

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

**TERMDEKİ İNSAN PLASENTALARINDA İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME**  
**FAKTÖR -1 RESEPTÖRÜ (IGF-1R)'NÜN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL**  
**LOKALİZASYONU**

**Seher KOÇ SALTAN**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ**

**Bu çalışma KAÜ Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2007-VF- 08**

**2008-KARS**

**T.C.**  
**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü**

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde **Seher KOÇ SALTAN** tarafından hazırlanmış olan “**Termdeki İnsan Plasentalarında İnsülin Benzeri Büyüme Faktör-1 Reseptörü (IGF-1R)’nün İmmünohistokimyasal Lokalizasyonu**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy **..birliği..** ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi **06/02/2008**

**Adı Soyadı**

**İmza**

Başkan

Prof. Dr. Nurhayat YECAN GÜLMEZ

Üye

Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ

Üye

Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZEN

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun **...07/02/2008..** gün ve **..05/20...** sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ**  
**Enstitü Müdürü**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
Tablo Listesi	I
Şekil Listesi	II
Simge ve Kısaltmalar	IV
Önsöz	VI
<b>1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER</b>	<b>1</b>
1.1. Plasenta	2
1.1.1. Fötal ve plasental membranlar	3
1.1.2. Desidua	3
1.1.3. Koryon Plağı	4
1.1.4. Koryon Frondosum ve Desidua Bazalis	5
1.1.5. Amniokoryonik Membran	6
1.1.6. Vitellus Kesesi	7
1.1.7. Allantois	7
1.1.8. Göbek Kordonu (Umblikal Kord)	7
1.2. Plasental Gelişim	8
1.3. Plasentanın Yapısı	10
1.4. Plasental Membran (Plasental Bariyer)	11
1.5. Trofoblastlar	12
1.6. Plasental Dolaşım	12
1.6.1. Fötal Plasental Dolaşım	13
1.6.2. Maternal Plasental Dolaşım	13
1.7. Uterusun Yapısındaki Değişiklikler	14
1.8. Plasentanın Fonksiyonları	14
1.9. Plasenta Tipleri	15
1.9.1. Yarım Plasenta	15
1.9.2. Tam Plasenta	16
1.10. Plasentadan Salınan ve Fötal Büyüme Üzerine Etkisi Olan Faktörler	17
1.10.1. Genotip	17
1.10.2. Plasental ve Anneye Bağlı Faktörler	17

1.10.3.	Endokrin Kontrol	18
1.10.3.1.	Büyüme Hormonu (Growth Hormone, GH)	18
1.10.3.2.	İnsan Koryonik Gonadotropin	18
1.10.3.3.	İnsan Plasental Laktojen	19
1.10.3.4.	İnsülin	19
1.10.3.5.	Progesteron	19
1.10.3.6.	Östrojen	20
1.10.3.7.	Tiroid Hormonları	20
1.10.3.8.	Paratiroid Hormon	20
1.10.3.9.	Kortikosteroidler	21
1.10.4.	Büyüme Faktörleri	21
1.10.4.1.	EGF (Epidermal Büyüme Faktörü)	21
1.10.4.2.	TGF- $\beta$ (Dönüştüren Büyüme Faktörü- $\beta$ )	21
1.10.4.3.	PDGF (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü)	22
1.10.4.4.	FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü)	22
1.10.4.5.	NGF (Sinir Büyüme Faktörü)	22
1.10.4.6.	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGFs)	22
1.10.4.6.1.	IGF Reseptörleri	25
1.10.4.6.1.1.	Tip 1 Reseptörü	25
1.10.4.6.1.2.	Tip 2 Reseptörü	27
1.10.4.6.2.	IGF'lerin Bağlayıcı Proteinleri (IGFBP's)	27
1.10.4.6.3.	IGF'lerin Sentezi ve Salınımı	28
1.10.4.6.4.	IGF'lerin Serum Düzeyleri	30
1.10.4.6.5.	IGF'lerin Etki Mekanizması	30
1.10.4.6.6.	IGF'lerin Dokular Üzerindeki Etkileri	31
1.10.4.6.7.	İnsan Plasentasında İmplantasyon ve Maternal-Föetal Dönüşümde IGF Sisteminin Ekspresyonu ve Düzenlenmesi	32
1.10.4.6.8.	IGF-1 Reseptör Ekspresyonu	32
1.11.	Çalışmanın Amacı	34
<b>2.</b>	<b>MATERYAL ve METOT</b>	<b>35</b>
2.1.	Materyal	35
2.2.	Metot	35
<b>3.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>37</b>
<b>4.</b>	<b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>	<b>50</b>

<b>5. ÖZET</b>	<b>53</b>
<b>6. SUMMARY</b>	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>65</b>

# I

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> İnsülin benzeri büyüme faktörü ve insülinin yapısal olarak karşılaştırılması.	24
<b>Tablo 2.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınlara ait genel bulgular.	39
<b>Tablo 3.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınlara ait plasenta dokusunda koryon villuslarında ve desidua hücrelerinde IGF-1R immüno-reaktivite yoğunluklarının değerlendirilmesi.	40

## II

### ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1.</b> İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in yapısı	25
<b>Şekil 2.</b> İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R)'nün yapısı	26
<b>Şekil 3.</b> Term plasentaya ait plasenta maternalis (desidua bazalis) ve plasenta fotalis (koryon villusları).	41
<b>Şekil 4.</b> Term plasentaya ait ileri derecede dallanma gösteren koryon villusları ve intervillöz aralıklar	41
<b>Şekil 5.</b> Term plasentaya ait koryon plağı ve koryon villusları.	42
<b>Şekil 6.</b> Term plasentaya ait desidua hücreleri.	42
<b>Şekil 7.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villuslarında kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi.	43
<b>Şekil 8.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait sinsityotrofoblast hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi.	43
<b>Şekil 9.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi	44
<b>Şekil 10.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde ve villustaki fotal kapiller endotel hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi.	44
<b>Şekil 11.</b> Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi ve villustaki fotal kapiller endotel hücrelerinde zayıf IGF-1R immunoreaktivitesi.	45

### III

#### Sayfa No

- Şekil 12.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun ftal kapiller endotel hücrelerinde zayıf IGF-1R immunoreaktivitesi. 45
- Şekil 13.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde zayıf IGF-1R immunoreaktivite ve villusların mezenşiminde IGF-1R immuno-reaktivite yokluğu. 46
- Şekil 14.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) koryon villuslarında IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. 46
- Şekil 15.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) koryon villuslarında IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. 47
- Şekil 16.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) koryon villuslarındaki sinsityotrofoblast hücreleri ve ftal kapiller endotel hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. 47
- Şekil 17.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait desidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivitesi. 48
- Şekil 18.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait desidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivitesi. 48
- Şekil 19.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) desidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. 49



## IV

### SİMGELER ve KISALTMALAR

- ABC** : Avidin-Biotin Peroksidaz kompleks
- cm** : Santimetre
- DAB** : Diaminobenzidine
- dk** : Dakika
- DNA** : Deoksiribonükleik asit
- EGF** : Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü)
- FGF** : Fibroblast büyüme faktörü
- FSH** : Folikül stimulan hormon (Folikül uyarıcı hormon)
- GH** : Growth hormone (Büyüme hormonu)
- GHRH** : Growth hormone releasing hormone (Büyüme hormonunu sekrete edici hormon)
- gr** : Gram
- hCG** : Human chorionic gonadotropin (İnsan koryonik gonadotropin)
- hPL** : Human plasental laktojen (İnsan plasental laktojen)
- IgA** : Immunoglobulin A
- IGF** : Insulin-like growth factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü)
- IGFBPs:** Insulin-like growth factor binding proteinler (İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin bağlayıcı proteinleri)
- IGF-1R** : Insulin-like growth factor -1 receptor (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü)
- IgG** : Immunoglobulin G
- IgM** : Immunoglobulin M
- IUGG** : İntrauterin gelişme geriliği
- kDa** : Kilo dalton
- LH** : Luteinize hormon
- M** : Molarite
- ml** : Mililitre

## V

- mm** : Milimetre
- mRNA** : Mesajcı ribonükleik asit
- MSA** : Çoğaltıcı-stimüle edici aktivite
- NGF** : Sinir büyüme faktörü
- PBS** : Fosfat buffered salin
- PDGF** : Platellet derived growth factor (Trombosit kökenli büyüme faktörü)
- RNA** : Ribonükleik asit
- SPSS** : Statistical package for social sciences (İstatistik programı)
- TGF- $\beta$**  : Transforming growth factor- $\beta$  (Dönüştüren büyüme faktörü- $\beta$ )
- TSH** : Tiroid stimulan hormon(Tiroid uyarıcı hormon)
- $\mu\text{m}$**  : Mikrometre
- VEGF** : Vascular endothelial growth factor( Damar endoteli büyüme faktörü)

## VI

### ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında çalışma azmini, bilgiyi ve uygulamayı öğrendiğim, her konuda yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ'a, Prof. Dr. Nurhayat YECAN GÜLMEZ'e, Prof. Dr. Şahin ASLAN'a, Doç. Dr. Mümtaz NAZLI'ya, Yrd. Doç. Dr. Mahmut SÖZMEN'e, Yrd. Doç. Dr. Hasan ÖZEN'e, Dr. Ebru KARADAĞ SARI'ya, ayrıca Arş. Gör. Turgay DEPREM'e ve maddi desteğinden dolayı Kafkas Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Yönetim Kurulu Başkanlığı'na, maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen eşime ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

## 1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

İnsan embriyosu ve fötusunun büyüme ve gelişmesi fertilizasyon ile doğum arasında geçen süre içinde birçok zincirleme olayların, kompleks yapıların oluşumu ile meydana gelir (62). Fötusun gelişimini tamamlamasında çok önemli bir yere sahip olan yapılardan biri olan plasenta; fötusun, embriyonal hayatın dördüncü haftasında başlayıp on ikinci haftasında son bulan koryon ile uterus mukozasının (endometrium) birbirine kaynaşmasından meydana gelmiş, anne ile fötus arasında metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan extraembriyonal bir dokudur (40). Fötal gelişim üzerine dolayısıyla, plasental sorunlara bağlı olarak görülebilen intrauterin gelişme geriliği gibi önemli birçok hastalık durumu üzerine etkisi olan işlevlerini hücre yüzeylerindeki reseptörler aracılığıyla yapan, insan plasental laktojen (hPL), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri bulunmaktadır (33). Büyüme faktörü; hücre proliferasyonunu (çoğalmasını) veya farklılaşmasını (değişimini) etkileyebilen tüm maddelere verilen genel bir isimdir. Bazı büyüme faktörleri geniş bir hücre grubunu etkilerken bazıları ise sadece belirli bir hücre grubunu etkilemektedir. Bu büyüme faktörlerinin bir kısmı direkt olarak fötal hücreleri kontrol ettiği bilinen hormonların aracılığıyla parakrin ve otokrin mekanizmalarla fötal büyümede rol oynamaktadır (14,78).

Büyüme faktörlerinden olan IGF-1 ve IGF-2'nin gebelik boyunca feto-plasental büyümede anahtar bir rol oynadığı ve fötal dokularda büyük bir alana sahip olan plasentada metabolik, mitogenik ve daha birçok değişik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (47). İnsan plasentasında yapılan bir immunohistokimyasal çalışmada; plasentada bulunan IGF-1'in koryonik villideki vakuollü sitoplazmaya sahip pleomorfik hücreler (hofbauer hücreleri), koryon fötal membranları, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast tarafından sentez edilip, salgılandığını göstermiştir (97). IGF-1'in plasental stromal fibroblast hücrelerinde mitogenik bir etkisi olduğu ve insan plasenta hücrelerinde ise insülin gibi metabolik etkilere sahip olduğu görülmüştür (7,19). İnsan plasentalarında IGF-1 üretildiği ve IGF-1'e özgü reseptörler bulunduğu bildirilmiştir (30). Ayrıca insan plasentasında yapılan başka bir çalışmada, desidua, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerinde üretilen IGF-1'in varlığının fötal sirkülasyonda bulunan IGF-1'lerin bir kısmının kaynağı olduğu ve parakrin olarak plasentanın hücre proliferasyonunda rolleri olabileceği bildirilmiştir (13).

## 1.1. Plasenta

Plasenta embriyonal hayatın dördüncü haftasında başlayıp on ikinci haftasında son bulan koryon ile uterus mukozasının (endometrium) birbirine kaynaşmasından meydana gelmiş, anne ile fötüs arasında metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan extraembriyonal bir dokudur (40). Bu dokuda anneye ve fötusa ait iki kısım bulunur. Fötusa ait olan büyük bölüm koryon kesesinden gelişir ve plasenta fötalis ismini alır, anneye ait küçük maternal bölüm ise endometriumdan gelişir ve plasenta maternalis olarak isimlendirilir (40).

Zigottan sonraki bölünmelerle blastosit (blastocyst) evresine gelmiş ve uterus boşluğuna ulaşmış olan embriyo taslağı ileriki gelişmeler için, kendisini örten zarlar vasıtasıyla uterus mukozasına çok sıkı ya da gevşek bir şekilde bağlanır. Plasentayı oluşturan bu bağlantıya implantasyon denir. İmplantasyon, maternal ve fötal yarımaların ilişki derecesine göre 3 tipe ayrılır (40).

- 1. Santral (superficial) Tip:** Buradaki implantasyonda, koryon kesesi uterus mukozası ile temas halindedir ya da onunla sıkı bir şekilde kaynaşmıştır. Fakat uterus duvarına bir gömülme durumu yoktur; dolayısıyla bağlantı yüzlek olup, yavru uterus boşluğunda merkezde bulunur. Tek tırnaklılarda, ruminantlarda, domuzda, karnivorlarda ve bazı maymun türlerinde (kuyruklu maymun) bu çeşit implantasyon görülür.
- 2. Ekzantrik Tip:** Bu tip implantasyonda, koryon kesesinin büyük bir kısmı, yavru ile birlikte uterus mukozasına gömülmüş durumdadır. Bu tipe, sincap ve kunduz örnek verilebilir.
- 3. İnterstisyel Tip:** Burada ise kese, yavru ile birlikte uterus mukozasına tamamen gömülmüş olup uterus mukozasının epiteli ve bağ dokusu ile örtülmüştür. Bu tipe kobay, kirpi, maymun, yarasa ve insanda rastlanır.

İmplantasyon, insanlarda gebeliğin 6-7. günlerinde başlar, 11-12. günlerinde tamamlanır (40).

### 1.1.1. Fötal ve Plasental Membranlar

İnsanlarda implantasyonu uterus mukozasının plasenta oluşumuna katılan tabakaları meydana getirir. Bu tabakalar; uterus mukozasının epitel katı, bağ dokusu ve damar endotelidir. Fötus ise, koryon frondosum'u oluşturan villusları (villi choriales) ile plasentasyona katılır. Bunlar; koryon epiteli (trophoblast hücreleri), koryon mezenşimi (embriyonal bağ dokusu) ve damar endotelidir. Üçü anneye üçü de yavruya ait olan bu altı tabaka yavru ve anne arasındaki gıda ve gaz (oksijen, karbondioksit) alış-verişinin her iki tarafa ait kan damarları arasında difüzyon yolu ile yapılmasına olanak sağlayan bir bariyer oluştururlar. Buna kan - plasenta bariyeri denir (40).

Koryon, amnion, vitellus kesesi ve allantois fötal membranları oluşturur. Bu yapılar zigottan gelişir, fakat vitellus kesesi ve allantois hariç, hiçbiri embriyo ve fötusun şekillenmesine katkıda bulunmaz. Vitellus kesesi, barsak primordiyumu olarak embriyoya katılır. Allantois ise, fötusta urakus olarak bilinen fibröz kordu şekillendirir ve yetişkinde median umbilikal ligament olarak varlığını sürdürür (10). Plasenta ve Fötal membranlar koruma, beslenme, solunum, salgılama ve hormon üretimi fonksiyonlarını yerine getirirler. Bebeğin, doğumdan kısa bir süre sonra, plasenta ve fötal membranlar; gerilme ve mekanik müdahale ile yırtılır ve uterustan atılır (71).

### 1.1.2. Desidua

Gebelikteki uterus endometriumu olup, doğumdan sonra büyük bir kısmının dökülmesinden dolayı bu şekilde isimlendirilir. Progesteron seviyelerinin artışına bağlı olarak endometriumdaki bağ dokusu hücreleri (stromal hücreler), büyüyerek açık renkte boyanan poligonal ya da yuvarlak desidua hücrelerine dönüşürler (40,80). Gebeliğe bağlı olarak endometriumda oluşan hücresel ve vasküler değişikliklerin hepsine desidual reaksiyon adı verilir. İmplantasyon esnasında endometriumdaki uterus bezleri çoğalır ve daha sonra bu bezlerin atrofiye olması ile arias-stella hücreleri ortaya çıkar. Bu hücrelerin görülmeye başlamasının, fibroblastların desidua hücrelerine dönüşümü ve hücre sayısındaki artışı ile ilgili

olduğu düşünölmektedir. Ayrıca, implantasyonu takiben yükselen progesteron seviyesinin de fibroblastlardan böyle bir değişimi başlattığı kabul edilmektedir (35). Desidual hücreler bol miktarda glikojen ve lipid içerikleri ile fötal beslenmeye yardımcı olurlar (80). Ayrıca desidua hücreleri, enzimleri ile kan damarları endoteline etki ederek kanın serbest kalmasını sağlayarak fötal beslenme için zengin bir kaynak oluştururlar. Aynı zamanda lenfosit proliferasyonunu ve antifötal antikorların üretimini durdurarak da gelişmekte olan canlıyı immün reaksiyonun olumsuz etkilerine karşı da korurlar (35).

Gebelik sırasında desidua kalınlaşarak 5-10 mm'lik bir büyüklüğe erişir. İmplantasyon bölgeleri ile ilişkilerine göre desiduada üç ayrı kısım bulunur. Bunlar;

**1) Desidua bazalis:** İmplantasyon yerinin tam altındaki kısımdır (plasentanın maternal bölümü).

**2) Desidua kapsularis:** Gelişmekte olan ovum üzerini örten ve endometrium kavitesine bakan kısımdır.

**3) Desidua vera (Desidua parietalis):** Uterus kavitesinin geri kalan bölümünü çevreleyen kısımdır (80). Desidua vera, desidua kapsularis kaybolduktan sonra koryonun plasental olmayan kısımlarına yapışarak amnion ve koryon keseleri arasında amniotik sıvı geçişini sağlar (11).

### 1.1.3. Koryon Plağı

Extraembriyonal keseleri içinde bulunduran ve plasentanın şekillenmesine yardımcı olan koryon, insan ve diğer memelilerde çok erken dönemde oluşur. Koryonun duvarı dışta ekdoderm, içte mezoderm ile kaplıdır (5,40). Koryonun dış yüzünü kaplayan ektoderm, plasentanın şekillenmesi sırasında uterus mukozası ile kaynaşarak yavrunun beslenmesini sağladığı için trophoblast (trophoectoderm) adını alır. Yavrunun gelişmesinde ve beslenmesinde koryonun uterus mukozasına gönderdiği uzantılar önemli rol oynar. Bu uzantılara koryon villusları (villi choriales) denir. Villusların da dış yüzü trophoblast hücreleri ile örtölmüştür (40). Başlangıçta koryonun her tarafında bulunan villusların bir kısmı daha sonra kaybolur ve sadece embriyonun uterusu bağlandığı bölümdekiler kalır. Villusların

olmadığı koryon bölümüne düz koryon (chorion leave), bol villuslu kısma ise koryon frondosum denir. Koryon frondosum fetal plasentanın oluşmasını sağlar (5).

#### **1.1.4. Koryon Frondosum ve Desidua Bazalis**

Koryon frondosum, desidua bazalisle sıkıca tutunmuştur. Koryon boşluğunun büyümesiyle basınç altında kalan desidua kapsüllaris dejenere olarak kaybolur. Sonuçta düz koryon karşı taraftaki uterus duvarı (desidua parietalis) ile kaynaşır. Böylece uterus lümeni kapanır. Koryon frondosum ve desidua bazalis birlikte plasentayı oluştururlar. Diğer taraftan amniyon ile koryon kaynaşarak amniokoryonik zarı oluştururlar. Bu zar doğum sırasında yırtılır (59,85).

Desidua bazalis ve desidua vera her ikisi de üçer tabakadan meydana gelirler. Bunlar; yüzey ya da kompakt kısım (zona compacta); içinde bezler ve sayısız küçük kan damarları bulunan orta ya da süngerimsi kısım (zona spongiosa); ve bazal kısım (zona bazalis). Kompakt kısım ve süngerimsi kısım birlikte fonksiyonel kısım oluştururlar (zona fonksiyonalis). Bazal kısım doğumdan sonra kalır ve yeni endometriumu meydana getirir (34,80).

Desiduanın kompakt tabakası büyük, sıkışık epitelioid, poligonal ve yuvarlak veziküler nükleuslu, açık boyalı hücrelerden oluşur (80). Desiduanın süngerimsi tabakası, çoğunlukla belirgin bir biçimde hiperplastik ancak çok az stromayla ayrılmış olan büyük içi sıvı dolu bezlerden meydana gelir. Bu bezler, hücrelerinde çok miktarda sekretorik aktivite gösteren tipik silindirik uterin epitel ile kaplıdır. Bu sekresyon, muhtemelen plasental dolaşımın tesis edilmesinden önce, histiotrofik faz sırasında ovumun beslenmesine katkıda bulunmaktadır. Epitel yavaş yavaş küboidal hatta yassı bir şekil alarak dejenere olur ve bezlerin lümenlerine daha sık olarak atılmaya başlar (80).

Desidua bazalis plasentanın bazal tabakasının oluşumuna iştirak eder ve desidua veradan yapı olarak iki bakımdan farklıdır. Bu farklılıkların ilki; desidua bazalisin süngerimsi kısmının temel olarak arter ve genişlemiş (dilate) venlerden oluşması diğeri ise; desidua bazalisin yaygın olarak implantasyon zamanında görülen trofoblastik dev hücrelerle çevrelenmeye başlamasıdır (80).



### 1.1.5. Amniokoryonik Membran

İnsanda amnion kesesi, blastosit teşekkülünden sonra, gastrula evresinde embriyoblastların trofoblastlardan ayrılması sonucu oluşur (5). Embriyoyu saran ilk kese amniyondur (5,40). Amnion kesesi dışta mezoderm, içte ektodermal hücrelerden meydana gelen iki tabaka halinde bir membrandan oluşur (40). Amnion kesesi dışında bulunan koryon ise embriyo dahil, bütün ekstra embriyonal keseleri içinde bulundurur. Koryonun dışı ektoderm, içi mezoderm ile örtülüdür (5). Amnion kesesi koryonik keseden daha hızlı büyür. Sonuçta amnion ve düz koryon birleşerek amniokoryonik membranı oluşturur. Bu membran daha sonra desidua kapsularis ile birleşir. Desidua kapsularisin silinmesinden sonra ise desidua parietalis ile birleşir. Amniokoryonik membran doğum sırasında yırtılan membrandır (79).

Amnion kesesi başlangıçta küçük bir vesikül halinde teşekkül ederken, zamanla sıvı ile dolarak genişler ve 2. aydan itibaren embriyoyu tamamen sarar. İçinde amnion sıvısı adı verilen bir sıvı mevcuttur (40,79). Başlangıçta, amnion sıvısının bir bölümü amnion hücrelerince salgılanmakta olup büyük bölümü ise anne doku sıvısıdır (35,57,95,99). Amniyon zarındaki hücreler, proteinden ve büyüme faktörlerinden oluşan zengin bir sıvı ile amniyon sıvısının devamlılığını sağlamada önemli bir yer tutmaktadır (6). Fötüs, 11. hafta başında amnion sıvısı içine idrarını bırakır. Gebeliğin ileriki dönemlerinde günde yarım litre kadar idrar eklenir (35,57,95,99). Amniyon sıvısı hızla artarak gebeliğin 10. haftasında ortalama 30 ml, 20 haftasında 350 ml, 37. haftasında ise 800-1000 ml'ye ulaşır (25). Amnion sıvısı fötusun solunum ve sindirim sistemi tarafından absorbe edilir. Gebeliğin son evrelerinde fötüs günde 400 ml kadar amnion sıvısı yutar (35,57,95,99). Amniyon sıvısının % 99'u su, inorganik tuzlar, organik maddeler ve fötustan dökülen epitel hücrelerden oluşur. Organik bileşiklerin yarısı protein diğer yarısı ise karbonhidrat, enzim, yağ, hormon ve pigmentlerden oluşur. Fötusun deri, solunum sistemi, sindirim sistemi ve boşaltım sisteminden dökülen hücreler, kültür ortamında çoğaltılarak kromozom haritası (sitogenetik analiz), enzim ve DNA analizi için kullanılır (87). Amniyon sıvısı, fötusun simetrik büyümesini sağlar ve amniyon zarının fötusa yapışmasını önler. Doğumda miyometriyum kasılmaları ile hidrolik basınç farkı oluşturarak doğum mekanizmasına yardımcı olur. Travmalara karşı

yumuşak bir yastık görevi görür. Bu nedenle, fötusun normal fonksiyonları, büyüme ve gelişimi ve rahat hareket etmesi için amniyon sıvısı gereklidir (52).

#### **1.1.6. Vitellus Kesesi**

Memeli yumurtasında vitellus maddesi yok denecek kadar az bulunur. Buna rağmen insan ve diğer memelilerde dışta mezoderm ve içte endoderm olmak üzere gelişen vitellus kesesinin dış yüzünde mezodermik olarak vitellin damarlar bulunur. Bu damar ağı embriyodaki ilk dolaşım sistemini (vitellin dolaşım) oluşturur. Daha sonra vitellin damarlar, allantois kesesi damarlarıyla birlikte göbek kordonu oluşumuna katılırlar (5).

#### **1.1.7. Allantois Kesesi**

Allantois kesesi endodermal bir kesedir, splanchnopleuradan gelişir (5). Amnion ve koryon teşekkülü sırasında embriyonun caudal tarafında bir çıkıntı halinde meydana gelir. Başlangıçta idrar toplama görevi görmekte olup, metabolizma artıklarının toplandığı yerdir. Allantoiste zengin bir damar ağı belirir (5). Bu damar ağı daha sonra koryon ile temasa geçip koryonun damarlanmasını sağlayarak onunla birlikte ileride oluşacak göbek kordonunun yapımına katıldıktan sonra tamamen körelir. İnsanda allantois koryona kadar ulaşmaz, sadece damarları mezodermi geçerek koryona kadar ulaşır ve göbek kordonu yapımına katılır (5,49).

#### **1.1.8. Göbek Kordonu (Umbilikal Kord)**

Fötusu plasentaya bağlayan göbek kordonu, plasentanın fötal yüzüne sıklıkla merkezi olarak bağlanmıştır (79). Göbek kordonu 3.-4. haftalarda plasenta gelişimi ile birlikte oluşmaya başlar. Bu nedenle, primer mezoderm embriyoblastın bir kutbunda kalınlaşır, bu kısım beden sapı adını alır. Beden sapı embriyonun alt kısımlarını belirler. Göbek kordonu gelişiminin başlangıcında vitellus ve allantois keselerinin sapları da damarlanır ve birbirine yaklaşırlar. Zamanla aradaki ekstraembriyoner 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 (5). Göbek kordonu ortalama 50 cm uzunluğunda olup embriyonun ventralinde kıvrılarak plasentaya uzanır. Döllenmenin 4. haftasında embriyo göbek kordonu yoluyla gelişmekte olan plasenta ile ilişki kurar ve bundan itibaren anne kanından beslenir. Embriyo ve fütüsta meydana gelen zararlı maddeler yine göbek kordonuyla plasentaya taşınır ve oradan anne kanına verilir. Göbek kordonu arteria umbilicalis ile vena umbilicalis damarlarını taşır. Arteria umbilicalis ile fütüsta oluşan zararlı maddeler anneye taşınır. Vena umbilicalis ile ise fütüs için gerekli maddeler anneden alınıp yavruya taşınır (5). Bu damarlar pelte kıvamında, lameller yapıda, mezodermal hücrelerden yapılmış Wharton jölesi adı verilen müköz bir bağ doku içine yerleşmiş olarak bulunurlar (34). Proteoglikanlardan zengin bir doku olan Wharton jölesi, damarların çevresinde koruyucu bir kat oluşturur (85). Kalp, fütüsün gelişimine uygun olarak ileri evrelere kadar karışık kan taşır, bu nedenle vücut ısısı anne tarafından ayarlanır. Doğumla birlikte ilk önce umbilikal arter kasılır ve fütüsdan dışarı kan çıkmaz, daha sonra vena umbilikalis kasılır. Bu nedenle arteriyal kan doğumdan kısa bir süre sonra fütüsa doğru akar. Bu özellik göz önüne alınarak vena umbilikaliste nabız duyulmadığı zaman göbek kordonu bağlanır (5). Umbilikal arterlerin duvarları müküler olduğundan ve çok sayıda elastik lif içerdiğinden, bu arterler doğum sonrasında göbek kordonunun bağlanmasını takiben hızla daralarak kapanırlar (85).

## 1.2. Plasental Gelişim

Plasenta gelişimi gebeliğin 7-8. günlerinde, blastosistin endometriyuma implantasyonu ile başlar. Blastosist yaklaşık 100-250 hücreden oluşan veziküler bir yapıdır. Bu hücrelerin büyük bir kısmı, blastosist kavitesini çevreleyen ve dış hücresel tabakayı oluşturan trofoblastik hücrelerdir. Blastosist iç yüzündeki birkaç hücre grubu ise embriyoblast gelişiminden sorumludur (48).

Embriyonun gömülmesi sırasında trofoblastik duvar, uterus damarları ile sıkı ilişki kurmak üzere farklılaşmaya başlar (4,24). Embriyonal gelişimin 2. haftasında trofoblastlar primer koryon villusları halinde gelişir. Oluşacak villuslar için,

implantasyon bölgesindeki trofoblast hücreleri hızlı bir mitoz bölünme yaparak dışta sinsityotrofoblast (syncytiotrophoblast) ve içte sitotrofoblast (cytotrophoblast) hücrelerine farklılaşır (79). İkinci haftanın sonunda oluşmuş olan primer koryonik villuslar kısa süre sonra dallanmaya başlarlar. Üçüncü haftanın başında mezoderm primer villusların içine doğru büyür ve her bir villusun içinde gevşek bağ dokudan bir merkez oluşturur. Bu dönemdeki villuslara sekonder koryonik villuslar denir. Mezodermal hücrelerin bazılarının kan kapillerlerine farklılaşmasıyla 3. hafta içinde arteriokapiller venöz ağlar oluşur. Villuslar içinde kan damarlarının oluşmasıyla bunlara tersiyer koryonik villus adı verilir. Desidua bazaliste koryon frondosuma ait tersiyer villuslar dallanıp gelişmelerine devam ederken sahip oldukları proteolitik enzimler sayesinde desidua bazalisin epitel hücrelerini eriterek bir takım yarıklanma ve laküna (labirent) denen boşlukların oluşmasını sağlar. Daha sonra, anne kanıyla dolan bu lakünalara uzanan tersiyer villuslar sahip oldukları kapillerler ile anne kanından madde alışverişini sağlarlar (79). Üçüncü haftanın sonunda villuslar içindeki damarlarda kan akımı başlar. Sinsityum içinde gelişmiş bulunan lakunalar genişleyip, birleşerek villuslar arasında intervillöz boşluk (villuslararası boşluk) adı verilen yapıları oluştururlar. Besin maddeleri ve oksijen intervillöz boşluklardaki anne kanından villus damarlarına difüzyonla geçer. Karbondioksit ve metabolitler de tersi bir yönde difüzyona uğrar. Tersiyer villusdaki bazı sitotrofoblastik hücreler proliferasyona uğrayarak sinsityum içine doğru çıkıntı yapar. Bu hücrelerin oluşturduğu tabakaya sitotrofoblast kabuğu adı verilir. Sitotrofoblast kabuğu koryonik keseyi endometriuma bağlar. Bu kabuk aracılığı ile anne dokusuna temas eden villuslara anchoring villus ya da ana (stem) villus denir. Ana villusun yanlarından gelişen yeni villuslara ise, villus dalları denir (79).

Koryon zarı şekillenirken, amnion zarı ve amniotik kavite de gelişmeye başlar. Embriyonel kutupta iki küçük kavite gelişir. Öndeki kavite Yol-Sak (besin kesesi), arkadaki ise amniotik kavitedir. Erken devrelerde embriyonun beslenmesini sağlayan Yol-Sak, gelişmenin ileri devrelerinde geriler ve kaybolur. Buna karşı amniotik kavite giderek gelişip genişleyerek amnion zarının iç yüzeyi ile birleşir (94). Ondördüncü haftadan itibaren koryon frondosumun gelişmesinden fetal plasenta, desidua bazalisin gelişmesinden ise maternal plasenta meydana gelir. Her ikisi birlikte plasentayı oluşturur. Plasentadaki segmentlere kotiledon denir. Bu segmentler umbilikal korddaki damar sistemi ile ilişkilidir (94). Fötusun kalbi

tarafından pompalanan kan, fötusun vücudunu dolaştıktan sonra, umblikal arter ile plasentaya ulaşır. Umblikal arter, plasentanın yüzeyinde dallanır ve her bir dal koryonik villilerin ucunda son bulur. Koryonik villiler, inter-villöz (villuslar arası mesafe) aralıkta anne kanı içinde serbest bir şekilde bulunurlar. Bu aralığa, desidua kaynaklı yaklaşık 200 arterden gelen anne kanı dökülür. Aynı zamanda bu aralıktaki anne kanı, desiduanın toplayıcı venleri tarafından direne edilir. Bu aralıktaki anne kanı dakikada 3-4 kez olmak üzere sürekli sirküle olur (94).

### 1.3. Plasentanın Yapısı

Fötusun büyümesiyle birlikte, uterus ve placenta da genişler. Plasentadaki büyüme fötüs 18 haftalık oluncaya kadar devam eder. Tam gelişmiş placenta desiduanın %15-30'unu kaplar. Plasentanın fetal kısmını villöz koryon, maternal kısmını ise desidua bazalis oluşturur. Dördüncü ayın sonuna doğru plasentanın hemen hemen tamamını fetal placenta oluşturur (79).

Fetal placenta, maternal plasentaya sitotroblastik kabuk ile bağlanır. Ana villuslar bu kabuk aracılığı ile desidua bazalise sıkıca tutunmuşlardır. Anneye ait damarlar sitotroblast kabuğundaki deliklerden intervillöz boşluğa dökülürler. Koryonik villuslar desidua bazalise doğru yayılırlar, endometrial doku intervillöz boşluğun genişlemesine izin verecek şekilde aşınmaya uğrar. Bu sırada, desidua bazalisten koryonik plağın içine doğru uzanan plasental septa adı verilen bölmeler meydana gelir (79). Plasental septalar, plasentanın fetal kısımlarını düzensiz konveks alanlara ayırır. Plasental septalar arasında kalan bu alanlara (villus kümelerini içinde bulunduran çukurluklara) kotiledon adı verilir. Her bir kotiledonda iki veya daha fazla ana villus ve bu villuslardan ayrılan villus dalları bulunur. Dördüncü ayın sonunda desidua bazalis tamamen kotiledonlarla kaplanmıştır (79).

Embriyo ve ona bağlı yapıları saran desidua kısmı olan desidua kapsularis gebeliğin ilerlemesi ve fötusun uterus boşluğunu doldurmasıyla desidua parietalisle birleşir. Böylece uterus kavitesi kapanmış olur. Yirmi ikinci hafta civarında desidua kapsularis azalmış kan akımı nedeniyle dejenere olur ve kaybolur (79).

Anne kanı ile dolu olan intervillöz boşluklar sinsityum içindeki lakünaların genişlemeleri ve birleşmeleriyle oluşur. Bu boşluklar plasental septalarla

kompartmanlara ayrılır. Septalar koryonik plağa erişmediği için bu kompartmanlar birbiriyle ilişkidir. Intervillöz boşluğa kan desidua bazalisteki spiral arterlerden girer. Bu arterler sitotrofoblastik kabuktaki deliklerden kanı intervillöz boşluklara boşaltırlar. Buradaki kanı direne eden spiral venler de sitotrofoblastik kabuktan köken alırlar (79).

Normal doğum süresine erişmiş (miadında gebelik) gebelikte plasenta 500-600 gr ağırlığa ulaşmış olup fötusun ağırlığının 1/6'sı kadardır. Morfolojik yönden büyük farklar gösterirlerse de 1,5-2cm kalınlıkta, 18-20cm çapında olurlar. Genellikle yuvarlak veya ovaldir (34). Fötusa ait olan fötal yüz amnion zarıyla örtülmüş olup mavimsi kırmızı renktedir. Düz ve parlak amnion zarının altında umbilikal kordona giren ve çıkan damarlara ait geniş dallar dikkati çeker. Kotiledonların teşkil ettiği uterus'a bitişik anneye ait olan maternal yüz ise uterus'tan ayrıldığı zaman pürüklü kırmızımtrak bir görünüşe sahiptir (79). Plasenta çevresinde fötal ve maternal dokuların daha fazla olması sonucu çepeçevre bir çıkıntı meydana gelirken buna Winkler-Waldeyer halkası denir (34).

#### **1.4. Plasental Membran (Plasental bariyer)**

Anne kanı ile fötus kanı koryon villuslarına ait plasenta membranı ile birbirinden ayrılmıştır (5). Plasental bariyer 20. haftaya kadar 4 tabakadan oluşur. Bunlar;

1. Sinsityotrofoblast
2. Sitotrofoblast
3. Koryon villuslarının bağ dokusu
4. Fötal kapillerlerin endotelleridir (51,79).

Yirminci haftadan sonra villuslarda yapısal değişiklikler olur. Villuslarda geniş bölgelerde sitotrofoblast hücreleri incelenerek kaybolup yer yer küçük yamalar halinde kalırlar (31,79). Bu nedenle, çoğu alanda plasental bariyer 3 tabakadan oluşur (31). Plasenta membranı başlangıçta kalın iken gebelik ilerledikçe giderek incilir ve doğuma yakın 2-6 mikrona kadar iner, böylece madde alışverişi hızlanır. Plasental membran villuslar boyunca uzandığından büyük bir yüzeye sahiptir (5). Plasental membran endojen ve ekzojen pek çok maddeye geçirgendir. Plasenta,

ancak molekülün belirli bir büyüklüğü, konfigürasyonu, elektrik yükü varsa bariyer görevi görebilir. Bazı metabolitler, toksinler ve hormonlar plasental membranı geçemezler (79).

**1.5. Trofoblastlar:** Genel olarak trofoblastlar sito ve sinsityotrofoblast olmak üzere iki grupta incelenmektedirler (20,54,103).

**A) Sitotrofoblast:** Köken aldığı trofoblast hücrelerinden farklılaşmamış, mononükleer (tek çekirdekli) trofoblastik hücrelerdir. Koryonik villus yapısında sinsityotrofoblastlar ile villus bazal membranı arasında yerleşim gösterirler (20,63). Sitotrofoblast hücreleri birbirlerine ve etraflarındaki sinsityotrofoblastlara dezmozomlarla bağlıdır. Bu hücreler mitozla bölünürler ve sinsityotrofoblastlara farklılaşırlar (51). Gebeliğin son döneminde sitotrofoblastlar sayıca azalır. Ayrıca, immunohistokimyasal yöntemler bu hücrelerin hormon üretiminden yoksun olduğunu göstermektedir (20,63).

**B) Sinsityotrofoblast:** Geniş ve multinükleer (çok çekirdekli) hücreler olup, trofoblastların en farklılaşmış formudur (20,63). Sinsityotrofoblastlar hücreleri postmitotiktir (51). Villusun dış hücre tabakasında yer alır. Apikal yüzeydeki mikrovillus yapıları ve sitoplazmik vakuollerin varlığı, bu hücrelerin emilim ve salgı aktivitesini yansıtmaktadır. Ayrıca sinsityotrofoblastlar bol miktarda protein tabiatında ve az da olsa insan koryonik gonodotropik hormon (hCG) ve insan plasental laktojen (hPL) gibi steroid hormon içeren hücrelerdir (20,55,63).

## 1.6. Plasental Dolaşım

Villus dallanmaları materyallerin plasental membrandan geçişi için geniş bir yüzey oluşturur. Anne ve plasenta dolaşimleri çok ince plasental membranla ayrılmıştır (79). Plasentada kotiledonlara kan, intervillöz boşluklara desidual plağı düzenli denilebilecek aralıklarla delerek ulaşan 80 ile 100 adet spiral arter aracılığıyla gelir. Spiral arterlerin lümenleri dar olduğundan intervillöz boşluklardaki kan basıncı yüksektir. Bu yüksek basınç altında kan, intervillöz boşlukların derin kısımlarına doğru yayılarak villusları oksijenli kanla besler. Kan

basıncı düştükçe kan koryon plağından desiduaya geri döner ve endometriyal venlere boşalır. Böylece intervillöz kan gölcüklerindeki kan endometriyal venler aracılığıyla maternal dolaşıma dönmüş olur (85).

### **1.6.1. Fötal Plasental Dolaşım**

Oksijen içeriği düşük fötus kanı göbek kordonu içindeki iki adet arteria umblikalis aracılığı ile plasentaya ulaşır. Göbek kordonu ile plasentanın birleşim yerinde bu arterler dallara ayrılır. Bu dallanmalar radyal olarak dağılır ve koryonik plak içinde yeni dallara ayrılırlar. Bu yeni dallar villus içinde geniş bir arteriokapiller-venöz sistem oluştururlar. Bu sistem fötus kanını anne kanına oldukça yaklaştırır. Normalde anne kanı ile fötus arasında herhangi bir direkt geçiş söz konusu değildir. Ancak bazen plasental membranlarda oluşabilecek olan küçük defektlerden az miktarda fötus kanı anne dolaşımına geçebilir (79).

Fötal kan ile anne kanı arasında geçiş oluştuktan sonra oksijen içeriği yüksek olan kan ince duvarlı venler aracılığı ile taşınır. Bu venler koryonik plak bölgesinde birleşerek göbek kordonunda uzanan vena umbilikalisi oluşturur (79).

### **1.6.2. Maternal Plasental Dolaşım**

Desidua bazalisteki yaklaşık 80-100 adet spiral arterden intervillöz boşluğa kan boşalır. Spiral arterden kan akımı pulsatildir. Anne kan basıncının yüksekliği nedeniyle fışkırır tarzda akar. Intervillöz boşluğa yüksek basınçla giren kan, villus dallanmaları civarında basıncın azalmasıyla durgunlaşarak, göllenir. Villus dallanmalarında fötal kanla arasında gaz ve metabolit değişimi oluşur. Kan daha sonra endometrial venler aracılığı ile anne dolaşımına döner (79).

Villus dallanmalarının anne kanı ile yeterince teması fötus için son derece önemlidir. Yetersiz uteroplasental dolaşım fötal hipoksi ve intrauterin gelişme geriliği ile sonuçlanır. Daha ciddi dolaşım yetersizlikleri fötal ölümlerle sonuçlanır. Tam gelişmiş plasentada intervillöz boşluklar yaklaşık 150 ml kan içermekte olup bu kan dakikada 3-4 kez yenilenir (79).



### 1.7. Uterusun Yapısındaki Değişiklikler

Gebelik sırasında salgılanan hormonların ve içinde gelişen fötusun büyümesi sonucunda uterusun mekanik olarak gerilmesine bağlı olarak ve fötusun eklerinin de etkisi ile uterusu önemli değişimler görülür (23,94). Uterus oldukça esnektir ve büyüme birdenbire olmadığından intrauterin hacim artışı, intrauterin basınçta bir artış olmaksızın gerçekleşir (23). Gebelik sırasında salgılanan östrojen ve progesteronun düz kas lifleri ve endometrium üzerine olan etkisinden dolayı, kas liflerinde ve endometrium dokusunda hipertrofi (hücrelerin hacimce artması) ve hiperplazi (hücrelerin sayıca artması) görülür. Düz kas lifleri boy ve sayıca artarken, endometrium da kalınlaşır. Bu sırada uterus kan damarlarının, sinir ve lenflerin ölçülerinde de büyük miktarlarda artma gözlenir. Böylece 7-9 cm boyunda, 60 gr ağırlığında olan uterus, gebeliğin sonunda 32 cm boyuna ve 1000 gr ağırlığa ulaşır (94).

### 1.8. Plasentanın Fonksiyonları

Anne ile büyümekte olan fötus arasındaki ilişkiyi sağlayan plasentanın üç temel görevi vardır. Bunlar;

**1. Beslenme ve boşaltım:** Embriyo ilk 8-12 hafta içinde büyük ölçüde desidua depolanmış olan besinler ile beslenir. Placenta döllenmeden yaklaşık 16 gün sonra çok az miktarda besin sağlamaya başlar (11). Placenta özellikle gebeliğin erken dönemlerinde embriyo ve fötus için besin ve enerji kaynağı oluşturan glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler (79). Fötusa gereken diğer metabolik maddeler, sıvı ve elektrolitler anneden, fetal kana placenta yolu ile her biri kendi hızında olmak üzere basit diffüzyonla geçerler (11). Placenta B, C, D ve E vitaminleri için geçirgen olup, A vitamini plasentadan ancak provitamin (karotin) halinde geçebilir. Bu vitaminler hücre metabolizmasını düzenlemek üzere, katalizör olarak, plasentada depo edilirler. Suda eriyen vitaminler (B, C), yağda eriyen vitaminlere (A, D, E) göre plasentadan daha çabuk geçerler (35,40,94).

**2. Solunum:** Placenta membranından oksijenin geçişi hemen hemen akciğer membranındaki gibidir. Annenin geniş sinüslerindeki kanda erimiş olarak bulunan

oksijen, anne kanı ile fötüs kanı arasındaki basınç farkından kaynaklanan difüzyon ile geçer (11,32).

**3. İmmunolojik ve endokrin görevleri:** Plasenta anneden fötusa IgG antikorlarının geçmesini sağlayarak bağışıklık kazandırırken, IgM ve IgA antikorlarının geçmesini engeller (11,66). Plasenta endokrin görevini sinsityotrofoblastlardan, protein ve steroid yapıda çeşitli hormonları sentezleyerek yapar (40,79). Bu plasenta hormonları gebeliğin sürdürülmesini, süt bezlerinin gelişmesini ve emzirmenin başlamasını sağlar (5).

### **1.9. Plasenta Tipleri**

Plasentayı oluşturan koryonun uterus ile olan ilişkisi kuvvetli ise, uterus mukozasındaki bağ doku hücreleri değişikliğe uğrayarak büyük ve yuvarlak şeklindeki desidua hücrelerine dönüşürler. Bu hücreleri içeren uterus mukozası da desidua olarak isimlendirilir. Dolayısıyla bu tip plasentalara desidualı plasenta adı verilir (40). Doğum sırasında desidualı kısım yavru ile birlikte atıldığı için kanama meydana gelir. Koryon-uterus ilişkisi basit bir şekilde ise, yani bu iki dokunun temasından ibaret ise bu durumda mukozada desidua şekillenmez, plasenta da desiduasız (adeciduata) plasenta ismini alır. Bu tip plasentalarda, doğum esnasında uterus mukozasında zedelenme, atılma olmayıp, kanama da görülmez. Bu özellikler göz önüne alınarak, memeli hayvanlarda ve insanlarda plasenta yarım plasenta ve tam plasenta olmak üzere iki ana gruba ayrılır (40).

#### **1.9.1. Yarım Plasenta**

Bu tip plasentalarda uterus mukozası ile koryon villusları arasındaki bağlılık genellikle gevşek olup temas halindedir. Dolayısıyla doğum esnasında villuslar endometriumu zedelemeyen ayrılırlar, kanama görülmez, desidua da şekillenmemiştir. Bu tipe, tek tırnaklılarda, domuzda ve ruminantlarda rastlanır. Yarım plasentalar, uterus ile koryon arasındaki ilişki derecesine göre iki gruba ayrılır:

**1. Placenta epithelio-chorialis:** Tek tırnaklılarda (kısırak, eşek) ve domuzda rastlanan bu tipte, villuslar koryon üzerinde yaygın (diffüz) olup koryon epiteli uterus epiteli ile karşı karşıya olup (epithelio-chorial ilişki), bağlantı gevşek ve temas halindedir (40).

**2. Placenta syndesmo-chorialis:** Bu tip plasentaya ruminantlarda rastlanır. Placenta syndesmochorialisde uterus epitelinde yer yer ayrılmalar gözlenir ve koryon epiteli, uterusun bağ dokusu ile karşı karşıyadır. Villuslar koryon üzerinde topluluklar, kümeler meydana getirmiştir. Bu villus kümelerini içinde bulunduran çukurluklara kotiledon adı verilir. Bu tip plasentada bağlantı basit şekilde olduğu için desidua şekillenmemiş olup yarım ve tam plasentalar arasında geçiş tipidir (40).

### 1.9.2. Tam Placenta

Tam plasentalar da, uterus-koryon ilişki derecesine göre üç alt gruba ayrılır:

**1. Placenta endothelio-chorialis:** Bu tip plasentaya karnivorlarda rastlanır. Placenta endothelio-chorialis, desidua, villosa zonaria olarak adlandırılan karnivor plasentasında villuslar, koryon kesesinin yalnızca orta bölgesinde, çepeçevre olmak üzere kemer şeklinde (zonaria) bir topluluk meydana getirirler. Burası koryon frondozumdur (40). Koryonun diğer kısımları villuslardan yoksundur (chorion laeve). Bu placenta şeklinde, villusların karşısındaki uterus mukozasının epiteli ve bağ dokusu kaybolmuş olup, hatta kan damarlarının dış katmanları dahi erimiştir. Bu nedenle villus epitelyumu, anaya ait damarların yalnızca endotel katı ile karşı karşıyadır (40).

**2. Placenta haemo-chorialis:** Maymun ve insanda görülen ve placenta haemo-chorialis, decidua, villosa discoidea olarak adlandırılan bu çeşit plasentada villuslar, koryon kesesinin belirli bir yerinde disk şeklinde (discoidal) bir topluluk meydana getirmişlerdir. Uterus mukozasının villuslar karşısında bulunan epiteli, bağ dokusu ve kan damarlarının bütün katmanları erimiş olduğundan, villuslar serbest bir halde ana kanı ile temastadır (40).

**3. Placenta haemo-endothelialis:** Kobay, rat ve tavşanda rastlanan bu tipte, villuslar koryon üzerinde yine disk şeklinde topluluk meydana getirmişlerdir. Burada, uterus mukozasında olduğu gibi villuslarda da dejenerasyon görülür.

Villusların epiteli, koryon mezenşimi (bağ dokusu) erimiş, fötal damarların yalnızca iç katı (endoteli) kalmıştır. Bu nedenle, yavruya ait damar endoteli, anne kanı ile direkt ilişki halindedir (40).

### **1.10. Plasentadan Salınan ve Fötal Büyüme Üzerine Etkisi Olan Faktörler**

Fötal büyüme ve gelişme; sadece hızla ilerleyen bir hücre çoğalması değil, değişik anabolik olaylar dizisinin de yer aldığı karmaşık bir dönemdir. Fötal büyüme anneye ait faktörler, genotip, çevresel faktörler, plasental faktörler, hormonal faktörler, büyüme faktörleri gibi birçok etkenin kontrolü altındadır. Hücresel çoğalmayı veya değişimi etkileyen tüm maddelere genel olarak büyüme faktörü denir. Bazı büyüme faktörleri birçok hücreyi etkilerken bazıları da özel hücreler üzerinde etkilidirler (14,42,93).

#### **1.10.1. Genotip**

Fötusun ve annenin genotipi fötal ağırlığı etkiler. Doğum ağırlığı ırklara, etnik gruplara, anne ve baba boylarına göre de değişiklik göstermektedir (42). Kromozomal bozukluklarda da yine doğum ağırlığının etkilendiği bildirilmiştir. Turner sendromu, Down sendromu gibi kromozomal anomalilerde doğum ağırlığının düşük olduğu gözlemlenmiştir (42).

#### **1.10.2. Plasental ve Anneye Bağlı Faktörler**

Annenin genetik ve çevresel faktörleri fötusun büyüme kapasitesini etkiler. Annenin beslenmesi, sigara, alkol ve uyuşturucu kullanması, anneye ait hastalıklar fötal büyümeye etki eder (11,66,92). Annede görülen hipertansiyon, diabetes ve anemide de fötal büyümenin etkilendiğini bildiren çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Anemide plasental ağırlık artışı, doğum ağırlığında azalma olduğu; gebelikteki beslenme bozukluklarında ise plasental fötal ağırlık oranlarının değiştiği gösterilmiştir (17,28,82). Plasentadaki gelişme bozuklukları, plasental dolaşımı

etkiler ve intrauterin gelişme geriliğine neden olur (11). Uterus arterlerinde yetmezlik olduğunda ve preeklampsilerde intrauterin büyüme geriliği olduğu histopatolojik çalışmalar ile bildirilmiştir (50,61).

### **1.10.3. Endokrin Kontrol**

#### **1.10.3.1. Büyüme Hormonu (Growth Hormone, GH )**

Büyüme hormonu normal büyüme için gerekli olan ve tüm yaşam boyunca anabolik etki gösteren bir hormondur (102). Büyüme hormonunun postnatal dönemde büyümeyi kontrol ettiği anlaşıldıktan sonra fetal dönemdeki rolü araştırılmaya başlanmıştır (42). Onikinci gestasyonel haftadan itibaren fetal hipofizden GH izole edilebilmekte olup, on dokuzuncu haftadan itibaren hızla yükselir (86). Gebelik ilerledikçe GH serum düzeyleri düşer ancak doğum sırasında kordon kanında hala yüksek bulunur. Fetal hayatta kas ve iskelet sistemlerinin gelişiminde GH etkisi en az düzeydedir (89). Gen çalışmaları plasentanın, plasental büyüme hormonu salgıladığını göstermiştir (42).

#### **1.10.3.2. İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG)**

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) 237 amino asitten oluşan, plasentadan salgılanan, gebelikte en erken ölçülebilen bir glikoproteindir (32,66,92). Gebeliğin erken dönemlerinde her 30-48 saatte hCG konsantrasyonu iki katına ulaşır. Erken trofoblast fonksiyonu kontrolünde hCG düzeyi duyarlı bir gösterge olarak kullanılabilir. Ayrıca hCG düzeyine bakılarak diğer gebelik bulguları çıkmadan önce gebelik tespiti de yapılabilir (66). Fonksiyonu korpus luteumun gerilemesini önleyerek gebeliğin devamını sağlamaktır. hCG korpus luteumdan progesteron ve östrojen salgılanmasını devam ettirir. Ayrıca plasentadan yeterli progesteron ve östrojen salgılanıncaya kadar endometriumun yıkılmasını önler. hCG gebeliğin ilk aylarında plasentanın gelişiminde etkili olmanın yanısıra fetal gonadların

farklılanması döneminde, fetal testislerden testesteron salımını stimule etmede de etkilidir (94).

### **1.10.3.3. İnsan Plasental Laktojen (hPL)**

Plasentadan salgılanan bazı hormonların bulunması ile GH'nun tek başına fetal büyümede etkili olmadığı anlaşılmıştır. 191 amino asitten oluşan, tek zincir yapısında polipeptit bir hormon olan hPL, GH amino asitlerinin %85'i ile aynıdır (42). Erken dönemde, trofoblastlarda bulunmakta olup, serum düzeyi 4-5. haftalardan sonra ölçülebilir düzeye gelir. Gebeliğin ileriki dönemlerinde plasental ağırlığı ile doğru orantılı olarak gittikçe artar (42,66,88,92). Plasental büyüklükten etkilenmeden fetal büyümede rol aldığı düşünülmektedir (88). Fetal dokularda hPL'e özgü reseptörler gösterilmiştir (89). hPL annedeki glukoz ve yağ metabolizmaları üzerinde etkilidir. hPL karbonhidrat metabolizmasındaki etkisini anne insülinini duyarsız hale getirerek, fetusun sürekli aldığı glukozun anne kanında dengelenmesini sağlayarak gerçekleştirir. Yağ metabolizmasında ise hPL annede serbest yağ asitlerini mobilize ederek, bunların anne tarafından enerji kaynağı olarak kullanımını sağlar. Böylece anne tarafından daha az kullanılacak olan glukozdan, fetusun daha çok yararlanması sağlanır (94).

### **1.10.3.4. İnsülin**

Gestasyonun 8-9. haftalarından itibaren fetal pankreasta, 12. haftada ise fetal plazmada tespit edilebilir (42,89). Embriyogenezisin erken dönemlerinde insülinin mitojenik ve metabolik etkileri vardır. Placenta insülin reseptörlerinden çok zengindir. Bu reseptörler, sinsityotroblast ile maternal placenta yüzeyindeki mikrovillus sınırında lokalizedir. Bütün fetal dokularda insülin reseptörleri gösterilmiştir (42). İnsülinin fetal lipojenik aktiviteyi düzenlemenin yanısıra hepatik glikojen depolanmasını ve protein sentezini uyardığı bildirilmiştir (53).

### **1.10.3.5. Progesteron**

Progesteron plasentanın sinsityotroblast hücreleri tarafından salgılanır. Gebeliğin ilk günlerinden itibaren miktarı gittikçe artan bu hormonun placenta

orijinli olduğu çeşitli deneylerle gösterilmiştir. Gebelerde oofektomiye rağmen seviyenin yüksek oluşu, vena uterinadaki progesteron miktarının, vücudun diğer kısımlarına oranla yüksek oluşu başlıca göstergelerdir (34). Progesteron myometriumun aktivitesini azaltır. Myometriumda vazodilatasyon (damarlarda genişleme) yapar ve prolaktin hormonunun salınımını baskılar (94). Ayrıca progesteronun insanlarda, uterus adalesine bloke edici etki yaparak doğum kontraksiyonlarını önlediği düşünülmektedir (34).

#### **1.10.3.6. Östrojen**

Gebelikte östrojenin görevi uterusun genişlemesini, meme bezlerinin ve kanal yapılarının gelişmesinin sağlamaktır. Ayrıca gebelik esnasında hücre çoğalmasını etkileyerek fetal gelişimi kontrol ettiği öne sürülmektedir (1,32).

#### **1.10.3.7. Tiroid Hormonları**

Gebelikte, anne ve fetusun artan oksijen ihtiyacına bağlı bazal metabolizma hızı % 20 artar. Bu durum tiroid fonksiyonlarında artmaya neden olur (94). İlk trimesterde annenin tiroid bezi büyür, iyot alımı artar. Fötal tiroid hormonlarının gelişimi anneden bağımsızdır. Plasentadan geçiş çok az olup, annedeki tiroid hastalıklarından fetus etkilenmez. Tiroid hormonlarının fetal büyüme üzerindeki etkileri tartışmalıdır (66). İnsülin benzeri büyüme faktörü ve büyüme hormonu sentezini attırarak iskelet büyümesinde rol oynar. Hipofizde büyüme hormonunu sentezleyen hücreler tiroid hormonuna bağımlıdır (21).

#### **1.10.3.8. Paratiroid Hormon**

Fetusun iskelet gelişimi için kalsiyum gereklidir, buna bağılı olarakda annenin paratiroid bezlerinde hiperplazi ve serum paratiroid hormon düzeyinde artış gözlemlenir. Fötal paratiroid bezler ilk trimester sonunda paratiroid hormon

salgılayabilecek derecede gelişmiştir. Plasentadan aktif kalsiyum transportu nedeni ile fötusda gebelik süresince hiperkalsemi durumu vardır (66).

### **1.10.3.9. Kortikosteroidler**

Gebelik esnasında annede glukokortikoidlerin adrenokortikal salgılanması oldukça artar. Glükokortikoidler anne dokularından amino asit metabolizasyonunu kolaylaştırarak fötusun doku sentezine yardımcı olurlar (66).

### **1.10.4. Büyüme Faktörleri**

#### **1.10.4.1. EGF (Epidermal Büyüme Faktörü)**

Ektodermal ve mezodermal kökenli hücreler üzerinde etkili, 53 amino asitten oluşan tek zincir yapılı bir büyüme faktörüdür. Trombositlerin içinde bulunur ve doku zedelenmesi olduğunda salgılanır. EGF bir hormondan çok otokrin ya da parakrin düzenleyici faktör olarak çalışır (42). EGF fötal akciğerde, hava yollarının oluşumunu ve epitelizasyonunu uyarır. Derinin ve sindirim sisteminin gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir (14).

#### **1.10.4.2. TGF- $\beta$ (Dönüştüren Büyüme Faktörü- $\beta$ )**

Hücrenin yapısına, hücrenin embriyojenik kökenine göre hücrel proliferasyonu inhibe veya stimule eden bir büyüme faktörüdür. Plasentada, periferik kan lenfositlerinde, birçok insan tümör hücre zincirinde tespit edilmiş olup, insan fötal hepatositleri için bir inhibitördür (14,42).



#### **1.10.4.3. PDGF (Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü )**

Disülfid bağı ile bağlanmış iki protein zincirinden meydana gelir ve trombositlerde bulunur. Yara iyileşiminde rol oynadığı, nötrofilleri etkilediği düşünülmekte olup, özellikle mezodermal hücre proliferasyonunu artırır (14,42).

#### **1.10.4.4. FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü)**

FGF'ler endodermal ve mezodermal kökenli hücreler üzerinde etkili büyüme faktörleridir (14,42).

#### **1.10.4.5. NGF (Sinir Büyüme Faktörü)**

En iyi tanımlanmış büyüme faktörü olan NGF hücrel değişimi etkiler. Biyolojik olarak aktif olan form B NGF, %25 oranında moleküler olarak insüline benzer. NGF duyu, sempatik ganglionların değişimi ve gelişiminde rol oynar. Somatostatin ve katekolaminlerin salgılanımlarını kontrol eder. Doku tamirinde innervasyonu sağlar. Hipotiroidili hastalardaki, beyin gelişim geriliğinin ve nörolojik bozuklukların NGF eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (14,42).

#### **1. 10.4.6. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (İnsülin-Like Growth Factors, IGFs)**

Büyüme hormonu normal büyüme için gerekli olan ve tüm yaşam boyunca anabolik etki gösteren bir hormondur. Fakat başta kemik, kıkırdak ve iskelet kası olmak üzere büyüme yeteneğinde olan bütün vücut hücrelerine doğrudan etkilemeyip somatomedin adı verilen ara madde ile etki göstermektedir (102). Somatomedin, büyüme hormonunun etkisiyle özellikle karaciğer ve diğer dokulardan salgılanan ektoderm, endoderm ve mezodermden köken alan yaklaşık 20

farklı hücrede DNA sentezini stimüle eden geniş spektrumlu bir büyüme faktörüdür (26).

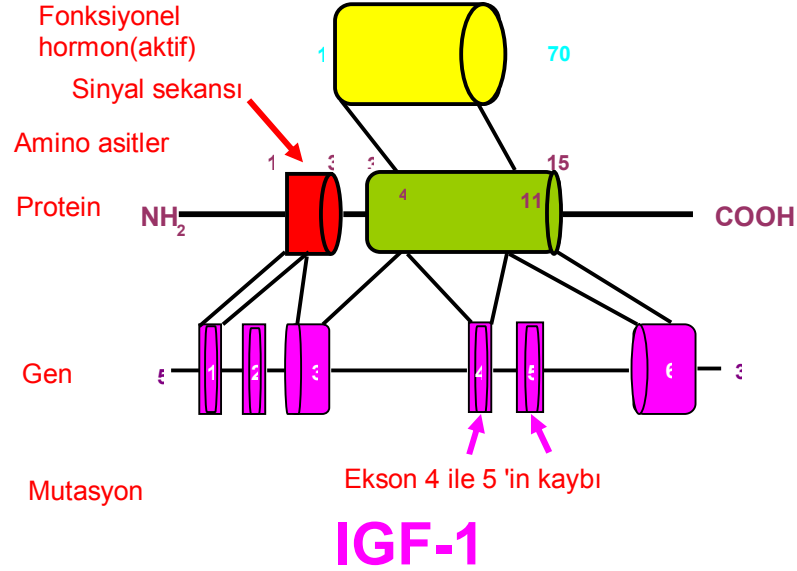
Somatomedin'lerin büyüme üzerindeki birçok etkisi, insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzemektedir. Bu nedenle Somatomedinler diye adlandırıldıkları gibi, insülin benzeri büyüme faktörleri (insülin-like growth factors, IGFs) olarak da adlandırılırlar (32). İnsülin benzeri büyüme faktörleri ilk kez 1957'de Salmon ve Daughaday tarafından sülfasyon faktörü olarak tanımlanmıştır. 1972'de somatomedin olarak isimlendirilmiş, 1978'de pro-insüline yapısal benzerlikleri gösterilmesiyle birlikte insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFs) adı kullanılmaya başlanılmıştır (84).

Dolaşımdaki başlıca somatomedinler insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1, Somatomedin-C) ve insülin benzeri büyüme faktörü -2 (IGF-2) dir (26,102). IGF-1 70 amino asit içeren 3 disülfid bağı ile bağlı yaklaşık 7500 dalton ağırlığında olan bir büyüme faktörüdür (Şekil 1). Önceden somatomedin C olarak ta adlandırılan bu polipeptit yapı bakımından proinsüline ve insülin reseptörüne de bağlanmasılıda insüline benzer (Tablo-1) (2,8,102). Amino asit yapısı % 43 oranında insülinin A ve B zincirlerine benzer. IGF-1'de ayrıca 12 amino asitten oluşan C bölgesi ve 8 amino asitten oluşan D bölgesi mevcuttur (15). IGF-1'in isoelektrik noktası 8.0-8.7 dir. İnsan plazmasındaki IGF-2 ise 67 amino asitten oluşmaktadır (2,8,102). Yaklaşık 7471 dalton ağırlığında isoelektrik noktası 6.0-6.5 olan bir polipeptittir. IGF-2 % 65 oranında IGF-1'e, % 41 oranında da insülinin A ve B zincirlerine benzer. IGF-2'nin de C ve D bölgeleri mevcuttur (15). Ayrıca yapılan çalışmalarda insanda IGF-1'in 12. kromozomun uzun kolunda, IGF-2'nin ise 11. kromozomun kısa kolunda kodlandığı belirtilmiştir (96). İnsülin benzeri büyüme faktörleri molekül yapılarındaki C zincirlerinin ayrılmamış olması ve A zincirlerinin ucunda D domeini denilen bir uzantıya sahip olmaları hariç insülin molekülüne benzerler (26,101,102). İnsülinin hücre büyümesi ve çoğalması üzerine olan etkilerini, IGF-1 ve IGF-2'nin benzer etkilerden ayırt etmek güçtür. İnsülin ve IGF'ler büyüme ve çoğalmada birbirleriyle etkileşirler (77).

**Tablo 1.** İnsülin benzeri büyüme faktörü ve insülinin yapısal olarak karşılaştırılması (77).

	<b>insülin</b>	<b>IGF-1</b>	<b>IGF-2</b>
Diğer isimleri	...	Somatomedin- C	Çoğaltıcı- stimüle edici aktivite (MSA)
Amino asit sayısı	51	70	67
Salındığı yer	Pankreatik B hücreleri	Karaciğer ve diğer dokular	Çeşitli dokular
Salınmasını düzenleyen	Glukoz	Büyüme hormonu, besinsel şartlar	Bilinmiyor
Plazma seviyesi	0.3-2 ng/ml	Değişken	Değişken
Plazmada bağlayıcı protein	Yok	Var	Var
Başlıca fizyolojik etkisi	Metabolizmanın kontrolü	İskelet ve kıkırdak büyümesi	Fötal gelişme sırasında büyüme

IGF sistemi; IGF-1, IGF-2, 4 IGF reseptörü (insülin reseptör, Tip-1 IGF reseptörü, mannoz 6-fosfat/ IGF-2 reseptörü ve hybrid insülin/IGF-1 reseptörü) ve IGF bağlayıcı proteinlerden (IGFBP) oluşmuştur (22).



**Şekil 1.** İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in yapısı (45).

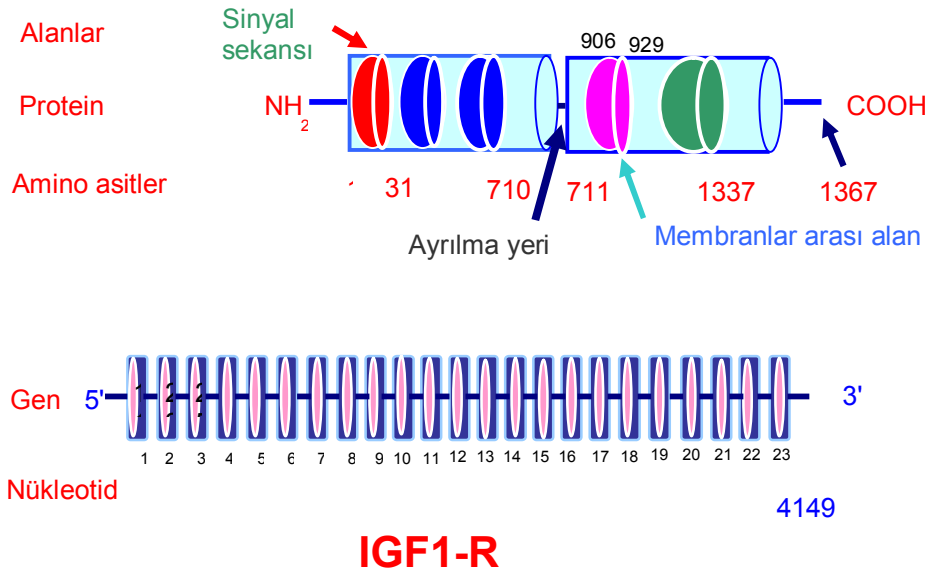
#### 1.10.4.6.1. IGF Reseptörleri

Bütün peptit hormonlar ve büyüme faktörleri gibi IGF'ler de hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etki ederler. IGF reseptörlerinin sayısı ve affinitesi (eğilimi) çok önemlidir. Bu affinite ve sayıya göre IGF'lerin etkileri artar veya azalır. IGF-1 ve insülin kendi reseptörlerini düzenlerler. Bağlandıkları hücrenin reseptör sayısını azaltırlar. IGF'ler için 2 tip spesifik reseptör gösterilmiştir (15).

##### 1.10.4.6.1.1. Tip 1 Reseptörü :

Tip 1 IGF reseptörleri yapısal olarak insülin reseptörlerine çok benzerler (Şekil 2). Tirozin kinaz büyüme faktör reseptörünün bir üyesi olan IGF-1 reseptörü (IGF-1R), 400 kDa molekül ağırlıkta ve disülfid köprüsü tarafından 2 $\alpha$  (125kDa) ve 2 $\beta$  (90kDa) altünitelerini (subunitelerini) bağlayan bir heterodimerden yapılmıştır (26). Alfa subuniti peptit bağlayan yani IGF'lerin bağlandığı bölgedir. Beta subuniti

ise otoposforilize bir tirozinkinazdır (15,75). IGF-2 ve insülinin bu reseptöre affinitesi IGF-1 affinitesinin %1-10'u kadardır (29). Tip-1 IGF reseptörü tirozini otoposforilize eden bir proteokinazdır (96). Tip-1 IGF reseptörü, IGF sisteminde büyümenin düzenlenmesinde ve metabolik yanıt için kritik belirleyici bir reseptördür. Ayrıca, Tip-1 IGF reseptörünün, hücre döngüsünün ilerleyişini, hücre farklılaşmasını ve gelişiminin kontrol edilmesinde koordine edici bir rolü vardır (3,73).



**Şekil 2.** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R)'nün yapısı (45).

#### **1.10.4.6.1.2. Tip 2 Reseptörü:**

IGF-2 reseptörü (IGF-2R), hem IGF-1 reseptöründen (IGF-1R) hem de insülin reseptöründen farklı bir yapı gösterir. Tip-2 IGF reseptörü yaklaşık 220 kDa ağırlığında tek zincirden oluşan bir proteindir. Tip-2 IGF reseptörünün subunitleri yoktur. Mannoz-6-fosfat için bir reseptör gibi davranır. Bu reseptörlere insülin bağlanamaz, IGF-1 ise çok düşük oranda bağlanma gösterir (2,75,101). IGF-2 reseptörünün fonksiyonlarının tam olarak bilinmemesiyle birlikte peptid metabolizması ve yıkımından sorumlu olduğu bildirilmiştir (3).

#### **1.10.4.6.2. IGF'lerin Bağlayıcı Proteinleri (İnsülin-Like Growth Factor Binding Proteins, IGFBP's)**

IGF'lerin biyolojik işlevlerinde önemli bir modülatör olan IGFBP'ler (IGF bağlayıcı proteinler) sirkülasyonda IGF'leri bir yerden bir yere taşımak ve yarı ömürlerini uzatmak için kendilerine bağlarlar (2,5,22). IGF fonksiyonunda hem bir inhibitör hemde bir stimülatör olarak görev yaparlar (118). IGFBP'lerin IGF'lere bağlanma affiniteleri ve IGF'lerin salınımı, IGFBP'lerin fosforilasyonu, glikolizasyonu ve spesifik proteolizisi tarafından kontrol edilir (2,73).

IGFBP'ler sadece taşıyıcı proteinler olmaktan çok IGF'lerin etkilerini hücresele düzeyde artırıp azaltabilirler (9,98). Bundan dolayı IGF'ler açısından fütal büyümenin merkezi endokrin kontrolden çok lokal düzeyde IGF-IGFBP etkileşimleriyle olduğu düşünülmektedir. IGF'lerin küçük bir kısmı IGFBP'lere bağlanmaksızın serbest dolaşır (9). IGF'ler genel olarak, yaklaşık 30 kDa'luk IGFBP'lerin bir üyesi tarafından bağlanırlar (2,22,68). IGFBP'ler sadece IGF'le bağlı olarak aktivite göstermeyip, IGF faaliyetlerinden bağımsız olarak kendi reseptörleriyle de aktivite gösterirler. Hücre yüzeyinde IGFBP-1-2-3-4-5 için reseptörler vardır (2). IGFBP'lerin IGF'lerden bağımsız olarak kemik hücre sayısının ayarlanması, prostat kanser hücrelerinin çoğalmasının önlenmesi gibi direkt etkileri olduğu gösterilmiştir (2).

IGFBP'lerin insan amniyotik sıvısında, fütal serumda ve desiduada fosfor içeren ve içermeyen şekillerinin bulunduğu gösterilmiştir (58). Ayrıca IGFBP'lerin

glikolizasyon derecesine göre moleküler ağırlıklarında farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (60). Son yıllarda IGFBP'lerin biyolojik sıvılarda bağlanma düzeni, dağılımı ve amino asit kompozisyonuyla farklı moleküler ağırlıkta 8 formu olduğu bildirilmiştir (60).

#### **1.10.4.6.3. IGF'lerin Sentezi ve Salınımı**

Dolaşımdaki IGF'lerin en büyük sentez yerinin, hem lokalizasyonu hem de boyutu dolayısı ile karaciğer olduğu gösterilmiştir (76). Karaciğer, büyüme hormonunu kandan hızla alan ve hemen cevap veren en önemli organ olduğundan, IGF'ler öncelikle karaciğerde bakılmıştır. Yapılan birçok organ perfüzyon deneylerinde karaciğerde IGF sentezi gösterilmiş fakat tam olarak karaciğerin hangi hücrelerinin sentezi gerçekleştirdiği bilinmemektedir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda hepatositler ve perisinüzoid hücreler üzerinde yoğunlaşmıştır. Perisinüzoidal hücrelerin esas sentez hücreleri olduğu, hepatositlerde ise IGF'lerin son yapısına ulaştığı düşünülmektedir. Başka bir görüşe göre de her iki hücrede de oluşur ve hepatic sinüsler yoluyla kan dolaşımına geçer. IGF'lerin karaciğer dışında birçok dokuda sentez edildiği gösterilmiştir. Fötal akciğerde, karaciğerde, böbrekte, beyinde, barsakta, kalpte ve fibroblast hücrelerinde sentezlendiği gösterilmiştir (19,69).

IGF-1 oluşumu fütüste başlar ve bir ömür boyu devam eder (102). IGF-1 sentez ve sekresyonu karaciğerde büyüme hormonuna bağlıdır (68,101). Fakat IGF-1 gen ekspresyonu GH'a ek olarak diğer spesifik dokular tarafından da salınıp düzenlenmektedir (68). Buna karşın IGF-2 gen ekspresyonu GH'dan çok fazla etkilenmez ancak doğum öncesinde fütüsün büyümesinde önemli role sahiptir. Erişkinlerde IGF-2 geni sadece koroid pleksusta ve beyin zarında görülmektedir (26,101).

IGF-2'nin sitotrofoblast, extravillus trofoblast, fötal endotelial hücreler ve villideki fötal mezenşimal hücreler tarafından bol miktarda sentez edildiği bildirilmiştir (27). Ayrıca IGFBP'lerden olan IGFBP-1'inde desidual stroma tarafından sentezinin yapıldığı bildirilmiştir (27).

Mekanizması çok karmaşık olan büyüme olayında yalnız büyüme hormonu ve IGF'ler değil aynı zamanda tiroid hormonları, insülin, eşey hormonları, kalıtsal

etkenler ve çevresel etkenler de rol oynarlar. Bu nedenle büyüme hormonunun normal büyümeyi sağlayabilmesi için troid hormonları, insülin, androjenler ve diğer bazı hormonların ortamda bulunması ve birlikte etkilemesi zorunludur (102).

İnsan ve laboratuvar hayvanlarında uterus içerisinde (intrauterin) büyüme, fetal büyüme hormonuna bağımlı değildir. Fötüs, büyüme hormonundan bağımsız olarak büyür. Gebelik döneminde annede IGF oluşumu korionik somatotropin tarafından kontrol edilir (102).

Gebelik döneminde, 9. haftadan itibaren birçok fetal dokuda IGF-1 saptanmıştır (16). Fetal IGF düzeyleri gebelik boyunca artar ve termde erken gebelik düzeylerinin 2 katına çıkar. Erken gebelikte IGF konsantrasyonları ekstraembriyonik boşlukta ve amniotik sıvıda maternal serumdan belirgin ölçüde yüksektir. Bu fetal membranlarında IGF-1'i sentez ederek fetal büyümeyi etkiledikleri iddiasını ortaya çıkartmıştır. İkinci trimestırda fötusta karaciğer, böbrek, akciğer, kalp, düz ve çizgili kaslarda yüksek oranda IGF-1 ve IGF-2 bulunmuştur (39). Lokal sentez hipotezi dokularda yaygın olarak IGF-1 ve IGF-2'nin mRNA'sının bulunmasıyla desteklenmiştir. Maternal sirkulasyondaki IGF fetal dolaşıma geçmez. Maternal ve fetal IGF üretimlerinin ayrı ayrı yapıldığı gösterilmiştir (19).

IGF'lerin salınımına büyüme hormonundan başka çeşitli faktörlerde etkilemektedir (26). Bu etmenlerden biri normal beslenme olup, IGF-1 oluşumu için gereklidir. Nitekim, açlık durumunda IGF-1 oluşumu azalır. Glikokortikoidler ve protein yetersizliğinde IGF-1 oluşumu önemli ölçüde aksar ve plazmadaki IGF-1 salınımı azalır. Bu durum insülin tedavisiyle normale döner (26,102). Ayrıca yüksek dozda östrojen de IGF-1 yapımını inhibe etmektedir (102).

Ergenlik döneminde büyümenin hızlanması kısmen androjenlerin protein oluşumunu arttırmasına bağlıdır ve gerek kız gerekse erkeklerde bu dönemde böbrek üstü bezlerinden salınan adrojenler artar. Ancak, bu durum eşey hormonları ile büyüme hormonu ve IGF-1 arasındaki ilişkilere de bağlıdır. Eşey hormonları plazmadaki IGF-1'i arttırırlar. Fakat büyüme hormonu yetersizliği olan kişilerde bu artış görülmez. Bu yüzden eşey hormonları, büyüme hormonu salınımında görülen artışların yükselmesine, dolayısıyla IGF-1 salınımının artmasına neden olur (102).



#### **1.10.4.6.4. IGF'lerin Serum Düzeyleri**

IGF'lerin serum konsantrasyonları yaşa göre değişiklik gösterir. Fötal serumda 15. haftadan itibaren tespit edilebilirler (86). Adölesan dönemde, IGF serum düzeyleri günboyu değişiklik göstermezken uykuda büyüme hormonunun artışı ile %30 oranında azalır (15). Ondokuzuncu haftadan itibaren yükselmeye başlayan IGF-1 değerleri doğumda düşüktür (86). IGF-1 hamileliğin 2. döneminde çok artar. Adölesan dönemin ortasında en üst seviyeye ulaşır, pubertede yüksek bulunur. Bu yüksekliğin büyüme hormonu artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Puberteden sonra düşmeye başlar (100). IGF-2 serum düzeyleri IGF-1 oranla 3-4 kez daha yüksektir. IGF-2 erken çocukluk döneminde erişkin serum düzeylerine ulaşır ve yaş ile çok az değişiklik gösterir (15,37).

#### **1.10.4.6.5. IGF'lerin Etki Mekanizması**

Büyüme hormonunun dokular üzerine direkt etki etmesiyle büyümeyi sağladığı düşünülürken bugün bu etkisini IGF'ler (özellikle IGF-1) aracılığı ile yaptığı anlaşılmıştır (26). Büyüme hormonu (GH) bebeklerde ve çocuklarda sistemik ve lokal IGF-1 üretimi yoluyla büyümenin başlıca düzenleyicisidir (70). Doğumdan sonra IGF'lerin en büyük düzenleyicisi büyüme hormonudur (8). Postnatal dönemde IGF'ler karaciğerde sentez edilir ve hemen kan dolaşımına geçerler. Büyüme hormonu uygulamalarının 4-6 saat içinde IGF-1 serum düzeylerini yükselttiği görülür. IGF-2 ise büyüme hormonuna daha az bağımlıdır. IGF-1'in negatif geri bildirim (negative feed back) ile hipotalamik somatostatın salınımını veya hipofizde GH'nu uyaran hormonun etkisini (GHRH) bloke ederek, büyüme hormonunun salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir (90). IGF'lerin fizyolojik olarak lokal üretimleride önemlidir. Dolaşımdaki IGF'ler endokrin etki gösterirken lokal olarak üretilenler otokrin veya parakrin etki gösterirler (29).

IGF'ler etkilerini spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler. Ancak IGF'nin reseptörle etkileşebilmesi için bağlayıcı proteinlerden ayrılması gerekmektedir. Bu aşamada ise proteazlar görev almaktadır (84). IGFBP'lerin dolaşımda proteolizi IGF'leri dolaşıma serbet olarak verir ve IGF ekstrasvasküler alana geçer.

Ekstravasküler alanda da IGF'ler çeşitli IGFBP'lere bağlanır. Doku düzeyinde çeşitli proteazlar ile parçalanarak reseptörleri ile bağlanırlar (12).

IGFBP'lerin ve bağlayıcı protein proteazlarının IGF üzerindeki etkileri için iki mekanizma ileri sürülmektedir.

1. IGFBP'ler IGF reseptörleri ile yarışarak IGF'leri bağlarlar ve serbest IGF konsantrasyonunu düşürürler,

2. Bağlayıcı protein proteazlarla IGF'ler için daha az duyarlı olan parçalara ayrılan IGFBP'ler, IGF reseptör aktivasyonunun artmasını sağlar (12).

#### **1.10.4.6.6. IGF'lerin Dokular Üzerindeki Etkileri**

IGF-1'in kalp hastalığı ve çeşitli metabolik düzensizliklere bağlı faktörleri düzenlediği kanıtlanmıştır. Fazla miktardaki IGF-1 kontraktıl kardiyak fonksiyonu, büyüme ve anti- apoptosizi direkt etkileyebildiği gösterilmiştir (83). IGF-1, normal ve diabetik rat ve insanlarda, insülin gibi etki göstererek vücut glukoz oranlarını ayarladığı ve plazma glukoz değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir (81). Yağ dokuda IGF'lerin lipolizi inhibe etmesiyle insüline benzer etkilerinin olduğu ancak insülinin 1/16'sı kadar etkili olabildiği gösterilmiştir (29).

Memelilerde yapılan çalışmalarda, reproduktif organların fonksiyon ve gelişimlerinde IGF sisteminin çok önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (22). IGF, IGF-1R ve IGFBP genleri testiste eksprese edilmekte olup, IGF sistemi, spermatogenezisin ve steroidogenezisin gelişim kordinasyonunda diğer peptit hormonları, androjen ve gonadotropinlerle birbirlerini etkiledikleri gösterilmiştir (22). IGF-1 granuloza hücrelerinin çoğalması, östrojen-progesteron sentezi ve granuloza hücrelerinin farklılaşmasında folikül uyarıcı hormonun (FSH) etkilerini arttırmaktadır (22). Tekaintestinal hücrelerinde, luteinize hormon (LH) / androjen üretimini uyaran insan koryonik gonadotropin (hCG) hormonu IGF tarafından arttırılmaktadır. Sonuç olarak, IGF'lerin ovarian fonksiyonlarında anahtar rolü oynadığı gösterilmiştir (22). Aynı zamanda IGF'ler tiroid folliküler hücre proliferasyonunda Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ile sinerjik etki gösterir. Ayrıca IGF'lerin, vitamin D ve kemikler üzerindeki büyüme hormonunun uyarıcı etkisine yardımcı olduğu, kıkırdak dokuda DNA, RNA, protein, kollojen ve proteoglikan sentezini stimule ettiği ve yara iyileşmelerinde de önemli rol oynadığı bildirilmiştir (29).

#### **1.10.4.6.7. İnsan Placentasında İmplantasyon ve Maternal-Fötal Dönüşümde IGF Sisteminin Ekspresyonu ve Düzenlenmesi**

İnsan plasentasında, IGF-2 dışındaki tüm IGF sistemine ait mRNA'lar benzer şekilde ekspre edilir ve gestasyon boyunca fazla miktarda bulunurlar. IGF-1 ve IGF-2 mRNA'ları benzer bir doku dağılımı gösterse de her gestasyonel yaşta (gebeliğin her üç aylık bir döneminde) IGF-2 daha fazladır (74). Plasentanın tüm hücre tiplerinde IGF-1 reseptör mRNA'sı az miktarda bulunur. Maternal desidua bazalis ve parietaliste en fazla IGFBP-1 olmak üzere her altı IGFBP mRNA'ları farklı miktarda bulunur. Desidua, placentada ve fetal membranlarda immunoreaktif IGFBP-1,-2,-4 ve -6 mRNA yapılıdır. IGF-2 maternal spiral arter duvarını invaze eden aracı trofoblastlarda boldur (74).

İnsan implantasyonunda, invazyon (yayılım) işlemini kolaylaştıracak ve engelleyecek birçok mekanizma olması muhtemeldir. Yoğun maternal plasental etkileşiminde IGFBP-1 ve IGF-2'nin büyük bir katkısı vardır. Birçok çalışmada IGFBP-1'in trofoblast fonksiyonu üzerinde düzenleyici bir rolü olduğu gösterilmiştir (74).

#### **1.10.4.6.8. IGF-1 Reseptör Ekspresyonu**

İnsan plasentasında IGF-1R'nin özellikle sinsityotrofoblastların maternal yüzdeki villuslarda ekspresyonu, maternal IGF-1'in plasental fonksiyonu düzenleyerek fetal gelişimde rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca IGFBP'lerin IGF aktivitesini düzenlediği ve desidualize endometrial stromanın trofoblastlarla invazyonunu engellediği bilinmektedir (18,47). Plasentada IGF reseptörleri gebeliğin 6. haftasında tespit edilebilir, 12.haftada ise hem sitotrofoblast hem de sinsisyotrofoblastlarda ekspre edilir (30,72). Han ve arkadaşları (38) 6.haftadan terme kadar olan insan plasentaları üzerine yaptığı bir çalışmada, IGF-1R mRNA varlığının tüm hücre tiplerinde düşük düzeyde olduğunu gözlemlemiştir. Buna karşın insanlarda maternal IGF seviyesinin, gebelik süresince hızla arttığı gözlenmiştir (36).

Gebelik sürecinde yüksek olan IGF düzeyinin doğumdan hemen sonra düşmesi, plasentaya etkisinin önemli olduğunu göstermektedir. IGF-IGFR sisteminin plasenta fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi çeşitli değişkenlere bağlı kompleks bir olaydır. Maternal dolaşımında bulunan ve plasentadan lokal olarak üretilen IGF'nin bu etkileri trofoblastlardan doza bağımlı amino asit ve glukoz transport artışı, trofoblast proliferasyonu ve farklılaşmasının sağlanması, trofoblastlardan hCG ve hPL salınmasıdır (67).

### **1.11. Çalışmanın Amacı**

İnsülin-benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) gebelik esnasında feto-plasental birimlerin gelişimini ve büyümesini ilerletici bir etkisi olması nedeniyle fötusun intrauterin hayattaki gelişimine katkı sağladığı düşüncesinden yola çıkılarak plasenta dokusunda IGF'leri ve IGF reseptörleri üzerine değişik çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki (normal doğum sürecine ulaşmış) kadınların plasenta dokusunda insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörünün, immunohistokimyasal olarak dağılımını araştırmak ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörünün plasenta dokusu üzerinde ne gibi bir rolünün olabileceğini ortaya çıkarmaktır.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

Çalışma örneklerini Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi'ne başvuran kendiliğinden vajinal yolla doğum yapan (normal doğum), gebelik süresine erişmiş (termde), ve herhangi sistemik bir hastalığı bulunmayan 16 gebe kadının plasentası oluşturdu.

Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi Başhekimliği'nin 18.12.2007 tarih ve 1613 sayılı onay yazısı ile çalışmaya başlandı. Bu olgulara yönelik olarak yaş, gebelik, canlı, düşük ve çoğul çocuk sayısı, kan basıncı, önceden veya gebelik süresince tanısı konmuş herhangi bir hastalığın ve devamlı kullanılan ilaçların olup olmadığını belirlemek amacıyla 8 sorudan oluşan bir anket formu uygulandı.

### 2.2. Metot

Termde doğum yapmış normal hastalardan alınan plasenta örnekleri bekletilmeden takibe alınıp, bouin solüsyonunda tespit edildi. Sonrasında doku örnekleri % 70'lik alkolde +4 °C de muhafaza edildi. Örnekler dereceli alkoller, metil benzoat ve benzollerden geçirilerek parafinde bloklandı. Krom alüm jelâtin ile kaplanmış lamlara, parafinle hazırlanan bloklardan 6 mm kalınlığında seri kesitler alındı. İlk olarak plasentanın histolojik olarak yapısını incelemek için normal olarak doğum yapmış kadınların plasentasından alınan kesitlere Crossmanın üçlü boyaması (Tripple Boyama) uygulandı (65). İnsülin benzeri büyüme faktör-1 reseptör immunoreaktivitesinin varlığını belirlemek amacıyla olgu plasentalardan alınan doku örnekleri deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirildi. Daha sonra, 0,1M olarak ve pH 7,2'de hazırlanan Fosfat Buffered Salin (PBS)'de çalkalanarak, endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 0,1 M'lık PBS'te hazırlanmış % 3 lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) te 15dk. inkube edildi. PBS ile yıkama yapıldıktan sonra antijenleri açığa çıkarmak amacıyla 10dk. Mikrodalgada (citrate-buffer solüsyonu içerisinde) tutuldu. Daha sonra tekrar PBS ile yıkandı (3x5 dk.). Spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için sekonder antikorun üretildiği türe uygun

serumda (%10) 10dk. inkube edildi. Primer ve sekonder antikorlar ile streptavidin horse radish 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 üzerine 1:25'lik dilüsyon oranında hazırlanmış IGF-1R antikor (IGF-1Receptor Rabbit Polyclonal Antibody, Lab vision) oda sıcaklığında 1 saat süreyle inkube edildi. Fosfat buffer salinde yıkandıktan sonra kesitlere immunohistokimyanın indirekt yöntemlerinden biri olan Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC) tekniği (44) uygulandı. Bu amaçla primer antikorun üretildiği türe karşı olan biotinlenmiş sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti- Rabbit, Lab Vision) kesitler üzerine ilave edilerek, 30dk oda ısısında tutuldu. Fosfat buffer salinde yıkandıktan sonra kesitlere streptavidin horse radish peroksidaz ilave edilip oda ısısında 15dk süre ile bekletildi. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kromojen uygulaması için DAB-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tekniği (91) kullanıldı. Kesitlere kromojen solüsyonu uygulandıktan sonra ışık mikroskobunda kontrol edilerek immunoreaktivitenin olma durumuna göre reaksiyon PBS ile durduruldu. Daha sonra hematoksilen boyasında 3-5dk tutularak, distile su ile yıkama işleminden ve histolojik işlemlerden (dehidrasyon, saydamlaştırma) geçirildikten sonra dokular üzerine entallen damlatılıp lamelle kapatıldı. Işık mikroskobu altında preparatlar incelendi ve fotoğrafları çekildi.

IGF-1R immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla gebeliği normal olarak sonlanmış olguların plasentalarından alınan kesitlere bütün işlemler aynı olmak kaydıyla sadece primer antikor ilave edilmeksizin (negatif control) PBS'te tutuldu ve diğer işlemler aynen sırasıyla uygulandı. Dokuların üzerine entallen damlatılıp kapatılmasının ardından ışık mikroskobunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

IGF-1R'nin plasentanın desiduada, villus trofoblast ve villusların kapiller endotelindeki immunoreaktivitesinin değerlendirmesi 4 katogoride yapıldı: 0 (reaksiyon yok), 1 (minimal derecede), 2 (orta derecede reaksiyon), 3 (kuvvetli reaksiyon).

Hastaların yaş ortalamasının istatistiksel olarak tespitinde, "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS for Windows Release10.0) bilgisayar programından yararlanıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışmamızda Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesi'nde doğum yapmış, normal gebelik süresine erişmiş 16 olgunun plasentası incelendi. Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların yaş ortalaması  $24,125 \pm 5,07116$ 'dır. Normal gebelik süresini tamamlamış ve gebeliği normal olarak sonlanmış kadınlara ait genel özellikler Tablo-2'de gösterilmiştir.

#### A) Genel Histolojik Yapı:

Termdeki (III. trimesterdeki) plasentaya ait kesitlerde; plasentanın fötalis ve maternalis kısımları belirlendi (Şekil 3). Plasentanın fötalis kısımlarında koryon plağı ve koryon villuslarının varlığı gösterildi (Şekil 4). Ayrıca, plasenta septumları ve koryon villusları arasında intervillöz aralıklar gözlemlendi (Şekil 4). Bu intervillöz aralıklarda koryon villuslarının ileri derecede dallanmalar gösterdikleri saptandı. Koryon villuslarının ileri derecedeki bu dallanmaları ile plasentaya geniş bir yüzey oluşmasını sağladığı tespit edildi. Koryon villuslarında; villusların dışındaki hücre dizilimini oluşturan sinsityotrofoblast hücreleri, bağ dokusu ve fötusa ait olan fötal kan damarları görüldü (Şekil 5). Plasenta maternalis kısmında implantasyonla birlikte oluşmaya başlayan desidualizasyonun olduğu desidua hücreleri gözlemlendi (Şekil 6). Ayrıca, term plasentaya ait kesitler plasentanın merkez ve perifer olmak üzere iki farklı bölümünden alınarak incelendi. Plasentanın iki farklı yerinden alınan kesitlerde de fötalis ve maternalis kısımlarındaki yapılarda (koryon villusları, desidua hücreleri) dağılım ve görünüm açısından herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.

#### B) IGF-1R İmmunoreaktivitesi:

Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınların plasentalarından alınan kesitlerde IGF-1R'ye (İnsülin benzeri büyüme faktör-1 reseptörü) ait immunoreaktivite koryon villuslarının trofoblast hücrelerinde ve villusların fötal kapiller endotelinde gözlemlendi (Şekil 7). Aynı grup içindeki farklı bireylerin



plasentalarından merkez ve perifer olacak şekilde alınan kesitlerin koryon villuslarındaki immunoreaktivitelerinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, merkez ve periferdeki reaksiyon dağılımında da bir değişiklik olmadığı görüldü (Şekil 7).

Koryon villuslarının sinsityotrofoblast hücrelerinde çok kuvvetli, belirgin bir immunoreaktivite gözlemlendi (Şekil 8, Şekil 9). Buna karşılık villusların fetal kapiller endotelinde zayıf immunoreaktivite ağırlıkta olmakla beraber, daha az oranda da kuvvetli immunoreaktivite görüldü (Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12). Ayrıca koryon villuslarının bağ dokusunda (koryon villus stroması) IGF-1R immunoreaktivitesine hiç rastlanmadı (Şekil 13).

Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki plasentaların, koryon villuslarındaki sinsityotrofoblast hücreleri ve villusların fetal kapiller endotel hücrelerindeki IGF-1R immunoreaktivitelerinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla primer antikor ilave edilmeyen olgularda (negatif kontrol) koryon villuslarına ait IGF-1R immunoreaktivitesi gözlenmedi (Şekil 14, Şekil 15, Şekil 16).

Termdeki kadınların plasentalarından alınan kesitlerde fetal kısmı oluşturan koryon villuslarında (sinsityotrofoblast ve fetal kapillerde) gözlenen IGF-1R immunoreaktivitesinin yanısıra plasentanın maternalis kısmında desidua bazalis katmanında bulunan desidual hücrelerde de son derece belirgin bir immunoreaktivite gözlemlendi (Şekil 17, Şekil 18). Aynı gruptaki bireylerin plasentalarından alınan kesitlerin bazılarında desidua katmanı bulunmadığından dolayı bu olgulara ait desidua immunoreaktivitesi tespit edilemedi. Desidual hücrelerdeki IGF-1R immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla primer antikor ilave edilmeyen olgularda (negatif kontrol) ise desidua hücrelerinde IGF-1R'ye ait immunoreaktivite gözlenmedi (Şekil 19).

Aynı grup içerisindeki farklı bireylerin plasentalarından alınan kesitlerde immunoreaktivite gözlenenlerin birbirleriyle hemen hemen aynı derecede boyanma benzerliği gösterdiği gözlemlendi. Buna karşılık farklı bireylerin plasentalarından alınan kesitlerin bazılarında immunoreaktivite gözlenmezken, bir kısmında ise zayıf veya çok kuvvetli belirgin bir immunoreaktivite görüldü. Ayrıca IGF-1R immunoreaktivitesi gözlenen olgularda, özellikle koryon villuslarında fetal kapiller

içerinde bulunan kan hücrelerinde (alyuvarlar) immunreaksiyon gözlemlendi (Şekil 10, Şekil 12).







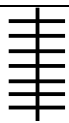
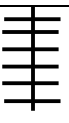
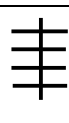



Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınların plasentalarından alınan kesitlerdeki IGF-1R immunoreaktivitesi koryon villuslarının trofoblast hücreleri, villus fetal kapiller endoteli ve desidua da gözlemlendi. Aynı grup içerisindeki farklı bireylerin plasentalarında bu kısımlarda gözlenen immunoreaktivitenin yok denecek kadar az olması, zayıf olması ya da kuvvetli olması durumuna göre bütün olgular derecelendirildi. Bu olguların değerlendirilmesi Tablo-3'de gösterilmiştir.

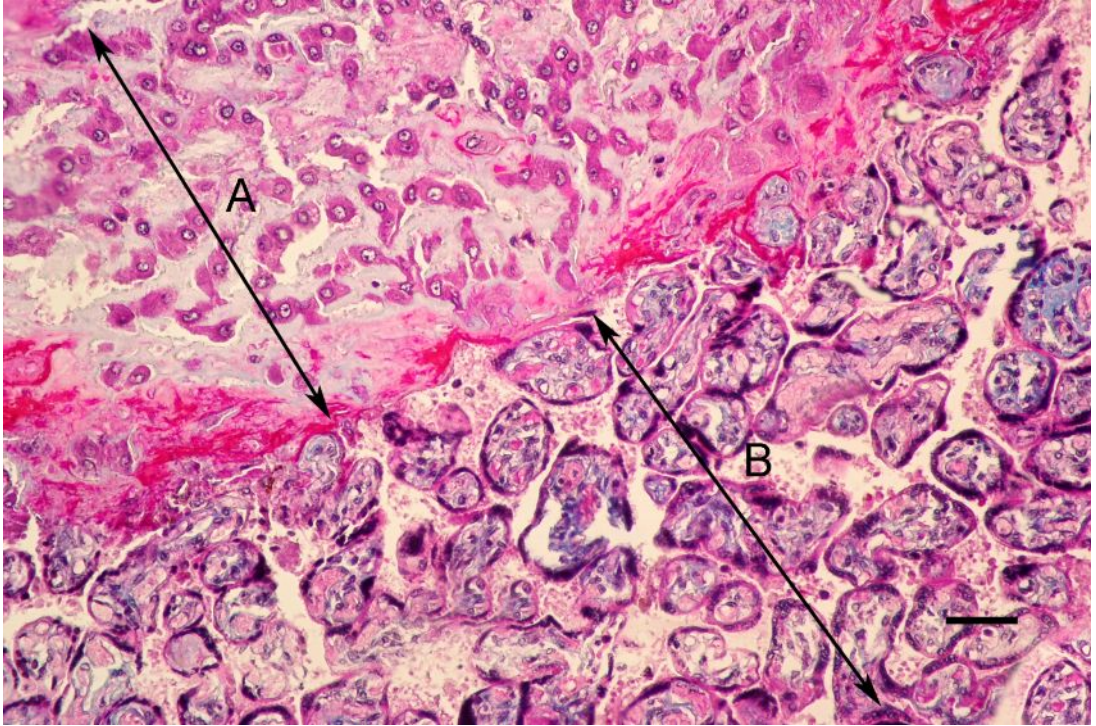
IGF-1R immunoreaktivitelerinin spesifik olup olmadığını belirlemek amacıyla primer antikor ilave edilmeksizin PBS'te tutularak diğer tüm işlemlerden geçirilen, gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınların plasentasında herhangi bir immunoreaktivite gözlenmedi (kontrol).

**Tablo 2.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki kadınlara ait genel bulgular.

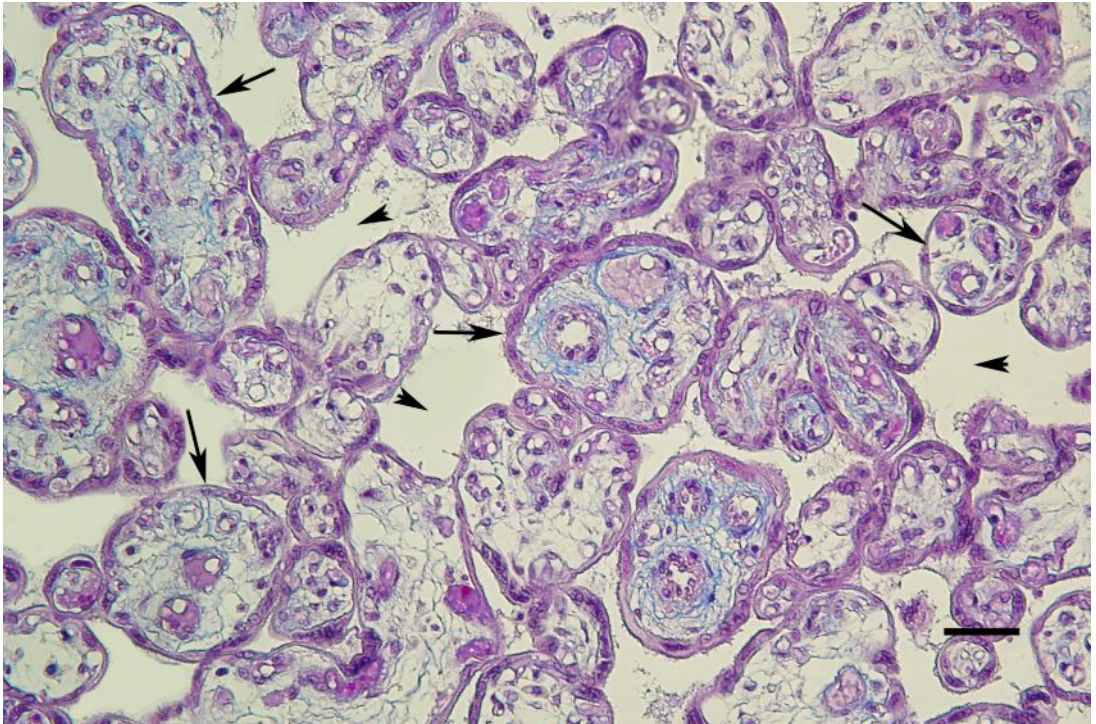
Vaka No	Yaşı	Gebelik Sayısı	Canlı Çocuk sayısı	Düşük Sayısı	Tanısı Konmuş Herhangi Bir Hastalığın Varlığı	Gebelik Döneminde veya Sürekli Kullanılan İlaçların Varlığı	Kan Basıncı
1	32	4	4	-	Yok	Yok	100/80 mmHg
2	30	3	2	1	Yok	Yok	120/70 mmHg
3	25	3	3	-	Yok	Yok	110/60 mmHg
4	19	1	1	-	Yok	Yok	120/80 mmHg
5	20	2	2	-	Yok	Yok	120/70 mmHg
6	19	1	1	-	Yok	Yok	110/60 mmHg
7	21	2	1	1	Yok	Yok	100/70 mmHg
8	26	3	2	1	Yok	Yok	110/80 mmHg
9	30	6	4	2	Yok	Yok	120/70 mmHg
10	24	3	3	-	Yok	Yok	120/80 mmHg
11	28	3	2	-	Yok	Yok	100/70 mmHg
12	20	2	2	-	Yok	Yok	110/80 mmHg
13	19	1	1	-	Yok	Yok	110/60 mmHg
14	20	1	1	-	Yok	Yok	100/60 mmHg
15	20	2	1	1	Yok	Yok	120/70 mmHg
16	33	4	2	2	Yok	Yok	100/60 mmHg

**Tablo 3.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınlara ait plasenta dokusunda koryon villuslarında ve desidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivite yoğunluklarının değerlendirilmesi.

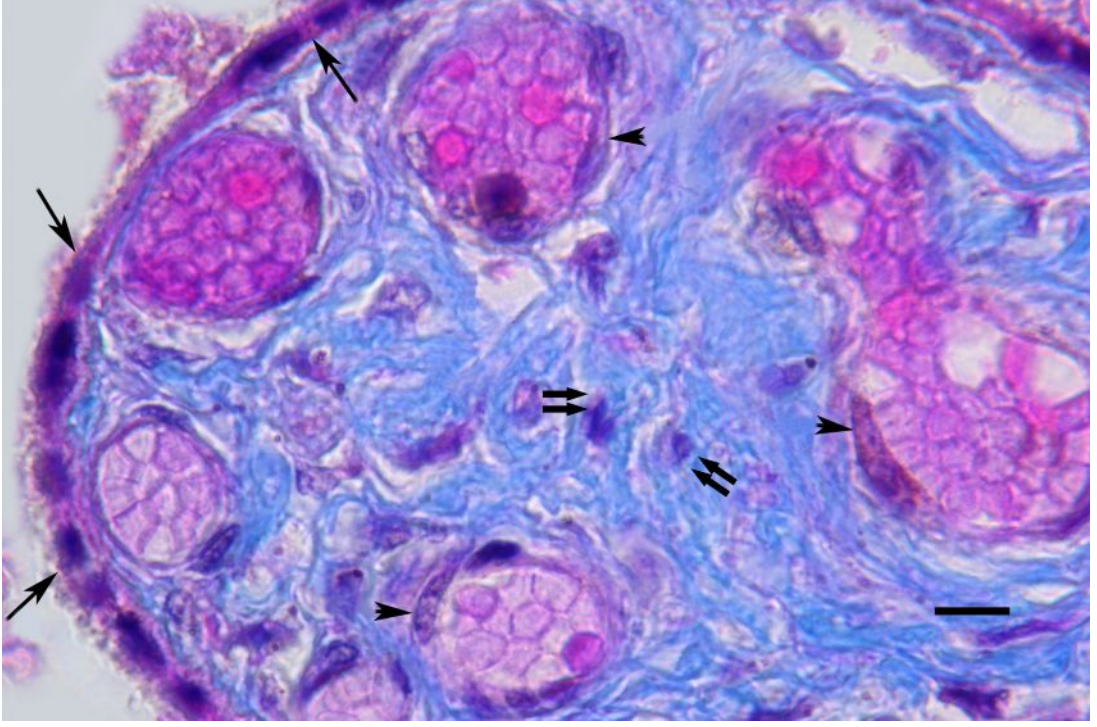
Reaksiyon dereceleri	Koryon villusunun trofoblast hücreleri (sinsityotrofoblastlar)	Villuslardaki f3tal kapillere ait endotel hücreleri	Desidua hücreleri
Kuvvetli reaksiyon (3)	3 	3 	3 
Orta derecede reaksiyon (2)	4 	3 	3 
Minimal derecede reaksiyon (1)	7 	6 	4 
Reaksiyon yok (0)	2 (Vaka Sayısı) 	4 	2 



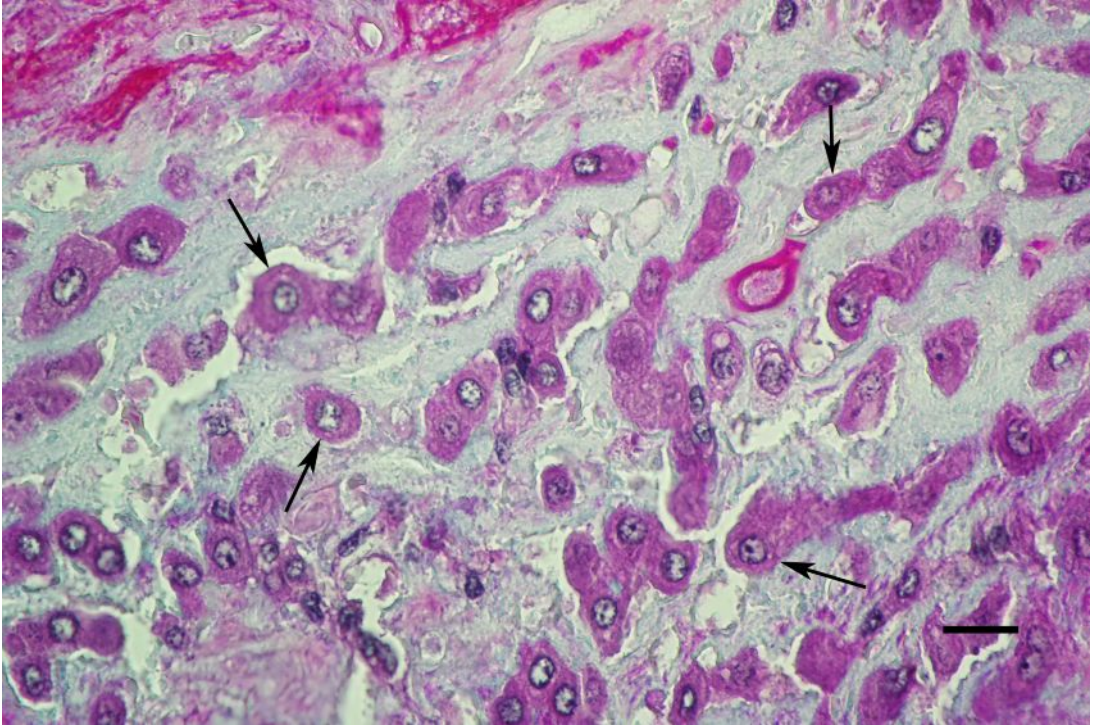
**Şekil 3.** Term plasentaya ait plasenta maternalis (desidua bazalis) ve plasenta fotalis (koryon villusları). Oklar: A; Plasenta maternalis, B; Plasenta fotalis. Tripplle Boyama. Bar: 100  $\mu$ m.



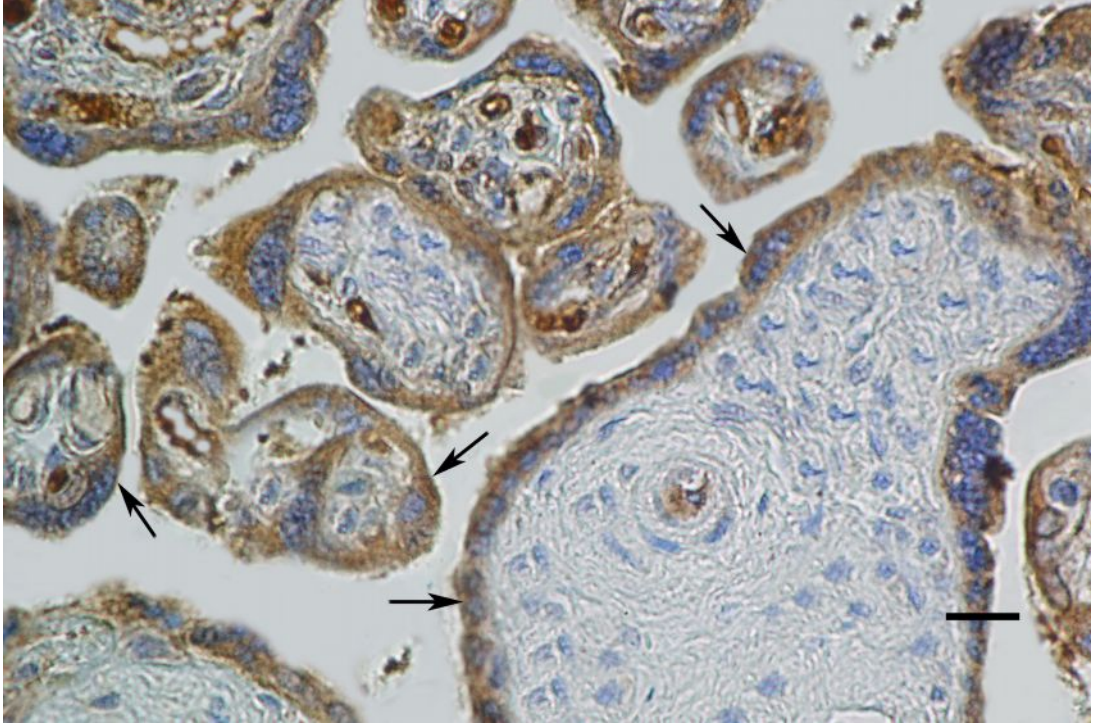
**Şekil 4.** Term plasentaya ait ileri derecede dallanma gösteren koryon villusları ve intervillöz aralıklar. Oklar: Koryon villusları. Ok başı: Intervillöz aralıklar. Tripplle Boyama Bar: 100  $\mu$ m.



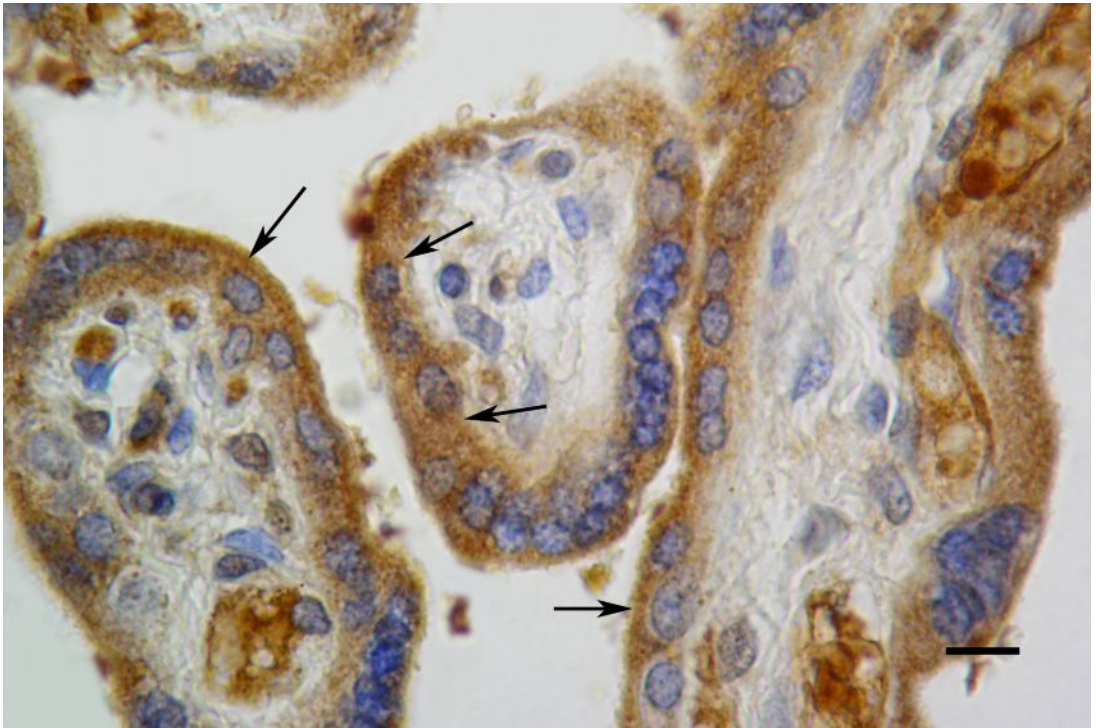
**Şekil 5.** Term plasentaya ait koryon plağı ve koryon villusları. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Ok başı: Fötal kan kapilleri. Çift ok: Koryon mezenşimi (hofbauer ve fibroblast hücreleri). Tripple Boyama. Bar: 20 µm.



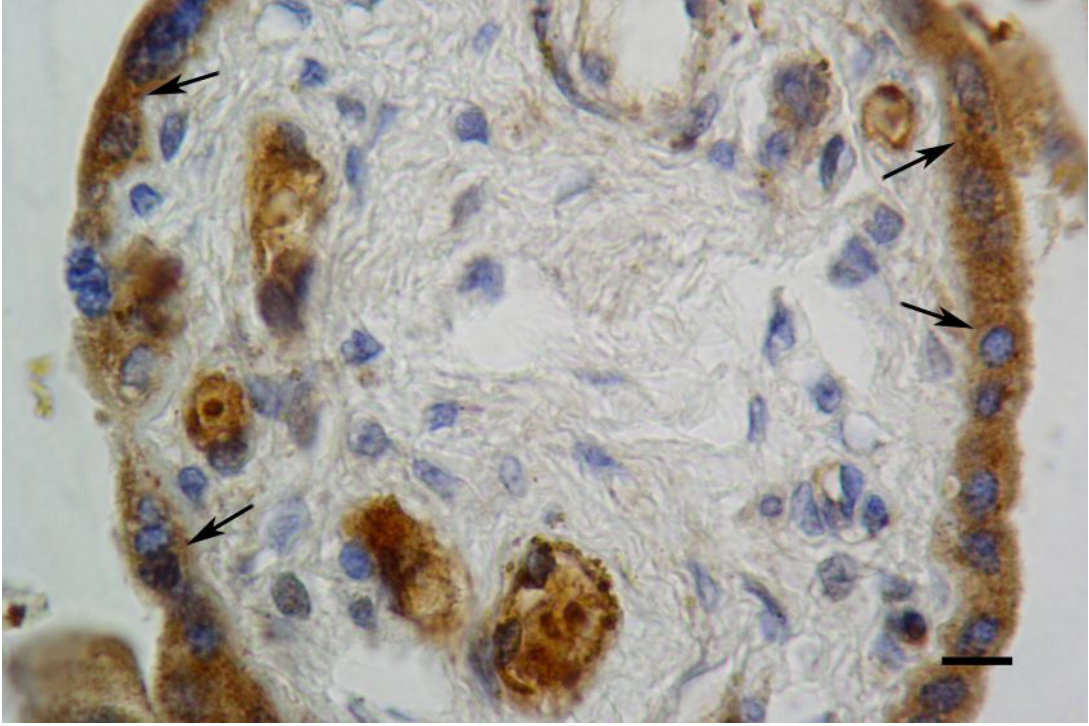
**Şekil 6.** Term plasentaya ait desidua hücreleri. Oklar: Desidua hücreleri. Tripple Boyama. Bar: 50 µm.



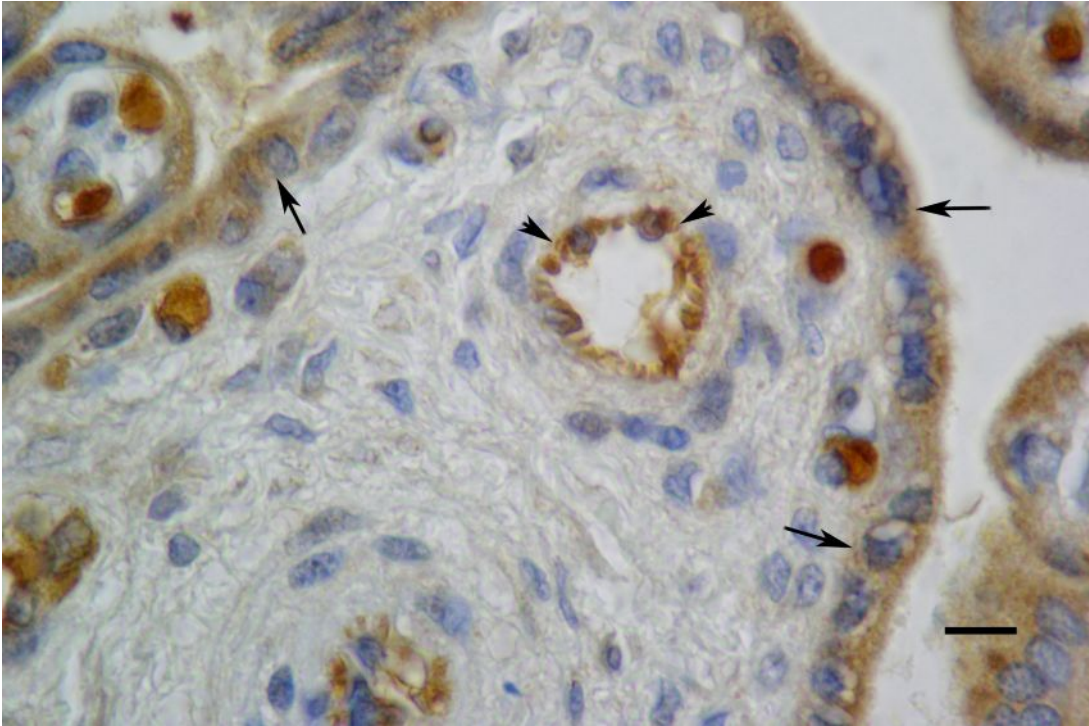
**Şekil 7.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villuslarında kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Koryonun trofoblast hücreleri. Bar: 50  $\mu$ m.



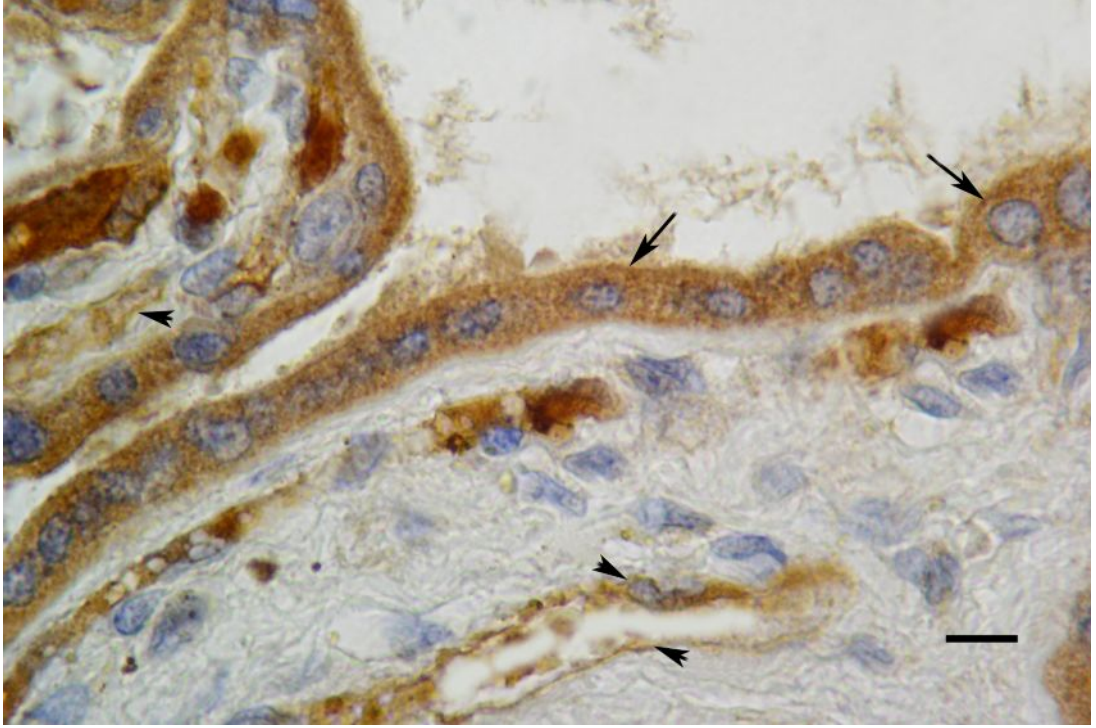
**Şekil 8.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait sinsityotrofoblast hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.



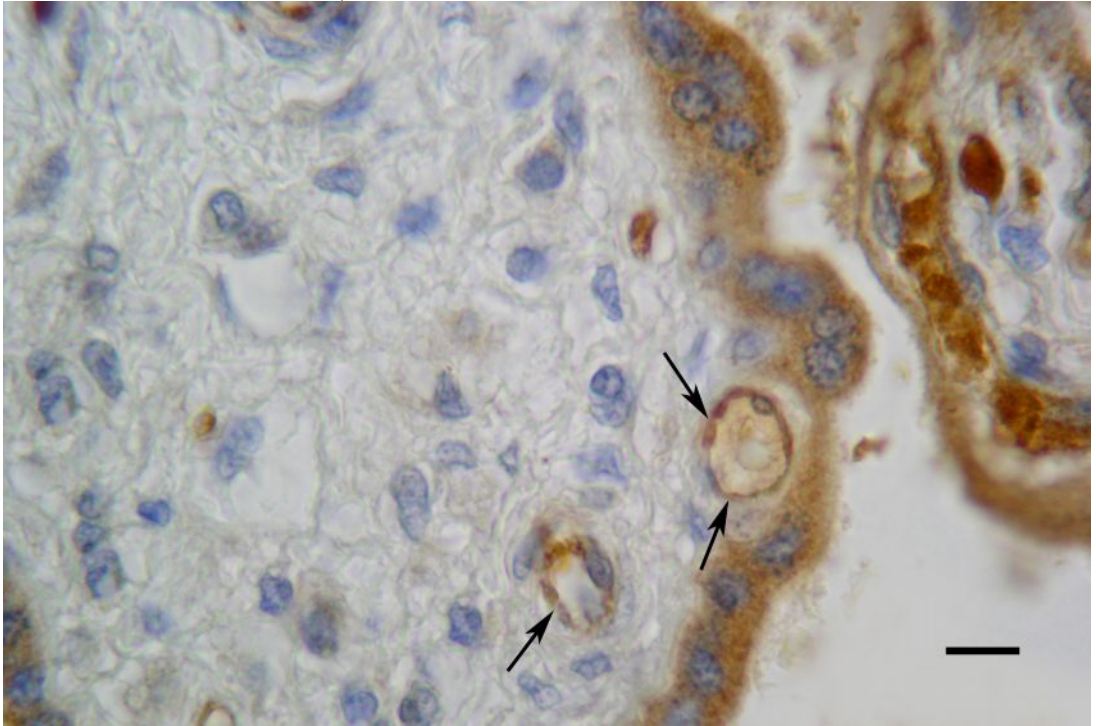
**Şekil 9.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasantasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.



**Şekil 10.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasantasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde ve villustaki f3tal kapiller endotel hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Ok başı: F3tal kapiller endotel hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.

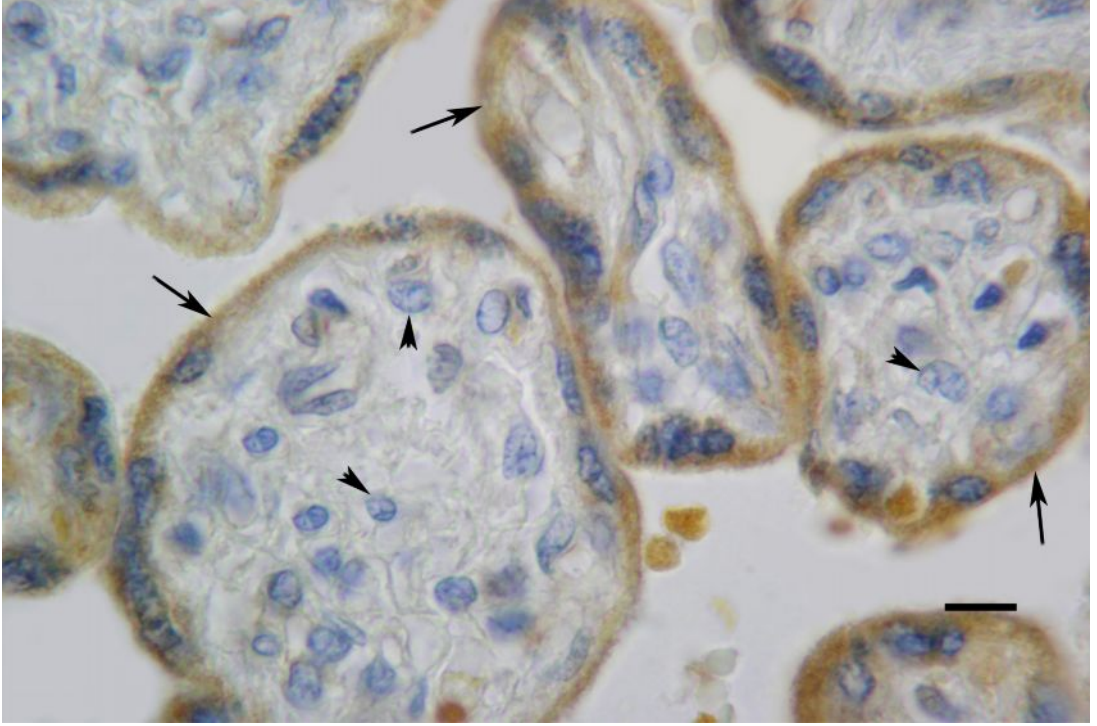


**Şekil 11.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde kuvvetli IGF-1R immunoreaktivitesi ve villustaki fotal kapiller endotel hücrelerinde zayıf IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Ok başı: Fotal kapiller endotel hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.

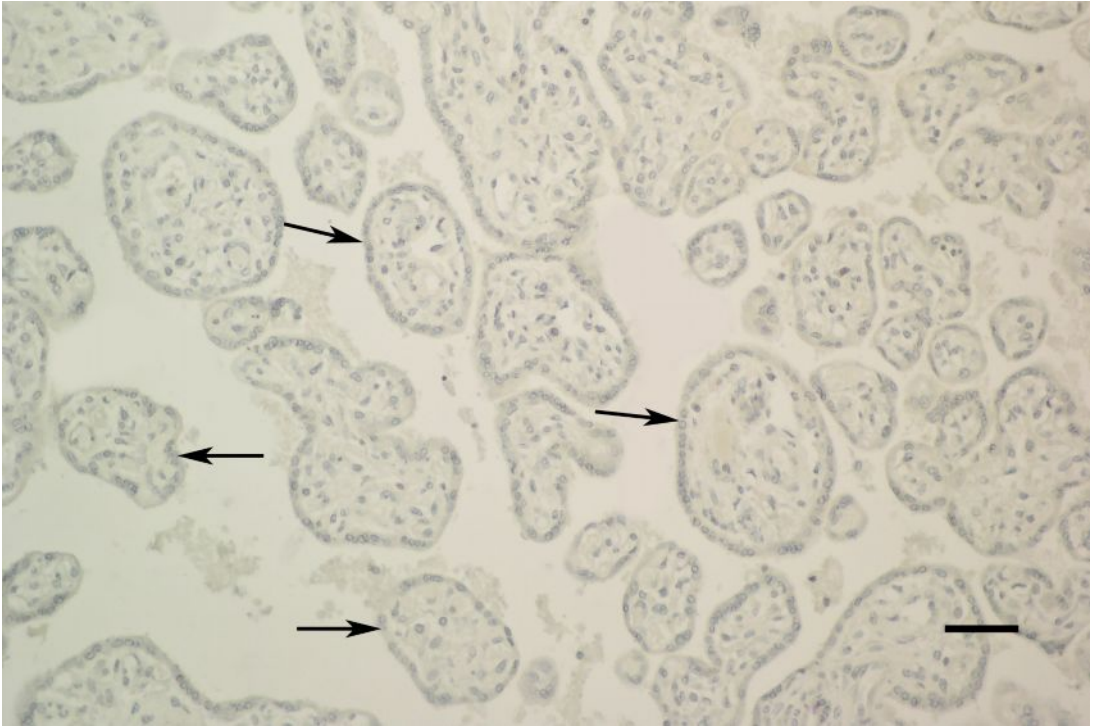


**Şekil 12.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun fotal kapiller endotel hücrelerinde zayıf IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Fotal kapiller endotel hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.

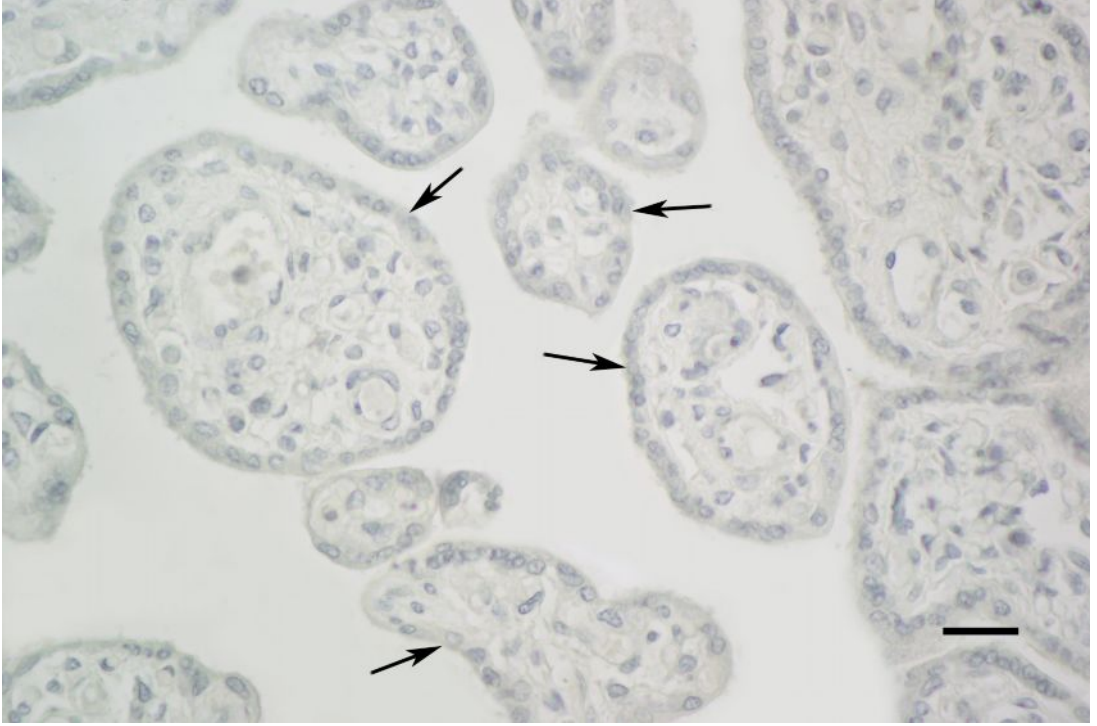




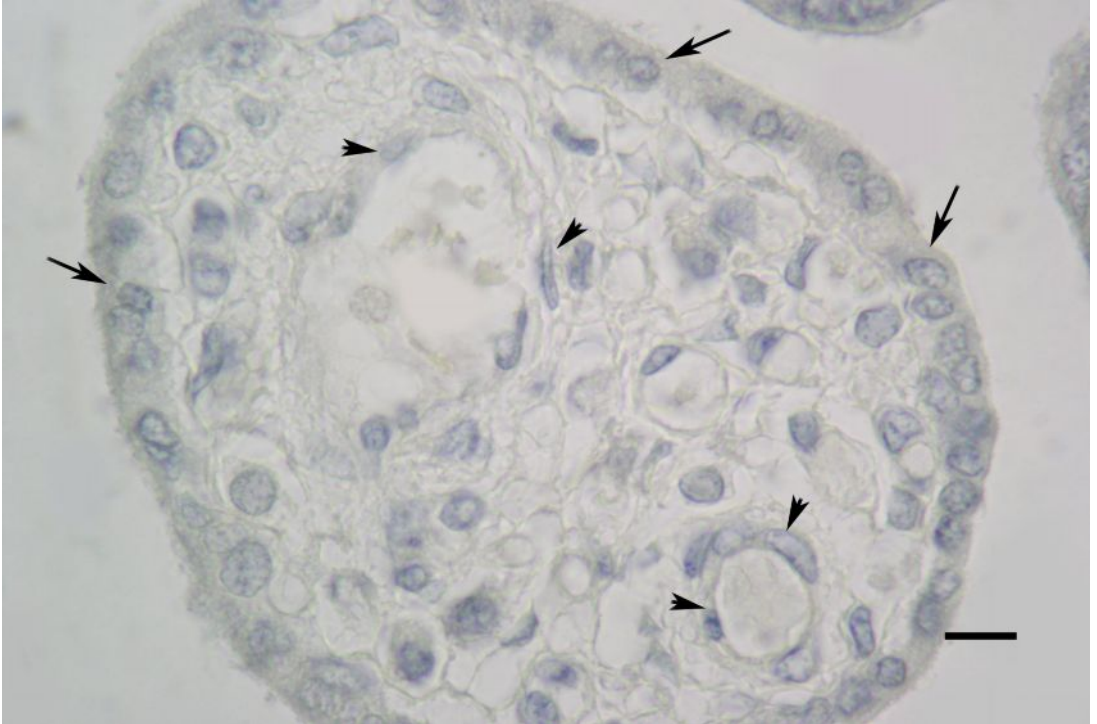
**Şekil 13.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasentasına ait koryon villusunun sinsityotrofoblast hücrelerinde zayıf IGF-1R immunoreaktivite ve villusların mezenşiminde IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Sinsityotrofoblast hücreleri. Ok başı: Koryon villusunun mezenşimi. Bar: 20  $\mu$ m



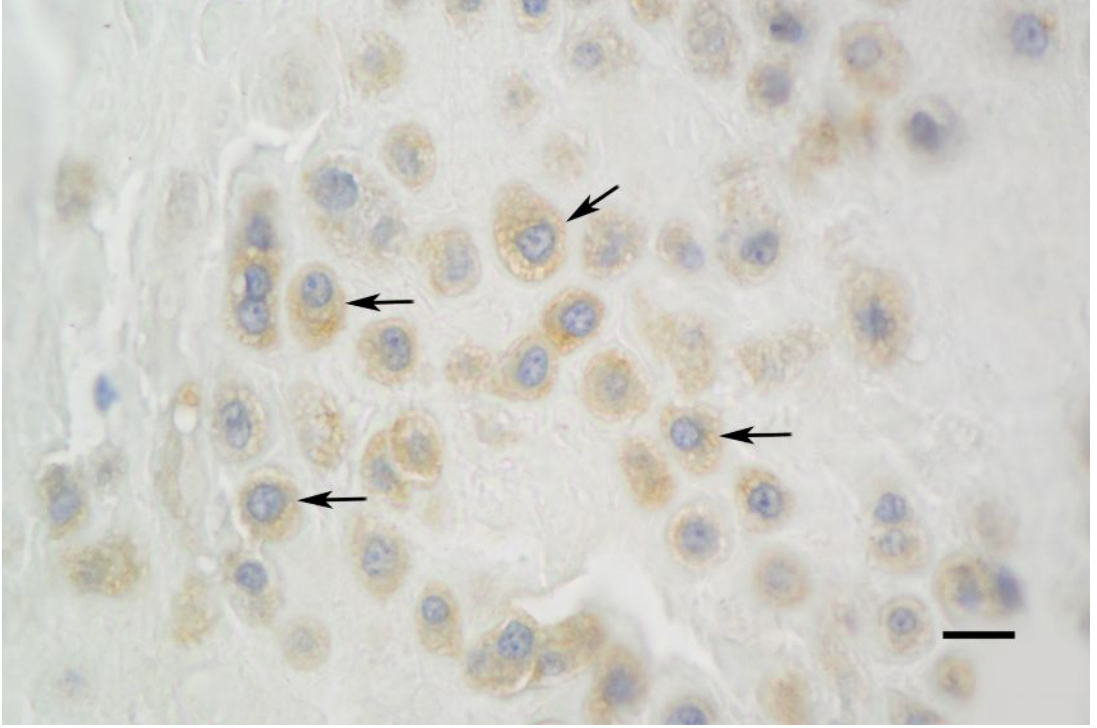
**Şekil 14.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) koryon villuslarında IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Koryon villusları. Bar: 100  $\mu$ m.



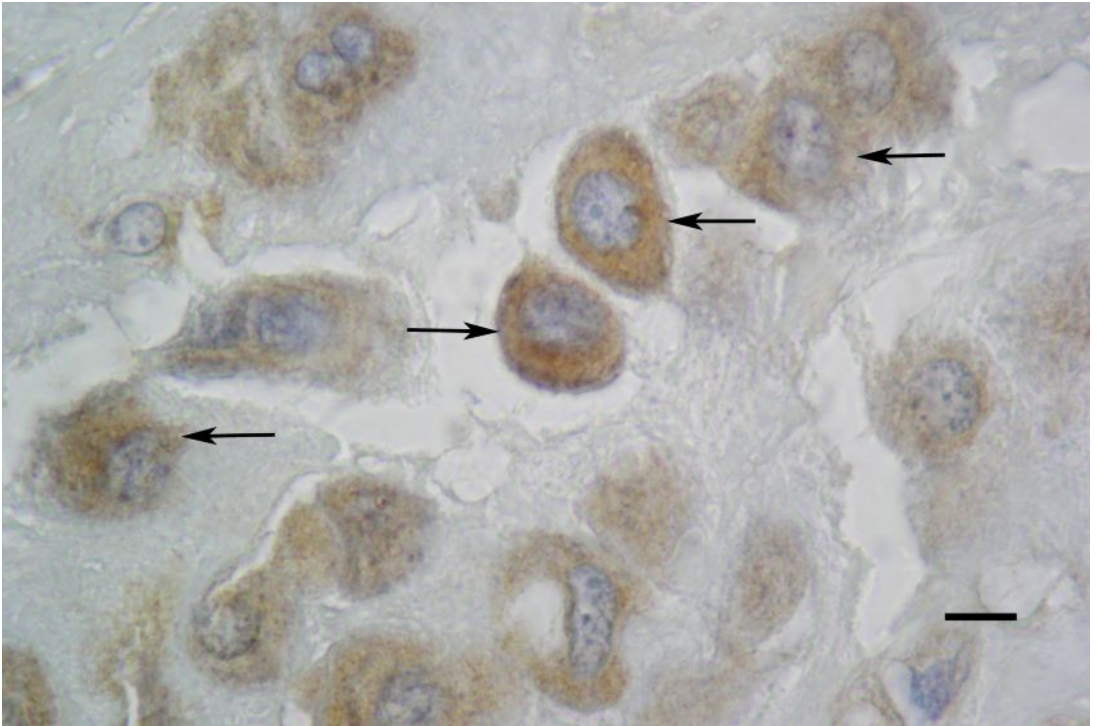
**Şekil 15.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) koryon villuslarında IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Koryon villusları. Bar: 50  $\mu$ m.



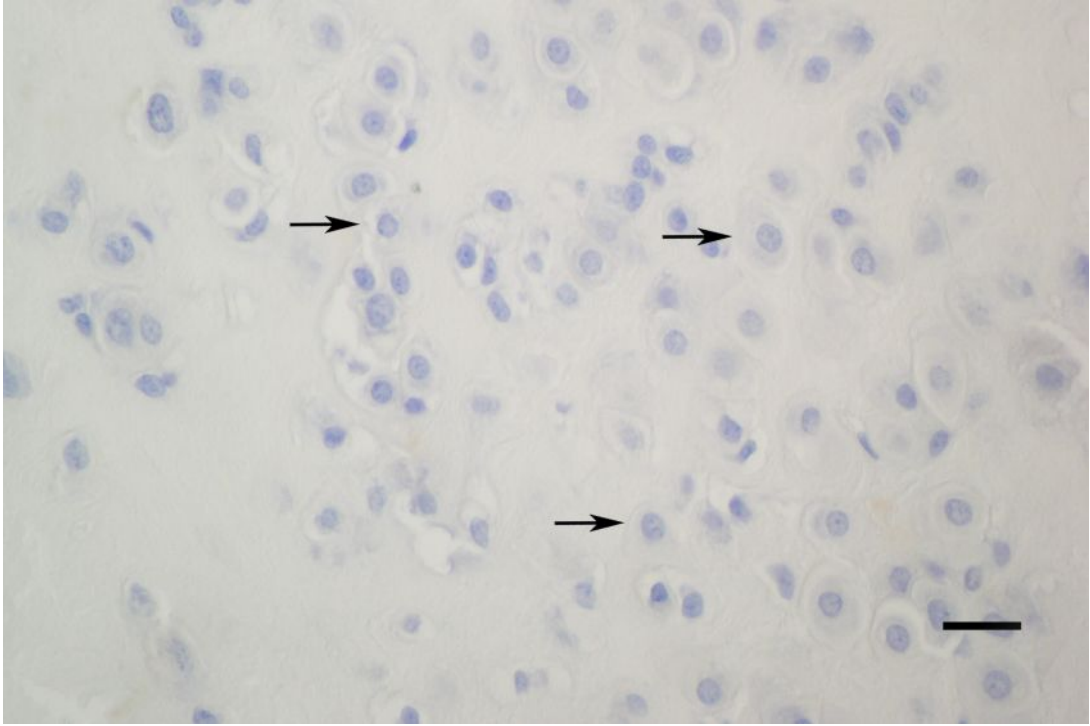
**Şekil 16.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) koryon villuslarındaki sinsityotrofoblast hücreleri ve f3tal kapiller endotel hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Sinsityotrofoblastlar. Ok başı: F3tal kapiller endotel hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.



**Şekil 17.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasantasına ait desidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Desidua hücreleri. Bar: 50  $\mu$ m.



**Şekil 18.** Gebeliği normal olarak sonlanmış termdeki bir kadının plasantasına ait desidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivitesi. Oklar: Desidua hücreleri. Bar: 20  $\mu$ m.



**Şekil 19.** Gebeliği normal olarak sonlanmış kontrol grubundaki bir kadının plasentasına ait (primer antikor ilave edilmeyen olgular) decidua hücrelerinde IGF-1R immunoreaktivite yokluğu. Oklar: Decidua hücreleri. Bar: 50  $\mu$ m.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Normal olarak doğum yapmış termdeki kadınların plasentalarından alınan kesitlerde IGF-1R'nin immunohistokimyasal lokalizasyonu özellikle plasentanın fötalis kısmında koryon villuslarının sinsityotrofoblast hücrelerinde, koryonun mezenşim tabakasındaki fötal damar endotel hücrelerinde görülürken, maternal kısımda ise desidua bazalisdeki desidua hücrelerinde gözlemlendi.

Çalışmamızdaki bulgular diabet, fötal gelişim geriliği gibi olguların karşılaştırılmalarında kullanılan, normal olan insan plasentalarına yönelik plasenta ve fötal membranlarda IGF-1R dağılımını inceleyen pek çok çalışmanın bulgularıyla benzerlik gösterdi (33,41,43). Çalışmamızda koryon villuslarında sinsityotrofoblast hücrelerinde ve desidua hücrelerinde kuvvetli, villusların fötal damar endotel hücrelerinde ise zayıf bir IGF-1R immunoreaktivitesi gözlemlendi. Hayati ve arkadaşları (41) normal gebe kadınlar ile diabetik kadınların plasentalarında IGF-1R dağılımına yönelik yaptıkları çalışmada; normal gebe kadınların plasentalarında desiduada, koryon villuslarının trofoblast hücrelerinde, villusların fötal damar endotelinde belirgin bir IGF-1R immunoreaktivitesi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca fötal gelişim geriliği ve normal insan plasentalarında IGF-1R dağılımını incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada normal insan plasentalarına ait olguların koryon villuslarının stromalarında da (bağ doku) IGF-1R immunoreaktivitesi olduğu bildirilmiştir (43). Buna karşılık bizim çalışmamızda villuslara ait stromada IGF-1R immunoreaktivitesi gözlenmedi. Buna rağmen; bizim bulgularımıza paralel olarak Ivashita ve arkadaşları (46) yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada plasentanın değişik bölümlerinde IGF reseptörlerinin varlığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte Holmes ve arkadaşları (43) fötal gelişim geriliği ve normal gelişim gözlenen olgulara ait plasentalarda, trofoblastlarda IGF-1R dağılım ve yoğunluğunun farklılık göstermediğini bildirmişler ve reseptörün anatomik olarak varlığının reseptöre bağlanma ve reseptör sonrası sinyal iletimi gibi reseptörün fonksiyonel parametrelerini tam olarak yansıtmadığını savunmuşlardır. Buradan hareketle de, plasental IGF aktivitesinin ve fötal gelişim geriliğindeki öneminin IGF düzeyi ve IGF-R varlığının yanısıra, reseptörün fonksiyonel kapasitesi gibi birçok değişkene bağımlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (33).

IGF-1 ve IGF-2'nin gebelik boyunca fetoplental büyümede anahtar bir rol oynadığı ve fetal dokularda büyük bir alana sahip olan plasentada metabolik, mitogenik ve değişik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (47). Özellikle IGF-1'in koryonikvillideki vakuollü sitoplazmaya sahip pleomorfik hücreler (hofbauer hücreleri), koryon fetal membranları, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast tarafından sentez edilip, salgılandığını göstermiştir (97). Ayrıca, insan plasentasında yapılan başka bir çalışma, desidua, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerinde üretilen IGF-1'in varlığının fetal sirkulasyonda bulunan IGF-1'lerin bir kısmının kaynağı veya parakrin olarak plasentada hücre proliferasyonunu etkileyici rolleri olabileceğini bildirmektedir (13). IGF-1'in plasental stromal fibroblast hücrelerinde mitogenik bir etkisi olduğu ve insan plasenta hücreleri tarafından amino asit içerisinde artarak taşınmasıyla insülin gibi metabolik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (7,19). İnsülin benzeri büyüme faktörleri etkilerini hücre yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak yaptıklarından dolayı IGF'lerin reseptörlerinin varlığı büyük önem taşımaktadır. İnsanda plasental IGF-1R çoğunlukla normal olarak sonlanmış plasentalarda, fetal gelişme geriliği ve preeklampatik hastalarda çalışılmış ve yapılan bu çalışmalarda, normal olan hastaların IGF-1R dağılım değerlendirilmeleri bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir (41,43).

Plasentada lokal olarak üretilen IGF ve maternal IGF'nin fizyolojik etkisi ile ilgili *in vitro* veriler, IGF'nin, IGF-1R aracılığıyla plasentanın büyüme, gelişim ve fonksiyonunda önemli olduğunu göstermektedir. IGF-1 trofoblast proliferasyonu yanısıra, trofoblastların hCG ve hPL üreten sinsityotrofoblastlara farklılaşmasını sağlamaktadır (67). Maternal ve plasental IGF-1 IGF-1R üzerinden etki ederek trofoblastlarda doza bağımlı glukoz ve amino asit alınımını artırarak, fetal gelişimi indirekt bir mekanizmayla da etkileyebileceği bildirilmiştir (56). İnsanlarda IGF-1R'nin sinsityotrofoblastların maternal yüzeyindeki mikrovillus membranında lokalize olması, maternal IGF'nin plasenta fonksiyonunda önemli olduğunu ortaya koymaktadır (18). Ayrıca başka bir çalışmada, tip 1 IGF reseptörünün mutagenesislerinin hem IGF-1 hem de IGF-2'nin etkilerinde meydana getirdiği kayıptan dolayı çok ciddi fütusta gelişme geriliği ile sonuçlandığı bildirilmiştir (64).

İntrauterin gelişme geriliğine (IUGG) yönelik olarak Gürel'in (33) yaptığı çalışmada IUGG ve normal plasentalarda IGF-1R dağılım ve yoğunluğu

karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş ve villöz trofoblastlarda IGF-1R ekspresyonunun IUGG grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan bu çalışmadaki IUGG grubunda, plasentanın fonksiyonel ünitesi olan villuslarda, IGF-1R dağılım düzeyinde gözlenen bu azalmanın dikkat çekici olduğu ve bu nedenle IGF aktivitesinin bir göstergesi olan trofoblastik IGF-1R dağılımının, ftal gelişimde önemli bir faktör olabileceği bildirilmiştir (33).

Gebeliği normal olarak sonlanmış kadınların plasentalarında IGF-1R etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından daha ileri tekniklerle ve değişik hastalık gruplarına yönelik çalışmaların yapılması durumunda yeni sonuçların elde edilmesine aracılık edebileceği ve oluşabilecek plasental sorunlara karşı önceden bazı önlemlerin alınmasını sağlayabileceği düşüncesindeyiz. Ayrıca beşeri hekimlere gebelikteki maternal ve ftal IGF düzeylerinin takibi ve gebe kadınların hastalık tablolarının değerlendirilmesiyle beraber tedavi amaçlı olarak uygulama girişimlerinde bulunmaları önerilebilir.

## 5. ÖZET

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) 400 kDa molekül ağırlıkta olup, IGF-1 ve/veya IGF-2 ile etkileşim halinde bulunarak etkisini gösteren tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. IGF-1 reseptörü, IGF sisteminde büyümenin düzenlenmesinde ve metabolik yanıt için kritik belirleyici bir reseptördür. Bu çalışmanın amacı; IGF-1R'nün immunohistokimyasal olarak dağılımının ve yoğunluğunun normal doğum yapmış olguların plasentalarında tespit edilmesidir.

Çalışmada normal gebelik süresine erişmiş, kendiliğinden, vajinal yolla doğum yapan ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 16 olgunun plasentası kullanıldı. Plasenta örnekleri histolojik değerlendirme için rutin olarak hazırlandıktan sonra, Anti-Rabbit IGF-1R antikoruna ile inkübe edildi.

Normal doğum yapmış, termdeki kadınların plasentasında IGF-1R'e ait immunoreaktivite koryon villuslarının sinsityotrofoblast hücrelerinde, fetal kapiller endotel hücrelerinde ve desidual hücrelerde belirgin bir şekilde görülürken, koryonun mezenseşiminde IGF-1R immunoreaktivitesinin olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak, gebeliği normal bir şekilde sonlanmış kadınların plasentalarında IGF-1R etkilerinin daha iyi anlaşılması açısından daha ileri tekniklerle ve değişik hastalık gruplarına yönelik çalışmaların yapılması durumunda yeni sonuçların elde edilmesine aracılık edebileceği ve oluşabilecek plasental sorunlara karşı önceden bazı önlemlerin alınmasını sağlayabileceği düşüncesindeyiz.



## 6. SUMMARY

Insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), which has 400 kDa molecular weight and interacts with IGF-1 and/or IGF-2 growth factors, is a member of Tyrosine Kinase Receptor family. IGF-1R has a pivotal role in terms of the regulating the overall body growth and metabolism. The objective of current study was to determine the immunohistochemical distribution of IGF-1R in human placenta.

Sixteen placenta obtained from women who had no history of health problem and had normal pregnancy were used in the present study. After placenta samples were routinely prepared for histological evaluation, anti-rabbit IGF-1R was used as a primary antibody.

IGF-1R immunoreactivity was detected in decidua cells, syncytiotrophoblast of corion villi and endothelial cells of fetal capillars, whereas it was not found in connective tissue of corion.

In conclusion, we believe that it would be very beneficial to determine IGF-1R mRNA and protein levels as well as its activity in normal and diseased pregnancy cases which in turn helps to prevent some pregnancy problems originated from placenta of human beings.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Abdul-Karim, R.W., Nesbitt, R.E., Drucker, M.H., Rizk P.T.:** The regulatory effect of estrogens on fetal growth, *Amer J Obstet Gynec.*, 109 (4): 656-661,1971
2. **Allan, G.J., Flint, D.J., Patel, K.:** İnsulin-like growth factor axis during embriyonic development, 122: 31-39, London, 2001.
3. **Baker, J., Liu, J.P., Robertson, E.J., Efstratiadis, A.:** Role of insulin-like growth factors in embriyonic and postnatal growth, 75: 73-82, New York, 1993.
4. **Balinsky, B.I.:** Placentation “An Introduction to Embryology”., 2<sup>nd</sup> Ed., South Africa. 292-295
5. **Başaran, A.:** Tıbbi Biyoloji. 5. Baskı, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, Bursa, 1999.
6. **Beksaç, M.S., Demir, N., Koç, A., Yüksel, A.:** Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji. MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, Ankara, 2001.
7. **Bhaumick, B., Bala, R.M.:** Basic somatomedin (B-SM) receptors in human term placenta explants. *Biochemical and Biophysical Communications*, 122:583-592,1984.
8. **Burrin, J.M., Paterson J.L., Sharp P.S., Yeo F.H.:** Monoclonal and polychonal antibodies compared for radioimmunassey of somatomedin -C in patients with acromegaly or hypopituitarism. *Clin Chemistry.*, 33: 1593-96, 1987.
9. **Busby, W.H., Klapper, D.G., Clemmons, D.R.:** Purifications of a 31.000 dalton insulin like growth factor binding protein from human amniotik fluid. *J. Biol. Chemist.*, 263: 14203-14210, 1988.
10. **Carlson, B. M.:** Extraembryonic Membranes and Placenta in “Patten’s Foundations of Embryology”. 90-255, 6<sup>th</sup> Ed., McGraw-Hill., USA, 1996.
11. **Coalson, R.E.:** Formation of the placenta, Implantation and formation of the desiduae, in Coalson, R.E. (edt) *Embryology fiith edn*, Springer–Verlag: 13-18, New York,1987.

12. **Collet-Solberg P.F., Cohen, P.:** The role of the insulin like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinology and Metabolism Clinics of Nort America*, 25 (3): 591-614, 1996.
13. **Dalçık, H., Yardımoğlu, M., Ceylan, S., Vural, B., Dalçık, C., Köktürk, S., Gonca, S., Filiz, S. :** İnsan Plasentasında İnsulin Benzeri Büyüme faktörü-1 (Insulin like Growth Factor-1); (IGF-1)'in İmmunhistokimyasal Olarak Gösterilmesi. IV. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, Diyarbakır, 1998.
14. **D'Ercole, A.J. :** Fetal growth and development: A brief survey of cellular mechanisms, *Growth Genetics and Hormones*, 2 (2): 1-7, 1986.
15. **D'Ercole, A.J. :** Somatomedins / insulin-like growth factors, in Brook GD (edt) *Clinical Paediatric Endocrinology second edn*, Blackwell Scientific Publications:74-95, Oxford, 1989.
16. **D'Ercole, A.J., Hill, D.J., Strain, A.J., Underwood, L.E.:** Tissue and Plasma Somatomedine C/Insulin like growth factor I Concentrations in the human fetus during the first half of gestation. *Pediatr. Res.*, 20: 253-255, 1986.
17. **Doubilet, P.M., Benson, C.B.:** Fetal growth disturbances, *Semin Roentgenol*, 25 (4) : 309-316, 1990.
18. **Fang, J., Furesz, T.C., Lurent, R.S., Smith, C.H., Fant, M.E.:** Spatial polarization of insulin-like growth factor receptors on the human syncytiotrophoblast. *Pediatr Res.*, 41: 258-65, 1997.
19. **Fant, M., Munro, H., Moses, A.C.:** An Autocrine / paracrine role for insulin like growth factor in the regulation of human placental growth *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 63: 499-505, 1986.
20. **Feinberg R.F., Kao, L.C., Haimowitz, J.E., Queenon, J.I.J., Wun, T.C., Strauss, J.F., Kliman HJ.:** Plasminogen activator inhibitor types 1 and 2 in human trophoblast PAI-1 is an immunocytochemical marker of invading trophoblast. *Lab Invest.*, 61: 20-6, 1989.

21. **Fisher, D.A.:** **The thyroid, in Kaplan, S.A., Frasier, S.D. (edt):** Clinical Pediatric Endocrinology second edn., WB Saunders Company: 87-126, Philadelphia, 1990.
22. **Fu, Z., Kubo, T., Noguchi, T., Kato, H.:** Developmental changes in the mRNA levels of IGF-1 and its related genes in the reproductive organs of japane quail(*Coturnix coturnix japonica*). IGF Research, 11: 24-33, 2001.
23. **Fuchs, A.R., Fuchs, F.:** Physiology and Endocrinology of Parturition. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies 3rd edition. Churchill Livingstone Inc: 111-36, New York, 1996.
24. **Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V.:** The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature., 288: 373–6, 1980.
25. **Gadd, R.L.:** The liquor amnii. In Philipp, E.E., Barnes, J., Newton, M. (edt): Scientific Foundations of Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, F.A. Davis, 1970.
26. **Ganong, W.F.:** Tibbi Fizyoloji. Barış Kitabevi, 1999.
27. **Giudice, L.C., Irwin, J.C.:** Roles of the insulin-like growth factor family in nonpregnant human endometrium and at the decidual:trophoblast interface. Semin Reprod Endocrinol., 17:13-21, 1999.
28. **Godfrey, K.M., Redman, C.W., Barker, D.J., Osmond, C.:** The effect of maternal anemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight, British J Obstet Gynaecol., 98 (9): 886-891, 1991.
29. **Greenspen, F.S.:** Somatomedins in Basic and Clinical Endocrinology Chapter 7., Spencer E.M. (Ed) , Appleton & Lange USA pp: 133-146 ISBN 0891-2068, 1991.
30. **Grizzard, J.D., D' Ercole, A.J., Wilkins, J,R,, Moats-Staats, B.M., Willims R.W.:** Affinity-labelled Somatomedin-C receptors and binding proteins from the human fetus. J Clin Endocrinol Metab., 58: 535-543, 1984.
31. **Gude, N.M., Roberts, C.T., Kalionis, B., King, R.G.:** Growth and function of the normal human placenta. Thrombosis Research., 114: 347-407, 2004.
32. **Guyton, A.C., Hall, J.E.:** Tibbi Fizyoloji. Nobel Tıbbkitabevleri Ltd. Şti.İstanbul, 1996.

33. **Gürel, D.:** İntrauterin gelişme geriliği ile sonuçlanan gebelik plasentalarında trofoblastik proliferatif aktivite, VEGF ve İGF reseptörü ekspresyonları.: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tezi, İzmir.
34. **Gürgüç, C.A.:** Doğum Bilgisi. 2.mBaskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 284, 1973.
35. **Gürsoy, E., Koptagel, E.:** Placenta “Embriyoloji Atlası”, 95-107, 1997.
36. **Hall, K., Emberg, E., Luding, G., Ottoson-Seeberg, A., Sara, V., Trygstad, O., Ovferholm, U.:** Somatomedin levels in pregnancy: Longitudinal study in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.*, 59:587-94,1984.
37. **Hammerman, M.R.:** İnsulin-like growth factors and aging *Endocrinol Metab Clin., North Am*, 16(4): 995-1011, 1987.
38. **Han, V.K., Bassett, N., Walton, J., Chaallis, J.R.:** The expression of insulin like growth factor (IGF) and IGF binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interaction at the fetomaternal interface. *J Clin Endocrinol Metab.*, 81: 2680-93, 1996.
39. **Han, V.K.M., Hill, D.J., Strain, A.J., Towie, A.C., Lauder, J.M., Underwood, L.E., D'Ercole, A.J.:** Identification of somatomedine insulin like growth factor immunoreactive cells in human fetus. *Pediatr. Res.*, 22: 245-249,1987.
40. **Hassa, O., Aşti, R.N.:** Placentanın Oluşması “Embriyoloji”. 77–93, Yorum Basın Yayıncılık, Ankara, 1997.
41. **Hayati, A.R., Cheach, F.C., Tan, A.E., Tan, G.C.:** İnsulin-like growth factor-1 receptor expression in the placenta of diabetic and normal pregnancies. *Early Human Development*: 83 (1), 41-46, 2007.
42. **Hill, D.J., Milner, R.D.G.:** Mechanisms of fetal growth, in Brook GD (edt) *Clinical Paediatric Endocrinology second edn*, Blackwell Scientific Publications, 3-31, Oxford, 1989.
43. **Holmes, R., Porter, H., Newcomb, P., Holly, J.M.P., Soothill P.:** An immunohistochemical study of type I insulin-like growth factor receptors in the placenta of pregnancies with appropriately grown and growth restricted fetuses. *Placenta*, 20: 325-30, 1999.

44. **Hsu, S.M., Raine, L. 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.
45. **IG1Receptor**, <http://www.endotext.org/pediatrics/pediatrics1/pediatrics1a.htm> 2007.
46. **Iwashita, M., Kobayashi, M., Matsuo, A., Nakayama, S., Mimuro, T., Takeda, Y., Sakamoto, S.:** Feto-maternal interaction of IGF-I and its binding proteins in fetal growth. *Early Hum Develop.*, 29:187-191, 1992.
47. **Jones, J.I., Clemmons, D.R.:** Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews.*, 16: 3-35, 1995.
48. **Kaufman, P., Castellucci, M.:** Development and anatomy of the placenta. In: Fox H, Wells M (eds). *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. 4th edition. 1437-76, New York: Churchill Livingstone, 1995.
49. **Kayalı, H., Şatıroğlu, G., Taşyürekli, M.:** İnsan Embriyolojisi. 6.Baskı, Evrim Basımevi. İstanbul, 1989.
50. **Khono, T.Y.:** Acute atherosclerosis in pregnancies complicated by hypertension, *Arch Pathol Lab Med.*, 115 (7): 722-725, 1991.
51. **Kierszenbaum, A.:** Histoloji ve Hücre Biyolojisi/ Patolojiye Giriş. In: Demir, R., Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
52. **Kiraz, N., Akgün, Y., Akşit, F.:** Gebeliğin son haftasında alınan amniyon sıvılarının antibakteriyel etkinliğinin araştırılması. *Mikrobiyal Bült*, 27: 27, (1993).
53. **Kliegman, R.M.:** Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff, A.A., Martin, R.J.: (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus And Infant*. 6th ed. Mosby-Year Book, Inc St Louis, Baltimore, 203-240, 1997.
54. **Kliman, H.J., Feinberg, R.F.:** Trophoblast differentiation. In: Barnea, E.R., Hustin, J., Jauniaux, E.,(eds). *The First Twelve Weeks of Gestation.*, 3-25, New York: NY, Springer Verlag. 1992.
55. **Kliman, H.J., Feinman, M.A., Straus, J.F.:** Differentiation of human cytotrophoblasts into syncytiotrophoblasts in culture. *Trophoblast Res.*, 2: 407-21, 1987.

56. **Kniss, D.A., Shubert, P.J., Zimmerman, P.D., Landon, M.B., Gabbe, S.G.:** Insulin-like growth factors. Their regulation of glucose and aminoacid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. *J Reprod Med.*, 39: 24956, 1994.
57. **Kocatürk, U.:** Plasenta, “Doğum Bilgisi’ne Giriş”, 29-39. Atatürk Üniversitesi Yayınları, Erzurum, 1977.
58. **Koistinen, R., Angervo, M., Leinonen, P., Hakala, T., Seppäla M.:** Phosphorylation of insulin-like growth factor-binding protein-1 increases in human amniotic fluid and desidua from early to late pregnancy. *Clin Chim Acta.*, 215: 189-199, 1993.
59. **KoryonPlağı,** <http://www.med.gazi.edu.tr/egitim/donem2/dersler/ortuepiteliderdogan.htm>, 2007.
60. **Kostecka, Z., Blahovec, J.:** İnsulin-like growth factor binding proteins and their functions. *Endocrine Regulations*, 33 :90-94, 1999.
61. **Labarrere, C., Alonso, J., Mani, J., Domenichini, E., Althabe, O.:** Immunohistochemical findings in acute atherosclerosis associated with intrauterine growth retardation, *Am J Reprod Immunol Microbiol* , 7 (4) : 149-155, 1985.
62. **Lakovtsova, A.F., Markovskii, V.D., Vasiuta, V.S., Sorokina, I.V., Gubina-Vakkulik, G.I., Omel’chenko, O.A., Potapova, N.I.:** Perinatal Pathology and risk groups in postnatal ontogeny, *Arkh Patol.*, 52(7): 30-35, 1990.
63. **Lewis, S.H., Benirschke, K.:** Placenta. In: Sternberg, S.S., (ed). *Histology for Pathologists*. 2nd edition Philadelphia: Lippincott-Raven, 961-93, 1997.
64. **Liu, J.P., Baker, J., Perkins, A.S., Robertson, E.J., Efstratiadis, A.:** Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (IGF-I) and type1 IGF receptor (*igf1r*). *Cell.*, 75: 59-72, 1993.
65. **Luna, L.G.:** *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. Third Ed. Mc Graw-Hill Book Comp. 1968.
66. **Martin, M.C., Taylor, R.N., Hoffman, P.G. Jr.:** The endocrinology of pregnancy, in Greenspan, F.S., (ed) *Basic and Clinical Endocrinology* third edn (Middle East edition), Lirairie du Liban, Beirut, 543–568, 1991.

- 67. Maruo, T., Murata, K., Matuo, H., Samoto, T., Mochizuki, M.:** Insulin like growth factor I as a local regulator of proliferation and differentiated function of the human trophoblast in early pregnancy. *Early Pregnancy*, 1:54-61, 1995.
- 68. McQueeny, K., Dealy, C.N.:** Roles of insulin-like growth factor-1(IGF-1) and IGF-1 binding protein-2(IGFBP-2) and -5(IGFBP-5) in developing chick limbs. *Growth hormone & IGF research*. 11: 346-363, 2001.
- 69. Mills, N.C., D'Ercole, A.J., Underwood, L.E., Han, J.:** Synthesis of somatomedin C/ insulin-like growth factor 1 by human placenta, *Mol Biol Rep.*, 11 (4): 231-236, 1986.
- 70. Monzavi, R., Cohen, P.:** IGFs and IGFBPs : role in health and disease, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 16: 433-447,2002.
- 71. Moore, K.L.:** *The Developing Human*. 121–222, Fourth Ed, London: WB Saunders, 1988.
- 72. Murata, K., Maruo, T., Matsuo, H., Mochizuki, M.:** Insulin-like growth factor-I(IGF-I) as a local regulator of proliferation and differentiation of villous trophoblasts in early pregnancy. *Nippon Sanka Fujinka Gakkar Zasshi*, 46: 87-94, 1994.
- 73. Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner, D.K., Rodwell, V.W.:** Harper'in *Biyokimyası*,Barış Kitabevi, İstanbul, 595-614, 1993.
- 74. Nayak, N.R., Giudice, L.C.:** Comparative biology of the IGF system in endometrium, decidua, and placenta, and clinical implications for foetal growth and implantation disorders. *Placenta*, 24(4): 281-96, Apr, 2003.
- 75. Neely, E.K., Beukers, M.W., Oh Y, Cohen, P., Rosenfeld, R.G.:** Insulin-like growth factor receptors, *Acta Pediatr Scand (Suppl)*, 372: 83-90, 1991.
- 76. Norstedt, G., Levinovitz, A., Moller, C., Erikson, L.C., Anderson, G.:** Expression of insulin-like growth factor I and II mRNA during hepatic development, proliferation and carcinogenesis in the rat, *Carcinogenesis*, 9 (2): 209-213, 1988.
- 77. Ohbayashi, N., Shibayama, M., Kurotaki, Y., Imanishi, Mayumi, Fujimori,T., Hoh, N., Takada, S.:** F8F18 is required for normal cell proliferation and differentiation during osteogenesis and chondrogenesis.16,



No:7,2002.

78. **Owens, J.A.:** Endocrine and substrata control of fetal growth : placental and maternal influences and insulin-like growth factors, *Reprod Fertil Dev.*,3 (5): 501-517, 1991.
79. **Plasenta**,<http://medicine.inonu.edu.tr/histoloji/eğitim/embdnot/plasenta/htm>. 2006.
80. **Pritchard, J.A., MacDonald, P.C.,Gant, N.F.:** Doğum Bilgisi. 17.Baskı, Güneş Kitabevi.
81. **Rauch, F.,Schoenau, E.:** Skeletal development in premature infants:A review of bone physiology beyond nutritional aspects.*Archives of disease in chilhood fetal and neonatal edition.* 86: 82-85, 2002.
82. **Reece, E.A., Smikle, C., O'Conner, T.Z., Holford, T., Nelson–Robinson, L., Degennaro, N., Hobbins, J.C.:** A longitudinal study comparing growth in diabetic pregnancies with growth in normal gestations: the fetal weight, *Obstet Gynecol Surv.*, 45 (3): 161- 164, 1990.
83. **Rocha, E.M., Cunha, D.A., Cameiro, E.M., Boshero, A.C., Sead, M.J., Vellase, L.A.:** Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the Human ocular surface. *Physiology.* 43: 963-967, 2002.
84. **Rosenfeld, R.G.:** Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology.* WB Saunders Co, Philadelphia, 117-171, 1996.
85. **Sadler, T.W.:** Fetal Zarlara ve Plasenta, “Langman’s Medikal Embriyoloji”. Çev. Ed. Başaklar, C., 98-117. 9. Baskı, Palme Yayıncılık , Ankara, 2005.
86. **Salardi, S., Orsini, L.P., Cacciari, E., Righetti, F., Donati, S., Mandini, M., Cicognani, A., Bovicelli, L.:** Growth hormone,insulin-like growth factor I, insulin and C-peptide during human fetal life:in utero study, *Clin Endocrinol., Oxf*, 34(3): 187-190, 1991.
87. **Schlievert, P., Johnson, W., Galask, R.P.:** Bacterial growth inhibition by amniotic fluid, V. Phosphate to zinc ratio as a predictor of bacterial growth inhibition activity. *Am J Obstet Gynecol.*, 25: 899, 1976.

- 88. Schoknecht, P.A., Norega, S.N., Petterson, J.A., Ehrhardt, R.A., Slepatis, R., Bell, A.W.:** Relations between maternal and fetal plasma concentrations of placental lactogen and placental and fetal weights in well-fed ewe, *J Anim Sci.*, 69(3): 1059-1063, 1991.
- 89. Schwartz, D.L., Bercu, B.B.:** **Normal growth and development**, in **Hung, W., Manning, S., Petrash, J., Gardner, G.M., Baker, N.C., Kelly, B.:** (edt) *Clinical Pediatric Endocrinology*, Mosby – Year Boor Inc, St Lois, 13-41, 1992.
- 90. Shimasaki, S., Shimonaka, M., Zhang, H.P., Ling, N.:** Identification of five different insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) from adult rat serum and molecular cloning of a novel IGFBP-5 in rat and human. *Journal of Biological Chemistry* (in press). 1991.
- 91. Shu, S., Ju, G., Fan, L.:** The glucose oxidase-dab-nickel in peroxidase histochemistry of the nervous system. *Neuroscience Lett.*, 85: 169–171, 1988.
- 92. Simpson, E.R., MacDonald, P.C.:** Endocrine physiology of the placenta, *Ann Rev Physiol.*, 43: 163-188, 1981.
- 93. Styne, D.M.:** **Growth**, in **Greenspan F.S. (edt):** *Basic and Clinical Endocrinology* third edn (Middle East edition), Librairie du Liban, 147-176, Beirut, 1991.
- 94. Taşkın, L.:** Plasentanın Farklanması “Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği”. 55–74. 2 Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2003.
- 95. Taylor, E.S.:** The Placenta, “Beck’s Obstetrical Practice”. 41-67, Eighth Edition, Baltimore, 1966.
- 96. Wang, H.S., Chard ,T.:** The role of insuline- like growth factor I and insulin like growth factor binding protein I in the control of human fetal growth. *J. Endocrinol.*, 132: 11-19, 1992.
- 97. Wang,G., Leng, J., Yu, S.:** Localization and quantitative analysis of insulin-like growth factor-1 in placenta of extreme fetus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 33: 2-670, 1998.
- 98. Wang, H.S., Lim, J., English, J., Irwine, L., Chard, T.:** The concentration of insulin like growth factor I and Insulin like growth factor binding protein I in human umblical cord serum at delivery relation to fetal weight J.

Endocrinol., 129: 459-464, 1991.

99. **William, K., Latshaw, D.V.M.:** Extraembryonic Membranes and Placentation "Veterinary Developmental Anatomy". 49–73, Philadelphia, 1987.
100. **Wilson, D.M., Bennet, A., Adamson, G.D., Nagashima, R.J., Liu, F., de Natale, M.L., Hintz, R.L., Rosenfeld, R.G.:** Somatomedins in pregnancy : a cross sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies, J Clin Endocrinol Metab., 55 (5): 858-861, 1982.
101. **Yakar, S., Liu, J.L., Roith, D.L.:** The growth hormone/insulin-like growth factor-1 system: Implications of organ growth and development. Pediatrics Nephrol., 14: 544-549.
102. **Yılmaz, B.:** Hormonlar ve üreme fiziolojisi. Feryal Matbaacılık. Ankara, 1999.
103. **Zhou, Y., Damsky, C.H., Chiu, K., Roberts, J.M., Fisher, S.J.:** Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J Clin Invest., 91: 950-60, 1993.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

15.02.1984 yılı Turhal/Tokat doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Turhal'da tamamladım. 2001-2002 Eğitim-Öğretim yılında Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü'nü kazandım. 2005 yılında Kars Sağlık Yüksekokulu'ndan bölüm 2. olarak mezun oldum.

2005 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün açmış olduğu yüksek lisans sınavını kazanarak, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladım. 2005-2006 eğitim-öğretim yılında Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu'na bağlı olarak staj alanındaki öğrencilerden sorumlu görevli olarak çalışmaya başladım. Halen Kars Sağlık Yüksekokulu'nda stajdan sorumlu görevli olarak çalışmaktayım.