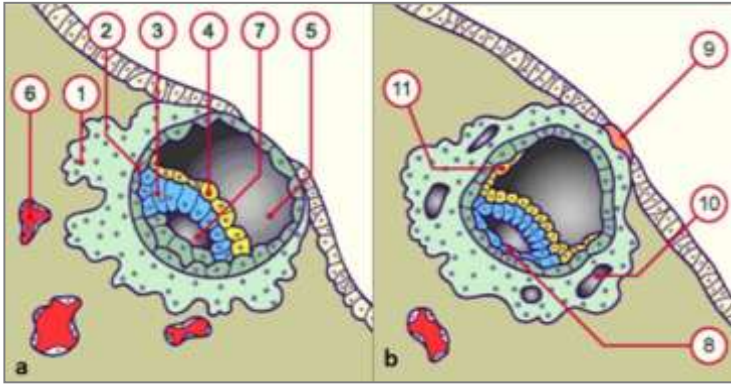
İmplantasyon blastosistin uterus yüzey epiteline tutunması, bazal laminayı geçmesi ve uterus stromasına invazyonu aşamalarıyla ilerler. Uterus epitel hücrelerinin apikal yüzeyindeki mikrovilluslar ovulasyondan sonra yerlerini pinopod adı verilen sitoplazmik çıkıntılara bırakır. Bu pinopodların insan embriyolarının tutunmaları için önemli yapılar oldukları kabul edilmektedir (5, 19).

Blastosistin implantasyonu ile başlayan süreçte bir taraftan embriyo gelişirken diğer taraftan plasenta gelişimi devam eder. Plasentanın gelişimi için en önemli hücre sitotrofoblastlardır. Çünkü sitotrofoblastlar hem sürekli bölünerek sayılarını arttırmaları

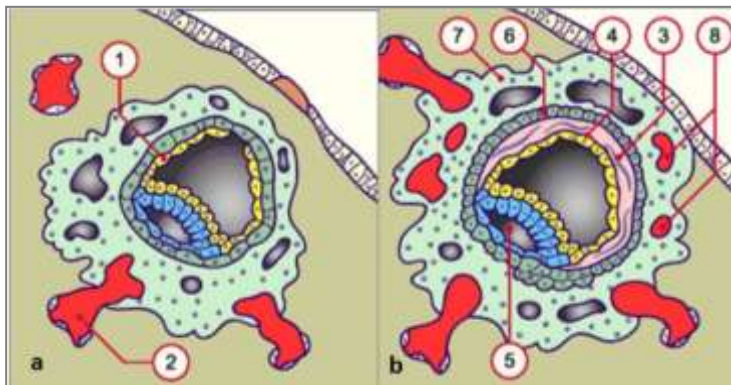
hem de bazıları birleşerek sinsityotrofoblastın yapısına katılırlar böylece sinsityotrofoblast kitlesi artar ve implantasyon kutbunda belirgin bir kalınlığa ulaşır.

2.2.2 Laküner Evre

İzleyen dönemde sinsityotrofoblastın içinde sıvı dolu küçük vakuoller oluşmaya başlar ve başlangıçta izole olan bu vakuoller birleşerek lakünaları meydana getirir (Şekil 8). Sinsityotrofoblastın ince trabekülleri lakünaların arasında uzanır. Konseptus tam olarak endometriyuma gömülmüştür ve endometriyal epitel implantasyon alanının yüzeyini örtmüştür. Kalın sinsityotrofoblast katmanı konseptusu sararken lakünalar embriyonik kutbun komşuluğunda gelişmeye devam eder. Bu aşamada, iç hücre kütlesi (*embriyoblast*) bilaminar germ diskinde dönüşür ve primitif vitellus kesesini çevreleyen pariyetal endodermal hücrelerin transformasyonu ile ekstraembriyonik mezoderm belirir. Sitotrofoblastlar ve gelişen fetal boşlukları ayıran bu mezodermal doku ileriki dönemde primitif çizginin en kaudalinden kaynaklanan hücrelerle birlikte giderek genişleyen ve içinde boşlukların geliştiği ekstraembriyonik mezodermi şekillendirir (Şekil 8, 9) (5, 6, 7, 8).

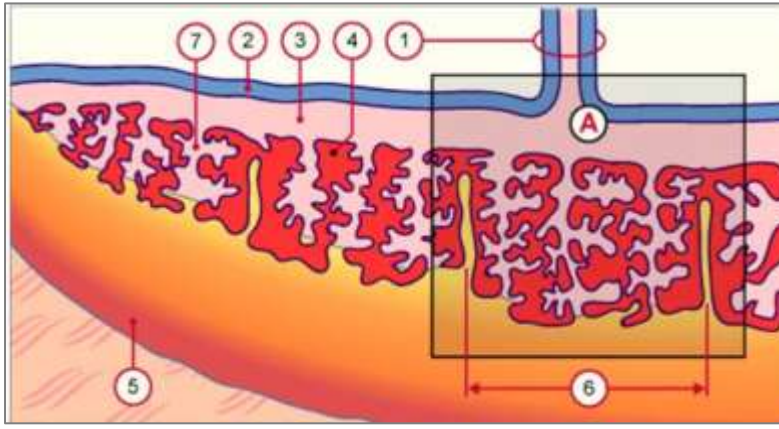


Şekil 8: İmplantasyon 8-9. günler. 1: Sinsityotrofoblast, 2: Sitotrofoblast, 3: Epiblast, 4: Hipoblast, 5: Blastosist boşluğu, 6: Maternal kapiller, 7: Amniyon boşluğu, 8: Amniyoblast, 9: Fibrin tıkaç, 10: Laküna, 11: Heuser zarı başlangıcı



Şekil 9: İmplantasyon 10-11. günler 1: Hipoblast tabakasının ventrale uzantısı, 2: Maternal kapiller, 3: Ekstraembriyonik mezoderm, 4: Heuser zarı, 5: Amniyon boşluğu, 6: Sitotrofoblast, 7: Sinsityotrofoblast, 8: Laküna (17).

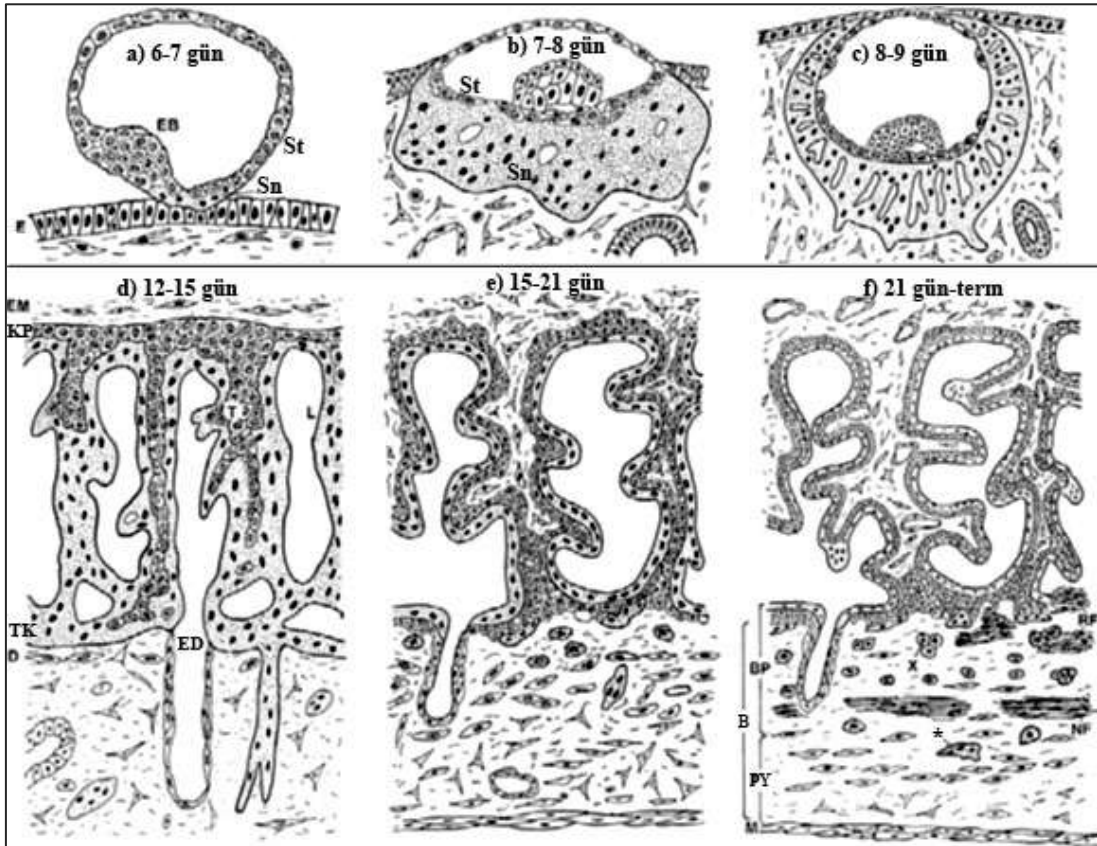
Ekstraembriyonik mezoderm ve trofoblast katmanları bu dönemden başlayarak koryon olarak adlandırılır. Lakünaların oluşmasıyla sinsityotrofoblast; embriyoya komşu primer koryon plağı, trabeküllerle birlikte lakünalar ve endometriyuma bitişik trofoblastik kabuk olmak üzere 3 temel bölgeye ayrılır. Primer koryon plağı matür plasentadaki koryon plağının, lakünalar intervillöz aralığın, trofoblastik kabuk da bazal plağın öncüsüdür (Şekil 10, 11). Bazı kök villusların (*stem villus*) bazal plağa tutunmasıyla ortaya çıkan bağlayıcı villuslar (*anchoring villuslar*) ile fetal ve maternal dokular matür plasentada birbirine bağlanmış olur (16, 20).



Şekil 10: Plasenta şematik çizimi. 1: Göbek kordonu, 2: Amniyon epiteli, 3: Koryon plağı, 4: Intervillöz aralık, 5: Bazal plak, 6: Kotiledon, 7: Villus (17).

Primer koryon plağından köken alan sitotrofoblastlar 12. günden başlayarak trabekül içine penetre olur ve 14. güne kadar desidua komşu bölgeye kadar uzanırlar (Şekil 11d). Aynı zamanda lateral olarak genişlemeye başlayarak komşu trabeküllerdeki benzerleriyle temas ederler ve böylece trofoblastik kabuğu (*shell*) meydana getirirler (Şekil 11e). Çoğu sitotrofoblast trabekülü tam kat penetre eder ve kabuğun en derin tarafında endometriyal hücrelerle temas halinde yerleşir. Yerleşimleri sebebiyle bunlara ekstravillöz trofoblastlar adı verilmiştir. Sonraki çalışmalarda villöz trofoblastlarla karşılaştırıldığında tamamıyla farklı işlevleri olan, trofoblastların eşsiz bir alt tipi oldukları farkedilmiştir. Trofoblastların çoğu komşu alandaki uterin bezler ve spiral arterlerin çevresindeki endometriyal stromaya göç ederler. Bazı trofoblastlar spiral arterlerin duvarından geçerek lümenlerine erişirler ve lümeneye komşu endovasküler trofoblastlara dönüşürler (21, 22, 23). Göçle damar lümenine yerleşen bu trofoblastlar, damar duvarındaki intramural ve lümeneye komşu intraarteriyel olmak üzere iki endovasküler trofoblast alt grubu olarak tanımlanmışlardır. Endovasküler trofoblastların görevlerinden biri spiral arterlerin dilatasyon kapasitesini arttırmak ve

böylece gestasyonun sonraki dönemlerinde yeterli uteroplental dolaşımı meydana getirmektedir. Bu süreç arteriyel mediyanın yıkımı ve endotel örtüsünün trofoblastlarla değişimini içerir. İmplantasyon işlemi esnasında genişleyen trofoblastik kabuk yüzeyel endometriyum içindeki maternal kapillerler ve venöz pleksusla temasa geçer. Trofoblastların yakınlığı bu damarları sinüzoidal olarak dilate hale gelmeleri için indükler ve sonrasında olayın devamı damarlar ve gelişen laküna arasında meydana gelir. Sonuç olarak maternal eritrositler laküna içinde gözlenir. Bu durum sıklıkla maternal intraplental dolaşımın başlaması ve hemotrofik beslenmenin erken başlangıcı ile eşdeğer tutulur (24, 25, 26).



Şekil 11: Erken plasental gelişimin tipik evrelerinin basitleştirilmiş çizimi a-b: Prelaküner evreler, c: Laküner evre, d: Laküner evreden primer villus evresine geçiş, e: Sekonder villus evresi, f: Tersiyer villus evresi resmedilmiştir. E: Endometriyal epitel, EB: Embriyoblast, St: Sitotrofoblast, Sn: Sinsityotrofoblast, EM: Ekstraembriyonik mezoderm, KP: Koryon plağı, T: Trabekül ve primer villus, L: Maternal kan içeren laküna, TK: Trofoblastik kabuk, ED: Endometriyal damar, D: Desidua, RF: Rohr fibrinoidi, NF: Nitabuch fibrinoidi, *: Trofoblastik dev hücre, x: X hücreleri veya ekstravillöz sitotrofoblast, BP: Bazal plak, PY: Plasental yatak, B: Birleşim bölgesi (16).

2.2.3 Erken Villöz Evre

Trabeküllerin merkezinde sitotrofoblastlar çoğalmalarını sürdürürken çapları genişler ve boyları uzar. Yaklaşık 13. günde laküna içine uzanan sinsityotrofoblastla çevrili gövdesini çoğalan bu sitotrofoblastların oluşturduğu yan dallar gelişir. Bu aşamadan itibaren yan dallara primer villus, lakünaya da intervillöz aralık denir (Şekil 11d). Kısa süre sonra, primer koryon plağından köken alan ekstraembriyonik mezoderm trabekül içindeki trofoblast kolonlarının içine ilerler ancak bu ilerleme kolonların uçlarına kadar ulaşmaz ve bu nedenle trabekülün trofoblastik kabukla bağlantı halindeki uç bölgeleri tek başına sitotrofoblastlardan meydana gelmiş yapısını korur. İçinde mezodermin bulunmadığı bu sitotrofoblastik kolonlar ekstravillöz trofoblastların aktif olarak çoğaldıkları kaynak alanlardır. Mezodermin primer villusun gövdesini oluşturan sitotrofoblastların arasına ilerlemesiyle gelişen yapılar artık sekonder villus olarak adlandırılır (Şekil 11e). Villus mezoderminin içinde hemanjioblastik öncül hücreler farklanarak 21. gün civarında ilk fetal kapillerleri oluşturmaya başlarlar. Böylece sekonder villusun mezoderminin içinde kan damarlarının gelişmesiyle yapı tersiyer villusa dönüşür (Şekil 11f). Tersiyer villusun enine kesitinde; içte kapillerlerin bulunduğu bir ekstraembriyonik mezoderm, onu saran sitotrofoblastlar ve en dışta sinsityotrofoblast tabakası görülür. Bu aşamada intervillöz aralıktaki anne kanıyla fetal damarlar arasında madde alışverişinin gerçekleşmesiyle ilkel bir uteroplantal dolaşımın başladığından söz edilir. Ancak plasental ve umbilikal damarların gelişme ve bağlantıları sınırlı kaldığından olgun plasentada gördüğümüz etkin bir umbilikal dolaşım henüz bulunmamaktadır (16, 27, 28, 29, 30).

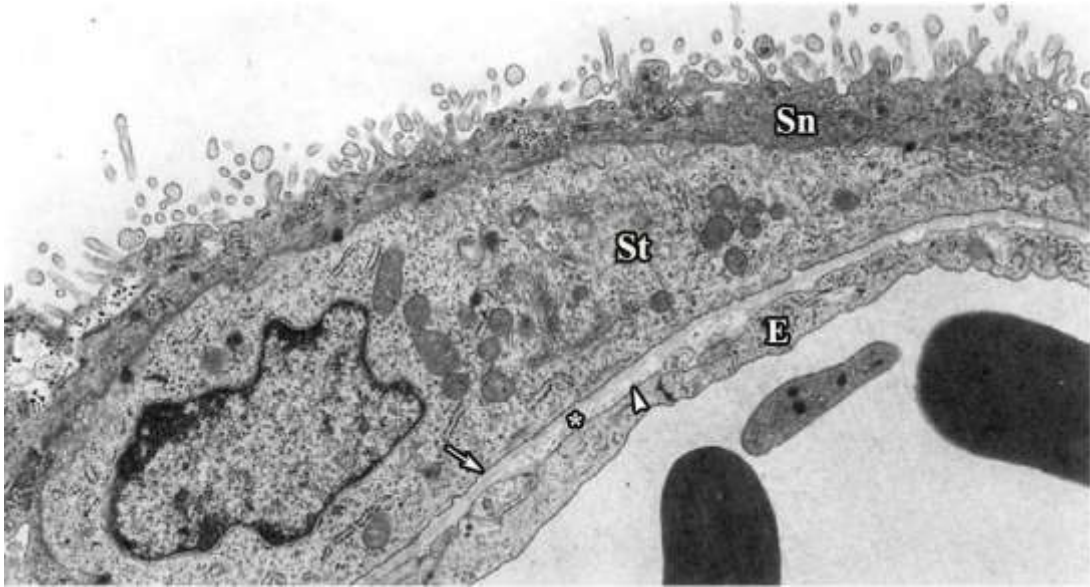
2.3. Villus Genel Yapısı

Gebelik boyunca villöz trofoblastlar; tip 4 kollajen, laminin ve fibronektinden meydana gelen iyi gelişmiş bir bazal membran üzerinde bulunurlar. Bazal membran kalınlığı villus yüzeyinde yer yer değişkenlik gösterir, fakat genellikle terme doğru kalınlık artar.

2.3.1. Sitotrofoblastlar (Langhans Hücreleri)

Trofoblastik mantonun kök hücreleri olan sitotrofoblastlar; sinsityal tabakanın derininde yer alır ve her zaman bazal membranla doğrudan temas halindedirler (Şekil 12). Erken gebelik dönemlerinde histolojik kesitlerde sitotrofoblastlar devamlı bir yapı özelliği gösterirken, ilerleyen dönemde alınan kesitlerde sitotrofoblast tabakasında

kesintiler olduğu görülmüştür. Bu da yaygın bir yanlış anlaşılma olan; sitotrofoblastların gebeliğin ilerleyen dönemlerinde azaldığını düşündürmüştür. Takip eden dönemde yapılan stereolojik çalışmalar hem sitotrofoblast hem de sinsityotrofoblast çekirdek sayılarının gebelik boyunca sürekli arttığını açıkça göstermiştir (31). Bu sonuç trofoblastların sürekli çoğaldığını ve epiteli genişlettiğini düşündürmektedir. Gebelik ilerledikçe villus yüzeyi artar ve sitotrofoblast hücreleri birbirinden uzaklaşır, böylece kesitlerde daha az sıklıkla gözlenir (16). Gebelik süresince villöz sitotrofoblast hücrelerinin maternal kanla doğrudan teması bulunmamaktadır. Eğer sinsityotrofoblast hasarlanırsa, maternal kan bu alanda pıhtılaşır ve fibrin tip fibrinoid oluşur, böylece sitotrofoblastın maternal kanla teması önlenmiş olur (32, 33).

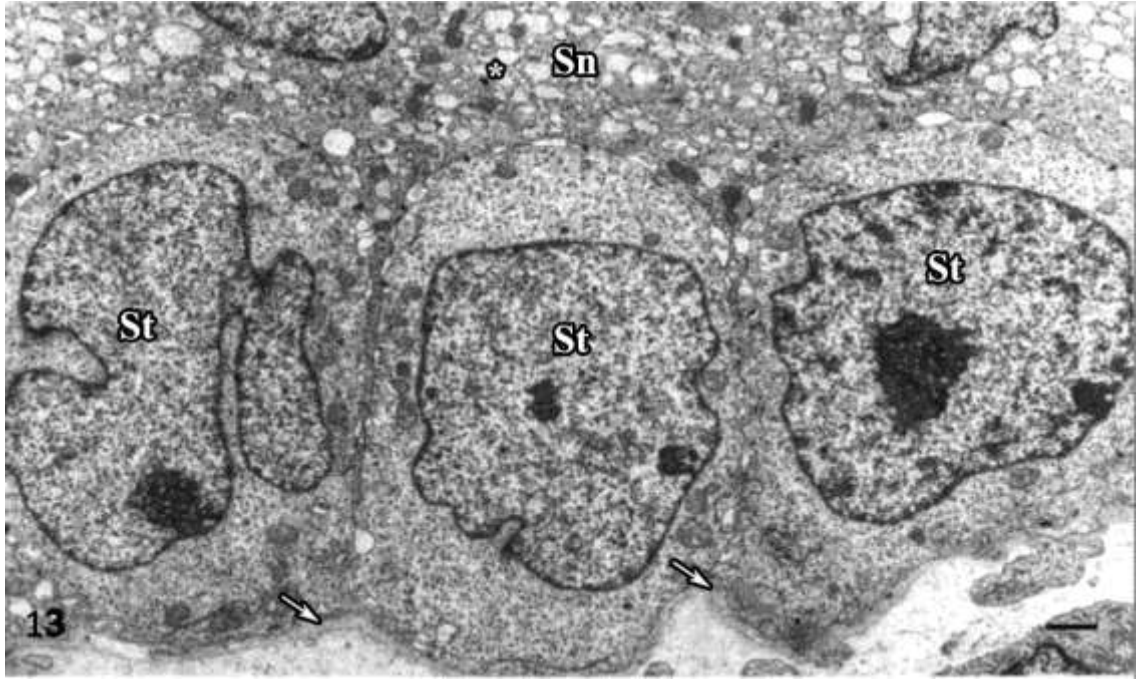


Şekil 12: Villus kapillerlerindeki (sağ altta) fetal kanla intervillöz aralıktaki (üst) maternal kanı ayıran plasenta bariyerinin geçirimli elektron mikroskop (TEM) fotoğrafı. Bariyer; sinsityotrofoblast (Sn), sitotrofoblast (St), trofoblast bazal laminası (ok), ara bağdokusu (*), fetal kapiller endoteli (E) ve kapiller bazal laminasından (ok başı) oluşur (X 9800) (16).

Üç sitotrofoblast tipi tanımlanmıştır; farklanmamış (*undifferentiated*) hücreler, ara (*intermediate*) hücreler, elektron yoğun (*electron dense*) hücreler.

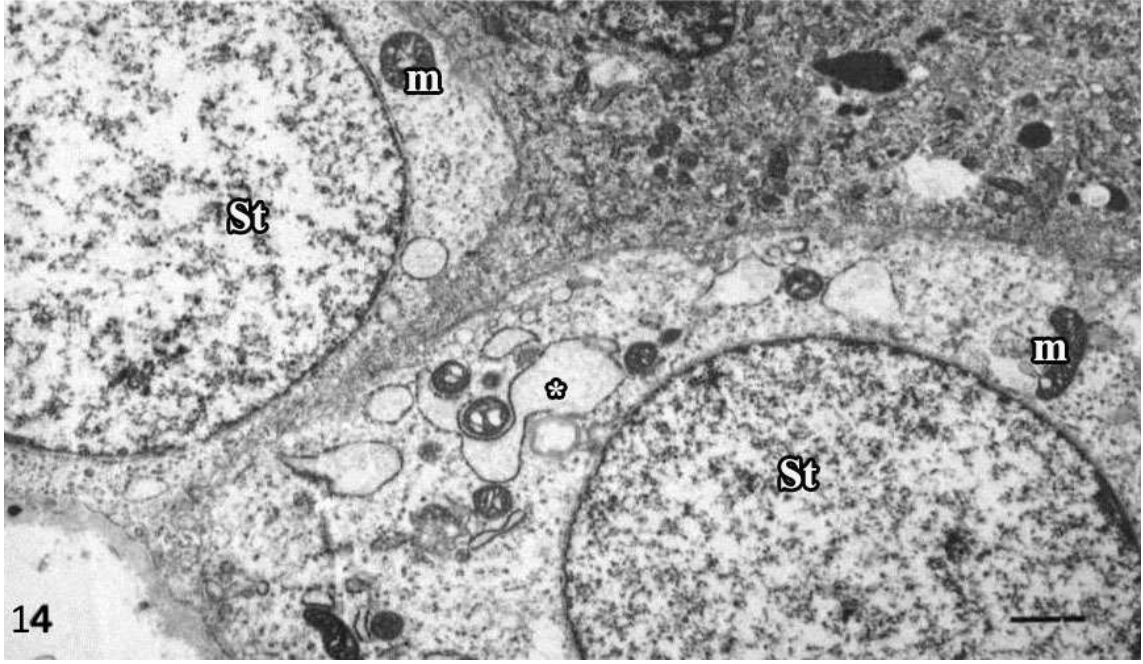
2.3.1.1. Farklanmamış hücreler:

Dinlenme durumundaki veya farklanmamış sitotrofoblast hücreleri genellikle kübiktir, eşit şekilde dağılmış kromatin içeren büyük ve oval bir çekirdekleri, belirgin çekirdekçikleri vardır (Şekil 13).



Şekil 13: İlk trimester villusta ince bir bazal membran (ok) üzerinde yer alan farklanmamış sitotrofoblastları (St) gösteren fotoğraf. Sinsityumda (Sn) ağ yapılı ve geniş sisternalı granüllü endoplazma retikulumu (*) görülmektedir. Bar: 1 μ m (3).

Çekirdek zarında aralıklı olarak porlar görülebilir, porların dış cephesi ribozomlar tarafından çevrelenmiştir. Sitoplazmaları organellerin azlığı nedeniyle göreceli olarak soluktur. Granüllü endoplazma retikulumları yer yer ince granüler materyal içeren genişlemiş bölgeler bulundursa da genellikle dar sisternalara sahiptir (Şekil 14).



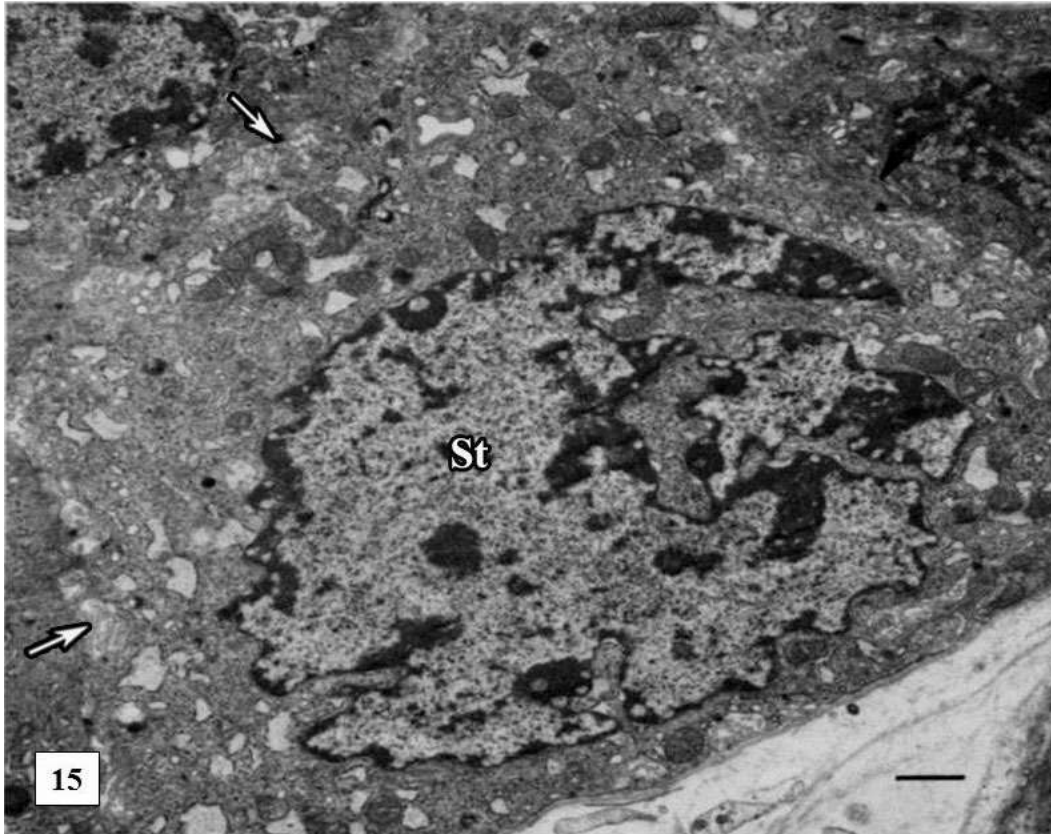
Şekil 14: Genişlemiş sisternaları olan granüllü endoplazma retikulumu (*) ve yoğun mitokondriyon (m) içeren birinci trimester sitotrofoblastı (St). Bar: 1 μ m (3).

Sitotrofoblastların mitokondriyonları sıklıkla yoğun matriks ve soluk düzensiz kristalar içerir. Bazıları göreceli olarak daha yuvarlak ve iridir. Yuvarlak mitokondriyonlar daha geniş granüllü endoplazma retikulumu keselerine komşu iken, dar sisternalara komşu olanlar ise göreceli olarak daha küçüktür. Yoğunlaşmış yapıdaki koyu mitokondriyonlar aktif fosforilasyon aşamasındadır ve bu görünüm yoğun biyosentezin belirteci olarak kabul edilir. Mitokondriyon türlerinin hepsi laktat ve malat dehidrogenaz aktivitesi gösterir, bu aktiviteler 1. trimesterde en yüksek düzeydeyken termde belirgin olarak azalır. Sitoplazmanın kendisi her ne kadar çeşitli sayıda ribozom kümeleri, sitokeratinler, az miktarda aktinden meydana gelen mikrofilamanlar ve ilişkili olduğu sentriyolleri ile birlikte mikrotübüller içerse de gayet net bir görünüme sahiptir. Bazı hücrelerde glikojen tanecikleri bulunur. Salgı kesecikleri sık değildir ve Golgi cisimlerine yakınlıkları yönünden çeşitlilik gösterir. Sitotrofoblast içinde az sayıda, 200-300 nm çapında peroksizomlar (mikro cisimler) gösterilmiştir ve bunların katalaz aktivitelerini gösteren çeşitli özel boyama metodları olmaksızın tespit edilmeleri çok zordur. Genellikle düz ve ince bazal membrana bitişik olan bazal hücre zarı üzerinde seyrek kaveolalara ve yüzey düzensizliklerine rastlanır. Bazal plazma zarı sinsityuma komşu alanlarda sıklıkla interdijitasyonlar içermesine rağmen genellikle düzdür, seyrek kaveolalar ve yüzey düzensizlikleri içerir ve ince bazal membran üzerinde yer alır. Hücrelerin sinsityuma karşı dizildiği dış yüzeyde, komşu plazma

membranlarının arasında içinde sitotrofoblastın villöz uzantılarının yer aldığı seyrek lokal dilatasyonlar bulunur. Desmozomlar sitotrofoblastları sinsityotrofoblasta bağlarlar ve yan duvarları birbirleriyle temas halindedir (3, 34, 35, 36).

2.3.1.2. Ara sitotrofoblastlar:

Ara sitotrofoblastların ince yapı özellikleri farklanmamış sitotrofoblast hücreleriyle sinsityotrofoblast arasındadır (Şekil 15). Periferal heterokromatin içeren düzensiz şekilli çekirdekleri bulunur. Görece alçak boylu olan hücreler farklanmamış sitotrofoblastlara göre bol miktarda organel; granüllü endoplazma retikulumu, Golgi ve mitokondriyon içerirler. Çok sayıdaki serbest ribozom nedeniyle bazofilik olan bu hücreler ince yapı düzeyinde elektron yoğun olarak izlenirler ve farklanmamış hücrelerden kolaylıkla ayırt edilebilirler. Bazal hücre zarları girintili çıkıntılı düzensiz yapıdadır (3, 34, 35, 36).

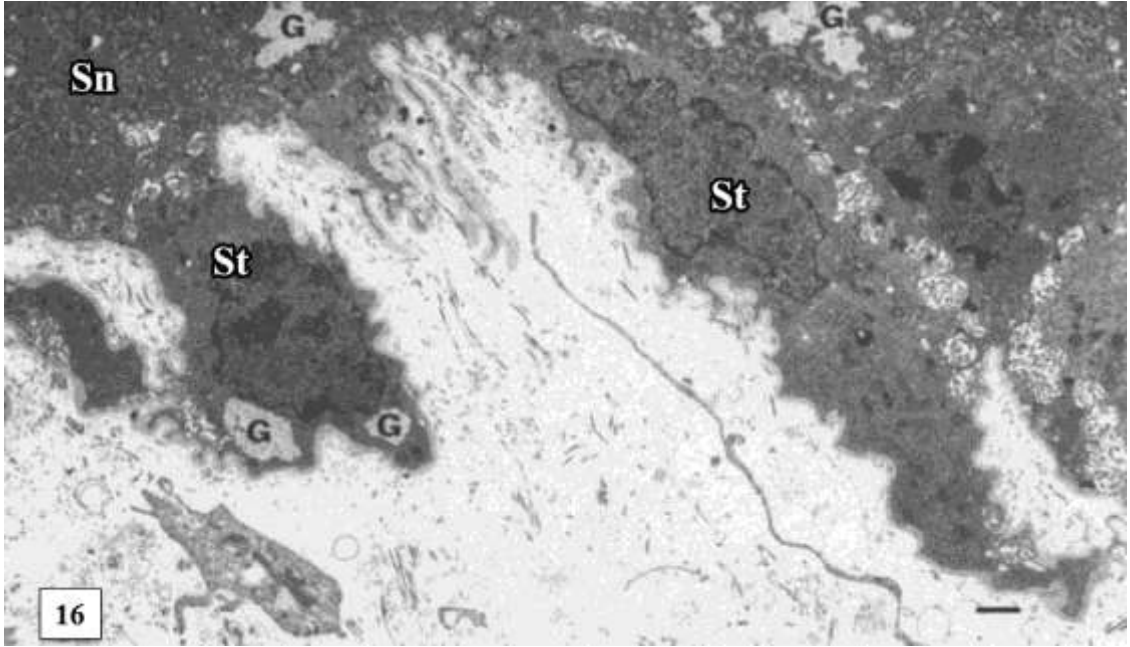


Şekil 15: Ara (intermediate) sitotrofoblastın (St) hücre zarı katlantıları (ok) izlenmektedir. Bar: 1 μ m (3).

2.3.1.3. Elektron yoğun sitotrofoblastlar:

Üçüncü tip olan bu sitotrofoblastlar en az görülen, en fazla elektron yoğun olan gruptur. Stroma içine uzantılar gönderir, düzensiz bir şekle ve çok sayıda mikrovillusa sahiptir. Çekirdekleri düzensiz dağılmış kromatini, elektron yoğun olması ve çentikli olması nedeniyle sinsityotrofoblasta benzemektedir. Sitoplazmalarında bol miktarda elektron yoğun mitokondriyon ve orta yoğunlukta içeriğe sahip ince sisternalı granüllü endoplazma retikulumu bulunur. Çok sayıda serbest ribozomun yanı sıra küçük veziküller de bulunur. Sitoplazmik iplikçik kümeleri, salgı damlacıkları ve glikojen birikimleri aralarda izlenebilir (Şekil 16). Bu hücreler ve komşu hücreleri arasında desmozomlar iyi gelişmiştir ve hücrelerarası aralığa sıklıkla hücre zarının parmaklı çıkıntıları uzanır. Bazal membran hücre uzantılarını çevreler ancak girintilerin arasına uzanmaz. Bu elektron yoğun hücreler genellikle stromal kapillerlerin endotelial hücreleri ile yakın ilişkiindedir, aralarında ince bir bazal membran yer alır.

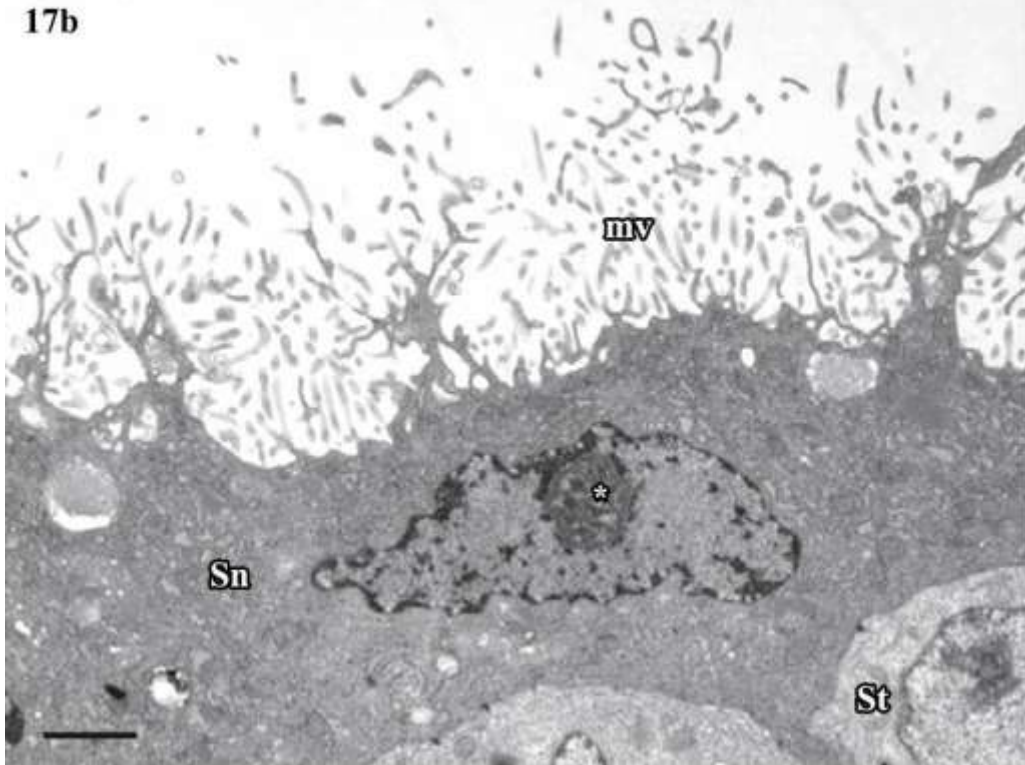
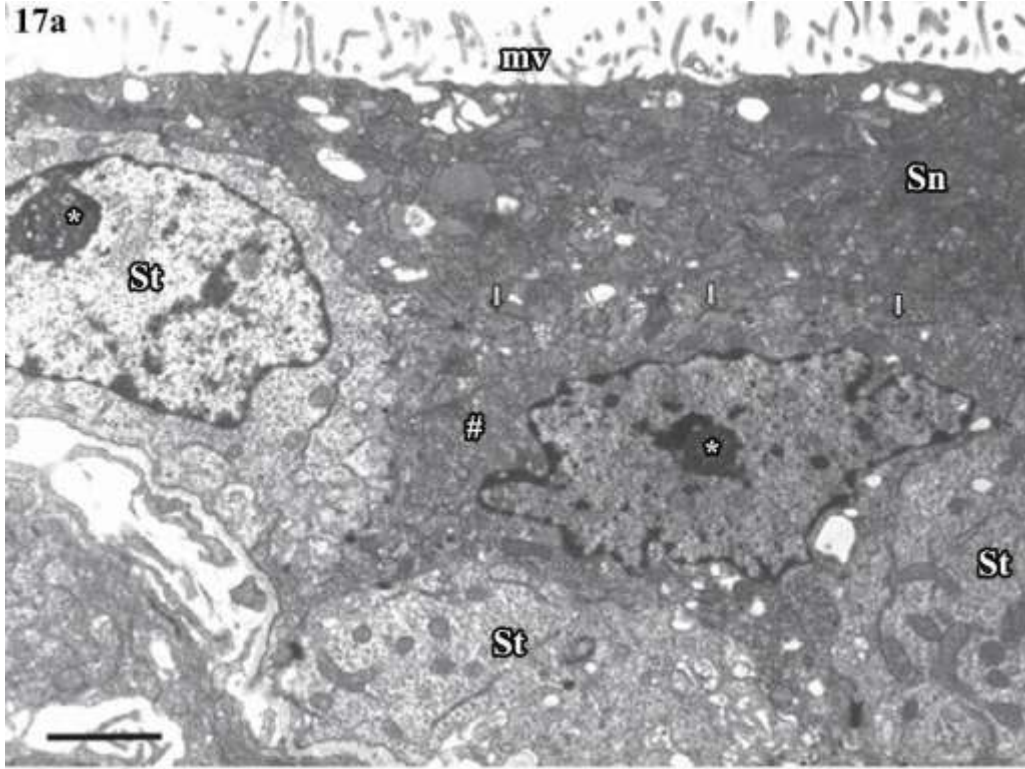
Term plasentada, ara hücreler nadirdir ama bulduklarında ileri bir farklılaşma evresindedir; bazal membranlarının varlığı hariç sinsityumdan farksızdır (3, 27, 37, 38).



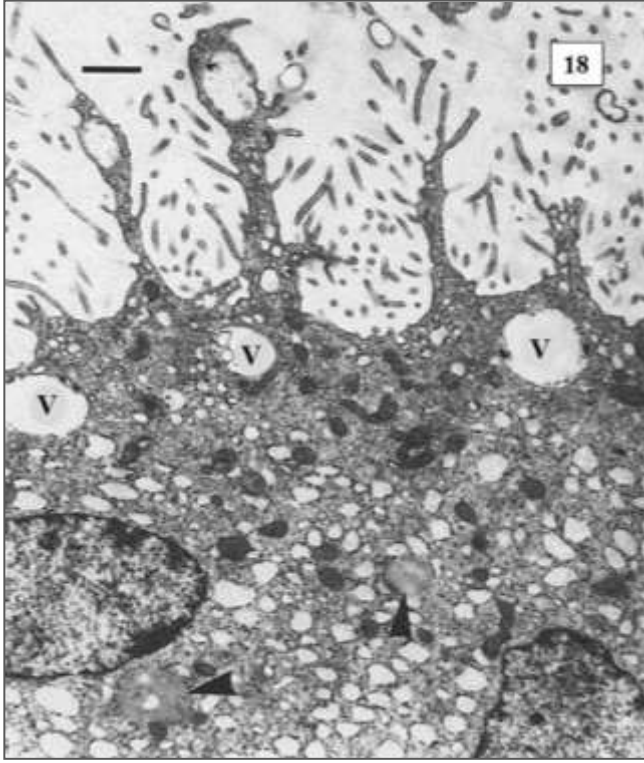
Şekil 16: Düzensiz yapısı ve elektron yoğun sitoplazması olan sitotrofoblast (St). Elektron yoğun sitotrofoblastlarda ve sinsityumda (Sn) glikojen depozitleri (G) izlenir. Bar: 1µm (3).

2.3.2. Sinsityotrofoblast

İnsanlarda fizyolojik koşullarda sadece birkaç hücre tipi sinsityal füzyonla birleşerek çok çekirdekli hücrelere farklılık gösterir. Bunlar; miyoblastların birleşmesiyle oluşan miyotüpler, monositlerin birleşmesiyle oluşan osteoklastlar ve trofoblastların birleşmesiyle oluşan sinsityotrofoblasttır. Kutuplu olan sinsityotrofoblastın maternal kan komşuluğundaki apikal zarı mikrovillustan zengindir. Bazal zarı ise sitotrofoblast ya da bazal lamina üzerine oturur. Sinsityotrofoblast koryon plağı ve bazal plağın intervillöz aralığa bakan yüzeyini ve tüm villus ağacının dışını sarar (Şekil 12, 17). İlk trimesterde karakteristik olarak sinsityotrofoblastın dış yüzeyinde tarak benzeri hücre uzantıları bulunur. Bu hücre uzantıları genellikle mikrovilluslarla kaplıdır (Şekil 18). Sinsityotrofoblastın mikrovillus yüzeyi, maternal kanla fetal dokular arasındaki arayüzü şekillendirir. Bu ara yüz besinlerin emilimi, oksijen transferi, immunolojik koruma ve hormon salgılaması gibi vital fonksiyonlarda görev alır. Mikrovillusların yüzeyinde insülin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), transferrin, immunglobulin G gibi birçok faktör için reseptörler saptanmıştır (3, 16, 39). İnce kesitlerde fırçası kenar benzeri yapı özelliği gösteren mikrovilluslar, taramalı elektron mikroskopta (*SEM: Scanning Electron Microscope*) düzensiz bal peteği yapısında izlenmiştir (3, 40, 41, 42, 43). Sitoplazmasında bol miktarda kaplı veziküller (70-120 nm) mevcuttur. Sinsityumun intervillöz aralığa yakın bölgelerinde desmozomların, sıkı bağlantıların seçildiği zar bölgeleri yer alır. Endoplazma retikulumu sisternaları; ilk trimesterde küçük, yuvarlak, 2. trimesterde uzamış, 3. trimesterde ise daha büyük ve seyrekler. Serbest ribozomlar gebeliğin tüm dönemlerinde bol miktardadır. Mitokondriyonlar; çok sayıda, yuvarlak, oval veya dallanan yapıda, oldukça elektron yoğun, sitotrofoblastlardakine göre çok daha küçük yapıdadır. Steroid sentezleyen hücrelerin tipik özelliği olan tübüler kristal mitokondriyonlar sinsityotrofoblastta da gözlenir. Sinsityumda bol miktarda farklı vakuoller ve yoğun cisimcikler bulunur. Çekirdek yapısı sitotrofoblasta oranla oldukça yoğun kromatin içerir ve dış yüzeyi düzensizdir, çekirdekçik sıklıkla mevcuttur. İlk trimesterde çekirdekler oldukça eşit aralıklı yerleşmiştir. Ancak gebelik ilerledikçe çekirdeksiz vaskülosinsityal alanlar gelişirken, çekirdekler sitoplazmada bazı alanlarda birararaya toplanır ve sinsityal düğüm, sinsityal tomurcuk, sinsityal köprü olarak tanımlanan sinsityal nükleer agregatları (SNA) oluştururlar. SNA'ların çekirdekleri sinsityotrofoblastın diğer alanlarındaki çekirdeklerle karşılaştırıldığında ökromatinden fakir ve daha yoğun oldukları görülmüştür (44, 45).



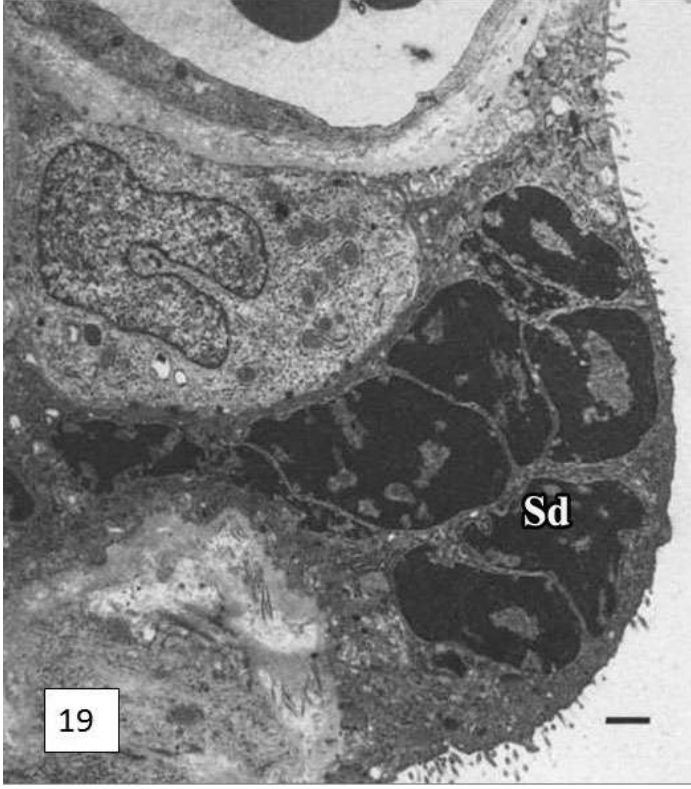
Şekil 17: İlk trimester villusun elektron mikroskop fotoğrafı **a)** İyi gelişmiş bazal lamina üzerinde yer alan, genellikle soluk boyanan, yuvarlak çekirdeği, belirgin çekirdekçığı (*) olan sitotrofoblastlar (St) izlenmektedir. Bu hücreler farklılandıkları zaman sitoplazmalarında organel sayıları artmış ve üzerinde bulunan sinsityotrofoblasta (Sn) benzeyen ara sitotrofoblastları (#) oluştururlar. Farklı olan bu hücre hala desmozomlarla (ok) sinsityotrofoblasta bağlıdır. Çekirdeğin belirgin girintileri vardır ve çekirdekçik (*) hala mevcuttur. **b)** Gestasyonel 7.haftadaki belirgin çekirdekçığı (*) olan sinsityotrofoblast (Sn). Bar: 2 µm (4).



Şekil 18: 10 haftalık villustaki sinsityumun tarak benzeri hücre uzantılarının görüntüsü. Yağ damlacıkları (ok başları) ve apikal vakuoller (V) izlenmektedir. Bar: 1 µm (3).

2.3.2.1. Sinsityal düğümler

Hücre yüzeyinden hafif bir çıkıntı yapmış şekilde izlenirler (Şekil 19). Genellikle düğüm olan alanda mikrovillus kaybı ve ilişkili kaplı veziküllerde azalma görülür. Sinsityal düğümler gestasyonun 32. haftasından önce oldukça seyrekdir. Terme doğru artan oranda, villusların %10-30'unda yer alana kadar artar. Miktarları plasental patolojilerle korelasyon gösterir, postmaturite ile ciddi bir ilişkileri vardır, özellikle 42. haftada sıklıklarında ciddi bir artış görülür. Sinsityal düğüm miktarı ile maternal yaş, gebelik sayısı, doğum ağırlığı veya fetal distress arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak preeklampsi ve fetal kök arter oklüzyonunda sinsityal düğüm sayısında hafif bir artış görülmüştür. Sinsityal düğümleri villus membranındaki yaşlanmış sinsityal çekirdeklerin ayrılması şeklinde düşünen araştırmacılar da mevcuttur çünkü bu yapılar maternal fetal madde alışverişine aracılık etmezler (4, 13, 46).

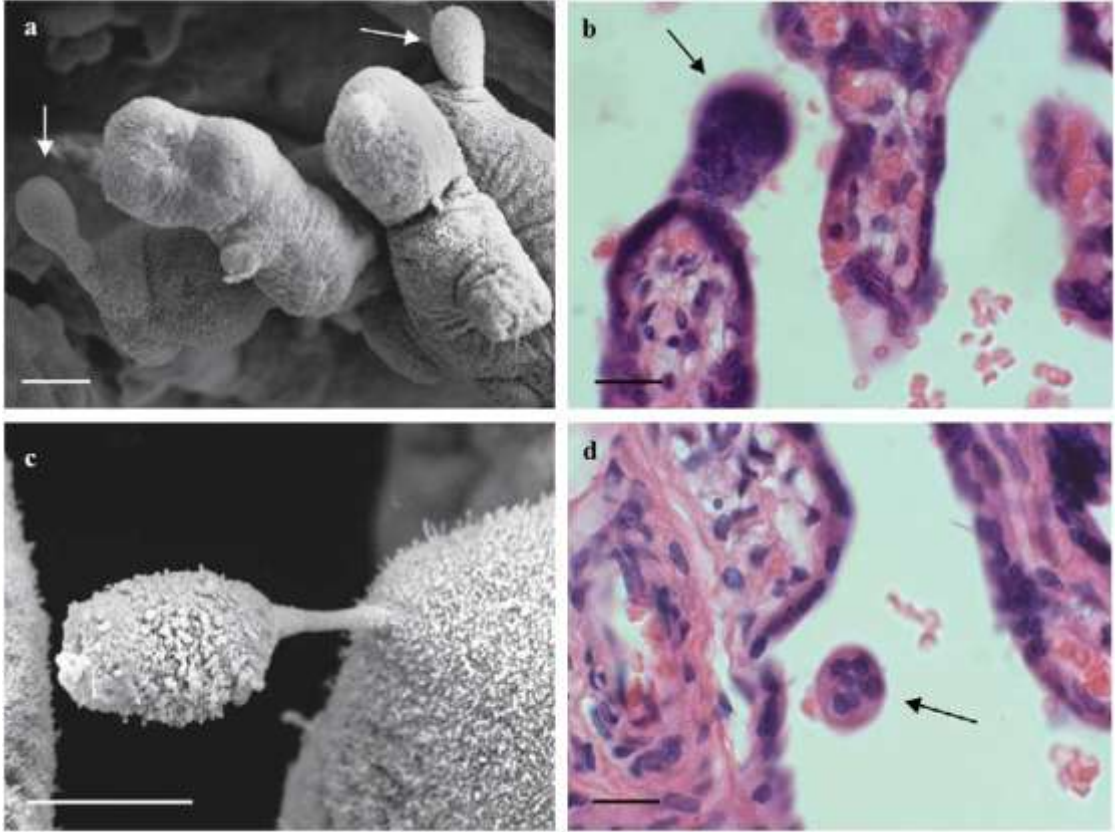


Şekil 19: Sinsityal düğüm elektron mikrografı. Term villusta çekirdeklerin kümelenmesi sonucu oluşan sinsityal düğüm (Sd). Bar: 1 μ m (3).

2.3.2.2. Sinsityal Tomurcuklar

Sinsityal tomurcuklar villus ağacının genişlemesinden sorumlu, yeni villus oluşumuyla ilişkili olan yapılardır. Esas olarak erken gebelik döneminde daha çok lobülün periferindeki hipoksik alanlarda ve koryon plağının yakınlarında gözlenirler. Sinsityal tomurcukların çekirdekleri ökromatinden zengindir, dejenerasyon bulgusu göstermezler ve belirgin çekirdekçikleri vardır. Term plasentada da görülebilen tomurcukların ana villusa tutunan daha ince sapları vardır (Şekil 20). Çok sayıda çekirdek içeren bu ince saplı tomurcukların baş kısımları koparak maternal dolaşıma katılabilir. Trofoblastların maternal kan damarlarına invazyonu yıllardır bilinmektedir, bu invazyon sırasında günde yaklaşık 100.000 sinsityal tomurcuğun maternal dolaşıma girdiği tahmin edilmektedir. Bu sinsityotrofoblast çekirdek agregatları göz yaşı şeklinde küçük bir sitoplazmayla çevrili olup, ana villustan koparken kalan bağlantı sapını yansıtan ince kuyruk şeklinde uzantıları vardır. Bunlar uterin venöz kanda bulunabilir ve maternal akciğer kapiller yataklarında belirgin bir reaksiyona neden olmadan birikebilirler. Bu nedenle periferel dolaşımda saptanmamışlardır. Sinsityal tomurcuklar bu nedenle trofoblast ve villöz proliferasyonun işaretidirler. Fonksiyonları

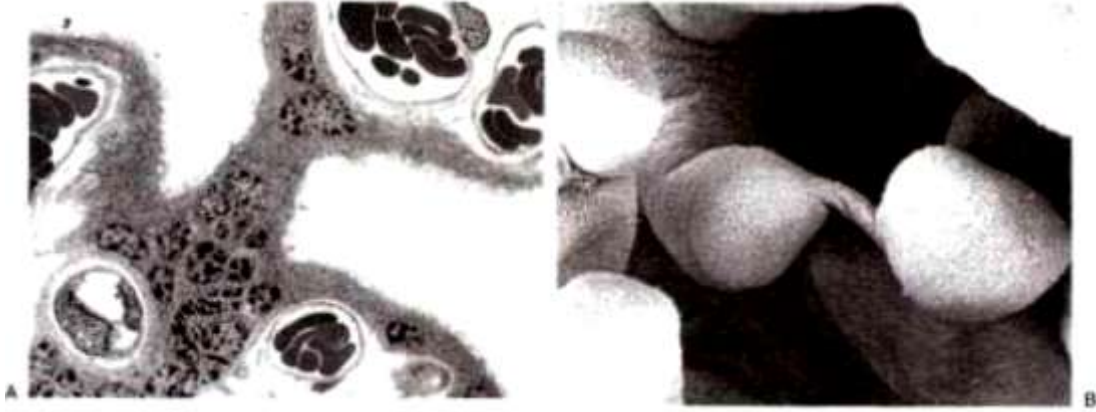
bilinmemektedir (47, 48, 49, 50, 51). Burton ve arkadaşları immunohistokimya ile birçok antikorun non-spesifik olarak tomurcuklara bağlandığını saptamışlardır ancak bu bağlanmaları yorumlanmak için özel ilgi gerektiğini düşünmüşlerdir. Sinsityal tomurcukların sinsityotrofoblastın çekirdeklerini azaltmak için hizmet ettiğini düşünmüşlerdir (4).



Şekil 20: Term plasentadaki sinsityal tomurcuklar. **a)** Ara villusun yan yüzeyinden çıkan tomurcukların (ok) SEM görüntüsü. Bar: 20 μm . **b)** Uç noktasında ökromatik çekirdeği olan sinsityal tomurcuğun ışık mikroskop fotoğrafı. Bar: 20 μm . **c)** Boyun bölgesi çok incelmış bir sinsityal tomurcuk örneği izlenmektedir, kolayca kopup maternal dolaşıma dökülebilir. Bar: 10 μm . **d)** Maternal dolaşıma geçebilecek, intervillöz aralıkta serbest duran bir tomurcuk (ok). Bar: 20 μm (4).

2.3.2.3. Sinsityal Köprüler

Sinsityal köprüler; iki villusu birbirine bağlayan çok çekirdekli alanlardır. Nadiren apoptotik olan sinsityal köprülerin, maternal hipertansiyon gibi durumlarda villus hasarını azaltacak bir iç destek sistemi oldukları düşünülmektedir (Şekil 21).



Şekil 21: A) İki komşu villusu birbirine bağlayan sinsityal köprünün TEM görüntüsü (X1500)
B) Sinsityal köprünün SEM görüntüsü (X890) (39).

2.3.3. Trofoblast bazal membranı

Trofoblast bazal membranı, trofoblastı bağ dokusundan ayırır. İlk trimesterde trofoblast bazal membranı incedir ve belli belirsiz bir laminasyon gösterir (Şekil 13). Termde bazal membran çok daha belirgindir, çok değişik kalınlıkta bölgelere sahiptir. Örneğin vaskülosinsityal membranın altındaki bölgede 150 nm kalınlığında iken, diğer alanlarda 2600 nm'ye çıktığı izlenmiştir (3, 16).

2.4. Villus Stroması

Villus stroması fetal mezoderm kökenlidir ve plasentanın yaşına ve villusun tipine göre farklı tiplerde stromal hücreler tanımlanmıştır. Bunlar; mezenkim hücreleri, retikulum hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, Hofbauer hücreleri, mast hücreleri ve plazma hücreleridir (2, 3, 52, 53, 54, 55, 56).

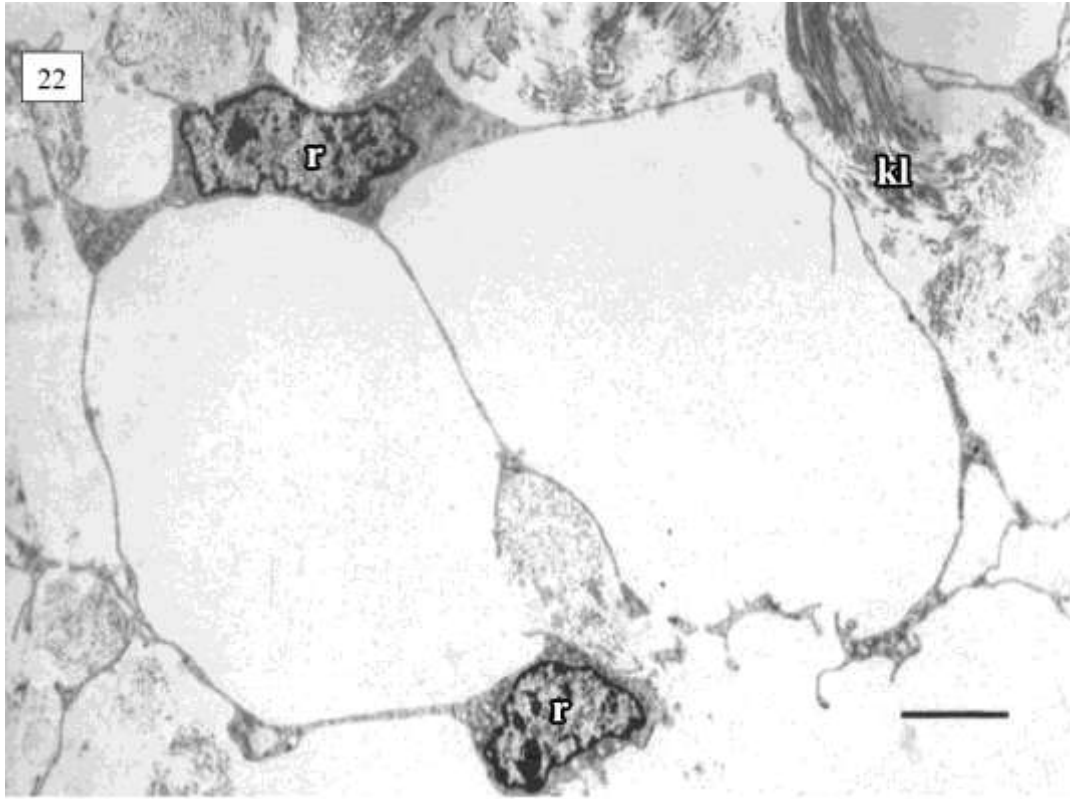
2.4.1. Mezenkim Hücreleri

Gestasyonun erken dönemlerinde baskın olan farklılaşmamış stromal hücrelerdir. Bunlar genellikle 3-4 µm eninde, 10-20 µm uzunluğunda, dar sitoplazmalı, iğ biçimli, ince sitoplazmik uzantıları olan küçük hücrelerdir. Uzantıları filiform şekilde olduğu için stromal kanallar oluşturmazlar. Büyük oval çekirdekleri kenar duruşludur. Sitoplazmadaki egemen organel tipi ribozomlardır. Yer yer glikojen tanecik kümeleri gözlenir. Mitoz bölünme sürecine giren mezenkim hücreleri, daha çok sitoplazmaya sahip olmaktadır. Bu hücreler, diğer tüm stroma tiplerinin öncüsü olan “mezenkimal

stromayı” yapmaktadırlar. Gebeliğin ilerleyen evrelerinde sadece yeni oluşan mezenkimal villuslarda görülürler (3, 53).

2.4.2. Retikulum Hücreleri

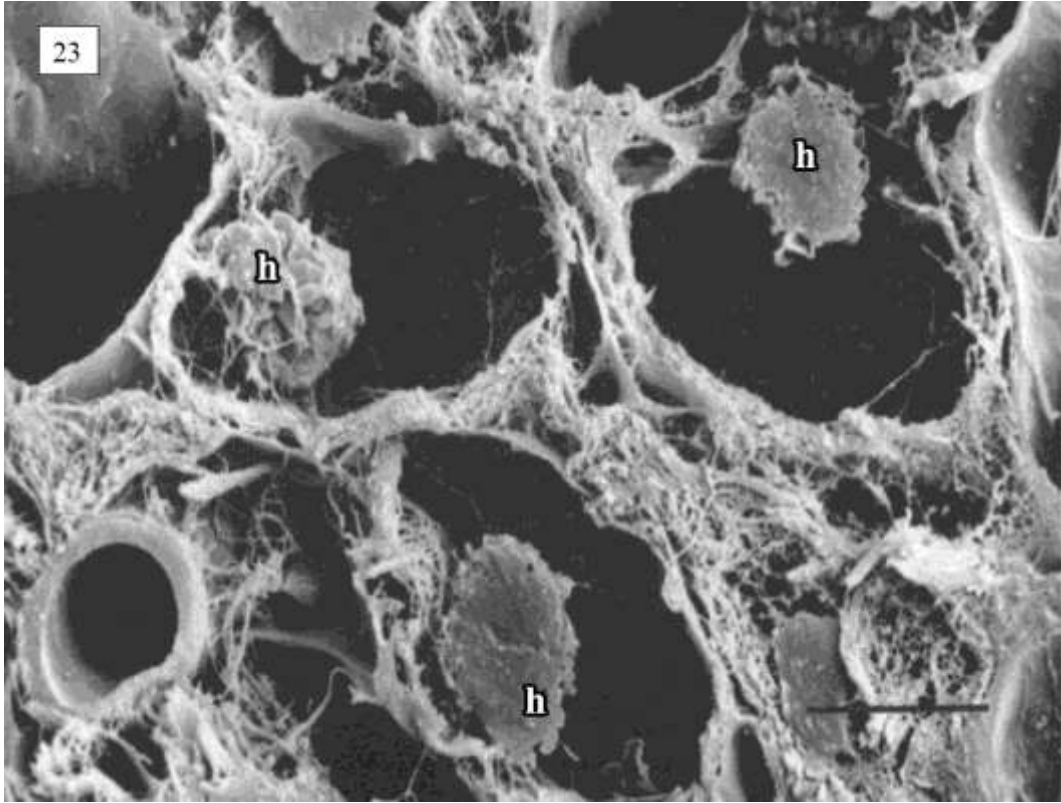
Mezenkimal hücrelerden erken gestasyonel dönemde küçük retikulum hücreleri farklanırlar. Olgunlaşmamış ara villusların (IMIV) ana stromal hücresi olan küçük retikulum hücreleri; düzensiz şekilli, 20-30 µm uzunluğunda, mitokondriyonlara, dar sisternaları olan granüllü endoplazma retikulumuna ve poliribozomlara sahip hücrelerdir. Golgi sıklıkla jukstanükleer yerleşimlidir. Hücre gövdesinden, ince, uzun, dallanan çok sayıda sitoplazmik uzantı çıkmaktadır (Şekil 22).



Şekil 22: Ondört haftalık villusta küçük retikulum hücreleri (r) ve hücre uzantıları arasındaki kollajen lifler (kl) izlenmektedir. Bar: 5 µm (3).

Sitoplazmik uzantılar, komşu hücreler arasında bağlantı kurmaktadırlar. Bağlantı noktaları, iki uzantı arasında olabileceği gibi, uzantı ile hücre gövdesi arasında da olabilmektedir. Bu noktalarda sıkı bağlantılar bulunmaktadır. Retikulum hücre uzantıları aracılığıyla hücre dışı bölgeler, 20-50 µm arasında değişen boyutlarda, yuvarlak veya uzun kompartmanlara bölünmektedir. Bu kompartmanlar villus eksenine

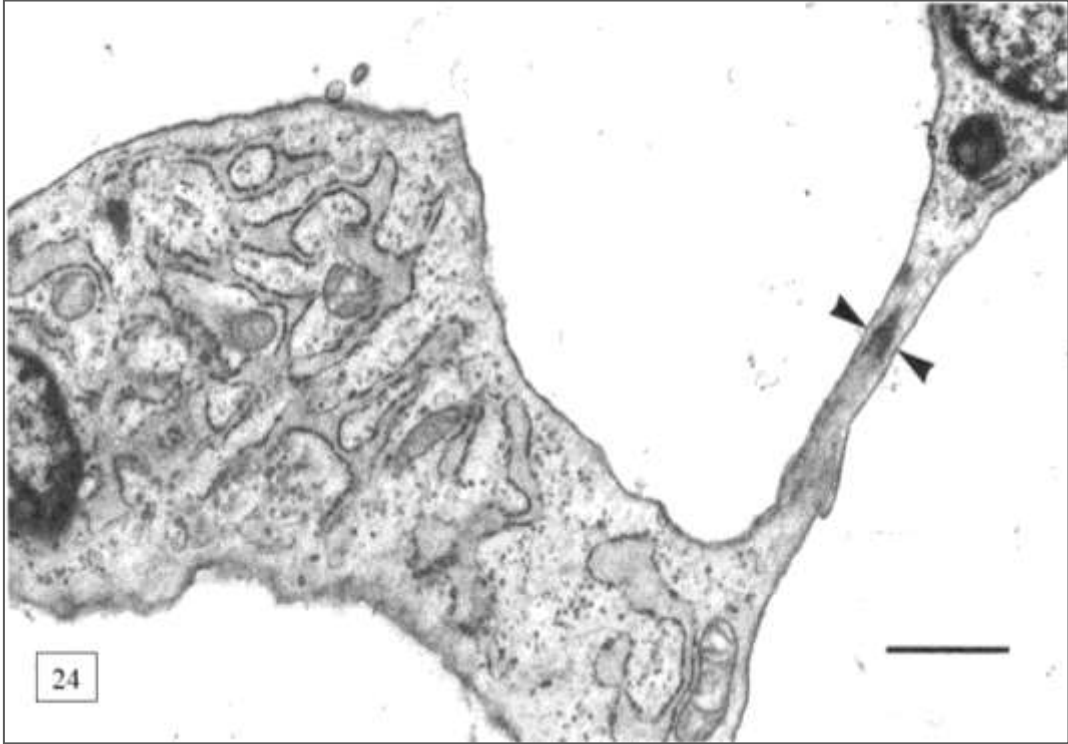
paralel olarak düzenlenim gösteren stromal kanalları oluştururlar. Böylece retikulum hücreleri trofoblastik bazal membran, diğer retiküler hücreleri ve kapillerler arasında bir iletişim ağı ve içinde plasenta makrofajlarının (Hofbauer hücreleri) hareket etmesini sağlayan bölgeler oluştururlar. Stromal kanallarda hareketi kolaylaştıran plasental sıvı bulunmaktadır. Stromal kanalların birbirleriyle ve çevre dokularla bağlantı kurmasını sağlayan açıklıkları vardır. Bu açıklıklar sayesinde plasental sıvı düzenlemesi ve Hofbauer hücrelerinin yer değişimi mümkün olmaktadır (Şekil 23). Büyük retikulum hücreleri ise olgunlaşmış ara villusların (MIV) stromasında yoğun olarak bulunmaktadır. Bu hücreler küçük retikulum hücrelerine oranla iyi gelişmiş endoplazma retikulumu yanısıra daha büyük sitoplazmaya ve daha az hücre uzantısına sahiptirler (53).



Şekil 23: Olgun plasentada retikulum hücreleri tarafından oluşturulan stromal kanallar ve bu kanalların içinde bulunan Hofbauer (h) hücrelerinin SEM görüntüsü. Bar: 10 µm (3).

2.4.3. Fibroblastlar

Retikulum hücrelerinden farklı fibroblastlar sadece birkaç kısa, kalın hücre uzantısına sahiptir ve genellikle oldukça geniş sisternaları olan granüllü endoplazma retikulumu ve yakın ilişkideki mitokondriyon içerirler. Bu hücreler geniş sitoplazmalı, 30-50 µm uzunluğunda ve 5-8 µm genişliğindedirler. Çekirdekleri genellikle merkezi duruşlu ve kısmen heterokromatiktir (Şekil 24). Bir kaç Golgi içerebilir, hücre içi filamanlar iyi gelişmiş olabilir. Diğer kollajen sentezi yapan hücrelerde olduğu gibi çok sayıda poliribozom ve sitoplazmik vezikül içerebilir. Fibroblastlar daha çok kök villuslarda ve daha az oranda da IMIV'da büyük damarları çevreler şekilde bulunurlar (3, 53).

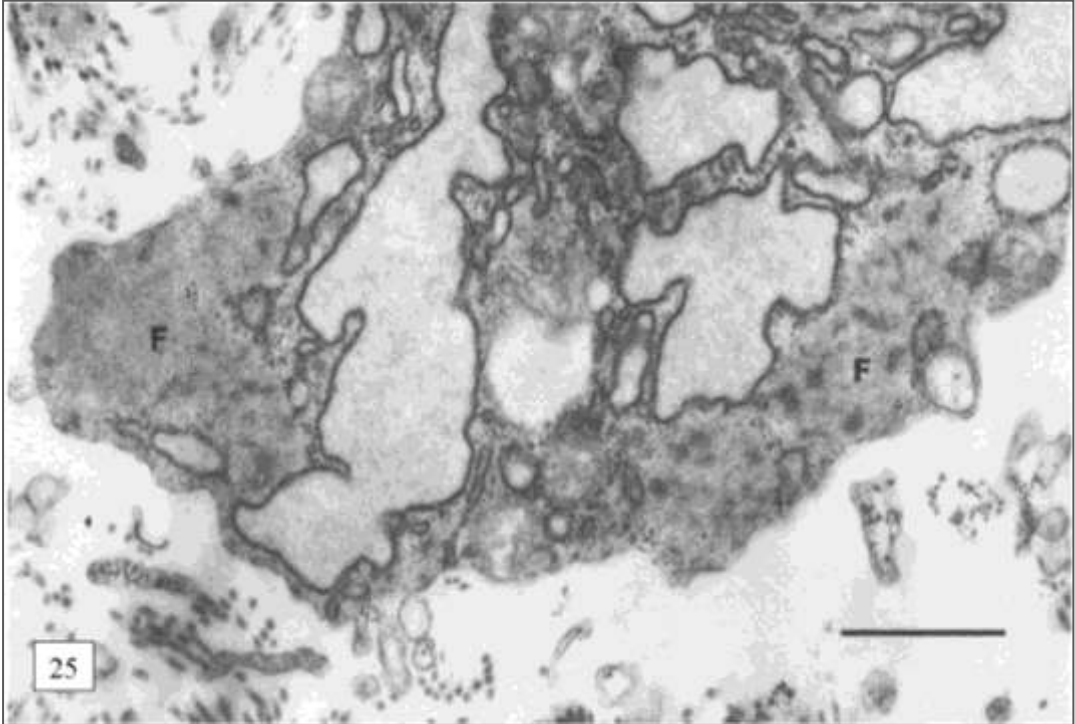


Şekil 24: İyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu ile fibroblast izlenmektedir. Komşuluğundaki hücre ile yakın temasta olduğu görülmektedir (okbaşı). Bar : 1 µm (3).

2.4.4. Miyofibroblastlar

Villusların elektron mikroskop incelemesinde miyofibroblast özelliğinde hücreler içerdiğini öne süren çalışmalar literatürde mevcuttur (3, 54). Miyofibroblastlar; miyositler ile fibroblastlar arasında bir geçiş formu olan ve her iki formun karakteristik özelliklerini taşıyan hücrelerdir. Şekil olarak fibroblastlara benzer, çekirdekleri derin invajinasyonlar yapar, sitoplazma membranlarının dışında, kesik kesik çizgiler halinde

bulunan bazal lamina parçaları vardır. Sitoplazmada, miyositlere özgü yoğun plaklar, fibroblastlara özgü iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu (GER) yaygındır. Sitoplazmanın her tarafında mikrofilyaman demetleri ayrı bir özellik olarak gözlenebilir (Şekil 25). Miyofibroblastlar, daha çok kök villus bağ dokusunda, bölgesel heterojenite göstererek dağılırlar. Daha çok büyük damarların komşuluğunda oluşan stromal üçgen alanlarında yoğundurlar. Fetal kan akımının düzenlenmesinde önemli etkileri olduğu kabul edilmektedir (3, 54, 56).

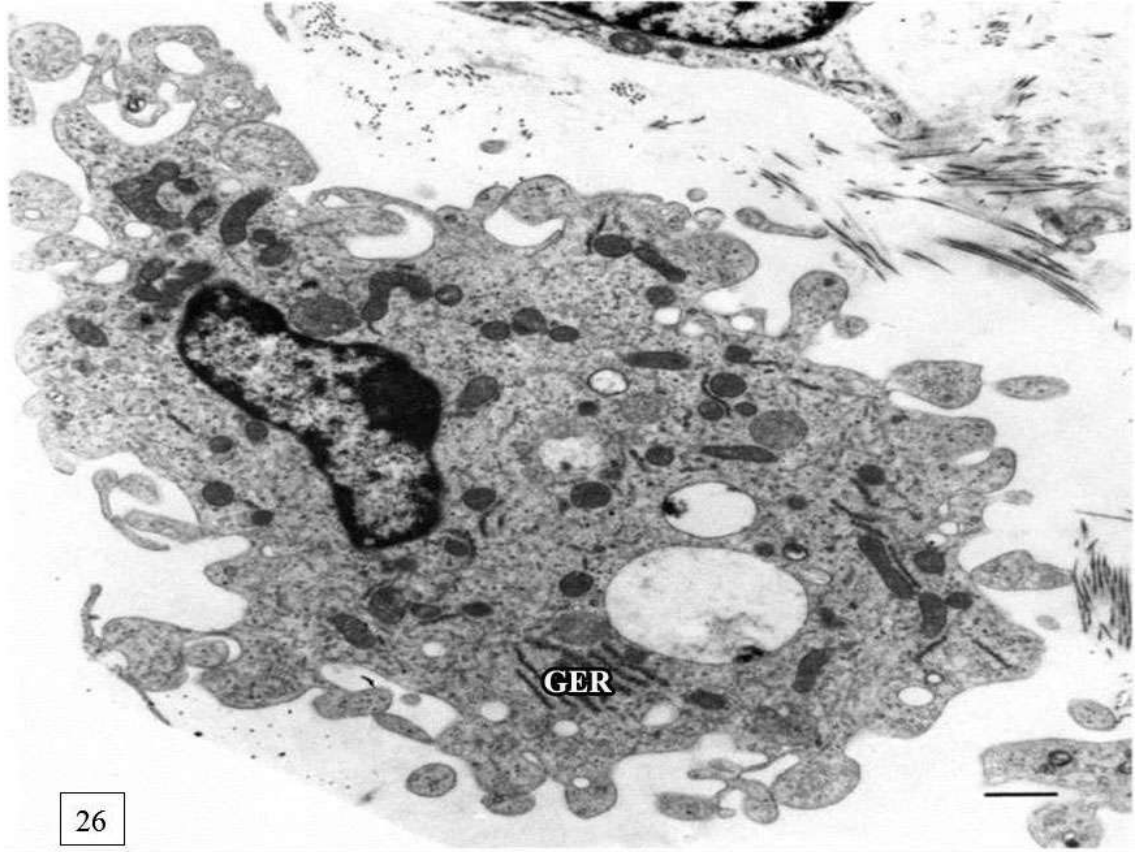


Şekil 25: Sitoplazmik filaman (F) kümeleri ve yoğun cisimcikler bu hücrenin miyofibroblast olduğunu düşündürmektedir. Bar: 1 µm (3).

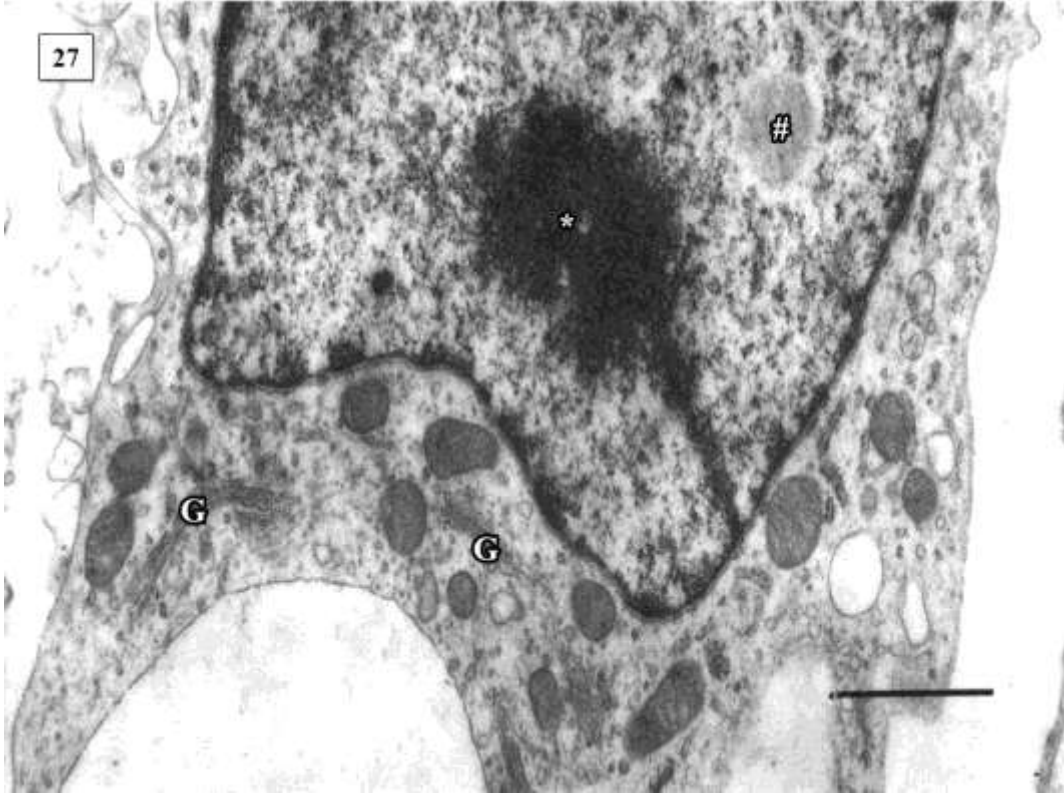
2.4.5. Hofbauer Hücreleri

Hofbauer hücreleri villus stromasında bulunan plasental makrofajlardır. Düzensiz şekilleri, kenar duruşlu çekirdekleri, vakuollü sitoplazmaları ile tanınırlar. Çapları 10-40 µm arasındadır, çekirdekleri genellikle oval veya ince uzun olarak izlenir, çekirdekçik belirgindir (Şekil 26). Bazen çekirdek cisimcikleri (*nuclear body*) bulunabilir. Bu çekirdek cisimciklerinin hücresel aktivite artışını gösterdikleri düşünülmektedir ve genellikle mononükleer fagositer sistem (retikuloendotelial sistem) hücreleri ile ilişkilidirler (Şekil 27). Gebeliğin erken dönemlerinde Hofbauer hücrelerinin sitoplazmaları bol vakuollü iken gebelik ilerledikçe vakuol sayısı ve

boyutlarının azaldığı görülmüştür (3, 52). Gebeliğin ilk ayında Hofbauer hücrelerinin villus stromasındaki mezenkimal hücrelerden, fetal kan dolaşımı başladıktan sonra ise fetal kemik iliği kaynaklı monositlerden farklandığı düşünülmektedir. Plasental villus stromasındaki sayıları, gebelik yaşına bağlı olarak değişmektedir. Hofbauer hücrelerinin birçok görevi olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında; trofoblast farklanmasının düzenlenmesi, stromal sıvı dengesinin sağlanması, hücreler arası bilgi aktarımı, fagositoz, antijen sunumu gibi birçok immunolojik işlevler sayılabilir. Plasentada interstisiyel aralık proteinlerini kan damar sistemine getiren herhangi bir lenfatik sistem yoktur. Stromal kanallar ve onun içindeki plasental fetal sıvının, bir lenfatik sistem gibi görev yapması mümkündür. Hofbauer hücreleri de bu stromal kanallar içinde hareket etmektedirler. Makrofajların morfolojik, histokimyasal ve fonksiyonel özelliklerine sahiptirler. Hofbauer hücreleri plasental gelişimin erken evrelerinden itibaren villuslarda bulunurlar (2, 3, 52, 57).



Şekil 26: Onbir haftalık villustaki Hofbauer hücresi tipik görünümü, kısa sisternalı granüllü endoplazma retikulumu (GER) ve vakuoller izlenmektedir. Bar: 1 μ m (3).



Şekil 27: Hofbauer hüresinin sitoplazmasında bol miktarda Golgi cismi (G), çekirdeğinde çekirdekçik (*) ve çekirdek cisimciği (#) izlenmektedir. Bar: 1 µm (3).

2.4.6. Mast ve Plazma Hücreleri

Mast ve plazma hücreleri plasental yapıda ender gözlenen hücrelerdir. Plasentaların kök villuslarının stromalarında bulunurlar.

2.5. Villus Ağacı

Erken dönemde merkezde sitotrofoblastlar ve onları çevreleyen sinsityotrofoblastın oluşturduğu trabeküllerden yan dallar şeklinde gelişmeye başlayan yapılar gebelik ilerledikçe embriyonik bağ dokusu ve fetal damarların da yapısına katılmasıyla primer, sekonder ve tersiyer villuslar olgunlaşarak villus ağacını oluşturur. Villus ağacı, çaplarına, stromal yapılarına, damar yapılarına ve villus ağacının pozisyonuna göre farklı alt segmentlere ayrılmaktadır. Plasenta villus ağacı, çeşitli özelliklerde villuslar içerir. Sitotrofoblast, sinsityotrofoblast, ekstraembriyonik mezoderm ve kan damarlarından oluşan tersiyer villus yapısına mezenkimal villus adı da verilir. Mezenkimal villus; temel villus tipi olup diğer tüm villusların öncülüdür. Mezenkimal villus tomurcukları büyür, çapları artar ve villus ağacının kalın gövdesini oluşturan kök villusa (*stem villus*) dönüşür. Embriyonik 22. haftaya kadar kök villuslardan gelişen

dallar; olgunlaşmamış ara villus (*immature intermediate villus*) yapısındaiken, 23. haftadan itibaren olgunlaşmış ara villus (*mature intermediate villus*) yapısına dönüşür. Ara villuslardan dallanarak gelişen terminal villuslara yüzen villus anlamına gelen “*floating villus*” adı da verilir ve villus ağacının en uç noktasındaki bu villuslar maternofetal madde alışverişinin esas olarak gerçekleştiği alanlardır. Koryon plağından başlayan kök villusun çeşitli dallar vererek ilerleyen ve desidua bazalise tututan villus türü ise bağlayıcı villus (*anchoring villus*) olarak tanımlanır. Bağlayıcı villus plasentaya yapısal destek sağlar. Plasental septumlar maternal yüzde bulunan villusları üzüm salkımı şeklinde “kotiledon” adı verilen bölümlere ayırır (Şekil 10). Villuslarla desidua bazalis arasındaki boşluğa intervillöz aralık denir ve içinde maternal kan bulunur. Maternal kan içinde yüzen terminal villuslarda ise fetal kapillerler bulunur ve böylece anne kanı ile fetus kanı karışmadan madde alışverişi gerçekleşir. Villus türlerinin ayrıntılı yapısı aşağıda anlatılmıştır (3, 16, 27, 58, 59, 60, 61).

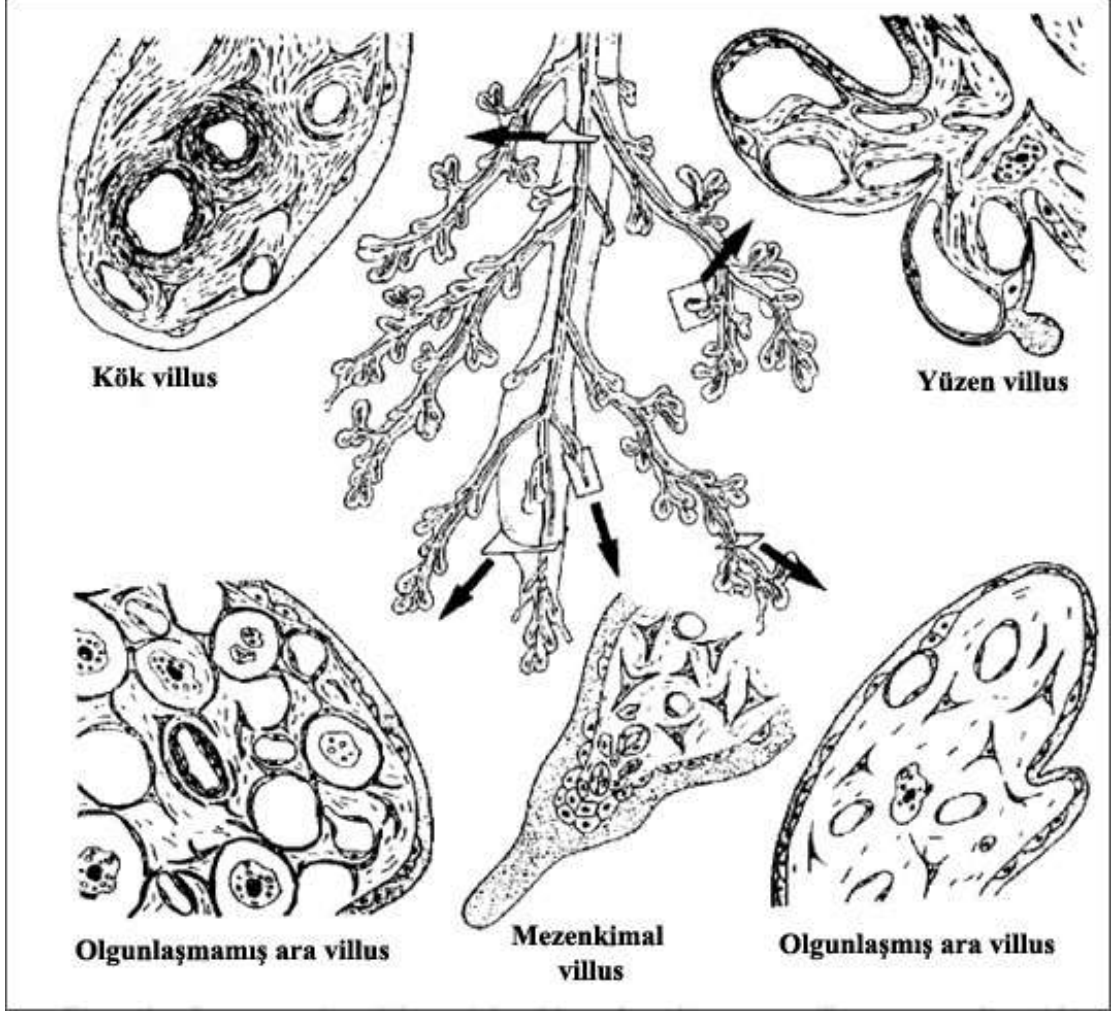
2.5.1. Mezenkimal Villuslar

Tersiyer villuslardan ilk farklanan gruptur. Gebeliğin erken dönemlerinde baskındırlar ancak termde de izlenebilmektedirler. Villus ağacının çoğalma ve büyümeden sorumlu bileşenleridirler. İlk olarak kök villuslara dönüşürler. Yapısal olarak mezenkimal villuslar gevşek olarak yerleşmiş kollajen liflerden oluşan bir stroma içerirler. Fetal damarlar az gelişmiştir, Hofbauer hücreleri izlenebilir (Şekil 28) (3, 16, 27, 58, 59, 60, 61).

2.5.2. Kök Villuslar (*Stem Villi*)

Mezenkimal villuslar büyüüp genişler ve plasenta villus ağacının kalın gövdesini oluşturan kök villusları yapar. Kök villuslar çapları 80-3000 µm arasında değişen ve villus ağacına mekanik destek veren, koryon plağından tomurcuklanan yapılardır. Bu tomurcukların ilk 5-30’u eşit olmayan biçimde kök villuslara dönüşür. Yoğun fibröz stromaları vardır ve merkezde lokalize, mediya tabakası belirgin olan arter veya büyük arteriyol, ven ve venüller içerir. Kapillerler nispeten seyrekler çünkü bu villuslar plasental madde alışverişinde ihmal edilebilir bir role sahiptirler. Kök villuslarda düzenli, kalın trofoblastik örtü mevcuttur ve vaskülosinsityal membran bulunmaz. Kök villuslar; gestasyonel 22. haftaya kadar olgunlaşmamış ara villusları (*immature intermediate villi: IMIV*) oluştururken; 23. haftadan başlayarak olgunlaşmış ara villusları (*mature intermediate villi: MIV*) oluştururlar (Şekil 28).

Bağlayıcı villuslar (*Anchoring villi*); kök villusların özel bir alt türüdür. Koryon plağından başlar ve desidua bazalise tutunur. Plasenta çatısının yapısal desteğinde rol alır (3, 16, 27, 58, 59, 60, 61).



Şekil 28: Olgun plasenta villus ağacının basitleştirilmiş çizimi, farklı villus türlerinin kesitleri (16).

2.5.3. Olgunlaşmamış Ara Villuslar (*İmmatüre İntermediate Villi: IMIV*)

Kök villuslardan gestasyonel 22. haftaya kadar gelişirler. Kök villusların periferel uzantılarıdır. Olgunlaşmamış plasentalarda baskındırlar, olgun plasentalarda ise lobüllerin merkezinde sınırlanmıştır. Sabit stromal hücrelerin yelken benzeri uzantıları villusun uzun aksına paralel uzanan bir dizi lifsiz iletişim kanalını şekillendirmek için birbirine bağlar. Stromal kanallar adı verilen bu kanallarda Hofbauer hücreleri hareket edebilir (Şekil 28). Histolojik kesitlerde olgunlaşmamış ara villusların, kök villuslarda gözlemlendiği gibi kalın bir trofoblast tabakası ile kaplı oldukları görülmektedir. Villus

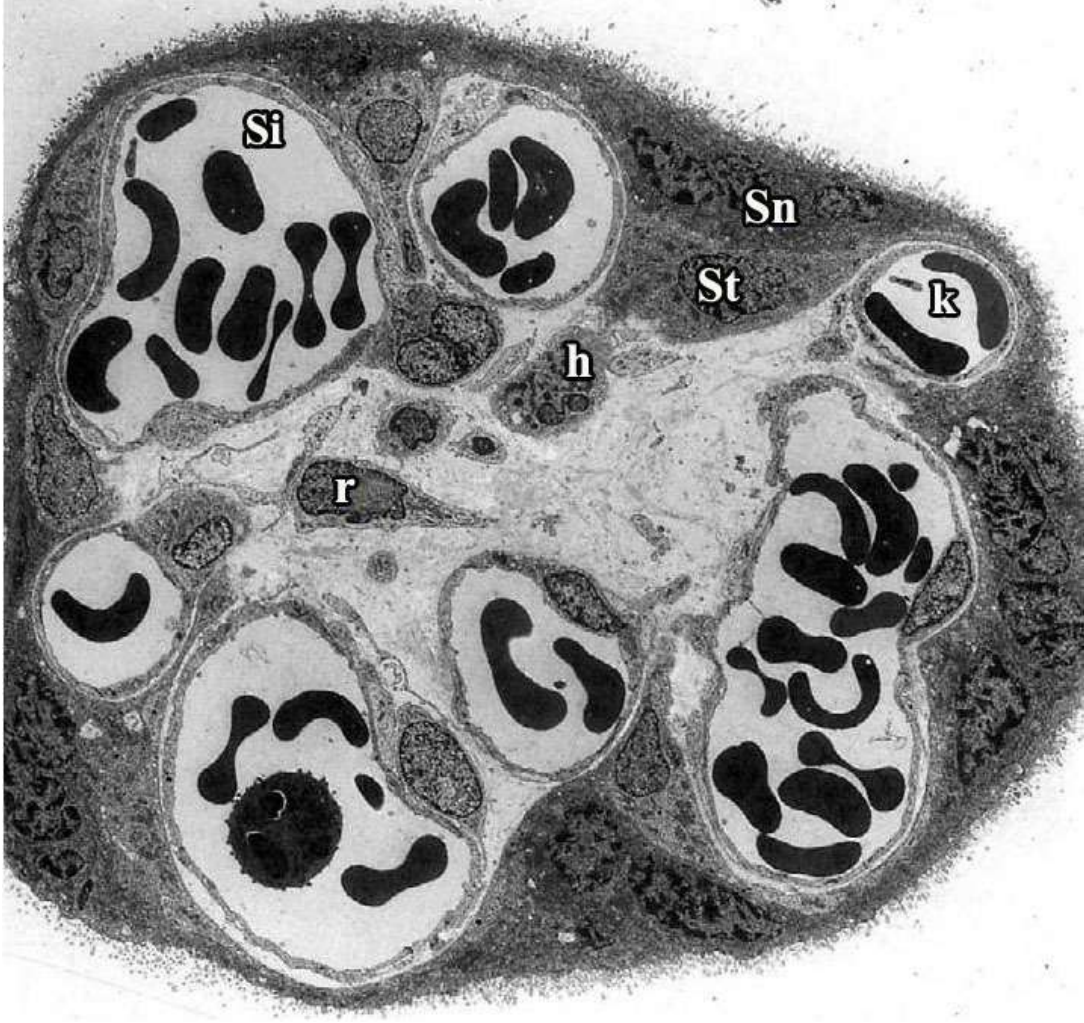
yüzeyinde vaskülosinsityal membranlar ve sinsityal düğümler bulunmaz. Olgunlaşmamış ara villusların tipik özelliği, retiküler tipte bir stromaya sahip olmasıdır. Fetal damarlar; kapiller, arteriyol ve venüller şeklinde bulunur. Bunlar stromal kanalların arasında, fibril demetleri ile sarılı olarak yerleşiktirler (3, 16, 27, 58, 59, 60, 61).

2.5.4. Olgunlaşmış Ara Villuslar (*Mature Intermediate Villi: MIV*)

Gestasyonun 23. haftasından itibaren izlenmeye başlarlar. Çapları 80-120 µm aralığındadır, uzun ve silindiriklerdir. Kısa aralıklarla hafif kıvrımlar yapmaktadırlar. Kıvrımların yapıldığı noktalarda yüzen villuslar çıkar ve dallanır. Karakteristik özellikleri, yüzeylerinde yüzen villusların bulunmasıdır. Villus stromasını gevşek bağ dokusu, fibril demetleri ve hücreler oluşturmaktadır. Körelmiş veya sıkıştırılmış stromal kanal kalıntılarına, kapillerlere ve terminal düzeyde arteriyol ve venül kesitlerine rastlanmaktadır. Olgunlaşmış ara villusların görevleri; yüzen villusların oluşumunu sağlamak, ileri derecede damarlanma özellikleri nedeniyle, fetomaternal madde değişiminde ve hormon sentezinde rol almak ayrıca terminal düzeydeki arteriyollerin vazoregülasyonuna katılarak villus içi kan dağılımını düzenlemektir (Şekil 28) (3, 16, 27, 58, 59, 60, 61).

2.5.5. Yüzen Villuslar (*Floating Villi*)

Terminal villuslar veya uç villuslar olarak da adlandırılan yüzen villuslar; plasenta villus ağacının son dallarıdır ve fizyolojik olarak en önemli parçasıdır. Boyutları 30-80 µm arasında değişmektedir. Olgunlaşmış ara villusların ileri derecede damarlanmış ve damarları sinüzoidal olarak genişlemiş, üzüm biçiminde son kısımlarıdır (Şekil 28). Yüzen villuslar, anne ile fetus arasındaki tüm değişimlerin en çok ve en hızlı olduğu alanlardır. Histolojik kesitlerde yüzen villusların yüzeyi ince sinsityotrofoblastla kaplıdır. Villus stromasının yaklaşık yarısını genişlemiş kapillerler olan sinüzoidler oluşturmaktadır. Sinüzoidler genişleyerek sinsityotrofoblastla direkt temas kurmaktadır. Bu gelişen yapı madde alışverişinin gerçekleştiği vaskülosinsityal membran olarak da tanımlanır (Şekil 29) (3, 16, 27, 58, 59, 60, 61). Stromasında Hofbauer hücreleri nadiren bulunmaktadır. Termdeki normal plasentada yüzen villusların, tüm villus hacminin yaklaşık % 40'ını oluşturduğu kabul edilir (3, 16, 58, 59).

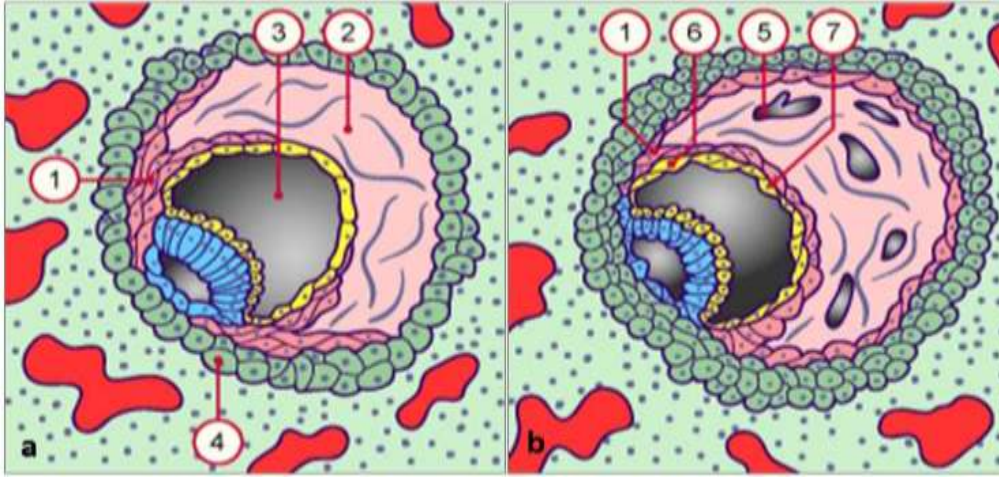


Şekil 29: Tipik yüzen villus elektron mikrografı. Çok sayıda fetal damara sahip olan villus yapısında bazı kapillerler (k) dar iken, bazıları genişlemiş sinüzoidler (Si) olarak izlenmektedir. Seyrek bağ dokusunda Hofbauer hücreleri (h), sıkı bağ dokusu hücreleri olan retikulum hücreleri (r) ve bağ dokusu lifleri seçilmektedir. Stroma içte bir kaç sitotrofoblast (St), dışta oldukça değişken sinsityotrofoblast (Sn) tabakası tarafından çevrelenmiştir (X 2000) (16).

2.6. Plasentanın Villus Dışındaki Bölümleri:

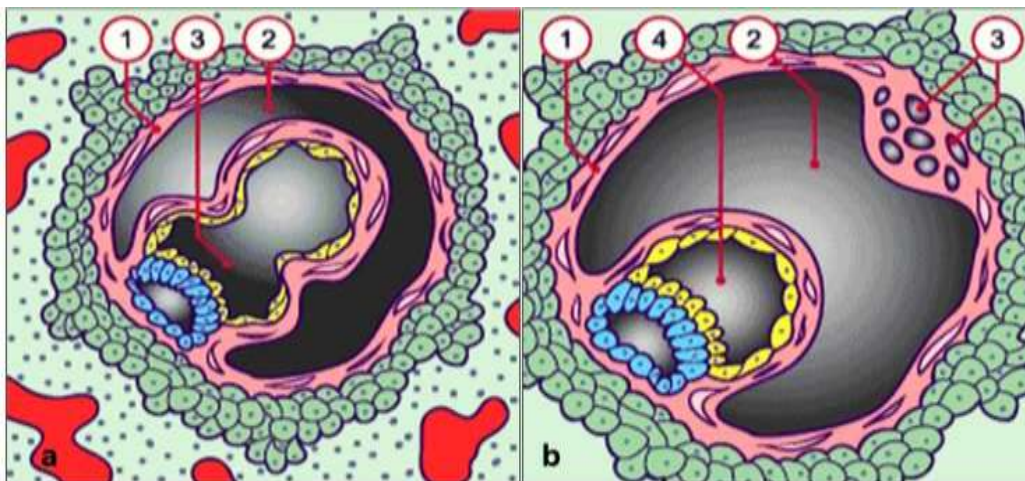
2.6.1. Koryon Plağı, Sekonder Vitellus Kesesi, Umbilikal kord ve Membranlar

Koryon plağı, göbek kordonu ve fetal membranların gelişimi amniyonla yakın ilişkilidir. Blastosistin implantasyonu devam ederken embriyoblast; epiblast ve hipoblast olmak üzere iki tabakalı bir hal alır. Epiblastın komşuluğunda amniyon boşluğu, hipoblastın komşuluğunda ise primer vitellus kesesi (*primary yolk sac*) bulunur. Bu iki boşluk iki tabakalı embriyo diskinin şekillenmesini destekler. Epiblasttan kaynaklanan hücreler sitotrofoblastların iç yüzeyinde ilerler ve ekstraembriyonik mezodermi (EEM) oluştururlar (Şekil 30).



Şekil 30: Epiblasttan kaynaklanan hücreler ekstraembriyonik mezodermi oluşturur.
1. Ekstraembriyonik mezoderm hücreleri, 2. Ekstraembriyonik mezoderm, 3. Primer vitellus kesesi,
4. Sitotrofoblast, 5. Ekstraembriyonik mezoderm içindeki laküna, 6. Hipoblast, 7. Heuser zarı (17).

Ekstraembriyonik mezoderm, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblasttan oluşan yapıya koryon adı verilir. Ekstraembriyonik mezodermin içinde laküna adı verilen boşluklar gelişir ve bu boşluklar birleşerek ekstraembriyonik kolumu (ekzokölomu) şekillendirir. Ekzokölom mezenkimal hücrelerden oluşan bağlantı sapıyla trofoblastlara tutunur ve bu yapı göbek kordonunun öncüsüdür. Ekzokölom genişledikçe primer vitellus kesesi boğumlanır, yerini sekonder vitellus kesesine bırakır. Ekzokölom da koryon boşluğu adını alır (Şekil 31) (5, 6, 7, 8, 16).

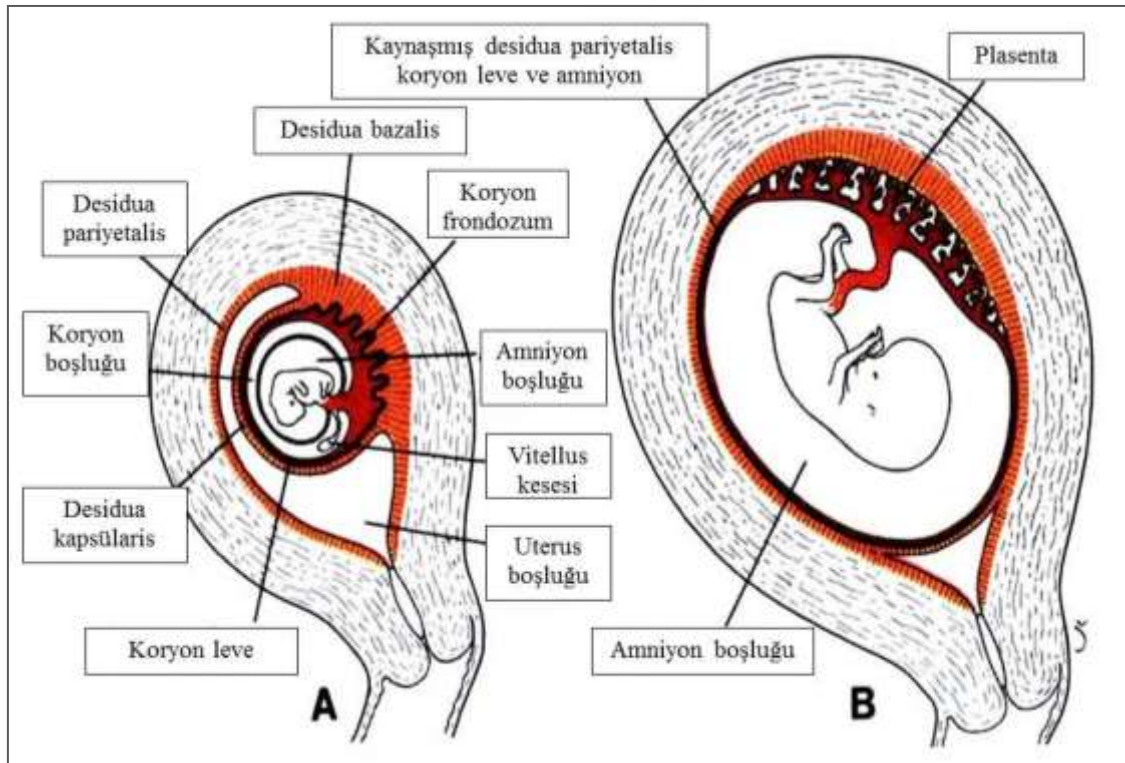


Şekil 31: İmplantasyonun devamında gelişen boşluklar görülmektedir. **a)** Koryon boşluğu şekillenir. Primer vitellus kesesi küçülürken sekonder vitellus kesesi belirginleşir. 1) Ekstraembriyonik mezoderm hücrelerini 2) Koryon boşluğunu 3) Gelişmekte olan sekonder vitellus kesesini göstermektedir. **b)** Primer vitellus kesesinin artıkları EEM içinde küçük boşluklar halini alır. 1) Ekstraembriyonik mezoderm hücrelerini, 2) Koryon boşluğunu, 3) Primer vitellus kesesi artıkları (ekzokölom kistleri), 4) Sekonder vitellus kesesini göstermektedir (17).

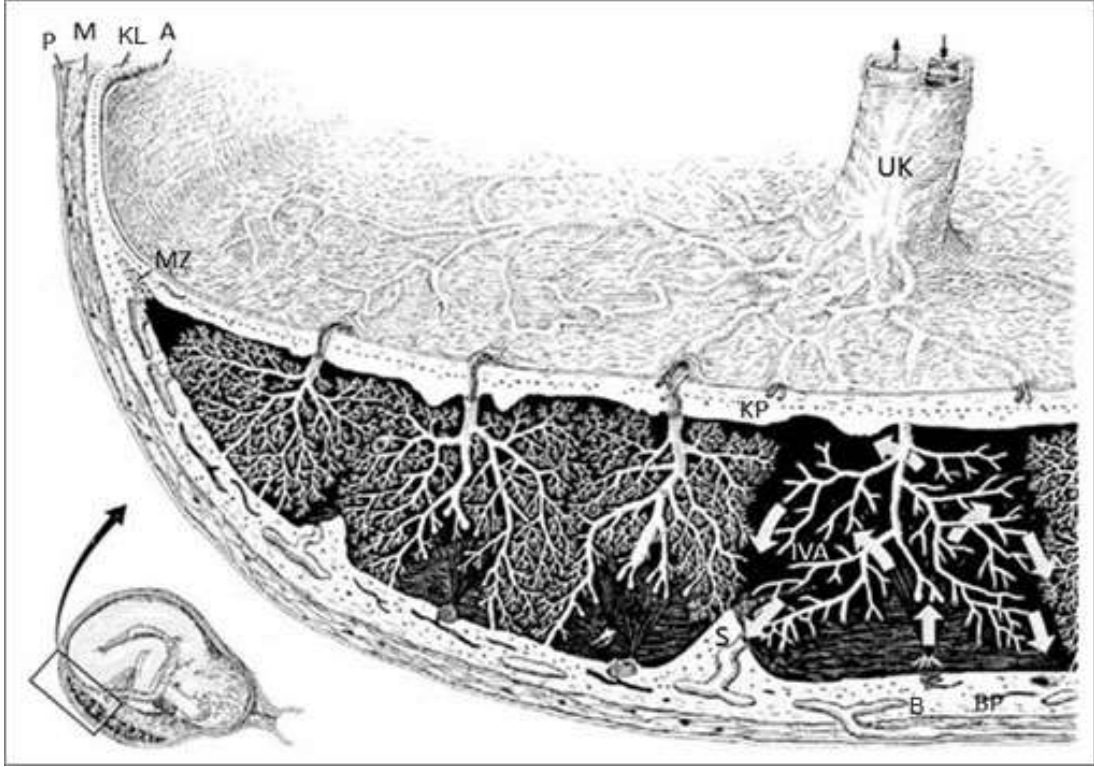
Üçüncü haftada primitif çizgi boyunca epiblasttan göç eden hücreler hipoblastla arasında yerleşen üçüncü germ yaprağını (intraembriyonik mezodermi) oluşturur. Bu dönemde embriyonun lateral yönde katlanmasıyla vitellus kesesinin hipoblasta komşu bölümü embriyo bedenine katılarak ilkel bağırsağı meydana getirir. Aynı dönemde embriyonun kaudalinde sonbağırsağın tüp benzeri bir uzantısı bağlantı sapının proksimaline ilerler. Allantoyis adı verilen bu yapı ilkel ekstraembriyonik mesanedir. İzleyen haftalarda amniyon kesesi önemli ölçüde büyür ve embriyo diski, vitellus kesesi ve son olarak bağlantı sapını çevreler. Bu aşamadan sonra bağlantı sapı göbek kordonuna dönüşür. Amniyon boşluğunda sıvı artışı eski blastosist boşluğunun tamamını doldurana kadar devam eder, bu süreçte amniyon duvarındaki mezenkim trofoblast boşluğunun iç yüzeyinde yer alan düz koryon (koryon leve) ile temas eder. Gebeliğin ortalarına doğru amniyon ve koryondaki mezenkim dokuları sırt sırta gelir ancak hiçbir zaman tamamen kaynaşmaz. Bu nedenle amniyon ve koryon daima birbirlerinin üzerinde kaydırılabilirler (Şekil 32). Koryon frondozum; embriyonun implante olduğu bölgede yer alan, villusların bulunması nedeniyle daha kalın olan ve plasentanın fetusa ait kısmı olan koryon plağını oluşturan koryon bölümüdür. Gebeliğin 4.-5. haftalarında allantoyisteki kan damarları bağlantı sapı aracılığıyla primer koryon plağına ulaşır ve villuslardaki yeni oluşan damarlarla bağlanır.

Olgun koryon plağı; intervillöz aralıktaki fibrin tip fibrinoid, sinsityotrofoblast, bir ya da birkaç tabaka sitotrofoblast (ekstravillöz trofoblastlar), koryonik mezenkim, koryon ve amniyon arasındaki sınırı belirleyen süngerimsi tabaka, amniyotik mezoderm ve amniyon boşluğunu döşeyen amniyon epitelinden oluşur. Koryon leve ise embriyonun bulunmadığı kutupta yer alan, villus yapıları körelmiş olan ve bu nedenle düz koryon adı verilen koryon bölümüdür. Desidua da embriyonun yerleşimine göre farklı bölümlere ayrılmıştır. Desidua bazalis; embriyonun implante olduğu kutuptaki koryon frondozuma komşu olan desidua bölümüdür. Bezlerden ve kan damarlarından zengin olan desidua bazalite iri desidual hücreler bulunur ve plasentanın bazal plak olarak da adlandırılan anneye ait bölümünü oluşturur. Desidua kapsülaris; gelişen embriyoyu çevreleyip uterus boşluğundan ayıran desidua bölümüdür. İçinde kan damarları ve az sayıda bez içermektedir. Desidua pariyetalis ise endometriyumun geri kalanını kaplayan bölümdür (5, 6, 7, 8). Vicovac ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 8-12 haftalık plasenta villus dokusunu desidua pariyetalisle kokültüre etmişler ve desidua

pariyetalisin de desidua bazalise benzer şekilde implantasyonu destekleyen spesifik değişiklikler yapabilme kapasitesine sahip olduğunu saptamışlardır (62). Desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis başlarda iki ayrı bölüm iken, 12-14. haftadan sonra fetusu da çevreleyen amniyon kesesinin büyüyerek uterus boşluğunu doldurmasıyla kaynaşır ve desidua kapsülaris ortadan kalkar (Şekil 32, 33) (5, 6, 7, 8, 16). Termde fetal zarların ortalama kalınlığı 200-300 µm'dir ve koryon plağına yapısal benzerlikler gösterirler. En içte amniyon sıvısını çevreleyen amniyon epiteli yer alır. Epitel ince bir amniyotik mezoderm üzerinde bulunur. Sonraki tabaka koryon plağının bağ dokusuyla devam eden koryonik mezodermdir ve en dıştaki sitotrofoblast tabakasına komşudur. Sitotrofoblastların dış yüzeyine komşu alan ise desidual tabakadır. Plasentadaki zarların ayrılması sırasında maternofetal arayüz yerine maternal dokuların derininden ayrılma gerçekleşir.



Şekil 32: Gebelik dönemine göre yapısal değişikliklere uğrayarak, farklı isimlendirilen koryon ve desiduya ait bölgeler gösterilmektedir (8).



Şekil 33: Matüre yakın insan plasentasını özetleyen şekilde umbilikal damarlar, koryon plağındaki plasental damarlar ve desidual yüzdeki maternal damarlar görülmektedir. P: Perimetriyum, M: Miyometriyum, KL: Koryon leve, A: Amniyon, plasenta ve fetal membranlar arasında intervillöz aralıkla bölünen MZ: Marjinal Zon, *: hücre adası, S: Septum, B: Birleşim bölgesi, BP: Bazal plak, KP: Koryon plağı, IVA: İntervillöz aralık, UK: Umbilikal kord (16).

2.6.2. Bazal Plak ve Uteroplasental Damarlar

Bazal plak ve öncüsü olan trofoblastik kabuk laküner sistemin tabanında şekillenir. Başlarda sadece trofoblastik tabakadan meydana gelirken, ilerleyen dönemlerde tek çekirdekli ekstravillöz trofoblastlar kabuktan ayrılır ve endometriyumun iç bölgelerine ilerlerler. Böylece birleşim bölgesi şekillenir. İnvazyon yapan ekstravillöz trofoblastlar, farklılaşırlar ve bazıları birleşerek çok çekirdekli dev hücrelere dönüşürler (63, 64). Fagositik ve immunolojik olaylar, çok çeşitli trofoblastlar, desidua, ekstrasellüler matriks ve fibrin kümelerinden oluşan karmaşık ekstrasellüler materyale fibrinoid adı verilir. İntervillöz aralıkla yakın ilişkide olan türüne fibrin tip fibrinoid (Rohr fibrinoidi) denir (Şekil 11, 34). Daha derinde yerleşik olan, trofoblast veya desidua hücrelerinin çevrelediği, ekstravillöz trofoblastların salgısal ürünleri olan türü ise matriks tip fibrinoid olarak adlandırılır. Tüm bu olaylar intervillöz aralıktan miyometriyuma kadar olan bölümde gerçekleşir ve bu alan birleşim bölgesi (*junctional zone*) olarak tanımlanır. Birleşim bölgesinin yüzeyel kısmı, doğumda plasentaya yapışık olarak ayrılır. Bu bölüm; intervillöz aralığın tepesi, trofoblastlar, desidua ve çok miktarda fibrinoid içerir. İntervillöz aralığa yakın yerleşimli olan Rohr fibrinoidi

gibi olan, ancak bazal plağın daha derin bölgesine yerleşen diğer fibrin tip fibrinoide ise Nitabuch fibrinoidi denir (Şekil 11, 34) (32). Birleşim bölgesinin doğumdan sonra uterusu kalan bölümüne ise plasental yatak adı verilir. Plasental yatak sağlam ve nekrotik endometriyal dokunun yanı sıra içine karışmış trofoblastlardan oluşur (20, 65, 66, 67, 68).

2.6.3. Plasenta septumları

Plasenta septumları; bazal plaktan kaynaklanan ve intervillöz aralığa ulaşan kubbemsi, yelken şekilli uzantılardır. Intervillöz aralığı tam anlamıyla bölümlere ayırmazlar. Septumların bileşimi bazal plakla aynıdır; yani fibrinoid, trofoblastlar, desidual hücreler ve bazı maternal damarlar içerir.

2.6.4. Trofoblastik Kolonlar ve Adacıklar

Trofoblast kolonları kök villusları bazal plağa bağlayarak onları bağlayıcı villuslara (*anchoring villi*) dönüştüren trofoblast kümeleridir. Bunların yapısı primer villus evresindeki villuslara benzer. Bağlayıcı villusların boyuna uzamasına yardım ettikleri düşünülmektedir. Distal uçlarında trofoblastlar bazal plağa ve hatta onu da geçerek plasental yatağa göç ederek spiral arterlere ulaşırlar. Bu nedenle hücre kolonları maternal dokularda yerleşik ekstravillöz trofoblastların ana kaynaklarıdır (69). Yan yüzlerinde fibrin tip fibrinoid birikimi ile bazal plağın içine gömülürler. Hücre kolonlarındaki sitotrofoblast çoğalması gebelik ilerledikçe yavaşlar ve term plasentada nadiren hücre kolonu izlenir.

Trofoblast adacıkları, trofoblastik kolonlar gibi hücre kümeleri içerir ancak bağlayıcı villuslarda olduğu gibi bu adacıklar bazal plağa bağlı değildir. Her ikisinin yapısı da primer villustan sekonder villusa geçiş aşamasındaki bağ dokusu tarafından işgal edilmemiş villusla aynıdır. Trofoblast adacıklarının bulunduğu bölgelerde villuslar izlenmez. Trofoblast kolonları bağlayıcı villustan bazal plağa doğru düzenli bir dizilime sahipken, trofoblast adacıklarında böyle bir organizasyon bulunmaz (Şekil 11) (16).

2.6.5. Ekstravillöz Trofoblastlar

Ekstravillöz trofoblast terimi villus ağacının sınırlarının ötesine göç eden trofoblastları tanımlamaktadır. Bu hücreler düz koryon, koryon plağı, hücre kolonları, plasental septum ve hücre adacıkları içeren bazal plakta bulunmaktadır. Villusların dışında yerleşim gösteren bu trofoblastlar için farklı isimlendirmeler kullanılmıştır. Geçmişte bu hücrelerin kaynağı tam olarak anlaşılamadığından ilk olarak X hücreleri olarak adlandırılmıştır. Daha sonra trofoblast kökenli oldukları kanıtlanınca; ekstravillöz trofoblast, ekstravillöz sitotrofoblast, non-villöz trofoblast, ara trofoblast, özelleşmiş trofoblast, interstisiyel trofoblast, intravasküler trofoblast, intraarteriyel trofoblast, trofoblastik dev hücre, trofosit, süngerimsi trofoblast benzeri hücre ve plasental bölge dev hücresi gibi adlandırmalar yapılmıştır. Günümüzde en yaygın olarak ekstravillöz trofoblast terimi kullanılmaktadır. Ekstravillöz trofoblastların bağlayıcı villusların uç noktalarındaki genişlemiş hücre kolonlarından kaynaklandıkları bildirilmiştir. Sitotrofoblastik kolonun proksimalindeki trofoblast bazal membranına yakın olan villöz sitotrofoblast hücreleri proliferatif fazdadırlar. Intervillöz aralığa yakın olan hücreler farklılar ve sinsityotrofoblastı oluşturmak için füzyona uğrarlar. Intervillöz aralığa komşu olmayan hücrelerden gelişen hücreler ise füzyona uğramazlar ve invaziv özellik kazanarak ekstravillöz trofoblastlara farklılar (Şekil 34) (22, 39, 70).

Normal intrauterin gebeliklerde EVT'ler invazyon sürecinde farklılar ve yapısal özelliklerini değiştirirler (22, 71, 72). Farklanmanın iki evresi tanımlanmıştır:

2.6.5.1. Proliferatif ekstravillöz trofoblastlar

Hücre kolonunun, hücre adacıklarının, koryon plağının proksimalinde ve bazal membranın üstünde yer alan trofoblastlardır, kök hücre özelliği göstererek sürekli çoğalırlar.

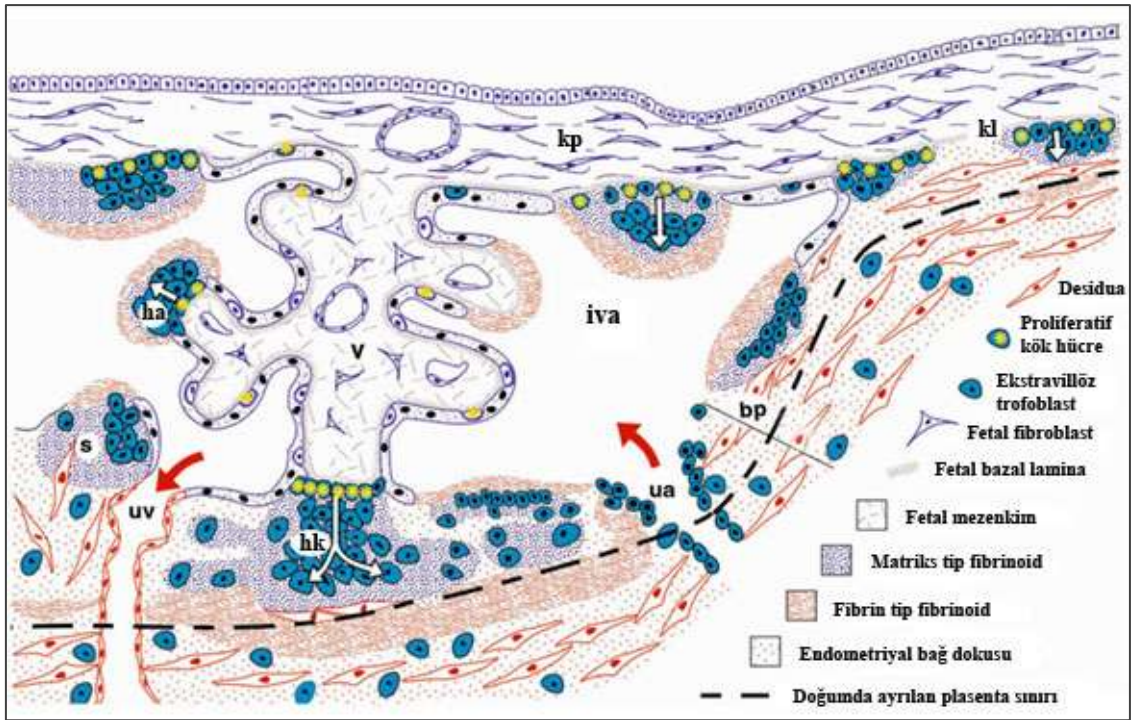
2.6.5.2. İnvaziv ekstravillöz trofoblastlar

Hücre kolonunun, hücre adacıklarının, koryon plağının distalindeki trofoblastlardır. Kök hücrelerin çoğalmayan yavru hücreleridirler. İnvaziv ekstravillöz trofoblastların 2 ana alt tipi mevcuttur:

a) Endovasküler (intravasküler) trofoblastlar: Endovasküler (intravasküler) trofoblastlar spiral arterlerin lümenini döşeyen ve mediya tabakasını işgal eden ekstravasküler trofoblastlardır; intramural ve intraarteriyel tipleri mevcuttur. İnamural

endovasküler EVT'ler; damar duvarını invaze ederken, intraarteriyel endovasküler EVT'ler; endotelin yerini alır ve intraluminal plaklar oluştururlar. Bu plaklar tıkaçlar oluşturarak arter lümenini tıkayabilirler.

b) İnterstisyel trofoblastlar: İnterstisyel trofoblastlar ise damar duvarında veya lümeninde bulunmayan, desidua hücrelerinin içine karışmış, bazal plakta ve septumda özetle birleşim bölgesinde bulunan diğer tüm ekstravillöz trofoblastlardır (22, 39, 70, 71).



Şekil 34: İnsan plasentasındaki çeşitli trofoblastların (mavi) dağılımının şematik çizimi. Trofoblast bazal membranının üzerinde, koryon plağında, villuslarda, hücre kolonlarında ve hücre adacıklarında yer alan tüm bu trofoblastlar proliferatif olan trofoblastik kök hücreleri (Langhans hücreleri) temsil etmektedir. İntervillöz aralığa (iva) yakın olan hücreler farklılıklar ve sinsityotrofoblastı oluşturmak için birleşirler. Genellikle bu olay plasental villuslarda (v) gerçekleşir. İntervillöz aralıkla teması olmayan proliferatif kök hücrelerin (*) yavru hücreleri füzyona uğramazlar, bunun yerine farklılık kazanarak ekstravillöz trofoblastları oluştururlar. İnvazyon/göç yolları oklarla gösterilmiştir. Ekstravillöz trofoblastların bulunabilecekleri yerler; hk: hücre kolonları, ha: hücre adacıkları, kp: koryon plağı, kl: koryon levi, s: septum, bp: bazal plak, ua: uteroplasental arter, uv: uteroplasental ven. Matris tip fibrinoid; mavi noktalı, fibrin tip fibrinoid; kırmızı çizgili gösterilmiştir (22, 39).

İnvazyon Sürecinde EVT Alt Grupları:

Normal intrauterin gebeliklerde 3 trimester boyunca EVT'ler yapısal olarak 5 farklı alt gruba ayrılabilirler (Şekil 35) (71).

1. Proliferatif EVT: Proliferatif hücreler hücre kolonlarında bazal lamina üzerinde yer alan tüm polar trofoblastları içerirler.

2. Erken post-proliferatif EVT: Trofoblast hücre kolonundaki çoğalan hücrelerin üzerinde yerleşik yavru hücrelerin oluşturduğu 1-6 sıra halinde düzenlenmiş; proliferasyon belirteçleri pozitif, bazal laminaya teması olmayan ve arada ekstrasellüler matriksin bulunmadığı kompakt apolar trofoblastlardır.

3. Büyük poligonal EVT (X hücreleri): Erken gebelikte oldukça nadir olan bu hücrelerin gebelik ilerledikçe sayıları artar. Term gebeliklerde EVT'lerin yaygın bir türü olurlar. Bunlar geçiş ve invazyon zonlarında, miyometriyumun yüzeysel 1/3'üne kadar eşit olarak dağılmışlardır. Büyük, düzensiz şekilli, yoğun boyanan tek çekirdeğe sahip iri, poligonal trofoblastlardır. Proliferasyon belirteci negatiftirler. Bu hücrelerin aralarında matriks tip fibrinoid bulunur. Hamilelikten yıllar sonra bile, uterus duvarının derinlerinde X hücreleri saptanabilmektedir.

4. Küçük iğ biçimli EVT: Trofoblast hücre kolonlarının distal ucundan miyometriyumun 1/3'lük kısmına kadar olan bölgede büyük poligonal EVT'lerle birlikte bulunurlar. Büyük poligonal EVT'lerden farklı olarak bunlar ilk trimesterde invazyon süreci boyunca baskındırlar, termde ise sayıları azalır. Yapısal olarak küçük, oval çekirdekleri ve ince uzun, iğsi hücre gövdesine sahiptirler. Çekirdekleri genellikle kesit düzleminden geçmediği için bu hücreler gözden kaçabilir. Bunlar genellikle gevşekçe yerleşmiş hücre dizileri oluştururlar, etrafları çok ince ekstrasellüler matriksle çevrilidir, birbirlerinden büyük poligonal trofoblastlar, desidial veya miyometriyal hücrelerle ayrılırlar.

5. Çok çekirdekli dev hücreler: İnvaziv zonun derinlerinde baskındırlar ve proliferasyon belirteçleri negatiftir, endometriyum-miyometriyum sınırında ince bir tabaka oluşturabilirler, hatta miyometriyumun içinde olabilirler. Çapları 50-100 µm ve

2-10 veya daha fazla düzensiz şekilli çekirdeğe sahiptirler. Gebelik ilerledikçe sayıları azalır (20, 39, 63, 71).

Şekil 35: Ekstravillöz trofoblastların maternal dokulara invazyonu. İnvaziv yolaktaki farklı EVT tiplerinin yerlerini belirlemek için anti-sitokeratin 7 antikoruna boyanmıştır. İntrauterin gebelikteki beş tür EVT görülmektedir.

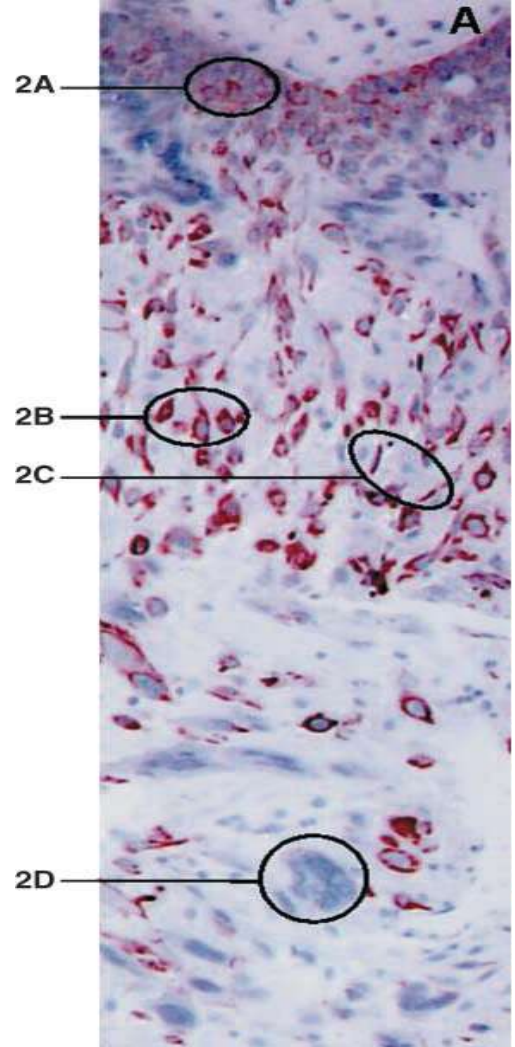
2A: Proliferatif ve erken postproliferatif EVT,

2B: Büyük poligonale EVT,

2C: Küçük iğ biçimli EVT,

2D: Çok çekirdekli dev EVT.

(X 200) (71).



2.6.6. Fibrinoid

Gelişimin tüm evrelerinde normal ve patolojik plasentaların parafin kesitlerinde asellüler, homojen materyal saptanmıştır. Bu materyal ilk olarak Langhans tarafından fibrin olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Hitschmann ve Lindenthal tarafından fibrinoid olarak adlandırılmıştır. İlk olarak 1925 yılında Grosser, fibrinoid ile fibrin arasındaki farkı tanımlamaya çalışmıştır. Grosser'e göre fibrin; fibrinojenin kan ve doku sıvılarında çökmesiyle oluşur. Fibrinoid ise hücresekresyonlar, hücresekresyon ürünleri gibi heterojen kaynaklıdır. Fibrin tip fibrinoid ve matriks tip fibrinoid olmak üzere iki tip fibrinoid tanımlanmıştır. Fibrin-tip fibrinoid başlıca koagülasyon sonucu gelişen fibrinden zengindir. Matriks-tip fibrinoid ise ekstravillöz

trofoblast hücrelerinin salgısal ürünüdür ve başlıca tip 4 kollajen ve ekstrasellüler matriks proteinlerini içerir. Fibrin-tip fibrinoid, fibrin antikorları ile pozitif boyanır. Histolojik olarak fibrin tip fibrinoid yoğun boyanan, ağ benzeri bir matrikstir. İnce yapı düzeyinde kalınlığı 10 nm'nin altında olan yoğun bir lif ağı içerdiği görülür. Fibrin iplikçikleri, yaklaşık 20 nm aralıklı enine çizgilenme gösterir. Fibrin-tip fibrinoid ekstravillöz trofoblast içermez. Fibrin-tip fibrinoidin hacmi; intervillöz aralık hacmi ve villus yüzey alanı ile doğru orantılıdır (16, 73).

Matriks tip fibrinoidde tek tek ya da küme halinde parlak ekstrasellüler matriksle çevrili ekstravillöz trofoblastlar bulunur. Matriks tip fibrinoid, fibrin antikorlarıyla boyanma göstermez. Matriks-tip fibrinoidde tip 4 kollajen, laminin, fibronektin, merozin, heparan sülfat, vitronektin, tenascin ve fibrillin varlığı saptanmıştır. Matriks-tip fibrinoidi başlıca ekstravillöz trofoblastların ürettiği düşünülmektedir. Matriks-tip fibrinoid genellikle değişen miktarda fibrin-tip fibrinoid ile örtülüdür (33).

Plasentanın yapısı içinde farklı yerleşimlerde değişik fibrinoid alt tipleri bulunur.

Bunlar;

- ✓ Koryon plağının intervillöz yüzeyinde bulunan fibrinoid (Langhans striası)
- ✓ Perivillöz fibrinoid
- ✓ İnvavillöz fibrinoid
- ✓ Plaseenta septumlarındaki fibrinoidler
- ✓ Hücre adalarında bulunan fibrinoid
- ✓ Bazal plağın yüzeysel fibrinoidi (Rohr striası)
- ✓ Hücre kolonlarında bulunan fibrinoid
- ✓ Maternal ve fetal hücrelerin birbirleriyle temas ettikleri, bazal plağın derinindeki uteroplasental fibrinoid (Nitabuch striası)
- ✓ Uteroplasental arter ve venlerdeki intramural fibrinoid
- ✓ Koryon leve ve diğer fetal membranlarda bulunan fibrinoid

Fibrinoidin işlevleri ile ilgili değişik görüşler öne sürülmüştür. Bazı araştırmacılar fibrinoidin plasentaya yapısal destek sağladığını, plasentayı uterus duvarına bağlayan, tutkal benzeri bir görevi olduğunu düşünmektedirler. Ayrıca fibrinoidin trofoblast invazyonuna karşı bir bariyer görevi görüyor olabileceği ileri sürülmüştür. Fibrinoidin içerdiği tenascin glikoproteini ile embriyonun oluşum sürecinde, özellikle de epitel hücre göçünde rol oynadığı da düşünülmektedir.

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

geçemezler (16, 22).

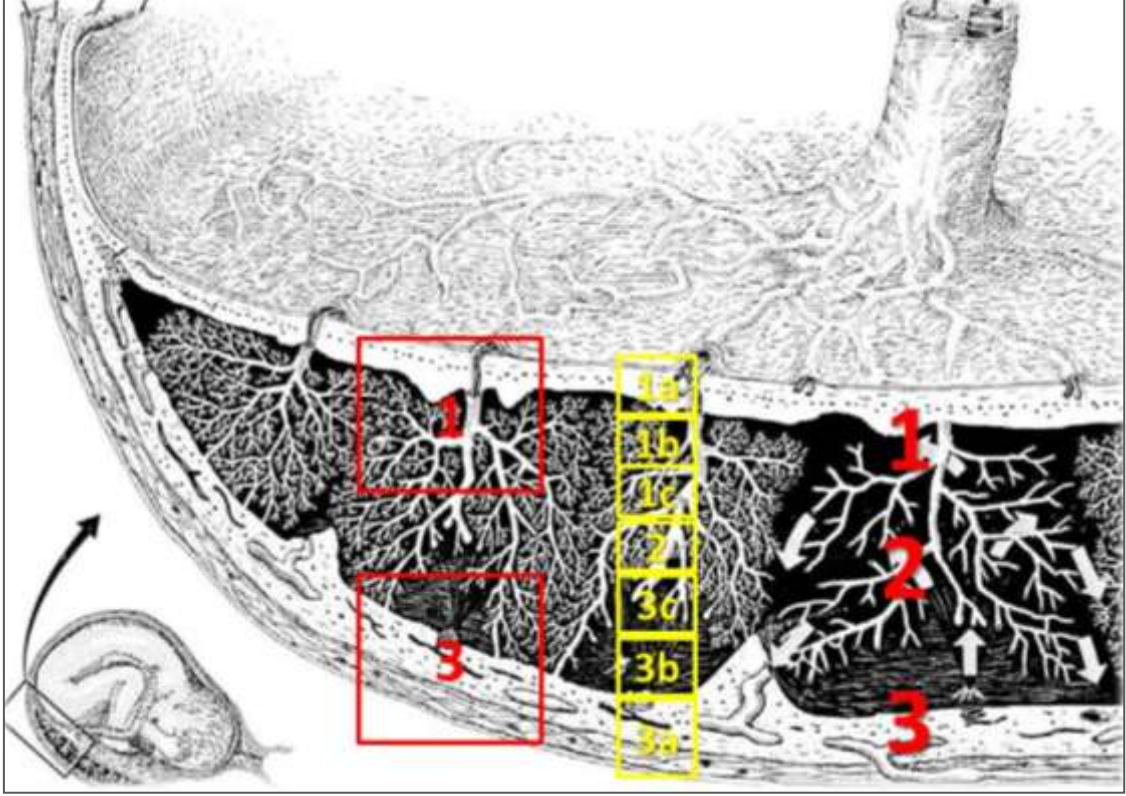
Yukarıda belirtildiği gibi, plasentayı oluşturan hücreler, bu hücrelerin oluşturduğu yapılar ve özel ara madde bileşenleri ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına rağmen; birçok karışık terminolojiye sahip olup, yapı-işlev bakımından da hala açık olmayan alanlar içermektedir. Özellikle ektravillöz trofoblastların yapısal özellikleri ve işlevleri konusunda ayrıntılı veriye rastlanamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda plasenta bileşenlerinin ince yapılarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve trofoblastların özel yerleşimleri ile bu yerleşimlerine bağlı olarak işlevlerinde meydana gelen olası değişiklikleri belirlemek hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Dokuların Elde Edilmesi

Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/04/2014 tarihli, 14/56 sayılı kararı ile onay alan (Proje no: KA14/110) çalışmamız Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Örnekler toplanmadan önce, yapılacak işlem ve araştırma konusunda bilgilendirilen hastalardan "Bilimsel Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu" okuyup imzalamaları istenmiştir. Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde takip edilen, bilinen bir kronik hastalığı olmayan, gebeliğinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, sezeryan doğum gerçekleşen, gebelik haftası 38-40 arası olan, 24-40 yaşları arasında sağlıklı term gebelerden elde edilen 10 adet plasenta örneği kullanılmıştır. Plasenta örnekleri doğumu takiben en kısa sürede alınmıştır. Örnekleme esnasında standardizasyonu sağlamak amacı ile Şekil 36'daki sınıflamaya uygun olarak doku örnekleri toplanmış ve kodlanmıştır (Şekil 36). Plasenta, göbek kordonunun bulunduğu fetal yüzden başlanarak maternal yüze kadar genel olarak 3 bölüme ayrılmıştır. Koryon plağının bulunduğu yüz 1, arada kalan bölüm 2, bazal plağın bulunduğu yüz 3 olarak numaralandırılmıştır. Ayrıca 1. ve 3. bölüm kendi içinde yüzeyelden derine 3 küçük alana daha bölünerek a, b, c kodlaması da eklenmiştir. İki numaralı alan plasentanın orta kısımlarını kapsadığı ve villus ağını içerdiği için sadece 2 kodlaması kullanılmış, bu bölümde ek harflendirme yapılmamıştır. Fetal yüzde amniyokoryonik zarı içeren en dış bölüm 1a iken benzer biçimde maternal yüzde kotiledonları içeren bölüm 3a olarak isimlendirilmiştir. Bu bölümlerin biraz daha içinde kalan bölgeler b, en derinde yer alan bölümler ise c harfleri ile kodlanmıştır. Hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda yapılacak olan inceleme için doku örnekleri (1 ve 3) yaklaşık 1 cm² büyüklüğünde alınmış ve sıvı azotta dondurulmuştur. Elektron mikroskopunda inceleme için doku örnekleri (1a, 1b, 1c, 2, 3c, 3b, 3a sırasıyla) alınmış ve gluteraldehitte tespit edilmiştir. Elektron mikroskop doku örnekleri yaklaşık 1 saatlik tespitle sertleşmeleri sağlanarak yaklaşık 1 mm³'lük parçalara bölünmüştür (74). Çalışmamızda frozen dokulardan elde edilen, Hematoksilen-eozinle boyanan kesitler Leica DM 3000 (Germany) ışık mikroskopunda incelenmiş ve fotoğraflanmıştır. Aynı hastalardan gluteraldehit solüsyonuna alınan dokuların önce yarı ince kesitleri (1500 nanometre) toluidin mavisi ile boyanmış, ışık mikroskopunda incelenmiş ve

fotoğraflanmıştır. Sonrasında yarı ince kesitlerde dikkatimizi çeken alanlar öncelikli olmak üzere tüm ince kesitler (70-90 nanometre) karşılaştırmalı olarak LEO 906E (Zeiss, Germany) elektron mikroskopunda incelenmiş ve fotoğraflanmıştır.



Şekil 36: Plasental doku örnekleme. Kırmızı kare: Işık mikroskop incelemesi için alınan doku örnekleri 1: fetal yüz, 3: maternal yüz. Sarı kareler: Elektron mikroskop incelemesi için alınan doku örnekleri (1a, 1b, 1c, 2c, 3c, 3b, 3a).

3.2 Işık Mikroskop Yöntemi:

Alınan doku örnekleri sıvı azotta hızlı dondurma, sonrasında dondurucuda bekleme işlemlerini takiben kriyomikrotomda 7 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Frozen dokular için uygun olan Hematoksilen-eozin boyama protokolü uygulanarak boyanmıştır (75).

3.2.1 Frozen Dokular İçin Hematoksilen-eozin Boyama Yöntemi:

1. Nötral formalin tamponunda (%10) oda ısısında 20 saniye fiksasyon
2. Musluk suyunda durulama
3. “*Haemalum Mayer*” hematoksilenle 1 dakikalık boyama
4. Musluk suyunda 10-20 sn. iyice durulama
5. Eozinle (%1) 10 sn. boyama
6. Musluk suyunda durulama
7. Artan alkol serilerinden %70, %80, %90, %96, %100 geçirilerek dehidratasyon
8. Ksilole 5-10 defa daldırıp çıkarma
9. Entellanla kapatma

3.3 Elektron Mikroskop Yöntemi:

Belirlediğimiz standart prosedüre göre alınan doku örnekleri ilk tespit için dokunun yaklaşık on katı miktarda olan %2’lik gluteraldehit solüsyonuna alındı. Dokular, bu solüsyonda 30 dakika bekletilip sertleşmeleri sağlandıktan sonra, bir mm³ lük parçalara bölündü ve bir saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı. Bu işlemi takiben örnekler 5 dakika süre ile Sorenson Fosfat Tamponu ile 3-4 defa değiştirilerek yıkandı.

3.3.1 Gluteraldehit Tespit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İlk Tespiti:

92 ml Sorenson fosfat solüsyonuna (tamponuna), 8 ml %25’lik gluteraldehit eklenerek 100 ml fosfat tamponlu gluteraldehit tespit solüsyonu elde edildi.

Sorenson’ un fosfat solüsyonunun hazırlanması:

Sol. A: Sodyum fosfat dibazik ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)..... 0,946 gr

Distile su.....100 ml

Sol. B: Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4).....0.0906 gr

Distile su.....100 ml

Solüsyon A’dan 80 ml + Solüsyon B’den 20 ml birbirine eklenerek elde edilen 100 ml solüsyon gerektiğinde bu solüsyonlardan ilave edilerek pH’sı 7.4 olacak şekilde ayarlandı.

3.3.2 Osmiyum Tetroksit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İkinci

Tespiti:

%2'lik Osmiyum Tetroksit Solüsyonunun Hazırlanması:

Osmiyum tetroksit (OsO ₄).....	0.1 gr
Distile su.....	5 ml

Bir kısım Sorenson fosfat tamponu ve bir kısım %2'lik osmiyum tetroksit karıştırılarak ikinci tespit (*post-fiksasyon*) solüsyonu elde edildi.

Dokular bu solüsyonda bir saat bekletilerek tespitleri ve boyanmaları sağlanmış oldu.

3.3.3 Dehidratasyon ve Bloklama:

Dokular osmiyum tetroksitle tespit edildikten sonra, fazla suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki etil alkol serilerinden geçirildiler.

%25'lik alkol	10 dakika
%50'lik alkol	10 dakika
%75'lik alkol	10 dakika
%100'lük alkol	30 dakika
%100 'lük alkol	30 dakika
%100 'lük alkol	30 dakika
%100 'lük alkol	30 dakika
Propilen oksit	5 dakika bekletildi.

Doku alıştırmak için önce 1 kısım propilen oksit + 1 kısım gömme materyalinde 30 dakika bekletildi. Sonrasında 1 kısım propilen oksit + 3 kısım gömme materyalinde 2 saat rotatorda oda ısısında karıştırıldı. Böylece gömme materyalinin doku içine geçişi sağlandı. Son olarak dokular saf karışım ile gömme kapsülüne gömüldü. Süre sonunda dokular 60 derecede etüv içinde 48 saat bekletildi.

Gömme Materyalinin Hazırlanması:

Araldit Resin CY 212.....	10 ml
Dodesenil süksinik anhidrit (DDSA).....	10 ml
Benzildimetilamin (BDMA).....	0.5 ml
Dibütil fitalat.....	1 ml

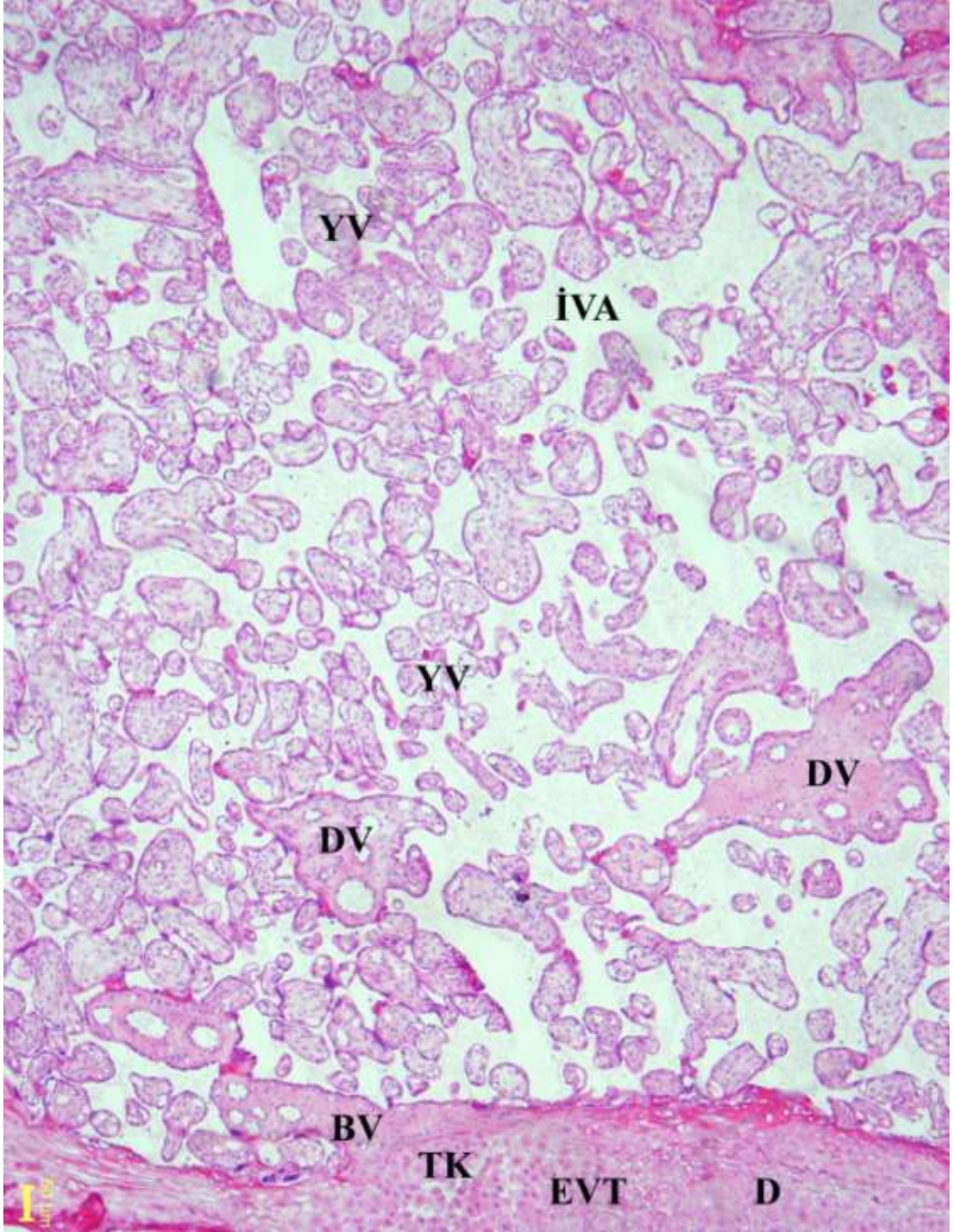
Hazırlanan bloklardan Leica ultramikrotom ile 1,5 μm 'lik yarı ince kesitler alındı ve %1 toluidin mavisi solüsyonu ile boyandı ve incelenecek bölgeler belirlenerek işaretlendi. Bu bölgelerden 70-90 nm'lik ince kesitler 100 ya da 200 mesh'lik bakır gridler üzerine alındı. Alınan kesitler kontrast sağlamak için, uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak *LEO 906E* elektron mikroskopta değerlendirilerek fotoğraflandı.

4. BULGULAR

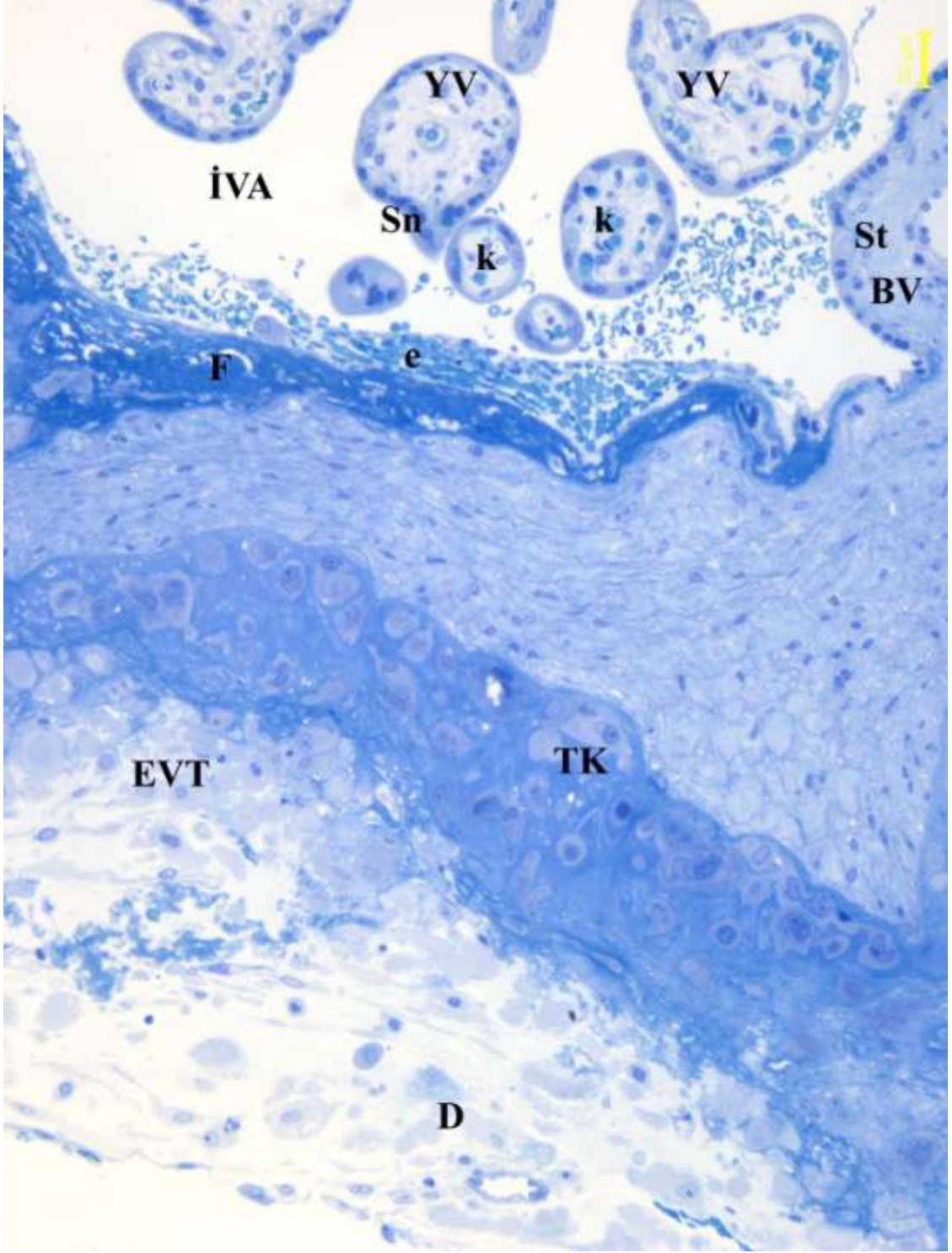
Çalışmamızda plasentadan elde edilen dondurulmuş dokuların kesitleri Hematoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskopta incelenmiştir. Frozen kesitlerde desidua, villus çeşitleri ve koryon plağının yapısı incelenmiştir. Kesitlerde çok sayıda yüzen villus (*floating villus*) yanısıra kök villus (*stem villus*) ve kök villusun ilk dalı olan dallanan villuslara (*branching villus*) rastlanmıştır. Ayrıca koryon plağından köken alan ve trofoblastik kolon aracılığıyla desiduya tutunan bağlayıcı villuslar (*anchoring villus*) ile ekstravillöz trofoblastlar bazı kesitlerde izlenmiştir (Şekil 37).

Gluteraldehit solüsyonuna alınan doku örneklerinden hazırlanan yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanmış ve ışık mikroskobuna bağlı kamera ile dijital görüntüler elde edilmiştir. Olağan görünümündeki yüzen villus, bağlayıcı villus, desidua ve trofoblastik kolonun yanı sıra bazı alanlarda eritrosit kümeleri ve fibrine rastlanmıştır (Şekil 38).

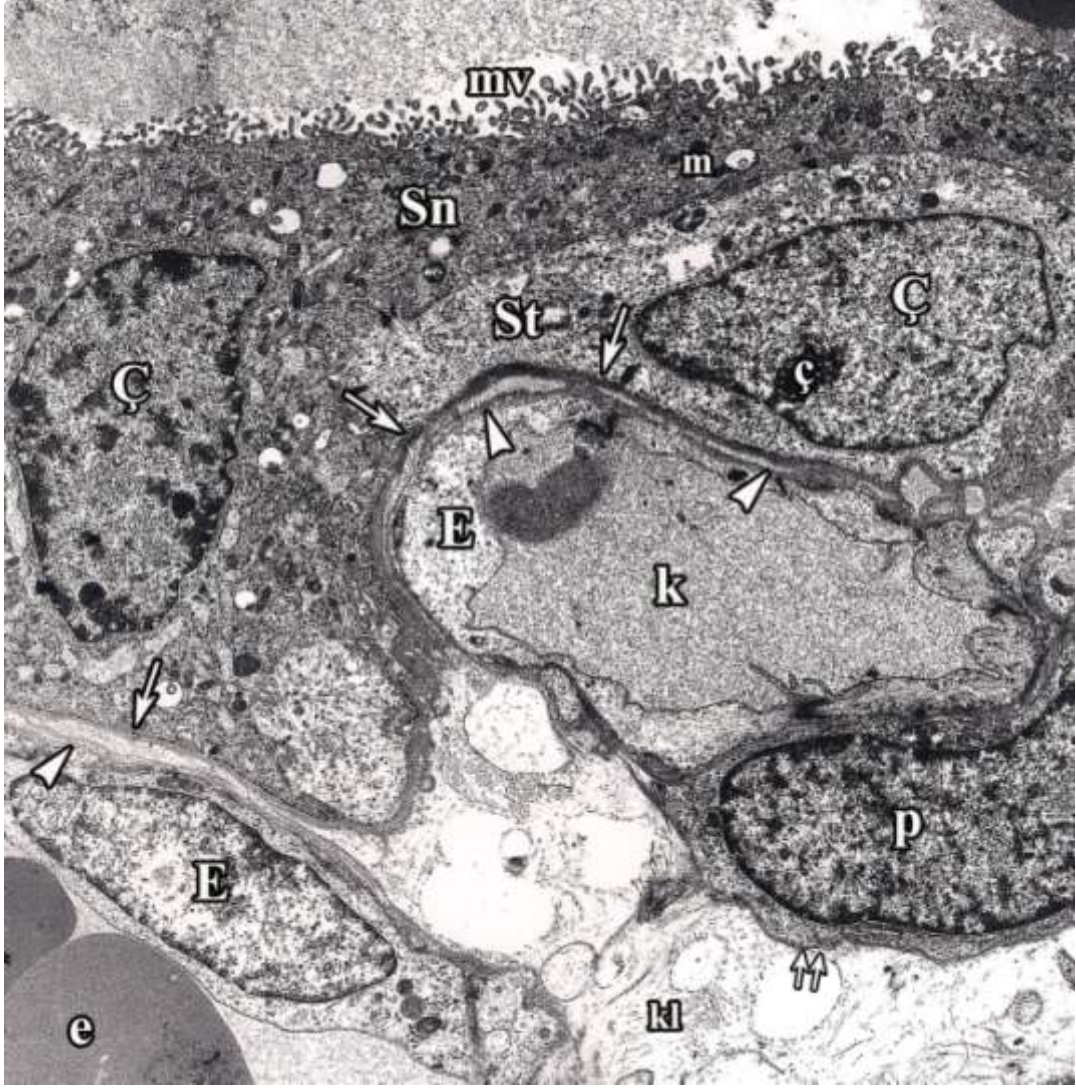
Villusların genel yapısı elektron mikroskopta incelendiğinde apikal yüzlerinde orta-uzun boylu mikrovillusların bulunduğu, elektron yoğun görünümde sinsityotrofoblastın villus yüzeyini kapladığı görülmüştür. Sitoplazmalarının serbest ribozom, mitokondriyon gibi organellerden zengin olduğu izlenmiştir. Sitoplazmalarındaki mitokondriyonların bazılarının şiştiği, krista yapılarının bozulduğu gözlenmiştir. Dejenerasyona uğramamış mitokondriyonların ise elektron yoğun boyanmaları nedeniyle kristalarının seçilemediği izlenmiştir. İç tarafında yer alan sitotrofoblastların sinsityotrofoblasta oranla daha az elektron yoğun olduğu, aktif çekirdek ve belirgin çekirdekçiğinin bulunduğu ve sitoplazmalarında bol miktarda serbest ribozom varlığı dikkati çekmiştir. Mitokondriyon özellikleri sinsityotrofoblasta benzer şekilde elektron yoğun görünümde ve bazılarında şişme gözlenmiştir. Sitotrofoblastların sinsityotrofoblasta komşu olmayan bazal kutuplarının trofoblast bazal membranı üzerine oturduğu izlenmiştir. Trofoblast bazal membranının, sitotrofoblastın olmadığı alanlarda doğrudan sinsityotrofoblastla temas halinde olduğu dikkati çekmiştir. Trofoblast bazal membranının sınırlandırdığı villus stromasında kapillerler ve kollajen lifler gözlenmiştir. Trofoblast bazal membranının kapiller bazal membranından kalın olduğu, iki zar arasında kollajen liflerin yoğun olduğu ve bu liflerin zarların kaynaşmasını engellediği izlenmiştir. Kapilleri dıştan saran perisitler elektron yoğun yapıları ve eksternal laminaları ile ayırt edilmiştir (Şekil 39).



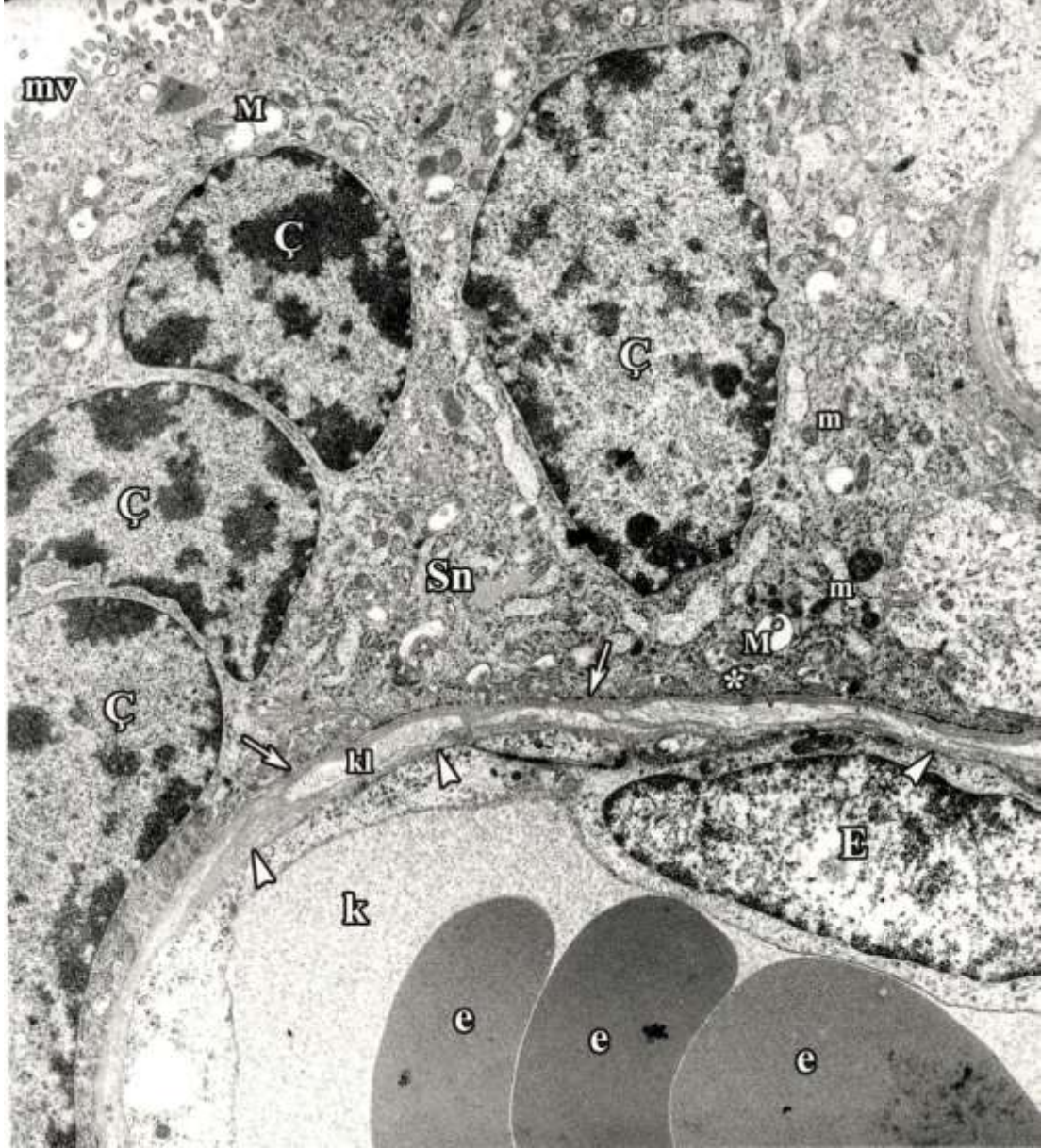
Şekil 37: Bazal plağa komşu bölümde plasentanın küçük büyütmedeki ışık mikroskop görüntüsü. Kesitte desiduanın (D) ve villusların genel görüntüsü izlenmektedir. Çok sayıda yüzen villus (YV) kesitinin yanısıra kök villustan çıkan dallar olan içinde fetal damarların da yer aldığı dallanan villuslar (DV) ve bir adet de bağlayıcı villus (BV) görülmektedir. Bağlayıcı villusun desiduya bağlandığı noktada trofoblastik kolon (TK) ve bu kolondan kaynaklanarak desidua içinde ilerleyen ektravillöz trofoblastların (EVT) varlığı dikkat çekmektedir. Desiduanın intervillöz aralığa (İVA) bakan yüzünde yer yer fibrinoid varlığı izlenmektedir (Dondurulmuş kesit, Hematoksilen-Eozin, X5).



Şekil 38: Bazal plağa komşu bölümden alınan yarı ince kesitten elde edilen ışık mikroskop görüntüsü. Kesitte birkaç adet yüzen villus (YV) ve sağ köşede bağlayıcı villus (BV) izlenmektedir. Yüzen villusların stromasında fetal kapillerler (k), villus yüzeyinde sinsityotrofoblast (Sn) ve az sayıda sitotrofoblast (St) mevcuttur. Bağlayıcı villusun tabanında trofoblastik kolon (TK) ve buradan kaynaklanarak desidua (D) içinde ilerleyen ekstravillöz trofoblastların (EVT) varlığı dikkat çekmektedir. Desiduanın intervillöz aralığa (İVA) bakan yüzeyinde fibrin tip fibrinoid (F) varlığı ve eritrosit kümesi (e) görülmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi, X20).



Şekil 39: Sinsityotrofoblast, sitotrofoblast ve kapiller içeren villus kesitinin elektron mikrografi. Sinsityotrofoblast (Sn) elektron yoğun görüntüsü, apikal yüzündeki düzensiz, orta-uzun boylu, çok sayıda bulunan mikrovillusları (mv) ve organelden zengin sitoplazması ile kolaylıkla ayırt edilmektedir. Sinsityotrofoblastın bazal kutbu bazı alanlarda sitotrofoblast (St) üzerine otururken, bazı alanlarda ise doğrudan trofoblast bazal membranı (ok) üzerine oturmaktadır. Sitoplazmasında bol miktarda serbest ribozom ve mitokondriyonlar (m) görülmektedir. Mitokondriyonların elektron yoğun yapıları nedeniyle kristalleri seçilememektedir. Yoğun kromatin içeren çekirdeğinin (Ç) dış yüzeyi düzensiz görünüm sergilemektedir. Sinsityotrofoblastın altında yer alan daha az elektron yoğun boyanan sitotrofoblast aktif çekirdek ve belirgin çekirdekçığı (ç) ile izlenmektedir. Sitoplazması serbest ribozomdan zengin, yer yer mitokondriyonlarında şişme görülmektedir. Sitotrofoblastın oturduğu sinsityotrofoblasta komşu olmadığı yüzeyinde trofoblast bazal membranı (ok) yer almaktadır. Bu membran kapiller bazal laminasına (ok başı) oranla daha kalın yapıda izlenmektedir. Sitotrofoblastın komşuluğunda lümeni granüle koagülasyon materyali ile dolu olan kapiller (k) görülmektedir. Kapilleri dıştan saran perisit (p) elektron yoğun yapısı ve eksternal laminası (çift ok) ile ayırt edilmektedir. Resimde sol alt köşede izlenen başka bir kapiller kesitinin de bazal laminası (ok başı), endoteli (E) ve lümenindeki 2 adet eritrosit (e) seçilmektedir. Villus stromasında değişik yönlere seyreden oldukça seyrek kollajen liflerin (kl) enine ve uzunlamasına kesitleri gözlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X4646).

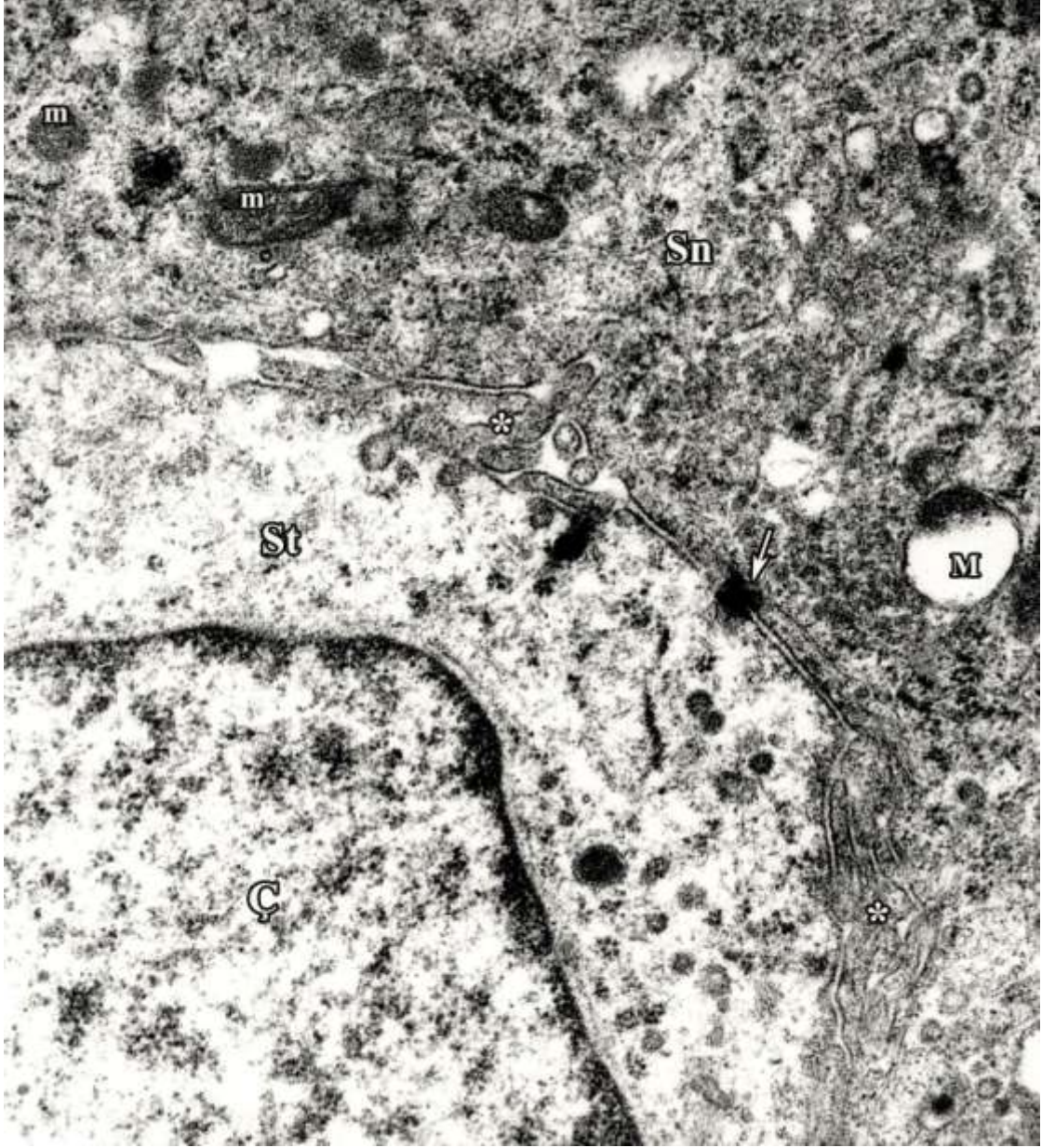


Şekil 40: Bazal plağa yakın bölümde yer alan villus kesitinin elektron mikrografi. Sinsityotrofoblasta (Sn) ait çekirdek (Ç) kümesi, elektron yoğun görünümü, organelden zengin sitoplazması ve apikal mikrovillusları (mv) ile olağan yapısı ile uyumlu izlenmektedir. Sitoplazmasında elektron yoğun mitokondriyonların (m) yanı sıra dejenere olmuş mitokondriyonlar (M) da yer almaktadır. Sinsityotrofoblastın bazal kutbunda trofoblast bazal membranı (ok) görülmektedir. Sinsityotrofoblastın bazal yüzünde trofoblast bazal membranına komşu alanlarda düzensiz mikrovillus görünümünde zar katlantıları (*) bulunmaktadır. Trofoblast bazal membranı ile kapiller bazal laminası (ok başı) arasında yer alan çok ince kollajen lif demetleri (kl) bu iki zarın kaynaşmasını engellemektedir. Kapiller endoteli (E) apikal ve bazal membranında yerleşik pinositotik vezikülleri ile karakteristik bir görünüm sergilemektedir. Kapiller lümeninde 3 adet eritrosit (e) seçilmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X4646).

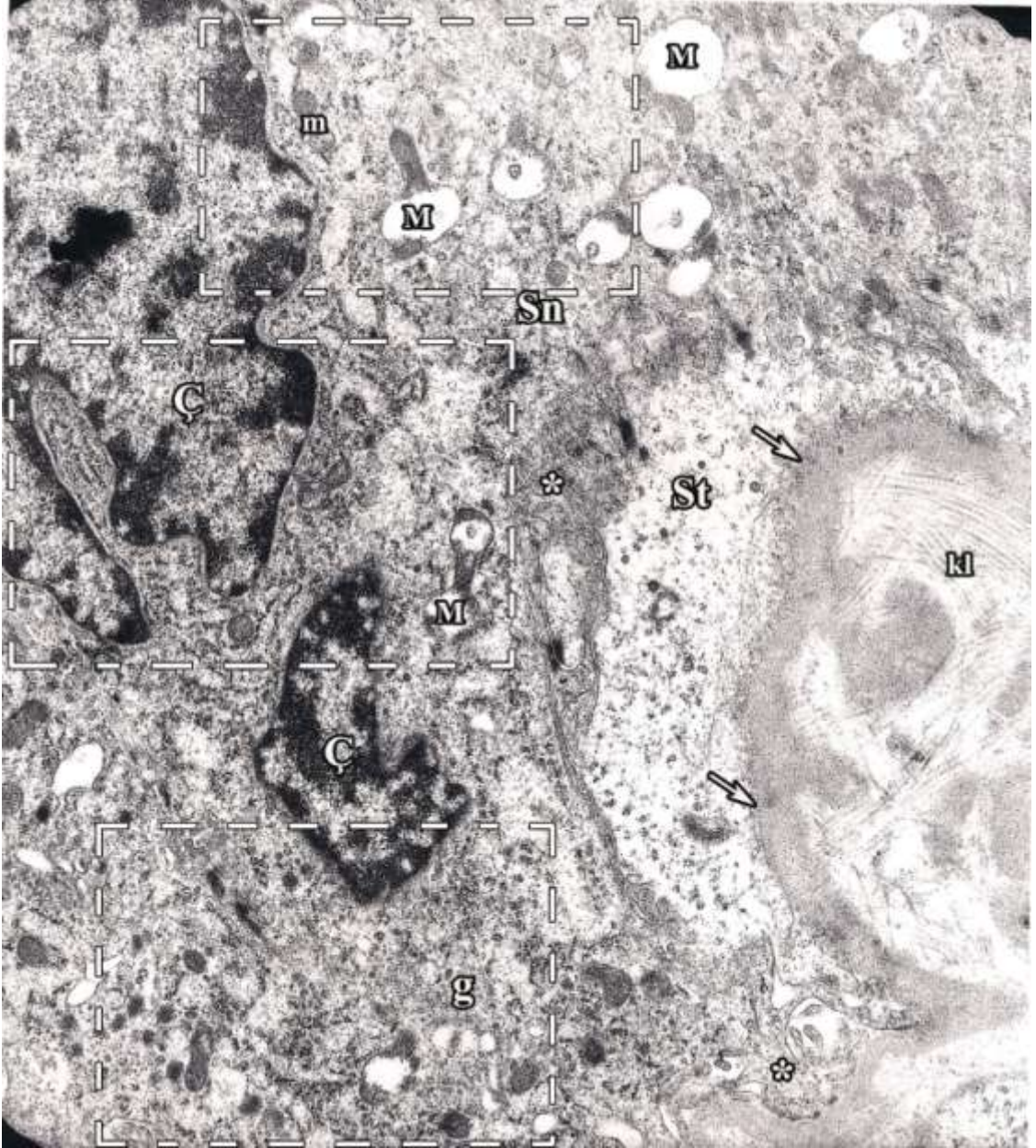
Diğer villus kesitlerinin elektron mikroskop incelemesinde sinsityotrofoblastın çekirdekleri, sitoplazmasında elektron yoğun görünümlü ve sıkça rastlanan dejenere mitokondriyonlar izlenmiştir. Sinsityotrofoblastın trofoblast bazal laminasına komşu olduğu alanlarda mikrovillus kesitlerine benzer şekilde bazal katlantılar dikkati çekmiştir (Şekil 40, 45, 46).

Bazal katlantıların sadece sinsityotrofoblastın trofoblast bazal membranı ile arasında yer almadığı aynı zamanda sitotrofoblasta komşu olduğu alanlarda da bulunduğu izlenmiştir. Ayrıca birçok bölgede sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast arasında desmozom benzeri bağlantılar görülmüştür (Şekil 41, 46). Bu desmozom benzeri bağlantıların sinsityotrofoblastın bazal katlantılarının bulunduğu alanlarda da yer aldığı gözlenmiştir. Sitotrofoblastların ise trofoblast bazal membranına düz bir şekilde tutundukları izlenmiştir (Şekil 42). Dejenere olan mitokondriyonların matrikslerinin genişlediği, bazılarında kristallarının bir kenara itildiği; taşlı yüzük, raket veya halter görünümü sergiledikleri izlenmiştir (Şekil 41, 42, 43, 44). Mitokondriyonlardaki tüm bu şekil bozukluğuna rağmen çift zar yapılarının korunduğu dikkati çekmiştir. Olağan yapıdaki mitokondriyonların çoğunlukla steroid sentezi yapan hücrelere özgü veziküler kristal mitokondriyon özelliği sergiledikleri izlenmiştir (Şekil 43). Sinsityotrofoblastın ökromatinden zengin, aktif görünümdeki çekirdeklerinin sitotrofoblast çekirdeği ile karşılaştırıldığında düzensiz yapısı dikkati çekmiştir (Şekil 44). Daha büyük büyütmelelerde incelendiğinde trofoblast bazal membranının yer yer elektron yoğun olmayan alanlar içerdiği de saptanmıştır (Şekil 45, 46).

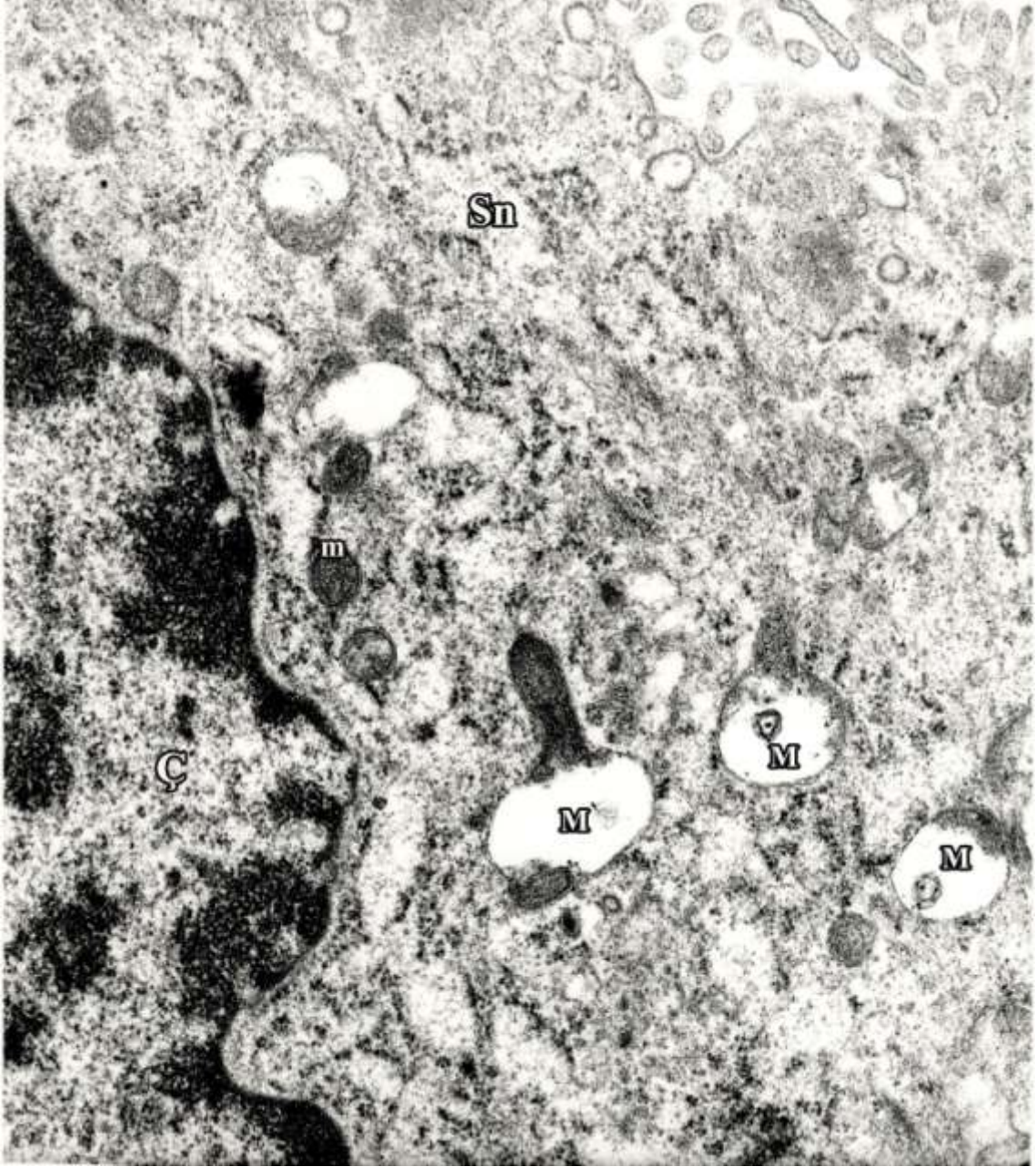
Sinsityotrofoblastla çevrili, sitotrofoblast ve trofoblast bazal membranının olağan görünümünde olduğu villus kesitlerinin stromasındaki kapillerler incelendiğinde; kapiller endotel hücrelerinin her zaman beklenen görünümde olmadıkları izlenmiştir. Endotel hücrelerinin bazı kesitlerde oldukça şiş bir sitoplazmaya sahip oldukları, bazı kesitlerde ise kapiller lümenini dolduracak irilikte oldukları dikkati çekmiştir. Böyle durumlarda kapiller lümeninin genişliğinin, kapiller bazal membranından daha ince bir görünüm sergilediği izlenmiştir. Ancak her iki durumda da endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların, endotel hücrelerinin bilinen bir özelliği olan pinositotik veziküllerin ve kapiller bazal membranın varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 47, 48, 49).



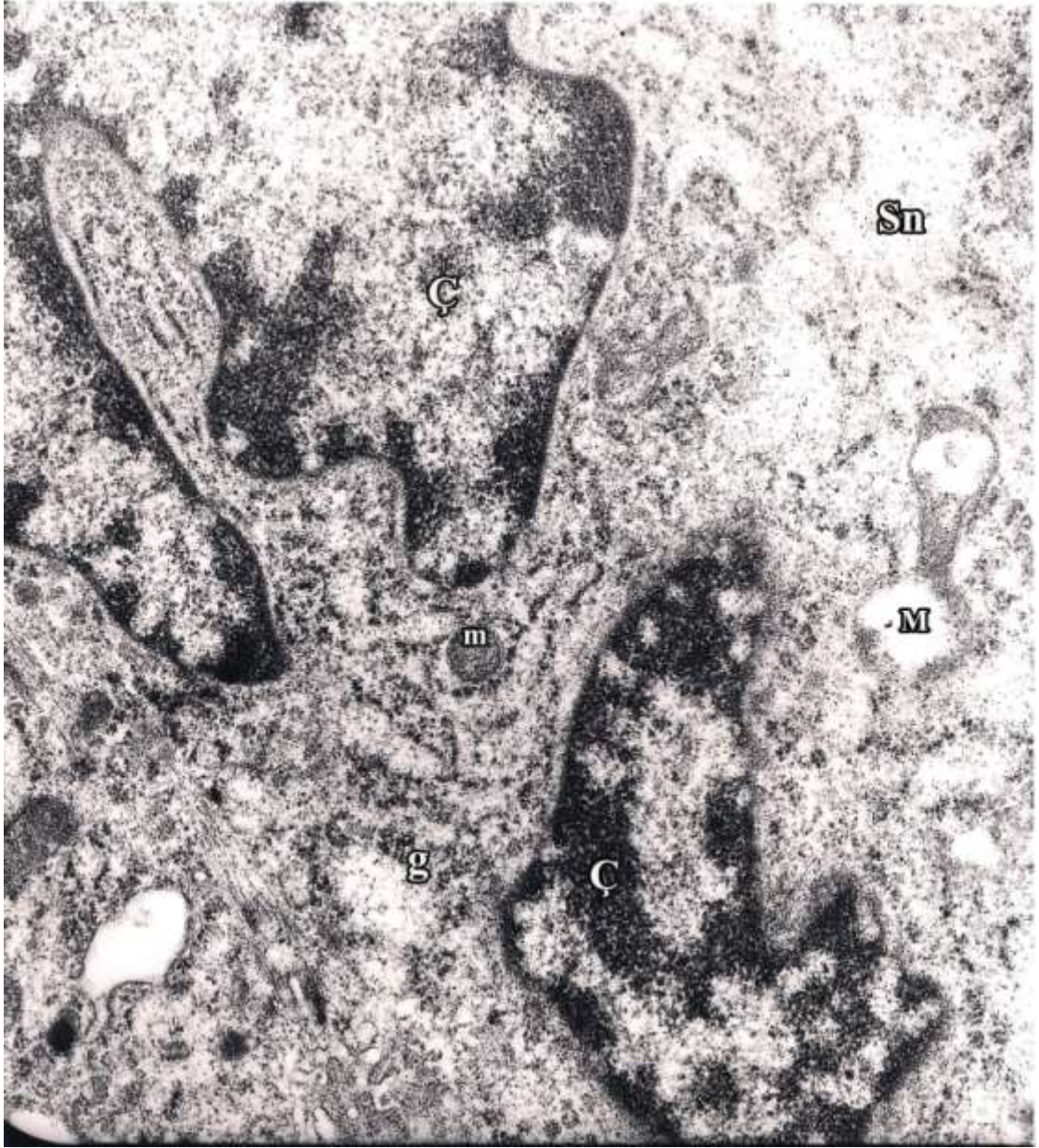
Şekil 41: Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast arasındaki komşuluğun daha büyük büyütmedeki elektron mikrografi. Sinsityotrofoblast (Sn) ve sitotrofoblast (St) arasında önceki fotoğraftakine benzer şekilde zar katlantıları (*) izlenmektedir. Hücreler arasında desmozom benzeri bağlantılar (ok) seçilmektedir. Sinsityotrofoblastın sitoplazmasında bir kutupta yoğunlaşmış, taşlı yüzük benzeri görünüme sahip, dejenere mitokondriyon (M) çift zar yapısı ile ayırt edilmektedir. Sinsityotrofoblast sitoplazmasında sol üst taraftaki mitokondriyonun (m) tübüler kristal yapısı seçilmektedir. (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 21560).



Şekil 42: Sinsityotrofoblast (Sn) sitoplazmasının büyük büyütmedeki görünümünde çekirdeğe (Ç) yakın yerleşimli olağan görünümündeki elektron yoğun mitokondriyonlar (m) izlenirken, sitoplazmanın diğer alanlarında şişkin, raket benzeri görünüm sergileyen, yer yer bozulmuş krista yapıları içeren, çift zarlı dejenere görünümde mitokondriyonlar (M) izlenmektedir. Sinsityotrofoblast sitoplazmasında bol miktarda glikojen granülleri (g) de seçilmektedir. Sağ tarafta çekirdeği görünmeyen sitotrofoblastla arasında zar katlantıları (*) yer almaktadır. Sitotrofoblastın trofoblast bazal membranına (ok) komşu olan yüzü daha düz bir görünüm sergilemektedir. Trofoblast bazal membranının kesintisiz biçimde yer yer katlantılar yaparak ilerlediği ve iç tarafında kollajen liflerle (kl) desteklendiği izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 7750).



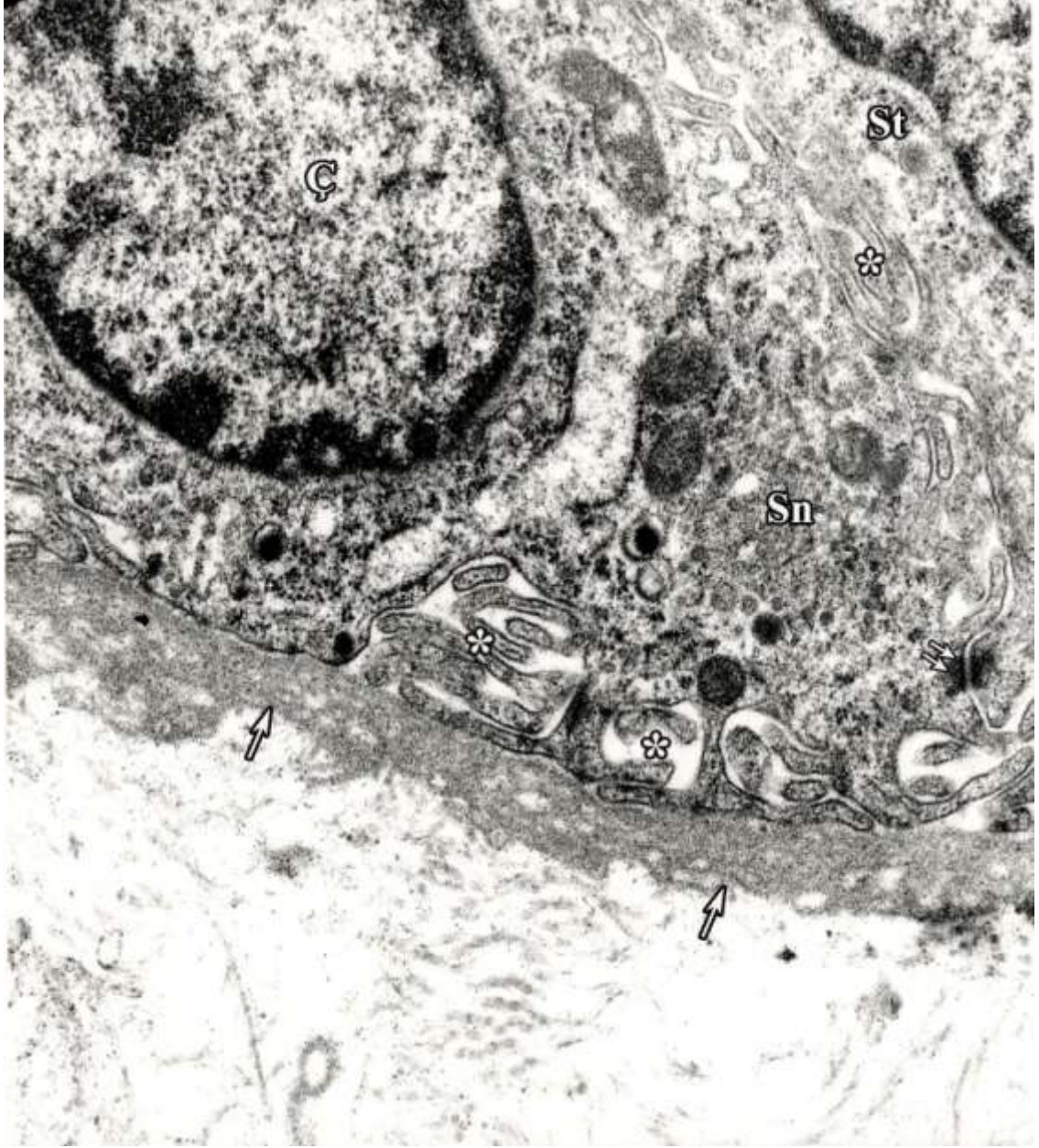
Şekil 43: Şekil 42’de üst kısımda işaretli alanın büyük büyütmesi. Sinsityotrofoblast çekirdeğine (Ç) yakın yerleşimli yuvarlak, çift zara sahip, elektron yoğun mitokondriyonlar (m) görülmektedir. Sitoplazmanın diğer alanlarında şişkin, bazıları raket benzeri görünüm sergileyen, matrikslerinde yer yer bozulmuş krista yapıları içeren, çift zarlı dejenere görünümde mitokondriyonlar (M) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 16700).



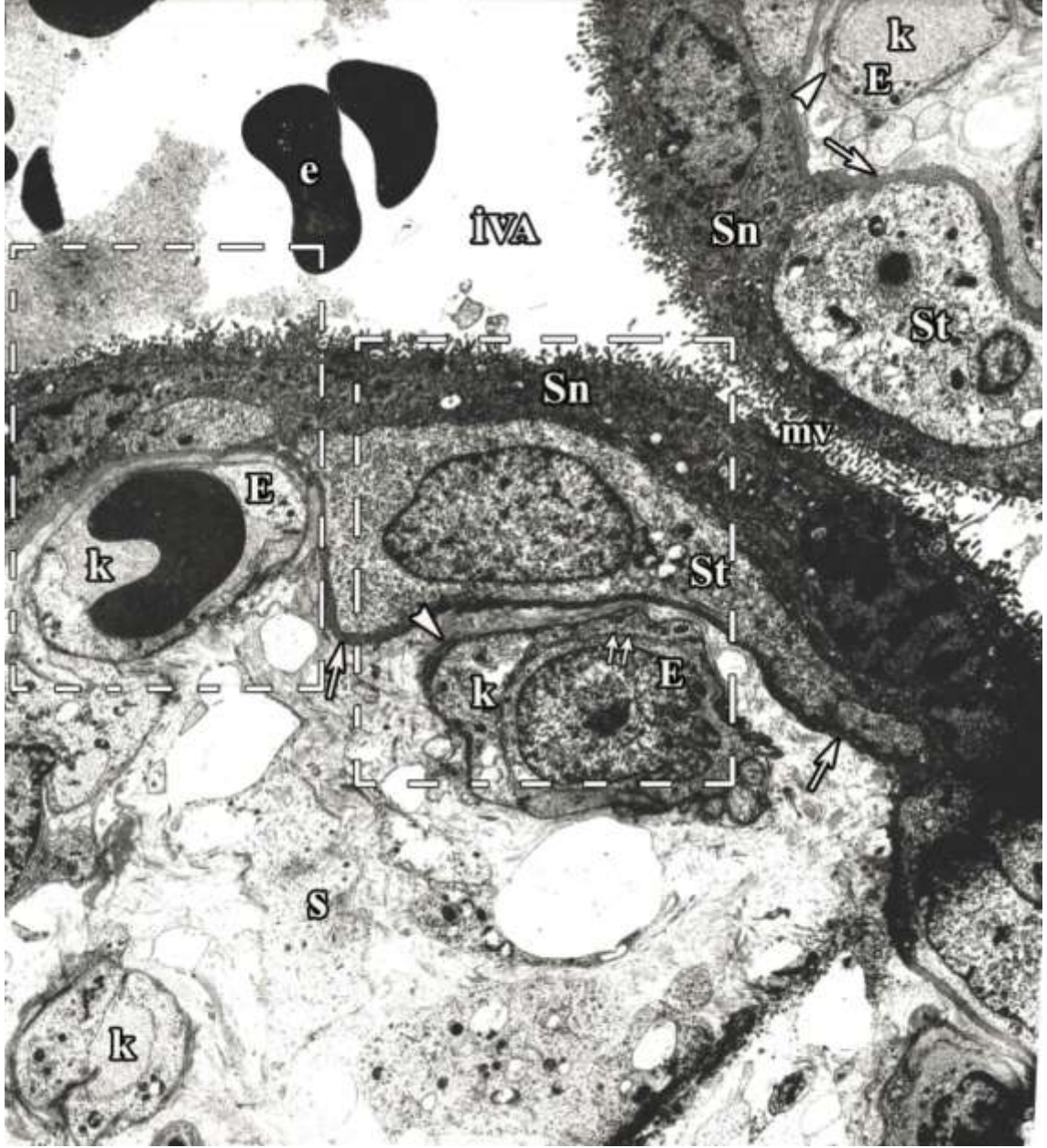
Şekil 44: Şekil 42'de sol orta kısımda işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografı. Sinsiyotrofoblastın (Sn) heterokromatinden zengin, düzensiz şekilli çekirdekleri (Ç), çekirdeğe yakın yerleşimli olağan görünümde mitokondriyon (m) ve sitoplazmasında yer alan dejenere mitokondriyon (M) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 16700).



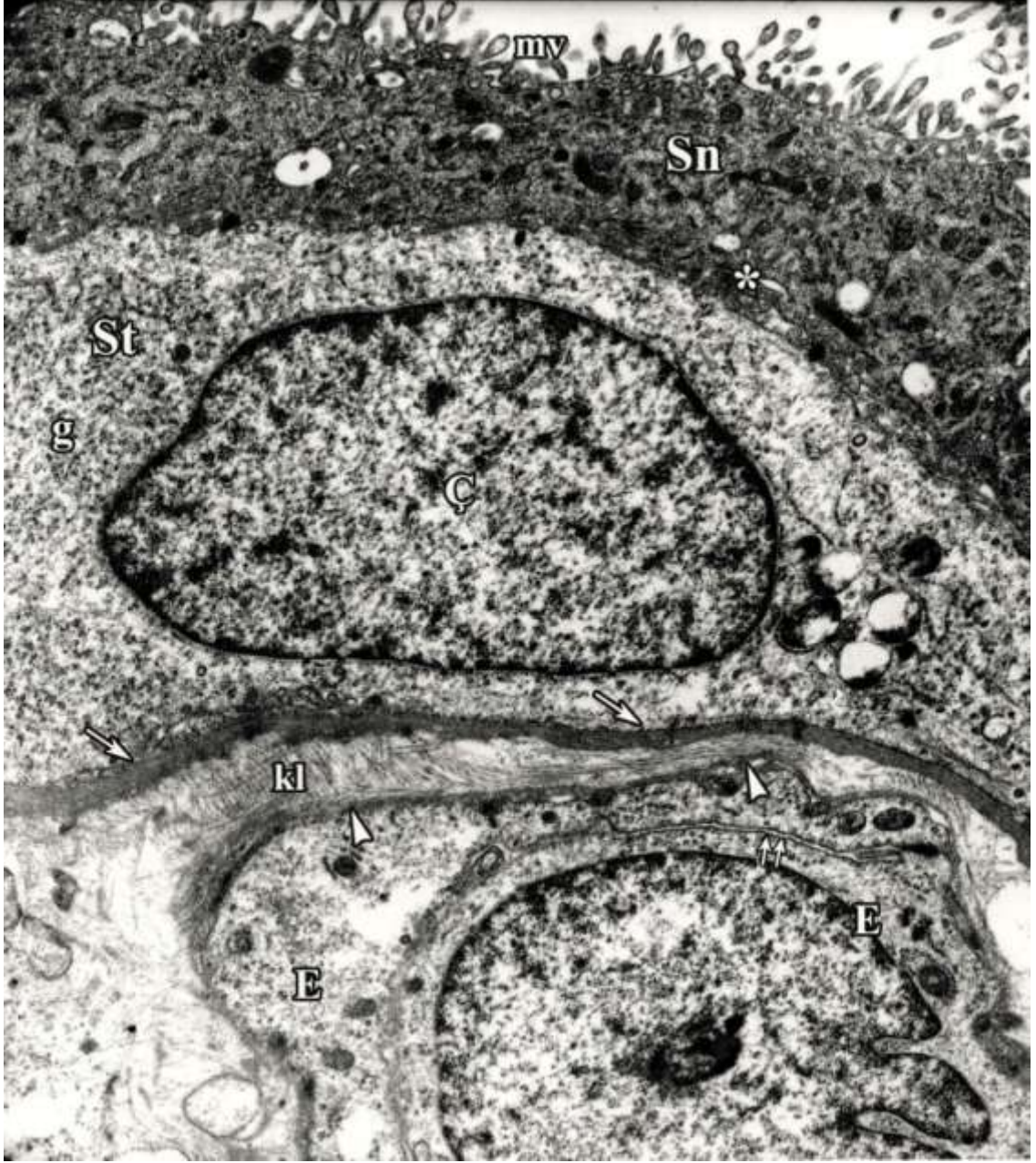
Şekil 45: Şekil 42'de sol alt kısımda işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografi. Sinsityotroblast (Sn) sitoplazmasında yer alan yuvarlak, oval, silindir şekilli, yer yer kristaları seçilen mitokondriyonlar (m) izlenmektedir. Trofoblast bazal membranına (ok) oturan sinsityotroblastın bazal yüzündeki zar katlantıları (*) ayrıntılı olarak seçilmektedir. En altta sinsityotroblast ve küçük büyütmede izlenen komşuluğundaki sitotroblast arasında desmozom (çift ok) görülmektedir (Uranyl asetat-Kurşun sitrat X 16700).



Şekil 46: Trofoblast bazal laminası üzerine yerleşik sinsityotrofoblast elektron mikrosafı. Sinsityotrofoblastın (Sn) bazalinde trofoblast bazal laminasına (ok) komşu alanda ve sinsityotrofoblasta komşu yandaki sitotrofoblast (St) ile arasındaki alanda mevcut olan çok sayıda düzensiz mikrovillus benzeri zar katlantıları (*) büyük büyütmede izlenmektedir. Sağ alt tarafta sinsityotrofoblast ile sitotrofoblast arasında desmozom (çift ok) görölmektedir. Trofoblast bazal membranı (ok) devamlı bir yapı olarak izlenmekte ve yer yer elektron yoğun olmayan alanlar içermektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 16700).



Şekil 47: İki adet villus kesitinin elektron mikrografı. Villusların dışyüzeyini kaplayan elektron yoğun, çok çekirdekli, apikal yüzeyi mikrovilluslarla (mv) kaplı, organelden zengin sinsityotrofoblast (Sn) izlenmektedir. Sinsityotrofoblasta oranla iç kısma yerleşik, daha az elektron yoğun olan sitotrofoblastlardan (St) üst villusta yer alanı daha dejeneratif bir görünüm sergilemekte iken, alttaki villusta yer alan sitotrofoblast çekirdek ve sitoplazma özellikleri ile daha olağan görünümündedir. Trofoblast bazal membranı (ok) her iki villusta da düzenli ve kapiller bazal membranına (ok başı) oranla daha kalın yapıda izlenmektedir. Üstteki villusta yer alan kapiller endoteli (E) organel yapısı ve genel görünümü ile daha sağlıklı görünmekte iken, alttaki villusta bulunan kapiller endotelinin şişkin, dejenerasyona giden yapısı dikkat çekmektedir. Alttaki villusun kapiller lümeninde ve intervillöz aralıkta (IVA) eritrositler (e) izlenmektedir. Villus stromasındaki (s) hücrelerde de kapiller endotele benzer şekilde hücresel şişme, dejenerasyon bulguları gözlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2156).

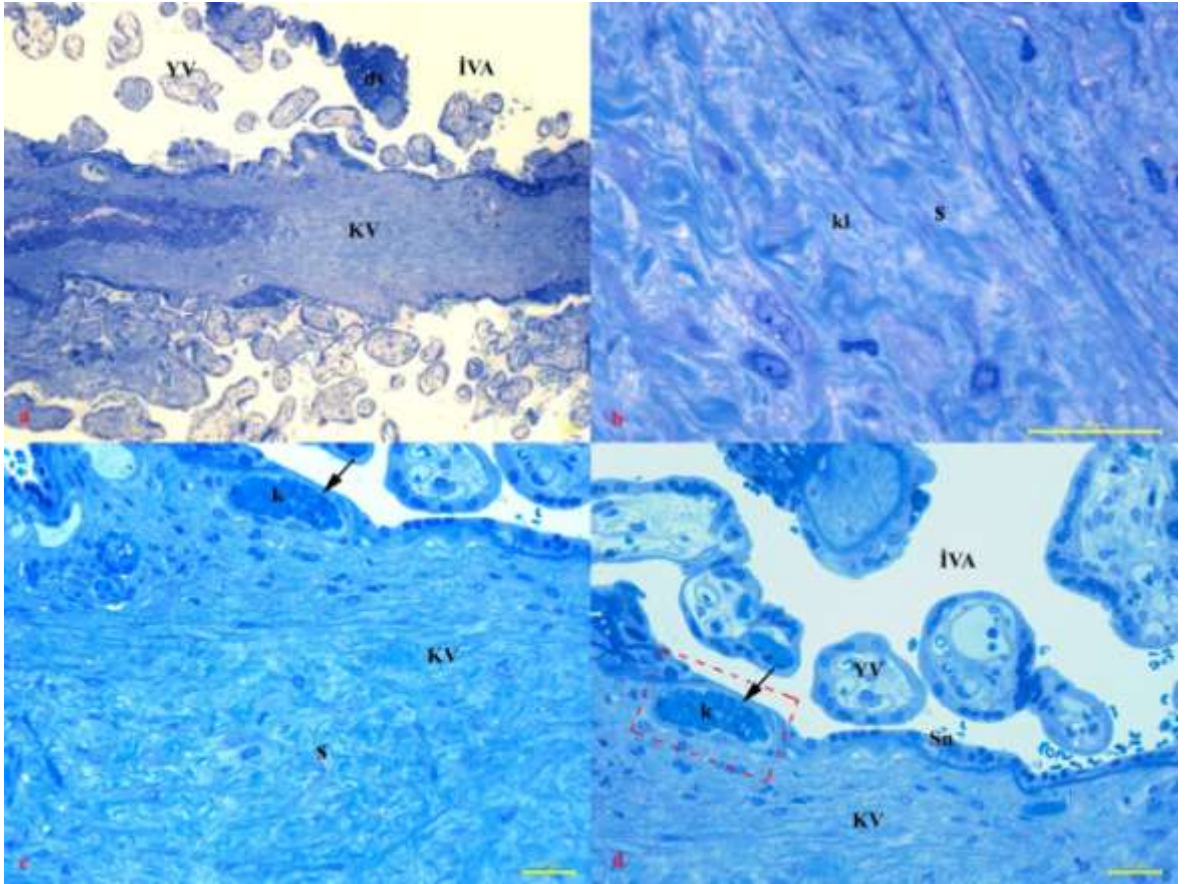


Şekil 48: Şekil 47’de altta yer alan villusun sağ tarafındaki işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografı. Daha önceki kesitlerde olduğu gibi burada da sinsityotrofoblastın (Sn) sitotrofoblasta komşu olan bazal yüzeyindeki zar katlantıları (*) dikkati çekmektedir. Hem sinsityotrofoblastın hem de sitotrofoblastın (St) sitoplazmasında bol miktarda glikojen tanecikleri (g) izlenmektedir. Sitotrofoblastın üzerine oturduğu trofoblast bazal laminası (ok) izlenmektedir. Oldukça dar lümene (çift ok) sahip olan kapillerin bazal laminası (ok başı) ile arasında kollajen liflerin (kl) uzandığı görülmektedir. Kapiller endotelinin (E) oldukça şişkin görünümü, sitoplazmasının glikojen granülünden zengin oluşu ve hücre zarına yakın kaveolalar dikkati çekmektedir. Kapiller duvarında yer alan endotel hücreleri arasında sıkı bağlantı gözlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6000).

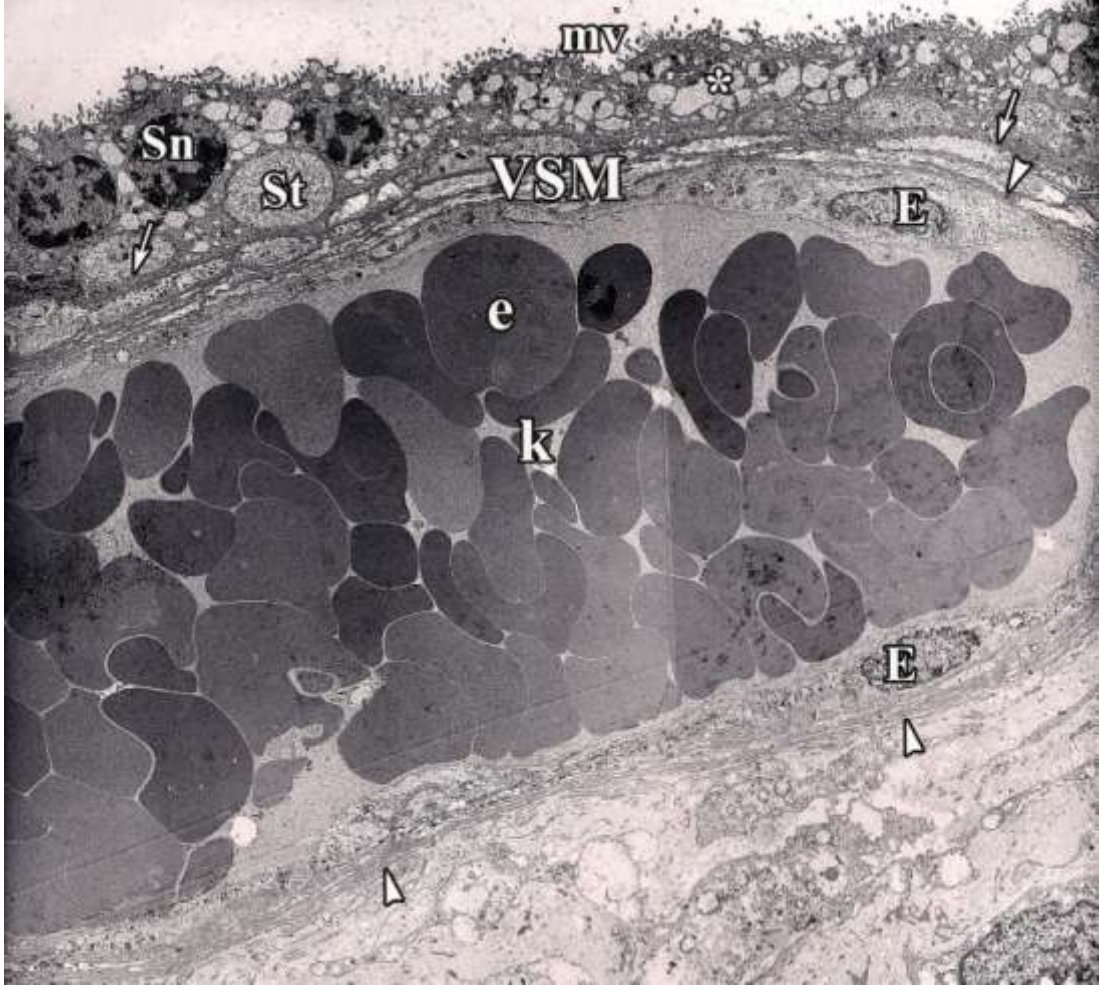


Şekil 49: Şekil 47’de altta yer alan villusun sol tarafındaki işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografı. Apikal yüzü mikrovilluslarla (mv) kaplı, elektron yoğun boyanan, organelden zengin olağan görünümündeki sinsityotrofoblast (Sn) izlenmektedir. Sinsityotrofoblastın bazal bölümünün bir kısmı doğrudan trofoblast bazal membranı (ok) ile temas halinde iken bir kısmı sitotrofoblast (St) ile temas halinde görülmektedir. Her iki alanda da sinsityotrofoblastın bazalinde yoğun zar katlantıları (*) seçilmektedir. Sitotrofoblast ise bazal membranla daha düz bir şekilde birleşmektedir. Trofoblast bazal membranının kapiller bazal membranından (ok başı) daha kalın olduğu ve aralarında kollajen lif demetlerinin (kl) bulunduğu böylece bu iki membranın kaynaşmadığı izlenmektedir. Kapiller endotelinin (E) oldukça şiş görünümü, sitoplazmasında dejenere mitokondriyonların varlığı dikkat çekmektedir. Kapiller lümeninde 1 adet eritrosit (e) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6000).

Villus ağacını içeren kesitler incelendiğinde dışta sinsityotrofoblast, içte sitotrofoblast ve bunların oturduğu trofoblast bazal membranının tüm villus çeşitlerinde aynı olduğu gözlenmiştir. Villusları ayırmada stroma özelliklerinden, villusun kalınlığından ve desidua ile olan ilişkisinden faydalanılmıştır. Kesitlerde sıkça rastlanan kök ve yüzen villusların stromaları karşılaştırıldığında kök villusun stromasında bol miktarda kollajen lif olduğu, aralarda fibroblastların çok sayıda yer aldığı, kök villusun stromasındaki damarların daha büyük damarlar olduğu, damar duvarlarının oldukça kalın olduğu ve villus gövdesinin geniş olduğu izlenmiştir. Yüzen villuslarda madde değişiminden sorumlu çok miktarda yer alan vaskülosinsityal membranın daha az sayıda olmasına rağmen kök villuslarda da bulunduğu dikkati çekmiştir (Şekil 50, 51).



Şekil 50: a) Kesiti boylu boyunca kat eden kök villus (KV), etrafındaki yüzen villuslar (YV) ve bir adet dejenere villus (dv) izlenmektedir. b) Kök villusun stromasında (s) yer alan yoğun kollajen lifler (kl) izlenmektedir. c-d) Kök villusun yüzeyinde sinsityotrofoblast (Sn) sitoplazması, trofoblast bazal membranı, kapiller bazal membranı ve kapiller endotelden oluşan, vaskülosinsityal membran (ok) izlenmektedir. intervillöz aralıkta yer alan yüzen villus kesitleri de izlenmektedir (YV) (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi, sırasıyla X10-100-40-40).



Şekil 51: Şekil 50d'de yer alan işaretli alanın elektron mikrografı. Kök villusun yüzeyinde sinsityotrofoblast (Sn), trofoblast bazal membranı (ok), kapiller bazal membranı (ok başı) ve kapiller endotelden (E) oluşan, vaskülosinsityal membran (VSM) izlenmektedir. sinsityotrofoblastın yüzeyinde mikrovilluslar (mv) ve sitoplazmasında çok sayıda vakuol (*) izlenmektedir. Sinsityotrofoblastın altında yer yer sitoplazma uzantıları seçilen sitotrofoblast (St) ayırt edilmektedir. Kapillerin (k) lümeninde çok sayıda eritrosit (e) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 1670).

Villusların stromalarının hücreler ve hücrelerarası madde/fibrillerden oluştuğu görülmüştür. Matriks ve fibril yoğunluğu göz önüne alındığında yüzen villusların en gevşek örgüye sahip oldukları, buna karşın kök ve dallanan villusların tip I kollajen lif demetlerinden zengin oldukları ayırt edilmiştir (Şekil 52). Özellikle kök villuslarda değişik yönlerde seyreden kalın kollajen lif demetlerinin varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 53). Hücreler yönünden yapılan incelemede birbirine benzer ince yapı özellikleri gösteren mezenkimal hücre/fibroblast ailesi üyeleri ve Hofbauer hücreleri olmak üzere iki ana hücre alt grubu bulunduğu saptanmıştır. Mezenkimal hücre türevi olarak farklanma düzeyleri, ince yapı özellikleri ve yerleşimlerine bağlı olarak fibroblast, retikulum hücresi, miyofibroblast olmak üzere üç hücre alt tipi ayırt edilmiştir. Term villus kesitlerinde farklanmamış hücre ince yapı özelliklerine sahip mezenkimal hücrelere çok seyrek olarak rastlanmıştır. Stromada izlenen hücrelerin büyük çoğunluğunun aktif sentez sürecindeki hücrelere özgü organel dağılımı gösteren fibroblastlardan oluştuğu gözlenmiştir. Fibroblastlar aktif çekirdekleri, belirgin çekirdekçikleri, sitoplazmalarında bol miktarda granüllü endoplazma retikulumu, mitokondriyon, ribozomlar, hücre içi filamanlar ve kalın hücre uzantıları ile izlenmiştir (Şekil 52, 54, 55). Kollajen lif demetleri arasında uzanan ince sitoplazmik uzantıları ile ayırt edilen daha inaktif görünümlü fibroblastlar ise retikulum hücresi olarak değerlendirilmiş, bu hücrelerin hücre gövdelerine daha seyrek rastlanmıştır (Şekil 53). Yine sentez yapan hücrelerin ince yapısal özelliklerini gösteren bir diğer hücre grubu olarak miyofibroblastların varlığı dikkati çekmiştir. Bu hücre grubu önceki iki hücreden zarında yerleşik pinositotik veziküllerin varlığı ve eksternal lamina ile çevrili olmalarıyla ayırt edilmiştir (Şekil 53, 56). Hücrelerin bazı sitoplazmik kompartmanlarında hücre içi filamanlardan da zengin oldukları görülmüştür. İlginç olarak bazı endotel hücrelerinin de hücre içi filamanlardan özellikle zengin olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 60, 65). Miyofibroblastlar ve perisitlerin yapısal özellikleri tümüyle birbiriyle örtüşmekte olup yerleşimleriyle ayırt edilmişlerdir. Dış yüzü bazal lamina tarafından çevrili, iç yüzü kapiller endoteline komşu olan perisitler; aktif çekirdek görünümleri, sitoplazmalarındaki endotel hücrelerine özgü zarda dizili çok sayıda pinositotik veziküller ve eksternal laminalarıyla uzantılı, kapilleri dıştan saran hücreler olarak izlenmişlerdir (Şekil 60, 61b, 65). Tüm bu hücrelerin küçük ancak önemli farklılıkları dışında birbirlerine olan büyük benzerlikleri dikkati çekmiştir. İlginç olarak sağlam çatılı kök ve dallanan villuslarda kalın kollajen lif demetleri arasındaki hücrelerin bir bölümünün miyofibroblast yapısal özelliklerini gösterdiği,

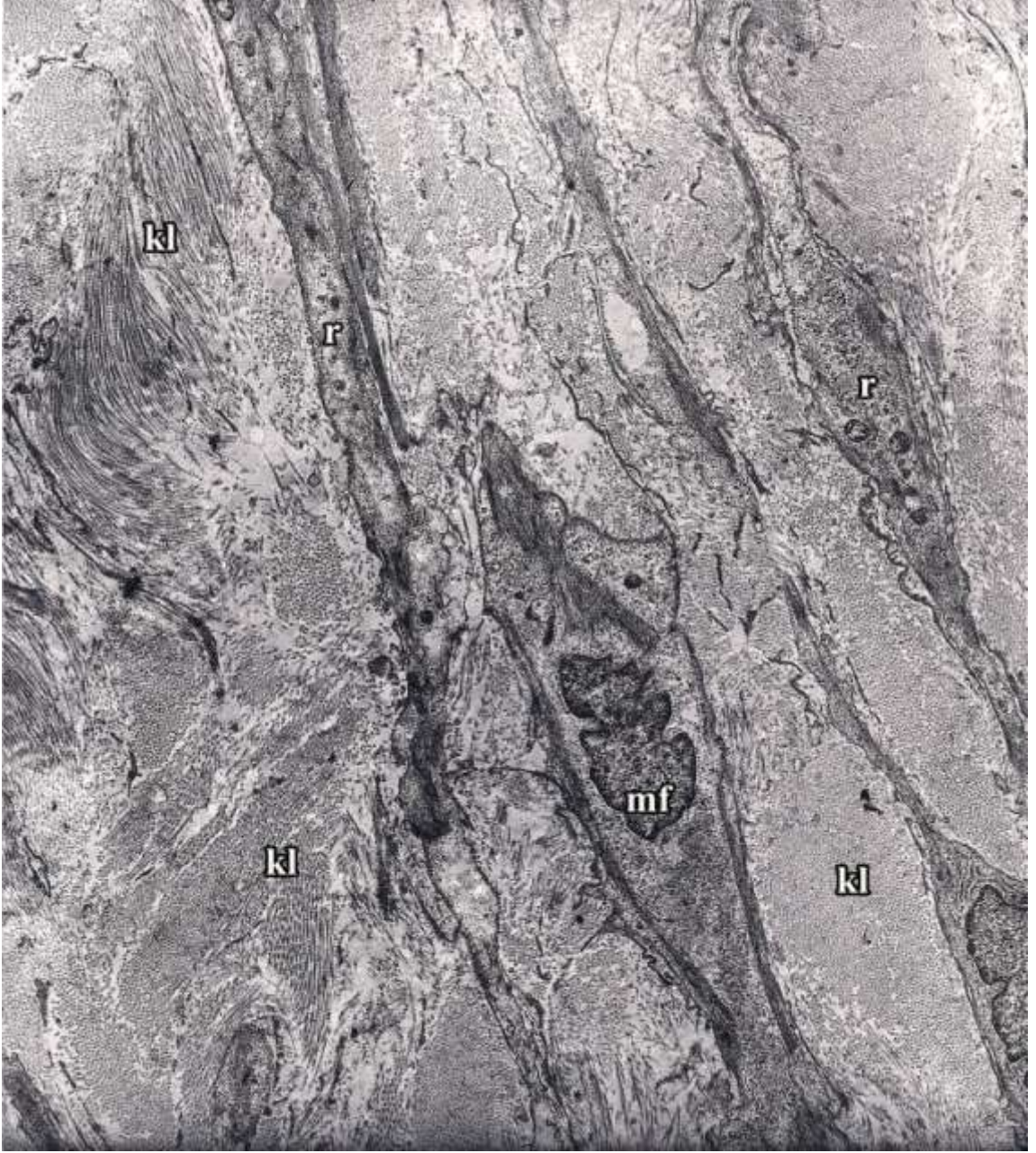
diğer bir bölümünün ise tipik fibroblast/retikulum hücresi yapısında oldukları görülmüştür (Şekil 53).

İkinci ana hücre grubu olarak ayırt edilen Hofbauer hücreleri; düzensiz şekilleri, kenar duruşlu çekirdekleri ve sitoplazmalarındaki çok sayıda vakuol ile kolayca tanınmışlardır (Şekil 57).

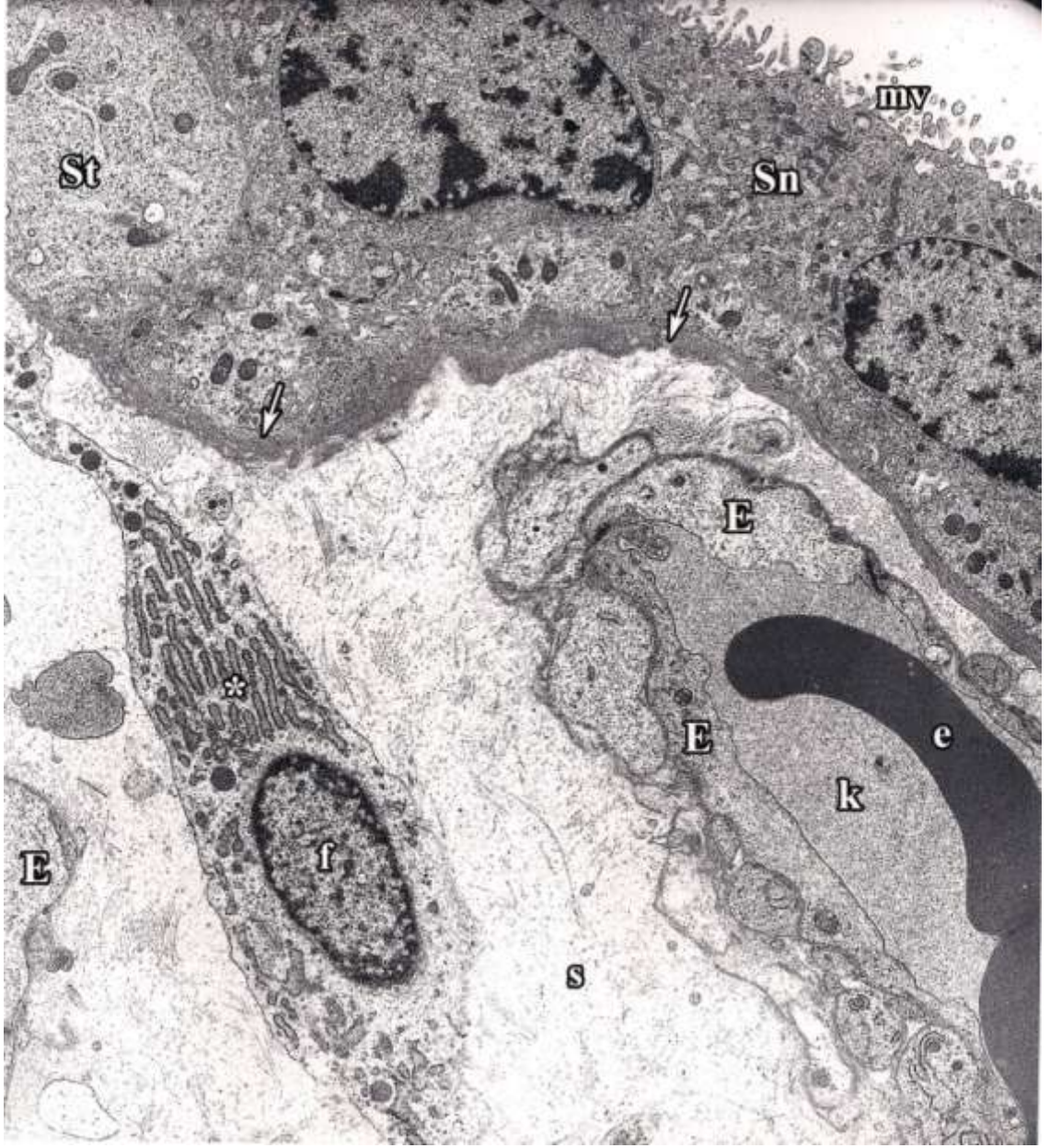
Villus stromasında ayrıca çok sayıda kapiller kesiti de izlenmiştir. Bu kesitlerde; zarında pinositotik veziküller bulunan tek katlı yassı endotel hücreleri, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ve kapiller bazal membranı izlenmiştir (Şekil 54, 55, 61). Stromada bazı kapiller kesitlerinde endotel hücrelerinin bir ya da birkaçının oldukça şişkin olduğu, lümeneye doğru uzandığı da gözlenmiştir (Şekil 58, 61, 62). Bazı kesitlerde etrafı yer yer bazal lamina ile çevrili, endotelial ince yapı özellikleri kazanmış, merkezindeki filamandan zengin yapısının dışında sitotrofoblast ince yapı özelliklerini de yansıtan iri hücreler izlenmiştir. Bu iri hücrelerin uzantıları ile endotel hücresi olarak tanımlanan hücreler arasında bağlantı komplekslerinin varlığı da dikkati çekmiştir. Bu hücrelerin bir araya gelerek organize oldukları, bazı kesitlerde aralarında dar bir lümen oluştuğu görülmüştür (Şekil 58, 59, 60). Bazı alanlarda, yüzen villusların ışık mikroskop ve aynı alanların elektron mikroskop incelemelerinde kapiller yapılarının farklı oldukları seçilmiştir. Merkezinde küçük bir lümen bulunan, bazen içinde eritrositlerin yer aldığı, az sayıda endotel hücresi tek katlı yassı görünümde iken çoğunluğunun tek katlı kübik yer yer prizmatik görünüm sergilediği, bazılarının sitoplazmasının filamandan zengin olduğu, bazılarının ise organelden zengin olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 60, 63, 64, 65). Endotel hücrelerindeki boyut çeşitliliğine rağmen hemen tamamında diğer endotel hücreleri ile sıkı bağlantılar, zarlarında çok sayıda pinositotik veziküller izlenmiştir. Farklı görünümdeki bu kapillerlerin etraflarında perisitler ve kapiller bazal membranları da seçilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinin boyunun yüksek olduğu alanlarda kapiller bazal membranının da laminasyon sergilediği, daha düzensiz olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 64, 65).



Şekil 52: Yüzen villus kesitinde elektron yoğun görünümde, heterokromatinden zengin çok sayıda çekirdek (Ç) içeren yüzeyi mikrovilluslarla (mv) kaplı sinsityotrofoblast (Sn) izlenmektedir. Sol tarafta elektron lüsent görünümdeki sitotrofoblastla (St) komşu iken sağ tarafta trofoblast bazal membranı (ok) ile komşudur. Villus stromasının (s) gevşek örgülü olduğu, her yöne seyreden kollajen lifler (kl) bulunduğu ve aktif çekirdeği, belirgin çekirdekçığı, organelden zengin sitoplazması ile fibroblast (f) izlenmektedir. Her ne kadar tipik heterofajik vakülleri barındırmıyor olsa da derin indentasyonlar ve lobülasyon gösteren çekirdek özellikleriyle ayırt edilen iki Hofbauer hücresi (h) de izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X2156).



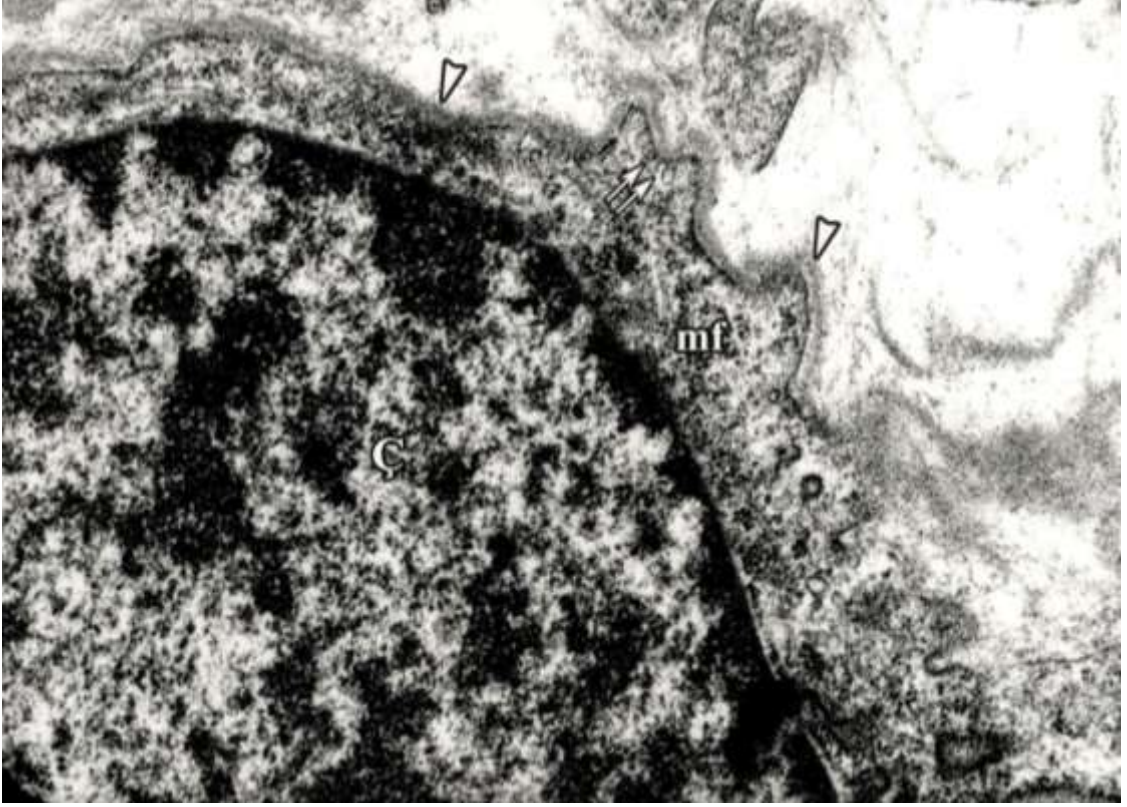
Şekil 53: Kök villus stromasının elektron mikrografında değişik yönlerde seyreden yoğun miktarda tip 1 kollajen demetleri (kl) izlenmektedir. Kollajen liflerin arasında hücre içi filamanlar içeren miyofibroblast (mf) ve her iki yanında yer alan retikulum hücre uzantıları (r) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X2784).



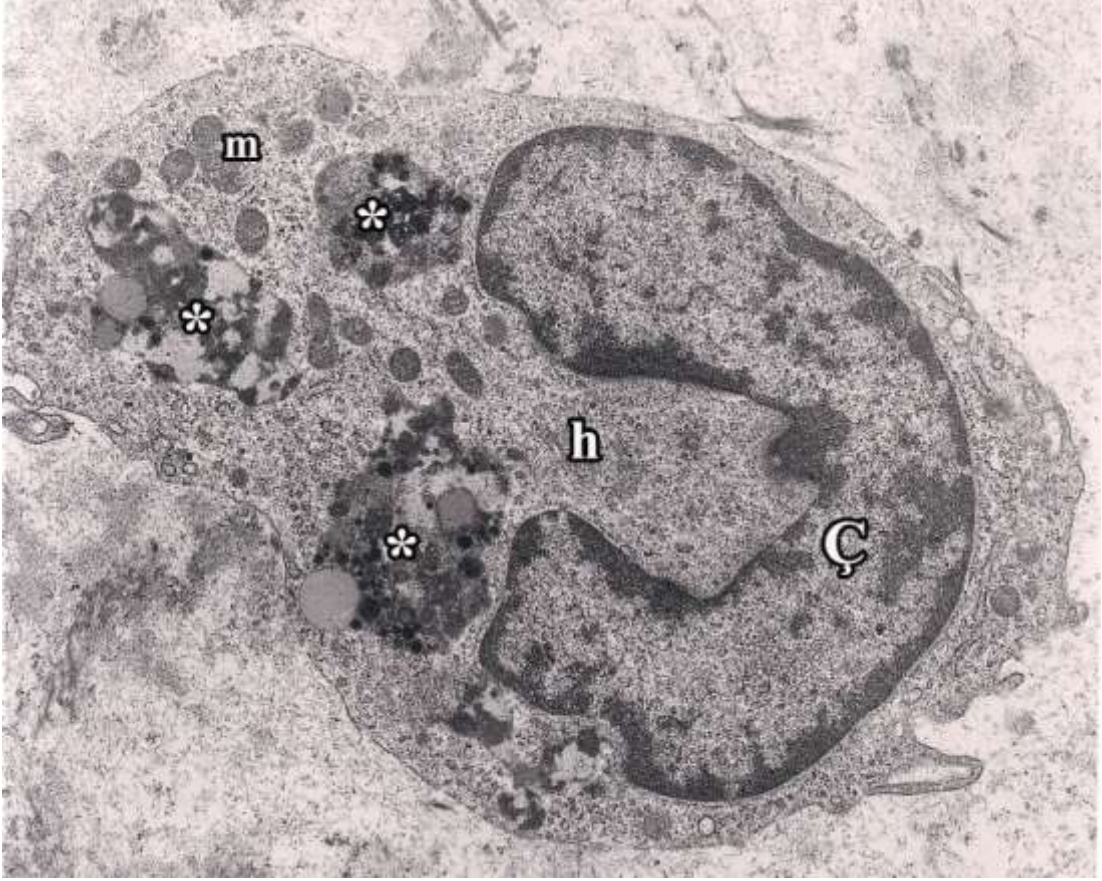
Şekil 54: Yüzen villusun elektron mikrografında olağan görünümündeki sinsityotrofoblast (Sn), sitotrofoblast (St) ve trofoblast bazal membranının (ok) alt tarafında yerleşik villus stromasında (s) ökratomatinden zengin çekirdeği ile aktif sentez sürecinde olan, orta elektron yoğun matriksle dolu dilate granüllü endoplazma retikulumu sisternalarıyla (*) karakterize fibroblast (f) dikkati çekmektedir. Hücrenin solunda küçük bir kısmı görülen endotel hücresinin (E) eksternal laminası ve pinositotik vezikülleri izlenmektedir. Fibroblastın sağında kapiller (k); endotel hücre (E) ve lümenindeki eritrositler (e) dikkat çekmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X3597).



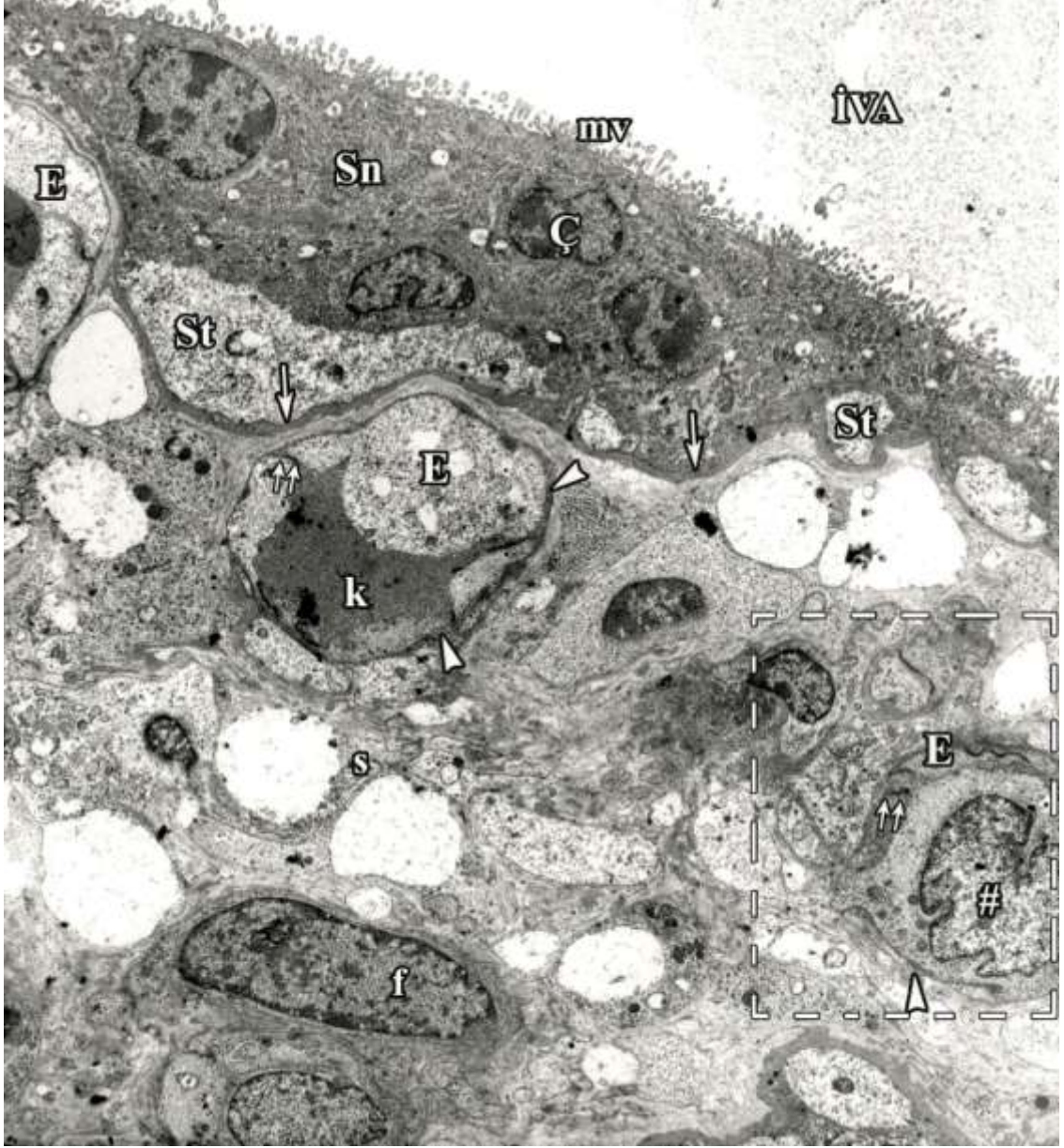
Şekil 55: Şekil 54'teki fibroblast uzantısının ayrıntılı elektron mikrografında sitoplazmasındaki bol miktarda geniş sisternalı granüllü endoplazma retikulumu (*), yuvarlak şekilli elektron yoğun mitokondriyonları (m) ve hücre uzantısının trofoblast bazal membranı (ok) ile temas ettiği (çift ok) izlenmektedir. Önceki resimde küçük bir parçası izlenen kapiller endotelinin ayrıntılı yapısı seçilmektedir. Kısaltmalar: Sn; sinsityotrofoblast, St; sitotrofoblast, kl; kollajen lif, s; stroma, ok başı; kapiller bazal laminası, E; endoteli göstermektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X6000).



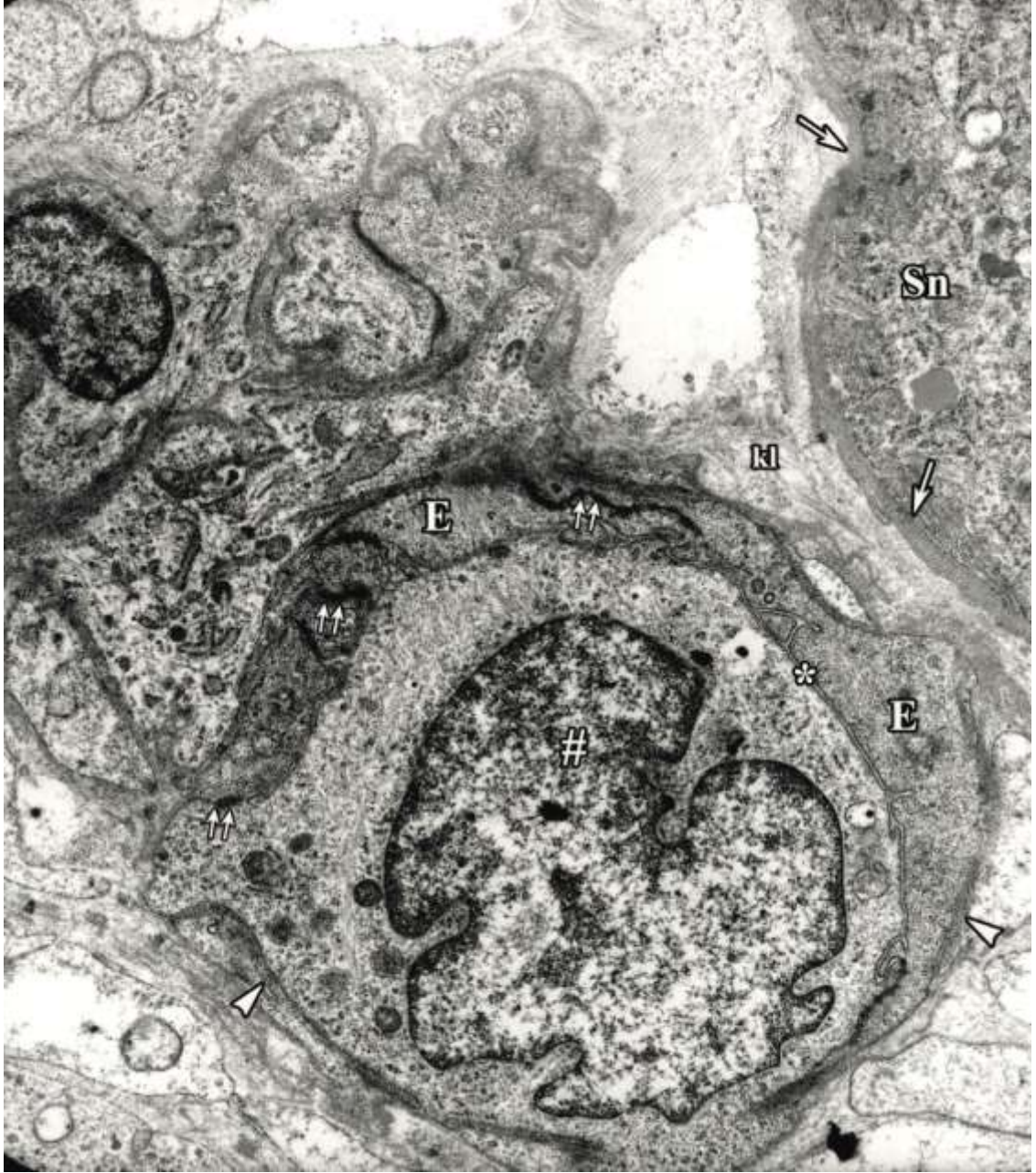
Şekil 56: Villus stromasındaki miyofibroblastın elektron mikrosafı. Heterokromatinden zengin çekirdeği (Ç), sitoplazmasındaki ribozomlar , eksternal laminası (ok başı) ve zarda yerleşik pinositotik veziküllerinin (çift ok) varlığı ile izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 16700).



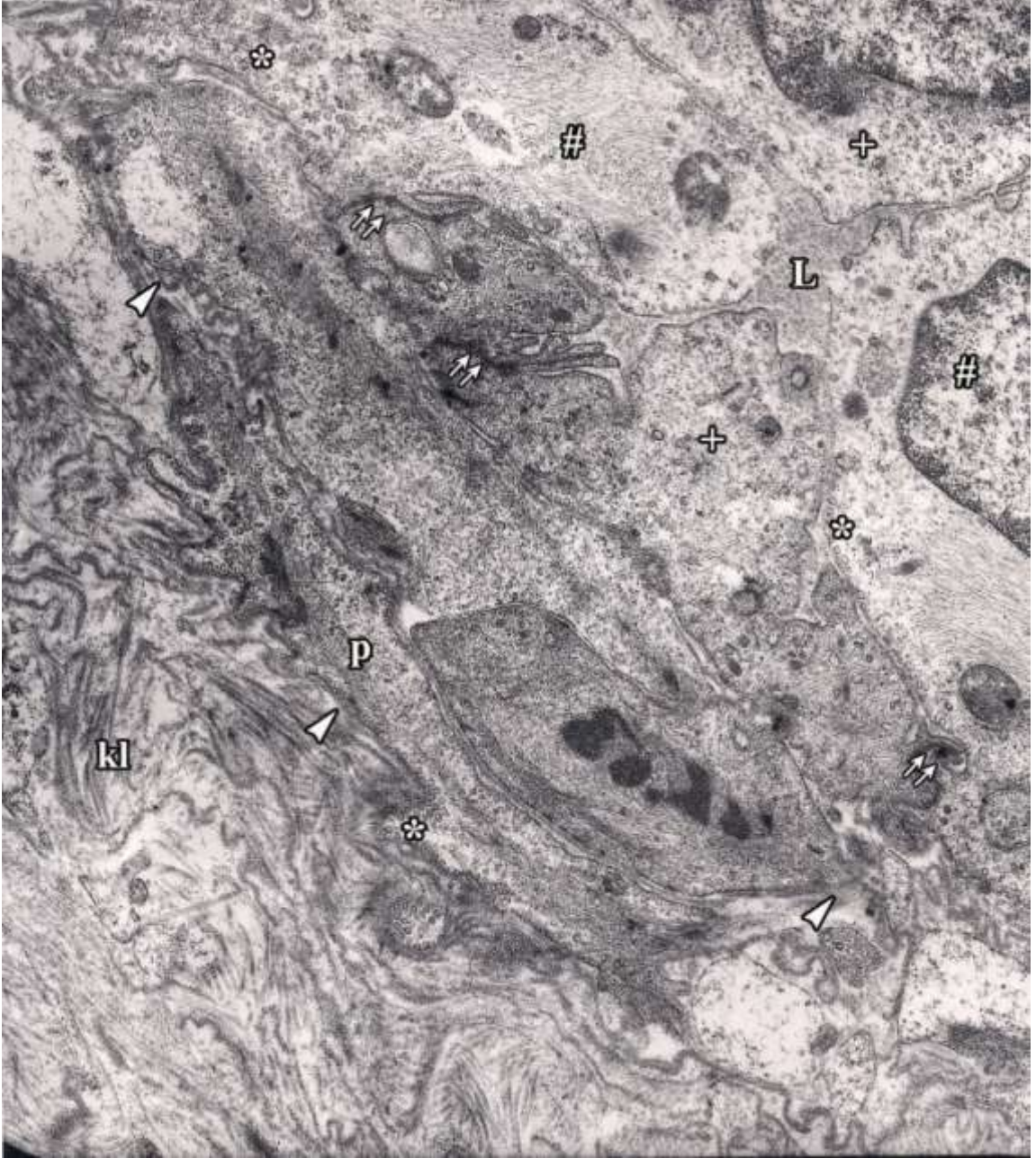
Şekil 57: Hofbauer hücresi (h) elektron mikrografı. Düzensiz şekli, kenar duruşlu çekirdeği ve sitoplazmasındaki çok sayıda mitokondriyon (m) ve heterofajik vakuoller (*) ile tanınmaktadır (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6000).



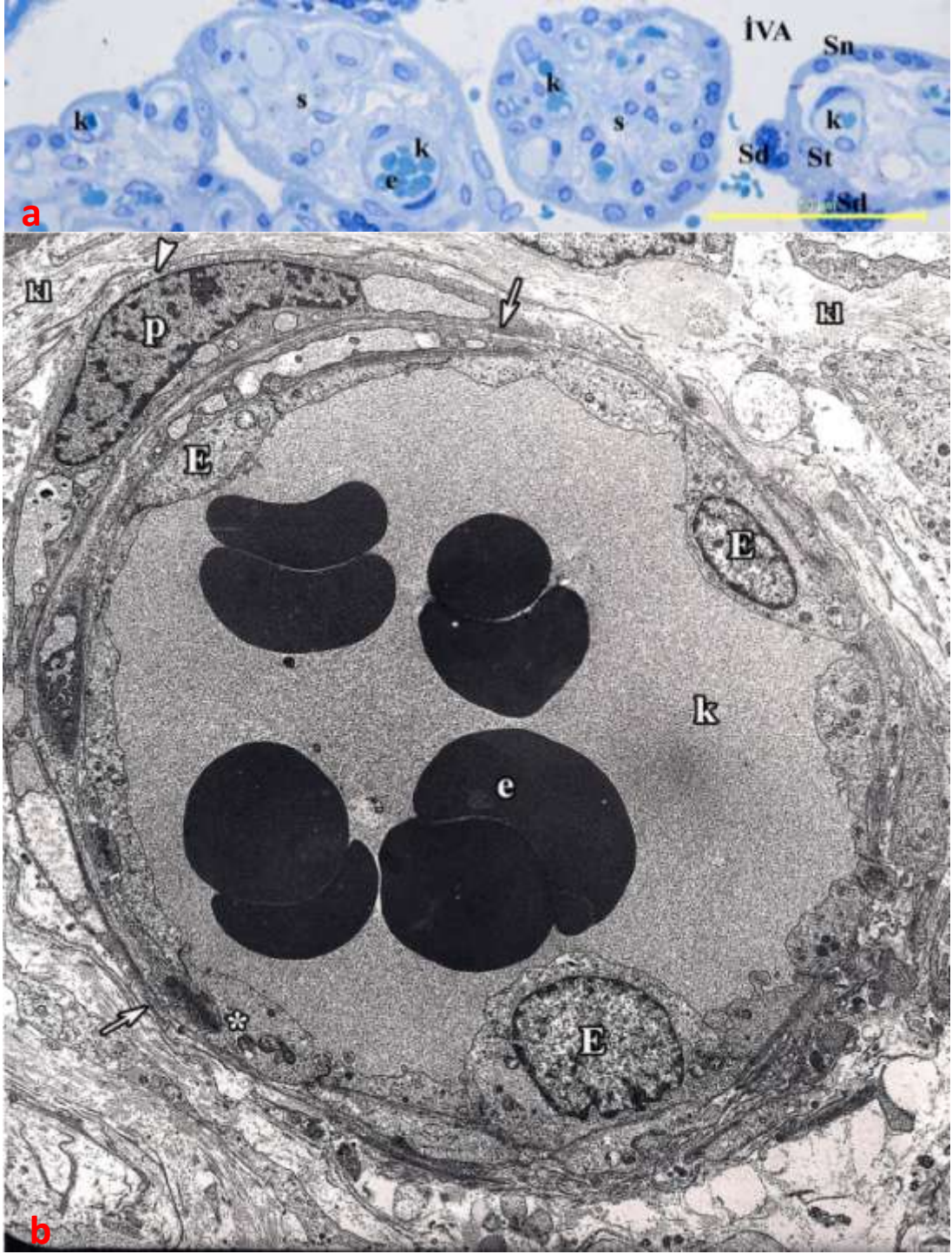
Şekil 58: Organelden zengin, yüzeyi mikrovillusla (mv) kaplı, intervillöz aralığa (İVA) bakan sinsityotrofoblast (Sn), altında daha az elektron yoğun yapısı ve sitoplazma uzantılarının seçildiği sitotrofoblast (St) ve trofoblast bazal membranının (ok) altında villus stromasının (s) elektron mikrosafı. Stromada fibroblast (f) ve diğer stromal hücre uzantılarının arasında kapiller kesitleri izlenmektedir. Soldaki kapillerin sadece endoteli (E) ve lümeninin küçük bir kısmı seçilirken, ortadaki kapillerin şişkin endoteli (E), endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (çift ok) ve kapiller bazal laminası ayırt edilmektedir. Sağ tarafta kapiller bazal laminası (ok başı) benzer bir yapıyla sarılı, endotel hücresi (E) ile uzantıları arasında sıkı bağlantıların (çift ok) olduğu yüksek boylu iri bir hücre (#) seçilmektedir. (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2156).



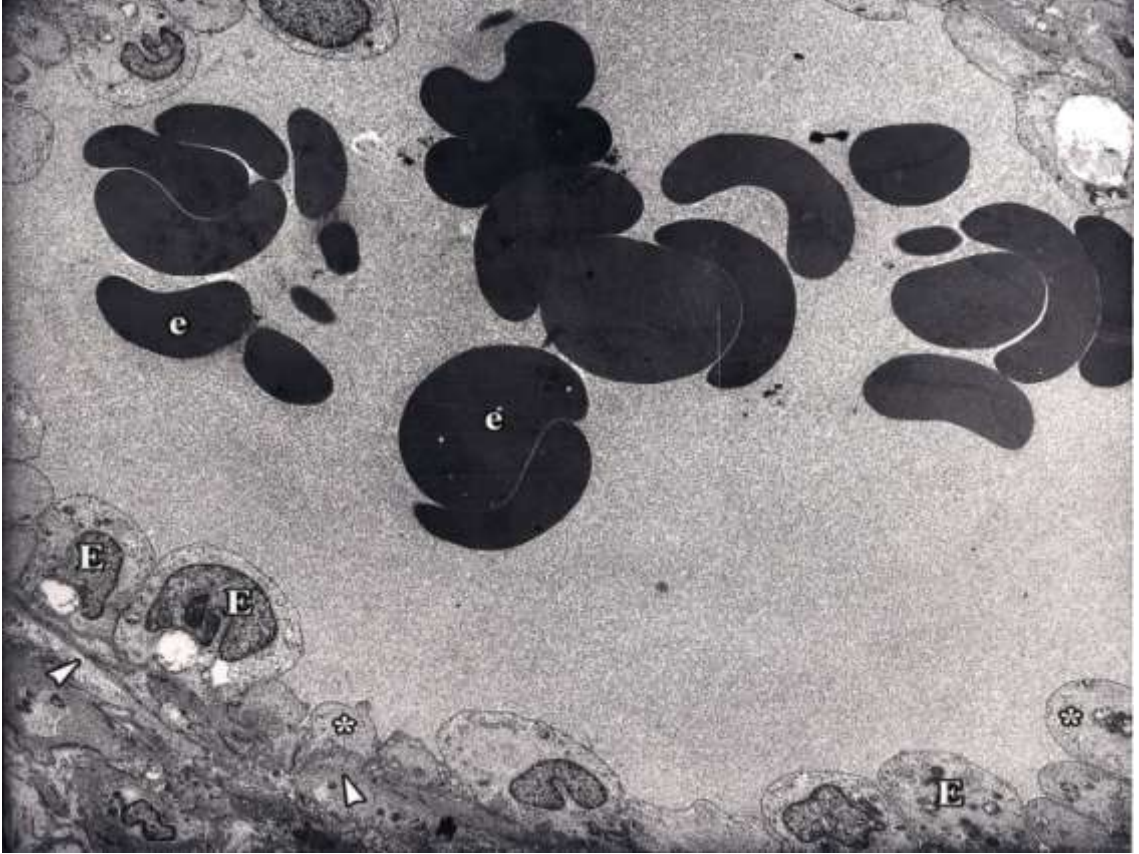
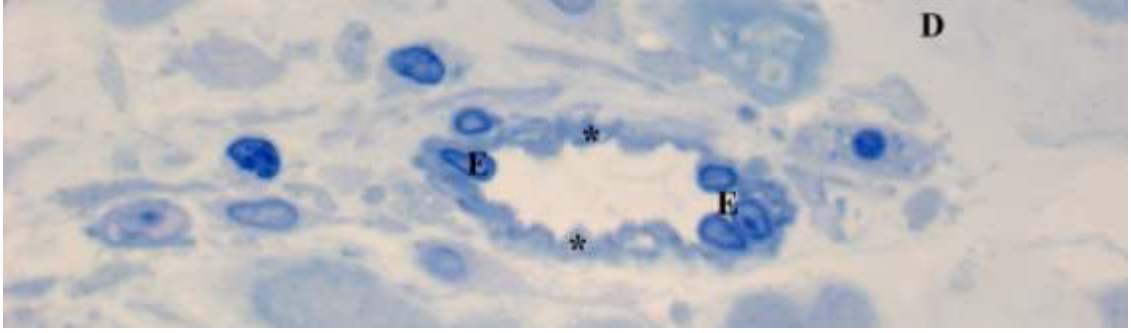
Şekil 59: Şekil 58'deki işaretli alanın büyük büyütmesi. Sağ tarafta sinsityotrofoblastın (Sn) bazal sitoplazması ve trofoblast bazal laminası (ok) izlenmektedir. Stromadaki kollajen lifler (kl) dikkat çekmektedir. Trofoblast bazal laminası yakın komşuluğunda, kapiller bazal laminası benzeri yapı (ok başı) ile sarılı, endotel olarak tanımlanan hücreler (E) ile sıkı bağlantılar (çift ok) yapan, filamandan zengin olması dışında sitotrofoblast ince yapı özelliklerini de yansıtan, sitoplazması belirgin olarak organelden zengin iri hücre (#) görülmektedir. Merkezdeki iri hücrenin (#) birkaç kutupta perifererilerleyen sitoplazmik uzantılarının varlığı da dikkati çekmektedir. Endotel hücreleri ve tanımlanan iri hücre arasında oldukça dar bir lümen (*) seçilebilmektedir. (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6000).



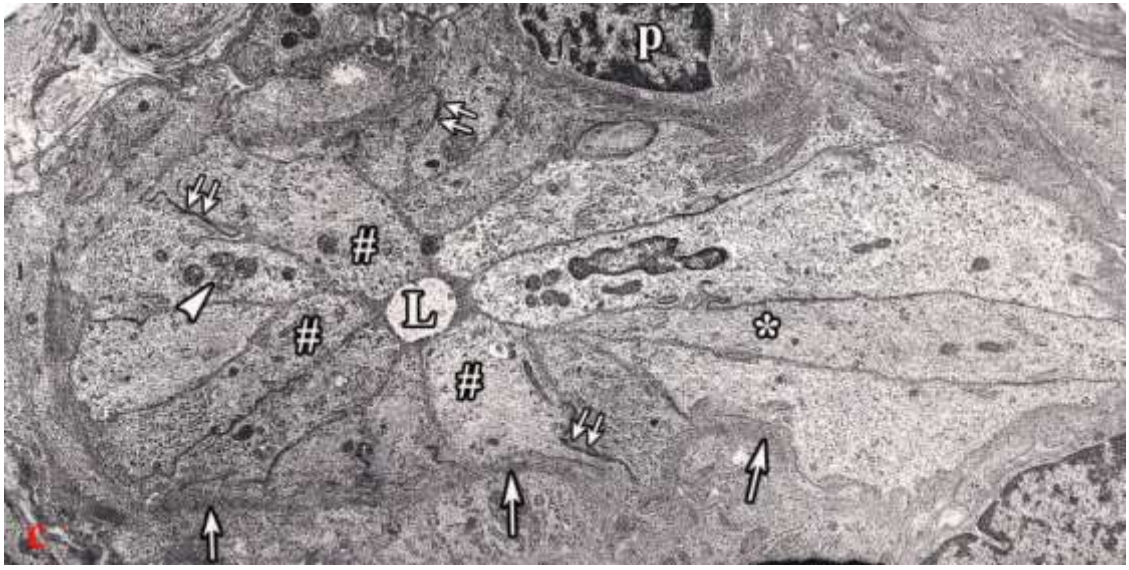
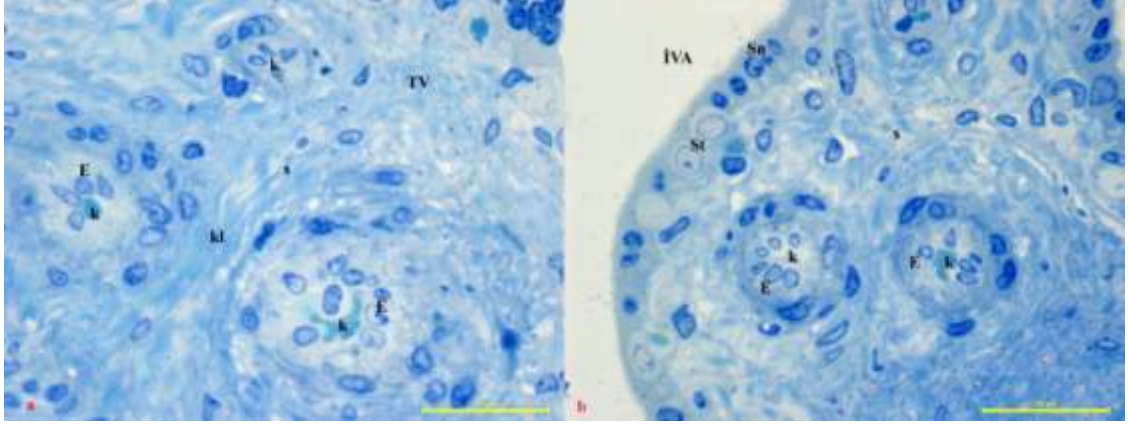
Şekil 60: Şekil 59'dakine benzeyen iri hücrelerin görüldüğü stromanın elektronmikrografı. Hücrelerin oldukça yüksek boylu olduğu, birbirleriyle hücrenin bazaline yakın yan yüzlerinde sıkı bağlantılarla (çift ok) tutundukları, hücrelerin ortasında lümen (L) benzeri yapının şekillendiği, kapiller bazal laminası benzeri yapının (ok başı) yer yer seçildiği, en dışta perisit (p) bu hücreleri sardığı izlenmektedir. Pinositotik veziküller (çift ok) perisit hücre zarında çok miktarda dizi halinde izlenmektedir. Ayrıca bazılarının organelden zengin (+), bazılarının liften zengin (#) olduğu iri hücrelerin zarında ve oblik kesit nedeniyle üstteki hücrenin sitoplazmasında da pinositotik veziküller (*) seçilmektedir. Stromada her yöne seyreden yoğun kollajen lif (kl) demetleri de görülmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 7750).



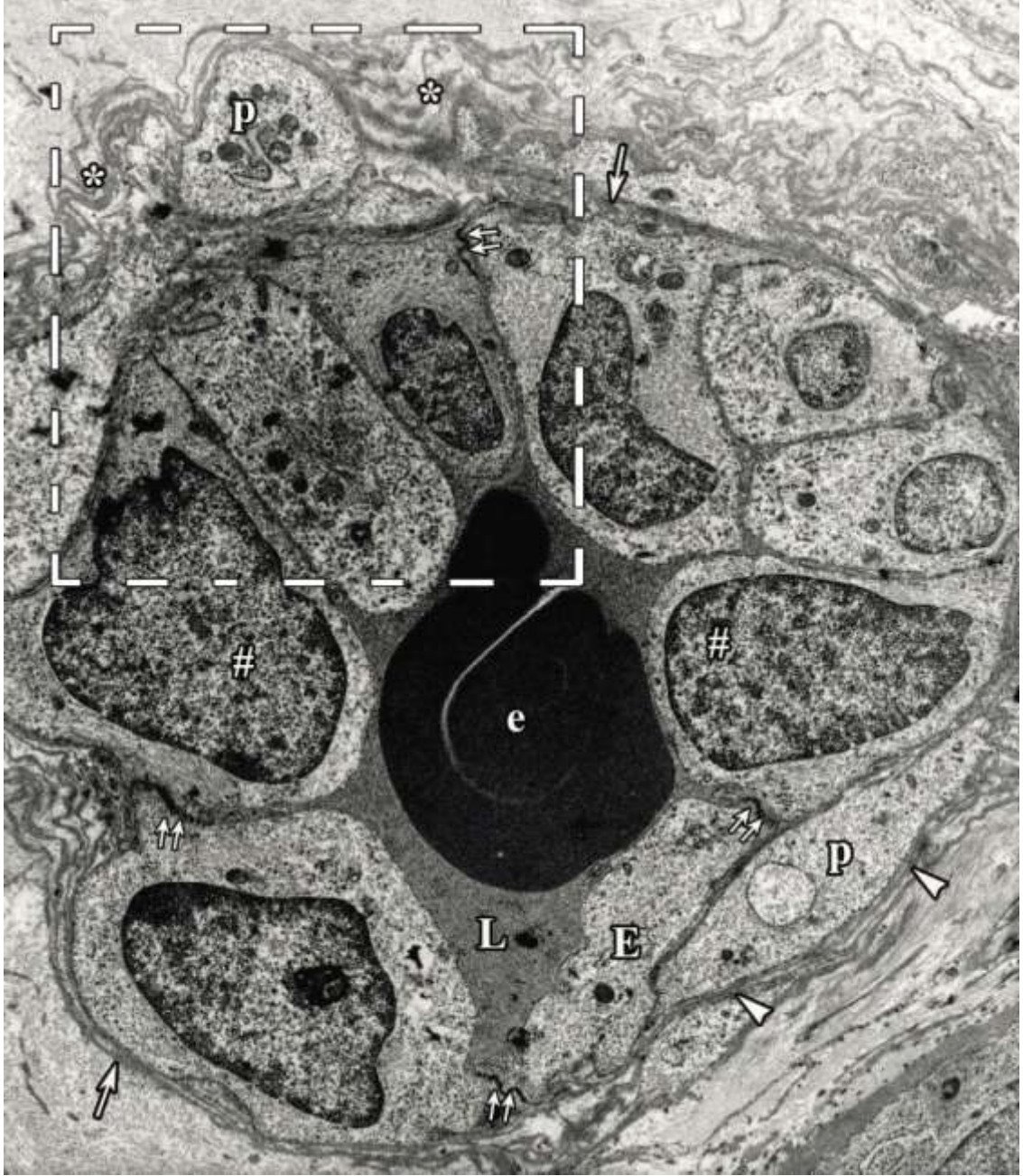
Şekil 61: Yüzen villusta kapiller kesitinin ışık ve elektron mikrografı. **a)** Yarı ince kesitte çok sayıda yüzen villus ve içlerindeki kapiller (k) kesitleri, endotelileri ve eritrositler (e) seçilmektedir (Sd: Sinsityal düğüm, Sn: Sinsityotrofoblast, St: Sitotrofoblast, İVA: intervillöz aralık, s: stroma işaret etmektedir. Toluidin mavisi X40). **b)** Aynı alandan çekilmiş bir kapiller (k) elektronmikrografında lümeninde eritrositler (e), lümeni saran değişik boyutlarda endotel hücreleri (E), endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar (*), kapiller bazal laminası (ok) ve kapilleri dıştan saran perisit (p) ve perisitin eksternal laminası (okbaşı) izlenmektedir. Kapillerin etrafında kollajen lifler (kl) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2156).



Şekil 62 a-b: Işık ve elektron mikroskop incelemesinde kapiller ve postkapiller venüllerin endotellerinin çoğu kesitte genel yapısal özelliklerini korudukları görülmekle birlikte bazı damarlarda endotel hücrelerinin (E) sitoplazmalarının apikale doğru şiştiği (*), vakuoler dejenere alanlar içerdiği görülmüştür (Kısaltmalar e: eritrosit, D:desidua, okbaşı: kapiller bazal laminasını göstermektedir. a: Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X40, b: Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2156).



Şekil 63: a-b)Villuslarda yer alan kapiller (k) kesitlerinin ışık mikroskop incelemesinde endotel (E) boylarının yüksek olduğu ancak kapiller etrafındaki hücre tabakasının kalın bir düzenlenim sergilediği izlenmiştir. **c)** Benzer görünüm sergileyen kapiller kesitinin elektron mikrografında şekil 59, 60'da tanımlanan iri hücrelerle (#) aynı özelliklere sahip 10 kadar hücrenin oluşturduğu damar görünümünde yapının elektron mikrografı. Yüksek boylu hücrelerin (#) sitoplazmalarında bazı alanların organelden (ok başı), bazı alanların ise filamandan (*) zengin olduğu dikkati çekmektedir. Hücrelerin bazale yakın bölümlerinde birbirleriyle sıkı bağlantılar (çift ok) yaptıkları izlenmektedir. Hücrelerin orta kısmında lümen (L) benzeri bir boşluk, dış kısımlarında ise bazal membran (ok) olduğu gözlenmektedir. Bazal membranın dışında ise perisit (p) varlığı gözlenmektedir. (a-b: Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X100, c: Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2784).

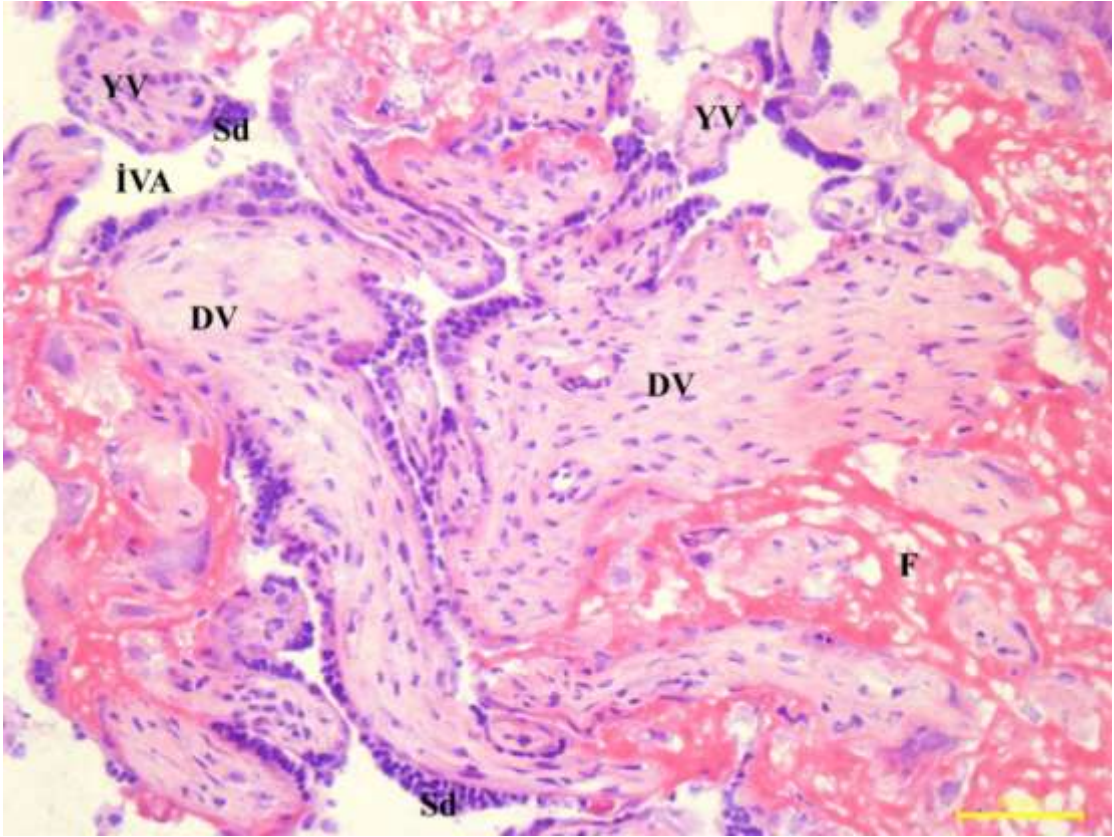


Şekil 64: Şekil 59, 60 ve 63'deki aynı nitelikteki hücrelerin çevrelediği, merkezinde eritrositlerin (e) de yer aldığı damar kesiti elektron mikrografı. Hücrelerin (#) bazale yakın kısımlarında sıkı bağlantılar (çift ok), hücreleri dıştan çevreleyen perisit (p), bazı alanlarda laminasyon (*) gösteren kapiller bazal laminası (ok da dikkati çekmektedir. Bu kesitte önceki damar yapılarına oranla lümenin (L) oldukça genişlediği izlenmektedir. Alt taraftaki endotel hücresinin ince olduğu ve diğer hücrelerle sıkı bağlantılara sahip olduğu görülmektedir. (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 3597).

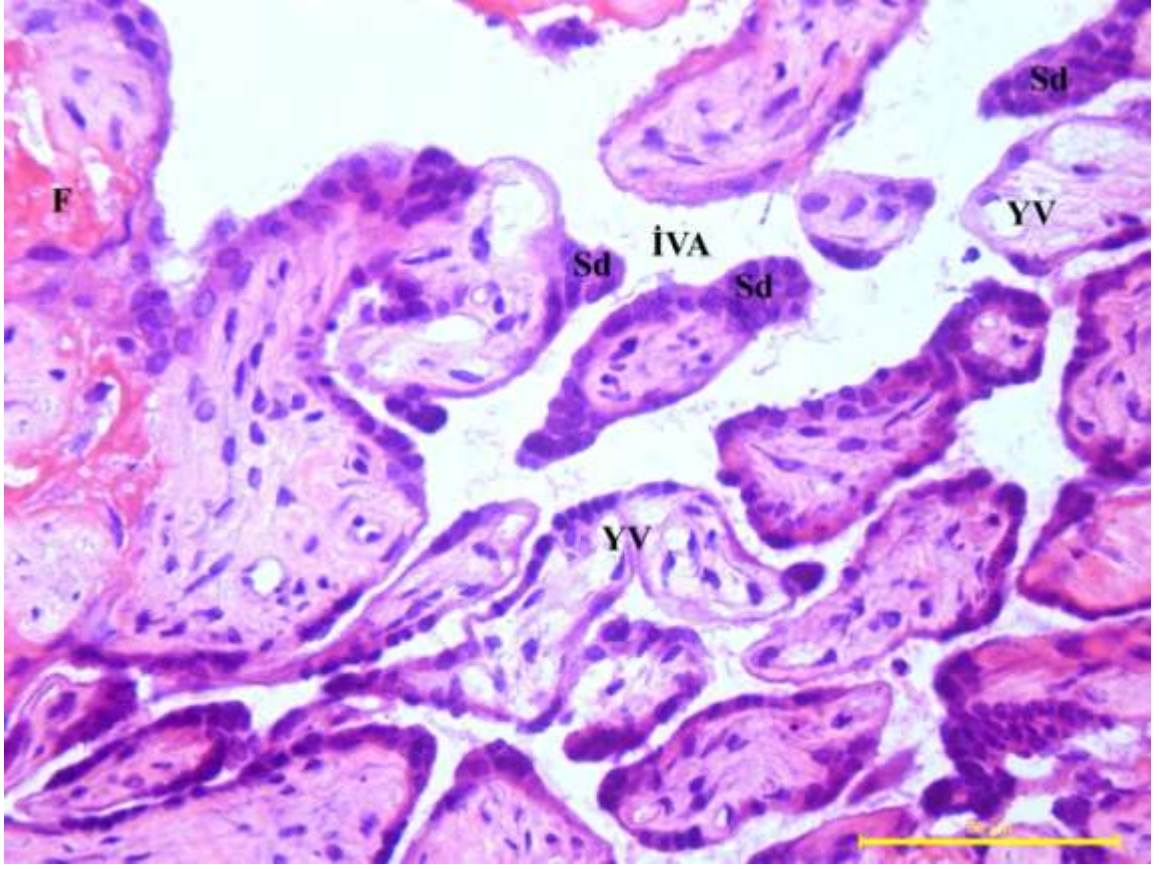


Şekil 65: Şekil 64'deki işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografı. Damar duvarında filamandan zengin (+) ve organelden zengin (#) olmak üzere iki hücre çeşiti bulunduğu, bu iri hücrelerin içinde eritrositin (e) yer aldığı lümeni (L) çevreledikleri ve bazal kısımlarından birbirleriyle sıkı bağlantılar (çift ok) yaptıkları izlenmektedir. Organelden zengin endotel hücresinin (#) sitoplazmasında ve perisit (p) sitoplazmasında yuvarlak, koyu boyanmış mitokondriyonlar (m) görülmektedir. Üst tarafta endotel hücrelerini çevreleyen perisit uzantıları (p) pinositotik vezikülleri (çift ok başı) ve eksternal laminalarıyla (ok başı) izlenmektedir. Kapiller bazal laminasının laminasyon (*) gösterdiği dikkati çekmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 7750).

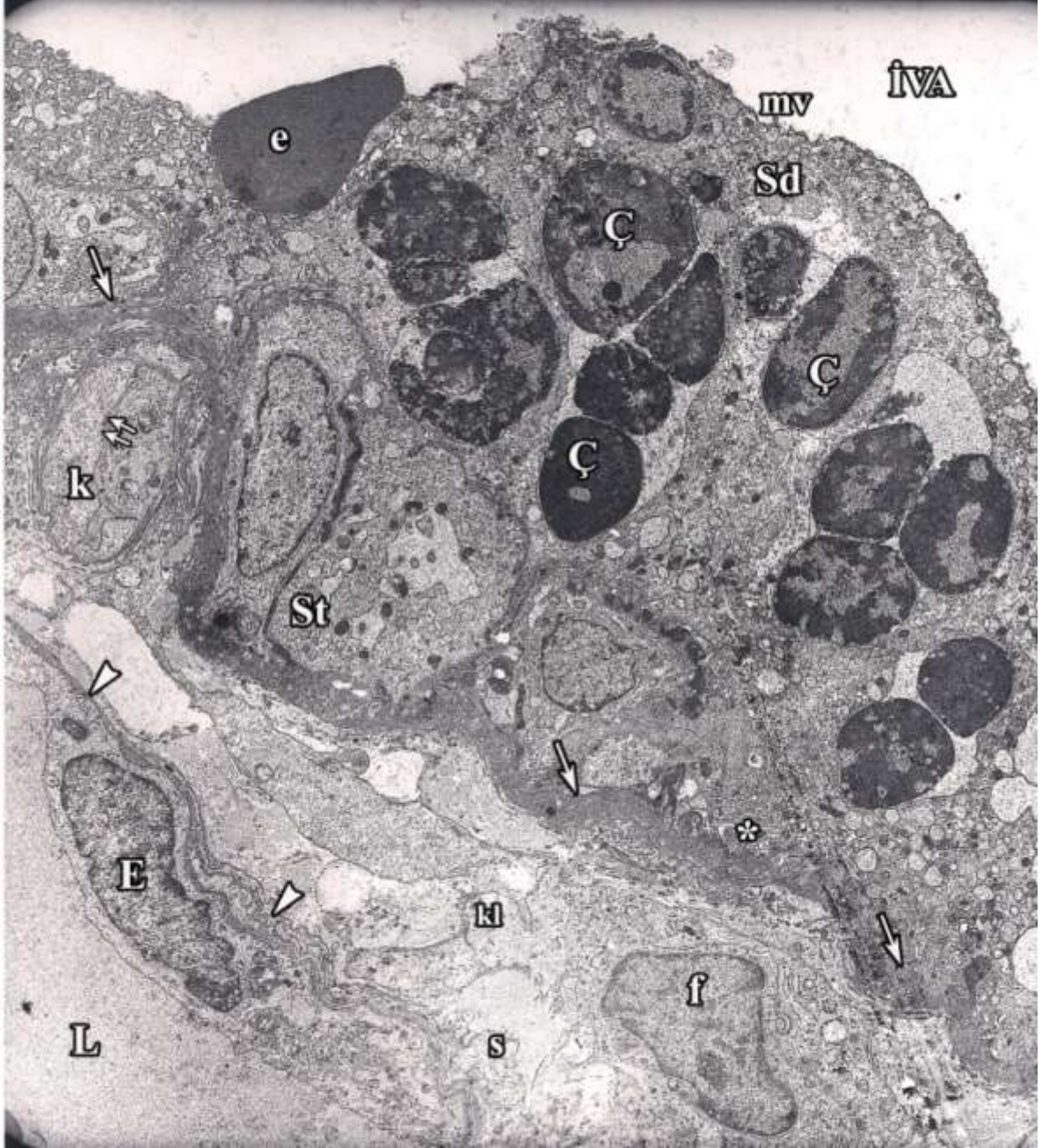
Daha geniş alanların incelenmesine olanak sağlayan dondurulmuş kesitlerde villus ağacının dallanan villusları (*branching villi*) ve ondan çıkan çok sayıda yüzen villus olduğu izlenmiş, bazı villusların çevresinde yoğun fibrin tip fibrinoid varlığı görülmüştür. Bazı villusların çok sayıda intervillöz aralığa uzanan sinsityal düğümler (*sinsityal knot*) içerdikleri gözlenmiştir (Şekil 66, 67). Sinsityal düğümler elektron mikroskopta incelendiğinde sinsityotrofoblastın çekirdeklerinin biraraya toplandığı, sinsityotrofoblastın diğer çekirdeklerine oranla yoğun heterokromatin içerikleri olduğu ve çoğunlukla yuvarlak olmakla birlikte değişik biçimlerde oldukları izlenmiştir. Düğümlere komşu alanlarda daha az elektron yoğun sitotrofoblastlar ve trofoblast bazal membranı olağan görünümde izlenmiştir. Sinsityotrofoblast bazalinde trofoblast bazal membranı ile arasında olan katlantıların sinsityal düğümde azaldığı izlenmiştir. Daha önceki bölümde değinilen olgunlaşmamış kapiller kesitlerine kök villusun stromasında da rastlanmıştır. Kapiller endotelinin oldukça yüksek boylu olduğu ve lümeni doldurduğu izlenmiştir. Kök villusun üzerindeki sinsityal düğümlerin yüzeyinde mikrovillusların daha az miktarda bulunduğu buna karşın yüzen villusların üzerindeki sinsityal düğümün yüzeyinde ise daha fazla buldukları gözlenmiştir (Şekil 68, 69).



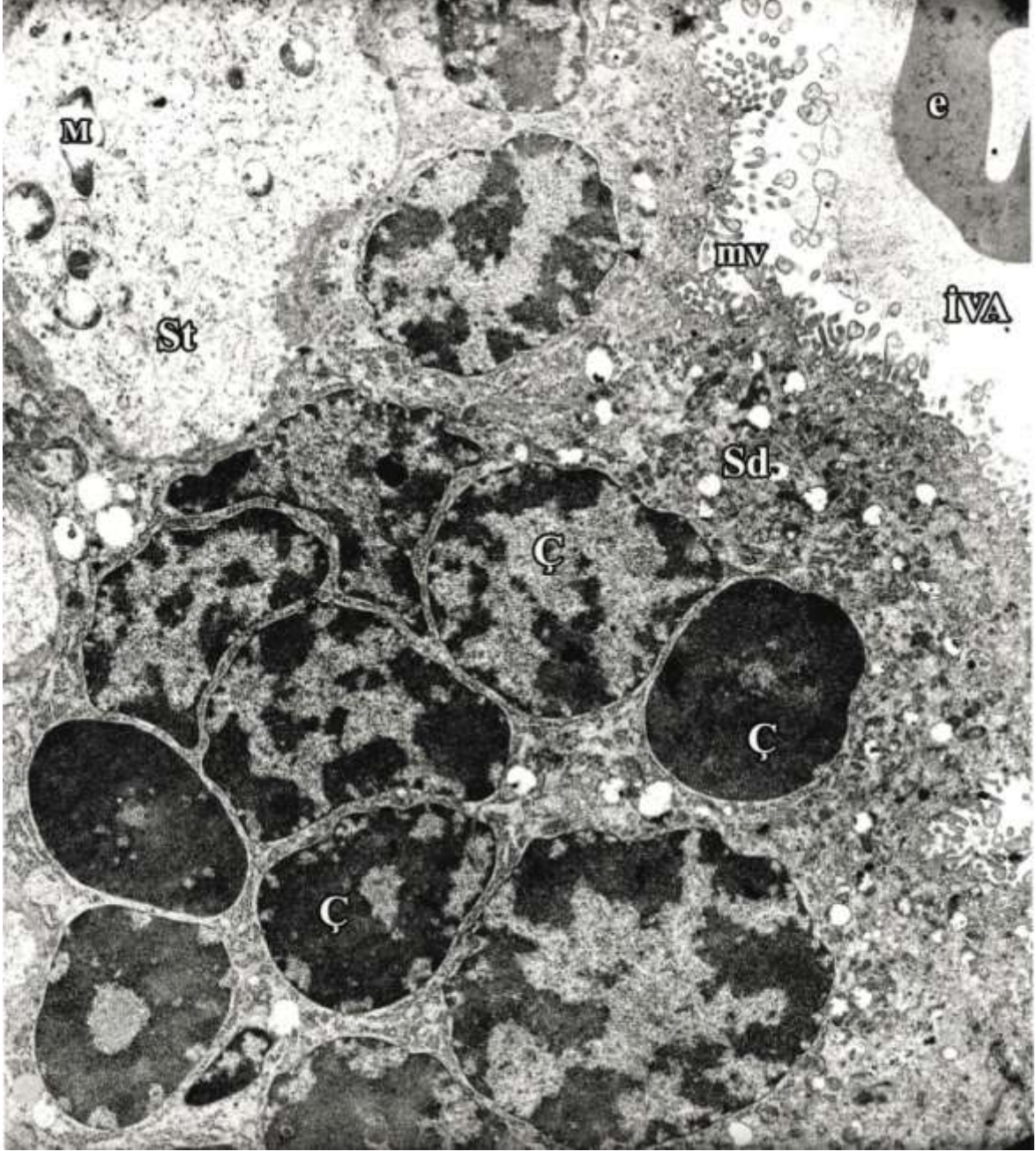
Şekil 66: Dallanan villus ve yüzen villusların izlendiği dondurulmuş kesit ışık mikroskop görüntüsü. Tüm villusların çevresinde özellikle de dallanan villusun (DV) çevresinde fibrin tip fibrinoid (F) varlığı izlenmektedir. Hem dallanan hem de yüzen villuslarda (YV) sinsityal düğüm (Sd) görülmektedir (Dondurulmuş kesit, Hematoksilen-Eozin, X 20).



Şekil 67: Şekil 66'ye benzer alandaki villus kesitlerinin orta büyütmadaki ışık mikroskop fotoğrafı. Çok sayıda yüzen villus (YV) kesiti, sinsityal düğüm (Sd) ve fibrinoid (F) varlığı izlenmektedir (Dondurulmuş kesit, HE, X 40).

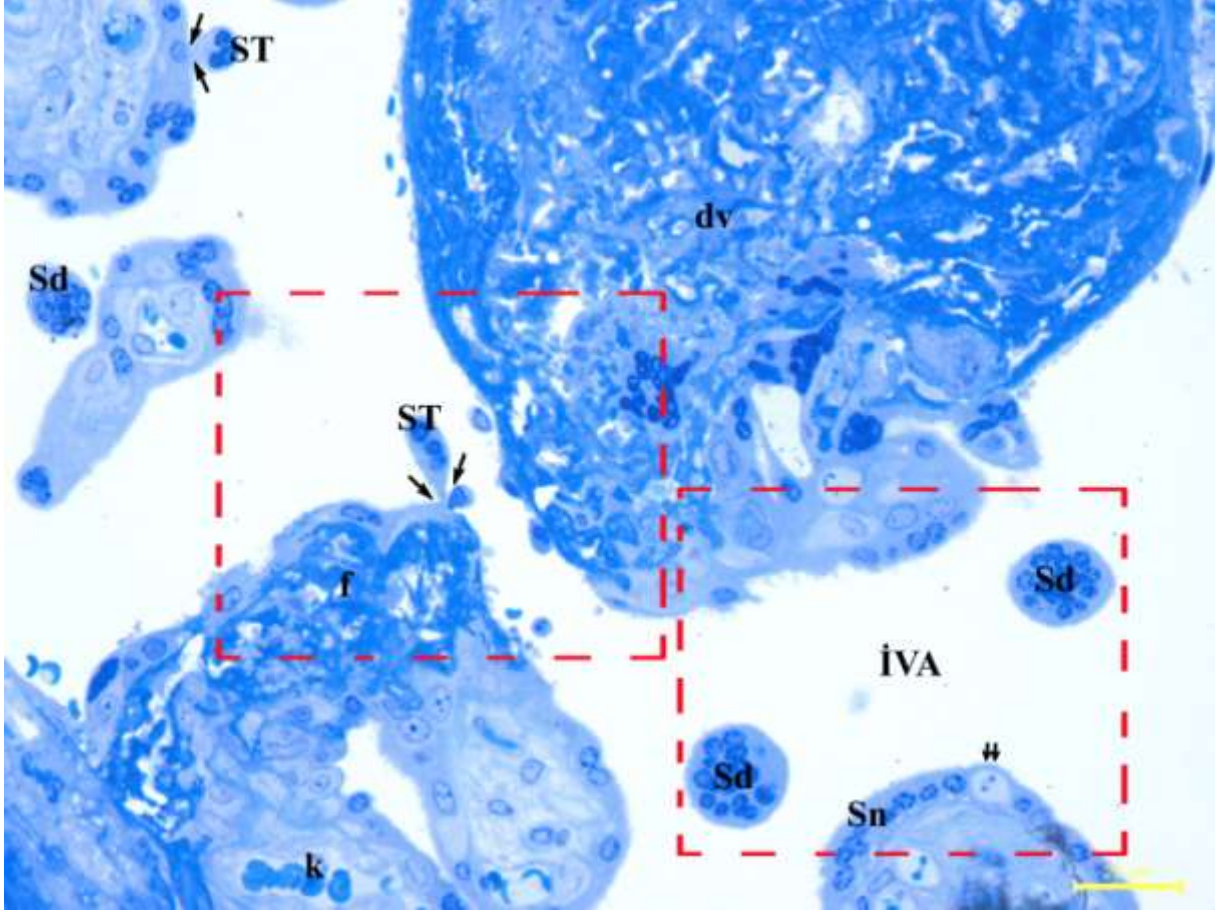


Şekil 68: Kök villus üzerindeki sinsityal düğümün elektron mikrografı. Sinsityal düğümdeki (Sd) çekirdeklerin (Ç) az granüler materyal, yoğun heterokromatin içerikli olduğu izlenmektedir. Çekirdeklerin çoğunlukla yuvarlak olmakla birlikte değişik biçimlerde olduğu görülmektedir. Sinsityal düğümün yüzeyindeki mikrovilluslarda (mv) silinme dikkati çekmektedir. İntervillöz aralıktaki (İVA) bir maternal eritrosit (e) sinsityal düğümüne temas eder biçimde görülmektedir. Sinsityal düğümün alt tarafında yerleşik sitotrofoblastlar (St) daha az elektron yoğun olarak izlenmektedir ve trofoblast bazal membranı (ok) olağan görünümündedir. Ancak sinsityotrofoblastın trofoblast bazal membranı ile temas ettiği alanlarda görülen bazal zar katlantılarının sinsityal düğümde azaldığı izlenmiştir (*). Kök villus stromasının (s) kollajenden (kl) zengin olduğu dikkati çekmektedir ve bu kollajeni sentezleyen trofoblast bazal membranına yakın yerleşimli aktif fibroblast (f) izlenmektedir. Sol üst tarafta olgunlaşmamış (gelişmekte olan) kapiller (k) ve oldukça dar lümeni (çift ok) dikkat çekmektedir. Sol alt tarafta kapiller bazal laminası (ok başı) ile birlikte kapiller endoteli (E) ve lümeni (L) görülmektedir (Uranyl asetat-Kurşun sitrat X 2156).

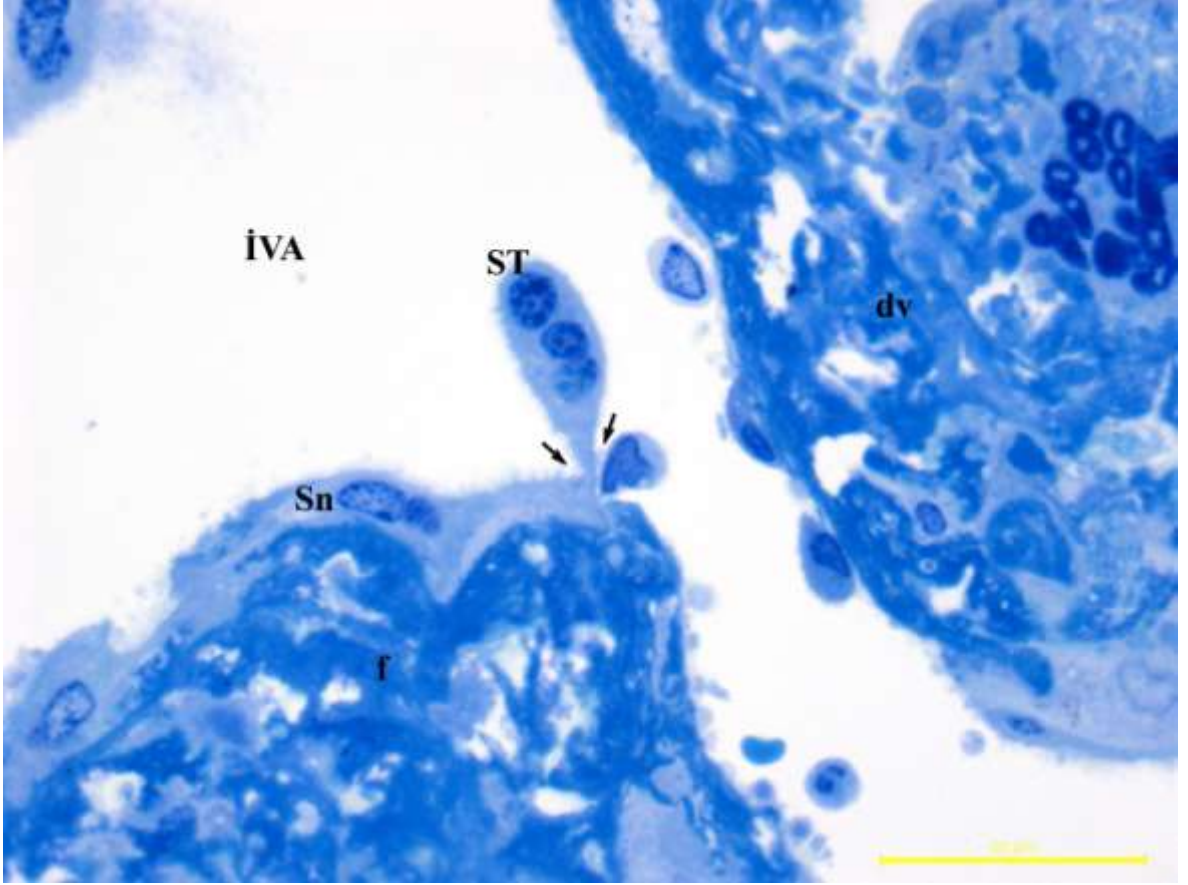


Şekil 69: Yüzen villus üzerindeki sinsityal düğümün elektron mikrografı. Sinsityal düğümdeki (Sd) farklı görünümdeki çekirdekler (Ç) yoğun heterokromatin içerikleriyle izlenmektedir. Sinsityal düğümün yüzeyindeki mikrovilluslar (mv) izlenmektedir. İntervillöz aralıkta (İVA) maternal eritrosit (e) görülmektedir. Sinsityal düğümün sol tarafında yerleşik sitotrofoblastın (St) sitoplazması daha az elektron yoğun olarak izlenmekte ve içinde dejenere mitokondriyonlar (M) dikkat çekmektedir. (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 3597).

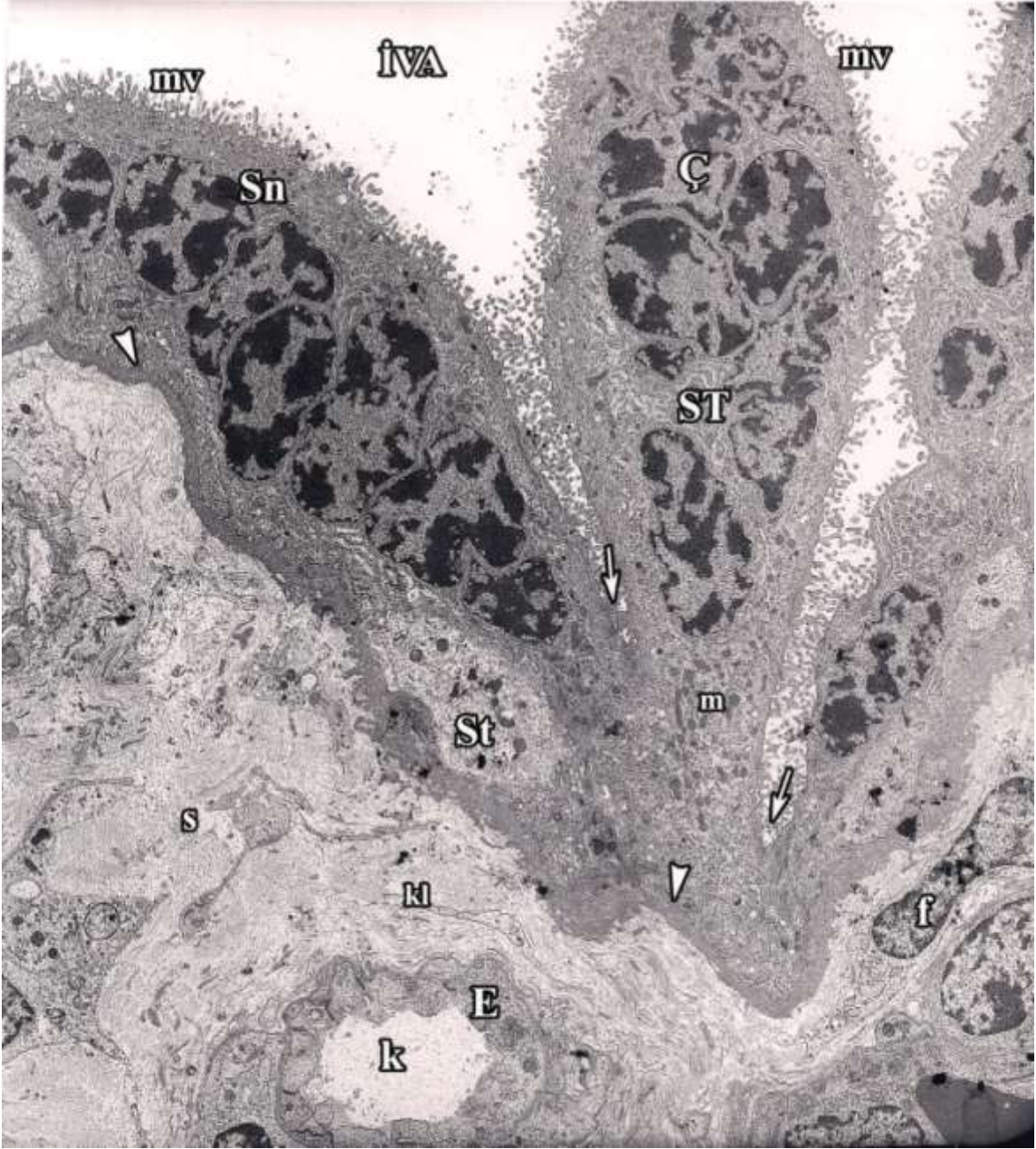
Toluidin mavisi ile boyanan yarı ince kesitlerde sağlıklı villusların arasında kısmen dejenere olmuş villuslar ve yüzen villuslardan intervillöz aralığa uzanan, ince saplı sinsityal tomurcuklar izlenmiştir. Sinsityal tomurcuğun uç kısmında sinsityotroblast çekirdeklerinin toplandığı ve sinsityotroblast hücre sitoplazmasının incelerek bir sap oluşturduğu izlenmiştir. Aynı alanların takip eden kesitlerinin elektron mikroskop incelemesinde sinsityal tomurcuklardaki çekirdeklerin aktif görünümde olduğu, sinsityal tomurcukların yüzeylerinin sinsityotroblast yüzeyinde olduğu gibi mikrovilluslarla kaplı olduğu ve villusa bağlandıkları ince sap bölgesinde yoğun mitokondriyon varlığı dikkati çekmiştir. Sinsityal tomurcukların sap kısımlarının da villus yüzeyindeki sinsityotroblast, sitotroblast gibi trofoblast bazal membranına oturduğu gözlenmiştir (Şekil 70, 71, 72). Kesit düzlemine bağlı olarak villuslarla bağlantıları görünmeyen ya da koparak ayrılmış bağımsız sinsityal düğümlere (Sd) ait kesitler de izlenmiştir. Bu bağımsız görünümdeki sinsityal düğümlerin elektron mikroskop incelemesinde çekirdeklerin genellikle yuvarlak, aktif görünümde oldukları, düğümün çevresinin sinsityotroblast mikrovilluslarıyla sarılı olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 73, 74).



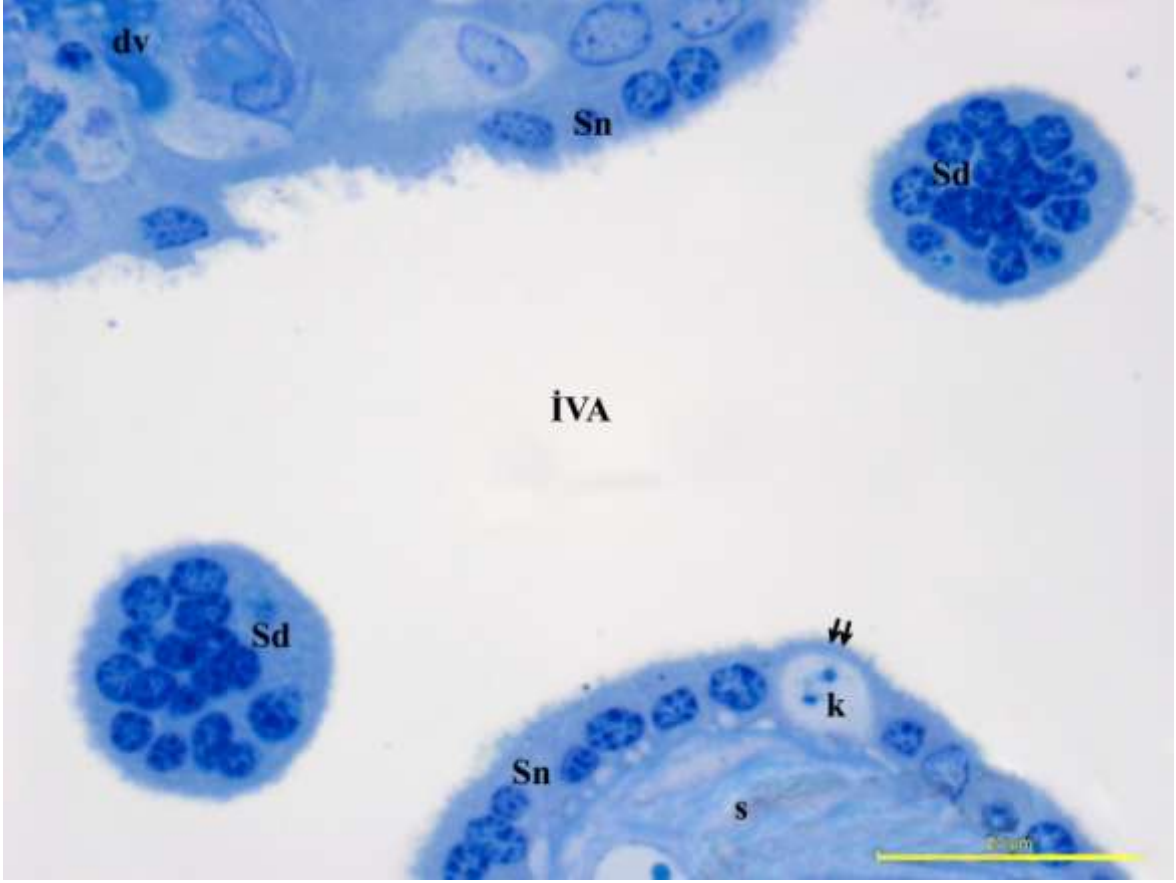
Şekil 70: Yarı ince kesit fotomikrografında dejenere dallanan villus (dv) ve kısmen dejenere olmuş yüzen villus alanları içeren plasenta bölümü görülmektedir. Yüzen villusların yüzeyinde ince saplı (ok) sinsityal tomurcukların (ST) varlığı dikkati çekmektedir. Kesit düzlemine bağlı olarak villuslarla bağlantıları görünmeyen üç bağımsız sinsityal düğüme (Sd) ait kesitler de izlenmektedir. Dejenere villusun yapısındaki fibrinin (f) matriks tip fibrinoid karakterde olduğu gözlenmektedir. Kısmen dejenere villusun bazı alanlarında hücrelerin, kapillerlerin (k) yapılarının olağan görünümde olduğu izlenmiştir. Kesitte sağ alttaki villusta kapillerin term villus görüntüsüne uygun olarak intervillöz aralığa (İVA) oldukça yakın yerleşimi ve sinsityotrofoblast sitoplazmasıyla birlikte vaskülosinsityal membran (çift ok) oluşturması dikkat çekmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi x40).



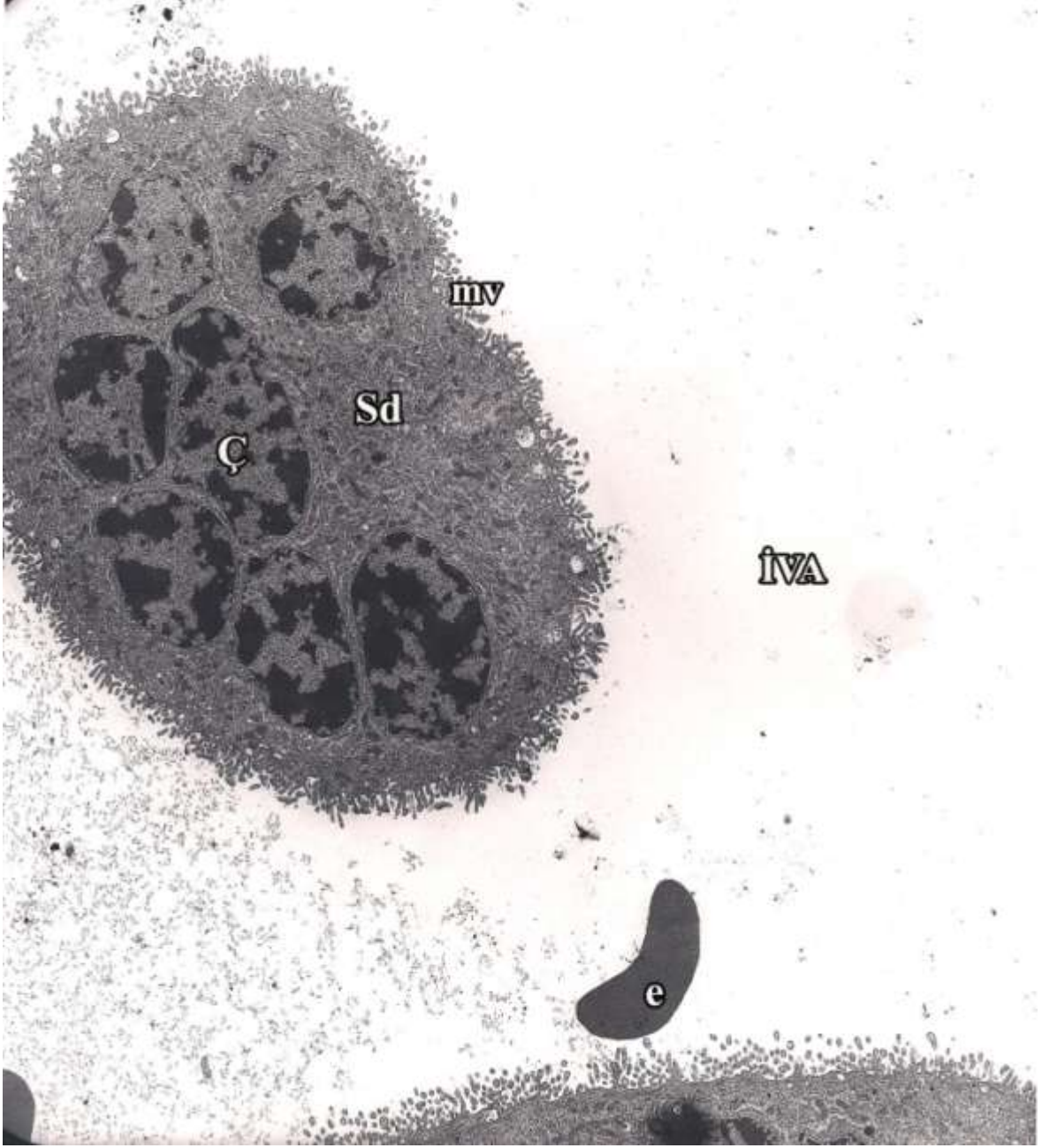
Şekil 71: Şekil 70’te sol tarafta işaretli alanın büyük büyütmesi. Kesitte dejenere villus (dv), fibrinoid (f), sinsityotroblast (Sn) ve sinsityal tomurcuk (ST) ayrıntılı olarak izlenmektedir. Sinsityal tomurcuğun yüzeyinin de sinsityotroblast yüzeyinde olduğu gibi mikrovillusla devamlı olduğu görülmektedir. Sinsityal tomurcuğun villusu örten sinsityotroblastın sitoplazmasının devamlılığı olan ince bir sapla (ok) villusa tutunduğu dikkat çekmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi x100).



Şekil 72: Şekil 70 ve 71'teki sinsityal tomurcuğun takip eden kesitlerinden birinin küçük büyütmedeki elektron mikrografi. Sinsityal tomurcuğun (ST) uç kısmında biriken sinsityal çekirdeklerin (Ç) şekillerinin farklı oldukları izlenmiştir. Sinsityal tomurcuğun yüzeyinin de sinsityotroblastta (Sn) olduğu gibi mikrovilluslarla (mv) kaplı olduğu görülmektedir. Villus yüzeyini örten sinsityotroblasttan intervillöz aralığa (İVA) uzanan bu tomurcuğun villusa bağlandığı ince sapını (ok) da sinsityotroblast sitoplazması oluşturmaktadır ve sap kısmında bol miktarda mitokondriyon (m) varlığı dikkati çekmektedir. Villusun olağan yapısal bileşenleri olan sinsityotroblast, sitotroblast (St), trofoblast bazal membranı (ok başı) ve villus stromasında (s) yer alan fibroblast (f), kapiller (k), kapiller endoteli (E) ve kollajen liflerin (kl) devamlılığını koruduğu gözlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X2156).



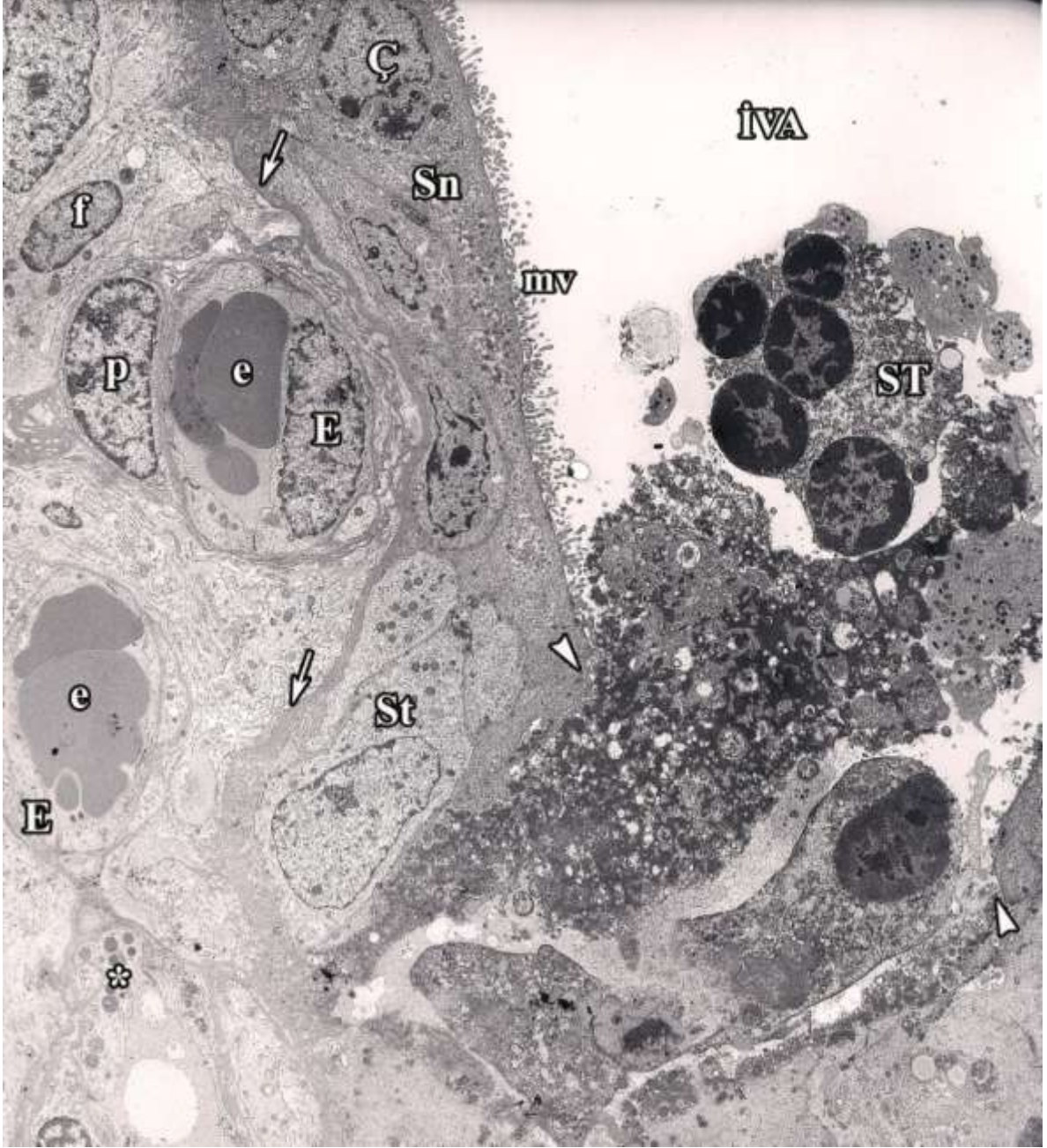
Şekil 73: Şekil 70'teki yarı ince kesitin sağ alt tarafındaki işaretli alanın büyük büyütmesinin ışık mikrosafı. İntervillöz aralıkta (İVA) villuslardan bağımsız görünen 2 adet sinsityal düğüm (Sd) izlenmektedir. Bunların sinsityal düğümlerin kesit düzlemine bağılı olarak villuslarla bağlantıları izlenemeyen ya da sapı iyice incelerek kopmuş maternal kandaki sinsityal tomurcuklar olabilecekleri düşünölmüştür. Sağ alttaki villusta sinsityotrofoblast (Sn) sitoplazmasının oldukça ince olduğu ve yüzeye yakın yerleşimli kapiller (k) endoteli ile birlikte vaskülosinsityal membranı (çift ok) oluşturdukları izlenmektedir. Kısaltmalar: s; stroma, dv; dejenere villusu göstermektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi x100).



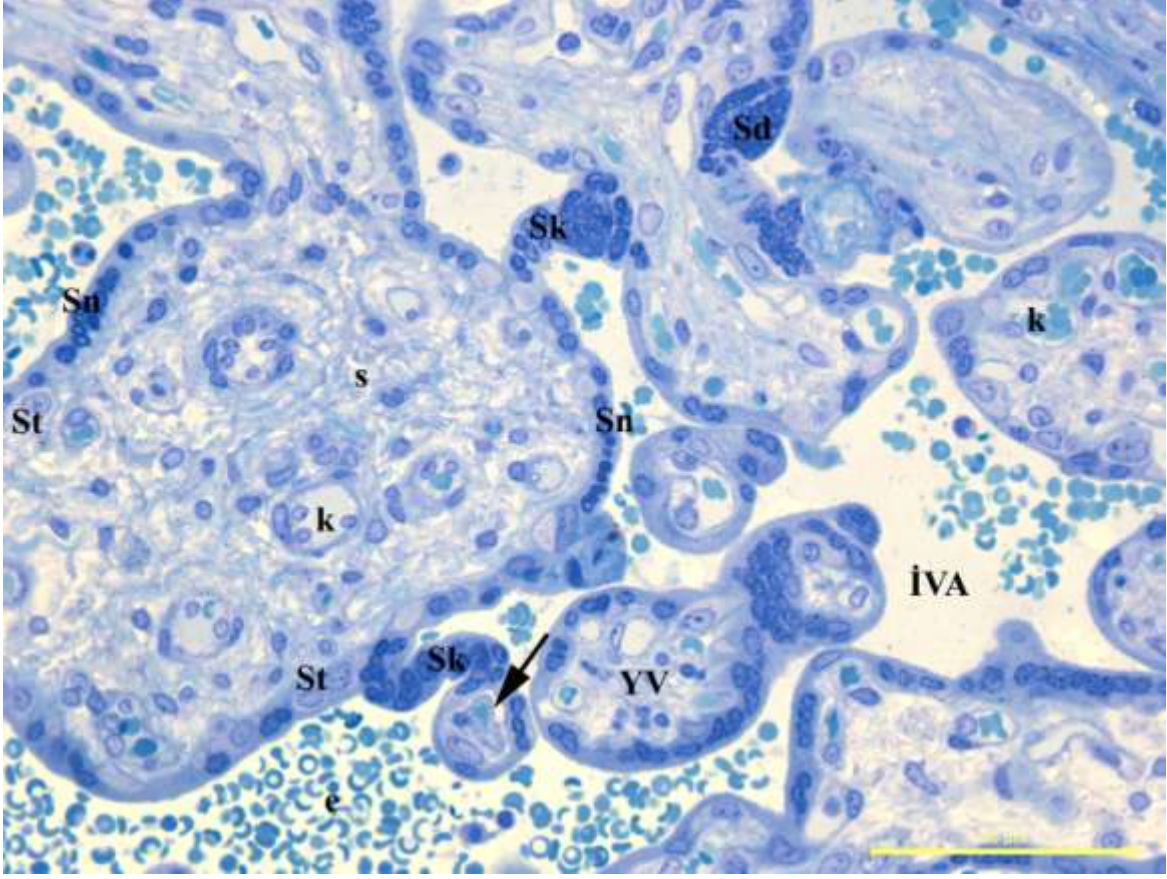
Şekil 74: Şekil 73'deki alanın küçük büyütme elektron mikrofrafı. Kesit düzlemine bağlı olarak villuslarla ilişkisi görünmeyen sinsityal düğümün (Sd) ayrıntılı incelemesinde çekirdek (Ç) yapılarının yuvarlak ve aktif görünümde olduğu, yüzeyinin sinsityotrofoblastın olağan özelliği olan mikrovilluslarla (mv) kaplı olduğu izlenmektedir. Intervillöz aralıkta (IVA) bir adet eritrosit (e) gözlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X2156).

Elektron mikroskopta yapılan incelemelerde bazı alanlarda villus yüzeyinden kopmak üzere olan sinsityal tomurcukların da buldukları görülmüştür. Olağan görünümdeki villus yüzeyinin devamında sinsityotrofoblast tabakasının keskin bir sınırla dejenere olduğu, kopmak üzere olan sinsityal tomurcuk alanı bittikten sonra yine keskin bir biçimde doğal görünümüne kavuştuğu izlenmiştir. Kopmak üzere olan tomurcukların bütünlüğünün bozulduğu, yüzeyindeki mikrovillus tabakasının tamamen ortadan kalktığı, yüzeyine trombositlerin yapıştığı, sağlıklı durumda sap kısmında yer alan yoğun mitokondriyonların da artık seçilemediği, aralarda dejenere organellere rastlandığı dikkati çekmiştir. Tüm bu yapının halen trofoblast bazal membranı üzerinde olduğu için villus stromasına herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Şekil 75).

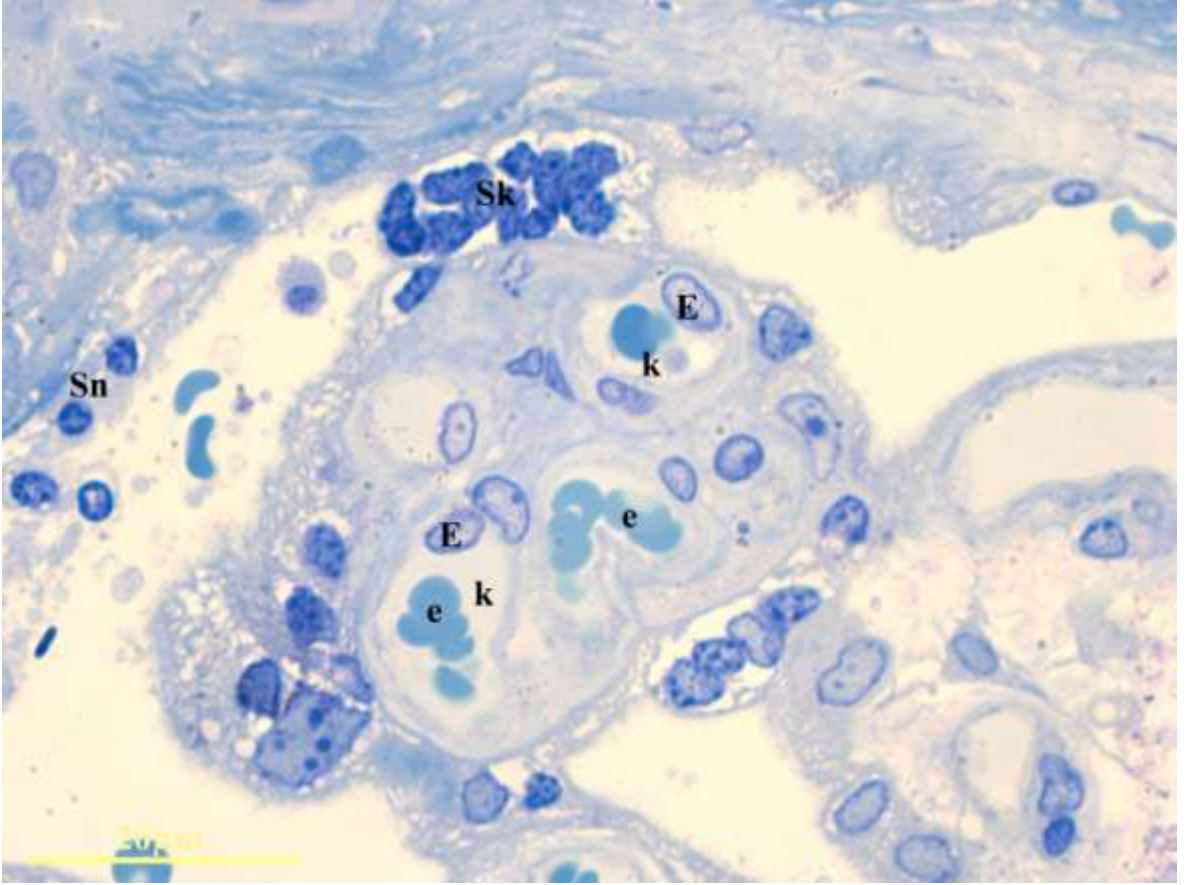
Yüzen villusların bol miktarda bulunduğu alanlar tarandığında bazı villusların sinsityal köprülerle birbirine bağlandıkları görülmüştür. Hatta bazı alanlarda geniş villus yüzeyinden uzanan köprünün uç kısmında içinde tek bir kapiller olan küçük, muhtemelen yeni gelişen villus kesitlerine rastlanmıştır. İncelemelerde sinsityal köprülerdeki çekirdeklerin sinsityotrofoblast çekirdekleriyle benzer şekilde sağlıklı görünümleri dikkati çekmiştir (Şekil 76, 77, 78).



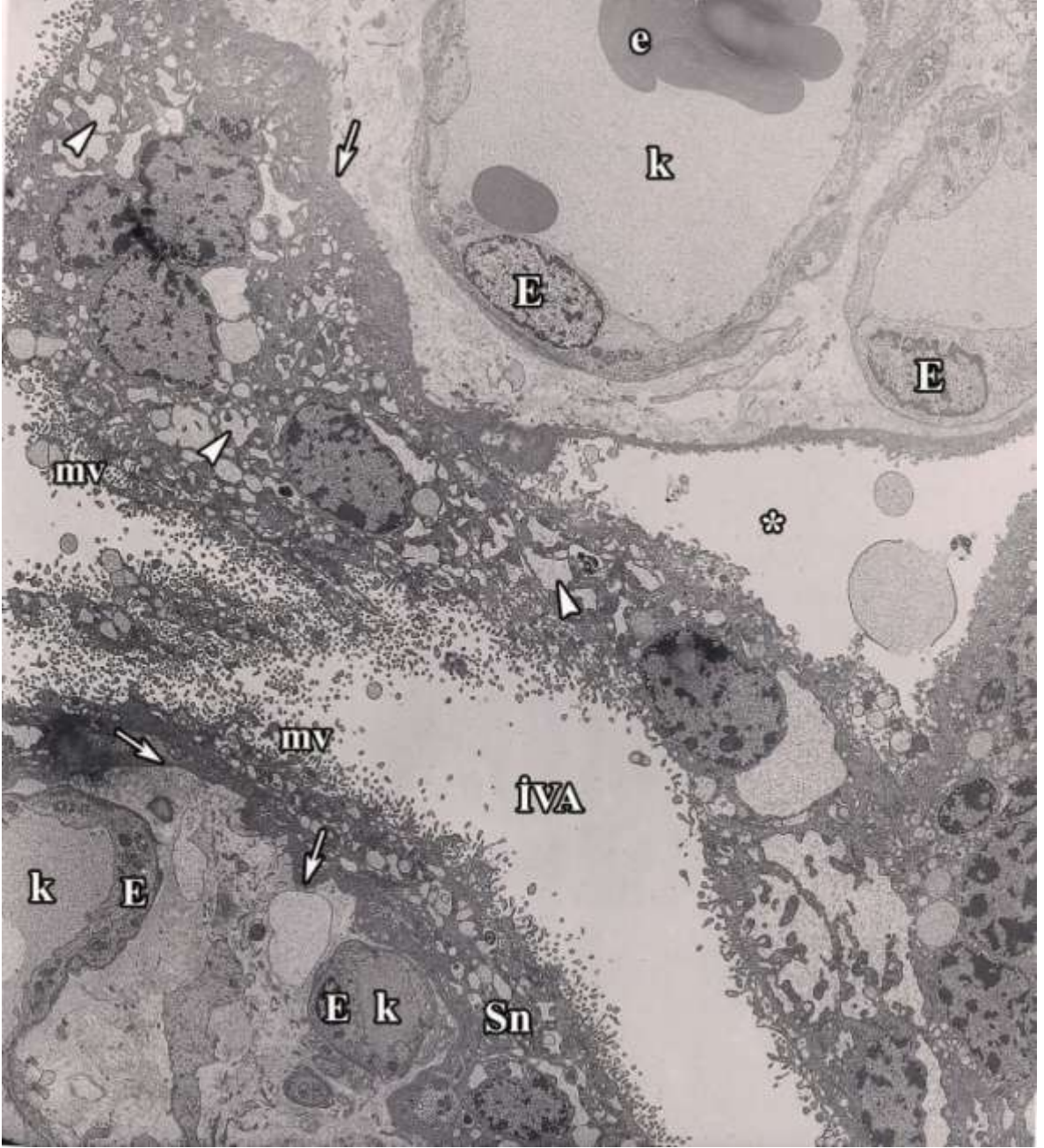
Şekil 75: Villus yüzeyinden kopmak üzere olan bir sinsityal tomurcuğun elektron mikrografi. Yüzeyi mikrovillusla (mv) kaplı olağan görünümündeki sinsityotrofoblastın (Sn) keskin bir sınırla dejenere olduğu (ok başı), kopmak üzere olan sinsityal tomurcuk alanı bittikten sonra yine keskin bir biçimde doğal görünümüne kavuştuğu izlenmektedir. Kopmak üzere olan tomurcuğun yan tarafındaki villus alanında sitotrofoblast (St), trofoblast bazal membranı (ok), stromadaki içinde eritrosit (e) olan kapillerler, endotel hücreleri (E), perisit (p), fibroblast (f) ve diğer stromal hücre uzantıları (*) seçilmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X1670).



Şekil 76: Villusların yarı ince kesitinde çok sayıda yüzen villus (YV), villusları saran sinsityotrofoblast (Sn), sinsityotrofoblastın altında seyreden görece az sayıda sitotrofoblast (St), villus stromasında (s) kapillerler (k), stromal lifler ve hücreler izlenmektedir. Ayrıca villusun yüzeyinden intervillöz aralığa (İVA) doğru çıkıntı yapan sinsityal düğüm (Sd) iki adet villusları birbirine bağlayan sinsityal köprü (Sk) seçilmektedir. Alttaki sinsityal köprünün uç kısmında içinde 1 adet kapiller, 1 adet sitotrofoblast bulunan dışı sinsityotrofoblastla kaplı küçük yeni gelişen bir villus yapısı (ok) da izlenmektedir. Intervillöz aralıkta çok sayıda eritrositin (e) de bulunduğu seçilmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi x40).



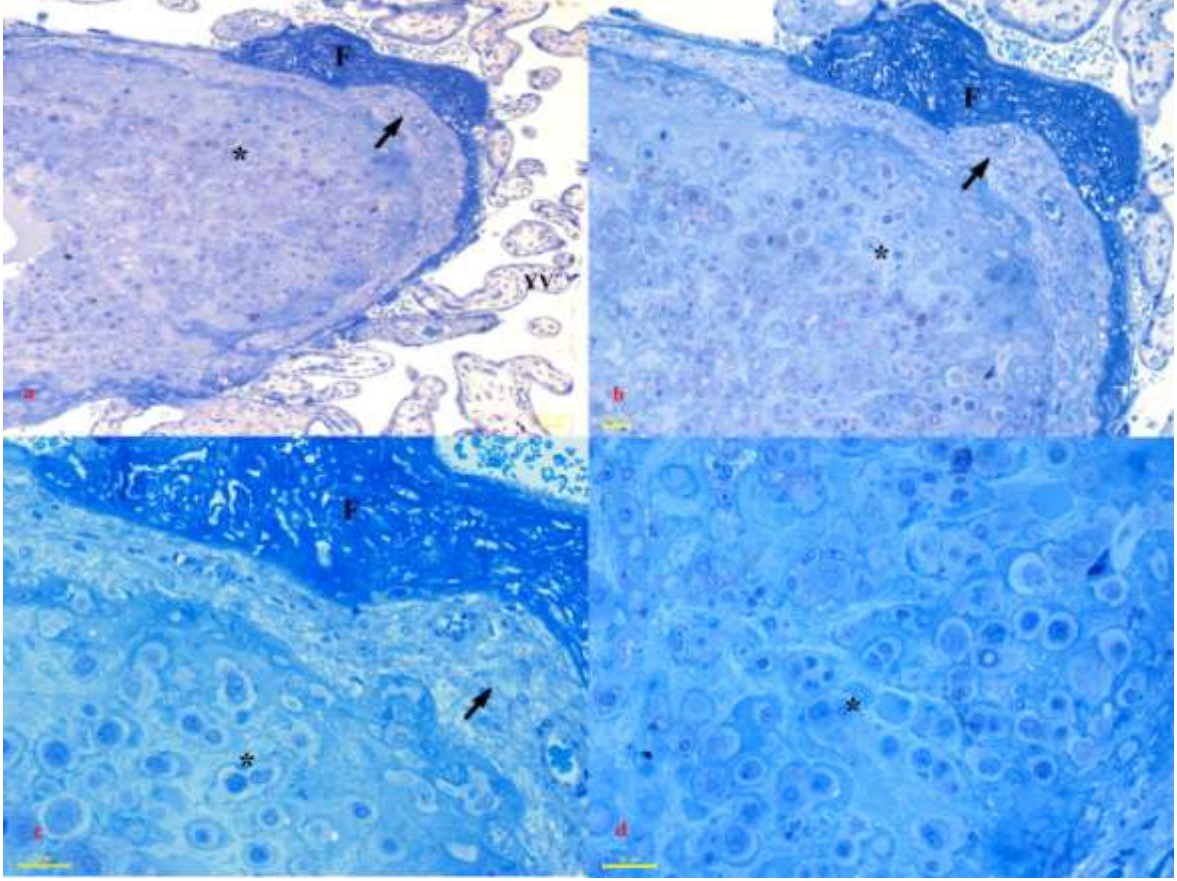
Şekil 77: Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzünün yarı ince kesitinin ışık mikroskop fotoğrafı. Desiduanın yüzeyini kaplayan sinsityotroblastın (Sn) çekirdeklerinin bir alanda toplanarak sinsityal köprü (Sk) oluşturdukları ve villusu desiduya bağladıkları izlenmektedir. Sinsityotroblastın ve dolayısıyla sinsityal köprüdeki hücre sitoplazmasının vakuollü görünümü dikkati çekmektedir. Villus stromasında çok sayıda kapiller (k) izlenmektedir. Kapiller endotel (E) ve lümendeki eritrositler (e) de ayırt edilmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi x100).



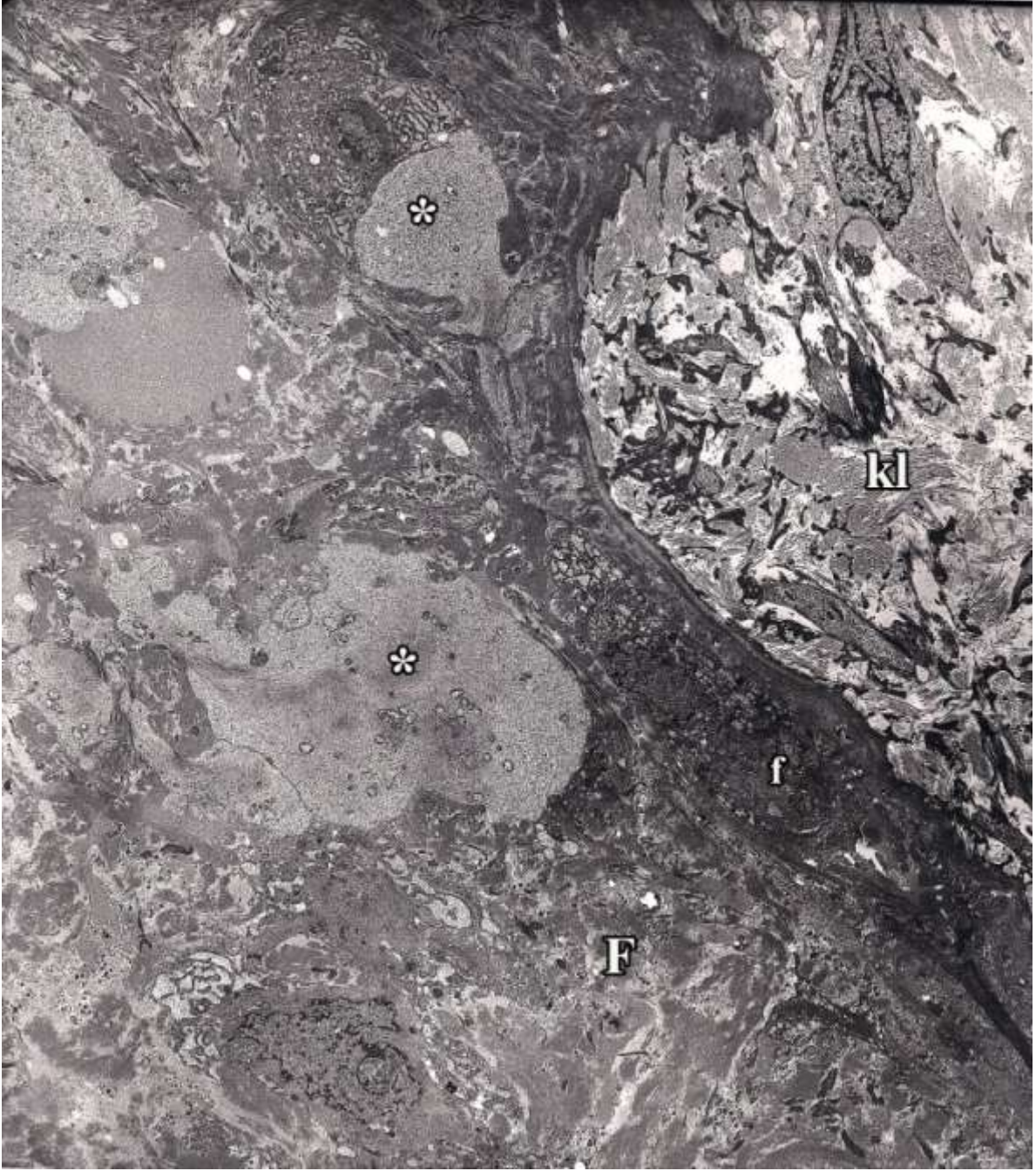
Şekil 78: Şekil 77'deki alanın takip eden kesitlerinden birinin elektron mikrosafı. Resimde alt ve üst kısımda birer adet villus kesiti ve bir ucuyla üstteki villusa tutunan sinsityal köprü izlenmektedir. Villusların stromasındaki kapillerler (k), endotel hücreleri (E), lümendeki eritrositler (e), alttaki villusun sinsityotrofoblast (Sn) örtüsü, altında seyreden trofoblast bazal membranı (ok) ve intervillöz aralığa (IVA) uzanan, mikrovilluslar seçilmektedir. Villus yüzeyinde seyreden sinsityotrofoblastta olduğu gibi sinsityal köprünün yüzeyinde mikrovilluslar (mv), sitoplazmasında ise çok sayıda vakuoller (ok başı) izlenmektedir. Üstteki villusta sinsityal köprünün villusa tutunduğu alanda düzenli trofoblast bazal membranı izlenirken, membranda ani bir kesilme olduğu ve sinsityal köprünün villus yüzeyinden ayrıldığı (*) dikkati çekmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 1670).

İncelemelerimiz sırasında bazı alanlarda dejenere villusların bulunduğu dikkati çekmiştir. Dejenere villusların kenarlarını fibrin tip fibrinoidin çevrelediği ve villus stromasının merkezinde çok sayıda trofoblastın bulunduğu izlenmiştir. Fibrinin alt tarafında trofoblastik merkezin çevresinde ince bir embriyonik mezenkim dokusunun tabaka halinde seyrettiği görülmüştür (Şekil 79). Dejenere villus alanlarının elektron mikroskop incelemesinde yoğun fibrinoid tabakası içinde prenekrotik değişiklikler gösteren fibroblastlar, yakın komşuluğunda ise merkezdeki trofoblastların sitoplazmik uzantıları ve kollajen lif demetleri izlenmiştir (Şekil 80). Villus gövdesindeki fibrinoidin içinde; dejenere hücre parçaları, villus merkezindeki trofoblastik hücrelerin uzantıları, bu hücreleri çevreleyen homojen amorf madde ve bölgesel dejenere kollajen liflerin yer aldığı görülmüştür. Fibrinoidin intervillöz aralığa bakan yüzünde sinsityotrofoblast örtüsünün kayboduğu dikkati çekmiştir (Şekil 81). Fibrinoidle villus stroması arasında ışık mikroskopta da belirgin olan yoğun kollajen lif demetleri ve embriyonik mezenkimden oluşan tabaka elektron mikroskopta incelenmiş ve değişik yapısal özellikler sergileyen hücreler ve hücre uzantıları arasında yoğun kollajen lif demetleri dikkati çekmiştir. Bu kollajen liflerin fibrinoide yakın olan alanlarda dejenerasyona uğradıkları da izlenmiştir (Şekil 82). Dejenere villus stromasında yer alan fibrinoid bölgesine de uzanan orta derecede elektron yoğun, homojen amorf madde ile çevrili, organelden zengin, az sayıda düzensiz mikrovillus içeren, soluk hücreler dikkati çekmiştir. Hücrelerin perinükleer alanları granüllü endoplazma retikulumundan zengin ve koyu görünürken, periferik sitoplazmaları ise daha soluk olarak izlenmiştir. Hücreler arası alanda çok sayıda dejenere, küçük hücre parçacıkları olduğu görülmüştür (Şekil 83). Bu hücrelerin büyük büyütmede ayrıntılı incelemesinde hücre yüzeyinde tomurcukların bulunduğu, hücreler arasında çok sayıda katlantıların yer aldığı ve bu katlantıların birbirlerine desmozomlarla tutundukları izlenmiştir (Şekil 84). Farklı alanlardaki fibrin içindeki hücrelerin ayrıntılı yapısı incelendiğinde hücrelerin homojen amorf materyal içine gömülü oldukları, çekirdekleri düzgün şekilli iken sitoplazmalarının uzantılara sahip oldukları, orta elektron yoğunluktaki hücrelerin mitokondriyon ve granüllü endoplazma retikulumundan zengin oldukları ve bu organellerin özellikle hücrelerin periferine yerleşme eğiliminde oldukları izlenmiştir (Şekil 85, 86). Başka alanlarda fibrinoid ve komşuluğundaki sinsityotrofoblast incelendiğinde sinsityotrofoblastın sitoplazmasının vakuoler görünümde granüllü endoplazma retikulumu sisternalarına sahip olduğu, trofoblast bazal membranının bazı alanlarda varlığını korurken, bazı alanlarda yapısının bozulduğu gözlenmiştir (Şekil 87). Sinsityotrofoblastın dejenere

olduğu alanlarda fibrinoidin yapısına katıldığı, villus stromasının ise olağan görünümünde olduğu izlenmiştir (Şekil 88).



Şekil 79 a-b-c-d: Bir kenarında fibrin tip fibrinoid bulunan dejenere villusun ışık mikroskop fotoğrafı. Etrafında çok sayıda yüzen villusun (YV) yer aldığı, fibrinoidin (F) çevrelediği kök villus oblik kesitinde villus stromasının merkezinde farklı büyüklüklerde çok sayıda trofoblast (*) bulunduğu izlenmektedir. Merkezdeki trofoblastların etrafında ise embriyonik mezenkim dokusu (ok) görülmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi, sırasıyla X 10-20-40-40).



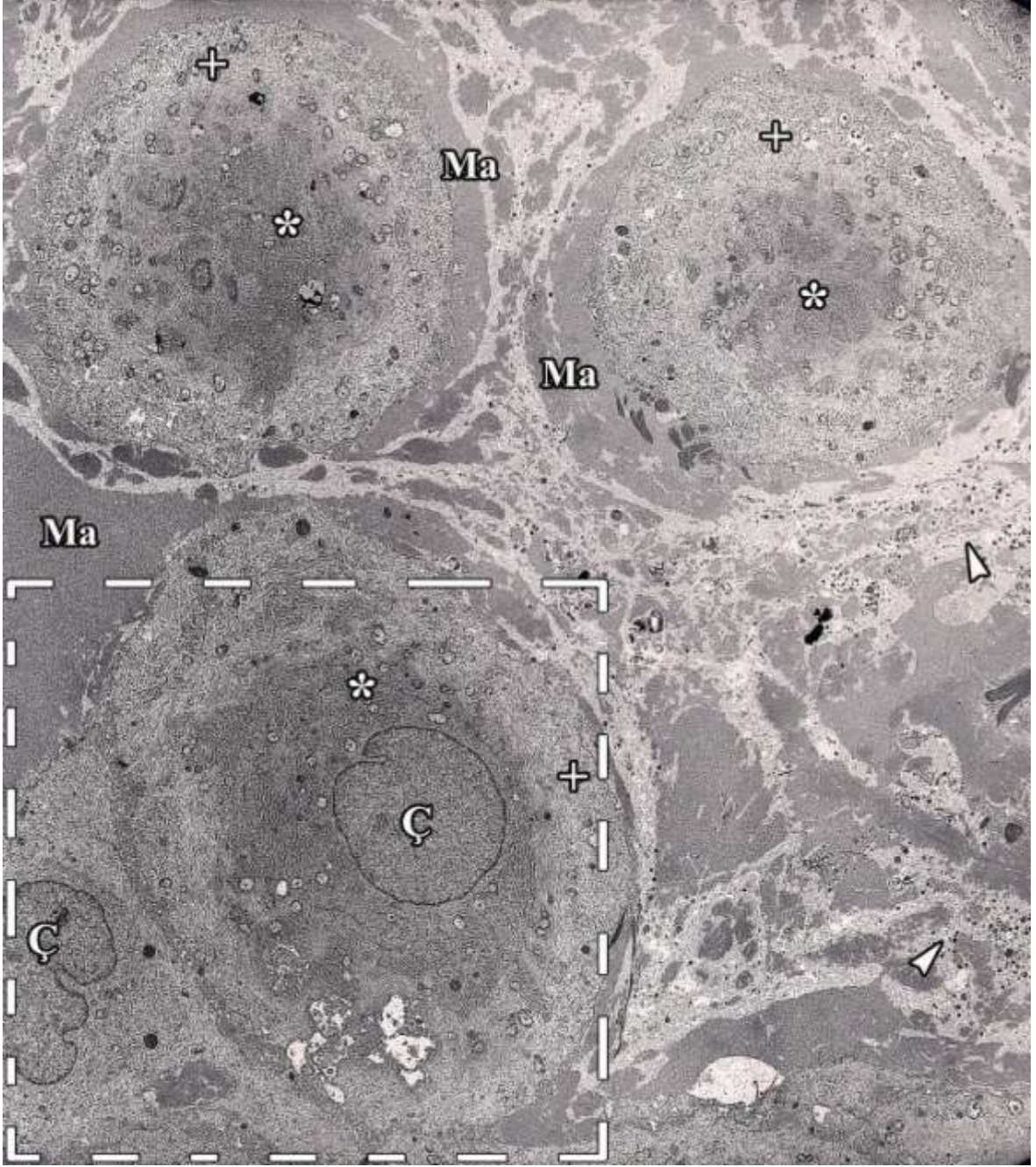
Şekil 80: Şekil 79'daki fibrinoidin küçük büyütmede elektron mikrografı. Yaygın fibrinoid (F) içinde prenekrotik değişiklikler gösteren fibroblast (f) ve yakın komşuluğunda yoğun kollajen lif demetleri (kl) ve trofoblast hücre uzantıları (*) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 1293).



Şekil 81: Villus gövdesindeki fibrinoidin elektron mikrografı. Fibrinoidin (F) içinde dejenere hücre parçaları (ok başı), trofoblastik hücrelerin uzantıları (*), homojen amorf madde (çift ok) ve bölgesel dejenere kollajen lifler (+) yer almaktadır. Fibrinoidin intervillöz aralığa bakan yüzünde (ok) sinsityotroblast örtüsünün bulunmadığı dikkati çekmektedir. Kısaltmalar Sn: Sinsityotroblast, k:kapiller, E: endotel, mv: mikrovillus, e: eritrosit, kl:kollajen lif (Uranyl asetat-Kurşun sitrat X 1670).



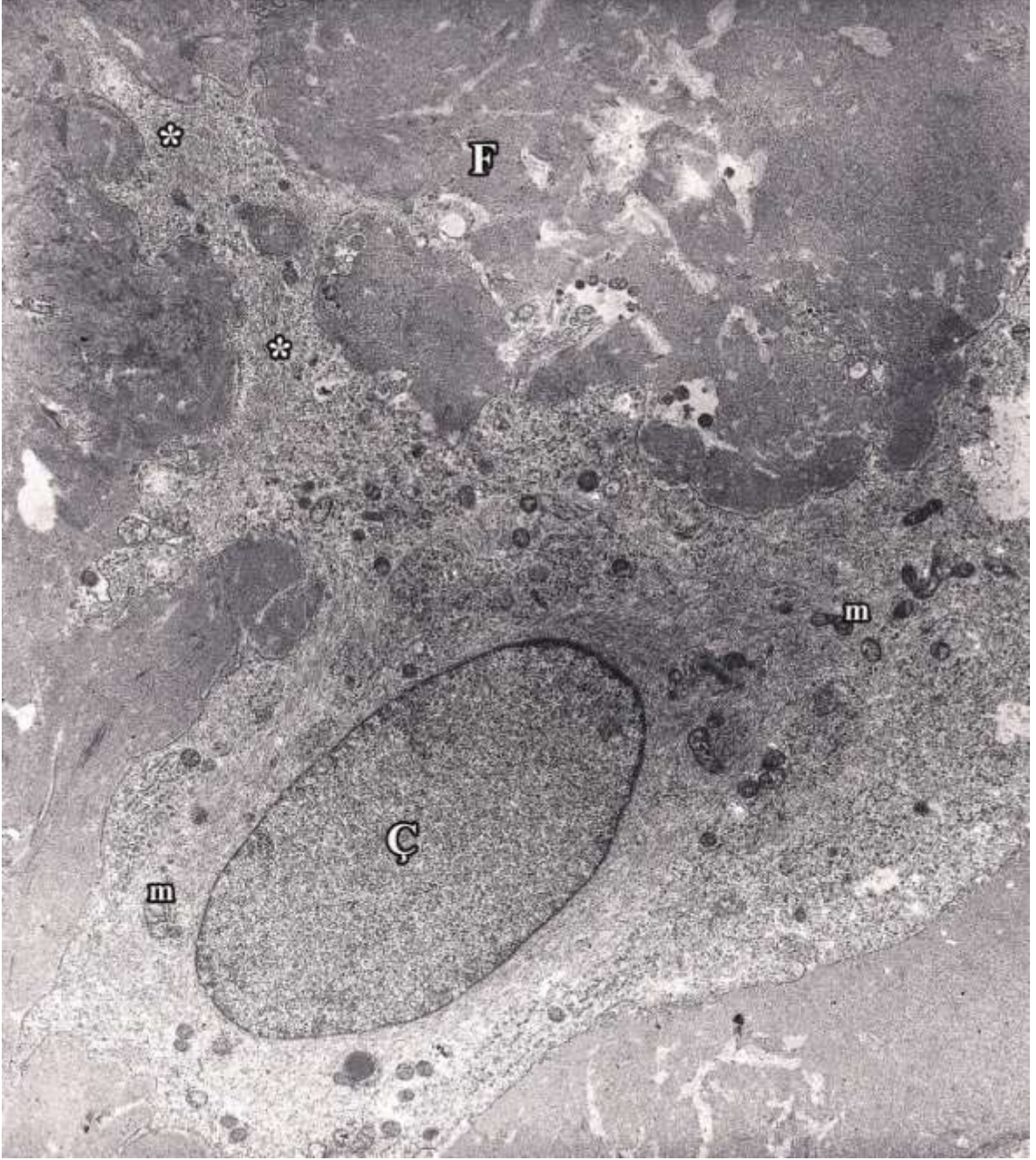
Şekil 82: Şekil 81'deki fibrinoidin sağ tarafında kalan kollajen lifler ve embriyonik mezenkimden oluşan tabakanın elektron mikrografı. Her yöne seyreden kollajen lif (kl) demetleri arasında yerleşik bir alanda çekirdeğin (Ç) de izlendiği hücre uzantıları (*) dikkati çekmektedir. Kollajen liflerin sol tarafta fibrinoidin (F) yapısına katıldıkları, yapılarındaki çizgilenmenin (+) izlendiği ve bazı kollajen liflerin de dejenere olduğu gözlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2784).



Şekil 83: Dejenere villus içindeki trofoblast benzeri hücrelerin elektron mikrografı. Soluk görümlü trofoblast benzeri hücrelerin çekirdeğe (Ç) yakın, perinükleer bölümleri organelden özellikle granüllü endoplazma retikulumundan zengin ve koyu (*) görünümde iken, hücrenin periferal kısımlarının daha soluk (+) görünümde oldukları dikkati çekmektedir. Hücrelerin etrafının, hücrelerarası alanı da dolduran homojen amorf matriksle (Ma) çevrili olduğu izlenmektedir. Ayrıca hücreler arası alanda çok sayıda dejenere, küçük hücresel fragmanlar (ok başı) dikkati çekmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 1670).



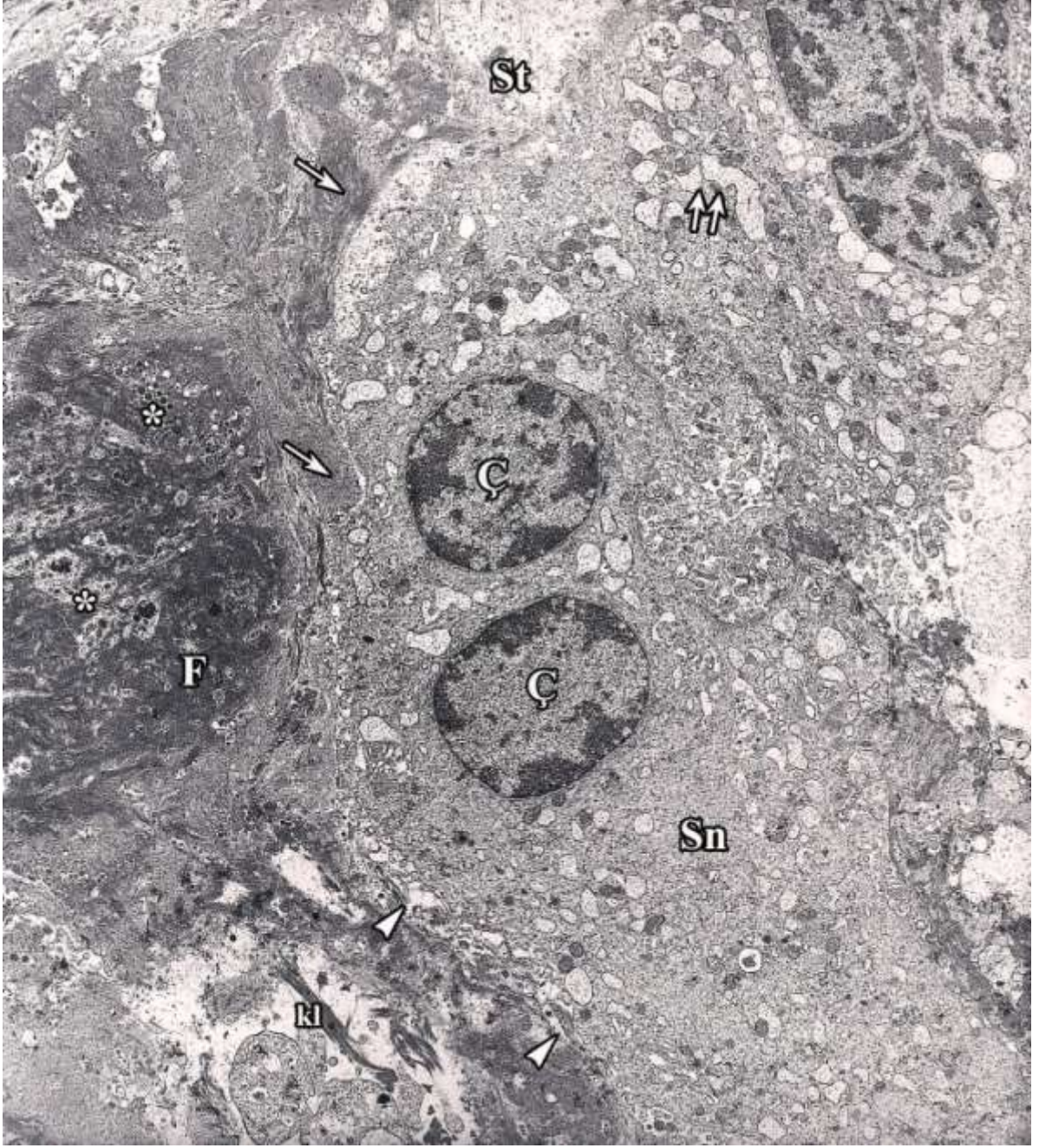
Şekil 84: Şekil 83'deki işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografı. Fibrinoid içindeki iri hücrelerin ayrıntılı yapısı izlenmektedir. Hücrenin çekirdeğe yakın alanlarının granüllü endoplazma retikulumundan zengin olduğu ve daha koyu (*) izlendiği buna karşın periferal kısımların daha az organel içeriği nedeniyle elektron lüsent (+) görüldükleri izlenmektedir. Hücre yüzeyinde etrafındaki matrikse (Ma) uzanan tomurcukların (ok başı) bulunduğu, hücreler arasında çok sayıda katlantıların (ok) yer aldığı ve bu katlantıların birbirlerine desmozomlarla (çift ok) tutundukları izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2784).



Şekil 85: Fibrin (F) içindeki iri, uzantılı filamandan zengin hücrenin elektron mikrografı. Hücrenin orta elektron yoğunlukta olduğu, çekirdeğinin (Ç) düzgün sınırlı olduğu buna karşın sitoplazmasının çok sayıda uzantıya sahip olduğu (*), hücrenin özellikle periferel kısımlarının çok sayıda farklı şekillerde mitokondriyon (m), granüllü endoplazma retikulumuna sahip olduğu izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 3597).



Şekil 86: Fibrin içindeki iri, uzantılı organelden zengin hücrenin elektron mikrografı. Fibrin içindeki homojen amorf madde içine gömülü olan başka bir hücrede çekirdeğin (Ç) yine düzgün şekilli olduğu, orta elektron yoğunluktaki hücrenin sitoplazmasının organelden çok yoğun olduğu ve sitoplazmik uzantılarının (*) varlığı dikkati çekmektedir. Hücrenin sitoplazmasında çok sayıda farklı şekillerde, kristaları seçilen mitokondriyonlar (m) ve özellikle perifere yerleşmiş yoğun granüllü endoplazma retikulumu (ok) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 3597).

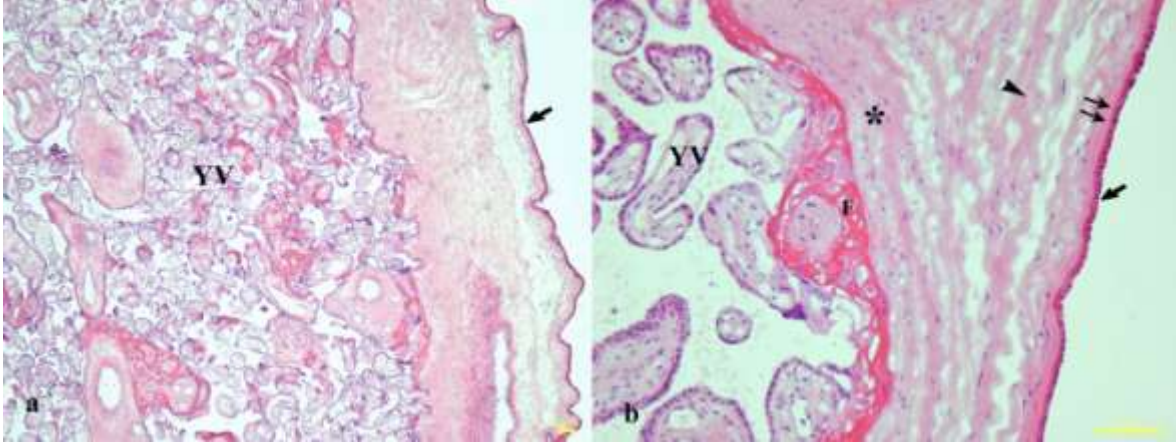


Şekil 87: Fibrinoid ve üzerindeki sinsityotrofoblast elektron mikrografi. Sinsityotrofoblastın (Sn) çekirdekleri (Ç) olağan görünümünde izlenirken sitoplazmasının vakuoler görünümde granüllü endoplazma retikulumu sisternalarına (çift ok) sahip oldukları görülmektedir. Üst tarafta sitotrofoblast (St) uzantısı seçilmektedir. Trofoblast bazal membranı (ok) üst tarafta varlığını korurken, alt tarafta yapısının bozulduğu (ok başı) ve bu alanda sinsityotrofoblastın fibrinoide komşu olduğu izlenmektedir. Fibrinoid (F) içinde dejenere hücre artıkları (*) ve alt tarafta kollajen lifler (kl) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 2784).

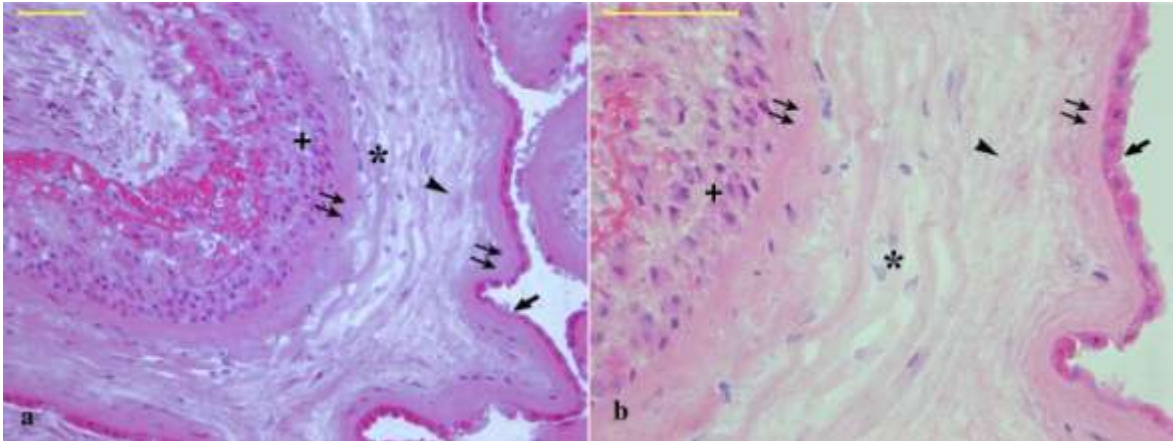


Şekil 88: Dejenere görünümde sinsityotrofoblasta ait elektron mikrograf. Sol üst tarafta villus stromasında olağan görünümünde kapiller endoteli (E), kapiller bazal laminası (ok başı), perisit (p), fibroblast, trofoblast bazal laminası (ok), sitotrofoblast (St) izlenirken bu alanda geniş bir fibrinoid (F) tabakası başlamaktadır. Fibrinoidin üst tarafında yer alan sinsityotrofoblastın (Sn) bir kısmının devamlılığını sürdürdüğü, yüzeyinde mikrovillusların (mv) yer aldığı, bir kısmının ise dejenerasyona uğradığı izlenmektedir. Fibrinoidin içinde hücre artıkları ve bir adet nötrofil (*) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 1670).

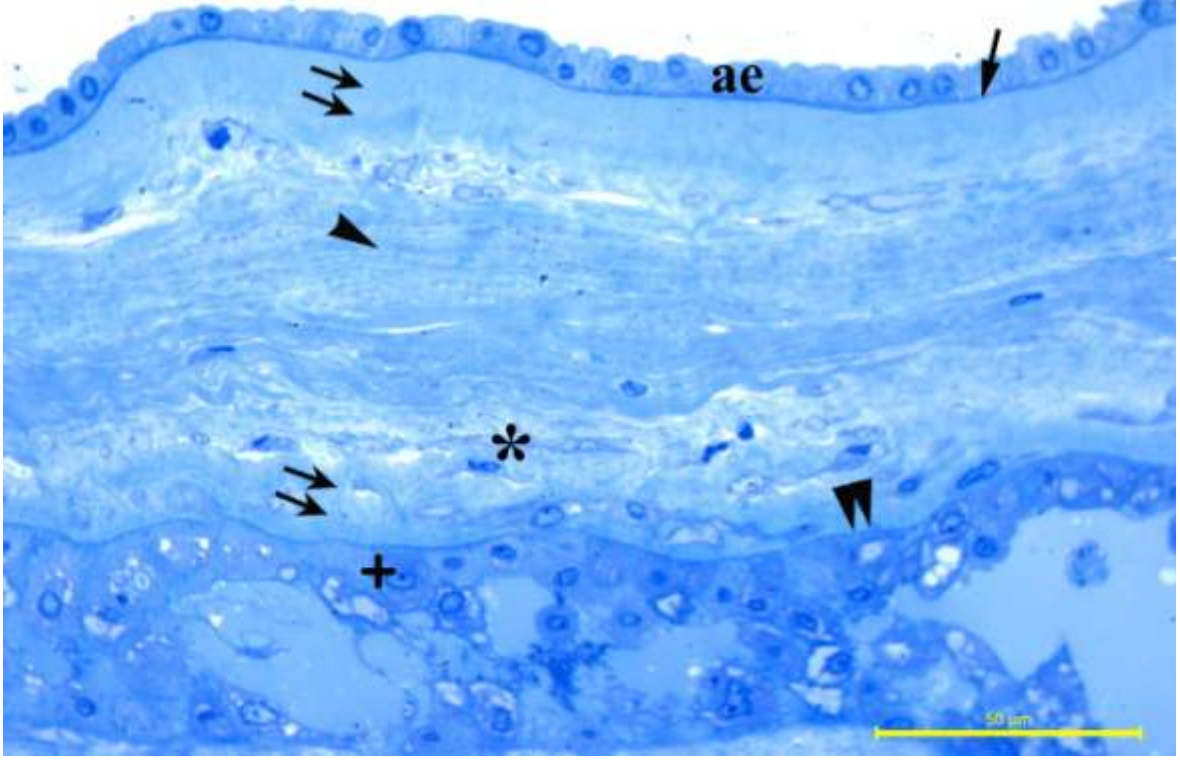
Koryon plağının ışık mikroskop incelemelerinde farklı özellikler gösteren tabakalar olduğu saptanmıştır. Bunlar; tek katlı kübik amniyon epiteli, epitelin altında homojen görünümde stromal bir tabaka, liflerin yoğunlukta olduğu tabaka, lifler ve arasındaki hücre çekirdeklerinin seçildiği tabakalardır. Bu tabakalardan sonra villus ağacı başlamaktadır (Şekil 89). Koryon plağının yapısı bu şekilde iken koryon plağının devamında yer alan, fetusu çevreleyen amniyokoryonik zarın yapısında bazı farklılıklar dikkati çekmiştir. Koryon plağındaki amniyon epiteli, homojen tabaka, liften zengin tabaka, liflerin arasında hücre çekirdeklerinin de seçildiği tabakalara ek olarak epitelin altındaki homojen stromal tabakaya benzer bir tabaka ve trofoblastların bulunduğu tabakalar yer almaktadır (Şekil 90). Rulo şeklinde hazırlanarak kesitleri alınan amniyokoryonik membranın yarı ince kesitlerinin incelenmesiyle tarif edilen tabakalara ek olarak amniyon epitelinin bazal laminası ve trofoblast bazal laminası da seçilmiştir (Şekil 91). Işık mikroskopta incelenen amniyokoryonik membranın aynı alanları elektron mikroskopta da incelenmiştir. Amniyon epitelini oluşturan hücrelerin tek katlı kübik yapısı burada da gözlenmiş olup, hücre apikal yüzeyinde düzensiz kısa mikrovillusların bulunduğu, çekirdeklerinin ökromatinden zengin ve düzgün şekilli olduğu, sitoplazmalarının organelden zengin olduğu, mitokondriyonlarının sinsityotrofoblasttakine benzer şekilde değişik çaplarda veziküler kristal ve elektron yoğun oldukları gözlenmiştir. Çoğu mitokondriyonda şişme ve kristalizis karakterize dejenerasyonların bulunduğu dikkati çekmiştir. Sitoplazmalarında az sayıda lipid damlacığının da varlığı gözlenmiştir. Hücrelerin yan yüzlerinde ve bazalinde sinsityotrofoblastta olduğu gibi çok sayıda katlantıların bulunduğu, bazaldeki katlantıların arasına epitel bazal laminasının da girintiler yaptığı gözlenmiştir. Yan yüz hücre katlantılarının aralarında da desmozomların varlığı belirlenmiştir. Işık mikroskopta epitelin altında homojen stromal tabaka olarak gözlenen yapının yoğun granüler materyal içerdiği ve arada fibril demetlerinin yer aldığı izlenmiştir (Şekil 92). Işık mikroskopta liften zengin stromal tabaka olarak izlenen bölümlerin elektron mikroskopta yoğun kollajen liflerle dolu olduğu saptanmıştır. Trofoblast bazal membranı ve membrana oturan farklı ince yapı özellikleri sergileyen hücreler dikkati çekmiştir. Trofoblast bazal membranına komşu yerleşimdeki homojen tabakanın da yoğun kollajen lif demetleri içerdiği görülmüştür. Bu hücrelerin yüzeylerinin mikrovilluslarla kaplı olduğu, hücre bazalinde katlantılar olduğu ve bazal membranın bu katlantıların içine doğru ilerlediği, hücrelerin yan yüzlerindeki desmozomlarla birbirlerine tutundukları izlenmiştir. Hücrelerin arasında ışık mikroskopta boşluklu alanlar olarak görülen yerlerin granüler materyal ile dolu olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 93, 94, 95, 96).



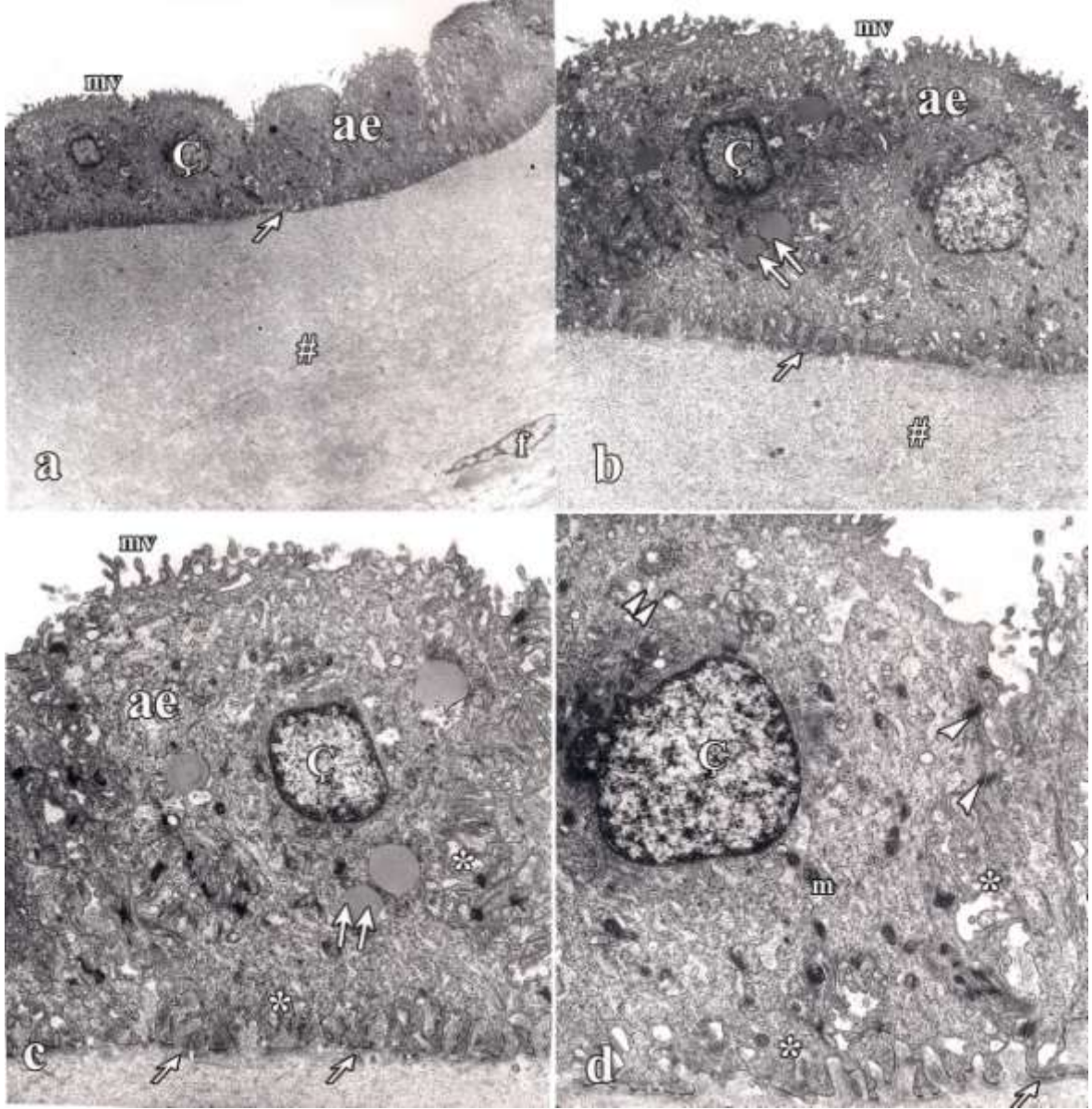
Şekil 89: Koryon plağının ışık mikrosafı. **a)** Küçük büyütmedeki incelemede koryon plağının genel görünümü izlenmektedir. Amniyon epitelini (ok) ve çok sayıda yüzen villus kesiti (YV) seçilebilmektedir. **b)** Büyük büyütmedeki koryon plağının tek katlı kübik amniyon epitelini (ok), epitel altındaki homojen, stromal görünümdeki tabaka (çift ok), liflerin yoğunlukta olduğu tabaka (ok başı), lifler arasında hücre çekirdeklerinin yoğunlaştığı tabaka (*) seçilmektedir. Bu tabakalardan sonra villuslardaki dejenerasyon nedeniyle fibrinoid (F) ve sonrasında da yüzen villuslar izlenmektedir (Dondurulmuş kesit, Hematoksilen-Eozin, sırasıyla X 5- 20).



Şekil 90: a-b) Rulo şeklinde hazırlanmış amniyokoryonik membran kesitinin ışık mikrosafı. Tek katlı kübik amniyon epitelini (ok), homojen stromal tabaka (çift ok), liften zengin tabaka (ok başı), liflerin arasında hücre çekirdeklerinin yoğunlaştığı tabaka (*), epitelin altındaki homojen stromal tabakaya benzer bir tabaka (çift ok) ve trofoblastların bulunduğu tabakalar (+) izlenmektedir (Dondurulmuş kesit, Hematoksilen-Eozin, sırasıyla X 20- 40).



Şekil 91: Amniyokoryonik membranın yarı ince kesitinin ışık mikroskopunda büyük büyütmedeki görüntüsü. Tek katlı kübik amniyon epiteli (ae), epitel bazal laminası (ok), homojen stromal tabaka (çift ok), liften zengin tabaka (ok başı), liflerin arasında hücre çekirdeklerinin yoğunlaştığı tabaka (*), epitelin altındaki homojen stromal tabakaya benzer bir tabaka (çift ok), trofoblast bazal membranı (çift ok başı) ve trofoblastların bulunduğu tabakalar (+) izlenmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi, X40).



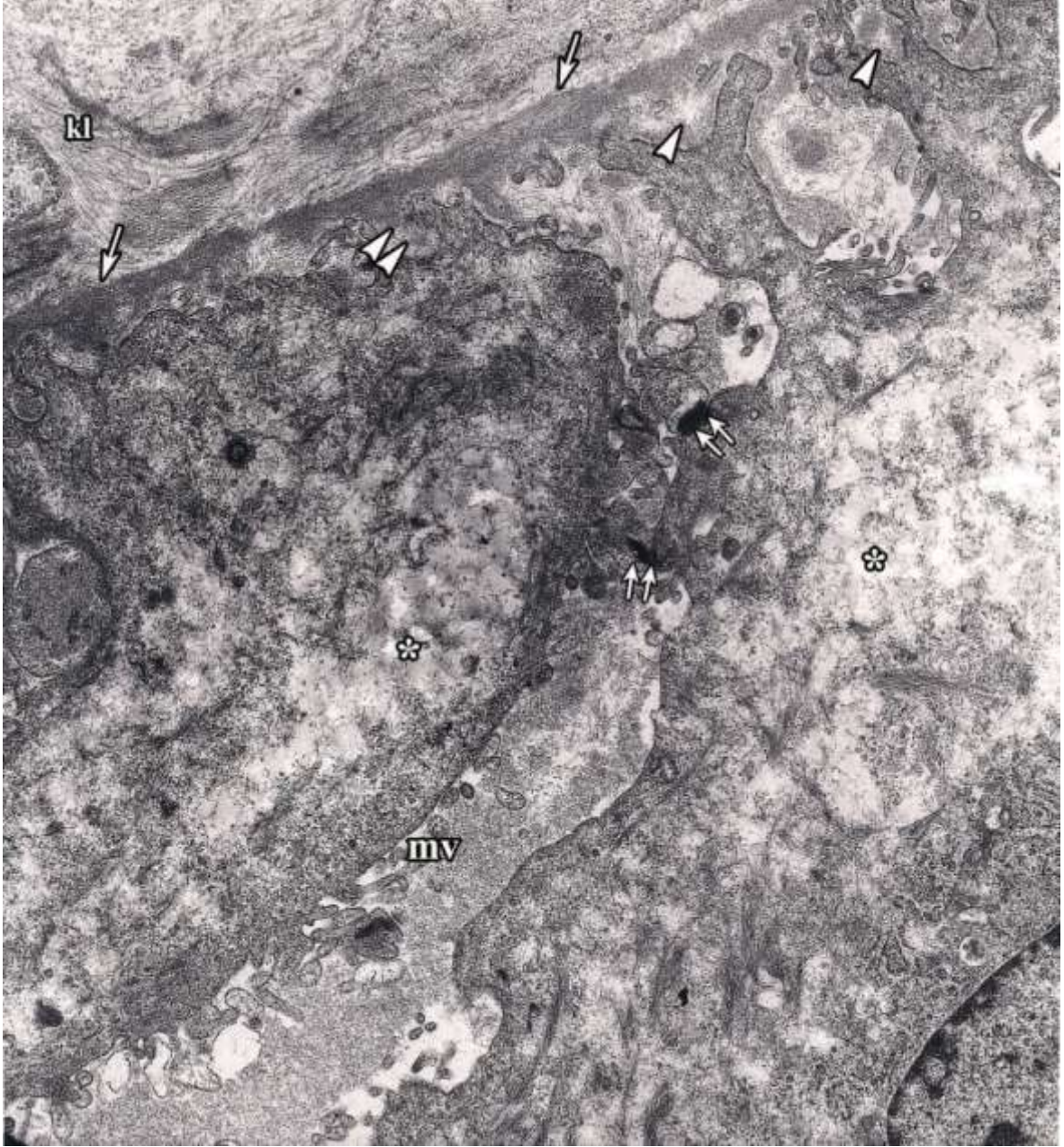
Şekil 92: Şekil 91'deki amniyokoryonik membran elektron mikrografı. **a)** Tek katlı kübik amniyon epiteli (ae), epitel hücre çekirdeği (Ç) ve epitel bazal laminası (ok) izlenmektedir. Sol alt köşede bir adet fibroblast (f) çekirdeği izlenmektedir. **b)** Epitel hücrelerinin yüzeyinin düzensiz ve kısa mikrovilluslarla (mv) kaplı olduğu, çekirdeklerinin (Ç) ökromatinden zengin ve düzgün şekilli olduğu, sitoplazmalarında lipid damlacıklarının (çift ok) varlığı ve epitel bazal laminası (ok) dikkati çekmektedir. Işık mikroskopta epitelin altında homojen stromal tabaka olarak gözlenen yapının yoğun granüler materyal (#) içerdiği ve arada fibril demetlerinin yer aldığı izlenmektedir. **c)** Sitoplazmanın organeldan zengin olduğu, hücrelerin yan yüzlerinde ve bazalinde sinsityotrofoblastta olduğu gibi çok sayıda katlantıların (*) bulunduğu, bazaldeki katlantıların arasına epitel bazal laminasının (ok) da girintiler yaptığı gözlenmektedir. **d)** Mitokondriyonlarının (m) değişik çaplarda veziküler kristal ve elektron yoğun olduğu gözlenmektedir. Çoğu mitokondriyonda dejenerasyon, şişme, kristalizis (çift ok başı) dikkati çekmektedir. Yan yüz hücre katlantılarının aralarında desmozom benzeri bağlantılar (ok başı) yaptıkları da izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat, a X 1670 , b X 3597, c X 6000, d X 7750).



Şekil 93: Şekil 91'deki amniyokoryonik membranın derinlerinin elektron mikrografı. Işık mikroskopta homojen stromal tabaka olarak izlenen bölümün yoğun kollajen liflerle (kl) dolu olduğu izlenmektedir. Trofoblast bazal membranı (ok) ve membrana oturan farklı yapısal özellikteki hücreler (#) izlenmektedir. Hücrelerin sitoplazmasında ve hücre uzantılarında boşluklu alanlar (ok başı) dikkati çekmektedir. Işık mikroskopta boşluklu alanlar olarak görülen yerlerin granüler materyal (*) ile dolu olduğu izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 1670).



Şekil 94: Şekil 93'teki işaretli büyük karenin ayrıntılı elektron mikrografı. Işık mikroskoptaki homojen stromal tabaka olarak izlenen bölümdaki yoğun kollajen lif demetleri (kl) izlenmektedir. Trofoblast bazal membranı (ok), membrana oturan hücrenin bazal katlantıları ve bazal membranın bu katlantıların arasına uzandığı (çift ok başı) izlenmektedir. Yüzeysel mikrovilluslarla (mv) kaplı hücrenin sitoplazmasında filamanlar (#) yer almaktadır. Hücrenin uzantıları arasında desmozomlar (çift ok) dikkati çekmektedir. Granüler materyal (*) izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 4646).



Şekil 95: Şekil 93'teki küçük kare ile işaretli alanın büyük büyütmedeki elektron mikrografi. Kollajen liflerden (kl) yoğun tabakadan sonra gelen trofoblast bazal laminasına (ok) oturan iki hücre izlenmektedir. Soldaki yüzeyi mikrovilluslu (mv) hücrenin bazal katlantıları ve bazal membranın katlantılarının içine uzanışı (çift ok başı) izlenmektedir. Sağdaki hücrenin bazalının podosit benzeri uzantılarıyla bazal membrana uzandığı ve yine bazal membranın bu uzantıların içine doğru girdiği (ok başı) izlenmektedir. İki hücrenin yan yüzlerinden birbirlerine desmozomlarla (çift ok) tutunduğu izlenirken, ikisinin de sitoplazmasında litik alanlar (*) dikkati çekmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6000).

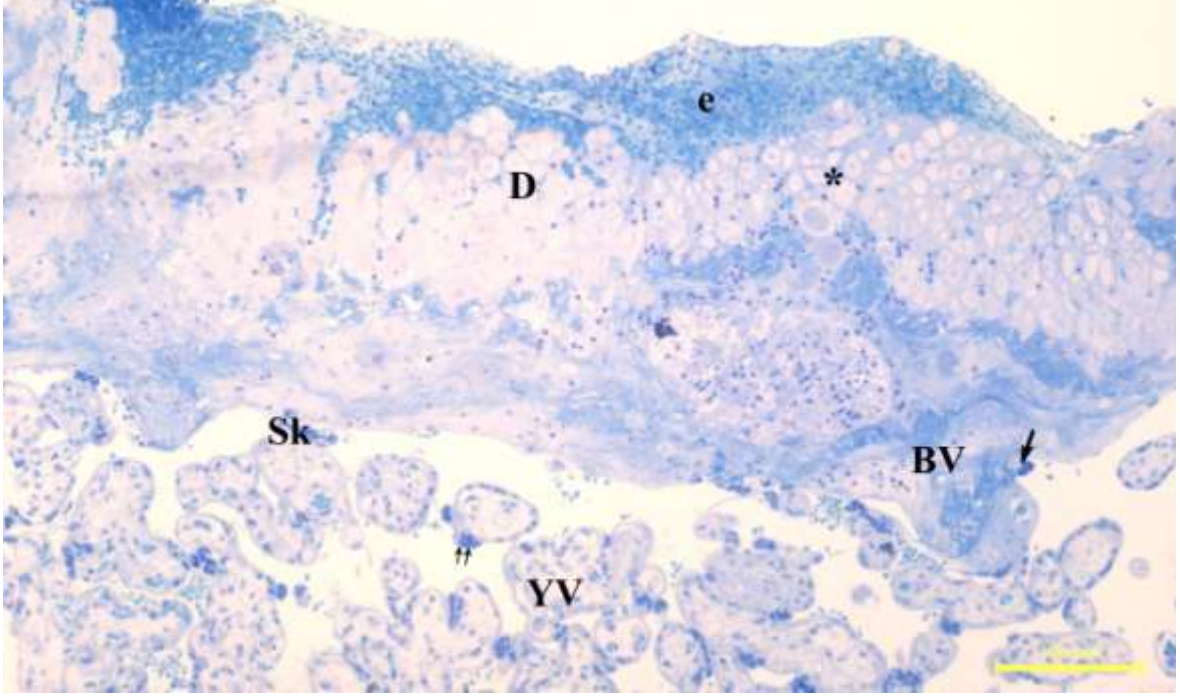


Şekil 96: Amniyokoryonik membranda trofoblast bazal membranına oturan hücrelerin yan yüzlerinin büyük büyütmedeki elektron mikrografi. Trofoblast bazal membranının (ok) bu alanda da hücrelerin bazal katlantılarının içine uzandığı (çift ok başı) izlenmektedir. Hücrelerin yan yüz uzantılarının desmozomlarla (çift ok) birbirlerine tutundukları izlenmektedir. Hücre sitoplazmasındaki litik alanlar (*) dikkati çekmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 6000).

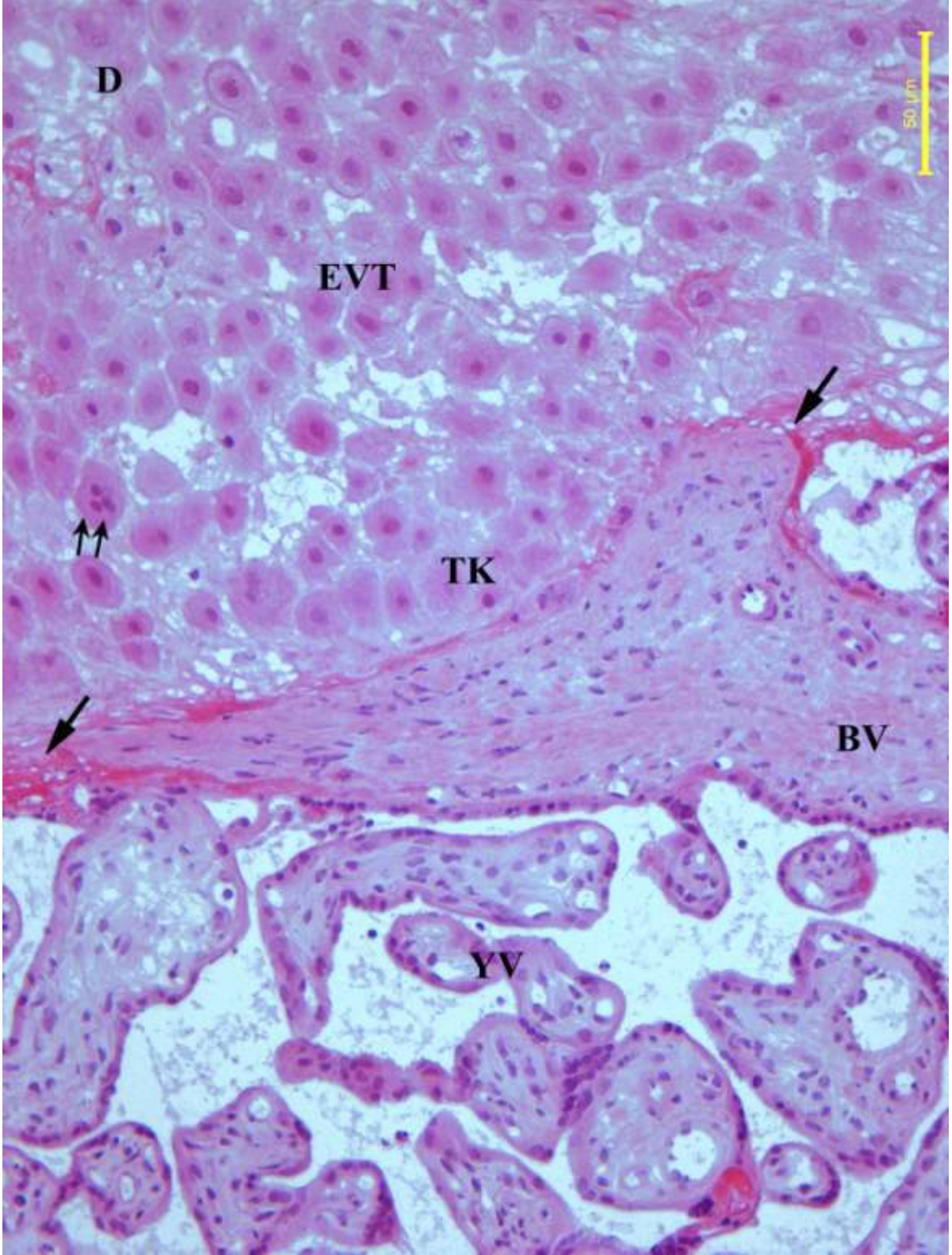
Desidua ışık mikroskopta incelendiğinde bazı alanlarda bağlayıcı villusların trofoblastik kolon oluşturarak tutunduğu, içinde trofoblastik kolondan kaynaklanan ekstravillöz trofoblastların da yer aldığı desidual hücreler ve damarlardan oluşan yapı olarak izlenmiştir (Şekil 97). Trofoblast kolonlarının bağlayıcı villustan bazal plağa doğru düzenli bir dizilime sahip oldukları izlenmiştir. Desiduanın derinlerinde de ekstravillöz trofoblastlara rastlanmıştır. Trofoblastik kolonun yan yüzlerinde fibrinoid varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 98, 99). Kolondan desidua içine ilerleyen ekstravillöz trofoblastların ince yapı özellikleri elektron mikroskopta incelendiğinde; hücrelerin orta derecede elektron yoğun, çekirdeklerinin ökromatinden zengin olduğu, sitoplazmalarının granüllü endoplazma retikulumu, yuvarlak mitokondriyonlar gibi organellerden zengin olduğu dikkati çekmiştir. Hücrelerin yoğun granüler materyal yapısında bir matriksle çevrili oldukları ve bu materyal içinde hücre artıklarının da bulunduğu izlenmiştir (Şekil 100). Desidua kesitleri elektron mikroskopla ayrıntılı olarak incelenmiş ve farklı ince yapı özellikleri sergileyen hücrelere rastlanmıştır. Desiduadaki yoğun granüler matriks içinde yer alan hücrelerin bazılarının sitoplazmalarının orta derecede elektron yoğun ve ribozomdan zengin oldukları, çoğunluğu yuvarlak olmak üzere farklı şekillerde küçük, koyu mitokondriyonlar içerdikleri, yer yer eksternal lamina ile çevrili oldukları, çekirdekten geçen kesitlerde ökromatinden zengin çekirdekleri ve belirgin çekirdekçikleri izlenmiştir. Hücrelerin granüler materyal yapısında matriks ile çevrili olduğu dikkati çekmiştir. Sitoplazma özellikleri benzeyen diğer bazı hücrelerin ise eksternal laminalarının bulunmadığı, çekirdeklerinde kromatin kümelerinin bulunduğu izlenmiştir. Bir diğer hücrenin ise öncekilere oranla elektron yoğun olduğu, çekirdeğinde kromatin kümelenmelerinin izlendiği, sitoplazmalarındaki mitokondriyonların daha iri oldukları ve bu hücrelerin de yoğun matriks ile çevrili oldukları dikkati çekmiştir (Şekil 101). Yer yer eksternal lamina ile çevrili olan hücreler büyük büyütmede incelendiğinde sayılan özelliklerine ek olarak sitoplazma zarında pinositotik veziküllerin varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 102). Daha önce tanımladığımız hücreler yuvarlak veya oval düzgün şekilli iken desiduada farklı alanlarda bol miktarda uzantılara sahip hücreler de izlenmiştir. Bu hücrelerin de daha önce tanımlanan hücrelere benzer şekilde ökromatinden zengin çekirdekleri, belirgin çekirdekçikleri, sitoplazmasında küçük ve koyu boyanmış çoğunlukla yuvarlak olan mitokondriyonları, sitoplazma zarının dışında kesintili eksternal laminaları ve hücrenin etrafını saran yoğun granüler matriksi dikkati çekmiştir (Şekil 103, 104).

Desiduada eritrosit kümelerinin bulunduğu alanlar elektron mikroskopta incelenmiş ve eritrositlerin kümelendiği, şekillerinin bozulduğu izlenirken aralarında çok sayıda filaman

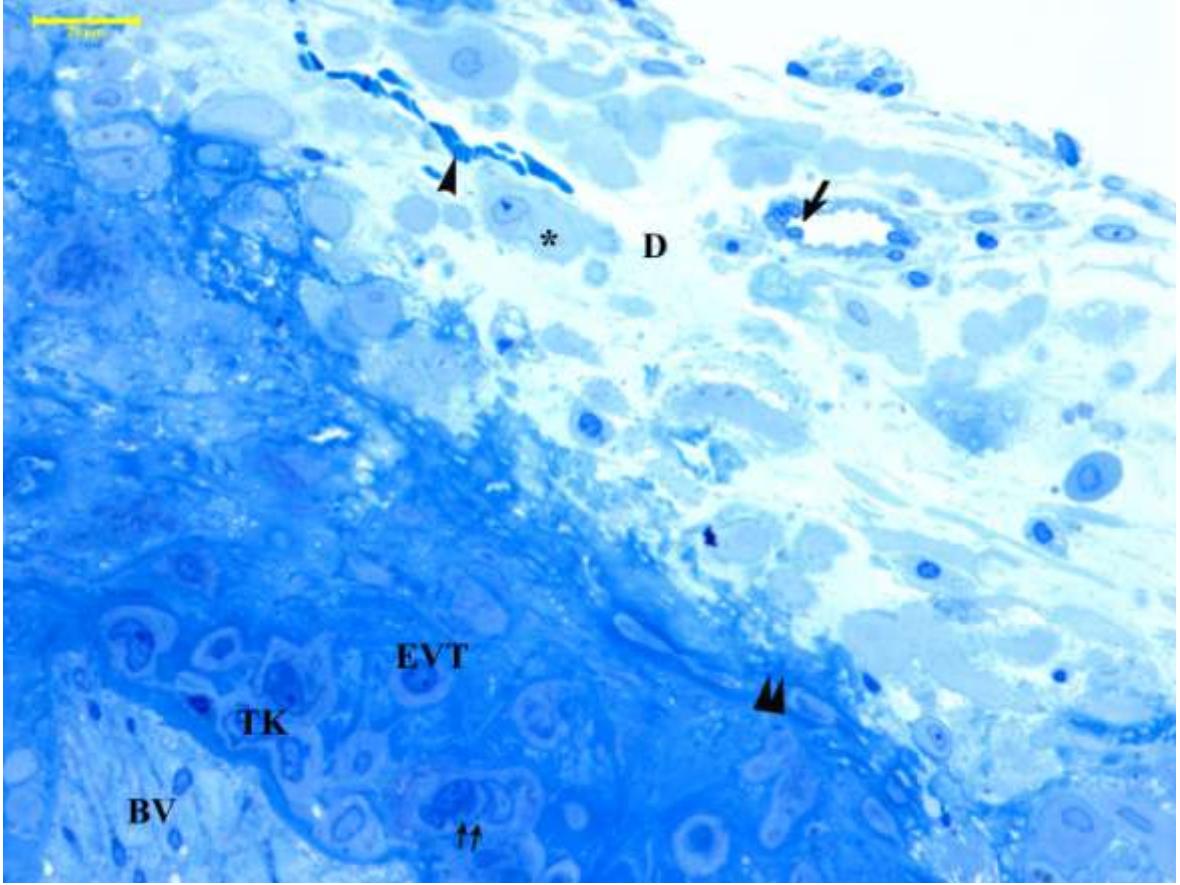
ve nötrofillerin yer aldığı, etrafının da granüler materyalle çevrili olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 105, 106).



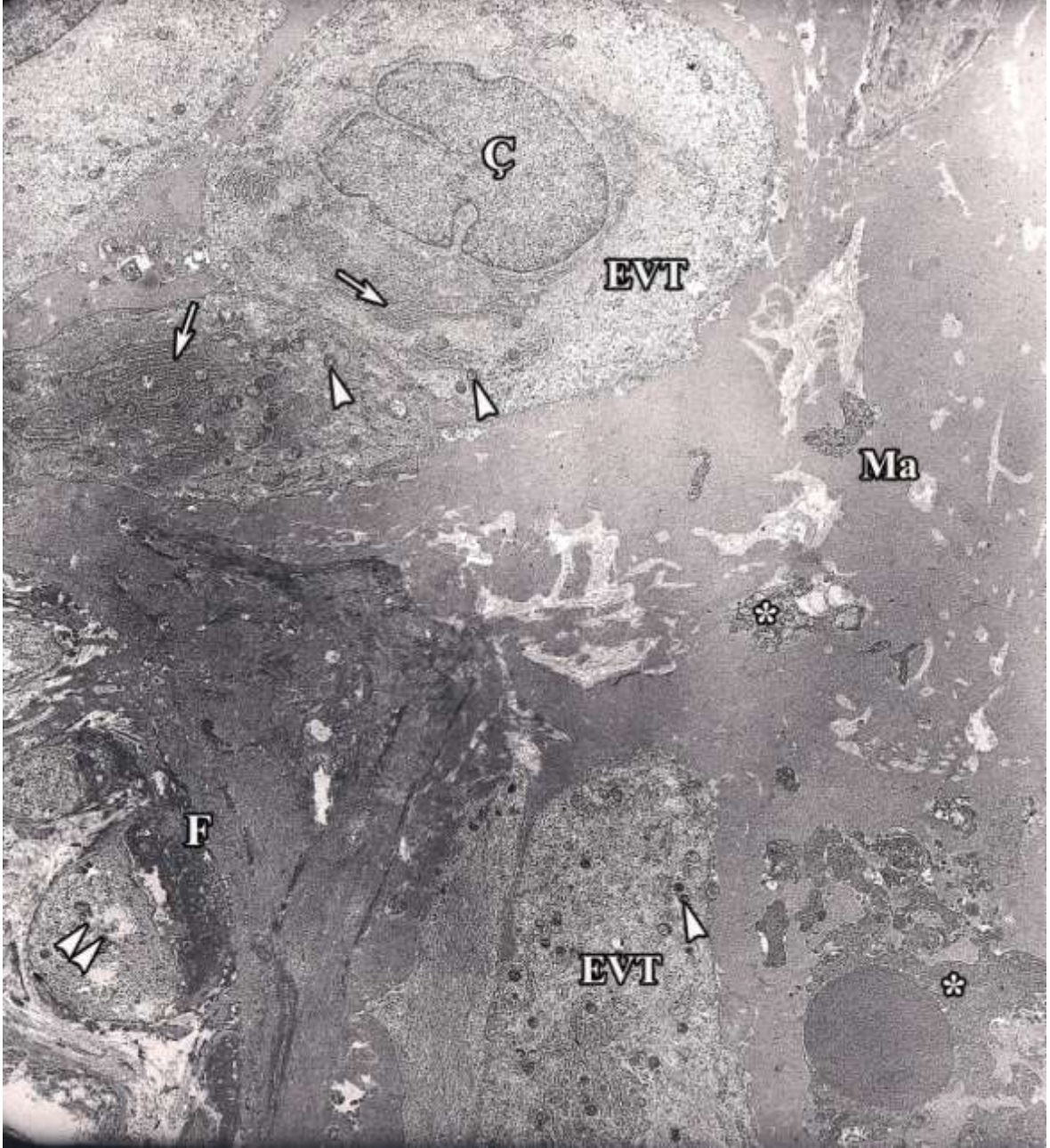
Şekil 97: Desidua ve intervillöz aralıktaki yüzen villusların (YV) panoramik görüntüsü. Yüzen villusların yüzeyinde sinsityal düğüm (çift ok), villusu desiduya bağlayan sinsityal köprü (Sk), bağlayıcı villus (BV), yanında sinsityal tomurcuk (ok), desiduanın (D) içinde desidual hücreler, ektravillöz trofoblastlar (*) ve eritrosit kümesi (e) izlenmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X 10).



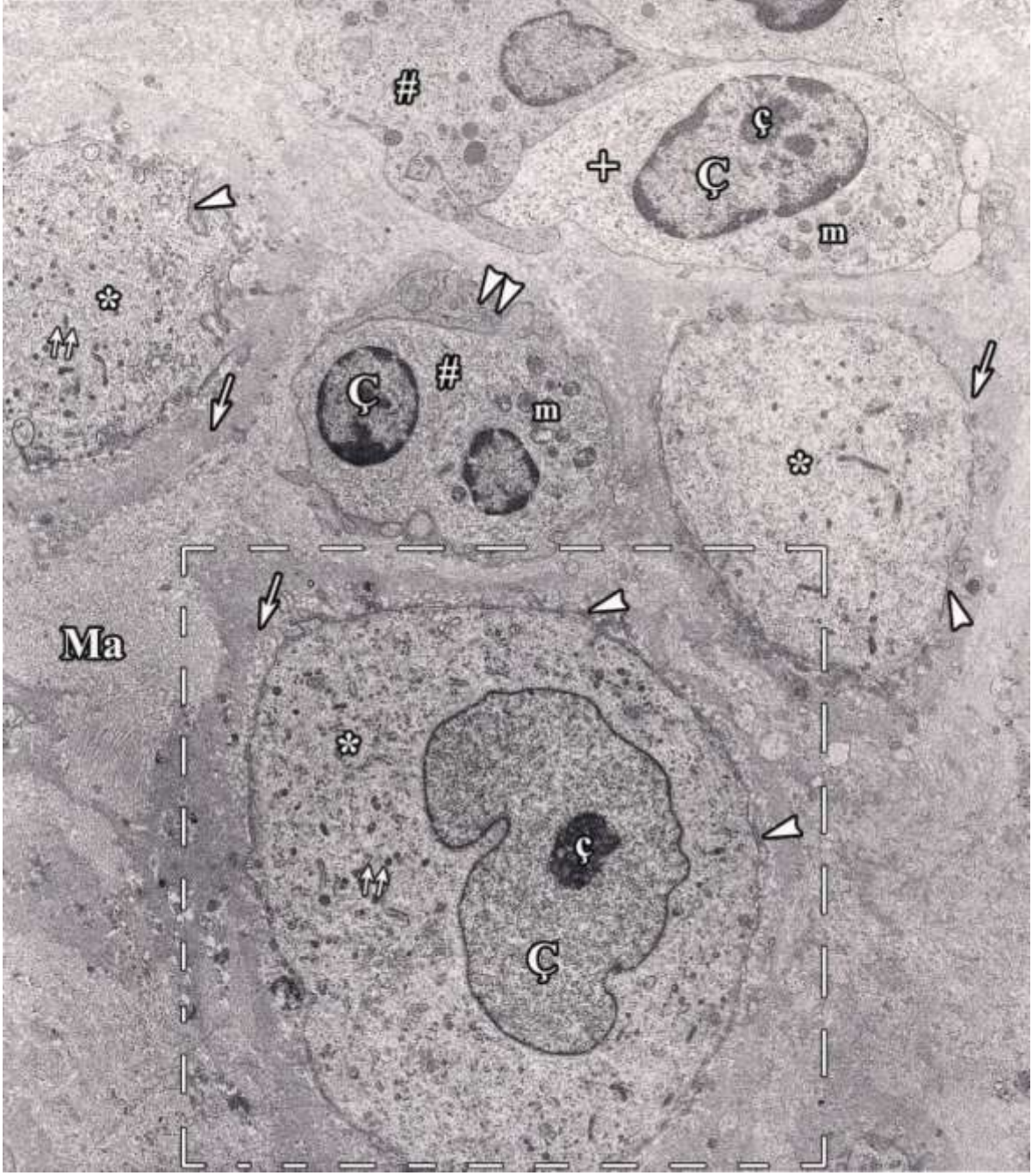
Şekil 98: Trofoblastik kolon ışık mikrosafı. Çok sayıda yüzen villus (YV) yanı sıra bir adet bağlayıcı villus (BV) ve trofoblastik kolon (TK) izlenmektedir. Trofoblastik kolonun her iki yanında fibrin tip fibrinoid (ok) varlığı dikkati çekmektedir. Desiduannın derinlerinde ekstravillöz trofoblastlar (EVT) izlenmektedir. Bir adet çok çekirdekli ekstravillöz trofoblast (çift ok) göç yolunda izlenmektedir (Dondurulmuş kesit, Hematoksilen eozin X 20).



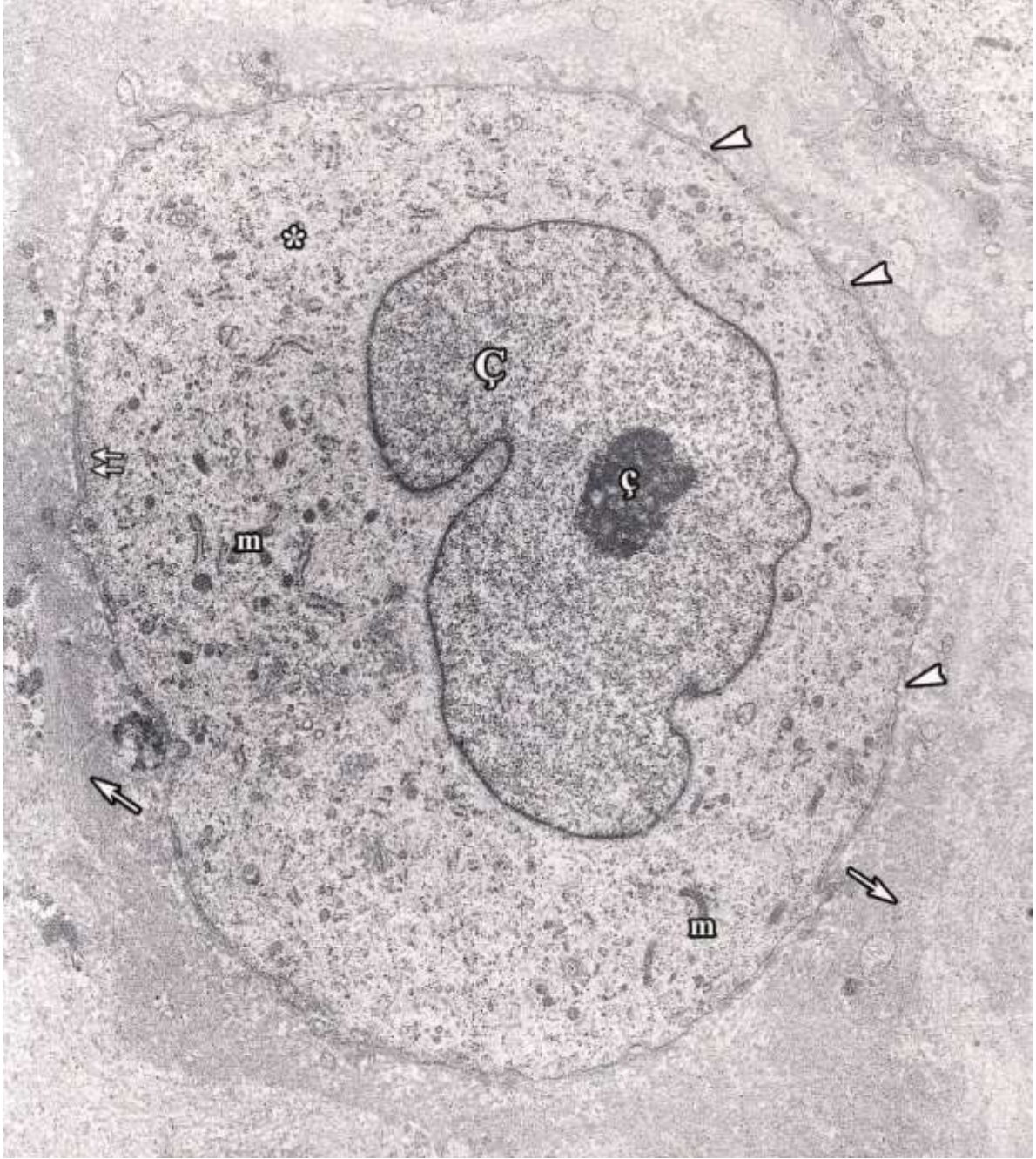
Şekil 99: Trofoblastik kolon ve buradan kaynaklanan ektravillöz trofoblastların desiduaya invazyonu ışık mikrofrafı. Resmin sol altında bağlayıcı villus (BV) ve trofoblastik kolon (TK) izlenmektedir. Trofoblastik kolon içinden kaynaklanan çok çekirdekli dev ektravillöz trofoblastın (çift ok) da yer aldığı ektravillöz trofoblastlar (EVT) görülmektedir. Trofoblastik kolonun fibrinoïdle (çift ok başı) sınırlandığı dikkati çekmektedir. Desiduada (D) içinde eritrositlerin kümelendiği ince bir damar (ok başı), lümene çıkıntı yapmış yüksek boylu endotel hücrelerinin (ok) izlendiği damar ve desidual hücreler (*) izlenmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X 40).



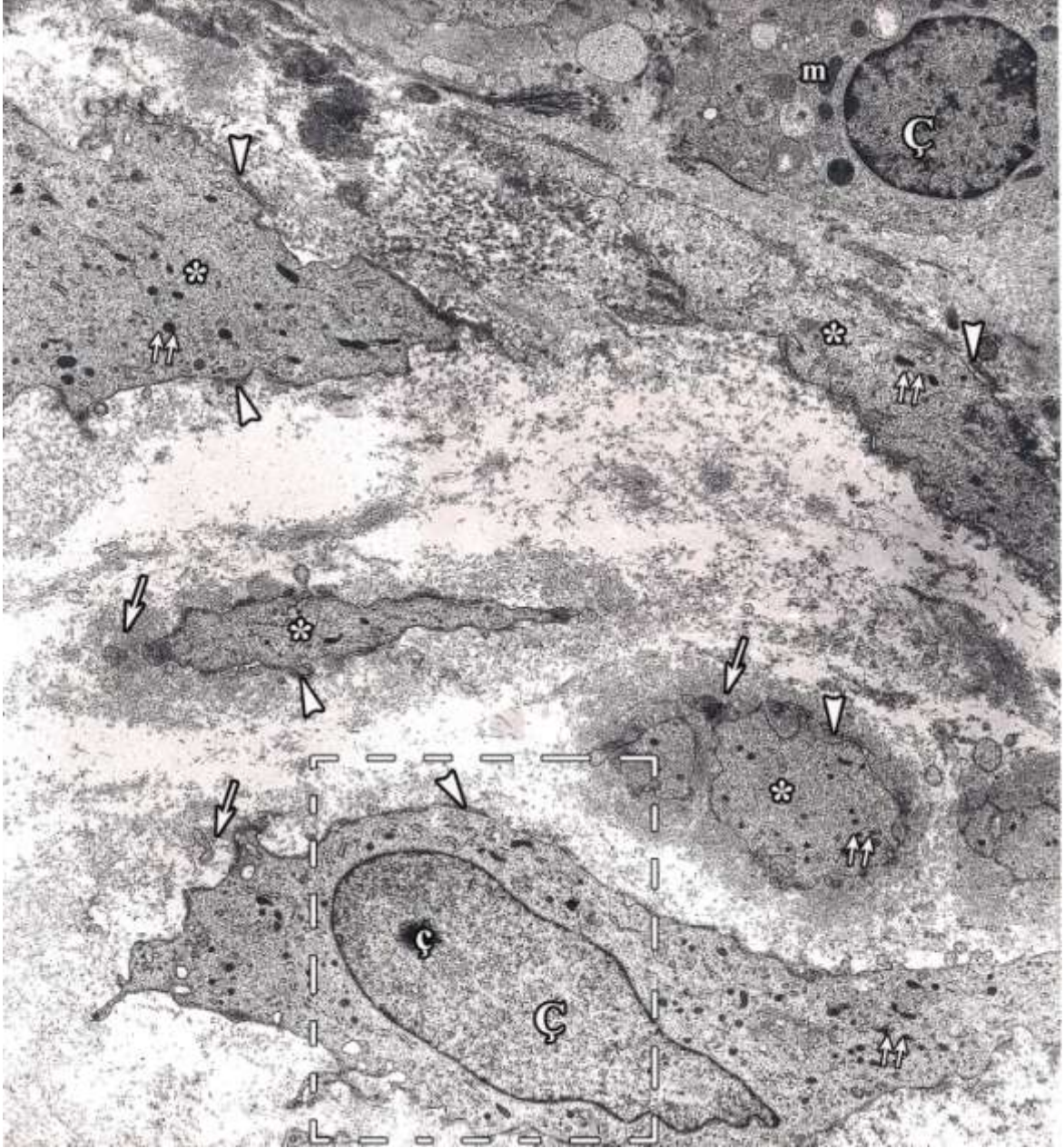
Şekil 100: Şekil 99'daki trofoblastik kolon komşuluğundaki ekstravillöz trofoblastların elektron mikrografı. Trofoblastik kolondaki hücreler (çift ok başı), kolonun desiduaaya invaze olduğu alandaki fibrinoid (F), desidua içine ilerleyen ekstravillöz trofoblastlar (EVT), ekstravillöz trofoblastları çevreleyen matriks (Ma) ve matriksteki hücre artıkları (*) izlenmektedir. EVT'lerin çekirdekleri (Ç) orta derecede elektron yoğun, sitoplazmalarında granüllü endoplazma retikulumu (ok), çok sayıda yuvarlak mitokondriyonlar (ok başı) dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 2156).



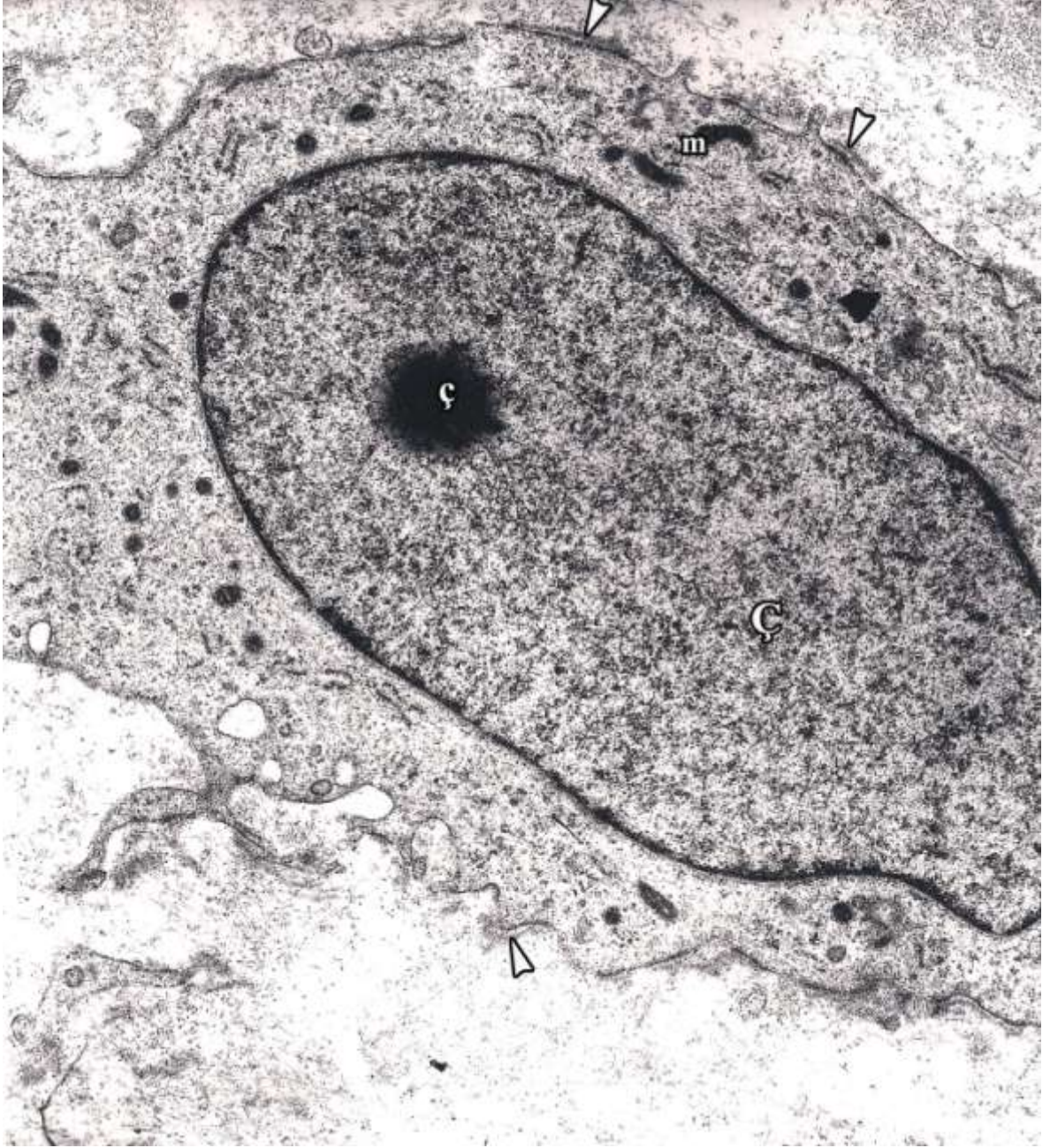
Şekil 101: Desidia içindeki farklı yapısal özelliklerdeki hücrelerin elektron mikrografı. Desidudaki yoğun granüler matriks (Ma) içinde yerleşik hücrelerin bazılarının (*) sitoplazmalarının orta derecede elektron yoğun ve ribozomdan zengin olduğu, çoğunluğu yuvarlak olmak üzere farklı şekillerde küçük, koyu mitokondriyonların (çift ok) olduğu, yer yer eksternal lamina (ok başı) ile çevrili oldukları, çekirdekten geçen kesitlerde ökromatinden zengin çekirdekleri (Ç) ve belirgin çekirdekçikleri (ç) izlenmektedir. Hücrelerinin dışının matriks gibi granüler materyal ile koyu bir halka (ok) şeklinde sarılı olduğu dikkati çekmektedir. Sitoplazma özellikleri benzeyen diğer hücrenin (+) eksternal laminasının bulunmadığı, çekirdeğinde (Ç) kromatin kümelerinin bulunduğu izlenmektedir. Resimdeki üçüncü tip hücrenin (#) görece elektron yoğun olduğu, çekirdeğinde (Ç) kromatin kümelenmelerinin izlendiği, sitoplazmalarındaki mitokondriyonların ilk tanımlanan hücredekine oranla iri oldukları ve bu hücrenin de sitoplazmasının dışında yoğun matriks benzeri bir madde (çift ok başı) ile çevrili oldukları izlenmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 2784).



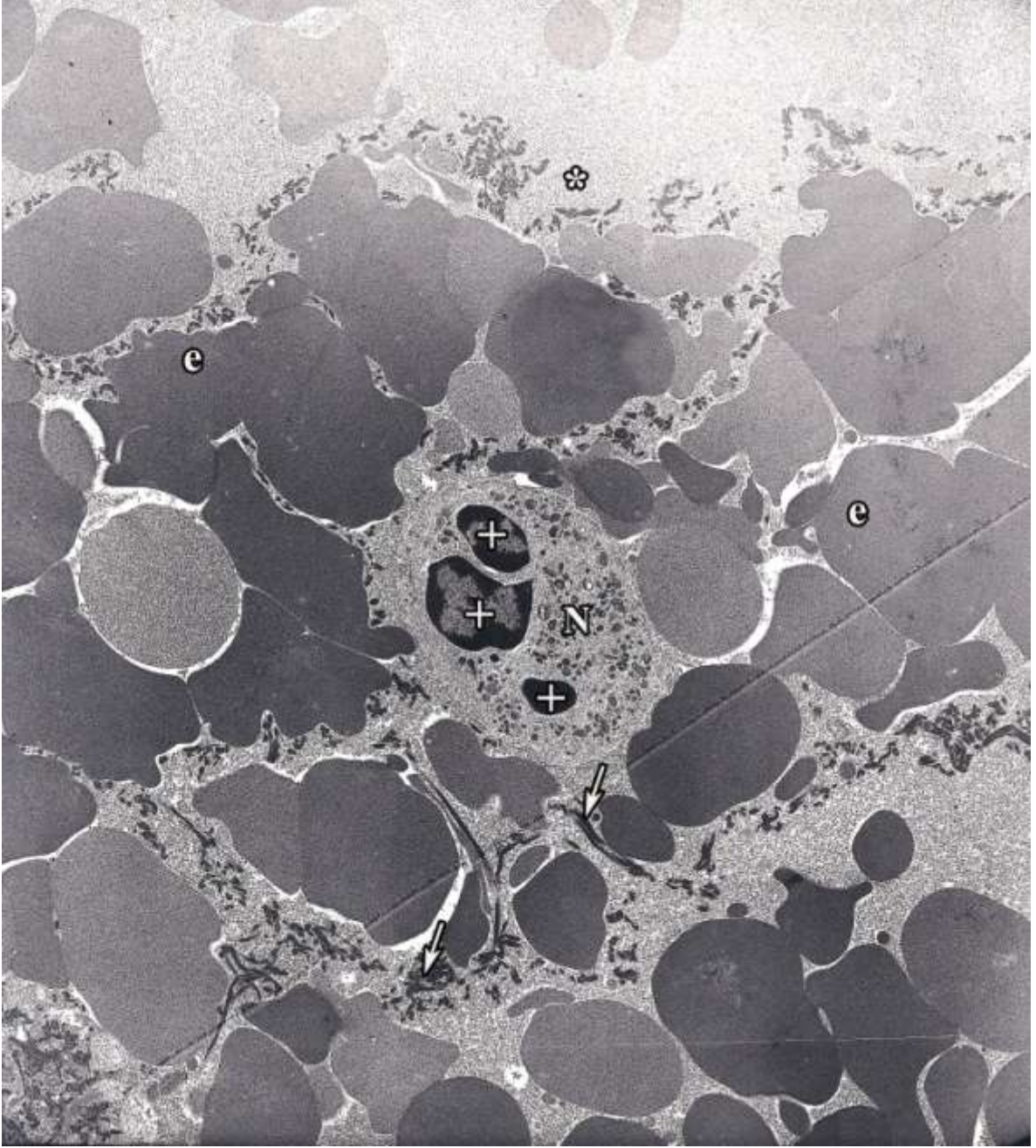
Şekil 102: Şekil 101'deki işaretli hücrenin büyük büyütmedeki elektron mikrografı. Desiduadaki yoğun granüler matris içinde yerleşik hücrenin sitoplazmasının orta derecede elektron yoğun ve ribozomdan (*) zengin olduğu, çoğunluğu yuvarlak olmak üzere farklı şekillerde küçük, koyu mitokondriyonların (m) olduğu, ökromatinden zengin çekirdekleri (Ç) ve belirgin çekirdekçikleri (ç) olduğu, büyük oranda eksternal lamina (ok başı) ile çevrili olduğu izlenmektedir. Sitoplazma zarındaki pinositotik veziküller (çift ok) bu büyütmede farkedilmektedir. Hücrenin dışının matris gibi granüler materyal ile koyu bir halka (ok) şeklinde sarılı olduğu dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 4646).



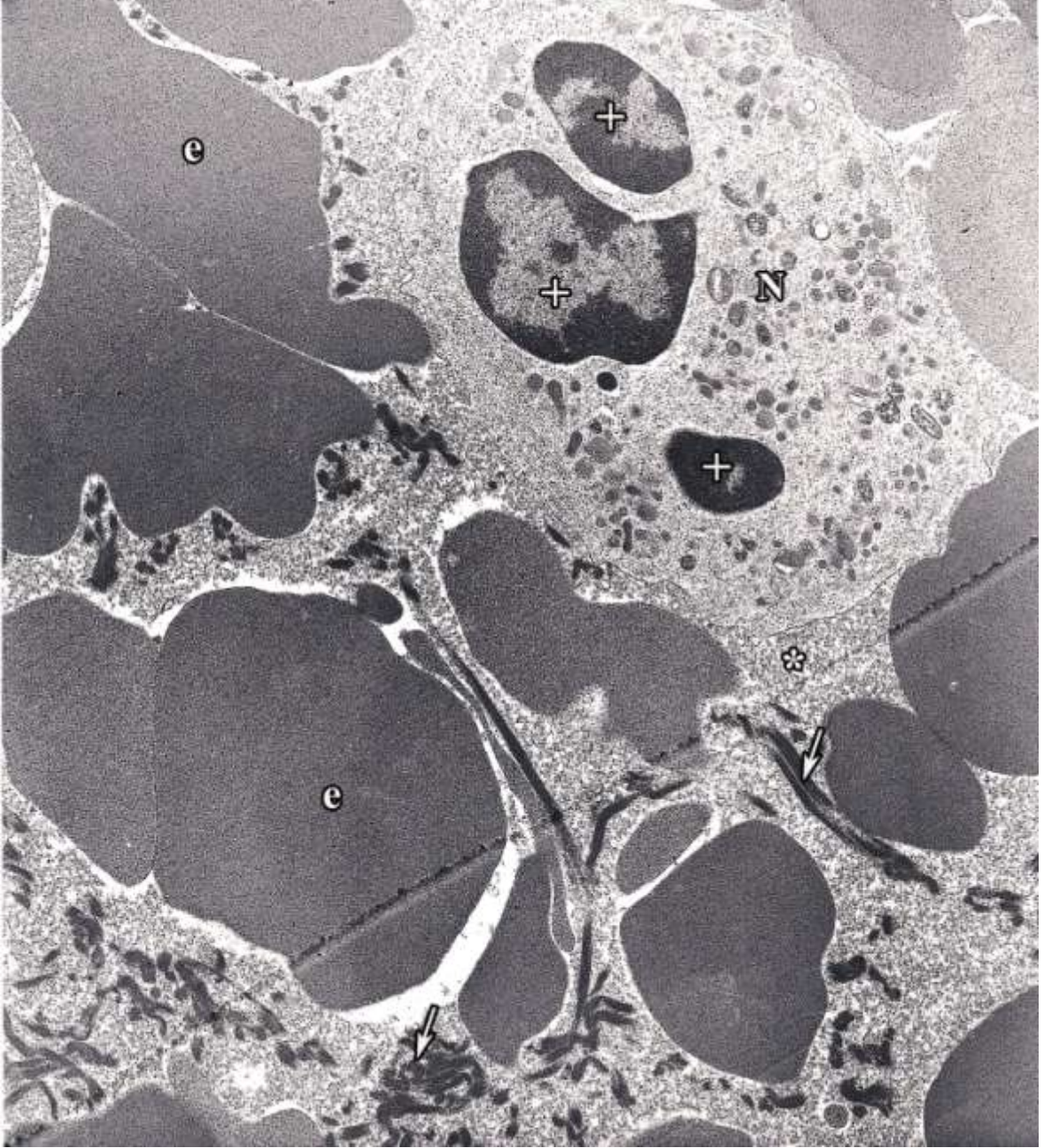
Şekil 103: Desiduada farklı ince yapı özelliklerine sahip hücrelerin elektron mikrografı. Desiduada farklı alanda çok sayıda sitoplazma uzantısına (*) sahip hücre izlenmektedir. Hücrenin ökromatinden zengin çekirdeği (Ç), belirgin çekirdekçisi (ç), sitoplazmasında küçük ve koyu boyanmış çoğunlukla yuvarlak olan mitokondriyonlar (çift ok), sitoplazma zarının dışında kesintili eksternal lamina (ok başı) ve hücrenin etrafını saran yoğun granüler matriks (ok) dikkati çekmektedir. Sağ üst köşede heterokromatin kümeleri içeren çekirdeği (Ç), iri mitokondriyonları (m) ve eksternal laminasının bulunmamasıyla ayırt edilen farklı bir desidual hücre izlenmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 2784).



Şekil 104: Şekil 103'teki işaretli alanın büyük büyütmesi. Hücrenin ökromatinden zengin çekirdeği (Ç), belirgin çekirdekçığı (ç), sitoplazmasında küçük ve koyu boyanmış mitokondriyonlar (m), sitoplazma zarının dışında kesintili eksternal lamina (ok başı) ayrıntılı olarak izlenmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 7750).

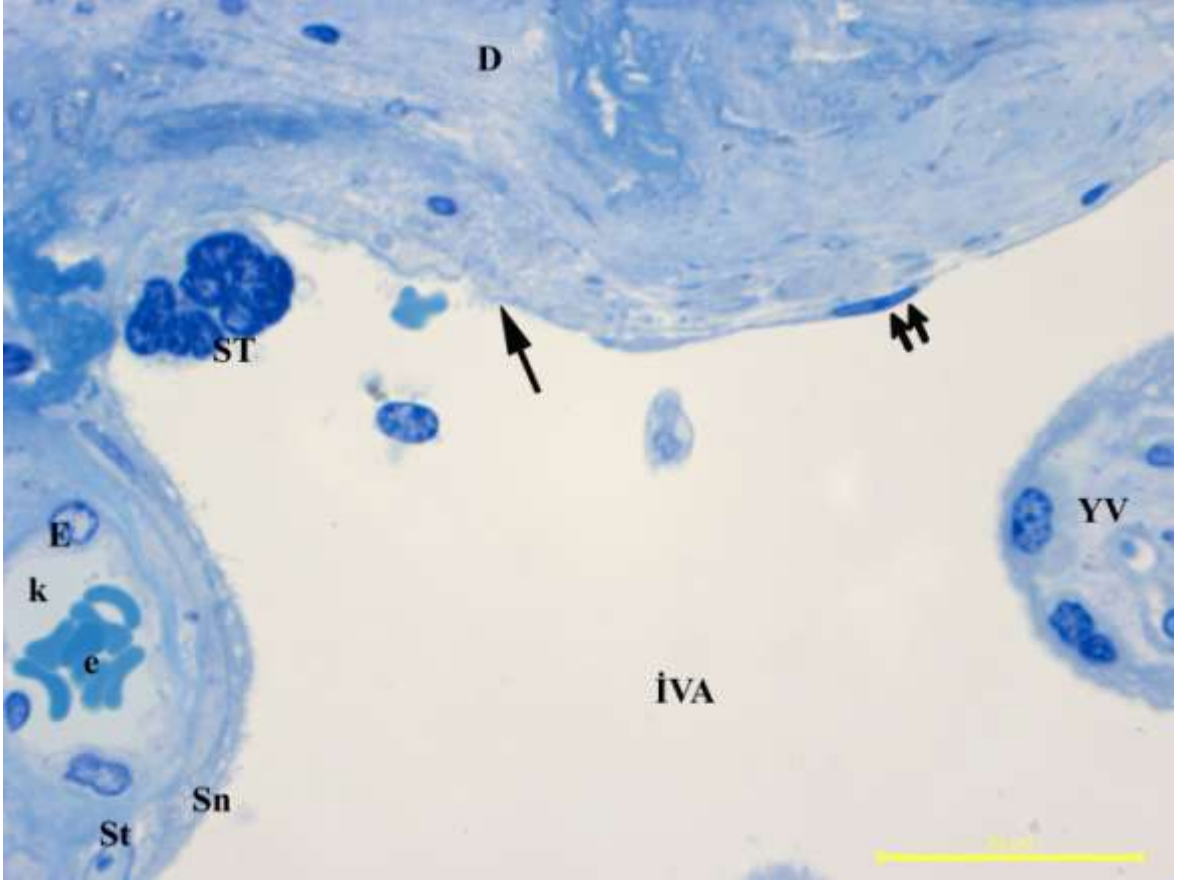


Şekil 105: Şekil 97'deki desiduada yer alan eritrosit kümesinin elektron mikrografı. Eritrositlerin (e) kümelendiği, şekillerinin bozulduğu izlenirken aralarında çok sayıda membranofilamanların (ok) ve çok loblu çekirdek kesitleri (+) ile bir adet nötrofilin (N) yer aldığı, etrafının da granüler materyalle (*) çevreli olduğu dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 2156).

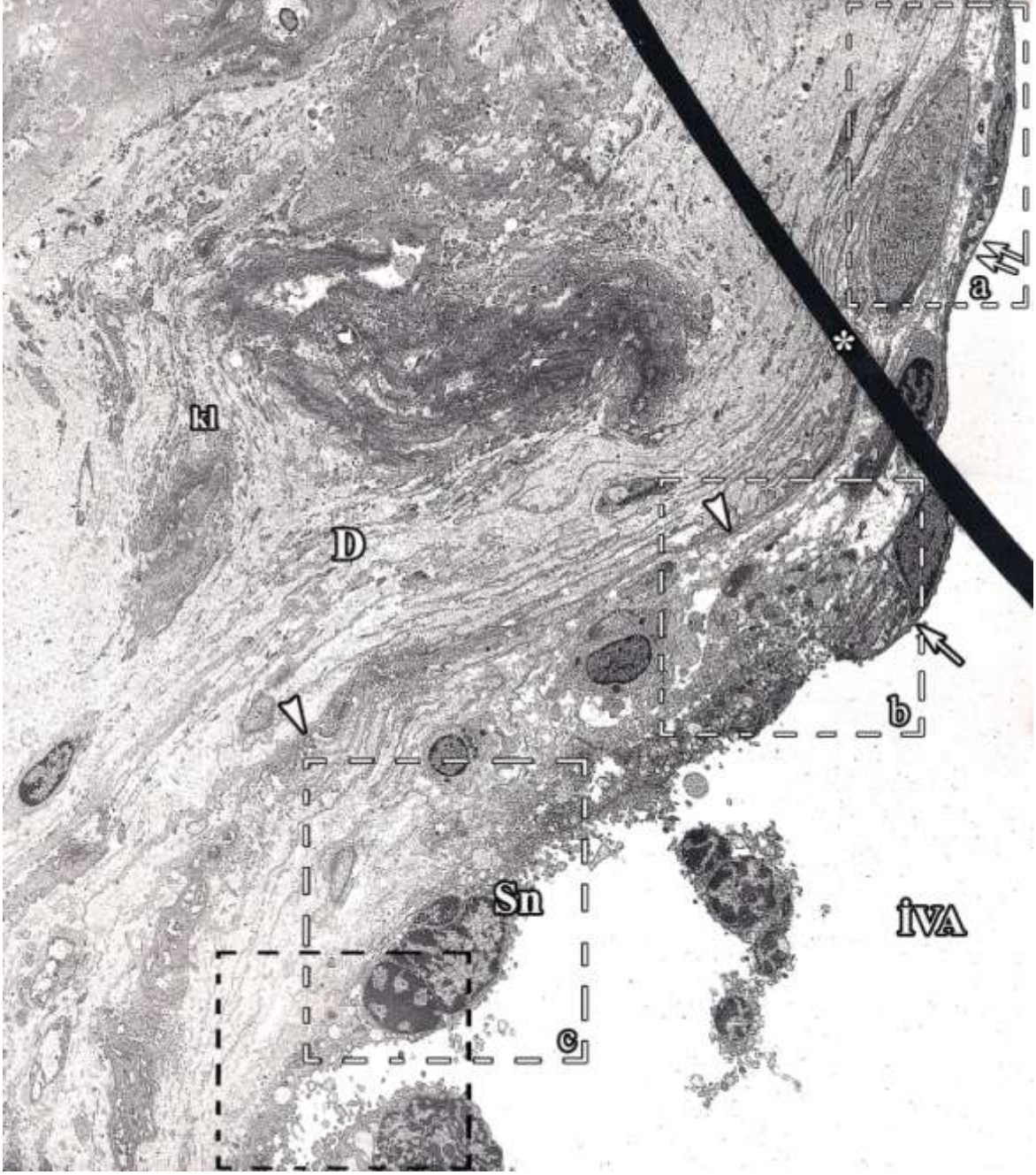


Şekil 106: Şekil 105'in büyük büyütmedeki elektron mikrografi. Kümelenmiş, şekilleri bozulmuş eritrositler (e), aralarında çok sayıda membranofilaman (ok) ve çok loblu çekirdek kesitleri (+) ile bir adet nötrofil (N) izlenmektedir. Eritrosit kümesinin etrafının granüler materyalle (*) çevreli olduğu dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 4646).

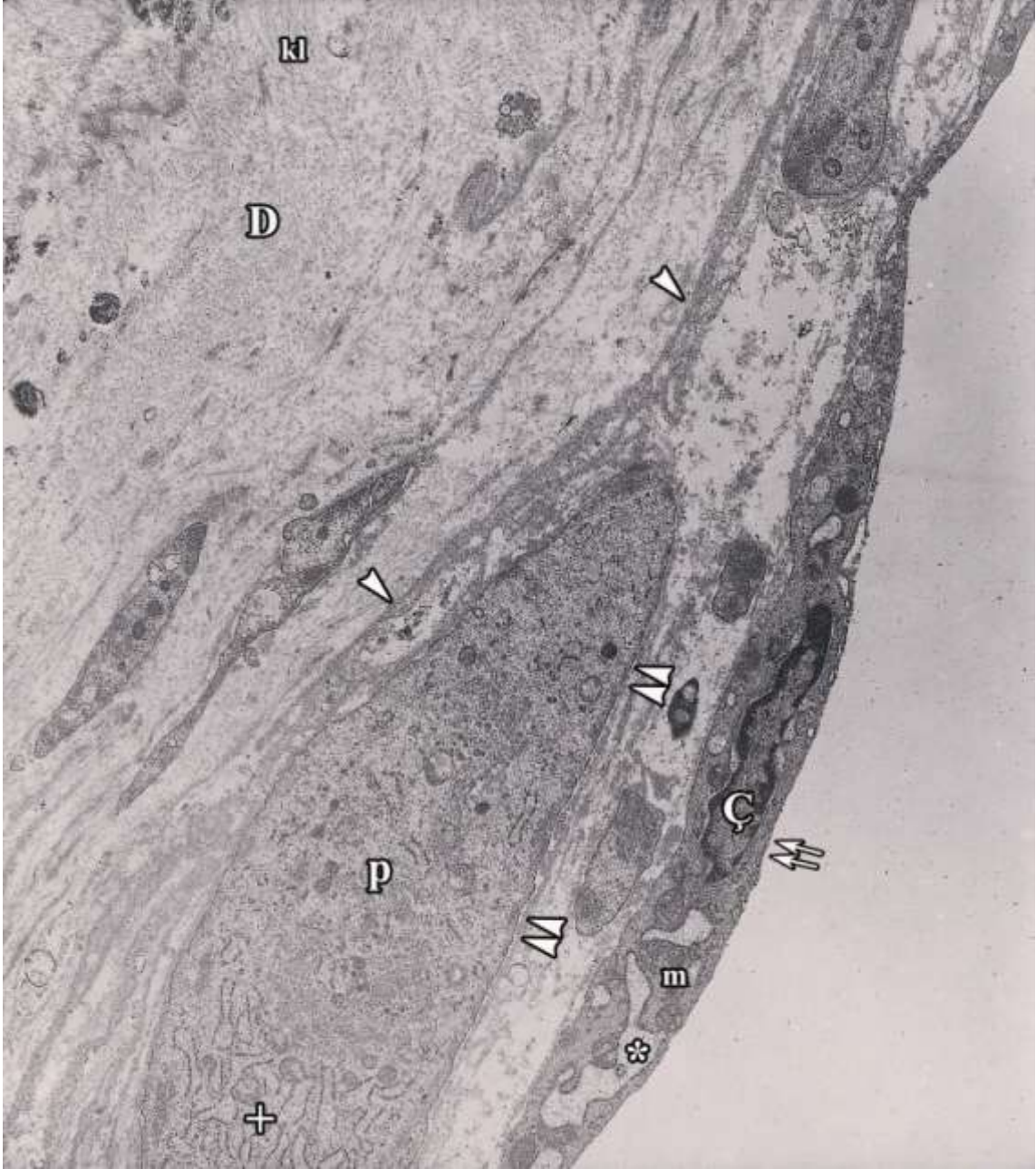
Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzlerinin kesitleri incelendiğinde bazı kesitlerde beklendiği gibi tüm yüzeyin sinsityotrofoblast örtüsü ile kaplı olmadığı, bazı alanların endotel hücrelerine benzer şekilde tek katlı yassı hücreler ile döşeli olduğu, desiduanın yüzeyi tarandığında bu hücrelerin devamında sinsityotrofoblasta, hatta bazı alanlarda sinsityal tomurcuk, düğüm veya köprüye dönüştükleri dikkati çekmiştir. Aynı alan hem ışık mikroskop hem de elektron mikroskopta incelenerek fotoğraflanmıştır (Şekil 107, 108). Büyük büyütmelerdeki incelemelerde endotel hücrelerine benzeyen yassı hücrelerin sitoplazmalarında genişlemiş sisternalı düz endoplazma retikulumu ve çok sayıda mitokondriyonların olduğu, komşuluğunda eksternal laminalı, sitoplazmasında geniş sisternalı düz endoplazma retikulumu içeren, perisit benzeri hücrelerin varlığı dikkati çekmiştir. Devamında bu yassı hücrelerin çekirdeklerinin irileştiği, heterokromatinden zengin bir yapıya dönüştüğü, hücre yüzeylerinde mikrovillusların oluştuğu ve hücrenin sinsityotrofoblasta dönüştüğü izlenmiştir. Sinsityotrofoblast tabakasının devamında bazı alanlarda sinsityal nükleer agregatların oluştuğu da dikkati çekmiştir. Trofoblast bazal laminasının tüm bu evrelerde mevcut olduğu ancak sinsityotrofoblasta dönüşüm aşamasında laminasyon gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 109, 110, 111, 112). Desiduanın derinlerine ilerledikçe desidual damarlar da gözlenmiş olup, damar endotelinin farklı yapısal özellikler sergiledikleri gözlenmiştir. Yarı ince kesitlerin ışık mikroskopta değerlendirilmesiyle dikkat çeken alanlar elektron mikroskopta ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve desiduanın intervillöz aralığa komşu olduğu yüzeydekine benzer şekilde damar endotelinde de değişiklikler saptanmıştır. Desiduada bazı damar endotelininin tek katlı yassı epitel yapısını yitirip, yüzeyi mikrovilluslarla kaplı, yüksek boylu hücrelerle yer değiştirdiği dikkati çekmiştir (Şekil 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119).



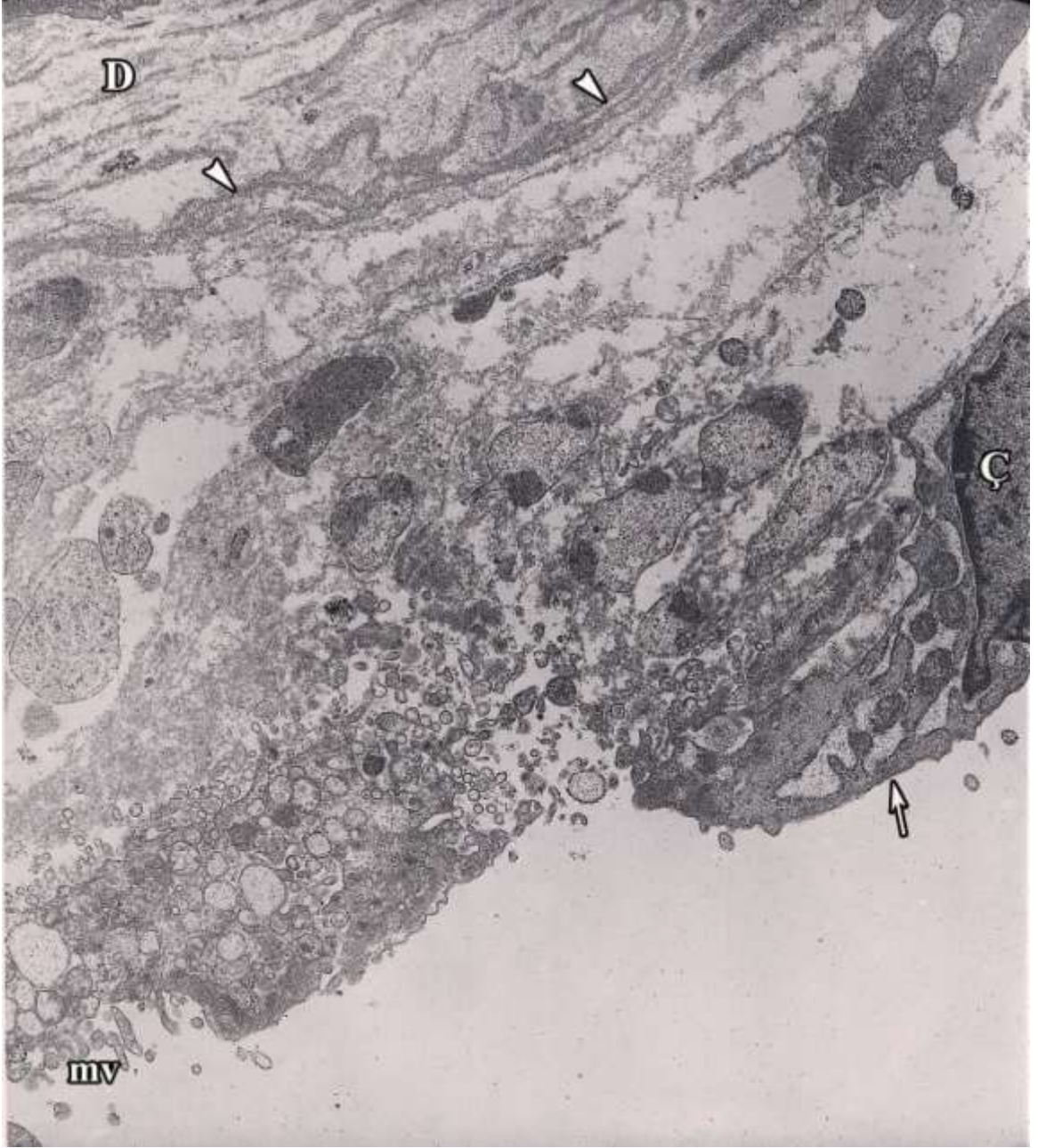
Şekil 107: Desiduanın (D) intervillöz aralığa (İVA) bakan yüzünde endotel benzeri hücre (çift ok) döşemesinin, ilerleyen alanlarda yüzeyinin mikrovilluslarla kaplandığı, sinsityotrofoblasta dönüştüğü (ok) ve takiben sinsityal tomurcuk (ST) oluşturduğu izlenmektedir. Sinsityal tomurcuğun devamındaki villus yüzeyinin de aynı sinsityotrofoblast (Sn) örtüsü ile kaplı olduğu, altındaki sitotrofoblast (St), kapiller (k), endotel (E) ve eritrositlerle (e) olağan görünümünde oldukları izlenmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X 100).



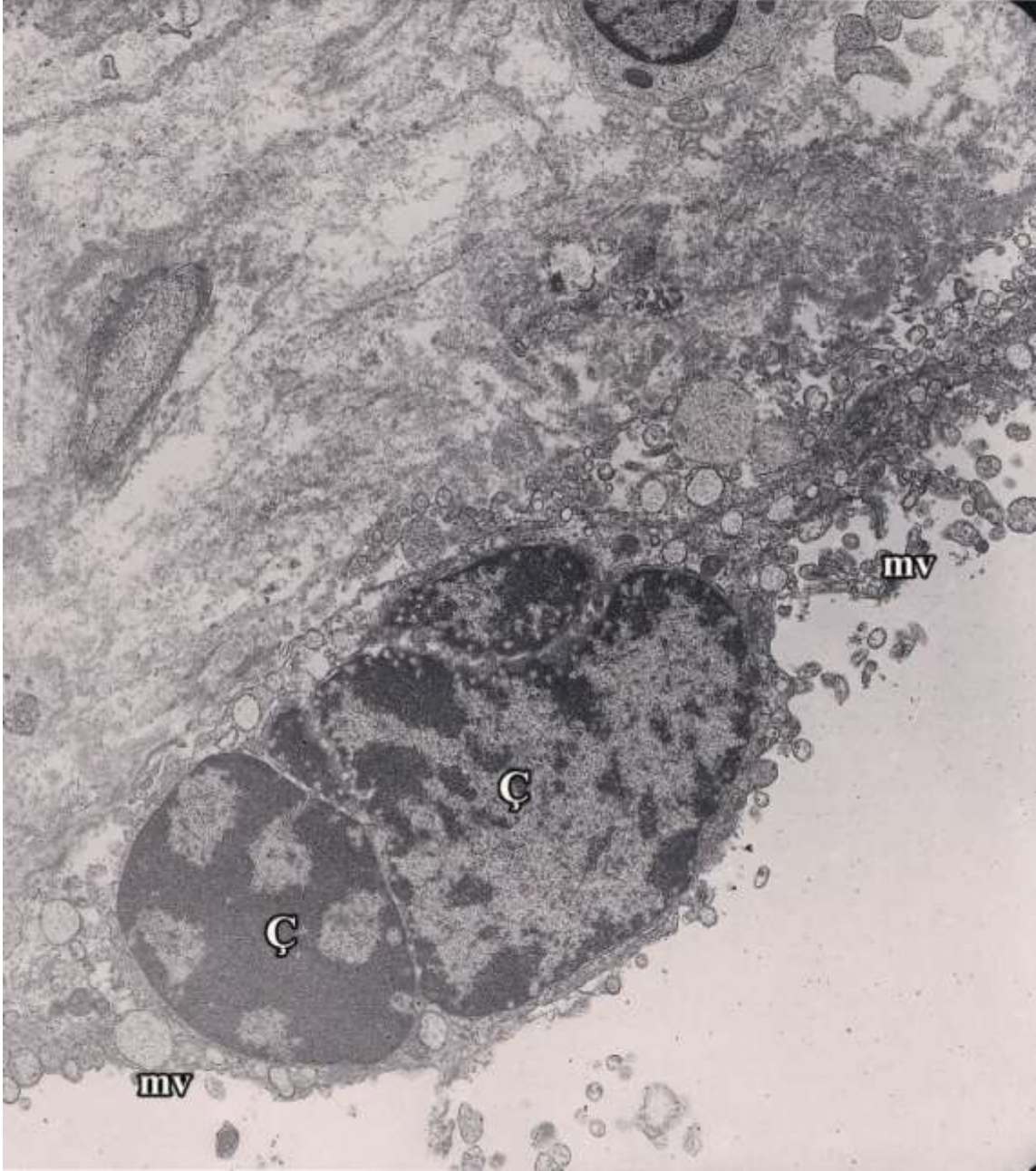
Şekil 108: Şekil 107'deki alanın elektron mikrografı. Desiduanın (D) intervillöz aralığa (İVA) bakan yüzünde endotel benzeri hücre (çift ok) döşemesinin, ilerleyen alanlarda ince yapı özelliklerinin değişmeye başladığı (ok) ve sonunda sinsityotrofoblasta (Sn) dönüştüğü izlenmektedir. Dıştaki hücre tabakasının altında bazal laminanın (ok başı) devamlı olduğu izlenmektedir (kl:kollajen lif, *: kesitteki katlanma alanı) (Uranyl asetat- Kurşun sitrat X 1293).



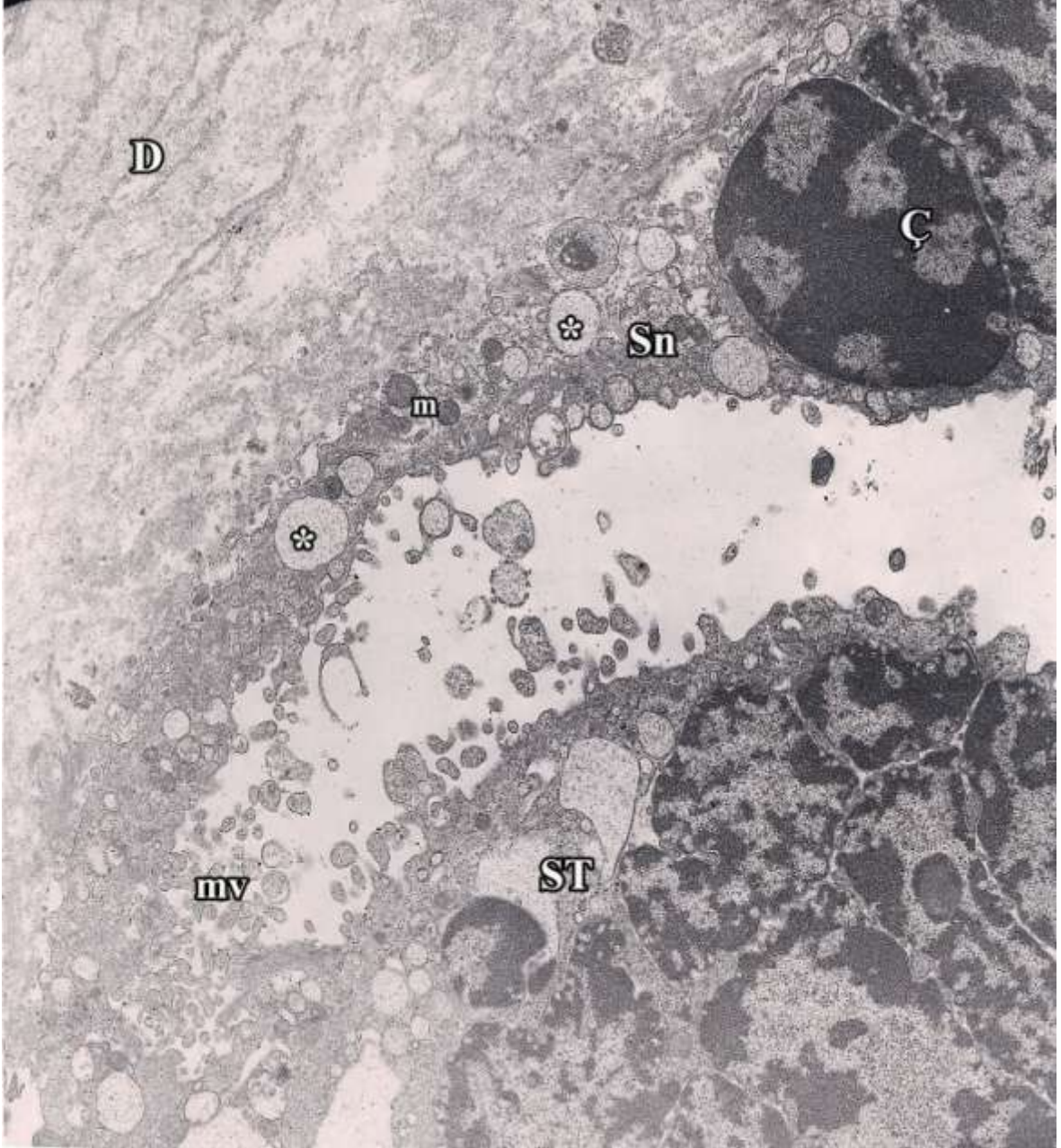
Şekil 109: Şekil 108'de "a harfi" ile işaretli alanın büyük büyütmesi. Intervillöz aralığa bakan endotel hücresi özellikleri gösteren yassı hücre (çift ok) izlenmektedir. Hücrenin çekirdeği (C) hücrenin şekline uygun olarak yassılaştırmış olarak izlenmekte, sitoplazmasında genişlemiş sisternalı düz endoplazma retikulumu (*) ve aralarda yerleşik mitokondriyonlar (m) izlenmektedir. Endotel hücresi benzeri hücrenin komşuluğunda eksternal laminalı (çift ok başı), sitoplazmasında geniş sisternaları olan düz endoplazma retikulumu (+) içeren, orta elektron yoğunlukta perisit benzeri hücre (p) varlığı dikkati çekmektedir. Desiduada (D) yer alan farklı yönlere seyreden kollajen lifler (kl) de izlenmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 4646).



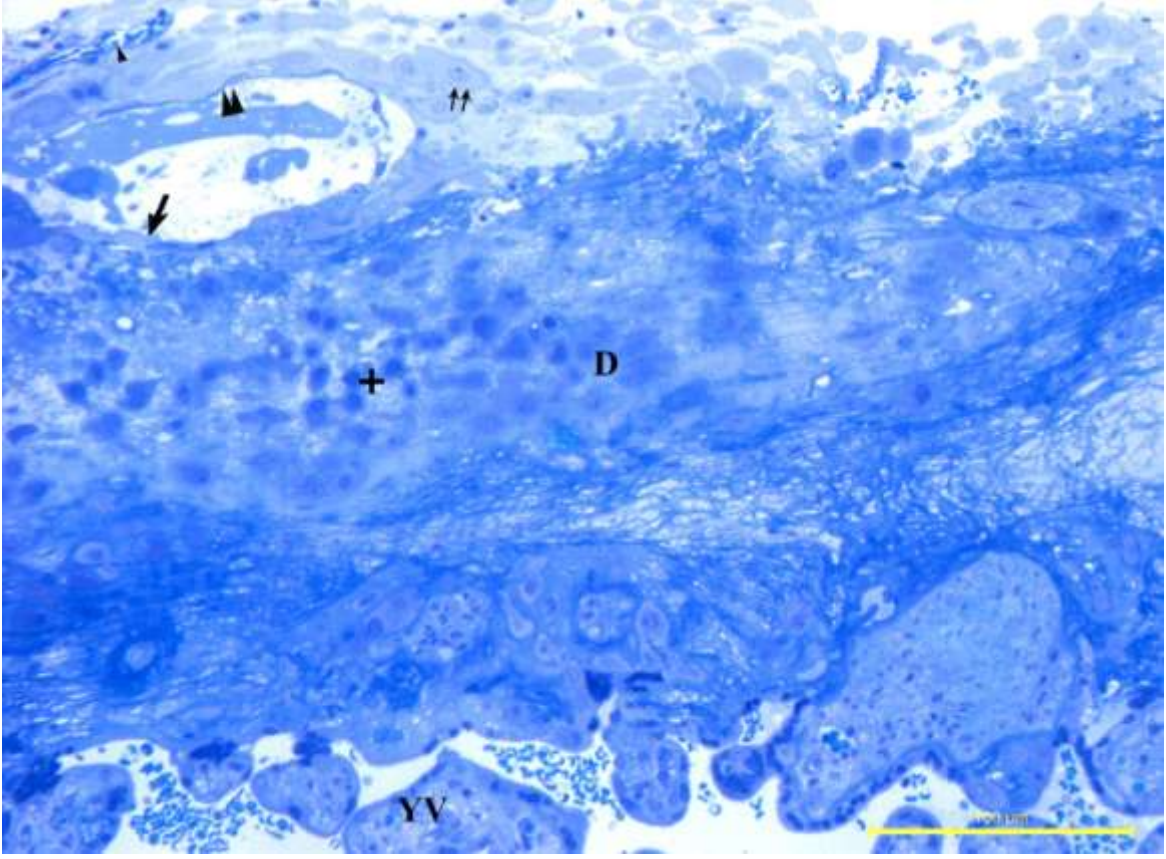
Şekil 110: Şekil 108'de "b harfi" ile işaretli alanın büyük büyütmesi. Endotel benzeri yassı hücreden sonra gelen hücrenin (ok) çekirdeğinin (Ç) boyutlarının arttığı, devamında hücrenin yüzeyinde mikrovillus (mv) benzeri yapıların oluşmaya başladığı izlenmektedir. Bu alandaki hücre bütünlüğünün tam olarak sağlanamadığı dikkati çekmektedir. Bazal laminanın (ok başı) devamlılığını korumakla beraber laminasyon gösterdiği de dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 4646).



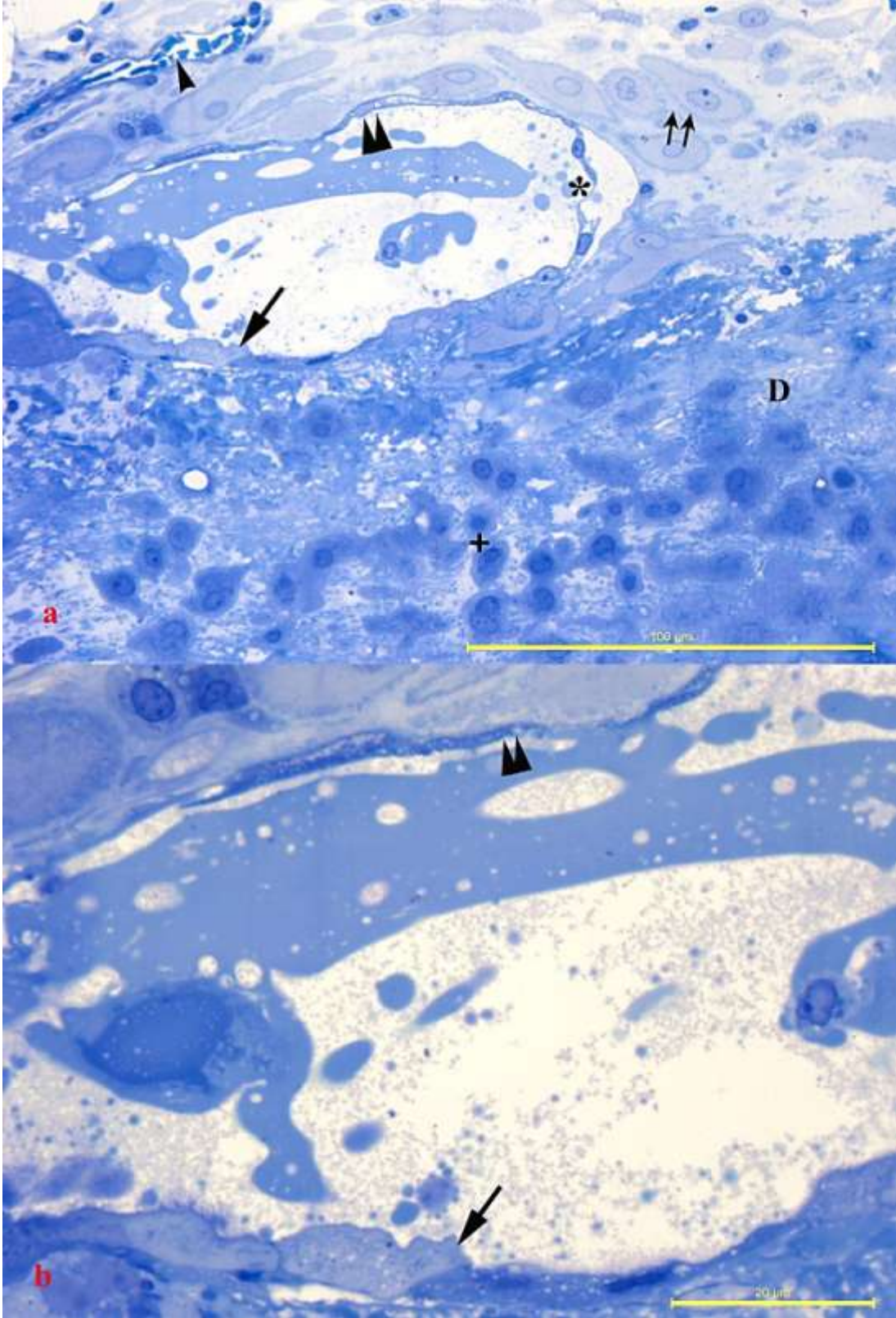
Şekil 111: Şekil 108'de "c harfi" ile işaretli alanın büyük büyütmesi. Genişleyen özellik değiştiren hücrenin sinsiyo troflasta dönüştüğü, yüzeyinde mikrovillusların şekillendiği, heterokromatinden zengin çekirdeklerinin olduğu, kücreye komşu bölgenin liflerden zengin olduğu izlenmektedir (Uranil asetat-Kurşun sitrat X 4646).



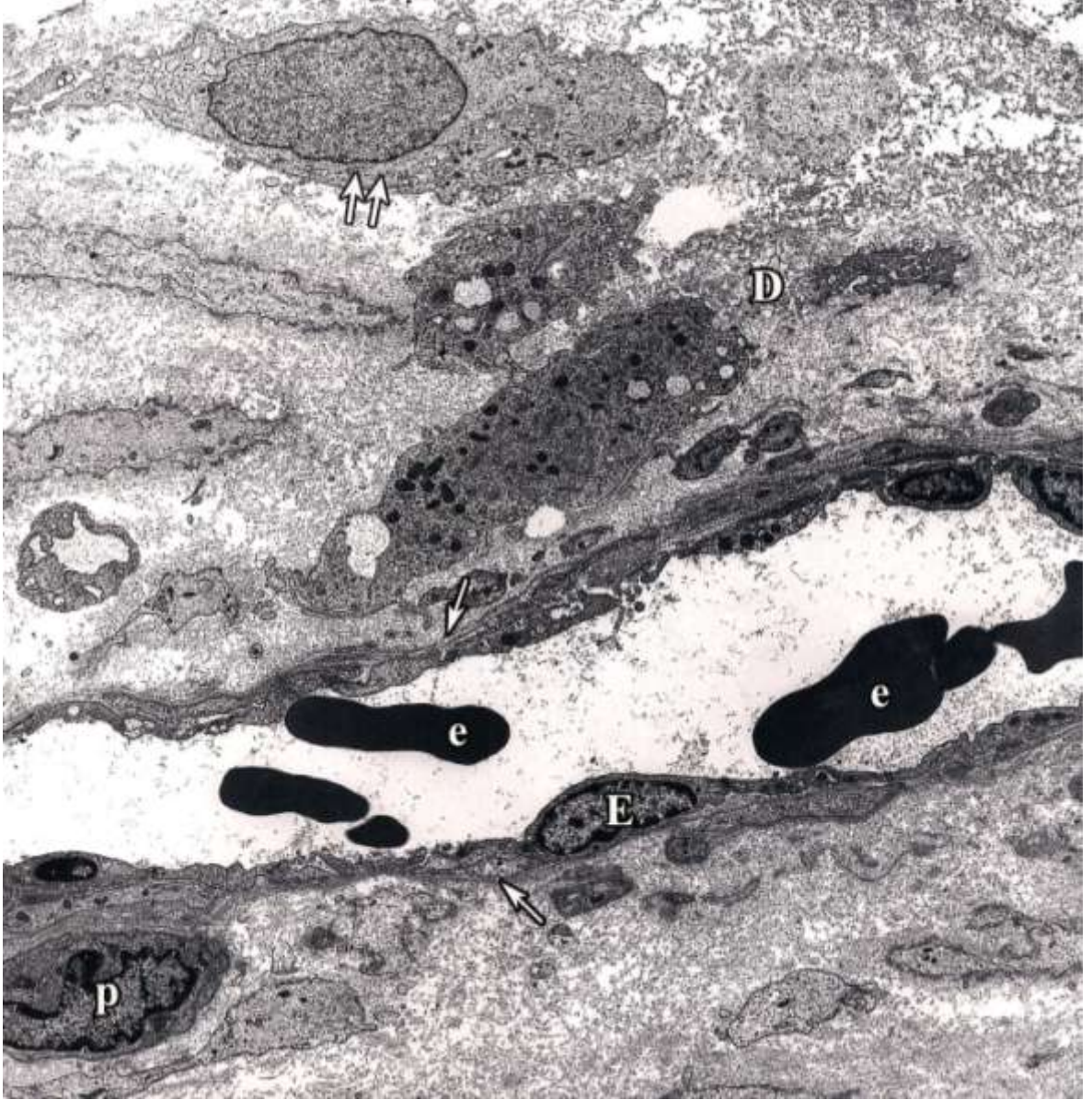
Şekil 112: Şekil 108'de siyah kare içindeki alanın büyük büyütmesi. Desidua (D) yüzeyinin tamamen sinsityotrofoblastla (Sn) kaplandığı, sinsityotrofoblastın yüzeyinin mikrovilluslarla (mv) örtüldüğü, hatta resmin alt tarafında sinsityal tomurcuğa (ST) dönüştüğü izlenmektedir. Sinsityotrofoblastın sitoplazmasında yuvarlak, elektron yoğun mitokondriyonlar (m) ve vakuolize alanlar (*) izlenmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 4646).



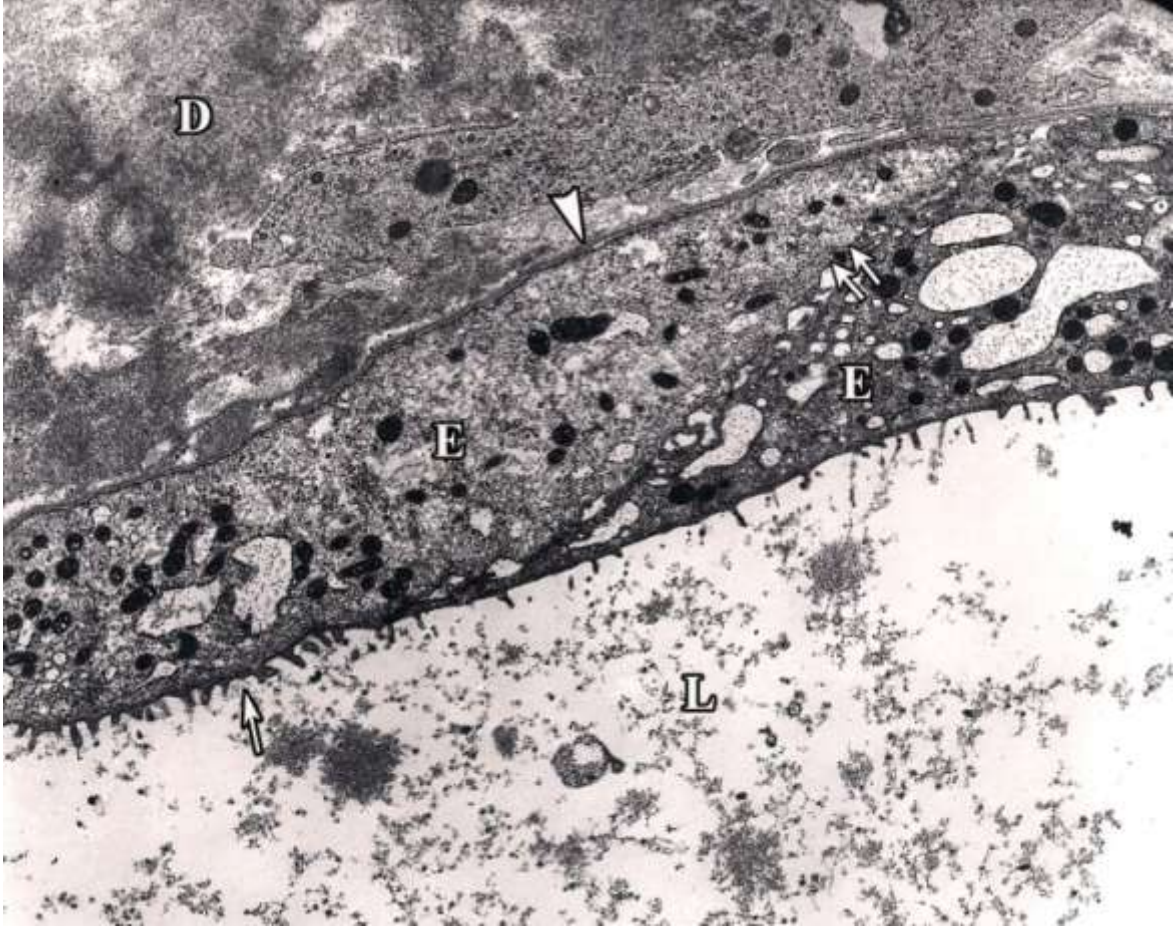
Şekil 113: Desiduanın panoramik görüntüsü. Yüzen villuslar (YV), desidudaki küçük hücreler (+), desiduanın (D) derinlerindeki iri hücreler (çift ok), küçük çaplı damar (ok başı) ve büyük çaplı damarın yüksek boylu endoteli (ok) ve yassı endoteli (çift ok başı) görülmektedir (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X 20).



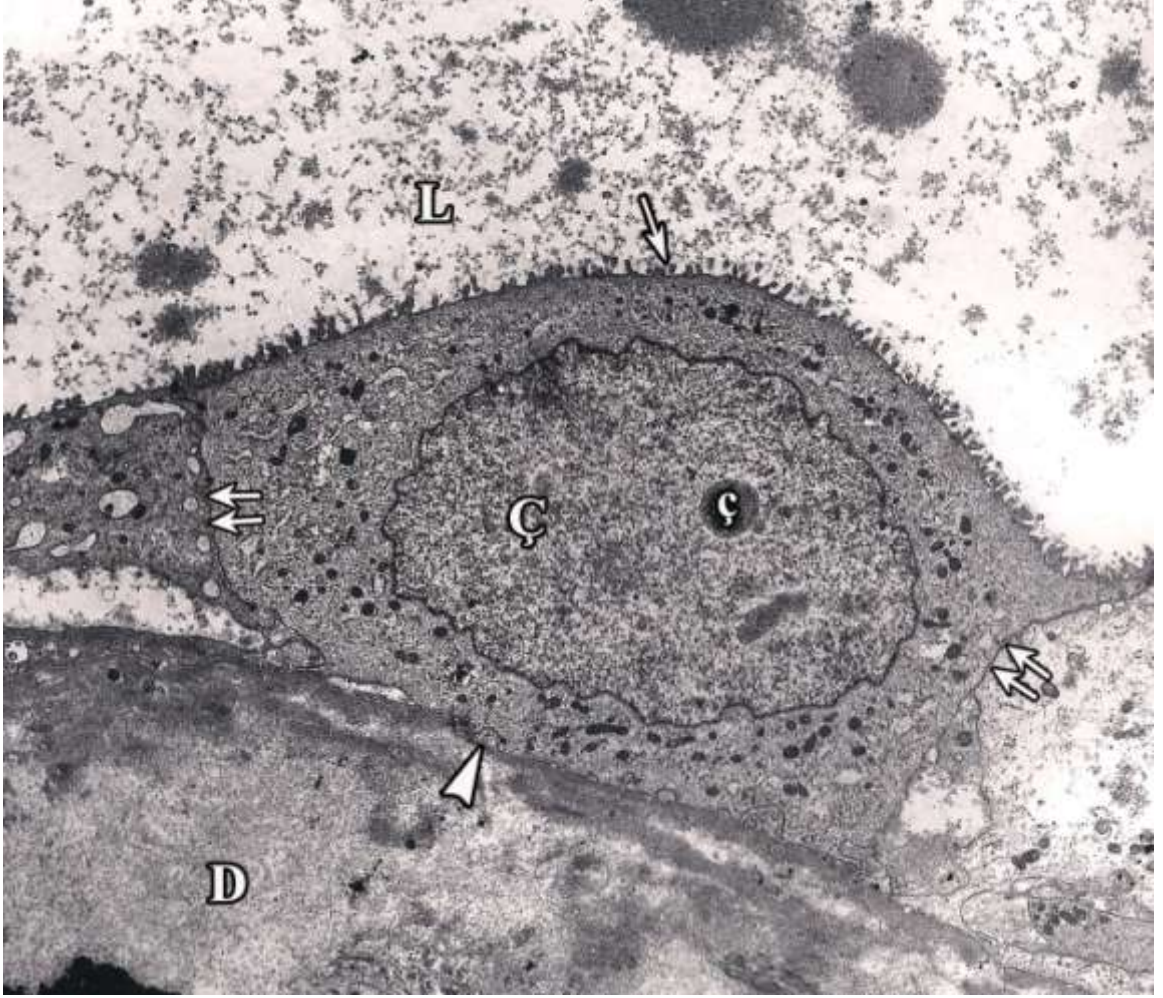
Şekil 114 a-b: Desiduadaki damarların büyük büyütmesi. Desiduada (D) yer alan damar endotelinin bazı alanlarda yassı (çift okbaşı), bazı alanlarda ise yüzeyi mikrovillüslü ve yüksek boylu (ok) olduğu görülmektedir. Lümeninde koagülasyon materyali (#) izlenmektedir. (+: desiduadaki küçük hücreler, çift ok: desiduadaki iri hücreler, *: damar endotelinin damar duvarından ayrıldığı bölge) (Yarı ince kesit, Toluidin mavisi X100).



Şekil 115: Şekil 113'teki küçük çaplı damarın elektron mikrografı. Desiduada (D) iri hücrelerin (çift ok) arasında uzunlamasına seyreden küçük çaplı damar endotelinin (E) tek katlı yassı hücrelerden oluştuğu, endotelin bazal lamina (ok) üzerine oturduğu, endotelin dışındaki perisit (p) ve lümendeki eritrositler izlenmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 2156).



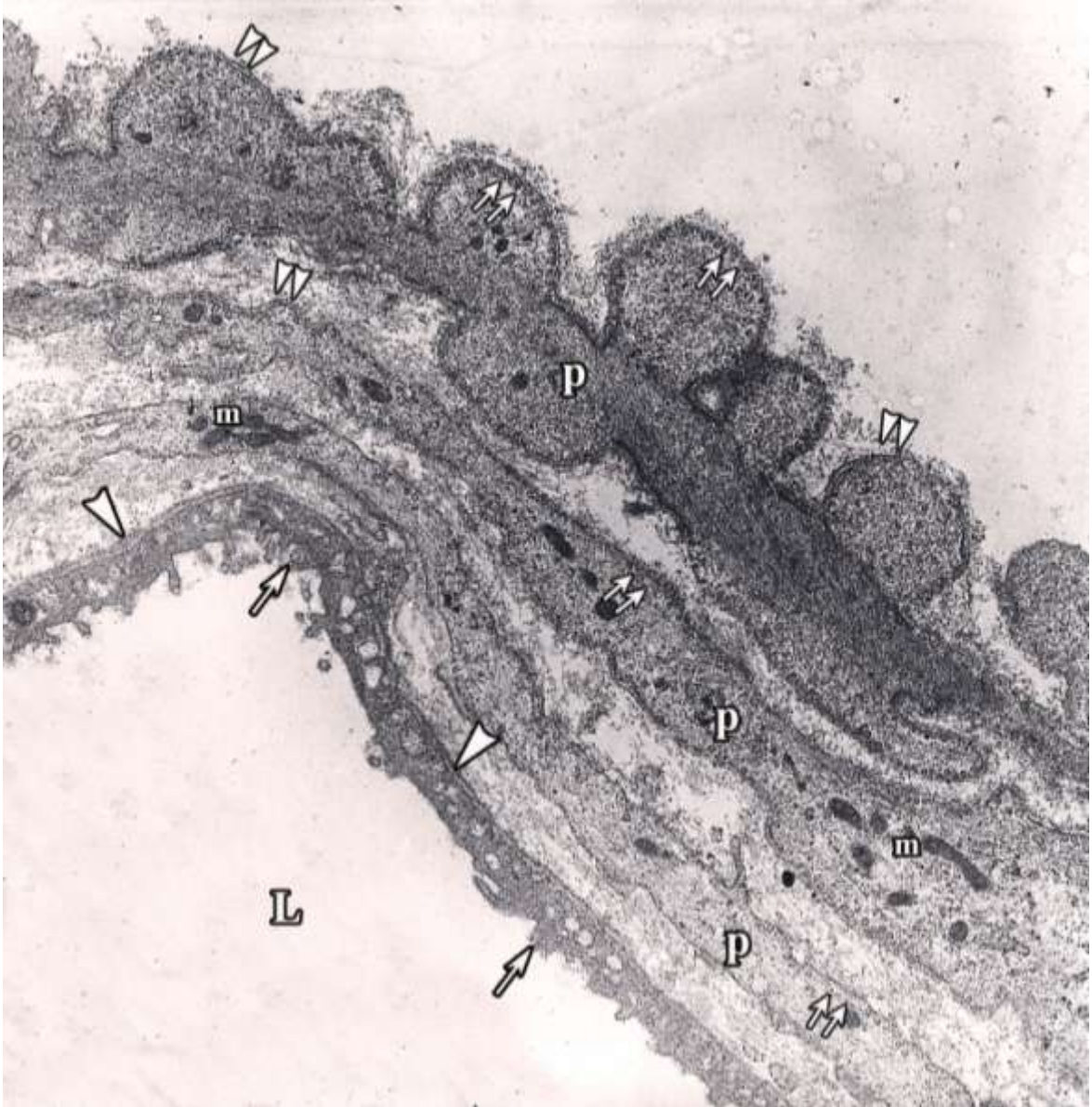
Şekil 116:Şekil 113 ve 114'te izlenen küçük çaplı damarın aşağısında yer alan görece büyük çaplı damarın elektron mikroskopi. Şekil 114'te çift ok başı ile gösterilen yassı karakterdeki damar endotelinin elektron mikroskop ile incelemesinde komşu iki endotel (E) hücrelerinin sitoplazmalarında çok sayıda farklı şekil ve boyutlarda, koyu boyanan mitokondriyonlar izlenmektedir. Her iki endotel hücrelerinin lümene (L) bakan apikal yüzlerinde kısa mikrovilluslar (ok) görülmektedir. Endotel hücrelerinin yan yüzlerinde katlantılar ve bu katlantılar arasında da sıkı bağlantılar (çift ok) olduğu dikkati çekmektedir. (ok başı: bazal lamina, D: desidua) (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 3597).



Şekil 117: Şekil 114'te ok işareti ile gösterilen desidudadaki (D) yüksek boylu, yüzeyi mikrovilluslu damar endotelinin elektron mikroskop ile incelemesinde hücrenin yuvarlak ve merkezi konumlu çekirdeği (Ç), belirgin çekirdekçisi (ç), lümene (L) uzanan kısa mikrovilluslar (ok), komşuluğundaki hücrelerle olan sınırı (çift ok) ve bazal laminası (ok başı) dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 2156).



Şekil 118: Şekil 117'deki hücrenin büyük büyütmesi. Damar duvarını döşeyen bu hücrenin ökromatinden zengin, yuvarlak ve merkezi konumlu çekirdeği (Ç), belirgin çekirdekçisi (ç), sitoplazmasındaki çok sayıda değişik şekil ve boyutlardaki mitokondriyonları (m), apikal yüzünden lümene (L) uzanan kısa mikrovillusları (ok), bazal laminaya (ok başı) oturduğu yüzündeki bazal katlantıları (*) ve komşuluğundaki hücrelerle sıkı bağlantıları (çift ok) dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 3597).



Şekil 119: Desiduada farklı bir alandan çekilen damar endotelinin elektron mikrografında endotel hücresinin yassı olduğu ancak apikalinde lümene (L) uzanan mikrovillus benzeri kısa çıkıntılar (ok) olduğu izlenmektedir. Bazal membran (ok başı) düzenli bir şekilde izlenmektedir. Damar duvarında endoteli çevreleyen 3 adet perisit (p) izlenmektedir. Perisitlerin sitoplazmalarında koyu mitokondriyonlar, zarlarında dizi halinde pinositotik veziküller (çift ok) ve eksternal laminaları (çift ok başı) görülmektedir. En dışta yer alan perisit sitoplazmasının boğumlandığı dikkati çekmektedir (Uranil asetat- Kurşun sitrat X 6000).

5. TARTIŞMA

Anne ve babaya ait genetik materyalin kaynaşmasıyla oluşan zigot ilerleyen dönemde embriyoblast ve trofoblast olmak üzere iki ana hücre grubuna dönüşür. Çoğalma ve farklanma sürecinin hızlı ve yoğun olarak gerçekleştiği erken gelişim evresinde ileriki dönemde embriyo/fetus gelişimini destekleyecek olan plasentanın ilk özel yapıları implantasyondan hemen sonra beliren sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastın ortaya çıkmasıyla başlar. Bunların ve embriyonik mezenkimin ileri farklanmasıyla henüz 2-3. haftalarda primer, sekonder, tersiyer villuslar ile lakünaların gelişmesiyle ilkel plasenta oluşur. Temel olarak yalnızca anneye ait olan “desidua bazalis” ve baba kaynaklı genetik materyale de sahip “koryon frondozum”un oluşturduğu plasenta özellikle ilk trimesterde önemli bir gelişme ve farklanma süreci gerçekleştirir. Gebeliğin kalan döneminde ise fetusun doğuma kadar gelişmesini destekleyen ana organ olarak anne kanıyla fetal kan arasında alış-verişin gerçekleşmesini sağlayacak yapısını kısmen geliştirmeye, daha çok korumaya çalışır. Literatürde plasentanın bu kritik işlevlerini açıklayabilmek amacıyla gerçekleştirilmiş gerek ışık gerekse elektron mikroskop düzeyinde bazıları öne çıkan sayısız çalışma mevcuttur (1, 3, 10, 16, 31, 39, 49, 57, 76). Bu çalışmalara ek olarak işleve yönelik araştırmalar da eklendiğinde bu önemli organın ayrıntısıyla çalışıldığı belirlenebilir. Erken ve geç dönem plasentalarda yapılan incelemeler gruplandığında araştırmacıların farklı gelişim evrelerindeki plasentayı tanımlarken farklı bir terminoloji kullandıkları da görülür. Tüm bu araştırma yoğunluğuna karşın gerek yapı gerek işlev olarak henüz tam anlamıyla yerine oturmamış çeşitli noktaların bulunması konunun güncelliğini hala korumasının önemli bir nedenidir. Çalışmamızda bazı tartışmalı konulara açıklık kazandırabilmek amacıyla insan term plasentasının ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelenmesi, daha önce tanımlanmış çeşitli hücre gruplarının ve yapıların farklı bir bakış açısıyla değerlendirilmesi ve terminolojiye açıklık kazandırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla etik kurallar ve ulaşım kolaylığı göz önüne alınarak insan term plasentalarındaki villus ağacı, villusu oluşturan hücreler, stromal bileşenler, fibrin tipleri, koryon plağı, desidua ve desiduadaki trofoblastlar ayrıntılı olarak ışık ve elektron mikroskop düzeyinde incelenmiştir. Yaptığımız incelemeler sonucunda beklenen bulguların yanında aşağıda ayrıntılandırılan çok sayıda ileri incelemeye aday bulguya ulaşılmıştır.

Plasentanın ana bileşeni olan villus ağacı incelendiğinde ilk dikkati çeken tüm villusların yüzeyini örten sinsityotrofoblastın yapısal özellikleri olmuştur. Literatürde

sinsityotrofoblastın; villus ağacının dış yüzünü örttüğü, çok çekirdekli olduğu, elektron mikroskopta incelendiğinde elektron yoğun, yüzeyinin mikrovilluslarla kaplı olduğu, sitoplazmasında bol miktarda ribozom, granüllü endoplazma retikulumu ve yuvarlak, oval veya dallanan yapıda mitokondriyonların bulunduğu belirtilmiştir. Mitokondriyonların tübüler kristal ve sitotrofoblastta oranla çok daha küçük yapıda oldukları belirtilmiştir. Sinsityumda çok sayıda vakuol bulunduğu, çekirdek yapısının sitotrofoblastta oranla oldukça yoğun kromatin içerdiği ve dış yüzeyinin düzensiz olduğu, çekirdekçiğin sıklıkla mevcut olduğu bildirilmiştir. Sinsityumun intervillöz aralığa yakın bölgelerinde desmozomların, sıkı bağlantıların seçildiği zar bölgelerinin yer aldığı gösterilmiştir (2, 3, 40, 41, 42, 43, 52, 53, 54, 55, 56). Çalışmamızda literatürle örtüşen biçimde sinsityotrofoblastın elektron yoğun yapısı, yoğun kromatin içerikli çekirdeği, sitoplazmasında bol miktarda ribozom, granüllü endoplazma retikulumu, çeşitli şekil ve boyutlarda mitokondriyon ve yüzeyindeki mikrovilluslar izlenmiştir. Bunlara ek olarak mitokondriyonların sadece tübüler yapıda olmadığı, veziküler yapıda kristaller içeren mitokondriyonların da görece yaygın olduğu izlenmiştir. Bazı mitokondriyonların dejenere görünümde olduğu, kristallarının lizise uğradığı, matriksteki şişme ve kenara itilen krista nedeniyle şekillerinin bozulduğu, taşlı yüzük, raket, halter görünümünde olabildikleri dikkati çekmiştir. İncelemelerimiz sırasında önceki yayınlarda söz edilen tipik yapısını korumuş peroksizomlara rastlanmamıştır. Sinsityotrofoblastın yan yüzünde ve bazen sitotrofoblastla bazen de trofoblast bazal laminasıyla komşu olan bazal yüzünde de apikaline benzer mikrovillus boyutlarında parmaklı uzantıların bulunduğu gözlenmiştir. Yüzey artırıcı bu zar katlantılarının yoğunluğu sinsityotrofoblastın madde değişiminde çok aktif olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Literatürde intervillöz aralığa yakın bölgelerde yer aldığı söylenen desmozomların yüzey artırıcı bu uzantıları çevreleyen zarlar arasında da bulunduğu dikkati çekmiştir. Literatürde gebelik ilerledikçe sinsityotrofoblastın çekirdeklerinin sitoplazmada bazı alanlarda biraraya toplandığı ve sinsityal düğüm, sinsityal tomurcuk, sinsityal köprü yapılarını oluşturduğu; çekirdeksiz sitoplazma alanlarının ise vaskülosinsityal membranı oluşturduğu belirtilmiştir (4, 13, 46, 47, 48, 49, 50, 51). Çalışmamızda da sinsityotrofoblast çekirdeklerinin kümелendiği sinsityal düğüm, sinsityal düğümün ince bir sapla villus yüzeyine tutunduğu sinsityal tomurcuk, villuslar arasında uzanan sinsityal köprüler izlenmiştir. Sinsityotrofoblastın çekirdeksiz sitoplazması ve altta yer alan kapiller ile birlikte meydana getirdiği vaskülosinsityal alanlar çoğunlukla yüzen

villuslarda olmak üzere kök villuslarda da gözlenmiştir. Bu gözlem kök villusların ana işlevleri olan yapısal destek sağlamanın yanında madde alışverişinde rol oynadığını da düşündürmüştür.

Literatürde sitotrofoblastlara term plasentada villus yüzey alanı genişlediği için daha az sıklıkla rastlandığı belirtilmiştir (31). Çalışmamızda da sitotrofoblastlara literatür bilgilerine paralel olarak daha seyrek rastlanmıştır. Sitotrofoblastların önceki yayınlarla uyumlu olarak sinsityotrofoblasta oranla daha az elektron yoğun olduğu, mitokondriyonlarının sıklıkla yoğun matriks ve soluk düzensiz kristaller içerdiği, bazılarının sitoplazmasında glikojen tanecikleri bulunduğu, hücrenin bazalinin düz ve trofoblast bazal membranına komşu olduğu, sinsityotrofoblastla komşu olduğu yüzünde ise lokal hücre uzantılarının ve uzantılar arasında desmozomların yer aldığı izlenmiştir (3, 27, 34, 35, 36, 37, 38). Sitotrofoblastların bulunmadığı alanlarda sinsityotrofoblastla komşu olan trofoblast bazal membranı, trofoblast örtüsünü villus stromasından ayırır. Daha önceki çalışmalarda trofoblast bazal membranının ilk trimesterde ince olduğu ve laminasyon gösterdiği ancak termde çok daha kalın olduğu ve bölgelere göre kalınlığının değiştiği belirtilmiştir. Özellikle vaskülosinsityal membranın altındaki bölgelerde 150 nm kalınlığında iken, diğer alanlarda 2600 nm'ye kadar çıktığı belirtilmiştir (3, 16). Çalışmamızda da trofoblast bazal membranının kalınlığının bulunduğu yere göre değiştiği görülmüştür. Term plasentalarda gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda bazı bölgelerde trofoblast bazal membranının içinde yer yer elektron lüsent alanlar bulunduğu ve laminasyon gösterdiği görülmüştür. Literatürde daha erken dönem için tanımlanmış olan bu özelliğin geç dönemde de görülmüş olması bu alanların yeniden yapılanmalarının hala sürdüğünü düşündürmüştür.

Literatürde villus gelişimi tanımlanırken; erken dönemde dışta sinsityotrofoblast içte sitotrofoblastların yer aldığı yapı primer villus, primer villusun iç tarafına mezodermin ilerlemesiyle oluşan yapı sekonder villus, sekonder villusun mezoderminin içinde kan damarlarının gelişmesiyle oluşan yapı tersiyer villus olarak adlandırılmıştır (5, 6, 7, 8, 16). Tersiyer villusa çoğu yazar tarafından mezenkimal villus adı da verilmiştir. Mezenkimal villuslardan ilk farklı olan kök villuslar, kök villuslardan gelişen ara villuslar (immatür/matür), en uç noktada yer alan yüzen (terminal) villuslar ve kök villusların bazal plağa tutunan türü olan bağlayıcı villuslar villus ağacını oluşturmaktadır (3, 14, 16, 58, 59). Bazı araştırmacılar villus ağacı dalları için kalından inceye doğru primer, sekonder ve tersiyer villus tanımlamasını kullanmışlardır. Ancak

bu adlandırma tanımlama karmaşasına neden olabileceği için çalışmamızda primer, sekonder, tersiyer villus terimlerinin yalnızca erken villöz evredeki villuslar için kullanılmasının daha uygun olduğu düşünülmüştür. Term plasenta kullandığımız çalışmamızdaki villuslar için ise villus ağacının en kalın gövdesini oluşturan, içinde büyük damarların yer aldığı, stromasının kollajen liflerden zengin olduğu villus türüne kök villus; kök villusların bazal plağa ulaşan türüne bağlayıcı villus; kök villustan çıkan dallara dallanan villus (*branching villus*); villus ağacının en uç noktasında bulunan villuslara ise yüzen villus adlandırması kullanılmıştır.

Villus stroması incelendiğinde literatürde tanımlanmış olan mezenkimal hücreler, retikulum hücresi, fibroblast, miyofibroblast, perisit ve Hofbauer hücreleri ayırt edilmiştir. Bu hücreler arasında Hofbauer hücreleri ince yapı özellikleri ile diğerlerinden kolaylıkla ayırt edilebilmiştir. Plasental makrofajlar olan Hofbauer hücreleri düzensiz şekilleri, kenar duruşlu çekirdekleri, vakuollü sitoplazmaları ile kolaylıkla tanınmıştır (3, 52, 57). Mezenkimal hücreler, retikulum hücreleri, fibroblastlar ve hem fibroblast hem de miyosit özelliklerini barındıran miyofibroblastlar gibi diğer stromal hücreler ise sitoplazmalarında yoğun granüllü endoplazma retikulumu içermeleri, çok miktarda mitokondriyon ve ribozom bulundurmaları gibi ortak özelliklere sahiptirler (2, 3, 52, 53, 54, 55, 56). Çalışmamızda genel olarak birbirine çok benzeyen bu hücrelerin tanımlanması için ince yapı düzeyindeki bazı farklılıklar öne çıkarılmıştır. Retikulum hücreleri ince, uzun, dallanan çok sayıda sitoplazmik uzantılara sahipken fibroblastların kısa, kalın daha az sayıdaki hücre uzantısına sahip olması ayırt edici olmuştur. Miyofibroblastlar sitoplazma membranlarının dışında, bazen kesik kesik çizgiler halinde bazen devamlı olarak izlenen eksternal laminaları, zarlarında yerleşik pinositotik vezikülleri ve sitoplazmalarının mikrofilaman demetleri içermesi ile fibroblastlardan ayırt edilmiştir (3, 54). Feller ve arkadaşları çalışmalarında villus stromasında vasküler bileşenler ve ihmal edilebilir sayıdaki Hofbauer hücreleri hariç geri kalan villus stromasının neredeyse tamamının miyofibroblastlardan oluştuğunu bildirmişlerdir (54). Daha sonra yapılan kök villuslardaki hücre tiplerini araştıran bir çalışmada da Feller ve arkadaşlarını destekler biçimde miyofibroblastların yoğunluğundan bahsedilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da özellikle yoğun lif içeren kök villus stromasında olmak üzere villusların stromalarında çok sayıda miyofibroblast kesiti gözlemlenmiştir. İnce yapı özellikleri ile miyofibroblastlara çok benzeyen perisitlerin tanımlanmasında ise damar duvarına komşu yerleşimleri, endotele komşu olmayan sitoplazma zarının dışında yer

alan eksternal laminaları ve endotel hücrelerine benzer şekilde sitoplazma zarında yerleşik yoğun pinositotik veziküllerin varlığı belirleyici olmuştur. Villus stromasında duvarında perisitlerin bulunduğu çok sayıda kapiller varlığı dikkati çekmiştir. Literatürde term plasentadaki kapillerler tek katlı yassı, pinositotik veziküller barındıran ve birbirleriyle sıkı bağlantılar yapan endotel hücreleri ile çevrili, lümende sıklıkla eritrositlerin yer aldığı, kapiller bazal laminası ile çevrili yapılar olarak tanımlanmıştır (2, 3, 16, 76). Karimu ve arkadaşları kapiller endotelini incelemiş ve iki tip kapiller endotel hücresi olduğunu, bunlardan birinin yoğun ara filaman içerdiğini, diğersinin ise çok sayıda salgı granülü ve düz endoplazma retikulumu içerdiğini ancak her ikisinin de pinositotik veziküllere sahip olduğunu bildirmişlerdir (77). Çalışmamızda olağan görünümdeki kapillerlere ek olarak pinositotik veziküller içeren endotel hücresi özelliklerini taşıyan ancak yüksek boylu olan hücrelerin bir arada bulunduğu yapılar izlenmiştir. Çalışmamızda da özellikle yüksek boylu endotel hücreleri ile döşeli damarlarda Karimu ve arkadaşlarının belirttiği gibi filamandan zengin ve organelden zengin iki tür endotel hücresinin olduğu görülmüştür. Bazı kesitlerde villus stromasının trofoblast bazal membranına yakın alanlarında; dışta bir perisit yer aldığı, laminasyon gösteren bir bazal lamina ile çevrili, pinositotik veziküller barındıran, bazale yakın yerleşimli sıkı bağlantılarla tutunmuş hücrelerin oluşturduğu ancak hücrelerin iriliği nedeniyle lümeni henüz gelişmemiş yapılar izlenmiştir. Bu yapılarda ilerleyen evrelerde lümenin belirginleştiği, içinde eritrositlerin bulunduğu ancak endotel hücrelerinin kübik hatta prizmatik yapılarını korudukları görülmüştür. Bazal lamina ve perisit de seçildiği bu yeni şekillenen kapillerlerin ayrıntılı incelenmesiyle başlardaki iri hücrelerin ince yapı özelliklerinin sitotrofoblastlarla ciddi benzerlik gösterdikleri ve yapıların genellikle trofoblast bazal laminası yakınında yer aldığı dikkati çekmiştir. Aşan ve arkadaşları yaptıkları erken dönem koryon villus örnekleme çalışmasında sitotrofoblastların insan koryonik villuslarındaki kan damarları ile yakın ilişkide olduğunu gözlemlemiş ve sitotrofoblastların VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) salgılayarak mezenkimal pre-endotelial hücreleri çektiklerini ve önce mezenkimal hücrelerin trofoblastik bazal membrana temas ettiğini, sonra da endotelial hücrelere farklılandıklarını düşünmüşlerdir (78). Kingdom ve arkadaşları transjenik farelerde plasental villus gelişimi ve anjiogenez üzerine çalışmış ve villöz trofoblastın fetal villuslardaki mezoderm ve kan damarlarının gelişimini kontrol edebileceğini öne sürmüşlerdir (58). Başka bir grup araştırmacı hipotezlerinde; intervillöz aralık ve biçim

değiştiren (transforme olan) spiral arterlerin yeni damar yapıları gelişmesine neden olduklarını öne sürmüş ve bu hipotezlerini de sinsityotrofoblast örtüsünde endotelial anjiyojenik/vazodilatör maddelerin ekspresyonu ile desteklemişlerdir (79). Yine Pavlov ve arkadaşları erken dönem insan plasental gelişimini ve bunun kan damarlarının şekillenmesine etkilerini incelemişler, neovaskülarizasyon belirteci olarak anjiyojenin ekspresyonunu araştırmışlardır. Anjiyojenin yeni gelişen damar endotellerinin yanı sıra villöz ve ekstravillöz trofoblastlarda da sentezlendiğini bildirmiş, bu durumu neovaskülarizasyonla ilişkilendirmişlerdir (80). Birçok araştırmacı yeni damar oluşumu ile trofoblastlar arasında bir etkileşim olduğunu bildirmişlerdir (80, 81, 82, 83). Önceki çalışmalar ve bulgularımız bize bu evrelerin vaskülogenezi yansıttığını, sitotrofoblast benzeri iri hücrelerin kapiller oluşturmak üzere biraraya geldiklerini, başlarda iri olan hücrelerin endotel hücresi özellikleri kazandıkça bazale yakın sıkı bağlantılarının olduğu noktalara kadar geri çekildiğini ve arada kalan boşluğun kapiller lümenini oluşturduğunu düşündürmüştür. Bu gözlemlerimiz 38 hafta ya da daha sonraki dönemlere ait plasentalarda da yüzen villuslarda yeni damar oluşumun sürdüğüne bir kanıt olarak düşünülebilir. Trofoblast bazal membranının ilk trimesterde laminasyon gösterdiği gibi bu yapılardaki kapiller bazal membranının laminasyon göstermiş olması gelişimin hala sürdüğünün diğer bir kanıtı olarak değerlendirilebilir.

Villus ağacının incelemesi sırasında çok sayıda sağlıklı villusun arasında yer alan etrafi fibrinle çevrili dejenere villuslar da izlenmiştir. Fibrinoidin ayrıntılı yapısı incelendiğinde bazı alanlarda hücrelerin varlığı saptanmıştır. Önceki çalışmalarda fibrinoidler fibrin tip ve matriks tip fibrinoid olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Fibrin-tip fibrinoidin koagülasyon sonucu gelişen fibrinden zengin olduğu, matriks-tip fibrinoidin ise ekstravillöz trofoblast hücrelerinin salgısal ürünü olduğu, başlıca tip 4 kollajen ve ekstrasellüler matriks proteinlerini içerdiği bildirilmiştir (16, 22, 27, 32, 33, 39). Çalışmamızda da bazı alanların fibrin tip fibrinoide uygun olarak sadece koagülasyon materyali içerdiği, bazı alanların ise matriks tip fibrinoide uyumlu biçimde iri hücreler içerdiği dikkat çekmiştir. Matriks tip fibrinoid içinde yer alan, literatürde ekstravillöz trofoblast olarak tanımlanmış hücrelerin orta derecede elektron yoğun, organelden zengin, az sayıda düzensiz mikrovillus içeren, homojen amorf madde ile çevrili, soluk hücreler oldukları gözlenmiştir. Hücrelerin perinükleer alanları granüllü endoplazma retikulumundan zengin ve koyu görünürken, periferal kısımları ise daha soluk olarak izlenmiştir. Ayrıca hücrelerin yüzeyinde tomurcukların bulunduğu, hücreler arasında daha önce sinsityotrofoblastta gözlemediğimiz gibi çok sayıda uzantının yer aldığı ve

bu uzantıların birbirlerine desmozomlarla tutundukları izlenmiştir. Organel yönünden zengin, aktif görünümlü hücrelerin etrafını kuşatan homojen amorf maddenin hücrelerarası alanı dolduran, hücre artıkları içeren fibrinoid matrikse oranla daha sağlıklı görünümü bu hücrelerin hipoksiye yanıt olarak burada bulduklarını ve fibrinoid içine onarım için yerleşmiş olabileceklerini düşündürmüştür.

Tüm villus ağacının başlangıç noktası olan koryon plağı amniyon boşluğunu çevreleyen amniyon epiteli, altında amniyotik mezoderm, sonra koryonik mezoderm, intervillöz aralığa bakan yüzünde ise sinsityotrofoblast örtüsünden oluşmaktadır (2, 14). Çalışmamızda koryon plağı ve amniyokoryonik membran ayrı ayrı incelenmiştir. Koryon plağında; tek katlı kübik amniyon epiteli, epitel bazal laminası, epitelin altında homojen, stromal görünümde bir tabaka, liflerin yoğunlukta olduğu tabaka, hücrelerin yoğunlukta olduğu tabaka ve bu tabakalardan sonra villus ağacının başladığı dikkati çekmiştir. Koryon plağının incelenmesi için plasentanın fetal yüzünden doku örneği alınmış, amniyokoryonik zar preparatları hazırlanırken çok sayıda örneğin incelenebilmesi amacıyla koryon plağının devamında yer alan, fetusu çevreleyen amniyokoryonik zar rulo halinde sarılarak kesitler alınmış ve incelenmiştir. Amniyokoryonik zarın; amniyon epiteli, epitel bazal laminası, homojen tabaka, liften zengin tabaka, hücreden zengin tabakalara ek olarak epitelin altındaki homojen stromal tabakaya benzer bir tabaka ve trofoblast bazal laminasıyla birlikte trofoblastların bulunduğu tabakalardan oluştuğu dikkat çekmiştir. Literatürde Vicovac ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 8-12 haftalık placentada villus dokusunu desidua pariyetalisle kokültüre etmişler ve desidua pariyetalisin de desidua bazalise benzer şekilde implantasyonu destekleyen spesifik değişiklikler yapabilme kapasitesine sahip olduğunu saptamışlardır (62). Erken dönemde villusları ve sinsityotrofoblast örtüsünü oluşturmak üzere yoğun bir trofoblast popülasyonunun bulunduğu bilinmektedir. Olgun term placentada ise yeni villus oluşumu ancak uç dallarda gerçekleştiğinde orijinal koryon plağında sitotrofoblastlar artık izlenmemektedir. İncelemelerimizde koryon plağında bu verilere paralel olarak hiç trofoblasta rastlanmadı. Buna karşın amniyokoryonik membranda belirgin bir bileşen olarak yer alan trofoblast hücre katının koryonun bu bölümlerinde villus gelişimi gerçekleşmediğinden varlığını gebelik boyunca sürdürdüğü görülmüştür. Gözlemlerimiz bu hücrelerin desidua pariyetaliste işlevsel özelliklerini koruyan yedek bir sitotrofoblast kaynağı olabileceğini düşündürmüştür.

Elektron mikroskopunda amniyon epitelinin ince yapısını incelediğimizde; amniyon epiteli apikal yüzünde de sinsityotrofoblasta benzer biçimde düzensiz mikrovillusların bulunduğu görülmüştür. Bu uzantıların epitel hücrelerinin yan ve bazal yüzlerinde de yoğun olarak bulunduğu, bazaldeki katlantıların arasına epitel bazal laminasının uzandığı saptanmıştır. Yan yüz hücre uzantılarının aralarında desmozomların sıkça bulunduğu izlenmiştir. Bu bulgular amniyon epitelinin de sinsityotrofoblast gibi madde alışverişinin oldukça yoğun gerçekleştiği özel bir örtü oluşturduğunu düşündürmüştür. Benzer katlantı, katlantılar arası desmozomlar ve yüzey mikrovilluslarının trofoblast bazal membranına oturan hücrelerde de bulunduğu gözlenmiştir.

Plasentanın kotiledonların bulunduğu maternal yüzüne ait desidua örneklerinin oldukça ince olduğu saptanmıştır. Bu örneklerde bez ve diğer endometriyal bileşenlere rastlanmamıştır. Literatürde desiduanın; desidual hücreler, damarlar ve trofoblastik kolondan kaynaklanan ekstravillöz trofoblastlardan oluştuğu, intervillöz aralığa bakan yüzünün sinsityotrofoblast örtüsüyle kaplı olduğu bildirilmiştir (2, 18, 20, 66). Çalışmamızda bu kompartmana yönelik yaptığımız incelemelerde literatürle uyumlu olarak desidual hücreler, damarlar, ekstravillöz trofoblastların bulunduğu ve genel olarak tanımlanmış yapısal özelliklerini korudukları belirlenmiştir. Desiduada trofoblastik kolondan kaynaklanan ve desidua içinde ilerlemiş ekstravillöz trofoblastlara yönelik ayrıntılı incelemelerde bu hücrelerden bazılarının tanımlanmış sitotrofoblast ince yapı özelliklerini tümüyle korudukları görülürken, diğer bir grubunun ise villus gövdesinde tanımlanan stromal hücrelere benzer şekilde eksternal lamina, sitoplazmik hücre uzantıları, hücreler arası yan yüz katlantıları, katlantılar arasında desmozomlar gibi yapısal özellikler sergiledikleri görülmüştür. Jones ve arkadaşları trofoblast özelleşmelerini incelediklerinde küboidal hücreler ve dev hücreler olmak üzere farklı özellikler gösteren iki hücre grubu tanımlamışlardır (63). Haigh ve arkadaşları ise çalışmalarında mezenkimal hücreleri ve fibroblastları izole etmiş, bunları trofoblastlarla karşılaştırmıştır. Bu hücrelerin sitokeratin gibi ortak yüzey işaretleyicileri sentezlediklerini ve fibroblastların ürettikleri ekstrasellüler matriksle trofoblast davranışları üzerinde parakrin etkileri olabileceğini bildirmişlerdir (53). Çalışmamızda perisit ve miyofibroblast hücre grubuna ait yapısal özellikler olarak bilinen yer yer kesintili ya da devamlı eksternal laminanın ve pinositotik veziküllerin desidua içindeki ekstravillöz trofoblastlarda da varlığı saptanmıştır. Bulgularımız ve literatür bilgileri ışığında bu iki hücre grubunun plasentada farklı yerleşimlerde

buldukları mikroçevreye uygun dönüşümler geçiren ortak bir hücre grubu oluşturduklarını düşündürmüştür.

Ayrıca literatürde desidual damarlara da ekstravillöz trofoblastların göç edebileceği, buralara yerleşerek endovasküler ekstravillöz trofoblast adını alarak maternal kan akımının düzenlenmesinde görev alabilecekleri ve bunların sitotrofoblast karakterli hücreler olduğu belirtilmiştir (9, 20, 21, 22, 39, 42, 63, 70, 71, 84, 85). Çalışmamızda da desidual damarlarda endovasküler ekstravillöz trofoblastların varlığı saptanmıştır. Ancak bunların literatürün aksine sitotrofoblast değil sinsityotrofoblast ince yapı özelliklerini taşıdıkları dikkati çekmiştir. Bu hücrelerin bazılarının endotel hücresi ile sinsityotrofoblast özelliklerinin ikisini de taşıırken bazılarının sinsityotrofoblasta daha çok benzediği belirlenmiştir. Her ikisi de damar bazal laminası üzerine oturmuş ve komşu hücrelerle sıkı bağlantılar yapan bu hücre grubunun bir bölümünün endotel hücresi gibi tek katlı yassı, diğer bölümünün ise iri, kübik görünümde olduğu izlenmiştir. Yassı olan hücrelerin endotel hücresi gibi kısa, düzensiz, seyrek mikrovilluslar içerdiği görülürken, yüksek boylu hücrelerin sinsityotrofoblasta benzer yoğunlukta mikrovillustan zengin olduğu görülmüştür. Endotel hücresi yerleşimindeki bu hücrelerin daha önce sinsityotrofoblast için karakteristik olarak tanımlanan bazal ve yan yüz katlantıları içerdikleri de izlenmiştir.

Desiduanın intervillöz aralığa bakan yüzünün çoğu kesitte sinsityotrofoblast örtüsüyle kaplı olduğu gözlenirken, bazı kesitlerde sinsityotrofoblast örtüsü yerine endotel hücresi benzeri yassı hücrelerle örtülü alanlar gözlemlenmiştir. Bu alanlarda intervillöz aralıktaki maternal kana komşu endotel hücresi benzeri yassı hücre tabakası devam ederken bir noktada hücrenin boyunun arttığı, yüzeyinde mikrovillusların belirginleştiği, sonrasında hücre içinde çekirdek sayısının arttığı ve sinsityotrofoblasta dönüştüğü izlenmiştir. Hatta bu alanlardan bazılarında sinsityotrofoblastın devamında sinsityal düğüm, tomurcuk, köprü gibi sinsityal nükleer agregatlar oluşturduğu dikkati çekmiştir. Endotel hücreleri ve sinsityotrofoblastın her ikisi de kan-doku sınırında yerleşik iki özel hücre grubudur. Diğer bir deyişle sinsityotrofoblast tüm intervillöz aralığı çevreleyerek, endotel hücrelerinin kan damarlarında yerine getirdiği işlevi plasentada gerçekleştirmektedir. Bu yönüyle düşünüldüğünde her iki hücrenin ortak işlev üstlenmiş olmaları birbirlerine dönüşebilecekleri varsayımını desteklemektedir. İki hücre grubu arasındaki temel fark endotel örtüsünün birbirlerine sıkı bağlantı kompleksleriyle tutunmuş bağımsız hücrelerden oluşmuş olması iken diğerinin tam bir sinsityum olmasıdır. Ancak endovasküler ekstravillöz trofoblast örneğinde olduğu gibi

bağımsız trofoblastik bir hücre olarak endotel örtüsü arasına yerleşmiş hücrelerin bu nedenle sitotrofoblasttan çok sinsityotrofoblasta benzer özellikler kazandığını göstermektedir. Hem desiduada damar lümeninde hem de intervillöz aralığa bakan yüze ait benzer yapısal gözlemlerimiz her iki yerleşimde de endotel-sinsityotrofoblast dönüşümünün gerçekleşiyor olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda; trofoblastların villus yüzeyindeki sinsityotrofoblast-sitotrofoblast düzenlenimi dışında birçok bölgede örneğin; amniyokoryonik membranda, matriks tip fibrinoidde, dejenere villustaki stromada, trofoblastik kolonda, trofoblastik kolondan desiduya invazyon hattında ve desidua bazaliste yer alan damar duvarında endovasküler ekstravillöz trofoblast olarak yer aldığı dikkati çekmiştir. Tüm bu farklı yerleşimdeki hücrelerin temel olarak birbirlerine çok benzediği ancak farklı yerleşimlerde bazı ince yapı özelliklerinin değiştiği görülmüştür. Yapısal özelliklerin farklı hücre gruplarını tanımlayıcı olanları gözönüne alındığında ise stromal hücre ve trofoblastlar arasında da bazı örtüşmelerin bulunduğu saptanmıştır. Bunlara örnek olarak trofoblastların fibrinoid içinde kesintili bazal lamina ile çevrelenmiş olmaları verilebilir. Miyofibroblastlar ve perisitler için karakteristik olarak kabul edilen pinositotik veziküllerin de bazı özel yerleşimlerdeki ekstravillöz trofoblastlarda da bulunması bu görüşü destekleyen diğer bir kanıt olarak değerlendirilebilir. Bu yönüyle bakıldığında ve yukarıda değinilen endotel-sinsityotrofoblast dönüşümü de birlikte değerlendirildiğinde embriyonik mezenkim hücreleri ve trofoblastik seriye ait hücrelerin de uygun mikroçevrelerde birbirleriyle örtüşen yapısal özellikler kazanan ve hatta birbirlerine dönüşme potansiyeline sahip hücreler olabileceklerini düşündürmüştür. Çalışmamızda elde edilen bu bulgular oldukça merak uyandırıcı olup, ilk trimester veya hastalıklı plasenta örneklerinin de bu yönlerden ayrıntılı incelenmesinin konunun aydınlatılmasına önemli katkılar yapabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz bulgular doğrultusunda:

1. Sitotrofoblastların çoğalarak sinsityotrofoblasta dönüşümünün term plasentada hala sürdüğü,
2. Fibrin tip fibrinoid ve buna sekonder geliştiğini düşündüğümüz matriks tip fibrinoidin hipoksik koşullarda hücre zedelenmesini izleyerek oluştuğu,
3. Trofoblastların bu zedelenmeye bir yanıt olarak bölgeye göç ettiği ve ileri derecede aktif sentez yapan hücelere dönüşerek onarım çabasına girdikleri,
4. Gerek desidual damar duvarında gerekse intervillöz aralığa bakan desiduaya komşu sinsityal örtüde endotel-sinsityotrofoblast dönüşümünün gerçekleşiyor olabileceği,
5. Stromada yerleşik fibroblast, miyofibroblast, perisit gibi hücrelerin birbirlerine yapısal ve işlevsel özellikler bakımından benzer oldukları; trofoblastik hücrelerin de buldukları çevre ve koşullara bağlı olarak stromal hücrelerle örtüşen yapısal özellikler sergiledikleri, bu nedenle sözedilen hücre gruplarının birbirlerine kolaylıkla dönüşebilecekleri,
6. Yüzen villuslarda kapiller düzeninde yapılanmış endotel hücresi karakterli hücre gruplarının görüldüğü, bu hücre gruplarının bazılarında lümen gelişmişken bazılarında henüz seçilemediği ve bu gözleme dayanarak term plasenta yüzen villuslarında yeni damar oluşumu sürecinin “vaskülogenez”le de desteklendiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak trofoblastlar, stromal hücreler ve yeni damar oluşumunda rol alan endotel hücrelerinin birbirlerine transdiferansiye olma potansiyelini koruyan hücre gruplarını temsil ettikleri, bu görüşün ileriki çalışmalarla desteklenmeğe değer olduğu kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The human placenta project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta*, 12–13, 2014.
2. Benirschke K. Remarkable Placenta. *Clinical Anatomy*, 11:194–205, 1998.
3. Jones CJP, Fox H. Ultrastructure of the normal human placenta. *Electron Microsc Rev*, 4: 129-178, 1991.
4. Burton GJ, Jones CJP. Syncytial knots, sprouts, apoptosis, and trophoblast deportation from the human placenta. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 48(1):28–37, 2009.
5. Kierszenbaum, AL, Tres, LL. *Histology and cell biology, An introduction to pathology*. Third edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 659-682, 2012.
6. Moore, KL, Persaud, TVN, Torchia, MG. *Before we are born*. 7th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2008.
7. Ross, M.H., Pawlina, W. *Histology a text and atlas*. 6th edition, Baltimore, Wolters Kluwer, 854-860, 2011.
8. Sadler, T.W. *Langman's medical embryology*. 9th edition, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
9. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*, 195(1): 29–39, 2006.
10. Jones CJP, Jauniaux E. Ultrastructure of the materno-embryonic interface in the first trimester of pregnancy. *Micron*, 26: 145-173, 1995.
11. Mayhew TM. Patterns of villous and intervillous space growth in human placentas from normal and abnormal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 68 (1-2): 75–82, 1996.
12. Huppertz B, Kaufmann P. The apoptosis cascade in human villous trophoblast. *Trophoblast Research*, 13: 215-242, 1999.
13. Coleman SJ, Gerza L, Jones CJP, Sibley CP, Aplin JD, Heazella EP. Syncytial nuclear aggregates in normal placenta show increased nuclear condensation, but apoptosis and cytoskeletal redistribution are uncommon. *Placenta*, 34(5): 449–55, 2013.
14. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*. 1.Baskı Ankara: Güneş kitabevi, 491– 87; 155–4; 153–49, 2004.
15. Demir R. *İnsanın gelişimi ve implantasyon biyolojisi*. 1.baskı Ankara: Palme Yayıncılık, 179-251, 1995.
16. Burton GJ, Kaufmann P, Huppertz B. *Anatomy and genesis of the placenta*, Knobil E & Neil JD. *physiology of reproduction*, (Neill JD), 3rd edition, New York, Elsevier, 189-244, 2006.
17. Universities of Fribourg, Lausanne and Bern (Switzerland), [embryology.ch](http://www.embryology.ch), Erişim: (<http://www.embryology.ch/indexen.html>). Erişim tarihi: 11/06/2014.
18. Pijnenborg R. The origin and future of placental bed research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 81(2): 185–90, 1998.
19. Çoban PG, Özakşit MG, Oruç AS, Fidan PA, Helvacıoğlu F. Kabergolin ve Bromokriptinin Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS) Üzerine Etkilerinin Sıçan Modelinde Karşılaştırılması. XII. Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, 2014.
20. Pijnenborg R. The human decidua as a passage-way for trophoblast invasion. *Trophoblast Research* 11: 229-241, 1998 .
21. Meekins JW, Luckas MJ, Pijnenborg R, McFadyen IR. Histological study of decidual spiral arteries and the presence of maternal erythrocytes in the intervillous space during the first trimester of normal human pregnancy. *Placenta*, 18(5-6): 459–464, 1997.

22. Kaufmann P, Castellucci M. Extravillous trophoblast in the human placenta. *Trophoblast Research*, 10: 21-65, 1997.
23. Macara L, Kingdom JC, Kaufmann P. Structural analysis of placental terminal villi from growth-restricted pregnancies with abnormal umbilical artery doppler waveforms. *Placenta*, 17 (1): 37–48, 1996.
24. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M, Brosens I. Endovascular trophoblast and preeclampsia: A reassessment. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal*, 1(1): 66–71, 2011.
25. Rai A, Cross JC. Development of the hemochorial maternal vascular spaces in the placenta through endothelial and vasculogenic mimicry. *Dev Biol*, 387(2): 131–141, 2014.
26. Takahashi H, Takizawa T, Matsubara S, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Matsumoto H, Sato Y, Fujiwara H, Okamoto A, Suzuki M, Takizawa T. Extravillous trophoblast cell invasion is promoted by the CD44-hyaluronic acid interaction. *Placenta*, 35(3): 163–70, 2014.
27. Mayhew TM. Villous trophoblast of human placenta: a coherent view of its turnover, repair and contributions to villous development and maturation. *Histol Histopathol*, 16: 24-1213, 2001.
28. Mayhew TM. Stereology and the placenta: where's the point? a review. *Placenta*, 27: 17–25, 2006.
29. Sarkar (Mondal) MS, Sengupta R, Sarkar M, Tarnekar AM. Comparison of histological features of early placenta with that of a full term placenta of human being. *J Anat Soc India*, 57(1): 22–25, 2008.
30. Wooding FBP, Kimura J, Fukuta K, Forhead AJ. A light and electron microscopical study of the Tragulid (mouse deer) placenta. *Placenta*, 28(10): 1039–1048, 2007.
31. Mayhew TM, Leach L, Mcgee R, Ismail WW, Myklebust R, Lammiman MJ. Proliferation, differentiation and apoptosis in villous trophoblast at 13 – 41 weeks of gestation (including observations on annulate lamellae and nuclear pore complexes). *Placenta*, 20: 407–422, 1999.
32. Kaufmann P, Huppertz B, Frank HG. The fibrinoids of the human placenta: origin, composition and functional relevance, *Ann. Anat.* 178, 485–501, 1996.
33. Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited at discontinuities in the villous trophoblast. *Placenta* 17, 387–391, 1996.
34. Mayhew TM. Turnover of human villous trophoblast in normal pregnancy: What do we know and what do we need to know? *Placenta*, 35(4):229–240, 2014.
35. Martin BJ, Spicer SS. Ultrastructural features of cellular maturation and aging in human trophoblast. *Journal of Ultrastructure Research*, 43: 133-149, 1973.
36. Huppertz B, Ghosh D, Sengupta J. An integrative view on the physiology of human early placental villi. *Prog Biophys Mol Biol*, 1-16, 2013.
37. Kertschanska S, Schröder H, Kaufmann P. The ultrastructure of the trophoblastic layer of the degus (*Octodon degus*) placenta: a re-evaluation layer of the 'Channel problem' *Placenta*, 18: 219-225, 1997.
38. Fitzgerald B, Levytska K, Kingdom J, Walker M, Baczyk D, Keating S. Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A. *Placenta*, 32 (4): 339–345, 2011.
39. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*, 6th edition, London, Springer, 2012.

40. Widdows K, Kingdom JCP, Ansari T. Double immuno-labelling of proliferating villous cytotrophoblasts in thick paraffin sections: integrating immuno-histochemistry and stereology in the human placenta. *Placenta*, 30 (8): 735–738, 2009.
41. Vandre DD, Ackerman WE, Tewari A, Kniss DA, Robinson JM. A placental sub-proteome: the apical plasma membrane of the syncytiotrophoblast. *Placenta*, 33 (3): 207–213, 2012.
42. Pijnenborg R. Implantation and early placentation. *Curr Obstet Gynaecol*, 8 (1): 8–12, 1998.
43. Hofmann-Kiefer KF, Chappell D, Knabl J. Placental syncytiotrophoblast maintains a specific type of glycocalyx at the fetomaternal border: the glycocalyx at the fetomaternal interface in healthy women and patients with HELLP syndrome. *Reprod Sci*, 20 (10): 1237–1245, 2013.
44. Huppertz B, Weiss G, Moser G. Trophoblast invasion and oxygenation of the placenta: measurements versus presumptions. *J Reprod Immunol*, 101-102: 74–79, 2014.
45. Huppertz B. IFPA Award in Placentology Lecture: Biology of the placental syncytiotrophoblast-myths and facts. *Placenta*, 31: 75–81, 2010.
46. Pantham P, Askelund KJ, Chamley LW. Trophoblast deportation part II: a review of the maternal consequences of trophoblast deportation. *Placenta*, 32 (10): 724–731, 2011.
47. Burton GJ. Deportation of syncytial sprouts from the term human placenta. *Placenta*, 32 (1): 96–98, 2011.
48. Patel A, Dash PR. Formation of atypical podosomes in extravillous trophoblasts regulates extracellular matrix degradation. *Eur J Cell Biol*, 91 (3): 171–179, 2012.
49. Jones CJP, Fox H. Syncytial knots and intervillous bridges in the human placenta: an ultrastructural study. *J Anat*, 124: 275–286, 1977.
50. Abumaree MH, Stone PR, Abomaray F, Hassan N, El-Muzaini MF, Chamley LW. The rate of trophoblast shedding/deportation alters with increasing gestational age: An in vitro model to quantify trophoblast deportation. *Asian Pacific J Reprod*, 2 (1): 1–7, 2013.
51. Chamley LW, Holland OJ, Chen Q, Viall C, Stone PR, Abumaree M. Review: Where is the maternofetal interface? *Placenta*, 35: 74–80, 2014.
52. Castellucci M, Zaccheo D, Pescetto G. A three dimensional study of the normal placental villous core. Hofbauer cells. *Cell Tissue Res*, 210: 235-247, 1980.
53. Haigh T, Chen C, Jones CJP, Aplin JD. Studies of mesenchymal cells from 1st trimester human placenta: expression of cytokeratin outside the trophoblast lineage. *Placenta*, 20: 615–625, 1999.
54. Feller AC, Schneider H, Schmidt D, Parwaresch MR. Myofibroblast as a major cellular constituent of villous stroma in human placenta. *Placenta*, 6: 405-415, 1985.
55. Castellucci M, Kaufmann P. Evolution of the stroma in human chorionic villi throughout pregnancy. *Bibl Anat*: 40–5, 1982.
56. Sati L, Seval Y, Yasemin Demir A, Kosanke G, Kohnen G, Demir R. Cellular diversity of human placental stem villi: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Acta Histochem*, 109 (6): 468–79, 2007.
57. Demir R, Erben T. Some new findings about Hofbauer cells in the chorionic villi of the human placenta. *Acta Anat* 119: 18–26, 1984.

58. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 92 (1): 35–43, 2000.
59. Fox H. Aging of the placenta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 77(3): 171–5, 1997.
60. Castellucci M, Kosanke G, Verdenelli F, Huppertz B, Kaufmann P. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum Reprod Update*, 6(5): 485–494, 2000.
61. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufmann P. Classification of human placental stem villi : review of structural and functional aspects. *Microscopy research and technique*, 41: 29–41, 1997.
62. Vicovac L, Jones CJ, Aplin JD. Trophoblast differentiation during formation of anchoring villi in a model of the early human placenta in vitro. *Placenta*, 16 (1): 41–56, 1995.
63. Jones CJP, Skepper JN, Renfree MB, Aplin JD. Trophoblast specialisations during pregnancy in the tammar wallaby, *Macropus eugenii*: A morphological and lectin histochemical study. *Placenta*, 35: 467-475, 2014.
64. Askelund KJ, Chamley LW. Trophoblast deportation part I: review of the evidence demonstrating trophoblast shedding and deportation during human pregnancy. *Placenta*, 32 (10): 716–723, 2011.
65. Pijnenborg R. Implantation and immunology: maternal inflammatory and immune cellular responses to implantation and trophoblast invasion. *Reprod Biomed Online*, 4: 14–17, 2001.
66. Pijnenborg R, Vercruysse L, Brosens I. Deep placentation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25 (3): 273–285, 2011.
67. Helige C, Ahammer H, Moser G, Hammer A, Dohr G, Huppertz B, Sedlmayr P . Distribution of decidual natural killer cells and macrophages in the neighbourhood of the trophoblast invasion front: a quantitative evaluation. *Hum Reprod*, 29(1): 8–17, 2014.
68. Kshirsagar SK, Alam SM, Jasti S. Immunomodulatory molecules are released from the first trimester and term placenta via exosomes. *Placenta*, 33 (12): 982–90, 2012.
69. Chamley LW, Chen Q, Ding J, Stone PR, Abumaree M. Trophoblast deportation: just a waste disposal system or antigen sharing? *J Reprod Immunol*, 88 (2): 99–105, 2011.
70. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol. Reprod*. 69, 1–7, 2003.
71. Kemp B, Kertschanska S, Kadyrov M, Rath W, Kaufmann P, Huppertz B. Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype: a comparison of intra and extrauterine implantation sites. *Histochem. Cell Biol*. 117, 401–414, 2002.
72. Dağdeviren A, Müftüoğlu SF, Çakar AN, Örs Ü. Endoglin (CD 105) expression in human lymphoid organs and placenta. *Annals of anatomy*, 180: 461-469, 1998.
73. Mayhew TM, Barker BL. Villous trophoblast: morphometric perspectives on growth, differentiation, turnover and deposition of fibrin-type fibrinoid during gestation. *Placenta*, 22 (7): 628–638, 2001.
74. Burton GJ, Sebire NJ, Myatt L, Tannetta D, Wang Y-L, Sadovsky Y, Staff AC, Redman CW. Optimising sample collection for placental research. *Placenta*, 35 (1): 9–22, 2014.

75. Bancroft JD, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2008.
76. Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta*, 27 (6-7): 535–539, 2006.
77. Karimu AL, Burtona GJ. Short communication : Human term placental capillary endothelial cell specialization : A morphometric study. *Placenta*, 16: 93–99, 1995.
78. Aşan E, Kaymaz FF, Cakar N, Dagdeviren A, Beksac MS. Vasculogenesis in early human placental villi : an ultrastructural study. *Annals of anatomy*, 181: 549–554, 1999.
79. Valdes G, Corthorn J. Review: The angiogenic and vasodilatory utero-placental network. *Placenta*, 25: 170–175, 2011.
80. Pavlov N, Frenzo J-L, Guibourdenche J, Degrelle S, Evain-Brion D, Badet J. Angiogenin expression during early human placental development; association with blood vessel formation. *Biomed Res Int*. 2014: 781632, 2014.
81. Pavlov N, Hatzi E, Bassaglia Y, Frenzo J-L, Evain-Brion D, Badet J. Angiogenin distribution in human term placenta, and expression by cultured trophoblastic cells. *Angiogenesis*, 6: 317-30, 2003.
82. Leach L, Badet J, Brownbill P. Endothelium, blood vessels and angiogenesis-a workshop report. *Placenta*, 27: 26-9, 2006.
83. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgun ET, Demir-Weusten AY. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*, 25: 560-72, 2004.
84. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science*, 266, 5190, 1508–1518, 1994.
85. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate: a strategy for successful endovascular invasion? *Journal of Clinical Investigation*, 99:9, 2139–2151, 1997.

8. ETİK KURUL ONAY FORMU



1993

Başkent Üniversitesi

*Tıp ve Sağlık Bilimleri
Araştırma Kurulu*

Dr. Hakan Özkardeş
Dr. A. Eftal Yücel
Dr. Feride İ. Şahin
Dr. Şule Bulut
Dr. Fuat Büyüklü
Dr. Emine Aksoydan
Dr. Tolga R. Aydos
Dr. Elif Durukan
Dr. Şebnem İlhan

Sayı: 94603339 / 18-050.01.08.01-406
Konu: Proje onayı

10/04/2014

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına,

Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan Dr. Pınar Fidan Ayrar tarafından yürütülecek olan KA14/110 nolu "İnsanda trofoblastların buldukları mikroçevreye göre karşılaştırmalı incelenmesi: Işık ve elektron mikroskobu düzeylerinde çalışma" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/04/2014 tarih ve 14/56 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma
Kurulu Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

LT

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde arastirma@baskent.edu.tr e-posta adresimizi kullanınız. (Bağlantı: Araştırma Kurulu Sekreteri: Lülifer Taşbilek).

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
16. Sokak No. 11
Bahçelievler, 06490
Ankara

Tel : 0312 212 90 65
Faks : 0312 221 37 59


arastirma@baskent.edu.tr

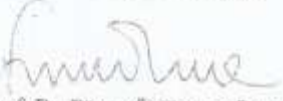
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

KARAR TARİHİ	KARAR SAYISI	PROJE NO
09/04/2014	14/56	KA14/110

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında görev yapmakta olan Dr. Pınar Fidan Ayrıan tarafından yürütülecek olan KA14/110 nolu ve "İnsanda trofoblastların buldukları mikroçevreye göre karşılaştırmalı incelenmesi: Işık ve elektron mikroskobu düzeylerinde çalışma" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.


• Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ


• Prof. Dr. Füsün ÖNER EYÜBOĞLU

Katılmadı (Rapor)
• Prof. Dr. Murat DERBENT


• Doç. Dr. H. Seyra ERBEK

Katılmadı.
• Prof. Dr. Araş PİRAT

Katılmadı.
• Prof. Dr. Hulusi B. ZEYNELOĞLU


• Prof. Dr. Neslihan ARHUN


• Öğr. Gör. Dr. Rifat V. YILDIRIM



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığımız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularımıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

İnsanda Trofoblastların Buldukları Mikroçevreye Göre Karşılaştırmalı İncelenmesi: Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeylerinde Çalışma

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı *10 (on)*'dur.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Plasenta (eş) doğumdan sonra 15–20 dakika içinde rahimden ayrılarak göbek kordonunun bir kısmı ile birlikte atılır. Bu çalışmada doğum sonrasında, bebek çıktıktan sonra zaten atılacak olan plasenta (eş) kullanılacaktır.

Bu nedenle araştırmada yer almanız için özel bir süre gerekmemektedir. Bebeğin doğumuyla birlikte atılan plasentadan yaklaşık 1cm'lik kesit alınacaktır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı, plasentada çok önemli yeri olan trofoblastların incelenmesi ve plasenta hastalıkları için yön göstermesidir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1. 18–40 yaş arası gebe olmanız
2. Tekiz gebeliğinizin olması
3. Ek bir hastalığınızın (yüksek tansiyon, şeker hastalığı vb.) olmaması
4. Önceki gebeliklerde problem (erken doğum, plasenta rahim duvarına tutunma bozukluğu vb.) yaşamamış olmak

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Araştırma için size herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Doğum gerçekleştikten sonra normal şartlar altında vücuttan atılan plasentadan örnek alınacaktır. Alınan örneklerden kesitler alınacak, alınan kesitler boyanarak ışık mikroskobunda ve elektron mikroskobunda ayrıntılı incelenecektir.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmemiz beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar plasenta implantasyon (rahim duvarına tutunma) problemi yaşayan hastalar için ileride faydalı olabilir.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Vücuttan atılmış olan materyal kullanılacağı için uygulama sırasında gönüllü olan siz ve bebeğiniz herhangi bir rahatsızlık yaşamayacaksınız. Doğum gerçekleşip plasenta atıldıktan sonra plasentadan parça alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmemiz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun için adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Pınar Ayran Fidan. Başkent Üniversitesi Bağlıca Kampüsü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.B.D. Eskişehir yolu 20.km. Etimesgut/ANKARA

İş: 0 (312) 246 66 79 Cep: 0 (534) 955 42 09

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Araştırmamızda beklenen zamanında doğum yapan gebelerin plasentaları kullanılacaktır. Bu nedenle erken doğum yapmanız durumunda araştırma dışı bırakılabiliyorsunuz.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Araştırmamız için herhangi bir tedavi uygulaması yapılmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sırasında size araştırma nedeniyle farklı bir işlem yapılmayacağı için yeni tıbbi bilgiler de araştırmanın gidişatını değiştirmeyecektir.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anabilim Dalları'nda/..... Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniklerinde tıbbi bir
araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu
bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin
gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.
Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin
özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan
çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan
çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi
durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı
tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına
girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya
çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence
verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim
anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam
konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu
durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de
biliyorum.

Sayın Dr. tarafından Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalları'nda/..... Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kliniklerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

VASİ (Varsa)		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		