

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TERMDEKİ İNSAN PLASENTA VE GÖBEK KORDONUNDA
HUMAN PLASENTAL LAKTOJEN (hPL) HORMONUNUN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL DAĞILIMI

Seher KIRBOĞA
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof Dr. Nurhayat YECAN GÜLMEZ

2008-KARS

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TERMDEKİ İNSAN PLASENTA VE GÖBEK KORDONUNDA
HUMAN PLASENTAL LAKTOJEN (hPL) HORMONUNUN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL DAĞILIMI**

**Seher KIRBOĞA
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof Dr. Nurhayat YECAN GÜLMEZ**

Bu çalışma KAÜ Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Yönetim Kurulu Başkanlığı tarafından desteklemiştir. Proje No: 2007 VF-12
2008-KARS

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Seher KIRBOĞA tarafından hazırlanmış olan “Termdeki İnsan Plasenta ve Göbek Kordonunda Human Plasental Laktojen (hPL) Hormonun İmmunolokalizasyonu” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *birlikteliği* ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi
24.06.2008

Adı Soyadı

Başkan : Prof.Dr. Nurhayat YECAN GÜLMEZ

Üye : Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ

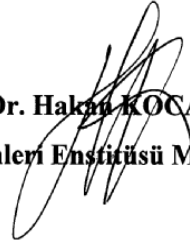
Üye : Yrd. Doç. Dr. Mahmut SÖZMEN

İmza



Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
25.06.2008 gün ve114/914..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Tablo Listesi	I
Şekil Listesi	II
Önsöz	III
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. Plasenta	1
1.1.1. Desidua	2
1.1.2. Koryon	3
1.1.3. Amnion	4
1.1.4. Vitellus Kesesi	5
1.1.5. Allantois Kesesi	6
1.1.6. Umbilikal Kord	6
1.2. Plasental Gelişim	7
1.3. Plasentanın Fetal ve Maternal Yüzeyi	8
1.4. Plasental Bariyer	8
1.5. Plasentanın Kan Dolaşımı	9
1.5.1. Fetal Plasental Dolaşım	9
1.5.2. Maternal Plasental Dolaşım	10
1.6. Plasentanın Fonksiyonları	10
1.7. Plasental Hormonlar	11
1.7.1. Gebelikte Steroid Hormonlar	11
1.7.1.1. Progesteron	11
1.7.1.2. Östrojen	11
1.7.2. Gebelikte Protein Hormonlar	11
1.7.2.1. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)	11
1.7.2.2. Somatostatin (SS)	11
1.7.2.3. Tirotropin Releasing Hormon (TRH)	11
1.7.2.4. Kortikotropin Releasing Faktör (CRP)	11
1.7.2.5. Beta Endorfinler	11

1.7.2.6.Human Koryonik Gonadotrop (HCG)	11
1.7.2.7.Human Koryonik Tirotropin (HCT)	12
1.7.2.8.Human Koryonik Adrenokortikotropin Hormon	12
1.7.2.9.Human Koryonik Growth Hormon	12
1.7.2.10.Human Plasental Laktojen Hormon	12
1.7.2.10.1.Tarihçesi	12
1.7.2.10.2.Kimyasal Özellikleri	13
1.7.2.10.3.Gen Yapısı ve Ekspresyonu	13
1.7.2.10.4.Sekresyon, Metabolizma ve Serum Konsantrasyonu	13
1.7.2.10.5.hPL' nin Ölçülmesi	15
1.7.2.10.6.hPL' nin Etkileri	15
1.7.2.10.7.Klinikte hPL Kullanımı	16
1.7.2.10.8.Hpl'nın Diş Genital Sistem Üzerine Etkileri	17
2. MATERYAL ve METOT	19
2.1. Materyal	19
2.2. Metot	19
3. BULGULAR	21
4. TARTIŞMA ve SONUÇ	34
5. ÖZET	36
6. SUMMARY	37
7. KAYNAKLAR	38
8. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİSayfaNo:

Tablo 1. Hücrelerdeki hPL immunoreaktivitesinin Derecelendirilmesi	20
Tablo 2. Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınlara ve bebeklere ait genel bilgi ve bulgular.	24

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Term plasentaya ait plasenta fetalıs ve plasenta maternalıs.	25
Şekil 2. Term plasentaya ait plasenta fetalıs.	26
Şekil 3. Term plasentaya ait plasenta maternalıs ve fetalıs.	26
Şekil 4. Term plasentaya ait ileri derecede dallanma gösteren koryon villusları ve intervillöz aralıklar.	27
Şekil 5. Term plasentaya ait ileri derece dallanma gösteren koryon villusu.	27
Şekil 6. Term plasentaya ait göbek kordonu yapısı.	28
Şekil 7. Term plasentaya ait koryon villuslarında ve desidua hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi.	28
Şekil 8. Term plasentaya ait koryon villuslarında değişik yoğunluktaki hPL immunoreaktivitesi.	29
Şekil 9. Term plasentaya ait koryon villuslarında kuvvetli hPL immunoreaktivitesi.	29
Şekil 10. Term plasentaya ait koryon villuslarında kuvvetli hPL immunoreaktivitesi ve amnion epitelinde hPL immunoreaktivite yokluğu.	30
Şekil 11. Kontrol boyaması yapılan term plasentaya ait koryon villuslarında hPL immunoreaktivite yokluğu.	30
Şekil 12. Term plasentaya ait desidua hücrelerinde farklı yoğunluklarda hPL immunoreaktivitesi.	31
Şekil 13. Term plasentaya ait kan damarı etrafında yoğun hPL immunoreaktivitesi.	31
Şekil 14. Kontrol boyaması yapılan term plasentaya ait desidua hücrelerinde hPL immunoreaktivite yokluğu.	32
Şekil 15. Term plasentaya ait göbek kordonu epitelinde kuvvetli hPL immunoreaktivitesi.	32
Şekil 16. Term plasentaya ait göbek kordonu epitelinde kuvvetli hPL immunoreaktivitesi.	33
Şekil 17. Kontrol grubundaki term plasentaya ait göbek kordonu epitelinde hPL immunoreaktivite yokluğu.	33

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, immunohistokimyasal teknikler kullanılarak normal olarak doğum yapmış kadınların plasenta ve göbek kordonunda hPL (Human plasental laktojen) hormonunun dağılımını tayin etmeyi amaçladık. Bu amaçla Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi Kadın Doğum Servisinde normal gebelik süresine erişmiş, kendiliğinden vajinal yolla doğum yapan kadınlardan elde edilen 10 olgun plasenta ve göbek kordonundan alınan 30 örnek üzerinde immunohistokimyasal çalışmalar yapıldı.

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında çalışma azmini, bilgiyi ve uygulamayı öğrendiğim, danışman hocam Prof. Dr. Nurhayat YECAN GÜLMEZ' e ve çalışmanın her aşamasında bana yardımcı olan Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Şahin ASLAN' a, Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ'a, Doç. Dr. Mümtaz NAZLI'ya, Yrd. Doç. Dr. Mahmut SÖZMEN'e, Dr. Ebru KARADAĞ SARI'ya, Arş. Gör. Turgay DEPREM'e, maddi desteğinden dolayı KAÜ Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Yönetim Kurulu Başkanlığı'na, manevi desteğinden dolayı ailemin tüm bireyelerine ve emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Son yıllarda dölleme, implantasyon ve devam eden gebeliğin seyri hakkında bilgi veren maddeler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Çeşitli yöntemler kullanılarak kısa sürede sonuçlanan ve diğer yöntemlere göre çok daha duyarlı ve spesifik olan plasental proteinler tek başına olmasa da, birkaç parametreyle birlikte değerlendirildiklerinde teşhis hakkında bilgi vermektedir. Placenta ve fetal gelişimin habercisi olan bu maddeler, fetüsün yaşama kabiliyetinide gösterebilmektedir (44).

Bu amaçla; placenta ve fetus tarafından salgılanan protein yapısındaki hormonların çeşitli yöntemler ile ölçümleri yapılmaktadır. Bu hormonlardan biri olan Human Placental Laktogen (hPL)'nin placentada yapılması, üretiminin plasental kütleyle ilgili olması, günlük oynamalarının olmaması, kısa yarı ömürlü olan bu hormonun araştırmacılara trofoblast sağlığı ve fonksiyonunu ölçmek için yararlı bir indeks olabileceğini düşündürmüştür (23,30,40).

hPL'nin çeşitli sistemlerde growth hormon benzeri etki, laktojenik etki, luteotropik etki ve ayrıca eritropoezi uyarmak, aldosteron sentezini arttırmak gibi fonksiyonel açıdan önemli fizyolojik rolleri olduğu düşünülmektedir (9,59,65).

Placentanın kütesinin göstergesi olan hPL placentanın ve fetüsün sağlığı hakkında bilgi veren parametrelerdendir (77).

Bizim çalışmamızda normal olarak doğum yapmış kadınların placentası ve göbek kordonundaki hPL hormonunun immunohistokimyasal olarak dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Placenta

Placenta, koryon ile uterus mukozasının (endometrium) birbirine kaynaşmasından meydana gelmiş, yavru ile anne arasında her türlü madde alışverişini sağlayan ekstraembriyonal bir dokudur. Bu dokuda anneye ve yavruya ait iki kısım bulunur. Anneye ait olan kısma placenta maternalis, yavruya ait olanına da placenta fetalis denir. İnsan placentası interstitiel tip (Kese yavru ile birlikte uterus mukozasına tamamen gömülmüş ve hatta uterus mukozasının epiteli ve bağ dokusu

ile örtülmüştür.) plasentadır. İnsan plasentası hemokoryal türdendir. Villuslar, koryon kesesinin belirli bir yerinde disk şeklinde bir topluluk meydana getirmişlerdir. Uterus mukozasının villuslar karşısında bulunan epiteli, bağdokusu ve kan damarlarının bütün katmanları erimiş olduğundan villuslar serbest bir halde anne kanı ile temastadır (31).

Plasentanın kalınlığı 4. aya kadar artar ve çevresi büyür, 4. aydan sonra ise kalınlık artmaz, fakat çevresi büyümeye devam eder. Plasentanın termdeki ağırlığı 300-1200 gr arasında olmak üzere ortalama 500-600 gr. dır. Çapı 15 cm, kalınlığı ise 2 cm dir (1,39,53).

Plasenta ve fetal membranlar bebek doğduktan sonra, gerilmeler ve mekanik müdahale ile yırtılmaları sonucu uterustan atılır (47).

1.1.1. Desidua

Desidua gebelik için özelleşmiş ve modifiye olmuş endometriyumdur. Sekretuar endometriyumun desiduya dönüşümü progesteron ve östrojen aktivitesine ve endometriyum ile kan damarlarının trofoblastlar tarafından invazyonu sırasında meydana gelen blastosist (veya maternal trombositler) implantasyonunun sağladığı uyarılara bağlıdır (11). Bu uyarıların seviyelerinin artışına bağlı olarak endometriumdaki bağ dokusu hücreleri (stromal hücre) genişleyerek soluk boyanan poligonal ya da yuvarlak desidual hücrelerine dönüşürler. Gebelikte endometriumda oluşan hücresel ve vasküler değişikliklerin hepsine desidual reaksiyon denir. Bu hücrelerde bol miktarda glikojen ve lipid depolanır ve ayrıca hücreler sentez yapma özelliği kazanırlar. Desidual hücre enzimleri kan damarları endotelini eriterek kanın serbest kalmasını sağlar ve fetal beslenme için zengin bir kaynak oluşturur. Desidua hücreleri sıklaşarak maternal tarafta embriyonun immun sistemden korunması için bir bariyer oluştururlar. Bu mekanizmanın nasıl oluştuğu henüz anlaşılmış değildir. Ancak fizyolojik, biyokimyasal, hormonal ve diğer faktörlerin etkisi ile hücre düzeyinde moleküler bazda gerçekleştiği kabul edilmektedir (27).

Desidua'nın implantasyon alanı ile ilgili olarak üç bölgesi vardır.

1. Desidua bazalis: Plasentanın maternal bölümüdür (27). Desidua bazalis sıkıca bir araya gelmiş, lipid ve glikojenden zengin desidual hücrelerden oluşur. Desidual plak olarak da adlandırılan bu kısım koryona sıkıca tutunmuş haldedir (56). İmplantasyon genellikle uterusun desidua bazalisine ait üst, yan, nadiren de alt bölgesinde olur (4). Plasentayı yapan esas kısımdır (31).

2. Desidua kapsüllaris: Embriyonun üzerinde uzanan yüzeysel bölümüdür (27).

3. Desidua pariyetalis (Desidua vera): Geri kalan endometrium bölümüdür. Uterus boşluğunun tavanını oluşturan yani koryon kesesini içermeyen kısımdır (31).

1.1.2. Koryon

Ekstraembriyonal keseleri içinde bulunduran ve plasentanın şekillenmesine yardımcı olan bu kesenin duvarı somatopleura'dan (ektoderm+somatik mezoderm) yapılmıştır. Koryonun dış yüzünü kaplayan ektoderm, plasentanın şekillenmesi sırasında uterus mukozası ile kaynaşarak yavrunun beslenmesini sağladığı için trophoblast adını alır. Yavrunun gelişmesinde ve beslenmesinde koryonun uterus mukozasına gönderdiği uzantılar önemli rol oynar. Bu dallı uzantılara koryon villusları denir. Villuslarında dış yüzü trophoblast hücreleri ile örtülmüştür. Koryon villuslarında görev ve şekil bakımından farklı iki çeşit trophoblast vardır: sinsityotrophoblast ve sitotrophoblast. Bunlardan dışta bulunanı, hücre sınırları belli olmadığı ve sitoplazmaları birbirine karıştığı için bir çeşit sinsityum yapmış hücrelerden ibarettir ve sinsityotrophoblast adını alır. Bu tabakanın hemen altında koryon esas epiteli gelir ki, burada hücrelerin sınırları belirgindir ve sitoplazmaları birbirlerine karışmamıştır. Bu hücrelerin oluşturduğu tek sıralı epitel katta sitotrophoblast ismi verilir. Sinsityotrophoblastlar salgıladıkları enzimlerle uterus mukozasındaki epitel katını, bağ dokusunu hatta damar duvarını eriterek, villuslara yol açar ve implantasyonu kolaylaştırırlar. Villusların iç yapısında koryon mezenşimi (embriyonal bağdoku) ve umblikal damarlar bulunur. Villuslardaki bu damarlar

esasinda allantois'ten gelen arteria ve vena umblikalis'lerdir (31). Fetal ve maternal kan, plasentanin villuslarında ve villus aralıklarında yakın ilişkiye girerler (17). Placenta intervillus gölcüklerinde dakikada 3 veya 4 kez yenilenen yaklaşık 150 ml anne kanı bulunur. 4-14 m² arasında yüzey alanına sahip olan villuslar, anne ile bebek arasında madde alışverişi için yüzey alanını sağlar (56).

Kan villuslardan geçerken besinlerin, elektrolitlerin, hormonların, antikorların, kan gazlarının ve artık metabolitlerin değişimi gerçekleşir (17). Koryon villusları içeren kısmına koryon frondosum, villussuz kısmına da koryon leave denir (31). Placentanin koryon plağını amniyon ve koryonun birleşmesiyle oluşan bağ dokusu ile koryon trophoblastı oluşturmaktadır (17).

1.1.3. Amnion

Amnionun yüzeyi yassı epitelle döşelidir (17). İnsanda amniyon kesesi blastosist teşekkülünden sonra, gastrula evresinde embriyoblastların trofoblastlardan ayrılması sonucu ortaya çıkar. Amnion kesesinin iç yüzeyi ektoderm, dış yüzeyi ise mezoderm ile örtülüdür. Embriyoyu saran ilk kese amniyondur. Amnion kesesindeki sıvıya amnion sıvısı denir (4). Amnion kesesi genişlerken giderek koryon boşluğunu doldurur ve göbek bağı sarar. Başlangıçta, amnion sıvısının bir bölümü amnion hücrelerince salgılanır. Büyük bölümü annenin doku sıvısıdır. Daha sonra, intervillöz aralıktaki kandan, koryonik plak içinden sıvı diffüzyonu başlar. 11. hafta başında fetüs, amnion sıvısı içine idrarını bırakır. Gebeliğin ileriki dönemlerinde günde yarım litre kadar idrar eklenir. Amnion sıvısı miktarı 10. haftada 30 cc, 20. haftada 350 cc, 37. haftada 700–1000 cc kadardır. Amnion sıvısı fetüs tarafından yutulur ve fetüsün solunum ve sindirim sistemi tarafından absorbe edilir. Gebeliğin son evrelerinde fetüs günde 400 cc kadar amnion sıvısı yutar. Amnion sıvısının %99'u sudur (27). Başlangıçta berrak olan sıvı gebeliğin son aylarında dökülen kıl ve epitel artıkları nedeniyle bulanıklaşır. Amniyon sıvısı ayrıca organik ve inorganik maddelerde içerir (4). Radyoaktif izotoplarla yapılan deneylerde, amniyon sıvısının üç saatte bir yenilendiği görülmüştür (25). Amnion sıvısının 1500–2000 cc kadar olmasına hidroamnioz, 400 cc den az olmasına ise oligohidroamnioz denir. Amniyosentez ile fetüsün cinsiyeti, fetüsün kromozal yapısı hakkında bilgi edinilmektedir.

Amnion Sıvısının İşlevleri:

- Fetüsü travmalardan korur.
- Fetüsün ısı kaybını önler.
- Fetüsün rahat hareketini sağlayarak, kas iskelet sisteminin gelişmesine yardım eder.
- Embriyonun dıştan simetrik büyümesini sağlar.
- Normal fetal akciğer gelişimini sağlar.
- Amnionun fetüsa yapışmamasını sağlar.
- Enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür (27) .

1.1.4. Vitellus Kesesi

Şekillenen ilk ekstraembriyonik membrandır (27). Memeli yumurtasında vitellus maddesi yok denecek kadar az bulunur. Buna rağmen insan ve diğer memelilerde basit de olsa kuşlarda anlatıldığı tarzda dışta mezoderm ve içte endoderm olmak üzere gelişen vitellus kesesinin dış yüzünde mezodermik olarak vitellin damarlar teşekkül eder. Bu damar ağı embriyodaki ilk dolaşım sistemini (vitellin dolaşım) oluşturur. Daha sonra vitellin damarlar, allantois kesesi damarlarıyla birlikte göbek kordonu oluşumuna katılırlar (4). Vitellus kesesi, orta barsak ile vitellus kanalı aracılığı ile bağlantı kurar. İnsanda 9. Haftada yaklaşık 5mm çapında armut şekilli rudimenter bir yapıdır. 20. Haftada çok küçüktür, genellikle görülmez, çok nadir olgularda gebelik boyunca varlığını sürdürür ancak klinik olarak önemi yoktur.

Fonksiyonları:

- Uteroplental dolaşım başlayana kadar (gebeliğin 4–5. haftaları) embriyoya besin maddelerini iletir.
- Kan hücrelerinin ilk kez vitellus kesesi duvarında ortaya çıkmasını sağlar.
- Dorsal kısmı embriyoya 4. haftada primitif barsak olarak katılır ve endoderminden, solunum ve sindirim sistemlerinin epiteli gelişir.
- Primordiyal germ hücreleri 3. hafta sırasında vitellus kesesi duvarında ortaya çıkar ve daha sonra gelişen seks bezlerine ve gonadlara göç ederler (27).

1.1.5. Allantois Kesesi

Allantois kesesi endodermal bir kesedir, splanchnopleuradan gelişir. Amnion ve koryon teşekkülü sırasında embriyonun kaudal tarafında bir çıkıntı halinde meydana gelir. Başlangıçta idrar toplama görevi yapar. Allantoiste zengin bir damar ağı belirir. Bu damar ağı daha sonra koryon ile temasa geçip koryonun damarlanmasını sağlayarak onunla birlikte ileride oluşacak göbek bağının yapımına katıldıktan sonra tamamen körelir. İnsanda allantois koryona kadar ulaşmaz, sadece damarları mezodermi geçerek koryona kadar ulaşır ve göbek kordonu yapısına katılır (4). Ayrıca insan da erken gelişim döneminde kan yapımına, geç dönemlerde ise idrar kesesi gelişimine katılır. Koryon, amnion, vitellus kesesi ve allantois zigottan gelişen fetal membranlardır (27).

1.1.6. Umblikal Kord

Göbek bağı 3.-4. haftalarda plasenta gelişimi ile birlikte oluşmaya başlar. Bunun için, primer mezoderm embriyoblastın bir kutbunda kalınlaşır, bu kısım beden sapı adını alır. Beden sapı embriyonun kuyruk bölgesini belirler. Göbek kordonu gelişiminin başlangıcında vitellus ve allantois keselerinin sapları da damarlanır ve birbirine yaklaşırlar, zamanla aradaki ekstraembriyonel sölom ortadan kalkarak bu keselerin sapları, damarları ile birlikte amnion zarı ile çevrilir. Bu sırada koryon villuslarında da kapiller damarlar belirir. Hepsi birlikte amnion zarı ile çevrilerek göbek kordonunu oluştururlar (4).

Fetüs kanı, plasentaya bir çift umblikal arterlerden girer, villusların içine geçer ve tek bir umblikal venden geri döner (17).

Göbek kordonu 1–2 cm çapında, 30–90 cm (ortalama 55 cm) uzunluğundadır. Müköz bağ dokusu yapısındadır. Jöle kıvamındaki ara madde nedeni ile Wharton peltesi olarak da adlandırılır. Umblikal damarlar göbek bağından daha uzun olduğundan kıvrıntılı seyrederek. Nadiren (1/200 oranında) göbek bağında tek arter bulunabilir (27). Döllenmenin 4. haftasında embriyo göbek kordonu yoluyla gelişmekte olan plasenta ile ilişki kurar ve bundan sonra anneden beslenir (4).

Umblikal arterde basınç 60/30mmHg, vende ise 20mmHg' dir (1,39,53).

Doğumla birlikte ilk önce umblikal arter kasılır ve fetüsdan dışarı kan çıkmaz daha sonra vena umblikalis kasılır. Bu nedenle arteriyal kan doğumdan kısa bir süre sonra fetüsa doğru akar. Bu özellik göz önüne alınarak vena umblikaliste nabız, duyulmadığı zaman göbek kordonu bağlanır (4).

1.2. Plasental Gelişim

Plasenta teşekkülü embriyonal hayatın 3.-4. haftalarında başlar ve 3.-4. aylarda tamamlanır. Döllenmeyi takiben 6.-7. günde blastosist, embriyoblastın olduğu taraftan koryon villusları ile endometriuma implante olur. Gelişimin üçüncü haftasında trofoblastlar primer koryon villusları halinde gelişir (4). Oluşacak villuslar için, implantasyon bölgesindeki trofoblast hücreleri hızlı bir mitoz bölünme ile çoğalır ve üç tabaka oluşur. Dışta sinsityotrofoblast tabakası, içte sitotrofoblast tabakası ve mezoblast (bağ dokusu) tabakasıdır. Mezoblast tabakasından, plasentanın destek dokuları ve damar sistemi oluşur. Dış sinsityal hücrelerde embriyonun beslenmesi için glikoz ve protein sentezlenir. Ayrıca implantasyondan sonra, bu hücre dizisinden koryonik gonodotrop hormonu da salınır, bu da korpus luteumun devamını dolayısı ile östrojen ve progesteronun salgılanmasını sağlayarak, endometriumun yıkılmasını engeller (4,50,69).

Primer villuslar önce sekonder, sonra tersiyer villuslar haline geçerler, üçüncü haftanın sonunda tersiyer villuslardaki mezenşimde kapiller damarlar oluşur. Desidua bazalisteki koryon frondosuma ait tersiyer villuslar dallanıp gelişmelerine devam ederken sahip oldukları proteolitik enzimler sayesinde desidua bazalisin epitel hücrelerini eriterek birtakım yarıklanma ve laküna denen boşlukların oluşmasını sağlar, daha sonra anne kanıyla dolan bu lakünalara uzanan tersiyer villuslar sahip oldukları kapiller ile anne kanından madde alışverişini sağlar. İkinci aydan itibaren villusların dallanması hızlanır, üçüncü aydan itibaren ise desidua bazaliste villusların dallanması, yanlara doğru değil de, endometriyumun içine doğru devam ederek fetal plasenta tamamlanır. Fetal plasenta gelişimi sırasında koryon villuslarının uterus endometriyumuna (desidua bazalis) gömüldüğü sahada endometriyumun fonksiyonel yüzünün değişmesiyle maternal plasenta oluşur. Böylece fetusa ait fetal plasenta ile anneye ait maternal plasenta birliği plasentayı meydana getirmiş olurlar (4).

Plasenta fetusun ağırlığının 1/6' sı kadardır. Genellikle şekli yuvarlak veya ovaldır (26).

Anne kanı ile fetus kanı koryon villuslarına ait plasenta zarı ile birbirinden ayrılmıştır. Plasenta zarı başlangıçta kalın iken gittikçe incelik ve doğuma yakın 2-6 mikrona iner böylece madde alışverişi hızlanır. Plasenta zarı villuslar boyunca uzandığından büyük bir yüzeye sahiptir (4).

1.3. Plasentanın Fetal ve Maternal Yüzeyi

Dördüncü ayın başında plasenta iki parçadan meydana gelmiştir. Bunlar koryon frondosum tarafından oluşturulan fetal parça ile desidua bazalisten oluşan maternal parçadır. Plasenta fetal tarafta koryon plağı, maternal tarafta ise desidua bazalisten oluşan desidual plak ile sınırlanmıştır (56). Plasentanın fetal ve maternal kısımları sitotrofoblast kabuğu ile birbirlerine yapışmışlardır. Anneye ait arter ve venler, sitotrofoblast kabuğundaki aralıktan serbestçe geçerek, villuslar arası boşluğa açılmaktadır (27).

Plasentanın koryon ve amniyon membranları ile örtülmüş yüzüne fetal yüz, kırmızı ve düzensiz yüzüne ise maternal yüz denir. Fetal yüzü dışta koryon, içte amniyon ile çevrilmiştir. Ortasına umbilikal kord tutunur. Umbilikal korddan gelen damarların, membranların altında dallandıkları gözlenir. Maternal yüz 15-20 loptan (kotiledonlardan) oluşmuştur (69).

1.4. Plasental Bariyer

Uterus mukozasının plasenta oluşumuna (plasentasyona) katılan tabakaları: epitel katı, bağ dokusu ve damar endotelidir. Fetusta koryon frondosum'u teşkil eden villuslar (villi choriates) ile plasentasyona katıldığından bunların da koryon epiteli (trophoblast hücreleri), koryon mezenşimi (embriyonal bağdokusu) ve damar endoteli vardır. O halde, en basit yapıdaki bir plasentada, üçü anneye, üçü de yavruya ait olmak üzere altı tabaka bulunmaktadır. Yavru ve anne arasında gıda ve gaz (O₂, CO₂) alışverişi her iki tarafa ait kan damarları arasında diffüzyon yolu ile

olacağından, bu tabakalar bir bariyer durumundadır. Buna plasenta bariyeri denir (31).

İnsan plasentası hemokoryal plasenta türünde olması nedeniyle; 20. haftaya kadar plasental bariyer 4 tabaka içerir. Bunlar;

1. Sinsityotrofoblast
2. Sitotrofoblast
3. Koryon villuslarının bağ dokusu
4. Fetal kapiller endoteli

20. haftadan sonra yapısal değişiklikler olur. Villusların büyük bir bölümündeki sitotrofoblastlar incelik. Zamanla ortadan kalkarak geriye sadece ince sinsityotrofoblast sırası kalır. Sonuçta da çoğu alanda plasental bariyer 3 tabakaya düşer. Gebelik ilerlerken plasental membran giderek incelik ve çoğu fetal kapillerdeki kan, intervillöz aralıktaki anne kanı ile aşırı derecede yakınlaşır (27).

Plasentadan Substratların Transferi

1. Hızlandırılmış difüzyon(mgr/saniye): Elektrolitler, su, respiratuar gazlar.
2. Taşıyıcı sistemlerle(mgr/dakika): Aminoasitler, şekerler, suda eriyen vitaminler.
3. Yavaş difüzyon(mgr/ saat): Hormonlar.
4. Pinositoz veya büyük porlar yoluyla(mgr/gün): Plazma proteinleri, immünolojik maddeler (1,39,53).

1.5. Plasentanın Kan Dolaşımı

1.5.1. Fetal Plasental Dolaşım

Oksijenden fakir olan kan fetustan çıkar ve umbilikal arterden geçerek plasentaya gelir. Göbek bağının plasentaya temas bölgesinde bu arterler ışınal olarak birçok dala ayrılır. Kan damarları villuslar içinde yoğun bir arteriyo kapiller-venöz sistem oluşturur. Böylelikle fetal kan anne kanı ile yoğun olarak yaklaşır. Normalde anne ile fetus kanı hiçbir zaman birbirine karışmaz ancak bazen çok az miktarda fetal kan maternal dolaşıma plasental membranda ortaya çıkan küçük

defektlerle karışabilir. Bol oksijenli fetal kan ince duvarlı venlere geçer. Umblikal ven, oksijenden zengin kanı fetusa taşır (27).

Fetusun her yüz gramı için dakikada 11 cm^3 kanın vena umblikalisten geçtiği saptanmıştır. Fetusun dolaşımında O_2 saturasyonu düşüktür. Bunun yanında fetus kilo başına dakikada $4 \text{ cm}^3 \text{ O}_2$ kullanmaktadır. Bu da istirahattaki erişkinin O_2 ihtiyacı ile aynıdır (69).

1.5.2. Maternal Plasental Dolaşım

İntervillöz aralıktaki kan, daima maternal dolaşım sisteminin dışındadır. İntervillöz aralığa desidua bazalis'teki 80 ile 100 adet spiral arter girer. Gelen kan, intervillöz aralıktaki kandan daha yüksek basınca sahiptir ve koryon plağına hızla çarpar. Basınç dağılırken kan dallanmış villuslar arasından yavaşça akar. Böylece fetal kan ile maternal kan arasında metabolit ve gazların değişimi sağlanır. Kan endometriyal venlere ve maternal dolaşıma geri döner (27).

1.6. Plasentanın Fonksiyonları

1. **Gaz alış verişi:** Anneden fetusa O_2 fetustan anneye CO_2 taşır.
2. **Beslenme:** Glikoz, protein, yağ, su, vitamin, mineral ve elektrolitleri anneden fetusa taşır.
3. **Eliminasyon:** Fetusun metabolizma atıklarını anne kanına taşıyarak anne böbreği ile atılmasını sağlar.
4. **Antikor transferi:** İmmunoglobulin-G (IgG) leri anneden fetusa taşıyarak, fetusun bağışık olmasını sağlar.
5. **Koruma:** Plasentanın enzimleri bazı toksik faktörleri inaktive eder. Bunun yanında plasental bariyer, anne kanında bulunan zararlı maddelerden fetusu korur. Fakat birçok virüs ve ilaç bu bariyeri geçebilir.
6. **Hormon üretimi ve sekresyonu** (69).

1.7. Plasental Hormonlar

1.7.1. Gebelikte Steroid Hormonlar

1.7.1.1. Progesteron: Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanır. Gebeliğin devamını sağlar. İnsanda uterus kasını bloke edici etki yaparak doğum kontraksiyonlarını önler (26).

1.7.1.2. Östrojen: Uterusun genişlemesini, meme bezlerinin ve kanal yapılarının gelişmesini sağlar. Gebelik döneminde hücre çoğalmasını etkileyerek fetal gelişimin kontrolünü yaptığı düşünülmektedir (25).

1.7.2. Gebelikte Protein Hormonlar

1.7.2.1. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH): Sitotroblastlardan salgılanır. hCG'nin biyosentez ve sekresyonunu uyardığı, plasental steroidogenezisi düzenlediği ve prostoglandinlerin salınımını sağladığı bilinmektedir (55,73).

1.7.2.2. Somatostatin (SS): İnsülin ve glukagon hormon salınımını kontrol eder, mide, duodenum ve safra kesesi hareketlerini azaltır, gastrointestinal kanalda salgı ve absorpsiyonu azaltır (4).

1.7.2.3. Tirotropin Releasing Hormon (TRH): TSH salgılatıcı olarak bilinen bu hormon tripeptid yapıdadır. Hedef bölgesi hipofizin adenohipofiz lobunun TSH hormonunu üreten salgılayan hücrelerdir. Bu hücreler kendilerine gelen TRH ile bağlanarak TSH adı verilen bir hormon üretmeye başlarlar (79).

1.7.2.4. Kortikotropin Releasing Faktör (CRF): Plazenta, amniyon, koryon leave ve desidua sentezlenir. CRF m-RNA'sı gebeliğin son dönemlerinde çok fazla artar. CRF hem sinsityotrofoblastlar hemde sitotrofoblastlarda bulunur. CRF ACTH salınımını stimüle eder (3).

1.7.2.5. Beta Endorfinler: Biyolojik rolü açık değildir (3).

1.7.2.6. Human Koryonik Gonodotropin (HCG): İmplantasyon sırasında, trofoblastlardan farklılaşan sinsityotrofoblast hücrelerinden salgılanır.

Plazentanın ürettiği HCG, anne kanına ve oradan idrara ve safraya geçer, gebelik boyunca seviyeleri birbirine paraleldir. Anne kan ve idrarında HCG 10. günde görülür. Gebeliğin son iki haftasında görülmez olur. HCG'nin en önemli görevi; korpus luteumun gerilemesini önleyerek, östrojen ve progesteron

hormonlarının salgılanmasını stimüle etmek ve böylece gebeliğin devamını sağlamaktır (69).

1.7.2.7. Human Koryonik Tirotropin (HCT): Glikoprotein yapısındaki bu hormonun kandaki düzeyi erken gebelikte 7µg/ml (mikrogram/mililitre) iken termde 30µg/ml'ye ulaşır. Neoplastik trofoblast dokuda daha yüksektir. Asıl fonksiyonunun ne olduğu henüz bilinmemektedir (55,73).

1.7.2.8. Human Koryonik Adrenokortikotropin Hormon: ACTH'ın maternal adrenal aktiviteyi arttırarak plasental steroidogenesis için gerekli olan kolesterol ve pregnenolon'un salgılanmasına etkili olduğu düşünülmektedir (55,73).

1.7.2.9. Human Koryonik Growth Hormon: Bu hormon vücutta özellikle protein yapımının düzenli ve hızlı olmasını temin ederek vücut ve iskeletin normal büyümesini sağlar. Doğumdan sonra süt salgılanmasını da stimüle eder (4).

1.7.2.10. Human Plasental Laktojen (hPL)

1.7.2.10.1. Tarihçesi

1930 yılında ilk olarak laktojenik maddelerin gebelikte yapıldığını ve bu maddelerin hipofiz orijinli olduğunu ileri sürüldü (36). Ehrhardt ise hPL' nin insan plasentasındaki prolaktine benzer etkisini tanımlamıştır (10). 1961 yılında Ito ve Higashi, plasentada mamotropik aktivitesi olan bir madde tarif ettiler. 1962 yılında Jossimowich ve MacLaren bu maddenin hGH ile immünolojik benzerliğini ortaya çıkardı. Ayrıca periferik maternal ve retroplasental serumda mevcudiyetini gösterdiler (3). 1964 yılında ise immünofloresans yöntemi ile villöz trofoblastların sitoplazmasında hPL'nin yapıldığı ve depolandığı gösterilmiştir (34,40,42,78). 1967 yılında Spellacy ve arkadaşları ise serumda hPL seviyesinin ölçülmesinin plasenta fonksiyonunu göstereceğini öne sürmüşlerdir (40,62).

İlerleyen yıllarda teknolojik gelişmelerdeki ilerlemeler hPL'yi gebelik döneminde fetal durumun takibinde kullanılabilecek parametrelerden biri haline getirmiştir (9,19).

Laktojenik ve büyüme hormonu benzeri biyoaktivitesinden dolayı bu hormon birçok isimle anılmıştır (11).

a: Koryonik Growth Hormon Prolaktin (CGP)

b: Human Purified Placental Protein (PPP)

c: Human Placental Faktör (HPF)

d: Human Koryonik Somatomammotrophin (HCS)

1972 yılında düzenlenen Laktojenik Hormonlar Konferansında Human Placental Laktojen (hPL) adı verilmiştir (35,41).

1.7.2.10.2. Kimyasal Özellikleri

Plasentanın sinsityotrofoblast hücrelerinde yapıлып interviller aralığa ve anne kan gölcüklerine salgılanan hPL tek zincirli, bir polipeptit olup, moleküler ağırlığı 22,3 kda dır. Placental laktojenin içinde 191 tane aminoasit bulunmaktadır. Bu oran büyüme hormonunda 188'dir. Her iki hormondada aminoasit dizisi % 96 oranında benzerlik gösterir. hPL ayrıca human prolaktin (HPRL) ile de benzerlik göstermektedir, bu iki hormonun aminoasit dizileri % 67 oranında birbirine benzemektedir. Bu nedenle hPL, HPRL ve HGH'nin ortak bir gen yada gen grubundan geldiği düşünülmektedir (11,75).

1.7.2.10.3. Gen Yapısı ve Ekspresyonu

Prolaktin-büyüme hormonu-placental laktojen gen ailesinin beş geni vardır. Bu genler kromozom 17' de yer almaktadır. Bunlardan ikisi hcs-A ve hcs-B, hPL'yi kodlarlar ve term plasentada her ikisi içinde eşit miktarda m-RNA bulunur(11).

1.7.2.10.4. Sekresyon, Metabolizma ve Serum Konsantrasyonu

Plasenta zarında bulunan poliribozomlar 10.- 40. haftada hPL'yi sentezler (45). Termde placental ribozomların sentezlediği proteinlerin % 7-10'u hPL'yi temsil eder. Sinsityotrofoblastlar hPL'nin m-RNA'sını içerir, sitotrofoblastlarda hPL' ye ait m-RNA bulunmaz. Bu nedenle yalnız olgun differansiye hücreler hPL üretir (57). Ancak bazı araştırmacılar hPL'nin öncelikle gelişmekte olan plasentanın sitotrofoblastları tarafından altı haftaya kadar sentezlediğini daha sonra ise

ekspresyonun hPL'nin esas kaynağı haline gelecek olan sinsityotrofoblastlara geçtiğini bildirmişlerdir (3). Terme yakın hPL üretim hızı, yaklaşık 1 gr/gün, ki bu miktar güne kadar insanda bilinen en büyük günlük hormon üretim miktarıdır (11). Yarılanma ömrü kısa olup yaklaşık 12- 20 dk olarak belirtilmiştir (38,55). Yarı ömrünün kısa olmasına rağmen bu hormonun dolaşımında yüksek seviyede olması plasentanın önemli boyutta hPL üretim hızını gösterir (11).

hPL' nin günlük böbreklerden atılım hızı 0,0057 ml/dakika, metabolik değişme hızı ise 175ml/dk'dır (54).

hPL'yi metabolize eden organ bilinmemekle beraber böbrekler ve karaciğerin rolü olduğu düşünülmektedir (74). hPL' nin salınımı fonksiyonel trofoblastik dokunun miktarı ile ilgilidir (61,64).

Bu nedenle plasentanın ağırlığı arttıkça sinsityal dokuda artar ve dolayısıyla hPL salınımı ile iyi bir korelasyon gösterir (59,64).

Döllenmeden sonra ilk 12. günde plasental dokuda hPL saptanmıştır (55). Maternal serumda hPL 5-6. gebelik haftalarında tesbit edilebilmiştir (61,71). hPL'nin gebeliğin seyri konusundaki önemi 9-10 haftadan sonra anlamlıdır (19). 10 ile 20'nci gebelik haftaları arasında hPL pik yapar ve gebeliğin son dört haftasında plato çizerek 5-6 µg/ml (mikrogram/mililitre) seviyesinde seyrederek. Terme kadar bu seviyeyi sürdürür (33,38,51,59,65). Plasentanın doğumundan sonra, serum hPL değerleri düşer ve 2. postpartum günde seviyeler saptanamaz (55,73).

hPL seviyeleri fetusun kanında, göbek kordonu kanında, idrarında, anne idrarında, ve amniyonik sıvıda düşük, anne kanında ise çok yüksek düzeydedir. Bu durum metabolik etkilerinin fetal dokulardan çok anne dokularında meydana geldiğini gösterir (40,57). Gestasyonun sonlarında hPL düzeylerinde dalgalanmalar olur. Gebeliğin sonunda, fetal serumda hPL 15,5 µg/ml, maternal serumda hPL 5,4 µg/ml amnion sıvısında hPL 0,55µg/ml olarak tespit edilmiştir. Amnion ile koryon arasındaki hPL transferi basit difüzyonla olur. hPL sentezi insülin ve cAMP tarafından uyarılır. PGE₂ ve PGF₂α hPL sekresyonunun muhtemel inhibitörleridir (55,73).

1.7.2.10.5. hPL'nin Ölçülmesi

1.7.2.10.5.1. R.İ.A (radyoimmünassay): En çok kullanılan yöntemdir (2). Yöntem serum, plazma veya amnion sıvısındaki aranan madde ile radyoaktif bir izotopla işaretlenmiş bir maddenin, bu maddelere karşı oluşturulmuş sınırlı sayıdaki spesifik antikora kompetatif olarak bağlanması esasına dayanır. İşaretli maddenin yoğunluğu, işaretlenmemiş örneğin yoğunluğu ile ters orantılıdır. Uygun çöktürücü ile karıştırılıp antikora bağlı madde çöktürülür ve radyoaktivitesi ölçülerek standart eğri üzerinde maddenin miktar tayini yapılır (43).

1.7.2.10.5.2. Radioreseptör Deney: Serolojik olan test antikor saptanmasında kullanılır.

1.7.2.10.5.3. Hemaglutinasyon İnhibisyon: Bilinen bir serum yardımı ile şüpheli bir antijen veya bilinen bir antijen yardımıyla şüpheli serumdaki antikorların saptanmasında kullanılır.

1.7.2.10.5.4. Komplement Fiksasyon: Antijen antikor kompleksine komplementin bağlanmasıyla saptama yapılır (2,16).

1.7.2.10.6. hPL'nin Etkileri

1.7.2.10.6.1. Growth Hormon Benzeri Etki: hPL'nin majör biyolojik etkisi, growth hormon ve prolaktin benzerliğindedir (38,59). hPL salgısı, growth hormonun görevini yaparak fetal büyümeye yardım eder (38,65,73). Antiinsülin etkisi maternal glikoz alımını inhibe ederek lipolize neden olur. Maternal serumdaki serbest yağ asitleri ve glikoz seviyesi artar ve böylece fetusun ihtiyacı olan enerji sağlanır (9,40,59,78).

1.7.2.10.6.2. Laktojenik Etki: hPL meme alveol epitelinde matürasyona ve kazein sentezine yardımcı olur (59).

1.7.2.10.6.3. Luteotropik Etki: Hayvanlarda hPL gebeliğin devamı için gerekli progesteron salgısını ayarlar. İnsanda bu etkisi tanımlanmamıştır (59,65,78).

1.7.2.10.6.4. Diğer Etkileri: hPL'nin eritropoezi uyarmak, aldosteron sentezini arttırmak ve gastrointestinal sistemde sıvı ve iyon transportunda etkisi gibi fonksiyonel açıdan önemli fizyolojik rolleri olduğu düşünülmektedir (9,59,65).

Örneğin; Na transportunu frenleyerek amniyon zarlarının permeabilitesini azalttığı, immunosupressif (hücreden hücreye) etkisinin olduğu, ayrıca hCG ile birlikte gebelik korpus luteumunu koruduğu sanılmaktadır (2).

1.7.2.10.7. Klinikte hPL Kullanımı

hPL' nin plasentada yapılması, üretiminin plasental kitleyle ilgili olması, kısa yarı ömürlü olan bu hormonun, günlük oynamalarının olmaması, araştırmacılara trofoblast sağlığı ve fonksiyonunu ölçmek için yararlı bir indeks olabileceğini düşündürmüştür (23,30,40).

hPL, ilk trimestirde bir diğer hormon tayini ile birlikte değerlendirilmesi veya ultrasonografi ile kombine edilmesi, halinde eğer gebede mekanik bir problem yoksa düşük tehditlerinin prognozunun belirlenmesinde %100'e varan başarı oranı verir (71).

Plasentada dolaşımın bozulması, trofoblastik dokunun fonksiyonel kitlesinde düşmeye, plasental perfüzyonda azalmaya ve dolayısıyla hPL yapımının azalmasına neden olur. S.A.T (Son adet tarihi) takiben 10. gebelik haftasına kadar hPL seviyeleri düşüktür. 10. gebelik haftasından sonraki hPL değerleri düşük ise plasental anormalliği gösterir. Abortus tehlikesi olan gebelerde subnormal hPL seviyeleri fetusun ölümünün, tekrarlayan abortus anemnezi olan gebelerde ise başlangıçtaki düşük hPL seviyesi kötü gebelik sonucunun bir işaretidir (54).

hPL en yaygın ikinci, üçüncü trimestir ve terme yakın normal ve riskli gebeliklerin takibinde kullanılmaktadır (40,51,52).

İkinci trimestirde hPL değerlerindeki yetersizlik fetusun tehlikede olduğunu gösterir (51,59).

Üçüncü trimestirde hPL seviyelerinin ölçülmesi ile aşağıdaki gibi durumlarda fetusun sağlığı ve plasentanın yeterliliği değerlendirilir.

Rh uyuşmazlığı vakalarında plasental kitlesi büyük olması nedeni ile hPL değerleri yüksektir (33,38).

Çoğul gebeliklerde plasental hacmin büyüklüğü nedeni ile hPL seviyesi tek gebeliklere göre daha yüksektir (40).

Preeklemsi ve eklemsi vakalarda hPL seviyeleri normal veya düşüktür. Kronik

hipertansif gebelerde ise hPL seviyeleri daha düşüktür (33,40).

Postterm gebeliklerde hPL seviyesi düşüktür ve fetal postmatürite sendromu olduğunu gösterir (65).

Diabetik gebelerde hPL değerleri diabetik olmayan gebelere göre daha yüksektir (38).

İntrauterin gelişme geriliği vakalarında maternal hPL seviyesi 3 µg/ml (mikrogram/mililitre) nin altındaki değerlerdedir (40,51,65).

Molar gebelikte ("Üzüm Gebeliği", erken gebelik döneminde, gebeliğin sağlıklı gelişiminin aksadığı, plasentanın anormal gelişimidir ve rahim içinde üzüm tanesi şeklinde bol miktarda veziküller içermesiyle karakterizedir) hPL düzeyleri düşük bulunmuştur (57,69).

Seri hPL ölçümleri yapılarak vakalar hakkında daha güvenilir sonuçlar alınabilir (57).

Ayrıca bronkojenik karsinom, lenfoma, hepatom ve feokromasitomalı hastalarda hPL varlığı bildirilmiştir (13,72,78).

1.7.2.10.8. hPL Dişi Genital Sistem Üzerine Etkileri

hPL'nin, plasental fonksiyonun iyi bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (49,61). Fetusun durumu hakkında anlamlı bilgiler veremeyeceğini düşünen araştırmacıların yanında fetusun riskte olduğunu gösterebileceğini belirten araştırmacılar da vardır (45,49,61).

İnsan büyüme hormonuna yapısal ve biyolojik benzerliği dolayısıyla hPL'nin büyüme hormonu benzeri etki göstermektedir. Serbest yağ asidi mobilizasyonunu artırarak, geç gebelikte, glukoz insülin yanıtını ve periferik insülin rezistansını düzenlemektedir (24,61). Böylelikle fetus için glikoz ve aminoasit sağlanırken anne için farklı bir enerji kaynağı oluşturulur (66).

hPL'nin dolaşımdaki miktarını kandaki glikoz seviyesi belirler. Başka hiçbir neden hPL seviyesini etkileyemez (63).

Araştırmalar sonucunda kan glikoz seviyesi ile serum hPL konsantrasyonu arasında ters ilişki olduğu görülmüştür. Yani hiperglisemi, hPL düzeyinin düşmesine, insülinle oluşturulan hipoglisemi ise hPL düzeyinin yükselmesine sebep olur (20).

hPL, memede sekretuar alveoler epitelin matürasyonunu artırır ve prolaktin ile birlikte meme alveol epitelinde protein sentezini başlatır, fakat tek başına yüksek doz hPL vermek insanda laktasyon oluşturmamıştır (37).

hPL'nin gebelikte prolaktin ve growth hormona benzer etkileri ile beraber, plasentada protein sentezini uyardığı invitro olarak gösterilebilmiştir (67).

hPL düzeyleri plasental kitle ile orantılı olduğundan gebelik haftası arttıkça hPL miktarıda artar. Bu durum neden anne kanında hPL'nin terme kadar arttığını açıklamaktadır (23).

Gestasyonun sonlarında hPL düzeyleri gün boyunca düzensiz dalgalanmalar gösterir. Plasentanın doğumundan sonra, serum hPL değerleri düşer ve 2. postpartum günde seviyeler saptanamaz (55,73).

Plasentada dolaşımın bozulması, trofoblastik dokunun fonksiyonel kitlesinde düşmeye, plasental perfüzyonda azalmaya ve dolayısıyla hPL yapımının azalmasına neden olur. Düşük hPL seviyesi kötü gebelik sonucunun iyi bir işaretidir (54).

Vaster ve arkadaşları hPL seviyesinin gebelik sonunu tahmin etme açısından yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir (71).

Nielsen ve arkadaşları 1979 yılında, yaptıkları çeşitli analizlerde maternal serumda ve plasentada hPL'nin saptanamadığı bir gebelik bildirmişlerdir (49). Normal seyreden diğer birçok vakadada düşük ya da tesbit edilemeyen seviyelerde hPL si olan gebelere rastlanmıştır. hPL üretim eksikliği her 12,000 gebelikten birinde görüldüğü tesbit edilmiştir. Hubert ve arkadaşları 1983 yılında hPL' nin tesbit edilemez seviyede olduğu gebeliklerde, plasentada hPL'yi kodlayan m-RNA seviyesinin düşük olduğu bir gebelik saptamışlardır. Bu anne tamamen normal bir bebek doğurmuştur bu durumda hPL'nin fizyolojik etkilerinin hPL'nin yokluğunda diğer mekanizmalar kompanse ettiğini göstermiştir (10,49).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Çalışma örneklerini, Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi Kadın Doğum Servisinde normal gebelik süresine erişmiş, kendiliğinden vajinal yolla doğum yapan kadınlardan alınan 10 olgun plasenta ve göbek kordonu oluşturmuştur.

Olgulara yönelik, araştırmacı tarafından geliştirilen, annenin yaşı, bebeğin cinsiyeti, plasentanın ağırlığı, gebelik sayısı, bebeğin ağırlığı, fetal anomali varlığı, tanı konmuş herhangi bir hastalığın ve sürekli kullanılan ilaçların varlığı ya da yokluğunun plasenta ve göbek kordonunda hPL'nin dağılımında etkisini belirlemek amacıyla 8 sorudan oluşan bir anket form uygulandı. Tablo 2.'de gösterilmiştir.

2.2. Metot

Bu çalışmada normal olarak doğum yapmış 10 tane kadından alınan plasenta ve göbek kordonu örnekleri kullanıldı. hPL'nin immunohistokimyasal dağılımını incelemek için plasenta ve göbek kordonundan alınan doku örnekleri bekletilmeden bouin solüsyonunda tespit edildi. Örnekler dereceli alkoller, metil benzoat ve benzollerden geçirilerek parafinde bloklandı. Krom alüm jelatin ile kaplanmış lamlara, parafin bloklarından 5 mikrometre (μm) kalınlığında seri kesitler alındı. Plasentanın ve göbek kordonunun histolojik olarak yapısını incelemek için alınan kesitlere Crossmanın üçlü boyaması (Tripple Boyama) uygulandı (46). hPL'nin varlığını belirlemek amacıyla kesitler deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirildi. Fosfat buffered salin (PBS)' de çalkalanarak endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için %3 lük H_2O_2 (0,1 M'lık PBS'te hazırlanmış)'de 10 dk. inkube edildi. PBS ile yıkandıktan sonra (3x5 dk.) antijenleri açığa çıkarmak için 10 dk. mikro dalga fırını ile ısı uygulandı. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra (3x5 dk.) spesifik olmayan bağlanmaları engellemek amacıyla sekonder antikorun üretildiği türe uygun serumda (% 10) inkube edildi. Primer ve sekonder antikorlar ile streptavidin horseradish peroksidaz'ı dilüe etmek amacıyla PBS solüsyonunda hazırlanan ve içerisinde % 2,5 sığır serum albumin, % 0,25 sodyum azid ve % 2

Triton X-100 kullanıldı. Sonra kesitler oda sıcaklığında 1 saat süreyle anti-hPL (hPL Rabbit PAb IgG-Biogen) (1:100) de inkube edildi. Fosfat buffer salinde yıkandıktan (3x5 dk.) sonra kesitlere indirekt yöntemlerden biri olan Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği (32) uygulandı. Bu amaçla primer antikorun üretildiği türe karşı olan biotinlenmiş sekonder antikor (Ultravision Rabbit HRP Kit-Biogen), kesitler üzerine ilave edilmiş ve 30 dk. oda ısısında tutulmuştur. Fosfat buffer salinde yıkandıktan (3x5 dk.) sonra kesitlere streptavidin horse radish peroksidaz ilave edilip oda ısısında 30 dk. süre ile bekletildi. Tekrar PBS ile yıkandıktan (3x5 dk.) sonra kromojen uygulaması için DAB-H₂O₂ tekniği (60) kullanıldı. Kesitlere kromojen solüsyonu eklendikten sonra ışık mikroskopunda kontrol edilerek immunoreaktivitenin olma durumuna göre reaksiyon PBS ile durduruldu. Distile su ile yıkandıktan ve histolojik rutin işlemlerden (dehidrasyon, saydamlaştırma) geçirildikten sonra dokular üzerine entallen damlatılıp lamelle kapatıldı. Işık mikroskopunda preparatlar tek tek incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Hücrelerdeki hPL immunoreaktivitesi, renklerin koyuluk derecesine göre, birbiriyle mukayese edilerek belirlendi. Derecelendirilmede kullanılan semboller taplo 1. gösterilmiştir.

Hücredeki Reaksiyon Yoğunluğu	Semboller
Çok yoğun	3
Orta derecede yoğun	2
Az yoğun	1
Reaksiyon yok	0

Tablo 1. Hücrelerdeki hPL immunoreaktivitesi derecelendirilmesi.

hPL immunoreaktivitelerinin spesifik olup olmadığını tesbit etmek amacıyla gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların plasenta ve göbek kordonlarından alınan kesitlere bütün işlemler aynı olmak kaydıyla primer antikor ilave edilmeksizin (negatif kontrol) PBS'te tutuldu ve diğer işlemler aynen uygulandı.

Hastaların yaş ortalamasının istatistiksel olarak tespitinde, "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS for Windows Release 10.0) programından yararlanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmamızda Sarıkamış Devlet Hastanesi, Kadın Doğum Servisinde doğum yapmış, normal gebelik süresini tamamlamış (termde) 10 olgunun plasenta ve göbek kordonu örnekleri incelendi.

Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların yaş ortalaması $25,10 \pm 1,61$ 'dir. Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınlara ve bebeklere ait genel bilgi ve bulgular Tablo 2.'de verilmiştir.

A) Genel Histolojik Yapı:

Yaptığımız çalışmada normal gebelik süresini tamamlamış termdeki plasentaya ait kesitler merkez ve perifer olmak üzere iki farklı bölümünden alınarak incelendi. Kesitlerde; plasentanın fetalis ve maternalis kısımları saptandı (Şekil 4). Plasentanın ışık mikroskopik incelemesinde fetalis kısımlarında amnion epiteli, koryon plağı ve koryon villuslarının varlığı (Şekil 5), maternalis kısmında ise desidua bazalis (implantasyonla birlikte oluşan desidualizasyonun olduğu desidua hücreleri) ve plasental septumlar gözlemlendi (Şekil 6). Plasentanın iki farklı yerinden alınan kesitlerde fetalis ve maternalis kısımlarındaki yapılarda (koryon villusları, desidua hücreleri, vs) dağılım ve görünüm açısından herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.

Plasenta dokusunun ışık mikroskopik incelemesinde intervillöz aralıklarda kan lakunlarının yer aldığı ve koryon villuslarının ileri derecede dallanmalara sahip olduğu tespit edildi (Şekil 7). Koryon villuslarının dış yüzeyini sinsityotroblast hücrelerinin, koryon villuslarının iç kısmını ise bağ doku ve fetal kan damarlarının oluşturduğu tesbit edildi (Şekil 8).

Göbek kordonlarından alınan kesitlerin ışık mikroskopik incelemesinde, bir adet vena umbilikalıs, iki adet arteria umbilikalıs ile müköz bağdoku yapısındaki Wharton peltesi ve bunların çevresini saran basit yapıda amniyon epiteli gözlemlendi. (Şekil 9).

B) hPL'nin İmmunoreaktivitesi:

Term plasentalardan alınan kesitlerde hPL'ye (Human Placental Lactogen) ait immunoreaktivite koryon villuslarında ve desidua hücrelerinde görüldü (Şekil 10). Koryon villuslarının trofoblast hücrelerinin(sinsityotrofoblast) sitoplazmalarında immunoreaktivite yoğunluğunun ortadan kuvvetli dereceye değişen derecelerde olduğu görüldü (Şekil 11). Farklı bireylerin plasentalarının merkez (orta) ve perifer (kenar) bölgelerinden alınan kesitlerin koryon villuslarındaki immunoreaktivitelere perifer ile merkez arasında herhangi bir fark olmadığı görüldü.

Koryon villuslarının sinsityotrofoblast hücrelerinin çoğunluğunda çok kuvvetli, ve bir kısmında orta yoğunlukta immunoreaktivite gözlendi (Şekil 12). Koryon villuslarının fetal kapiller endotelinde ve bağ dokusunda (koryon villus stroması) (Şekil 12), ayrıca plasenta dokusuna ait kübik yapıdaki amnion epitelinde (Şekil 13) hPL immunoreaktivitesine rastlanmadı.

Termdeki kadınların plasentalarından alınan kesitlerde, koryon villuslarındaki sinsityotroblast hücrelerindeki hPL immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla primer antikor uygulanmaksızın yapılan immuno boyamada (negatif kontrol) koryon villuslarına ait hPL immunoreaktivitesine rastlanmadı (Şekil 14).

Term plasentalardan alınan kesitlerde fetal kısımda bulunan koryon villuslarında (sinsityotrofoblast hücrelerinde) gözlenen hPL immunoreaktivitesinin yanı sıra plasentanın maternalis kısmında desidua bazalis katmanında bulunan desidual hücrelerde 0'dan 3'e değişen skalada belirgin hPL immunoreaktivitesine rastlandı (Şekil 15). Desidua hücrelerindeki immunoreaktivitenin bazı kesitlerde özellikle perivasküler alandaki desidua hücrelerinde daha kuvvetli olduğu dikkati çekti. (Şekil 16). Desidual hücrelerdeki hPL immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla primer antikor uygulanmaksızın yapılan immuno boyamada (negatif kontrol) desidua hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi gözlenmedi (Şekil 17).

Farklı bireylerin plasentalarından alınan kesitlerde hPL immonureaktivitesi benzer özellikler gösterdi. hPL immunoreaktivitesi gözlenen örneklerde koryon

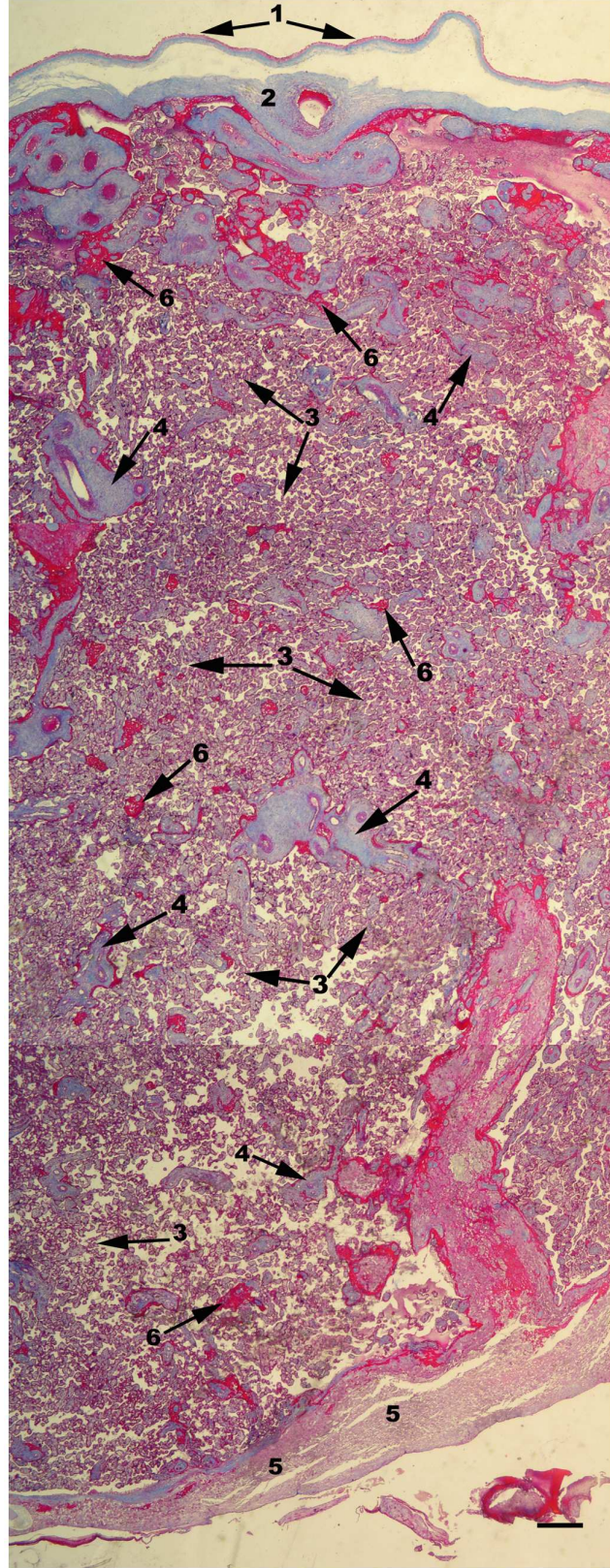
villuslarındaki fetal kapıllarlar içerisinde bulunan kan hücrelerinde immunreaksiyona rastlanmadı (Şekil 12).

Term plasentalarına ait göbek kordonu kesitlerinde hPL immunoreaktivitesi göbek kordonunu epitel hücrelerinin sitoplazmasında zayıftan kuvvetli dereceye değişen oranda dikkati çekti (Şekil 18). Bu reaksiyonların yer yer hücrelerin apikal kısımlarında yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil 19). Fakat arteriya ve vena umblikalislerin damar endotel hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi görülmedi.

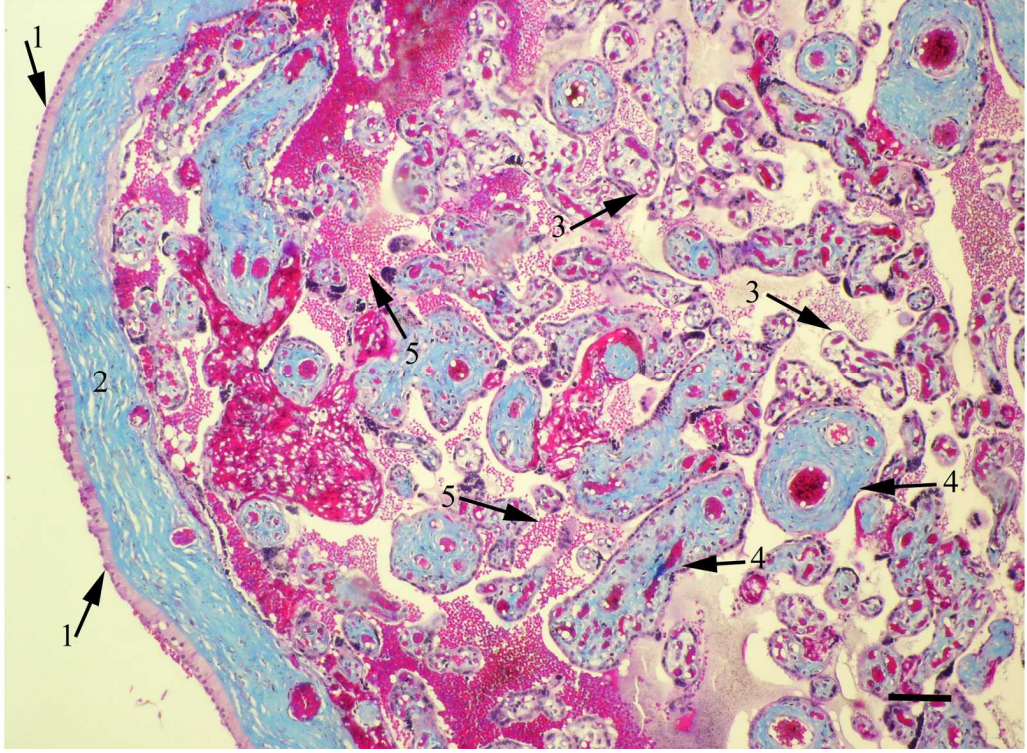
Term plasentalarına ait göbek kordonu kesitlerinde hPL immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla primer antikor uygulanmaksızın yapılan immuno boyamada (negatif kontrol) epitel hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi gözlenmedi (Şekil 20).

Vaka No	Annenin Yaşı	Bebegin cinsiyeti	Bebegin Ağırlığı (kg)	Fetal anomalinin varlığı	Gebelik Sayısı	Plasentanın ağırlığı (gr)	Tanısı Konmuş Herhangi Bir Hastalığın Varlığı	Gebelik Döneminde veya Sürekli Kullanılan İlaçların Varlığı
1	25	K	3	-	2	500	Yok	Yok
2	22	K	3.6	-	1	600	Yok	Yok
3	25	E	3.5	-	3	540	Yok	Yok
4	24	K	3.4	-	2	550	Yok	Yok
5	19	E	3.3	-	2	530	Yok	Yok
6	21	K	3.4	-	1	540	Yok	Yok
7	28	K	4	-	1	800	Yok	Yok
8	21	E	3	-	2	490	Yok	Yok
9	36	K	3.2	-	5	540	Yok	Yok
10	30	K	3.8	-	5	700	Yok	Yok

Tablo 2. Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınlara ve bebeklere ait genel bilgi ve bulgular.

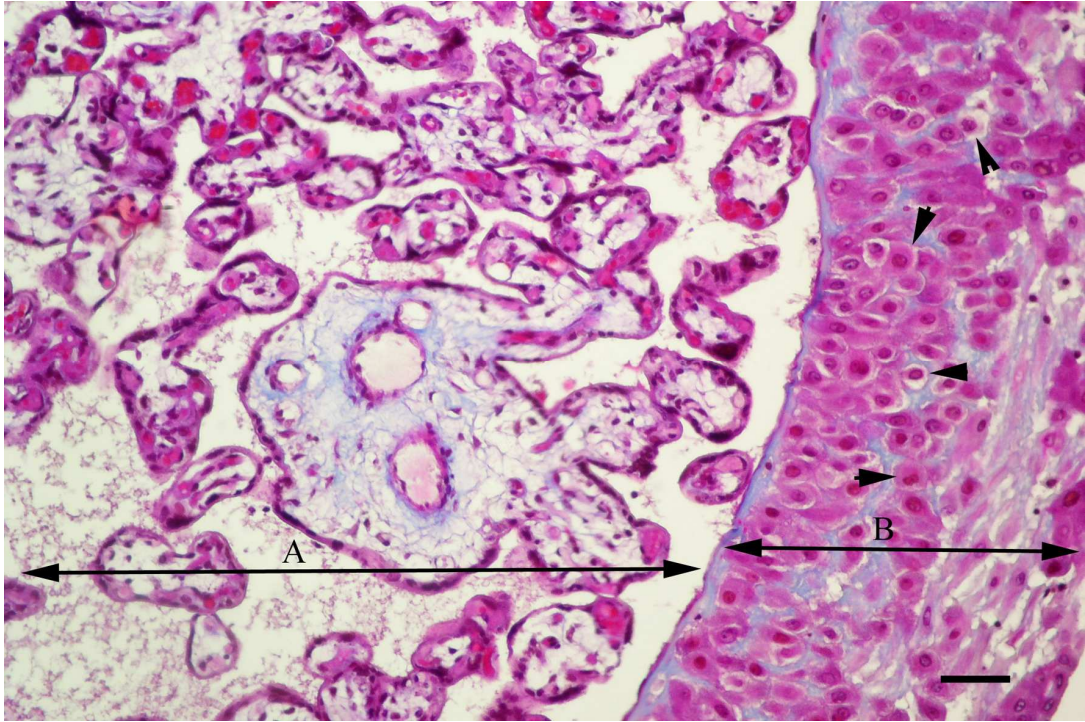


Şekil 1.Term plasentaya ait placentia fetalis ve placentia maternalis.
1.Amion Epiteli, 2. Koryon Plağı, 3. Koryon Villusları, 4. Plasental Septum,
5. Desidua Bazalis, 6. Kan Lakunları, Trippl Boyama, Bar: 1000 µm.



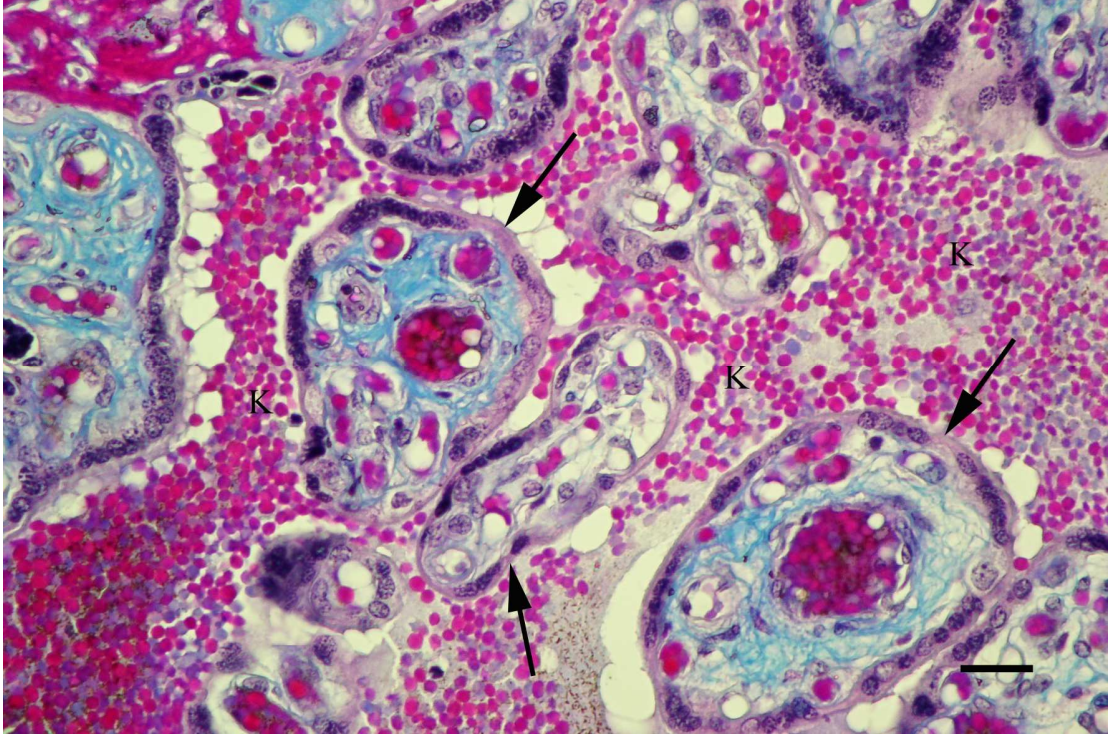
Şekil 2. Term plasentaya ait plasenta fetalis.

1. Amnion Epiteli, 2. Koryon Plağı, 3. Koryon Villusları,
4. Plasental Septum, 5. Kan Lakunları, Trippl Boyama, Bar: 200 µm.

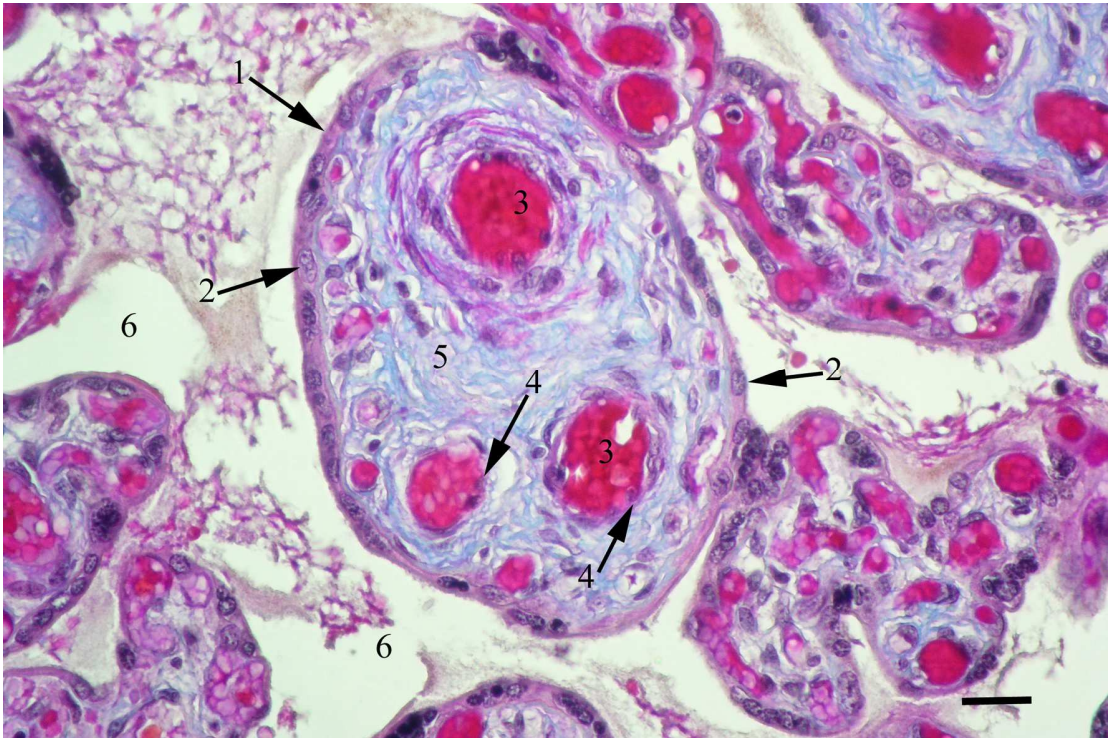


Şekil 3. Term plasentaya ait plasenta fetalis ve maternalis.

Oklar A: Plasental fetalis, B: Plasenta maternalis,
Ok başı: Desidua hücreleri, Trippl Boyama, Bar: 100 µm.



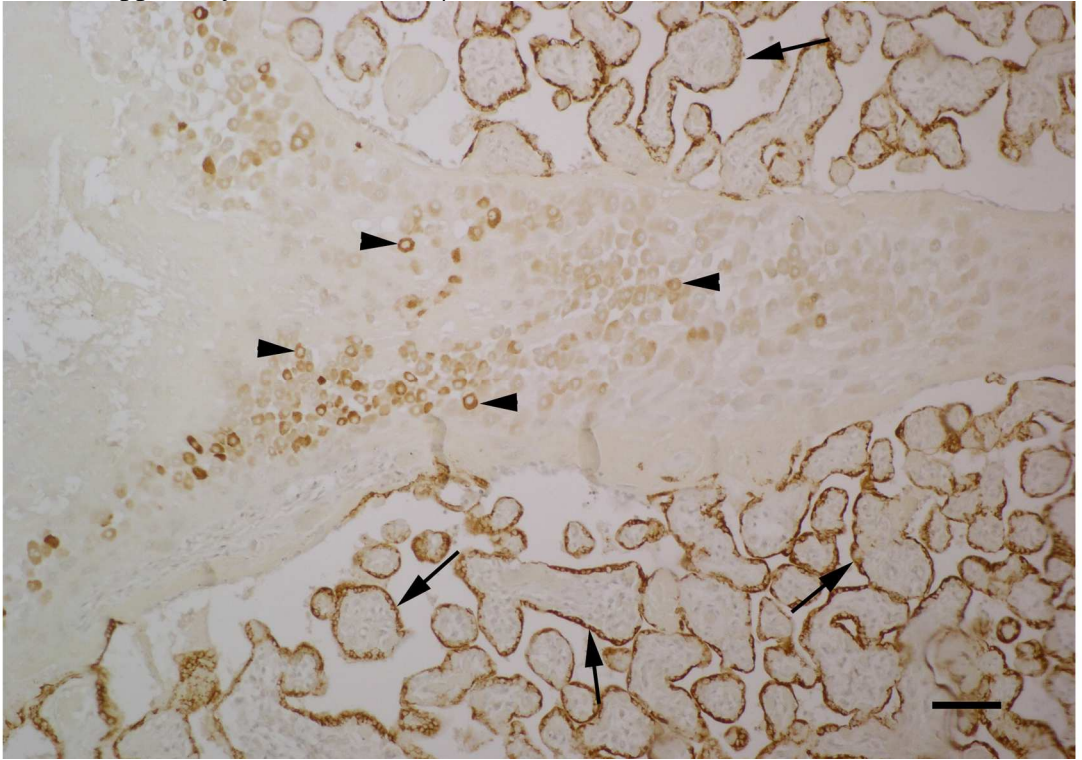
Şekil 4. Term plasentaya ait ileri derecede dallanma gösteren koryon villusları ve intervillöz aralıklar. Oklar: Koryon villusları, K: Intervillöz aralıklar, Trippl Boyama, Bar: 50 µm.



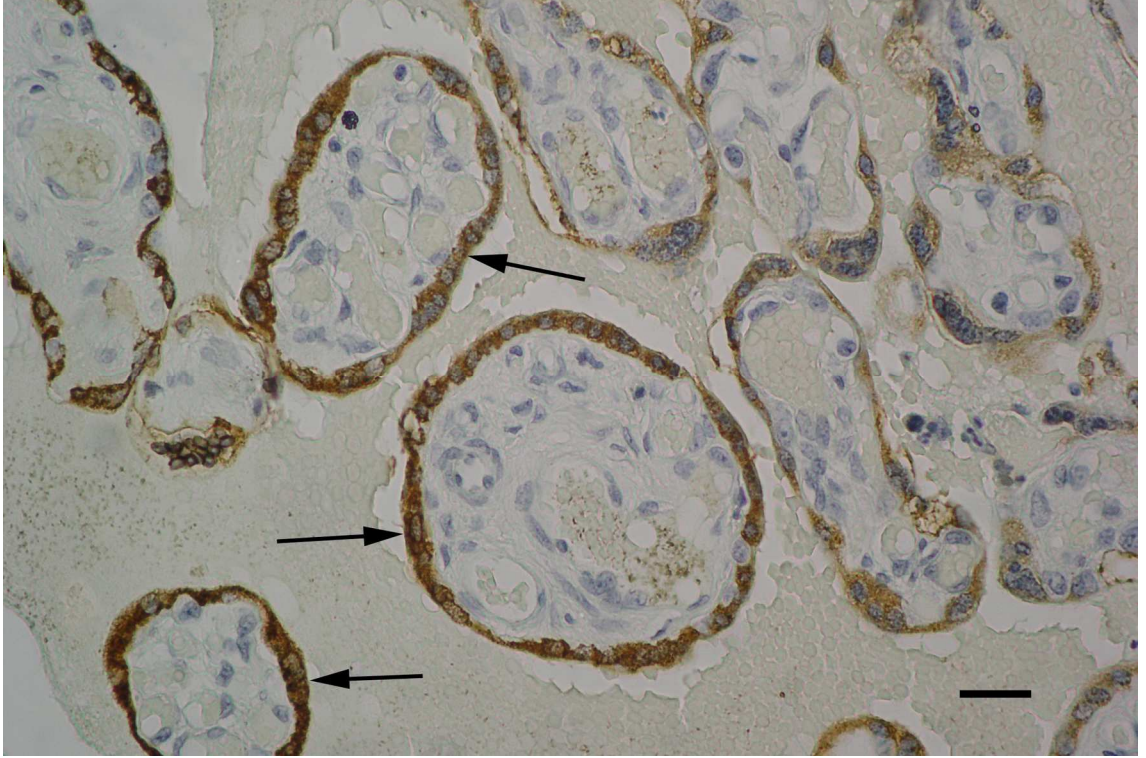
Şekil 5. Term plasentaya ait ileri derece dallanma gösteren koryon villusları.
1. Koryon Villusu, 2. Sinsityotroblast Hücreleri, 3. Fötal kapiller,
4. Fötal kapiller endotel hücreleri, 5. Koryon Villusunun mezenşimi,
6. Intervillöz aralıklar, Trippl Boyama, Bar: 50 µm.



Şekil 6. Göbek kordonu yapısı.1. Göbek kordonu epitel, 2. Umbilikal arterler, 3. Umbilikal vena, 4. Göbek kordonu bağ dokusu (Wharton Peltesi), Trippl Boyama, Bar: 1000 µm.



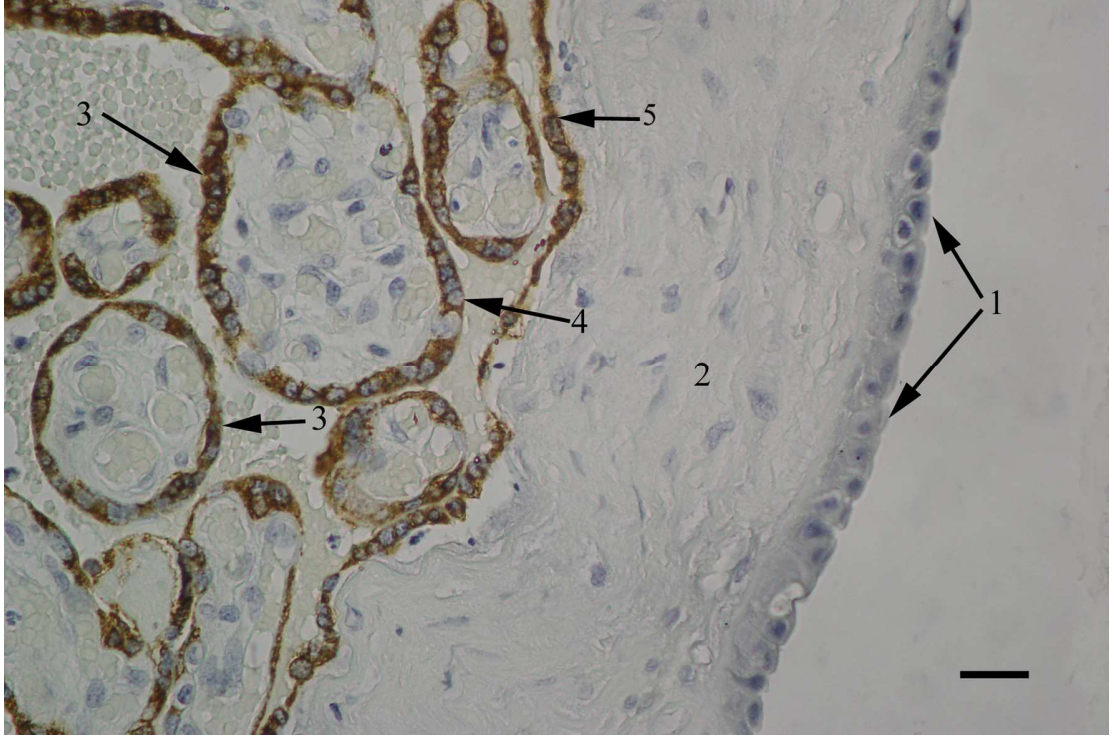
Şekil 7. Term plasentaya ait koryon villuslarında ve desidua hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi. Oklar: Koryon villusları, Ok başı: Desidua hücreleri, Bar: 200 µm.



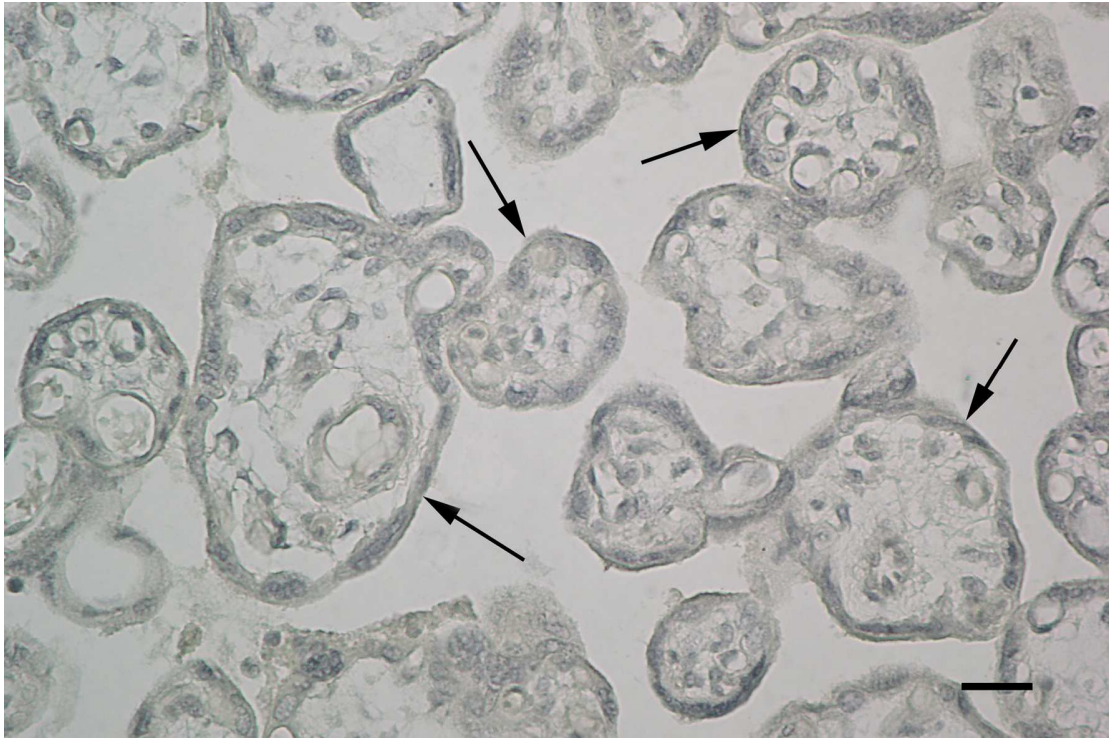
Şekil 8. Term plasentaya ait koryon villuslarında değişik yoğunluktaki hPL immunoreaktivitesi, Oklar: Koryon villusları, Bar: 50 μ m.



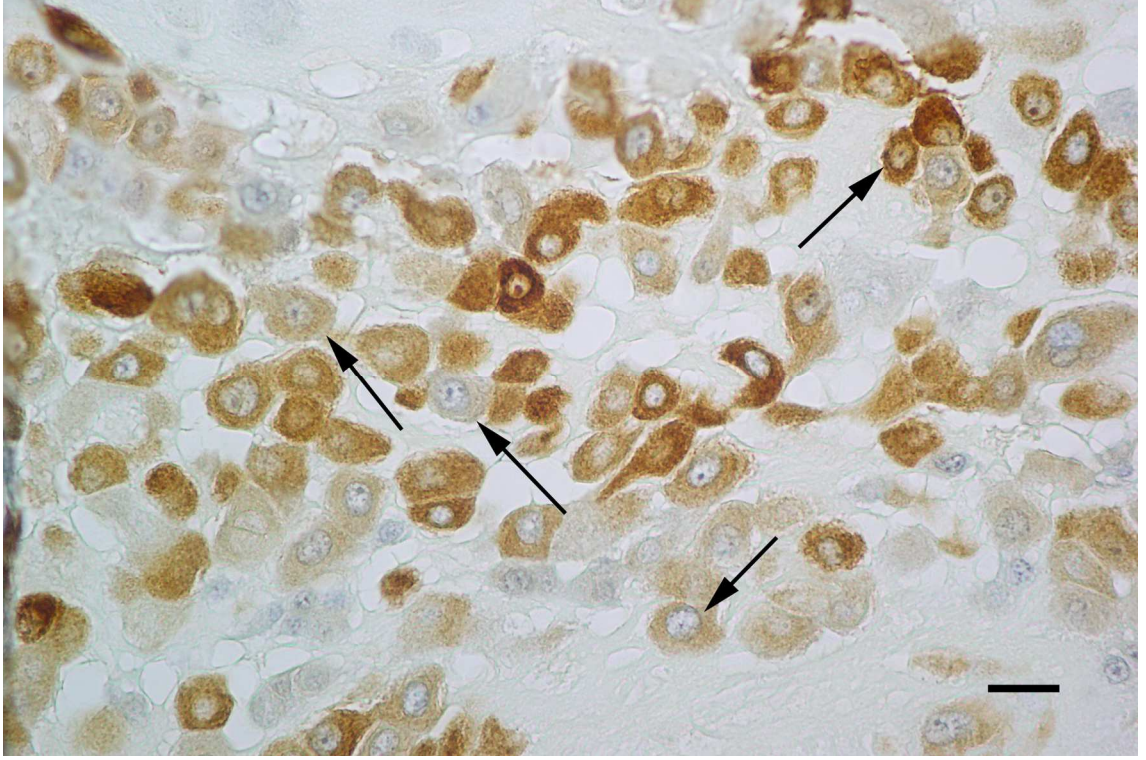
Şekil 9. Term plasentaya ait koryon villuslarında kuvvetli hPL immunoreaktivitesi. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Ok başı: f3tal kapiller endoteli, ift Ok: Koryon mezenşimi, Bar: 20 μ m.



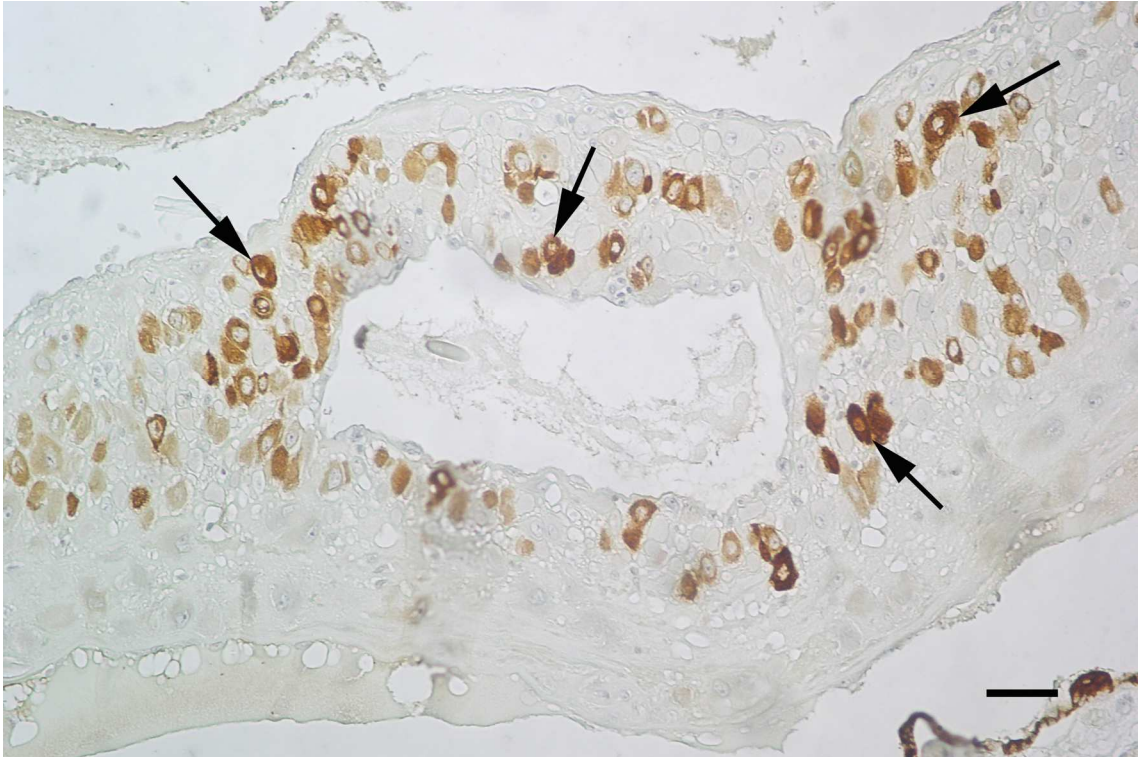
Şekil 10. Term plasentaya ait koryon villuslarında kuvvetli hPL immunoreaktivitesi gözlenirken amnion epitelinde hPL immunoreaktivitesi gözlenmemekte.
1. Amnion Epiteli, 2. Koryon Plağı, 3. Koryon Villusları, 4. Sinsityotrofoblast hücreleri, 5. Koryon Epiteli. Bar: 50 µm.



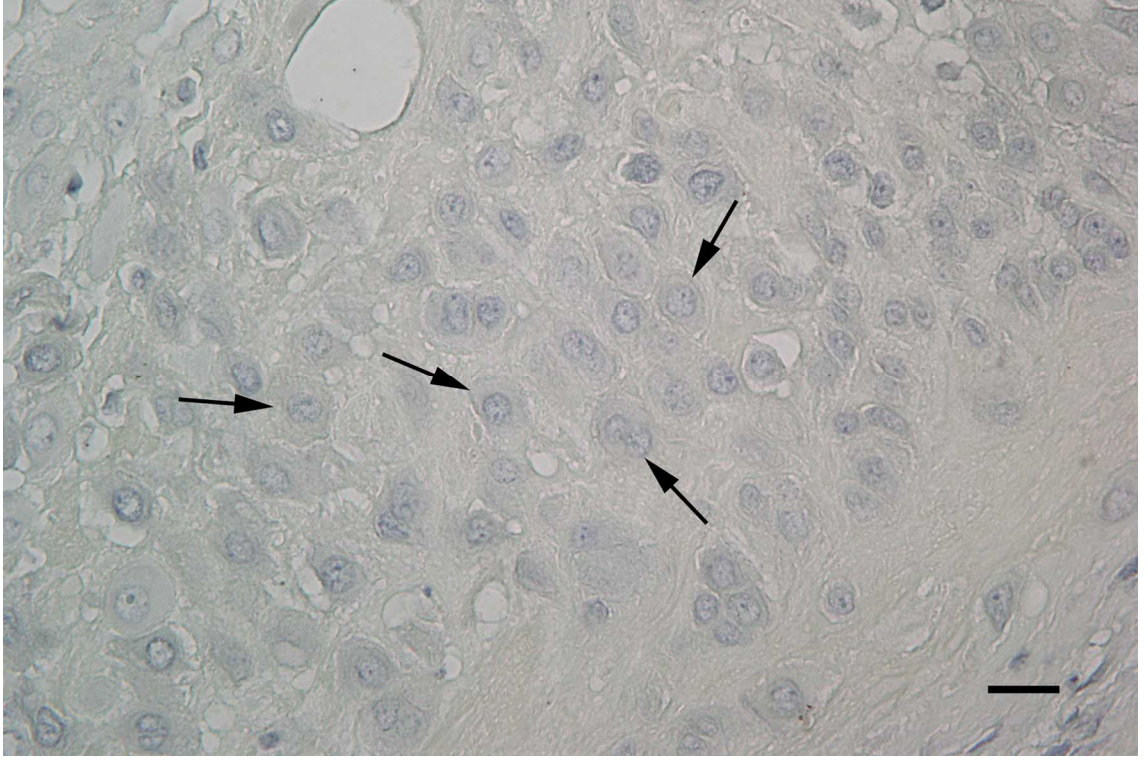
Şekil 11. Kontrol boyaması yapılan term plasentaya ait koryon villusları hPL immunoreaktivite yokluğu, Oklar: Koryon villusları. Bar: 100 µm.



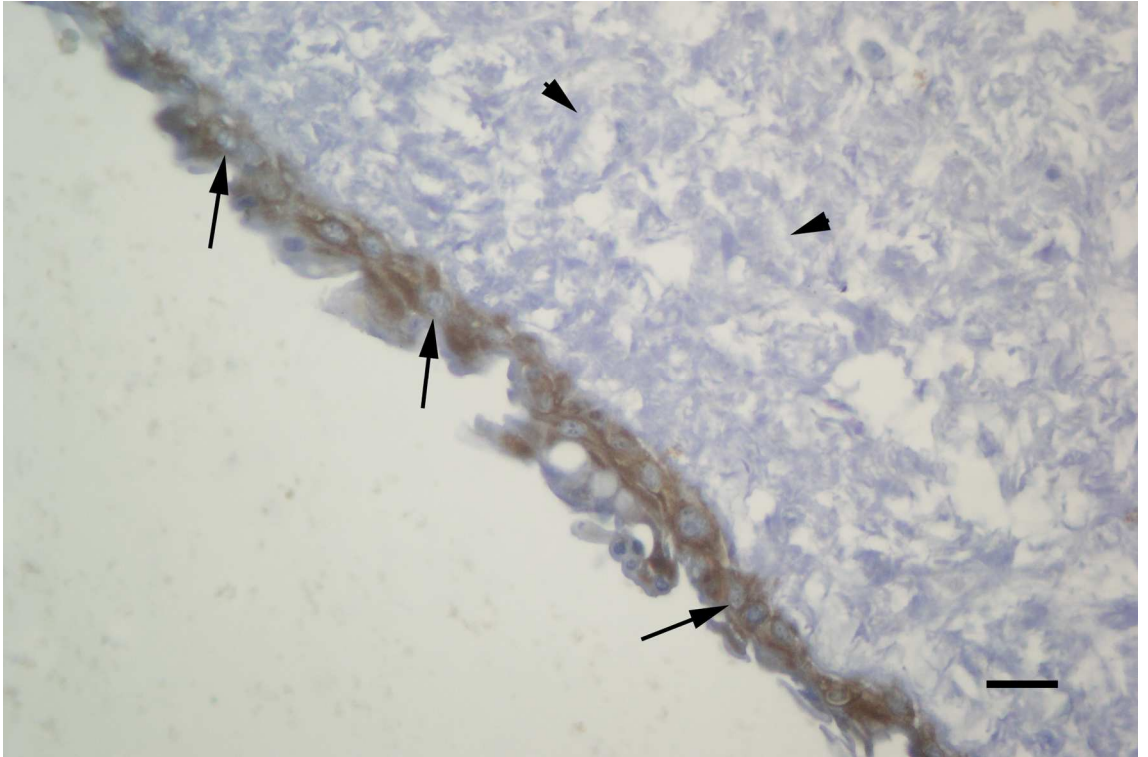
Şekil 12. Term plasentaya ait desidua hücrelerinde farklı yoğunluklarda hPL immunoreaktivitesi. Oklar: Desidua hücreleri. Bar: 50 μ m.



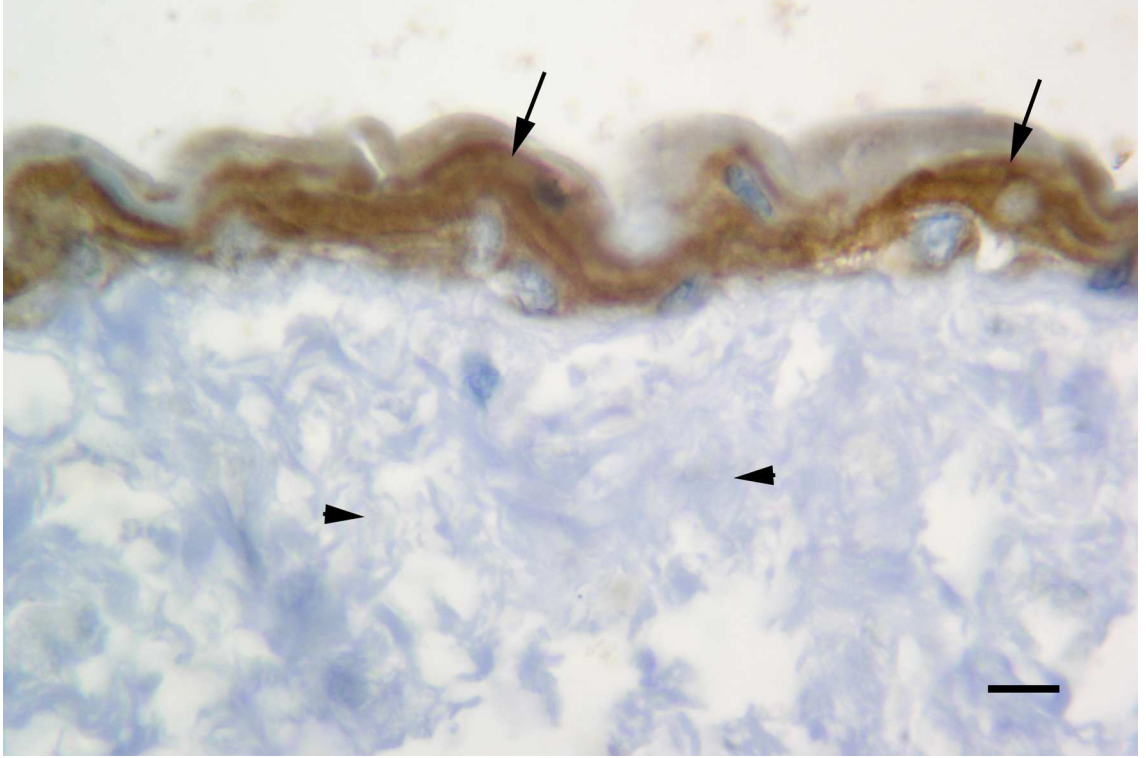
Şekil 13. Term plasentaya ait kan damarı etrafında yoğun hPL immunoreaktivitesi. Oklar: Desidua hücreleri. Bar: 100 μ m.



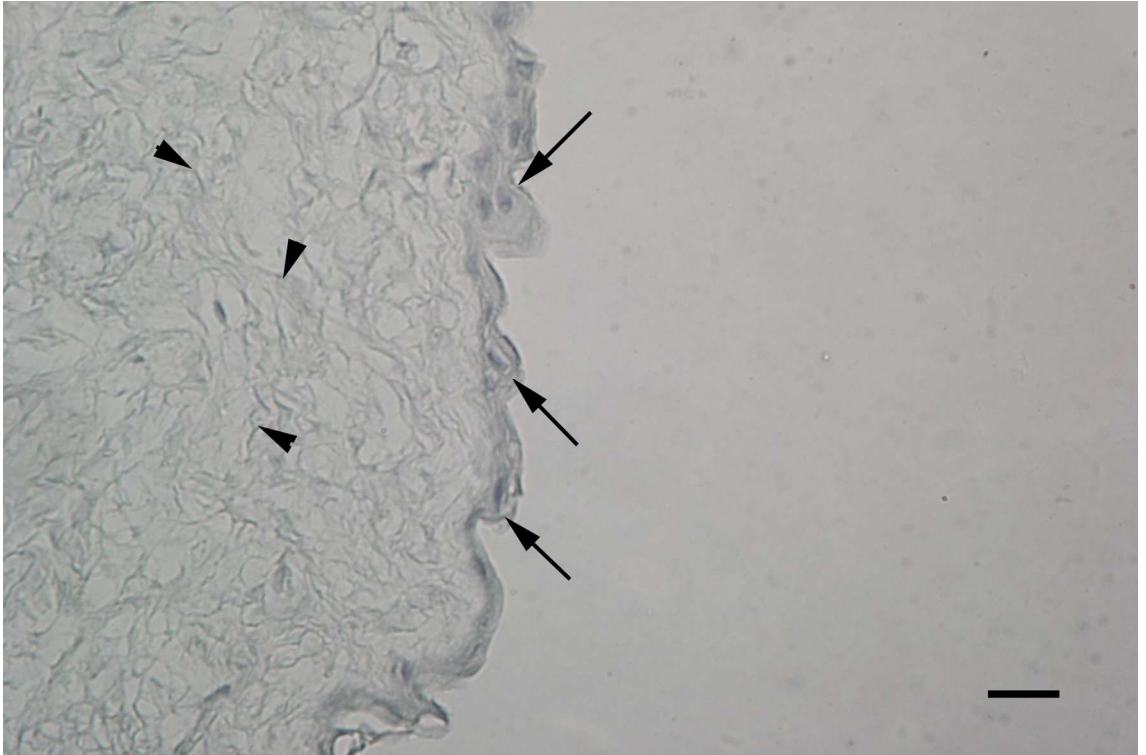
Şekil 14. Kontrol boyaması yapılan term plasentaya ait desidua hücrelerinde hPL immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Desidua hücreleri. Bar: 50 μ m.



Şekil 15. Term plasentaya ait göbek kordonu epitelinde kuvvetli hPL immunoreaktivitesi. Oklar: Göbek kordonu epiteli, Ok başı: Göbek kordonu bağ dokusu. Bar: 50 μ m.



Şekil 16. Term plasentaya ait göbek kordonu epitelinde kuvvetli hPL immunoreaktivitesi. Oklar: Göbek kordonu epiteli. Ok başı: Göbek kordonu bağ dokusu. Bar: 20 μm .



Şekil 27. Kontrol boyaması yapılan term plasentaya ait göbek kordonu epitelinde hPL immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Göbek kordonu epiteli, Ok başı: Göbek kordonu bağ dokusu. Bar: 50 μm .

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Plasenta teşekkülü embriyonal hayatın 3-4. haftalarında başlar ve 3-4. aylarında tamamlanır (4). Koryon ile uterus mukozasının (endometrium) birbirine kaynaşmasından meydana gelen plasenta, anne ve yavru arasında metabolik-hormonal ilişkiyi sağlayan extraembriyonal bir dokudur (31). Plasenta, koryon plağının oluşturduğu bir fetal bölüm ile desidua bazalis tarafından oluşturulan maternal bölümden oluşur (17,29). Yapılan bu çalışmada normal gebelik süresini tamamlamış termdeki kadınlardan alınan plasenta örneklerini ışık mikroskopik olarak incelediğimizde plasentanın temelde iki kısımdan (plasenta fetalis ve plasenta maternalis) oluştuğunu, plasenta fetaliste amnion epiteli, koryon plağı ve koryon villuslarının yer aldığını, plasenta maternalis de ise desidua bazalis (implantasyonla birlikte oluşan desidualizasyonun olduğu desidua hücreleri) ve plasental septumları gözlemledik. Yaptığımız incelemede plasentanın ışık mikroskopik yapısı yukarıda verilen kaynaklar (17,29) ile uyumlu bulundu.

Göbek kordonu yüzeyi basit amniyon epitelle çevrili, wharton peltesi içerisinde iki adet umbilikal arter ve bir adet umbilikal venadan oluşan bir yapıya sahiptir (4,29). Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınların plasentalarına ait göbek kordonu kesitlerini ışık mikroskopik olarak incelediğimizde bulgularımız araştırmacıların (4,29) bulgularını desteklemektedir.

Plasental laktojenlerin memeli türlerinin birçok çeşidinde var olduğu bildirilmiştir (68). Fetüsün gelişimi esnasında plasenta tarafından üretilen iki büyük peptid hormon human plasental laktojen (hPL) ve human koryonik gonadotropin (hCG) dir (7,8). Formalin-fiksasyon ya da kriyostat prosedürü ile bağlantılı immunofloresans tekniğinin kullanıldığı birçok araştırmacı (5,18,21,58,70,76) hormonların sinsityotrofoblastların sitoplazmasında lokalize olduğunu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar ışık mikroskopik düzeyde (6,14,15,22) ve elektron mikroskopik düzeyde (28,48) immunoperoksidaz tekniği ile gösterilmiştir.

İmmunohistokimyasal çalışmalarda (5,12,14,58) gösterilmiş olduğu gibi gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınların plasentalarını ışık mikroskopik olarak incelediğimizde hPL immunoreaktivitesini koryon villuslarının dış yüzeyinde

yer alan sinsityotrofoblast hücrelerinin sitoplazmasında belirledik. Bulgularımızın araştırmacıların (5,12,14,58) verileri ile uyumlu olduğu görüldü.

Yapılan literatür taramasında desidual hücrelerde hPL immunoreaktivitesi ile ilgili bir bilgiye rastlanmamış olup, yaptığımız immunohistokimyasal çalışmada hPL immunoreaktivitesine koryon villuslarının dış yüzeyinde yer alan sinsityotrofoblast hücrelerinin sitoplazmasının yanı sıra desidual hücrelerde de rastlandı. Ayrıca, birkaç olguda özellikle perivasküler alanda desidual hücrelerde hPL immunoreaktivitesinin daha yoğun olduğu görüldü.

Yapılan literatür taramasında göbek kordonu epitel hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi ile ilgili bir literatüre rastlanmamış olup, yaptığımız immunohistokimyasal çalışmada göbek kordonu epitel hücrelerinde hPL immunoreaktivitesi saptanmıştır.

Yaptığımız immunohistokimyasal çalışmada göbek kordonu epitel hücreleri, sinsityotrofoblast hücreleri ve desidual hücrelerde farklı yoğunlukta hPL immunoreaktivitesi görülmesinin nedeninin hPL'nin her hücrede sentezinin ve depolanmasının farklı dönemlerde ve miktarlarda olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; Diabetik gebelik, Rh uyuşmazlığı vakaları, molar gebelik, preeklamsi ve eklamsi vakaları gibi çeşitli hastalık gruplarına yönelik deneysel çalışmalarda hPL düzeylerinin bir ölçü olarak kullanılabilceği, böylece plasenta ve fetuse ait bazı problemlere karşı önceden önlem alınmasını sağlayabileceği öngörülmektedir. Gebelik süresince beşeri hekimlerin yapacakları seri hPL ölçümleri ile elde ettikleri değerler kadınların ve bebeklerin sağlık ve hastalık tablolarının değerlendirilmesiyle beraber tedavi amaçlı olarak uygulama girişimlerinde bulunmaları önerilebilir.

5.ÖZET

Plasenta sinsityotrofoblast hücrelerinde yapılabildiği intervaller aralığına ve anne kan gölcüklerine salgılanan hPL tek zincirli bir polipeptittir, moleküler ağırlığı 22,3 d(dalton)dur. Termde hPL üretim hızı, 1gr/gündür. Yarılanma ömrü 12-20 dakikadır.

hPL'nin salgılanması fonksiyonel trofoblastik dokunun hacmi ile ilgilidir. Doğumdan sonra, serum hPL değerleri düşer ve 2. postpartum günde seviyesi saptanamaz. hPL sentezi insülin ve cAMP tarafından uyarılır. PGE₂ ve PGF₂α hPL sekresyonunun inhibitörleridir. hPL'nin çeşitli sistemlerde growth hormon benzeri etki, laktojenik etki, luteotropik etkisi gibi fonksiyonel açıdan önemli fizyolojik rolleri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada normal gebelik süresine erişmiş 10 olgunun plasenta ve göbek kordonu alındı. Bu kadınların plasentaları ve göbek kordonunda Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği ile immunohistokimyasal olarak hPL dağılımının değerlendirilmesi yapıldı. Tüm preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek, fotoğrafları çekildi.

Bu araştırmada, termdeki kadınların plasenta ve göbek kordonunda hPL immunoreaktivitesi koryon villuslarının sinsityotrofoblast, desidual ve göbek kordonu epitel hücrelerinde belirgin bir şekilde görülürken, koryon villuslarının fetal kapiller endoteli, bağ dokusu (koryon villus stroması) ve kübik yapıdaki amnion epitelinde hPL immunoreaktivitesine rastlanmadı.

Sonuç olarak; Diabetik gebelik, Rh uyuşmazlığı vakaları, molar gebelik, preeklamsi ve eklamsi vakaları gibi çeşitli hastalık gruplarına yönelik deneysel çalışmalarda hPL düzeylerinin bir ölçü olarak kullanılabilmesi, böylece plasenta ve fetuse ait bazı problemlere karşı önceden önlem alınmasını sağlayabileceği öngörülmektedir. Gebelik süresince beşeri hekimlerin yapacakları seri hPL ölçümleri ile elde ettikleri değerler kadınların ve bebeklerin sağlık ve hastalık tablolarının değerlendirilmesiyle beraber tedavi amaçlı olarak uygulama girişimlerinde bulunmaları önerilebilir.

6. SUMMARY

Human Placental Lactogen (HPL) is produced by syncytiotrophoblast cells and then secreted to intervillous space and blood lacunas. HPL is a single-chain polypeptide and its molecular weight is 22.3 daltons. The rate of the HPL production is 1 g/day. Its biologic half-life is 12-20 minutes.

Secretion of HPL is related to size of the functional trophoblastic tissue. After the delivery, the level of serum HPL decreases and the level cannot be determined in the 2nd postpartum day. The synthesis of HPL is induced by insulin and cAMP. PGE₂ and PGF_{2α} are inhibitors of HPL secretion. It has been thought that HPL has important physiological roles in human such as growth like-hormone, lactogenic and luteotropic effects in different systems.

In this study, ten term placenta and umbilical cords were used. The immunocytochemical distribution of HPL was determined using the technique of Avidin Biotin Peroxidase Complex of the placenta and umbilical cords. All tissues were monitored on the light microscope. While HPL immunoreactivities were significantly observed in the chorion syncytiotrophoblast, decidual cells and umbilical cord epithelium, they were not observed in the fetal blood vessels, endothelium, connective tissue and epithelium of the amnion.

In conclusion, HPL levels might be used as a diagnostic measure for the different types of patients such as diabetic and molar pregnancy, erythroblastosis foetalis, preeclampsia and eclampsia.

7. KAYNAKLAR

1. Ahokas, R.A.: Development and physiology of the placenta and membranes in Sciarra's Gynecology and Obstetrics. Ed: John J.Sciarra, Harper and Row Publishers, ch.II, Rev. ed.1987.
2. Arısan, K.: Doğum bilgisi. Cilt:1. 3.Baskı. İstanbul. 1989.
3. Barbleri, S.: Üreme Endokrinolojisi Fizyoloji, Parafizyoloji ve Klinik Muayene. Çev.Ed.Güenalp,S.,334-335, 5.Baskı, Güneş Kitapevi.
4. Başaran, A.: Tıbbı Biyoloji. 201–207, 5.Baskı, Güneş&Nobel Tıp Kitabevi, 1999.
5. Beck, JS., Donald, GD., Melvin, JMO.: Characterisation of antisera to a growth-hormone-like placental antigen (human placental lactogen): immunofluorescence studies with these sera on normal and pathological syncytiotrophoblast. J. Pathol. 97:545, 1969.
6. Beck, T., Schweikhart, G. and Stolz, E: Immunohistochemical location of hPL, SPI and β -HCG in normal placentas of varying gestational age. Arch. Gynecol. 239:63-74,1986.
7. Boime, I .,D. McWilliams, E. Szczesna, and M. Camel: Synthesis of human placental lactogen as a function of gestation. J.Biol.Chem. 251:821-825,1976.
8. Boime, I., T. Landefeld, S. McQueen, and D. McWilliams: The biosynthesis of chorionic gonadotropin and placental lactogen in first-and third trimester human placenta. In: Structure and Function of the Gonadotropins . K. W. McKerns, editor. Plenum Press, NY. 235-257.1978.
9. Crosignani, P.G., Trojsi, L., Attanasio, A.E.M.: Value of hCG and hCS measurement in clinical practice, Obstet.Gynecol. 44, 673, 1974.
10. Cunningham, F.G., Gant, N.F., Mac Donald, P.C., The placental hormones. in Williams Obstetrics, p:67-85, Prentice-Hall International Inc., Eighteenth Edition, 1989.
11. Cunningham, F.G., Gant, N.F., Leveno, K.J., Gilstrap III.L.C., Havth. J.C., Wenstrom, K.D.: Williams Doğum Bilgisi. Cilt:1.2. 21.Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2005.

12. Currie AR, BeckJS, Ellis ST, Read CH: Immunofluorescent localisation of a growth hormone-like factor in normal and abnormal syncytiotrophoblast. *J Pathol. Bact* 92:395. 1966.
13. Danforth, D.N.: Normal pregnancy, *Obstetrics and Gynecology*, Part II, 5th edition, 1986.
14. de Ikonicoff LK, Cedard L: Localization of human chorionic gonadotropin and somatomammotropic hormones by the peroxidase immunohisto-enzymologic method in villi and amniotic epithelium of human placentas (from six weeks to term). *Am J Obstet Gynecol* 116:1124, 1973.
15. de Ikonicoff LK, Courrier MR: Etude histochimique du placenta humain. Localisation ultrastructurale de l'hormone chorionique somatomammotrophique (HCS) par une technique immunocytochimique a la peroxydase. *CR Acad Sci (D) (Paris)* 276:3355, 1973.
16. Diker, M.S.: İmmunoloji. 2.Baskı. Medisan Yayınevi, Ankara. 2005.
17. Eroschenko, V.P.: Histoloji Atlası. Çev. Ed. Demir, R., 321-329, 9.Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 2001.
18. Gartner, A., L. I. Larsson, and N. O.Stöberg: Immunohistochemical demonstration of chorionic gonadotropin in trophoblastic tumor. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 54:161-163. 1975.
19. Gartside, M.W., Tindall, V.R.; The prognostic value of human placental lactogen (hPL) levels in threatened abortion, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 82, 303-309, 1975.
20. Gaspard, U., Sandront H., Luyckx A., Glucose-insulin interaction and the modulation of human placental lactogen((hPL) secretion during pregnancy. *The J. Obstet. Gynecol of the British Commonwealth.* Vol: 81. pp.201-209.1974.
21. Gau G, Chard T: The distribution of placental lactogen in the human term placenta. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 82: 790, 1975.
22. Gau G, Chard T: Localization of the protein hormones of the placenta by the immunoperoxidase technique. *Br J Obstet Gynaecol* 83: 876, 1976.

23. Genazzani, A.R., Aubert, M.L., Casoli, M., Fioretti, P., Felber, J.P.: Use of human placental lactogen radioimmunoassay to predict outcome in cases of threatened abortion. *The Lancet*. 27, p:1385-1387, 1969.
24. Gillmer M.D.G., Beard R.W., Oakley N.W and et al.: Plasma human placental lactogen profiles over 24 hours in normal and diabetic pregnancy. *British J.Obstet.Gynecol.* Vol: 84, pp: 197-204. 1977.
25. Guyton, A.C.: Gebelik ve laktasyon, Tıbbı Fizyoloji. Çev.Ed. Gökhan,N, Çavuşoğlu,H.,1424-1442, 1.Baskı, Merk Yayıncılık, İstanbul, 1987.
26. Gürgüç, A.: Doğum Bilgisi, 284, 2.Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, 1973.
27. Gürsoy, E., Koptagel, E.: Embriyoloji Atlası, 95-107, 1997.
28. Hamanaka N, Tanizawa O, Hashimoto T, Yoshinara S, Okudaira Y: Electron microscopic study on the localization of human chorionic gonadotropin (HCG) in chorionic tissue by enzyme-labelled antibody technique. *J Electron Microsc* 20:46, 1971.
29. Hammersen, F: Histology color atlas of microscopic anatomy. Third edition. Munich 1985.
30. Harrigan, J.T., Langer, A., Hung, C.T., Pelosi, M.A., Washington, E.: Predictive value of human placental lactogen determinations in pregnancy, *Obstet. and Gynecol.*, 4, Vol: 47, p: 443- 445, 1976.
31. Hassa, O., Aşti, R.N.: Embriyoloji. 71–93, 3. Baskı, Yorum Basın Yayıncılık, Ankara, 1997.
32. Hsu, S.M., Raine, L. and Fanger, H.: Use of Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *Journal Histochemistry & Cytochemistry*. 29: 577–580, 1981.
33. Human Placental Lactogen, Diagnostic Products Corporation (DPC), 1983
34. Ito,V., Higashi,K.: The discovery of hPL, *Am. J.Obstet.Gynecol.*,120, 427, 1974.

35. Josimovich, J.B., Maclaren, J.A., Presence in the human placental and term serum of highly lactogenic substance immunologically related to Pituitary growth hormone. *Endocrinology* 71:209,1962.
36. Josimovich, J.B.: Placental Protein Hormones in Pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 16:46,1973.
37. Josimovich, J.B., Archer, D.F.: The role of lactogenic hormones in the pregnancy woman and the fetus, *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 7, vol:129,p:777-780,1977.
38. Josimovich, J.B., Fuchs, F.: Placental Lactogen and Pituitary Prolactin, *Endocrinology of Pregnancy*, 3th.ed.,8,144-160, 1983.
39. Kaiser, I.H.: Fertilization and the physiology and development of fetus and placenta in Danforth's *Obstetrics and Gynecology* ch.17.1986.
40. Kandemir, E., Tezcan, S., Uner, M.: Plasenta fonksiyonlarının araştırmasında serumda hPL seviyesi tayini-Ön Çalışma, *A.Ü.T.F. M.,Vol.XXIX Sayı III*, 573-584, 1976.
41. Kaplan, L.S., Grumbach, M.M., Studies of a human and simian placental hormone with growth hormon like and prolactin-life activities.*J.Clin.Endocrinol Metab.*24:80,1964.
42. Kaplan, L.S.: Report of the 3th Ross Conference on Obstetric Research- Human chorionic somatomammotropin, 75-80
43. Kocaoğlu, N.: Abortus İmminens Olgularında hPL, AFP, HCG Değerlerinin Tayini ve Prognostik Önemi, *Uzmanlık Tezi, İstanbul*, 1992.
44. Koç, A.: Düşük Tehdidi Vakalarında, Maternal Serum hPL, hCG, ve SPI Seviyelerinin Diagnostik ve Prognostik Önemi, *Uzmanlık Tezi, Ankara*.1988.
45. Letchworh, A.T., Chard, T.: hPL levels in pre-eclampsia. *J Obst. Gynea. Br. Common W* 79: 680, 1972.
46. Luna, L. G.: *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. Third Ed. Mc Graw-Hill Book Comp. 1968.
47. Moore, KL.: *The Developing Human*. 121-222, Fourth Ed, London: WB Saunders, 1988.

48. Morrish, D.W., Marusyk, H., and Bhardwaj, D: Ultrastructural localization of human placental lactogen in distinctive granules in human term placenta: Comparison with granules containing human chorionic gonadotropin. *The journal of Histochemistry and Cytochemistry* 36: 193-197. 1988.
49. Nielsen, P.V., Pedersen, J., Kampmann, E.M.: Absence of human placental laktogen in an otherwise uneventful pregnancy, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, Vol:135, p:322,1979.
50. Önderoğlu, L. S.: *Perinatoloji Dergisi*. 1: 11–17, 1993.
51. Peeters, L.L., Lemons, J.A., Niswender, G.D., Battaglia, F.C.: Serum levels of human placental lactogen and human chorionic gonadotropin in early pregnancy-A maturational index of the placenta, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 126,707-711, 1976.
52. Pittaway, M.E., Reisch, R.L., Wentz, A.C.: Doubling times of human chorionic genadotropin increase in early viable intrauterin pregnancies, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 152,299-302, 1985.
53. Pritchard, J.A., Mc Donald, P.C., Gant, N.F.: *The placental hormones in William's Obstetrics*. ch.7. Rev ed. 1985.
54. Reyes, F.I.: Protein hormons of the placenta in *Sciarra Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, Harper and Row, Revised ed. Vol.5 39:7, 1984.
55. Reyes, F.I.: Protein hormons of the placenta. in *Sciarra Gynecology and Obstetrics*, Vol:5,39,1987.
56. Sadler, T.W.: *Langman Medikal Embriyoloji*. Çev. Ed. Başaklar, C., 98-117. 9. Baskı, Palme Yayıncılık , Ankara, 2005.
57. Saxena, B.N., Refetoff, S., Emerson, K., Selenkow, H.A.: A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 7, vol: 101, p: 874- 885, 1968.
58. Sciarra, J., Kaplan, S., Grumbach, M: Localization of antihuman growth hormone serum within the human placenta: evidence for a chorionic growth hormone-prolactin. *Nature* 199: 1005, 1963.
59. Sciarra, J.J.: *Gynecology and Obstetrics*, Harper Row Pub., 1987.
60. Shu, S., Ju, G. and Fan, L.: The glucose oxidase-dab-nickel in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neuroscience Lett*. 85: 169–171, 1988.

61. Singer, W., Desjardins, P., Friesen, H.G.: Human Placental Lactogen: An Index of Placental Function. *Obstetrics and Gynecology*. Vol 3, No:2. 222-32. 1970.
62. Spellacy, W.N.: Cohen, W.D., Carlson, H.L.: Human placental lactogen levels as a measure of placental function, *Am.J.Obstet. Gynecol.*,97,p: 560,1967.
63. Spellacy, W.N., Buki, W.C., Shram, J.D, Birk, S.A. and McCreary, S.A.: Control of HCS levels during pregnancy. *Obstet.Gynecol.*37:567,1971.
64. Spellacy, W.N.: Human placental lactogen in high risk pregnancy, *Clin. Obstet.Gynecol.*,16,298, 1973.
65. Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G.: *The Endocrinology of Pregnancy, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 3th ed., 1983.
66. Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G.: *The Endocrinology of Pregnancy, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Williams & Williams* Fourth edition. Baltimore USA Maryland pp.332-334. 1989.
67. Suwa, S., Friesen, H.: Biosynthesis of Human Placental Proteins and Human Placental Lactogen(hPL) in vitro.II.Dynamic studies of normal Term Placentas. *Endocrinology* 85: 1037, 1969.
68. Talamantes, F., Ogren, L., Markoff, E., Woodard, S., Madrid, J: Phylogenetic distribution, regulation of secretion and prolactin-like effects of placental lactogens. *Fed Proc* 39:2582, 1980.
69. Taşkın, L: Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği.55-64,163-166. 3.Baskı. Ankara 1998.
70. Thiede, H . A., and J . W. Choate: Chorionic gonadotropin localization in the human placenta by immunofluorescent staining. II. Demonstration of HCG in trophoblast and amnion epithelium of immature and mature placentas. *Obstet. Gynecol.* 22 :433-443.1963.
71. Voster, C.Z., Pannah, P.R., Slabber, L.F.: The prognostic value of serum hPL determinations in early pregnancies. *Am.J.Obstet.Gynecol.*,128, 879, 1977.
72. Yavuz, H.: *Kadın Genital Kanseri*, 365-384, 1978.
73. Yen, S.S.C.: *Endocrine physiology of pregnancy in Danforth's Obstetrics and Gynecology*. ch.19.1986.

74. Ylicorkala,O: Maternal Serum Human Placental Lactogen Levels in Normal and complicated pregnancy as an index of Placental Function. Acta. Obstet. Gynecol.Scand(Supp) 51:26,1973.
75. Ylicorkala, O., Jouppila, P.: Human placental lactogen in serum in complicated early pregnancies, J. Obstet. and Gynecol. of the British Comm., Vol: 80, p: 1040- 1045, 1973.
76. Watkins, W.B: Use of immunocytochemical techniques for the localization of human placental lactogen. J Histochem Cytochem. 26:288-292, 1978.
77. Whittle, M., Anderson,P., Lowensohn, R., Mestman,J., Paul,R., E3 in pregnancy.Am.J.Obstet.Gyneacol.764, Nov. 1979.
78. Williams, J.W.: Abortion, Obstetrics,15th ed.,483-515,1971.
79. www.biyolojici.com/Hipofiz_Hormonlari_Hipotalamusun_Görevleri.html. 2008.

8. ÖZGEÇMİŞ

21.01.1979 yılı İstanbul/Kartal doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Kars'ta tamamladım. 1997-98 eğitim ve öğretim yılında Atatürk Üniversitesi Erzurum Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik bölümünü kazandım. 2000-2001 eğitim- öğretim yılında okul 3. olarak mezun oldum.

2002-2004 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulunda klinik eğitmenliği görevini yaptım. 2003 yılı Eylül ayında Sağlık Bakanlığının açtığı KPSS kazanarak Sarıkamış Devlet Hastanesinde çalışmaya başladım. Halen Sarıkamış Devlet Hastanesinde görev yapmaktayım.

2005 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açmış olduğu sınavı kazanıp, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisansa başladım.