



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERKEN MEBRAN RÜPTÜRÜ OLAN TERM VE PRETERM
PLASENTANTALARDA IL-6 EKSPRESYONUNUN
İNCELENMESİ**

Seval ÖZMEN ÜLÜK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ FIRAT AŞIR

DİYARBAKIR 2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ERKEN MEBRAN RÜPTÜRÜ OLAN TERM VE PRETERM
PLASENTANTALARDA IL-6 EKSPRESYONUNUN
İNCELENMESİ**

Seval ÖZMEN ÜLÜK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ FIRAT AŞIR

DİYARBAKIR 2024



DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Seval ÖZMEN ÜLÜK 'ün hazırladığı “Erken Mebran Ruptürü Olan Term ve Preterm Plasentantlarda IL-6 Ekspresyonunun İncelenmesi” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Danışman DR. ÖĞR. ÜYESİ FIRAT AŞIR

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Üye

Üye

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../2024 tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

17/06/2024

Seval ÖZMEN ÜLÜK

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasına öncülük yapan, bilgi ve deneyimleriyle desteğini benden hiç esirgemeyen, çalışmanın hazırlanma sürecinde her aşamada yol gösterici olan değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR'a,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bilimsel çalışmalarda bana yol gösteren hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat AKKUŞ'a, Prof. Dr. Engin DEVECİ'ye, Prof. Dr. Sevda SÖKER'e ve Prof. Dr. Cenap EKİNCİ'ye,

Yaşamımın her alanında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca da bana olan desteklerini, sevgilerini, güvenlerini eksik etmeyen ve her zaman beni ileriye taşıyan hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime,

Yüksek lisans eğitimime başlamam için beni cesaretlendiren, her daim desteğiyle yanımda olan yol arkadaşım sevgili eşim Mustafa ÜLÜK'e, varlığı ve koşulsuz sevgisiyle beni motive eden biricik kızım Mila' ya ve canım kardeşim Hanzade'ye

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Platformu tarafından desteklenmiştir (Proje no: TIP.24.006).

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ	viii
KISALTMALAR ve SEMBOLLER LİSTESİ.....	ix
1. ÖZETLER.....	1
1.1. Türkçe Özet.....	1
1.2. Abstract	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. Plasenta.....	7
3.1.1. Giriş ve tanım	7
3.2. Plasentanın Görevleri	9
3.2.1. Besin ve gaz değişimi.....	9
3.2.2. Hormonal destek	9
3.2.3. Bağışıklık desteği	10
3.2.4. Atık Maddelerin atılması.....	10
3.3. Plasentanın gelişimi.....	10
3.3.1. Prelaküner evre (1-8. Gün).....	12
3.3.2. Laküner evre (8-13. Gün).....	13
3.3.3. Erken villus dönemleri (13-28. Gün)	16
3.4. Plasantal Kan Dolaşımı	17

3.5. Full-Term Plasentanın Makroskobik Yapısı	19
3.6. Plasentanın Histolojik Yapısı	19
3.6.1. Plasentanın maternal yüzeyi.....	20
3.6.2. Plasentanın fetal yüzeyi.....	22
3.7. Villöz Ağaç	23
3.7.1. Mezenkimal villus	24
3.7.2. Olgunlaşmamış (immatür) ara villus.....	24
3.7.3. Kök villus	25
3.7.4. Olgun (Matür) ara villus.....	25
3.7.5. Terminal villus	26
3.8. Desidualizasyon	26
3.8.1. Desidua bazalis.....	27
3.8.2. Desidua kapsülaris.....	27
3.8.3. Desidua pariyetalis	28
3.9. Umbilikal Kord (Göbek Kordonu)	29
3.10.Fetal Mebran Anatomisi ve Fizyolojisi	31
3.11.Amniyon Sıvısı.....	33
3.12.Term ve Preterm EMR	34
3.12.1. Tanım	34
3.12.2. EMR ve P-EMR insidansı	35
3.12.3. Risk faktörleri.....	35
3.12.4. P-EMR patofizyolojisi.....	36
3.12.5. P-EMR etiyolojisi.....	37
3.12.6. İnterlökin-6.....	38
4. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4.1. Çalışma Dizaynı ve Plasentaların Alınması	41

4.2. Plasentaların Dokuların Takibi.....	41
4.3. Hematoksilen-Eozin boyama	43
4.4. İmmunohistokimyasal Boyama.....	44
4.5. Image J Analizi.....	46
4.6. İstatistiksel Analiz	46
5. BULGULAR	47
5.1. Histokimyasal Bulgular.....	47
5.2. IL-6 İmmünohistokimyasal Bulgular	51
5.3. Yarı Niceliksel Ölçümler	55
6. TARTIŞMA	57
7. SONUÇ	63
8. KAYNAKLAR.....	64
9. ÖZGEÇMİŞ	70
10. EKLER.....	71
10.1.Ek 1 – Etik Kurul	71
10.2.Ek-2 – Gönüllü Hasta Onam Formu	72
11. ORJİNALLİK RAPORU	73

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Full Term bir plasentanın fetal kısmı (sol taraf) ve maternal kısmı (sağ) makroskopik görüntüsü (17).	8
Şekil 2. Plasentanın maternal yüzünün, fetal yüzünün, umbilikal kordun, koryon ve amniyon zarlarının şematik gösterimi (15).	9
Şekil 3. İnsanlarda fertilizasyon ve implantasyon (19).....	11
Şekil 4. Fertilizasyondan geç dönem blastosiste kadar oluşan yapılar(23).	12
Şekil 5. İmplantasyon sonrası oluşan sitotrofoblast ve sinsitiotrofoblastların genel görünümü (12 günlük insan blastokisti) (30).	13
Şekil 6. Plasentasyonda ve gebeliğin ileri döneminde oluşan villuslar.	17
Şekil 7. Full-term plasentanın enine kesiti.....	18
Şekil 8. Plasentanın maternal yüzü	20
Şekil 9. Maternal Plasentanın İllustrasyonu (44).....	21
Şekil 10. Plasentanın fetal yüzü	23
Şekil 11. Desidual tabaka.....	29
Şekil 12. (acikders.ankara.edu.tr erişim tarihi: 20.04.2024).....	31
Şekil 13. İnsan fetal membranlarının yapısı (106).....	33
Şekil 14. IL-6' nın üç boyutlu yapısı (105).....	40
Şekil 15. Plasental dokuların histolojik takibe alınması	41
Şekil 16. Plasental dokuların çeşme suyunda takibi	42
Şekil 17. Alkol serileri	43
Şekil 18. Plasental kesitlerin Hematoksilen-Eozin boyaması.....	44
Şekil 19. Kontrol grubuna ait plasental kesit.	47
Şekil 20. Kontrol grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi	48
Şekil 21. Preterm EMR grubuna ait plasental kesit.	49
Şekil 22. Preterm EMR grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.	49
Şekil 23. EMR grubuna ait plasental kesit.	50
Şekil 24. EMR grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.	50

Şekil 25. Kontrol grubuna ait plasental kesit.	51
Şekil 26. Kontrol grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.	52
Şekil 27. Preterm EMR grubuna ait plasental kesit.	53
Şekil 28. Preterm EMR grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.	53
Şekil 29. EMR grubuna ait plasental kesit.	54
Şekil 30. Kontrol grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.	55
Şekil 31. Gruplar arası IL-6 ekspresyonunun yarı nicel karşılaştırılması (Dunn's test)	56



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplardaki IL-6 sinyal yoğunluğu.....	55
--	----



KISALTMALAR ve SEMBOLLER LİSTESİ

CRP	: C-Reaktif Protein
DAB	: Diaminobenzidine
DAB	: Diaminobenzidin
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EDTA	: Etil Diamin Tetraasetik Asit
EDTA	: Etil Diamin Tetra Asetik Asit
EMR	: Erken Membran Ruptürü
GBS	: Grup β -hemolitik streptokok
GK	: Göbek Kordonu
Ig-G	: İmmunoglobulin-G
IL-6	: İnterlökin 6 Sitokinini
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
PBS	: Fosfat Tampon Solüsyonu
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
P-EMR	: Preterm Erken Membran Ruptürü
PROM	: Premature Rupture of Membran
T-EMR	: Term Erken Membran Ruptürü
TIMP	: Matriks metalloproteinaz Doku İnhibitörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. ÖZETLER

Erken Mebran Rüptürü Olan Term ve Preterm Plasentalarda IL-6 Ekspresyonunun İncelenmesi

Öğrencinin adı ve soyadı: Seval ÖZMEN ÜLÜK

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1. Türkçe  zet

Amaç: Preterm ve term erken membran rüptürü (EMR) tanısı alan hastaların plasentalarında IL-6 ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğum yapan 40 sağlıklı, 40 preterm EMR ve 40 term EMR tanısı almıő olan ve doğum yapan hastaların plasentaları histolojik doku takibine alındı. Dokulara hematoksilin-eozin boyaması ve IL-6 immün boyaması yapıldı.

Bulgular: Kontrol grubunun hematoksilin-eozin boyama bulgularında koryonik villusların normal yapıda olduğu, sinsityotrofoblastlar, sitotrofoblastlar, koryonik kapillerler ve bağ dokusunun düzenli olduğu, sinsityal düğümlerin az ve fibrinoid ak m lasyonun yoğun olmadığı gözlendi. Preterm EMR grubunda plasental kesitlerde histolojik bozukluklar, damar geniőlemeleri, konjesyon, kanama alanları,  dem, fibrinoid birikimi, sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlarda piknotik görünüm ve interstisyel alanda immün hücreler görüldü. EMR grubunda vasküler dilatasyon, konjesyon, yoğun hemoraji, sinsityal düğüm artışı,  dem ve fibrinoid ak m lasyonda artış izlendi. IL-6 sinyali, kontrol grubuna göre hem preterm EMR hem de term EMR gruplarında anlamlı derecede yüksekti. Preterm ve term EMR grupları arasında IL-6 ekspresyonunda anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubunda plasenta bileşenlerinde IL-6 ekspresyonu genellikle negatifti. Preterm EMR grubunda sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve fibrinoid birikimi olan bölgelerde IL-6 pozitif olarak kaydedildi, ancak villus bağ doku hücreleri ve damar endotelinde negatifti. EMR grubunda trofoblastik tabaka, sinsityal düğümler ve fibrinoid

akümülyasyonunda yoğun IL-6 ekspresyonu izlendi, ancak villöz stromal ve vasküler endotelyal hücrelerde genellikle negatifti.

Sonuç: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem preterm EMR hem de term EMR gruplarında plasentalarda belirgin histopatolojik değişiklikler ve artmış IL-6 ekspresyonu gözlemlendi, bu durumun EMR'nin IL-6 üzerinden plasental inflamasyonu ve hasarı artırdığı kaydedilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnterlökin-6, Erken Mebran Ruptürü, Term, Preterm



Investigation of IL-6 Expression in Term and Preterm Placentas with Premature Mebrane Rupture

Student's Surname and Name: ÖZMEN ÜLÜK Seval

Adviser of Thesis: AŞIR Fırat, Assistant Professor

Department: Histology and Embriology

1.2. Abstract

Objective: To immunohistochemically determine IL-6 expression in placentas of patients diagnosed with preterm and term premature rupture of membranes (PROM).

Materials and Methods: Placentas of 40 healthy patients and 40 preterm and 40 term patients diagnosed with term PROM who gave birth in Gynecology and Obstetrics Clinic of Dicle University were subjected to histological tissue embedding protocol. Hematoxylin Eosin staining and IL-6 immunostaining were performed on tissues.

Results: In control group, chorionic villi were in normal structure, syncytiotrophoblasts, cytotrophoblasts, chorionic capillaries and connective tissue were regular, syncytial knots were few with minimal fibrinoid accumulation. In preterm PROM group, histological abnormalities, vascular dilatations, congestion, hemorrhage, edema, fibrinoid accumulation, pyknotic syncytiotrophoblast and cytotrophoblasts, and intervillous immune cells were observed. Vascular dilatation, congestion, intense hemorrhage, increased syncytial knots and fibrinoid accumulation, edema observed in EMR group. IL-6 expression was generally negative in control group however significantly higher in both preterm PROM and term PROM groups, but no significant difference in between preterm and term PROM groups. In preterm PROM group, IL-6 was recorded as positive in areas with cytotrophoblast, syncytiotrophoblast and fibrinoid accumulation, but was negative in villus connective tissue cells and vascular endothelium. In EMR group, intense IL-6 expression was observed in trophoblastic layer, syncytial nodes and fibrinoid accumulation, but was generally negative in villous stromal and vascular endo lial cells.

Conclusion: Compared to control group, significant histopathological changes and increased IL-6 expression were observed in preterm PROM and term PROM groups, indicating PROM increased placental inflammation and damage via IL-6.

Key Words: Interleukin 6 protein, Premature Membrane Rupture, Term, Preterm



2. GİRİŞ ve AMAÇ

Herhangi bir gebelik haftasında doğum eyleminin başlamasından önce amniyokoryonik zarda oluşan bir defektten amnion sıvısı sızmasına erken membran rüptürü (EMR) denir (1). Bu durum, tüm gebeliklerin %10'unda görülür (2). Membran rüptürü termden (37. haftadan) önce gerçekleşmiş ise preterm EMR olarak isimlendirilir ve gebeliklerin %1-2'sinde görülmektedir (3,4). Preterm EMR, erken doğumların üçte birinden fazlasının meydana gelme nedeni olarak bilinmektedir (2,5). Latent periyod, membran rüptürü ile doğumun başlaması arasındaki süredir. Uzamış latent periyod tanımı ise membran rüptürü süresinin 24 saati aşması durumunda kullanılmaktadır. Termden erken membran rüptürlerinin %85'inde takip eden 24 saat içerisinde doğum eylemi başlamaktadır (6).

Fetal membranlar, amnion ve koryon, gebelikte embriyonun korunmasını ve beslenmesini sağlayan önemli yapıdadırlar. Amnion ince ve içte yer alırken, koryon kalın ve dışta bulunan tabakadır. Bu iki katman arasında kollajenden zengin bir bağ dokusu vardır. Gebeliğin ilk 28 haftasına kadar bu membranlardaki hücreler mitotik büyüme ile artar ancak bu süreçten sonra gerilemeye başlar. Amnion, koryona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahip olmasına rağmen, gebelik ilerledikçe biyokimyasal ve biyofiziksel değişiklikler nedeniyle bu membranlarda zayıflama meydana gelir. Bu zayıflamanın ana sebeplerinden biri kollajen miktarının azalması ve kompozisyonunun değişmesidir (7). Membranların rüptürüne (yırtilmasına) yol açan temel mekanizma bu değişimlerdir. Termine doğru, yani gebeliğin tam süresi dolduğunda, en sık rüptür nedeni uterin kontraksiyonlara bağlı fizyolojik değişikliklerdir. Bu durum genellikle farkedilmemiş doğum başlangıcı olarak adlandırılabilir (8,9). Preterm (erken) membran rüptüründe ise intrauterin enfeksiyon önemli bir etkidir (10). Bununla birlikte birçok vakada kesin neden tespit edilemeyebilir.

Sitokinler, bağışıklık sistemi hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen ve salgılanan polipeptid yapısında moleküllerdir. Enflamasyon, hücre büyümesi, doku iyileşmesi ve vücudun yaralanmalara karşı verdiği sistemik yanıtlar gibi birçok biyolojik süreçte önemli roller oynarlar. Hormona benzer özelliklere sahip olsalarda, hormonlardan bazı önemli açılardan farklılık gösterirler (11). Ayrıca

son araştırmalarda genital kanal enfeksiyon inflamasyonun preterm doğum patogezinde interlökin gibi proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda normal sağlıklı erken membran rüptürü olan plasentalarda IL-6 dağılımlarını araştırmayı planladık.

Bu çalışmanın amacı, insanlarda erken membran rüptürü olan term ve preterm plasentalarda IL-6 ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak belirlemek ve bu proteinin bu plasentalardaki olası rolünü ve fonksiyonel ilişkilerini ortaya koymak amacıyla tasarlanmıştır.



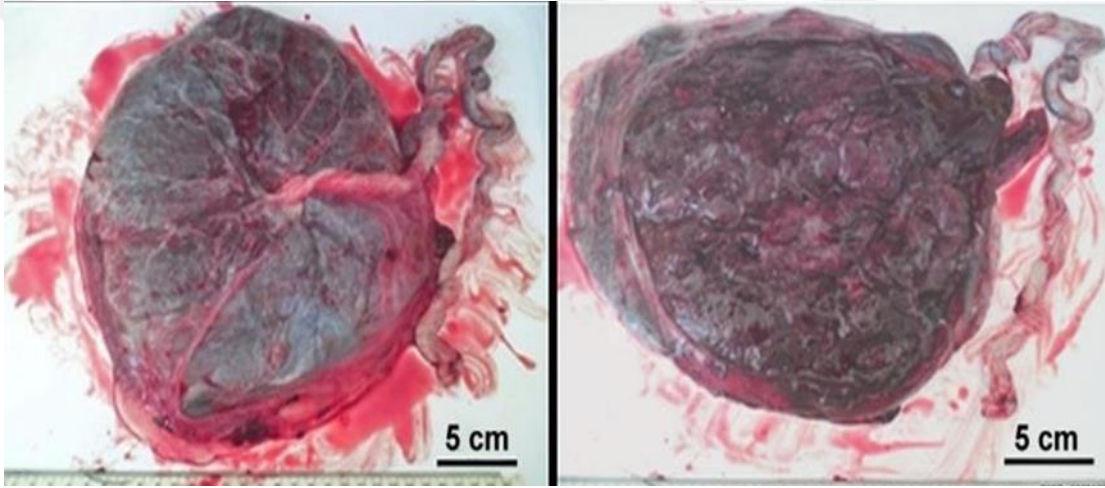
3. GENEL BİLGİLER

3.1. Plasenta

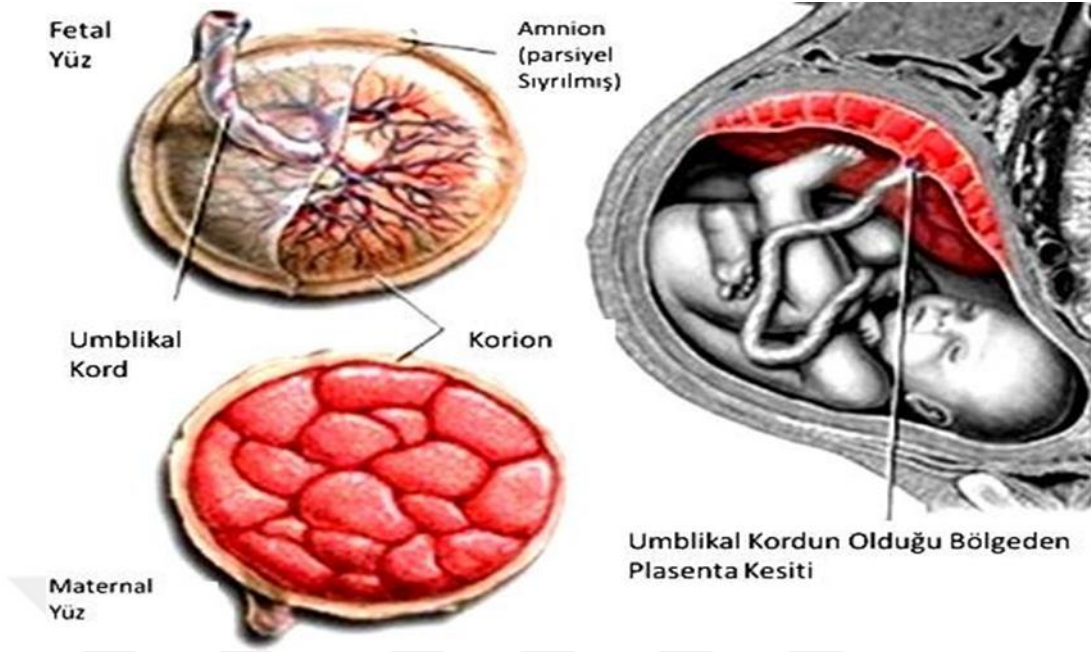
3.1.1. Giriş ve tanım

Plasenta, memelilerde görülen ve fetal gelişim döneminde çok sayıda kompleks görev üstlenen, gebelik sona erdiğinde ise işlevi biten geçici bir organdır. İki bölümden oluşur: gelişmekte olan embriyodan kökenlenen fetal kısım ve annenin rahminden kaynaklanan anne tarafı. Gestasyonel dönemde plasenta, fetüsün beslenmesi, gaz değişimi, atık ürünlerinin uzaklaştırılması ve fetüse hormon ve bağışıklık desteği sağlama gibi çeşitli işlevleri yerine getirir (12). Plasenta, metabolik ürünlerin değişimine izin veren birçok fonksiyonel birime sahip olan, villus olarak isimlendirilen yapılardan meydana gelir. Bu villuslar, plasentanın besin ve gaz alışverişi ile atık ürünlerin tahliyesine yardımcı olur. Villusların yapısı, bu fonksiyonelliği desteklemek üzere gelişim göstermiştir ve plasentanın verimli şekilde işlev göstermesini sağlar. Bu yapı, fetüsün ihtiyaç duyduğu tüm önemli besin maddelerinin alınmasını ve aynı zamanda atık ürünlerin annenin dolaşım sistemine geri aktarılmasına olanak tanır. Bu komplike değiş tokuş mekanizması, plasentanın gebeliğin sağlıklı geçmesi için önemli bir role sahip olduğunu gösterir (13). Plasenta 15-25 cm çapında, diskoid şekilli, yaklaşık 3 cm kalınlığında ve ortalama 500-600 gr ağırlığında olan işlevsel bir yapıdır (14). Plasentanın maternal yüzü incelendiğinde anneye bakan ve desidua bazalis olarak bilinen bir tabakayla kaplıdır. Bu yüzeyde, 15-20 adet kotiledon adı verilen yapı bulunur. Kotiledonlar, plasentanın fonksiyonel birimidir ve her biri maternal kan tarafından perfüze edilen koryon villuslar (chorionic villi) içerir. Bu koryon villuslar, fetüs ve annenin kanı arasında besinler ve gazların alışverişini sağlayan mikroskobik yapıdadır. Kotiledonlar arasındaki çukurlarda, desiduada köken alan septalar bulunur ve bu septalar kotiledonları birbirinden ayırır. Plasentanın fetal yüzeyi, tamamen koryon plağı ile kaplıdır. Bu yüzeyde, göbek kordonuna doğru ilerleyen büyük arter ve venlerle birlikte koryonik damarlar bulunur. Göbek kordonu, genellikle plasentanın merkezine (eksentrik) yerleşirken, nadiren de plasentanın bir kenarına daha yakın bir yerleşim gösterebilir. Plasenta, fetüs ve anne arasındaki özel etkileşim yüzeyinin gelişimi yoluyla işlevini

yerine getirir. Bu yüzeyin doğru bir şekilde gelişimi, plasentanın oluşum sürecinin önemli bir parçasıdır. (Şekil 2) (15). Maternal yüz, kotiledonların yapısının bir sonucu olarak girintili çıkıntılı bir görünüm taşır fetal yüzey ise daha pürüzsüz ve parlak bir yüzey ile gri bir renk tonuna sahip geniş ve opak damarlar içerir. Maternal yüzeyde venöz kan bulunduğu için koyu kırmızı görünür (Şekil 1). Placenta, anne kanındaki oksijen ve glikozun önemli bir miktarını kullanır. Placenta ayrıca ciddi miktarda protein sentezi gerçekleştirir, bu açıdan karaciğerden daha yüksek bir kapasiteye sahiptir. Placenta, doğum gerçekleştikten yaklaşık 25-30 dakika sonra uterus duvarından tamamen ayrılır ve uterustan dışarı atılır (16).



Şekil 1. Full Term bir plasentanın fetal tarafı (sol kısım) ve maternal tarafı (sağ kısım) makroskopik görüntüsü (17).



Şekil 2. Plasentanın maternal kısmının, fetal kısmının, umblikal kordun, koryon ve amniyon zarlarının şematik olarak gösterimi (15).

3.2. Plasentanın Görevleri

Plasenta, fetüsün doğru gelişimi ve yaşamını sürdürebilmesi için kritik bir organdır ve birçok önemli işlevi yerine getirir. Hem besleyici maddelerin hem de gazların değişimi, hormonal salgılar, bağışıklık desteği ve metabolik atıkların atılması gibi çeşitli görevleri yerine getirir. Plasentanın fetüsün sağlıklı gelişimi için başlıca görevlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

3.2.1. Besin ve gaz değişimi

Plasenta, anneden fetüse oksijen ve besinlerin geçişini sağlar. Aynı zamanda fetüsten anneye karbondioksit ve diğer atık maddeler geri transfer edilir. Bu işlemler pasif taşıma (basit ve kolaylaştırılmış difüzyon), aktif taşıma ve pinositoz olayları sayesinde gerçekleştirilir.

3.2.2. Hormonal destek

Gebeliğin başlangıcında, korpus luteum östrojen ve progesteron üretir. Ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde bu işlevi plasenta devralır. Östrojen ve progesteron, hamileliğin sağlıklı sürdürülmesi vazgeçilmez hormonlardır. Ayrıca plasenta

relaksin, endotel büyüme faktörü, koloni stimüle edici faktör, fibroblast büyüme faktörü, interlökin, leptin gibi diğer elzem maddeleri de salgılar.

3.2.3. Bağışıklık desteği

Plasenta, fetüsün bağışıklık kazanmasında da kritik bir rol oynar. Özellikle immunoglobulin-G (IgG) gibi antikorların anne kan dolaşımından plasenta aracılığıyla fetüse geçişine izin vererek, fetüsün bağışıklık sistemini güçlendirir.

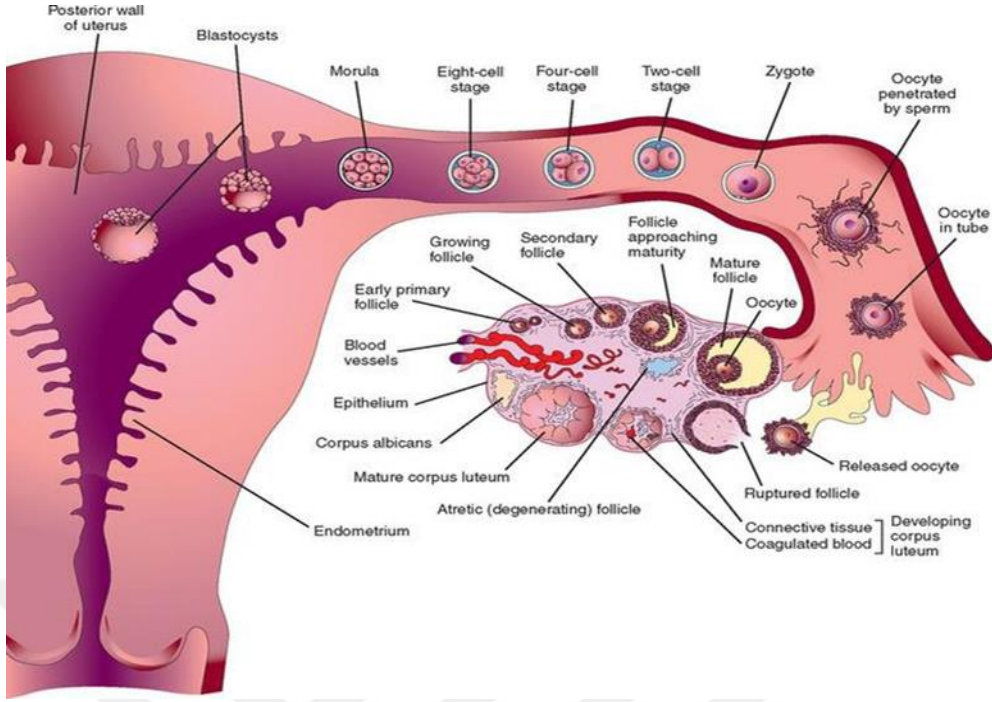
3.2.4. Atık Maddelerin atılması

Fetüsün metabolik atıkları, plasenta aracılığıyla annenin dolaşım sistemine geri verilerek, annenin böbrekleri tarafından atılır (18).

Bu çok yönlü işlevler, plasantanın gebelik süresince hem annenin hem de fetüsün sağlığını korumak için ne kadar önemli bir organ olduğunu göstermektedir.

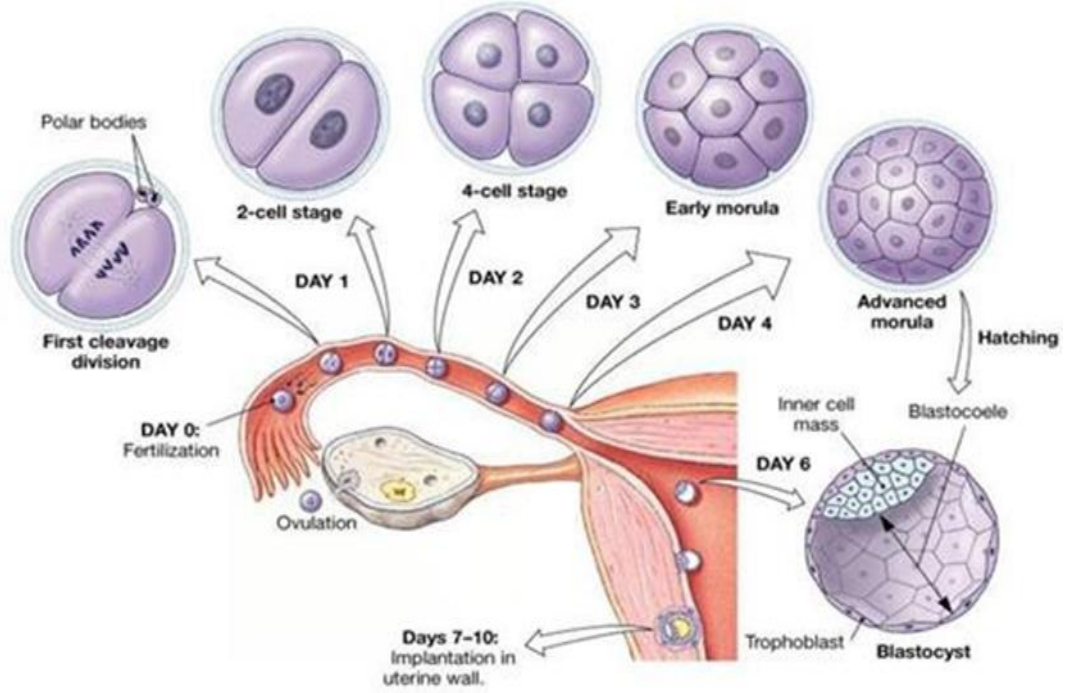
3.3. Plasantanın gelişimi

İnsan gelişimi, dişi gamet olan yumurta ile erkek gamet olan spermin çekirdeklerinin birleşerek zigot olarak adlandırılan hücreyi oluşturması yani fertilizasyon (döllenme) olayı ile başlar (Şekil.3)



Şekil 3. İnsanlarda fertilizasyon ve implantasyon (19).

Zigot, döllenme olayından yaklaşık 2-3 gün sonra mitoz bölünme geçirerek blastomer ismini alır. Fertilizasyonun 4-5 gününde, embriyo yeniden mitoz bölünmeler geçirerek 16 hücreden oluşan dut görünümlü morula haline dönüşür (20,21). Morulanın iç hücre grubundan embriyonun dokularından embriyoblast, dış hücre grubundan ise sonrasında plasenta yapısını oluşturacak olan trofoblastlar gelişir (Şekil 4). Morula aşamasındaki ovum uterusu ulaşınca kadar içine sürekli sıvı alır ve blastokisti oluşturur (22).



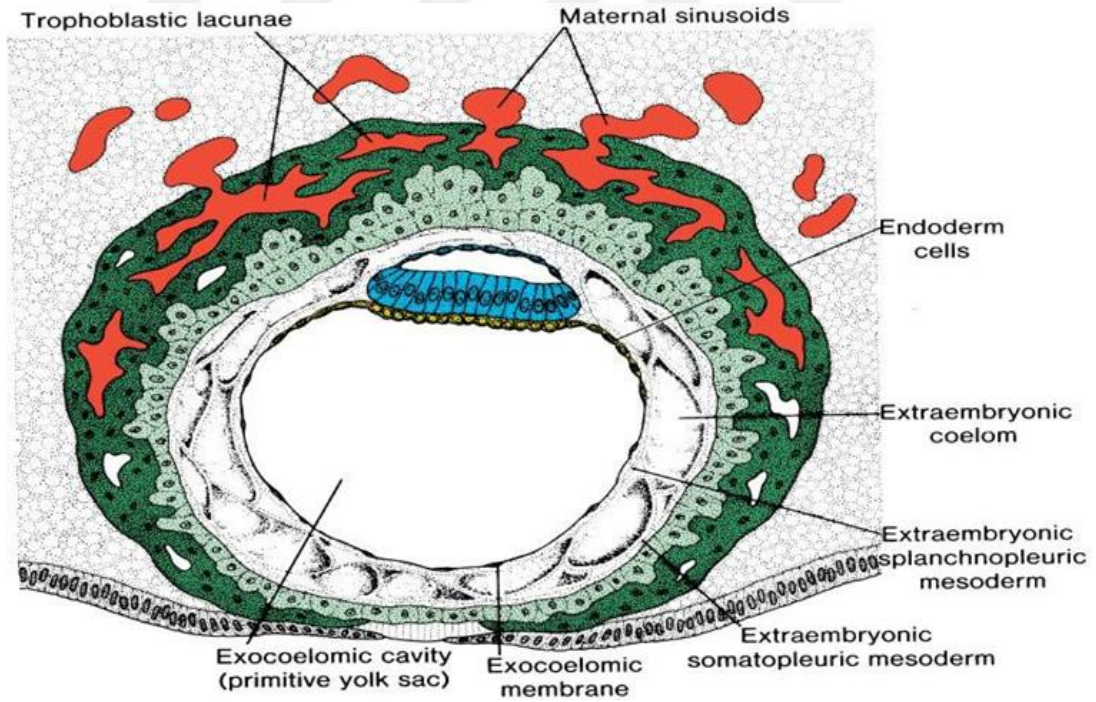
Şekil 4. Fertilizasyondan geç dönem blastosiste kadar oluşan yapılar (23).

Embriyonun implantasyonu ve gelişimi sürecinde trofoblastik hücreler önemli bir rol oynar. Embriyonik gelişimin erken safhalarında, trofoblast hücreleri hızlı bir şekilde çoğalır ve blastokistin dış yüzeyini kaplayarak iç hücre kütlelerini sarar. Bu hücreler, uterusun endometriyum tabakasına invaze olur ve iki ayrı tabakaya ayrılır: içteki tabaka sitotroblast hücreleri ve dıştaki tabaka sinsityotroblast hücreleri adını alır (24). Bu implantasyon süreci, uterusun endometriyum tabakasının hormonal etkilerle (özellikle progesteron ve östrojen) implantasyona hazır hale gelmesiyle başlar. Gebeliğin 5-6. günlerinde, embriyo uterusun üst kısmındaki endometrial yüzeye tutunur ve implantasyon gerçekleşir (25). Bu aşamada plasentanın oluşumu başlar. Plasentanın oluşumu prelaküner (laküner öncesi dönem) laküner dönem ve erken villöz evre olmak üzere üç evrede gerçekleşir (26,27,28).

3.3.1. Prelaküner evre (1-8. Gün)

Laküner öncesi evre, fertilizasyonun başlangıcından embriyonun implantasyonuna kadar olan süreci kapsar ve yaklaşık olarak döllenmenin 8. gününe kadar devam eder. Bu süreçte embriyo, zona pellusida adı verilen koruyucu bir kabuk ile çevrilidir. Prelaküner evrede, zona pellusidanın yırtılmasıyla blastosist bu kabuktan

ayrılır ve implantasyon için rahim duvarına doğru hareket eder. Dölllenme sonrası, zigot bölünerek blastosist aşamasına ulaşır, bu aşamada blastosist yaklaşık 107-256 hücreden oluşur (29). Plasentanın kökeni, blastosistin dış yüzeyini kaplayan trofoblast hücreleridir. Embriyo, göbek kordonu ve amniyon ise embriyoblast (iç hücre kitlesi) hücrelerinden köken alır. Embriyoblast hücreleri, mezenşim hücreleri ve kan damarlarının oluşumuna katkıda bulunur, böylece koryonik villus kan damarları ve bağ dokusu gelişir. Döllenenin 6-7. günlerinde, implantasyon sürecinin ilk adımı olan apozisyon gerçekleşir. Bu süreçte blastosist rahim duvarına tutunur. İlerleyen günlerde trofoblast hücreleri proliferasyon geçirmeye başlar ve endometriumu invaze olur. Bu süreçte iki hücre tabakası oluşur: içte maternal dokuyla temas etmeyen sitotrofoblast hücreleri ve dışta endometrium içine invaze olan sinsityotrofoblast hücreleri. Sinsityotrofoblast hücreleri, sitotrofoblast hücrelerinin füzyonu sonucu oluşur ve maternal doku ile doğrudan etkileşimde bulunur. (Şekil 5) (29).



Şekil 5. İmplantasyon olayı gerçekleştikten sonra sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinin genel görünümü (12 günlük insan blastokisti) (30).

3.3.2. Laküner evre (8-13. Gün)

Fertilizasyonun 8-13. günleri arasındaki zamanı kapsar. Endometriyuma doğru göç eden sinsityotrofoblastik hücreler uterusu yerleşmeyi amaçlamaktadır. Embriyo gelişimin 8. gününde sinsityotrofoblast adı verilen hücre katmanının içinde küçük vakuoller oluşmaya başlar. Laküner sistem, bu küçük vakuollerin birleşerek daha geniş bir yapıya sahip laküna olarak isimlendirilen geniş boşluklu yapılar oluşturmaları ile meydana gelir. Lakünalar, sinsityotrofoblast hücrelerinden oluşan trabeküllerle ayrılırlar. Bu yapılar blastosisti tamamen kapsar. Sitotrofoblast hücreleri, sinsityotrofoblastın oluşturduğu trabeküllerin içine invaze olup ekstra villöz trofoblast olarak adlandırılır ve fertilizasyonun 13. gününde trofoblastik kabuğa kadar gelir. İmplantasyon kutbunda meydana gelen trofoblastik proliferasyon ve sinsityal füzyon, trofoblast tabakasının kalınlaşmasına neden olur. Bu proliferatif alan ileride plasental diski oluşturacaktır. Blastosisti çevreleyen trofoblastik yapı, zamanla atrofiye uğrayarak villuslardan yoksun düz koryon (koryon leve) olarak adlandırılan yapı haline gelir. Laküna oluşumu sonrası blastosisti saran trofoblastik yapı; primer koryonik plak, trabeküller ile birlikte laküner sistem ve trofoblastik kabuk olmak üzere 3 katmana ayrılır (14, 29).

3.3.2.1. Primer koryonik plak

Primer koryonik plak plasentanın maternal komponentinde yer alır ve sinsityotrofoblast hücreleri ile çevrelenmiş sitotrofoblastlardan oluşur. Döllenmenin ondördüncü gününde ekstraembriyonik mezoderm blastosist boşluğunun ve sitotrofoblast hücre tabakasının iç tarafına yayılır. Bu süreç sonucunda, mezenşim, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblasttan meydana gelen üç tabakalı koryonik plak oluşur. Trabeküllerden meydana gelen ilk villus dallanmalarına kök villuslar denir ve laküner boşluklar ile birleşerek intervillöz aralıkları oluştururlar (14, 29).

3.3.2.2. Trofoblastik kabuk

Fertilizasyondan sonra yaklaşık 12. günde trabeküla denilen yapılar genişler ve bu trabekülalar genişlerken sitotrofoblast adlı hücreler trabeküllerin içine girer. Trabeküllerin alt kısımları birleşerek trofoblastların en dış tabakasını meydana getirmesiyle trofoblastik kabuk oluşur. Sinsityotrofoblastik bir yapı olmasına rağmen 12. ve 15. günde sitotrofoblastların trofoblastik kabuğa ulaştığında daha kompleks

bir yapı ortaya çıkar. Trofoblastik kabuk, sinsityotrofoblast tabakasının lakünaları kuşatması ile fertilizasyonun 22. gününden sonra gerçekleşen evrelerde bazal plak adını alır (14).

3.3.2.3. Laküner sistem

Trofoblastik kabuğun oluşmasıyla birlikte, lakünlerin alt kısmında sitotrofoblast hücrelerinin bulunduğu tabaka onun hemen üstünde ise sinsityotrofoblast hücrelerinin bulunduğu tabaka bulunur (31). Döllenmenin erken evrelerinde, İmplantasyon bölgesine yakın bölgedeki yüzey endometriyumunun içindeki damarlar, sinüzoidler meydana getirme üzere genişler ve daha sonra bu damarlar sinsityotrofoblastın litik etkisi ile aşındırılmaya başlanır. Aynı zamanda sinsityotrofoblastların endometriyal bezlerin boyunlarını da çevreleyip aşındırması, glandüler sekresyonların laküna içindeki sıvıya karışmasına sebep olur. Daha sonra meydana gelen trofoblastik proliferasyon ve migrasyon ile trofoblastlar, endometriyumun iç kısımlarına doğru invaze olur. Bu olay çok çekirdekli ve tek çekirdekli trofoblastik hücreler olan ekstra villöz trofoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Ektravillöz trofoblastik kabuk, desidual damarların invazyonu ve yeni baştan şekillenmesi olayları başta olmak üzere, implantasyon kısmının gelişimine katkı sunar. Bu arada endometriyal stromal hücreler de desidual hücrelere şekillenir. Onikinci gün civarında trofoblastik işgal, endometriyal damar duvarlarının parçalanmasına yol açar ve genişleyen ektravillöz trofoblast kapiller duvar yapısını aşamalı bir şekilde değişimine neden olur (Şekil 7) (28,31).

3.3.2.4. Villuslardaki stromal yapı

Villus stromasında, plasentanın gelişim süreci ve villus tipine göre, farklı tipte hücreler vardır. (14). Mezenşimal hücreler, mast hücreleri, fibroblast hücreleri, miyofibroblast hücreleri, retikulum hücreleri, plazma hücreleri ve hofbauer hücreleridir. Plasental makrofaj hücreleri olarak bilinen hofbauer hücreleri yuvarlak, ovoidal veya uzamış şekilli olabilirler. Hofbauer hücreleri fagositoz yapabilirler, bağışıklık yanıtlarında rol alabilirler. Hofbauer hücreleri plasentada embriyonik gelişimin erken evrelerinden itibaren bulunabilirler ve hamilelik süresince villuslarda aktif rol oynarlar (23).

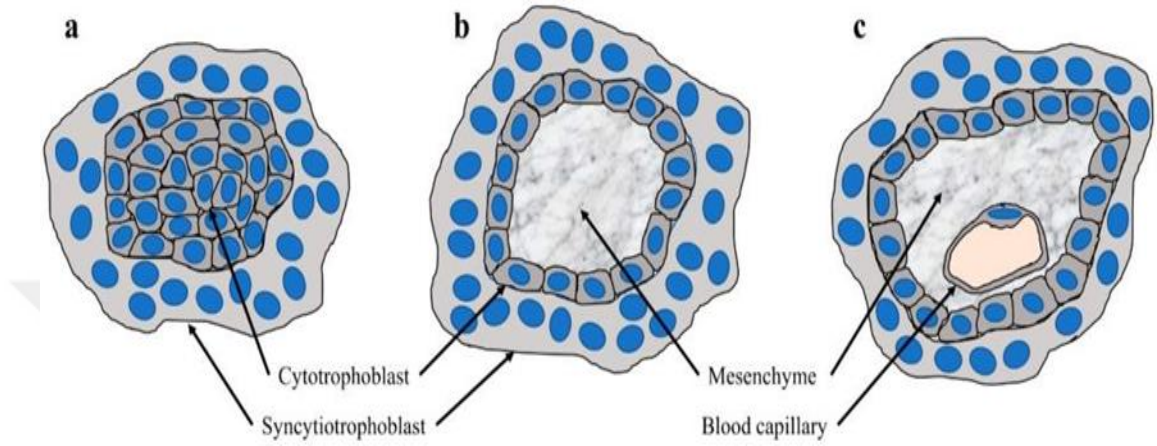
3.3.2.5. Fibrinoid materyali

Plasentada bulunan fibrin ve başka föto-maternal artıkların oluşturduğu fibrinoid eozinofilik özellikte hücre içermeyen, homojen bir maddedir. Bu yapı plasentanın çeşitli bölgeleri olan, Koryonik plakta, intervillöz alanda, koryon levede, maternal kotiledon ve septalarda, uteroplasental damarlarda, intervillöz boşluklarda ve villus ağacında belli bir miktarda bulunabilir. Fibrinoid miktarının olması gerekenden fazla olması patolojik bir durumu işaret eder. Fibrinoid materyali, perivillöz fibrinoid ve intravillöz fibrinoid olarak iki grupta incelenir. Bunların bileşimi birbirinden farklıdır. Perivillöz fibrinoid, lameller yapıya sahiptir ve yüzeysel tabakası fibrin-tip fibrinoid yapısında bir kan pıhtısı ürünüdür. Perivillöz fibrin tip fibrinoidi, matriks tip fibrinoid ile devam edebilir. (14).

3.3.3. Erken villus dönemleri (13-28. Gün)

Fertilizasyon evresinin ardından 13-28. günler arasındaki dönem, "erken villus evresi" olarak adlandırılır. Bu evrede sitotrofoblastlar trabekülaların içine girerek, trofoblastik filizlenmeler olan primer (birincil) villusları meydana getirir (14). Primer villus yapısı; merkezi bir mezenşimal hücre yapısı, ortada sitotrofoblastların oluşturduğu kısım ve periferde sinsityotrofoblastlardan oluşur. Bu yapılar, plasantasyonun erken dönem villöz aşamasının başladığını gösterir (32). Primer villuslar, maternal kanı lakünalara kadar ulaştırır ve 15. günde ekstraembriyonik mezoderm tabakası villusların arasına girer. Böylelikle sekonder villuslar meydana gelir (33). Sekonder villus yapısı, ortasında bağ doku, bu dokuyu çevreleyen sitotrofoblast tabakası ve en dışta sinsityotrofoblast hücre tabakasından oluşur. Birkaç gün içinde mezenşimal yapı, villusun uçlarına doğru invaze olur. Bu yayılma, trofoblastik kabuğa tamamen erişmeden sonlanır. Villuslarda ilk fetal kapiller oluşumlar 18-20. gün aralığında gerçekleşir. Fetal kapillerlerin villöz stroma içerisinde görülmesiyle tersiyer villuslar şekillenir (Şekil 6). Bu villuslar gebeliğin sonuna kadar devam eder. Kapiller oluşumlar yeterli düzeye ulaştığında birleşerek kapiller ağ yatağını oluştururlar, böylece fetal ve maternal bölümler arasında fötoplasental dolaşımdan dolayı yakın temas başlar. Fetal dolaşım, fetus umblikal ve plasental damarlar arasında kapalı bir sistemdir. Maternal dolaşım ise spiral arterler, plasenta intervillöz aralık ve spiral venler arasında açık bir sistemde gerçekleşir.

Fötoplasental dolaşımın başlamasıyla plasental bariyer, maternal ve fetal kan dolaşım sistemleri arasında temas sağlar. Miadında bir plasentada plasental bariyeri meydana getiren katmanlar; sinsityotrofoblast katmanı, sitotrofoblast hücreleri, trofoblastik bazal lamina katmanı, plasental villöz mezenşimal bağ dokusu, fetal endotel hücre bazal laminası ve fetal endotel hücrelerinden oluşur (14).

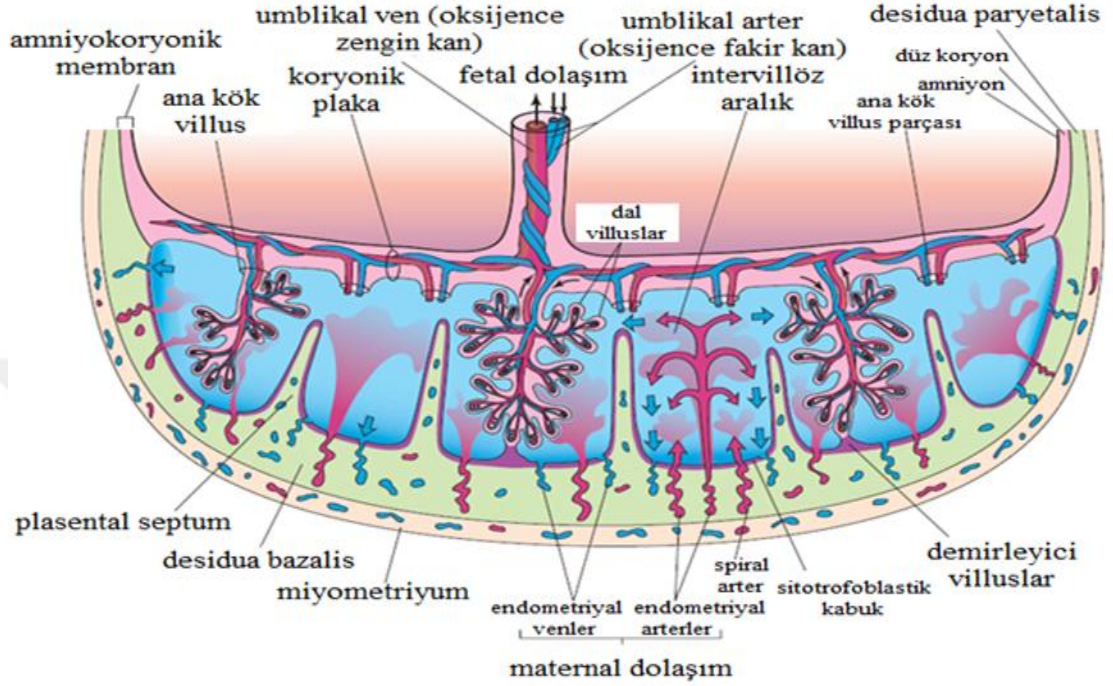


Şekil 6. Primer villus (a), sekonder villus (b) ve tersiyer villus (c) ve onları oluşturan yapılar (34)

3.4. Plasental Kan Dolaşımı

Plasentaya kan, yaklaşık 80 ila 100 spiral arter yoluyla ulaşır ve bu arterler yüksek basınçla kanı plasentanın intervillöz boşluklarına pompalar. Bu süreç, kanın villöz ağaca ulaşmasını ve sayısız küçük villusun oksijen açısından zengin kanla yıkanmasını sağlar. Spiral arterlerden gelen bu kan, intervillöz boşluklarda dolaşır ve basınç düştükçe koryon plağından desidual dokuya geri döner. Kan, daha sonra endometriyal venler aracılığıyla maternal dolaşıma geri katılır (35). Bu dolaşım döngüsü, fetüsün büyümesi ve gelişmesi için elzem olan oksijen ve besin maddelerinin sürekli bir şekilde sağlanmasını mümkün kılar. Olgunlaşmamış bir plasentada, intervillöz boşluklara dakikada yaklaşık 3-4 kez dolup boşalan ortalama 150 ml kan girip çıkar. Bu kan, yüzey alanı 4 ila 14 m² arasında değişen koryonik villuslar boyunca dolaşır. Ancak, plasental gaz ve maddelerin değişimi bu villusların hepsinde gerçekleşmez. Bu değişim, yalnızca sinsitiyal membranla yakın ilişkide bulunan fetal damarları içeren villuslarda gerçekleşir. Bu özel villusların yüzeyinde, maternal-fetal dolaşım arasındaki madde alışverişini büyük ölçüde artıran fırçamsı

kenarda sayısız mikrovillus bulunur (Şekil 7) (36).



Şekil 7. Full-term plasentanin enine kesiti.

Koryon villusları ve desidua bazalis ile ilişkisi. Fetomaternal dolaşım: Fetal kan (mavi), temiz kan (kırmızı) (37)

Maternal kan yalnız intervillöz mesafede dolaşım göstererek trofoblastlarla temas eder ve fetal dolaşım ile karışmaz. Bu dolaşımları birbirinden ayıran ve “plasental bariyer (fetomaternal bariyer)” adı verilen bir yapı sayesinde maternal ve fetal dolaşımlar, birbirlerine çok yakın olmalarına rağmen ayırdırlar (38, 39).

Maternal ve fetal dolaşımı birbirinden ayıran plasental zar gebeliğin başlangıcından 20. haftaya kadar 5 kısımdan oluşur;

1. Fetal damarların endoteli,
2. Villusların ortasındaki bağ dokusu,
3. Sitotroblastik hücre tabakası
4. Trofoblastların üzerinde bulunduğu bazal mebran
5. Koryonik villusların yüzeyini örten sinsityotroblastik tabaka

Gebeliğin yaklaşık 20. haftasında plasental bariyer oldukça inceler ve fetal damarların endoteli ile sinsityal zar doğrudan ilişkili duruma gelir ve bu farklılık metabolik madde alışverişinin hızlanmasına neden olur. Bu durum fetüsün büyümesiyle artan metabolik alışverişi karşılama açısından avantajdır. (36).

Plasental bariyer, annenin ve fetüsün kan dolaşımlarını ayıran çok ince bir yapıdır. Bu zar üzerinden çeşitli maddeler, besinler ve gazlar difüzyon yoluyla geçiş yapar. Bununla birlikte, plasental bariyer tam anlamıyla bir "bariyer" değildir; çünkü birçok madde bu zardan serbestçe geçebilir. İnsan plasentasının hemokoryal tip olduğu ifade edilmektedir. Bu, annenin kanının plasental villusların dışından geçtiği ve fetüsün kanıyla doğrudan temas etmediği anlamına gelir. Plasental villuslarda bulunan koryonik yapılar, bu iki kan akımı arasındaki maddelerin alışverişini sağlar. Normal koşullarda, anne kanı ile fetüsün kanı birbirine karışmaz. Ancak, bazen plasental membrandaki mikroskobik defektler nedeniyle az sayıda fetal kan hücresi anne kan dolaşımına geçebilir. Bu durum genellikle büyük bir sorun yaratmaz, fakat belirli bağışıklık reaksiyonlarına neden olabilir (18).

3.5.Full-Term Plasentanın Makroskobik Yapısı

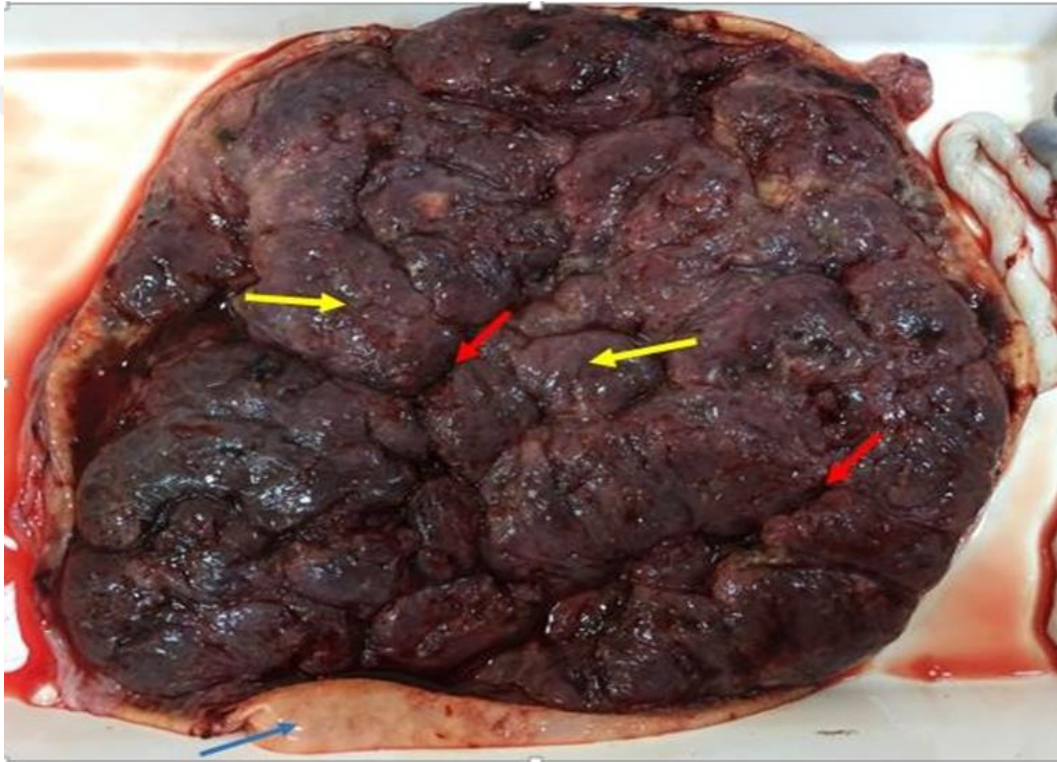
Miyadında bir insan plasentası yaklaşık 15-25 cm çapında, diskoid şekilli, yaklaşık 3 cm kalınlığında ve ortalama 500-600 gr ağırlığında olan işlevsel bir organdır. Plasentalar arasında, büyük ölçüde doğum şekline bağlı olan önemli farklılıklar vardır. Özellikle plasentanın morfometrik analizi planlanırken göbek kordonunun ne zaman ve nerede klemplendiği gibi faktörler kritik öneme sahiptir çünkü maternal ve/veya fetal kan kaybı plasentanın boyutlarını açıkça etkiler (40).

Plasenta 20-24. hafta aralığında olgun yapısına erişir ve yaklaşık 100 gr ağırlığındadır, full term(miyadında) bir plasenta ise yaklaşık 500-600 gramdır. Intervillöz aralıklar 150-250 mm'dir. Villusların toplam yüzeyi 10-15 m²'dir. Plasenta, döllenme sonrası embriyonun blastosist aşamasında döl yatağının (uterus) endometriyum tabakasına başarılı bir şekilde implante olmasından yaklaşık 7-8 gün sonra gelişmeye başlar ve gebeliğin sonuna kadar varlığı devam eder (41,42).

3.6. Plasentanın Histolojik Yapısı

3.6.1. Plasentanın maternal yüzü

Maternal yüz, döl yatağının endometrium tabakasının stromasından köken alır. Plasentanın anne yüzeyine ait olan maternal yüz, intervillöz boşlukları saran trofoblastlardan, desidua bazal plaktan (desidua bazalis), kotiledon olarak adlandırılan lobüllerden ve lobüller arası desidua septa olarak isimlendirilen bağ dokusu bölmelerinden meydana gelir. Maternal plasentanın bazal yüzü 25-30 adet kotiledon ve desidua septalardan meydana gelmektedir (Şekil 8) (14). Desidua plak ve desidua septa endometriumun stromasından orjinlenir.

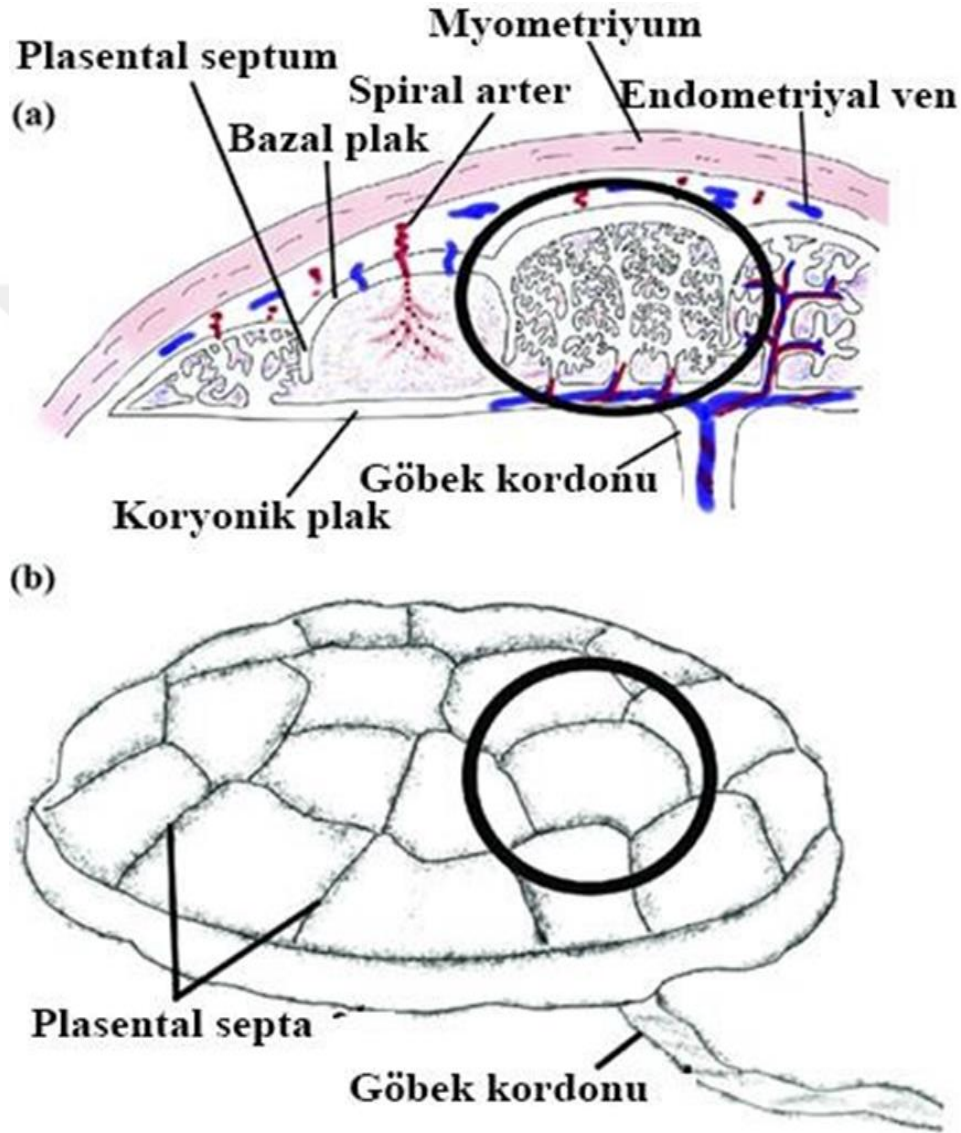


Şekil 8. Plasentadaki maternal yüz

Kotiledonlar (sarı ok), desidua septalar (kırmızı ok), amniyon zarı (mavi ok)

Plasentanın maternal tarafında yer alan desidua septalar, bazal plaktan intervillöz aralığa doğru konumlanırlar fakat koryonik plağa tam anlamıyla varamazlar bundan dolayı kotiledonlar birbiri ile bağlantılı kalırlar. Desidua septalar, fetal gelişimin 6.-8. Haftalarını takiben oluşmaya başlayan, fibrinoid ve çok çeşitli hücrelerden meydana gelen ve plasental villus ağacını tam olarak bölmeyen düzenli olmayan bir yapıya sahiplerdir. (14) Uterus duvarı bazal plak büyümesine adapte olamaz ve bazal

plaktaki büyüme uterusunkine göre daha çok olduğundan dolayı bazal plak katlanmalar yaparak plasental septa adı verilen düzensiz yapılar meydana getirir. (Şekil 9) (43). Desidual hücreler, septaların üst kenarlarında konumlanmış villuslar, sitotrofoblastlar, sitotrofoblastların meydana getirdiği çok çekirdekli hücreleri ve sinsityotrofoblastlar, septaları oluşturan hücresel elemanlardır (14).



Şekil 9. Maternal Plasentanın İllustrasyonu (44).

Bazal plak, maternal ve fetal dokuların birbiriyle etkileşimde bulunduğu kompleks bir yapıdır. Bu yapı, fetal ektravillöz trofoblastlar, desidual stroma hücreleri, doğal katil hücreler, makrofajlar başta olmak üzere diğer bağışıklık hücreleri de uterus

desiduasındaki bütün anne kökenli hücreleri içerir. Bazal plak aynı zamanda çok miktarlarda hücre dışı matris, fibrinoid ve kan pıhtıları ihtiva eder (45). Maternal ve fetal kökenli bu yapılar, gebelik sona erdiğinde plasentanın döl yatağından ayrılmasıyla birlikte vücut dışına atılır. Bazal plakta bulunan Rohr fibrinoidi, belli odaklarda yer alan yüzeysel, kesintili ve intervillöz boşlukları saran bir fibrinoid tabakasıdır. Nitabuch fibrinoidi ise bazal tabakada yer alıp plasenta ve maternal dokuları sınırlayan uteroplazental bir fibrinoid olarak kabul edilir.

Gebeliğin ilerki aşamalarında, artan metabolik ihtiyaçları karşılamak amacıyla plasentada hücresel farklılıklar oluşur. Bu farklılıklar arasında sinsityotrofoblast kalınlığında incelmeye, Hofbauer hücrelerinin sayısında artma, stromanın azalması, villöz sitotrofoblastların kısmi olarak ortadan kalkması ve kapiller sayısının artıp sinsityal bölgeye yaklaşması bulunur. Bu adaptasyonlar, uteroplazental dolaşımın etkinliğini artırmaya yöneliktir (17). Trofoblastlar, plasentayı oluşturan yapılar arasında yapı, işlev ve gelişim açısından en çok değişiklik gösteren hücrelerdir. Villöz sitotrofoblastlar gebeliğin ilerleyen dönemlerinde çoğu villusta kaybolur, ancak term plasentanın %20'sinde hala bulunurlar (46).

3.6.2. Plasentanın fetal yüzeyi

Fetal plasenta (Şekil 10) kökeni koryon frondozum olan bir takım koryon villuslarından meydana gelmektedir. Fetusle ilişkili tarafı tek katlı kübik veya prizmatik epitelden oluşan amniyon zarıyla çevreliken, intravillöz boşluk kısmı ise sitotrofoblastlar ve sitotrofoblast hücrelerinden köken alan sinsityotrofoblastlar ile kuşatılmıştır. Epitel tabakasının alt kısmında ince retiküler bir tabaka halinde bulunan amniyon mezodermi komşu koryonun mezoderm tabakasını işgal eder. Bu yarık biçiminde yapıların bitiş kısımlarında fibrinoid bulunur (47). Plasentada bulunan fibrinoid, koryonik plak kısmında, villus hücrelerinin içinde veya arasında, uteroplazental damarlarda ve villus ağacında görülebilir. Histolojik olarak eozinofilik boyanan bu asellüler homojen bileşen, plasental fibrin ve diğer fetal ve maternal artıkların bir araya gelmesiyle oluşur. Plasentada belirli bir miktarda fibrinoid madde bulunur, ancak miktarının gereğinden fazla olması patolojik bir durumu işaret eder. Fibrinoid maddesinin iki alt türü vardır: perivillöz fibrinoid ve intravillöz fibrinoid (48).



Şekil 10. Plasentanın fetal yüzü

Göbek kordonu (siyah yıldız), fetal kan damarları (sarı ok), amniyon zarı (mavi ok)

Villus ağacının ilk dallanmasını meydana getiren kök villuslar, koryon plağından köken alır. Umbilikal kordun koryon plağıyla kesiştiği kısımdaki kök villusların ana dalları, kalınlığı 2-4 cm uzunluğunda olan villus ağacının en kalın bölgesidir. Histolojik kesitlerde bolca vasküler yapı bulunduran bu dalların kas duvarları, fibröz stroma ile kuşatılmıştır. Bir arter ve bir venden oluşan koryon ağacında kapalı bir dolaşım sistemi vardır. Annenin kan dolaşımından gelen oksijence zengin kan, uterusun spiral arterleri ile bazal plağı aşarak belli zaman aralıklarında intervillöz boşluklara dökülürler. Spiral arterlerin bu boşluklara açıldığı yerlerde lümenleri daralır ve çok fazla bir basınç altındaki oksijen açısından zengin kan, küçük villuslara doğru yönlendirilir. Bu yönlendirme, villus içindeki kanın ileri doğru hareket etmesini sağlar (47).

3.7. Villöz Ağaç

Villus ağacı, plasentanın merkezinde yer alır ve plasentanın ilk oluşum aşamalarında trabekülden köken alan kalın bir villöz gövde ile koryonik plakadan türemiştir.

Villus ağacının sapsarı, sürekli dallanarak birçok kök villus oluşumuna ve daha fazla dallanmaya yol açar, bu da sonuç olarak villuslar arasında serbestçe hareket eden villuslarla sonuçlanır. Bazı dallar, trofoblastik hücre kolonlarını barındıran ankraj villusları olarak adlandırılan bazal plakaya ulaşabilir ve temas edebilir. Villuslar, erken plasentanın oluşum aşamasındaki tersiyer villuslardan köken alır. Villuslar, kalınlıklarına, stromal özelliklerine, damar yapılarına ve gebelik süresinceki görünümüne göre beş farklı tipte villusa ayrılır (49).

3.7.1. Mezenkimal villus

Mezenkimal villuslar, hamileliğin erken evrelerinde önemli bir rol oynamaktadır ve gebeliğin ilk altı haftasına kadar plasentada bulunan tek villöz tiptir. Bu villus tipinin stromal çekirdekleri zayıf bir şekilde organize olmuştur ve çok sayıda mezenkimal hücre ile gelişmekte olan damarları içerir. Çoğu zaman bu damarlar hala bir lümene sahip değildir. Hamileliğin ilerleyen aşamalarında mezenkimal villusların sayısı önemli ölçüde azalır ve ilk trimesterden sonra sayıları %1'e kadar düşer. Bunun nedeni, bu villusların ara villuslara farklılaşmaya devam etmesidir. Ancak gebeliğin sonuna kadar mezenkimal villuslar varlığını sürdürebilir. Bu villus tipleri, plasentanın gelişim ve fonksiyonları için kritik öneme sahiptir (50).

3.7.2. Olgunlaşmamış (immatür) ara villus

Olgunlaşmamış ara villuslar, plasentanın farklı bir yapısal bileşenidir ve gebeliğin belirli bir dönemi içinde önemli bir rol oynarlar. Gebeliğin 8. haftasından itibaren ortaya çıkıp, 22. haftaya kadar baskın olan bu villuslar, mezenkimal villuslardan köken alır ve 100-400 mikrometre çapındadırlar. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, bu villusların sayısı azalır ve yerlerini daha olgun yapısal oluşumlar alır. Bu olgunlaşmamış ara villusların belirgin özelliklerinden biri, özel bir stromaya sahip olmalarıdır. Mezenkimal stroma hücreleri, bu villusların uzun eksenine paralel olarak yönlendirilmiş matris içermeyen kanallar oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Bu stromal kanallar, birçok plasental makrofaj (Hofbauer hücreleri) için hareket alanı sağlar. Hofbauer hücreleri bu kanallar boyunca serbestçe hareket edebilir ve kanallar

arasında geçiş yapabilir. Olgunlaşmamış ara villuslar sadece daha küçük arterioller, venüller ve kılcal damarlar içerir. Bu durum, gebeliğin yarısından sonra, yani yaklaşık 20. haftadan sonra bu villusların sayısında azalmaya neden olur. Term plasentalarda sıklıkları oldukça düşüktür ve yalnızca birkaç tane bulunabilir. Önemli bir noktalaradn biri de term plasentada bu tür villusların varlığının yanlış yorumlanabilmesidir. Normalde bu villuslar "ödemli" villuslar olarak yanlış tanımlanabilir. Ancak, doğru tanımlama ve ayırt etme becerisi, olgunlaşmamış ara villusların özgül özelliklerinin ve rollerinin anlaşılmasını sağlar. Bu nedenle, term plasentada bulunan bu yapılar doğru bir şekilde tanındığında, yanlış değerlendirmelerden kaçınılabilir ve plasental yapının doğru bir analizi mümkündür (51).

3.7.3. Kök villus

Kök villus, olgunlaşmamış ara villusların farklılaşması sonucu oluşur ve villöz ağacın en büyük çapa sahip kısmını oluşturur (100–3000 mm çapında). Bu villuslar, villöz ağaca mekanik desteklik sağlar (51). Kök villusun çekirdekleri, yoğun fibröz bir stroma içinde merkezi olarak konumlanmış arterler ve damarlar ile karakterize edilir. Bu villusta, kılcal damarlar nadirdir ve bu nedenle, anne-fetal değişimdeki rolleri sınırlıdır. Kök villusların fizyolojik önemi sadece villöz ağacın mekanik stabilitesiyle sınırlı değildir. Aynı zamanda vaküler ortamları ve bunları çevreleyen perivasküler kasılma kılıfı da önemli bir role sahiptir. Kök villus kan damarlarının etrafındaki bu kılıf, damarlar içindeki gerilme ve/veya büzülme kuvvetlerini destekleyen fonksiyonel bir miyofibroelastik birim olarak işlev görür. Böylece, kök villuslara hem mekanik desteklik sağlar hem de damar gerilimini ve stabilizasyonunu sağlama rolünü üstlenirler (52).

3.7.4. Olgun (Matür) ara villus

Gebeliğin ortalarından itibaren ara (intermediyer) villuslar, kök villuslardan köken alan mezenkimal villuslardan farklılaşır. Olgun ara villusların hafifçe kıvrılmış yapıları terminal villuslara bağlıdır. Villöz yapının içerisindeki çekirdekler, gevşek bir stromada yer alan birkaç küçük periferik damar ve kılcal damar içerir. Villöz doku kesitinde görülen tüm damarlar, kesitin alanının büyük bir kısmını kaplar (49).

3.7.5. Terminal villus

Terminal villöz, plasentada anne ve fetüs arasındaki madde değişimini sağlayan önemli yapılardır. Villus ağacının en uç dalları olan bu yapılar, yüksek derecede kılcallaşmıştır ve bu özellikleriyle dikkat çekerler. Boyutları 100 mm'ye kadar uzunluğa ve yaklaşık 80 mm çapa ulaşabilir. Olgun ara villuslardan köken alan bu yapılar, kesitlerinde toplam villöz kesit alanının %50'sinden fazlasını kapsayan damarları içerir. Bu yoğun damar yapısı ve plasenta bariyerlerinin inceliği nedeniyle, terminal villus, insan plasentasının fizyolojik açıdan en önemli bileşenleri arasında yer alır.

Terminal villusların içindeki kılcıl damarlar, yaklaşık 0,5-2,0 mm kalınlığında bir vaskülo-sinsityal membranla kaplı olan sinüzoidlere genişler. Vaskülo-sinsityal membran, sinsityotrofoblast ve kılcıl damarların endotel hücrelerinden oluşur ve bu iki hücre tabakası ortak bir bazal membran ile ayrılmıştır. Bu yapı, maternal (anne) ve fetal (fetüs) dolaşımlarını birbirinden ayıran bir bariyer olarak çalışır, böylece plasentanın işlevsel verimliliğini sağlar.

Terminal villözün bu yüksek derecede kılcallaşmış ve ince membran yapısı, oksijen, karbon dioksit, besinler ve atık ürünlerin anne ile fetüs arasında etkin bir şekilde değişimini mümkün kılar. Bu özellikler, plasentanın fetüse gerekli maddeleri sağlama ve atık ürünleri uzaklaştırma görevini etkin bir şekilde yerine getirmesini sağlar (53).

3.8. Desidualizasyon

Desidualizasyon, hamilelik sürecinde endometriyumun geçirdiği önemli bir dönüşümdür. Bu dönüşüm sayesinde endometriyum (rahim iç tabakası), embriyonun başarılı bir şekilde implantasyonu ve gebeliğin sürdürülmesi için uygun bir ortam sağlar. Endometriyal siklusun 23. gününde desidualizasyon işaretleri belirginleşmeye başlar. Bu sürecin detaylarını özetlemek gerekirse:

- Progesteron Salgısı: Fertilizasyon sonrası korpus luteumun progesteron üretimi, endometriyum tabakasının sekresyon fazına geçmesini teşvik eder. Bu hormonal değişiklikler, endometriyumun embriyonun implantasyonuna uygun hale gelmesini sağlar.

- İmplantasyon Süreci: Blastosistin endometriyuma yerleşmesi için maternal dokuda erozyon meydana gelir. Trofoblast hücreleri, sito ve sinsityotrofoblastlara dönüşerek endometriyuma invazyon başlatır.
- Stromal Hücre Değişiklikleri: Endometriyal stromal hücreler, trofoblastların etkisiyle desidual hücrelere dönüşür. Bu hücreler genişler, lipid ve glikojen depolar ve bağışıklık sistemine karşı koruma sağlar.
- Desidualizasyon ve Desidual Reaksiyon: Desidualizasyon, endometriyal stromal hücrelerin diferansiyasyonu ve genişlemesiyle karakterize edilir. Bu süreç, embriyonun immunolojik reddini engeller ve destekleyici bir mikro ortam oluşturur.

Desidual reaksiyon, implantasyon bölgesindeki endometriyal dokunun, desidual hücrelere dönüşmesiyle karakterize edilir. Bu hücresel değişiklikler, embriyo ve maternal dokular arasında immünolojik dengede kritik bir rol oynar, bu sayede fetal dokular maternal bağışıklık sistemine karşı korunmuş olur. Bu süreçlerin hepsi, başarılı bir gebeliğin sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. İmplantasyon ve desidualizasyon süreçlerindeki aksaklıklar, erken gebelik kayıplarına ve diğer gebelik komplikasyonlarına yol açabilir (54). Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hücre çekirdekleri endomitoza giderek poliploid bir hale gelir. Desidua üç kısımdan meydana gelmektedir (14, 29).

3.8.1. Desidua bazalis

Desidua bazalis, hamilelik sırasında endometriyumun belirli bir kısmını oluşturur ve plasantanın anneye ait olan maternal kısmının bir parçasıdır. Koryon frondozumun hemen üstünde implantasyon bölgesinde bulunan desidua bazalis, plasantanın maternal kısmının bazal plak bölümünü oluşturur. Kan damarları ve bezlerce zengin bu bölge iri, yuvarlak bolca lipid ve glikojen bulunduran desidual hücreler içerir. Bu hücreler, fetus için gerekli olan besinlerin transferinde ve plasantanın düzgün işleyişinde önemli bir rol oynar (Şekil 5A).

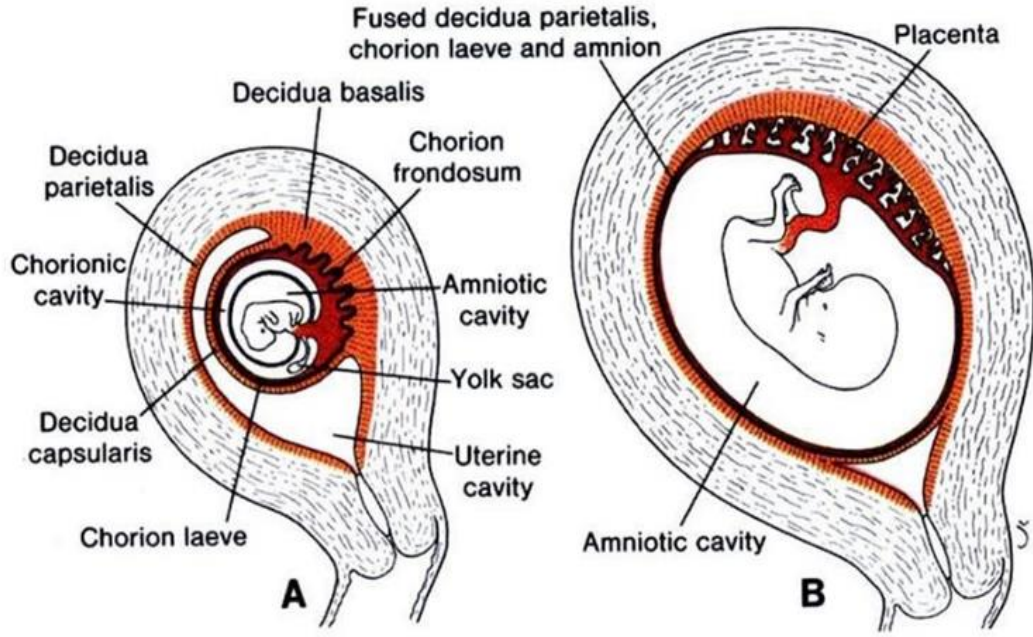
3.8.2. Desidua kapsülaris

Desidua kapsülaris, embriyoyu saran, gebeliğin önemli bir yapısıdır. İçinde kan damarları ve az miktarda bezler olan embriyonun rahim boşluğuna bakan yüzeysel

desidual tabakadır (Şekil 5). Desidua kapsülaris, gebeliğin erken dönemlerinde embriyoyu uterus boşluğundan ayıran yapıdır. Koryon boşluğu ve amniyon kesesi büyüdükçe, desidua kapsülaris büyümeyle birlikte gerilir ve zamanla artan basınca karşı atrofik hale gelir ve dejenere olur. Bu durum, desidua kapsülaris'in incelmesine ve gebeliğin yaklaşık 12. haftasında kalınlığının 1 mm'ye kadar düşmesine neden olur.

3.8.3. Desidua parietalis

Hamileliğin ilk dönemlerinde, özellikle 16. haftaya kadar, desidua parietalis tipik bir gebelik mukozası şeklindedir ve zamanla kalınlaşarak yaklaşık 1cm'lik bir kalınlığa ulaşır. 12. haftanın sonunda desidua kapsülaris ve desidua parietalis uterus boşluğunda dar bir yarık ile birbirinden ayrılır (Şekil 11A). Ancak, fetal büyüme devam ettikçe bu iki desidua tabakası birbirine temas eder ve sonunda kaynaşırlar, uterus boşluğu kaybolur. Hamileliğin son trimesterında, desidua kapsülaris tamamen ortadan kaybolur. Bu süreçte amniyon ve koryon zarları kaynaşarak koryoamniyotik zar olarak bilinen yapıyı oluştur. Bu zar, amniyon sıvısının olduğu amniyotik keseyi çevreler ve fetüsün korunmasına ve desteklenmesine yardımcı olur (Şekil 11B) (14,29).



Şekil 11. Desidual tabaka

Desidual bölümler; A. Desidua bazalis, desidua parietalis, koriyon frondozum, koryon leve, koryonik ve amniyotik boşluklar ve yolk kesesi, B. Desidua pariyetalis, koryon leve ve amniyotik zarın füzyonu (29).

3.9. Umbilikal Kord (Göbek Kordonu)

Göbek kordonu (GK), bebekle plasenta arasında oksijen, besin maddeleri ve atık ürünlerin değişimini sağlayan hayati bir yapı olup, embriyonik gelişimin oldukça erken evrelerinde oluşmaya başlar. GK, damarlar ve mukopolisakkarit açısından zengin gevşek bir stromayı dıştan saran tek sıra yassı amniyotik epitel hücrelerinden oluşur. Göbek kordonunun temel bileşenleri arasında iki arter ve bir ven bulunur. Arterler, embriyodan karbon dioksit ve atık maddeleri plasentaya taşıırken; ven, oksijen ve besin açısından zengin kanı embriyoya taşır. GK, vitellus ve allantois keselerinin ekstraembriyonik mezenşimlerinden oluşur ve bu süreç, plasenta gelişimi ile birlikte 3-4 haftalarda başlar. Embriyonun başlangıçta bir kutbunda meydana gelen kalınlaşmış bölge, embriyonun kuyruk bölgesini işaret eder ve bu bölüm “bağlantı sapı” olarak adlandırılır. Bu yapı, göbek kordonunun öncülü olarak kabul edilir. GK gelişiminin ilk aşamalarında, vitellus ve allantoisinin sapları damarlanarak birbirine yaklaşır. Ekstraembriyonik sölom olarak adlandırılan bu aralık ortadan

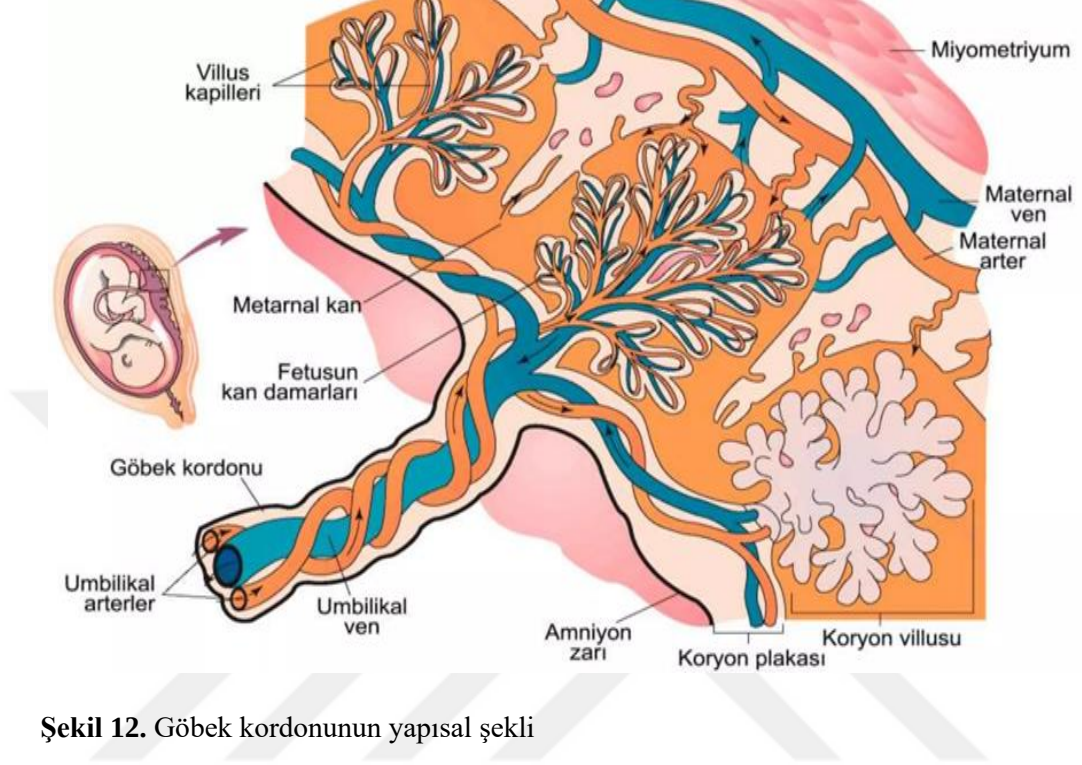
kalktıkça, sapların damarları birleşir ve bu keselere ait mezenşimal bölmeler birleşir. Bu birleşim sonucu, zamanla olgun göbek kordonunu karakterize eden ve “Wharton peltesi” adı verilen gevşek bağ dokusu oluşur. Wharton peltesi, mukopolisakkarit açısından zengin olup, özellikle hiyaluronik asit barındırır ve fibroblast hücreleri ile ince kollajen liflerinden oluşan üç boyutlu bir ağ içerir. Koryon villuslarında da kapiller damarlar oluşarak bağlantı sapındaki damarlarla birleşir ve bu yapılar amniyon zarı ile çevrilerek, göbek kordonu şekillenir. Amniyon zarı, bu damarları ve bağ dokusunu sararak göbek kordonunun dış yapısını oluşturur. Bu yapı, gelişmekte olan embriyo için mekanik koruma sağlar ve aynı zamanda damarların dış etkilerden zarar görmesini engeller (55, 56).

GK, gelişimini tamamladığında müköz bağ dokusu yapısında olup ortalama olarak 55-60 cm uzunluğunda ve 1-2 cm çapındadır. Göbek bağına çevreleyen umblikal damarlar, kordon içinde kıvrıntılı bir yol izleyerek daha uzun bir yapı oluşturur. Göbek kordonundan plasentaya giren çift umblikal arter, fetüs kanını villuslara taşır ve bu kan tek bir umblikal ven ile geri döner (57).

GK, çoğunlukla plasentanın ortasına yakın ama biraz eksantrik bir pozisyonda koryonik plakaya girer. Bu noktadan sonra GK’nın damarları, koryonik mezenşimin içinde bulunan koryonik damarlarla süreklilik gösterir. Koryonik arterler, iki göbek arterinden türeyerek kök dallarda dallanarak villöz ağaçları besler. Koryonik damarlar ise villöz ağaçtan gelen damarların devamı niteliğindedir, böylece fetüsün dolaşım sistemiyle plasenta arasındaki bağlantıyı sağlar (58, 27).

GK, genellikle iki umblikal arter ve bir umblikal vendan oluşur (Şekil 12). Herbiri farklı görevler üstlenir. Umblikal damar duvarları tıpkı diğer kan damarlarında olduğu gibi endotel hücrelerinden ve düz kas tabakalarından oluşur. Ancak, umblikal vende endotel tabakasının iç kısmında bulunan internal elastik lamina, umblikal arterlerde bulunmaz (52). Bu yapısal farklılık, her iki damar tipinin farklı fonksiyonlarını ve mekanik özelliklerini yansıtır. GK’nın parankim kesitleri genellikle koyu kırmızı-mor renkte olup, sağlıklı bir kordonun görünümünü yansıtır (55).

Sonuç olarak, GK'nın oluşumu, embriyonal dönemde hayati fonksiyonları yerine getiren ve bebeğin sağlıklı bir şekilde gelişmesini sağlayan kompleks bir süreçtir (Şekil 12).



Şekil 12. Göbek kordonunun yapısal şekli

(acikders.ankara.edu.tr erişim tarihi: 20.04.2024)

3.10. Fetal Mebran Anatomisi ve Fizyolojisi

Fetal membranöz yapı fetüsü ve amniyotik boşluğu çevreleyen iki ana kısımdan oluşur:

Amniyotik Membran

- İç tarafta bulunur ve fetüsü amniyon sıvısı ile çevreler.
- İnce, yarısaydam bir yapıya sahiptir.
- Fetüsün korunmasına ve hareket etmesine olanak sağlar.
- Amniyon sıvısı ile doğrudan temas halindedir.

Koryonik Membran

- Amniyotik membranın dış kısmında yer alır.
- Daha mat ve kalın bir tabakadır.

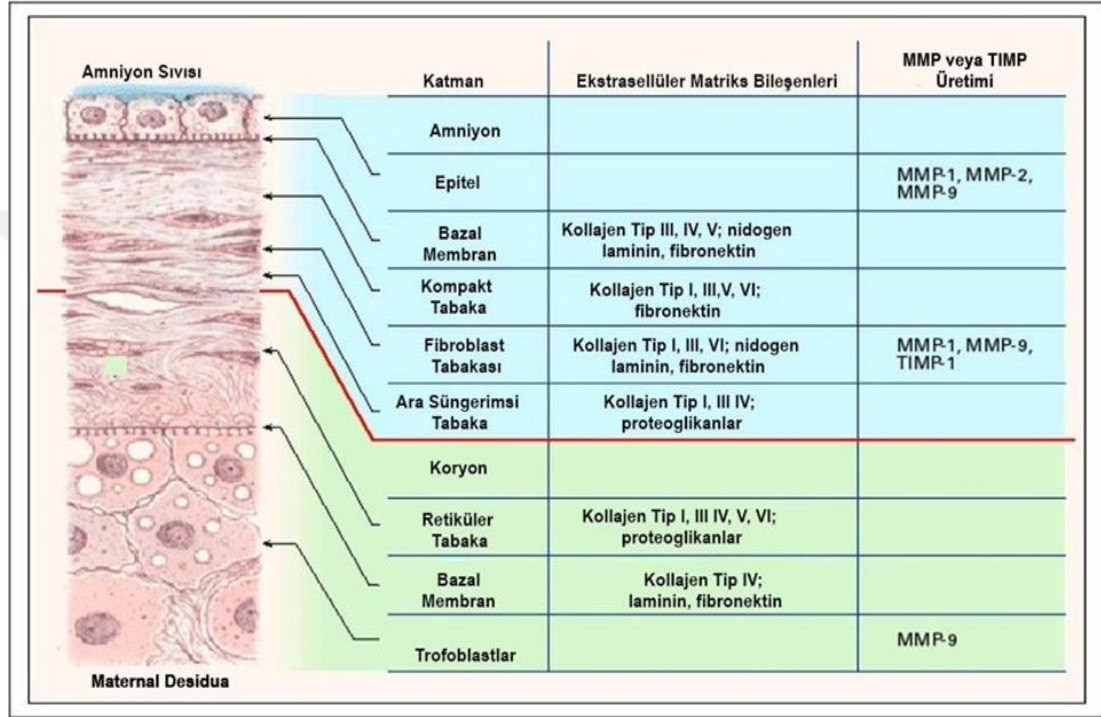
- Amniyon zarı ile desidua arasında bulunur.
- Plasentaya katılım gösterir ve fetüsün beslenmesine, oksijen almasına yardımcı olur (59).

Fetal membranlar, embriyonun gelişimi sırasında önemli koruyucu ve destekleyici yapıları oluşturur. Bu yapılar, implantasyon gerçekleştikten sonra trofoblast tabakasından türetilir. Trofoblast, blastokistin dış hücre kitlesini oluşturur ve rahim duvarına yerleşir. Koryon ve amniyon olmak üzere iki ana membran vardır (Şekil 13). Koryon, implantasyondan hemen sonra oluşmaya başlar ve fetusu saran dış katmanı oluşturur. Amniyon ise, genellikle 7-8. gebelik günlerinde gelişir ve fetusu saran iç katmanı oluşturur. Trofoblast tabakası, iki farklılaşmış yapı olan amniyon ve koryonu oluşturmak için özelleşir. Bağlantıları dışında, makroskopik olarak amniyon ve koryon membranları birbirlerinden kolayca ayrılabilir. Bunun nedeni, amniyotik sıvının iç basıncıyla amniyonun koryona sadece pasif olarak bağlı olması ve bu iki membranın gerçekten kaynaşmamasıdır. Başlangıçta, bu iki membran koryonik sıvı ile ayrılmış durumdadır. Gebeliğin 14. haftasının sonunda, amniyon ve koryonun füzyonu tamamlanır. Bu süreçte, özellikle kollajenden zengin bağ doku tabakası sayesinde bu iki membran birleşir. Koryon zarı, amniyonu maternal desidua ve uterustan ayıran ve koruyan bir bariyer oluşturur (60). Amniyon, plasentada önemli bir bileşen olarak birçok fonksiyonel rol üstlenir. Amniyonun bazı temel görevleri ve fonksiyonları şunlardır:

1. **Geçirgenlik Bariyeri:** Amniyon, anyonik makromoleküllere karşı geçirgenlik bariyeri oluşturarak, belirli maddelerin geçişini düzenler ve bu şekilde fetal ortamın korunmasını sağlar.
2. **Yapısal Bütünlük:** Membranların yapısal bütünlüğü için esastır. Bu bütünlük, fetüs için güvenli ve stabil bir ortam sağlar.
3. **Doğum Süreci:** Amniyonun, uterus kasılmalarının başlaması ve sürdürülmesi dahil olmak üzere doğumun başlamasında bir rolü olduğu düşünülmektedir. Doğum sürecinin doğru bir şekilde ilerlemesine yardımcı olur.
4. **Amniyotik Sıvı Sirkülasyonu:** Amniyon, amniyotik sıvının sekresyon ve emiliminde rol oynar. Bu sıvının yeterli seviyede ve doğru kompozisyonda olmasını sağlar, böylece fetüsün sağlıklı bir şekilde gelişmesi için gerekli ortamı devam ettirir.

5. **pH Düzenlemesi:** Amnion, amniyotik sıvının pH dengesinin korunmasından sorumludur. Bu dengenin korunması, fetüsün sağlığı için kritik öneme sahiptir.

Amniyotik sıvının pH'ının düzenlenmesi ve sirkülasyonu, fetusun sağlıklı gelişimi için kritik öneme sahiptir. Bu çok yönlü görevleriyle amnion, gebelik sürecinin ve doğumun sorunsuz şekilde ilerlemesinde anahtar rol oynamaktadır (61).



Şekil 13. İnsan fetal membranlarının yapısı (106)

3.11. Amnion Sıvısı

Erken gebelik döneminde amniyotik sıvının kaynağı büyük ölçüde maternal plazma olup, fetomembranlardan (anne ve fetüs arasındaki membranlar) diffüzyon yoluyla amniyotik boşluğa geçer. İlk trimesterde, fetal cildin geçirgenliği nedeniyle embriyonun plazma volümü de amniyotik sıvıya katkıda bulunur. Ancak, embriyonik cildin keratinizasyon süreci başladığında, cildin geçirgenliği azalır ve fetal ekstrasellüler sıvının amniyotik sıvıya katkısı da beraberinde azalır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, amniyotik sıvı üretiminin ana kaynakları değişir ve bu üretimde fetal üriner sistem önemli bir rol oynar. Fetal böbrekler çalışmaya

başladıktan sonra, fetüsün idrarı amniyotik sıvının önemli bir bileşeni haline gelir. Ayrıca, fetal gastrointestinal sistem ve solunum sistemi de amniyotik sıvının devamlılığına katkıda bulunurlar. Bu dinamik süreçler, amniyotik sıvının miktar ve bileşiminin gebelik boyunca uygun düzeyde kalmasını sağlar, bu da fetüsün sağlıklı gelişimi için kritik öneme sahiptir (61,62,63).

Amniyotik sıvının hacmi gebeliğin ilerleyen evrelerine göre önemli değişiklikler gösterir. Bu sıvı, bebeğin anne karnındaki gelişimi için kritik bir rol oynar. Amniyotik sıvının ölçümleri: gebeliğin 10. haftasında yaklaşık 30 ml, 16. haftasında yaklaşık 200 ml, 33-34. haftada yaklaşık 984 ml, termde (doğum zamanı) ortalama 836 ml ve 42. haftalık bir gebelikte ise ortalama 544 ml olarak hesaplanmaktadır. Amniyotik sıvının %98'i sudan oluşur, pH değeri yaklaşık 7.10'dur ve osmotik basıncı yaklaşık 255 mOsmol'dür (61). Bu değerler bebeğin sağlıklı bir ortamda gelişmesi için önemlidir ve amniyotik sıvının miktarındaki değişiklikler bazı gebelik komplikasyonlarının işareti olabilir.

3.12. Term ve Preterm EMR

3.12.1. Tanım

Prematür (erken) membran rüptürü (EMR): gebelik yaşından bağımsız olarak doğum eylemi gerçekleşmeden en az 1 saat önce fetal membranların (amniyon ve koryon) spontan olarak yırtılması ve amniyon sıvısının gelmesi durumudur. Bu durum, gebeliğin herhangi bir döneminde, doğum sancıları başlamadan önce gerçekleşebilir.

Term Erken Membran Rüptürü (T-EMR): Gebeliğin 37. haftasından sonra fetal membranların yırtılmasıdır.

Preterm Erken Membran Rüptürü (P-EMR): 37. gebelik haftasından önce, yani prematüre (erken doğum) sınırında gerçekleşen fetal membran yırtılmasıdır. P-EMR, bebek için ciddi komplikasyonlar doğurabilecek bir durumdur çünkü bebek henüz tam olarak gelişmemiş olabilir ve amniyotik sıvının kaybı enfeksiyon riskini artırır ve gelişimini etkileyebilir.

Uzamış Erken Membran Ruptürü: Fetal membranların açılmasının üzerinden 24 saat veya daha fazla süre geçmesine rağmen doğum eyleminin başlamamış olmasıdır. Böyle bir durumda, enfeksiyon ve diğer komplikasyon riskleri artar hem anne hem de bebek açısından izlenmesi ve gerekirse müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Bu nedenle, membran ruptürü gerçekleştiğinde, doktorların genellikle erken müdahalede bulunması ve olası komplikasyonları yönetmesi önemlidir.

Latent Dönem: Amniyotik fetal mebranların açılması ile rahim kasılmalarının başlaması arasındaki zaman dilimidir.

3.12.2. EMR ve P-EMR insidansı

Erken membranların ruptürü (EMR) tüm gebeliklerin %8-10'unda görülürken, preterm erken membran ruptürü (P-EMR)) ise tüm gebeliklerin %3'ünde meydana gelir. Çoğul gebeliklerde bu oran 2 kat daha fazladır (64,65). P-EMR, erken doğum için önemli bir risk faktörüdür ve tüm erken doğumların %30-40'ına katkıda bulunur (65). Preterm doğumlar ise tüm perinatal mortalitelerin %75'ini ve yenidoğan ölümlerinin %50'sini oluşturur. Hayatta kalan yenidoğanlar ise uzun vadeli morbiditelerden etkilenir (66).

3.12.3. Risk faktörleri

Araştırmalar, genital enfeksiyonların P-EMR için en büyük risk faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir. Erken doğum açısından önemli bir risk taşıır. Epidemiyolojik çalışmalar, P-EMR ile genital enfeksiyonlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu enfeksiyonlar, amniotik sıvıda ve dokularda inflamasyona neden olabilir. Özellikle, P-EMR'li kadınların amniyotik sıvılarında patojen mikroorganizmaların daha fazla bulunması, enfeksiyonun rolünü daha da belirginleştirir.

Histolojik olarak, P-EMR tanılı kadınlarda, P- EMR tanısı olmadan doğum yapan kadınlara göre daha yüksek oranda korioamnionit (amniotik zar ve plasentanın iltihaplanması) görülmektedir. Korioamnionit hem anne hem de bebek için çeşitli komplikasyonlara yol açabilen ciddi enfeksiyonel bir durumdur. Alt genital

enfeksiyonu olan kadınlarda, bu enfeksiyonu olmayan kadınlara göre P- EMR gelişme olasılığı daha yüksektir.

Sonuç olarak, genital enfeksiyonların P-EMR gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve bu durumun erken doğum ve diğer komplikasyonlar için önemli bir risk faktörü olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle, gebelik boyunca genital enfeksiyonların taranması ve tedavisi, preterm doğum riskini azaltma açısından kritik öneme sahiptir (67).

3.12.4. P-EMR patofizyolojisi

P-EMR, yani 37. gebelik haftasından önce amniyotik zarların yırtılması, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen bir obstetrik problemdir. Ancak, bu konuyla ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmış ve araştırmalar yapılmıştır. Bu hipotezlerden biri, amniyotik zarların yapısal eksikliklerinin P-EMR'ye neden olabileceği yönündedir. Araştırmalar, amniyotik zarların kollajen içeriğinin bu yapısal bütünlükte önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Kollajen, özellikle amniyotik membranların mukavemetini ve esnekliğini sağlayan temel bir protein yapısıdır. Özellikle Tip III kollajen, zarların esnekliği ve dayanıklılığından sorumludur. Yapılan çalışmalarda, preterm gebeliklerde amniyotik membranlarda Tip III kollajen içeriğinin azaldığı gözlenmiştir. Bu azalma, zarların daha kırılgan hale gelmesine ve erken yırtılma riskinin artmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla, Tip III kollajen eksikliğinin P-EMR gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmekte ve bazı araştırmalar bu hipotezi doğrular nitelikler sunmaktadır (68).

Ekstraselüler matriks proteinleri (ECM proteinleri), fetal membranlara elastikiyet ve dayanıklılık kazandırarak, gebelik boyunca bu membranların stabilitesini sağlar. Bu proteinler, amniyon ve koryon tabakaları içindeki çeşitli hücreler tarafından sentezlenir. ECM proteinlerinin katabolizması, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) tarafından düzenlenir. MMP'ler, kollajen yıkımını artırarak membran bütünlüğünün bozulmasında önemli bir rol oynarlar (69). Normal gebeliklerde, gebeliğin geç dönemlerine kadar fetal membranların stabilitesi, düşük MMP seviyeleri ve yüksek TIMP (matriks metalloproteinaz doku inhibitörü) seviyelerine bağlıdır (70). MMP'ler, belirli patolojik durumlarda, özellikle P-EMR vakalarında

artış gösterir. Örneğin, P-EMR'li gebeliklerde amniyon sıvısında MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 seviyeleri daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (71).

TIMP'ler, MMP'leri bağlayarak onların aktivitesini inhibe eder ve böylece membran proteinlerinin yıkımını durdurarak membranların bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak enfeksiyonlar, inflamasyon ve mekanik stres gibi çeşitli patolojik durumlar, MMP ve TIMP arasındaki dengeyi bozar. Bu dengenin bozulması, MMP'lerin aşırı aktivasyonu ve TIMP'lerin yetersizliği, fetal membranlarda biyokimyasal değişikliklere neden olarak, membranların bütünlüğünün ve elastikiyetinin kaybolmasına ve sonuçta yırtılmasına yani P-EMR'ye yol açar (72,73).

Sonuç olarak, fetal membranların stabilitesi ve bütünlüğü, MMP ve TIMP arasındaki hassas dengenin korunmasına bağlıdır ve bu dengenin patolojik durumlarca bozulması, EMR gibi ciddi durumların ortaya çıkmasına yol açabilir.

3.12.5. P-EMR etiyolojisi

P-EMR, birçok klinik ve epidemiyolojik risk faktörü ile ilişkilidir. Bu risk faktörleri arasında şunlar bulunmaktadır:

- 1. Geçmiş Gebelikte P-EMR Öyküsü:** Daha önceki gebeliğinde P-EMR yaşamış kadınlarda tekrar P-EMR yaşama riski daha yüksektir.
- 2. Düşük Sosyoekonomik Seviyeler:** Düşük sosyoekonomik seviyelerdeki kadınlarda P-EMR riski artar.
- 3. Obstetrik Komplikasyonlar:** Çoğul gebelik, polihidramniyos, servikal yetmezlik, ikinci ve üçüncü trimester kanamaları, servikal konizasyon, serklaj geçmişi ve antenatal travma gibi obstetrik komplikasyonlar P-EMR riskini artırabilir.
- 4. Davranışsal Faktörler:** Sigara içmek, madde bağımlılığı, kötü beslenme ve gebelik sırasında cinsel ilişki gibi davranışsal faktörler P-EMR riskini artırabilir.
- 5. Çevresel Faktörler:** Yüksek stres seviyeleri ve toksinlere maruz kalma P-EMR riskini artırabilir.

- 6. Biyokimyasal Eksiklikler ve Tedaviler:** Düşük vücut kitle indeksi (VKİ), çinko ve askorbik asit eksikliği, kronik steroid tedavisi, gebelik sırasında geçirilmiş akciğer hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları P-EMR riskini artırabilir.
- 7. Genetik ve Fetal Faktörler:** Genetik yatkınlık, preterm doğum ağırları, mevcut gebelikteki semptomatik kasılmalar, koryoamniyonit ve fetal membran apoptozunu destekleyen endokrin sinyaller de bu duruma katkıda bulunabilir (74, 75).

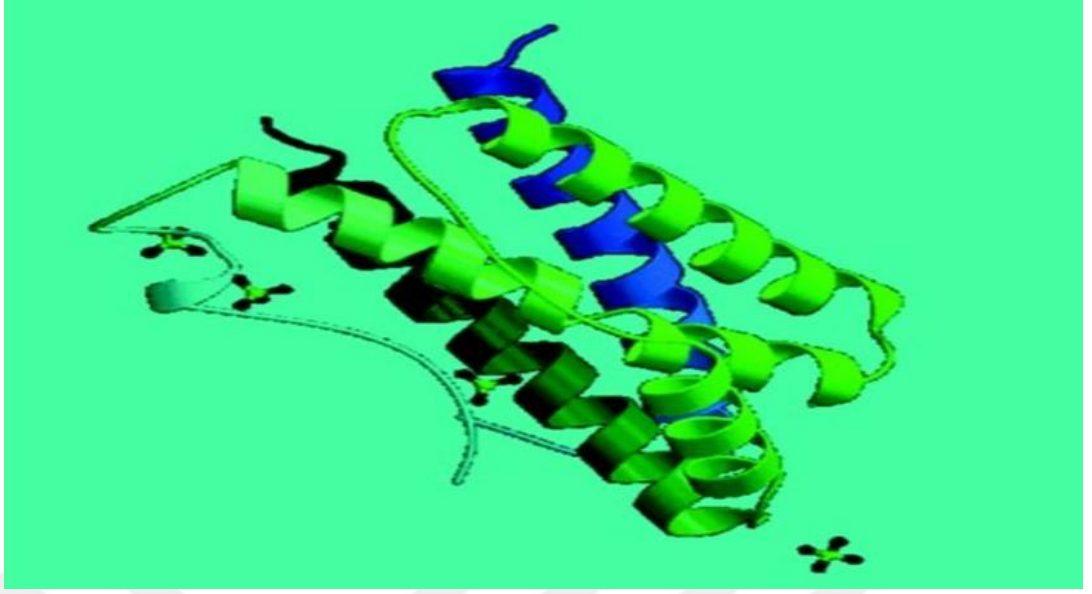
Ürogenital yol enfeksiyonları da P-EMR riskini artıran önemli faktörler arasında yer alır. *Neisseria Gonorrhoeae*, *Chlamydia Trachomatis* ve *Trichomonas vaginalis* gibi genital yol patojenleri preterm doğum ile ilişkilidir (76). Ayrıca, Grup β -hemolitik streptokok (GBS) kolonizasyonu, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ve P-EMR ile ilişkilendirilmiştir (77). Bakteriyel vajinozis de P-EMR dahil olmak üzere spontan preterm doğumlarla bağlantılıdır (78). Bakteriyel invazyon, membran rüptürünü direkt olarak proteazların sekresyonu ile kolaylaştırabilir ve lokal sitokinler prostaglandinlerin ve metalloproteinazların konak immün yanıtını uyarabilir. P-EMR tanısı alan kadınlardan alınan amniyotik sıvı kültüründe intrauterin enfeksiyonun yüksek oranda izlendiği (yaklaşık %25-30) belirlenmiştir. Bu bulgular, membran rüptürü sonrası asendan enfeksiyonu göstermekle birlikte, P-EMR patogeneğinde asendan kolonizasyon ve enfeksiyonun da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (79,80). Ani bir durum olarak görülen vajinal amniyon mayii gelişi, subakut hatta kronik bir süreç sonunda ortaya çıkabilir. Gebelik sırasında yapılan invaziv işlemler (koryon villus örnekleme, amniyosentez, fetoskopi ve serklaj gibi) nadiren P-EMR'ye neden olabilir, ancak bu işlemler sırasında membranlara zarar verilmesi amniyotik sıvı sızıntısına neden olabilir (81).

3.12.6. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6), geni 7p21 kromozomuna haritalanmış olup, toplam 212 aminoasitten oluşur ve bu dizilimde 28 amino asitlik bir sinyal peptidi bulunur (82). B hücre farklılaşma faktörü olarak bilinen IL-6 sitokini, enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, hematopoez ve onkogenez gibi bir dizi biyolojik süreci etkileyen kritik bir sitokindir (Şekil 14) (83).

IL-6'nın üretimi, başlıca makrofajlar, koryon, desidual hücreler ve amniyon tarafından gerçekleştirilir. Enfeksiyonun başlangıç aşamasında lokal lezyonlarda IL-6 sentezi başlar ve kan dolaşımı yoluyla karaciğere taşınır. Karaciğerde CRP, serum amiloid A, fibrinojen, haptoglobin ve α 1-antikimotripsin gibi akut faz proteinlerinin hızlı bir şekilde üretilmesini tetikler (84). Bu mekanizma, enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına anında ve geçici olarak yanıt sağlar, böylece konak savunmasında önemli bir rol oynar. IL-6 ekspresyonu sıkı bir transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel kontrol altındadır. Ancak, bu denge bozulduğunda, sürekli ve düzensiz IL-6 sentezi kronik inflamasyon ve otoimmün hastalıklara yol açabilir (85).

Ayrıca, IL-6'nın anormal yüksek seviyeleri preterm doğum ve P-EMR hastalarında tespit edilmiştir. Bu hastalarda maternal serum, amniyotik sıvı ve vajinal sekresyonlarda IL-6 artışı gözlenmiştir (86). P-EMR vakalarında enfeksiyonun teşhisi için genellikle CRP, lökositoz, vücut sıcaklığı ve fetal kalp hızı gibi parametreler kullanılır. Ayrıca IL-6 gibi sitokinlerin rutin olarak kullanılan bu parametrelere ek olarak daha iyi sonuç veren bir parametre olup olmadığını belirlemek için daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. IL-6, subklinik koryoamniyonit tanısında mevcut inflamatuvar parametreleri destekleyebilir veya bunların yerini alabilir ve buna bağlı olarak fetüsün zamanında doğum kararının verilmesine yardımcı olabilir (87).

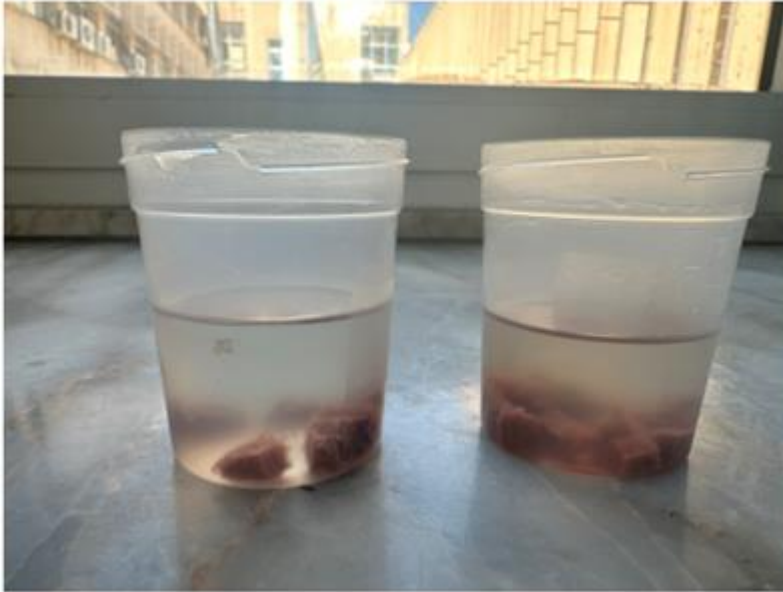


Şekil 14. IL-6' nın üç boyutlu yapısı (105).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Dizaynı ve Plasentaların Alınması

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 20.12.2023 tarih ve 7 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir (EK-1). Çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, yaşları 18-49 arasında olan ve herhangi bir sistemik rahatsızlığı veya sekonder hastalığı bulunmayan gebeler incelenmiştir. Hasta grupları, erken membran rüptürü tanısıyla yatarak doğum yapan 40 term gebe ve 40 preterm gebeden oluşmuştur. Kontrol grubunu ise sağlıklı gebelik tanısıyla yatarak doğum yapan 40 gebe oluşturmıştır. Her üç gruptan da plasenta doku örnekleri alınmıştır. (Şekil 15). Doğum sonrası plasenta dokuları alınacak olan hastalar çalışmaya dair bilgilendirilmiş ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır (EK-2). Her grup için hasta sayısı, Cohen kriterlerine göre tanımlanan etki büyüklüğüne göre G Power analizi (versiyon 3.1) ile hesaplanmıştır.



Şekil 15. Plasental dokuların histolojik takibe alınması

4.2. Plasentaların Dokuların Takibi

Doğum kliniğinden doğum sonrası alınan plasenta dokuları histolojik takibe uygun bir şekilde küçültüldü. Plasenta dokuları önce bir gün boyunca formalin

solüsyonunda tutuldu. Daha sonra bir gece akar suda bekletildi (Şekil 16). Dokulardan suyun uzaklaştırılması için plasenta dokuları yükselen etanol serisinden (%50, %70, %80, %90, %96 ve absolü etil alkol) geçirildi (Şekil 17). Alkolü uzaklaştırılması için ise dokular ksilen solüsyonunda 3 kere 30 dakika boyunca bekletildi. Daha sonra dokular 58°C’ deki eriyik parafin sıvısına alındı. Son aşamada dokular parafin bloklara gömülerek mikrotom (katalog no: Leica RM2265, Wetzlar, Germany) ile 4-6 µm kalınlığında kesitler alındı.



Şekil 16. Plasental dokuların çeşme suyunda takibi



Şekil 17. Alkol serileri

4.3. Hematoksilen-Eozin boyama

Plasenta dokularının parafin bloklarından elde edilen kesitler 50°C'ye ayarlanmış benmariye alındı. Kesitlerin üzerindeki dokuların lama yapışması ve fazla parafin erimesi için kesitler 60°C etüvde 1 gece bırakıldı. Kesitler etüvden çıkarılarak oda sıcaklığına bırakıldı ve soğuması beklenildi. Kesitlerdeki parafin artıklarını gidermek için kesitler 3 kere 15 dakika boyunca yenilenen ksilen solüyonlarında bekletildi (Şekil 18). Fazla parafin eridikten sonra kesitler azalan etanol serisinden (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10 dakika bekletildi ve distile suda fazla alkol temizlendi. Kesitlere önce 8 dakika boyunca harris hematoksilen boyası uygulandı. Fazla boyamayı temizlemek için kesitler çeşme suyunun altında 5 dakika bekletildi. Daha sonra temizlenen kesitler 6 dakika boyunca alkolik (%5) eozinden bekletildi. Boya aşaması bittikten sonra ise kesitler hızlı bir şekilde yükselen etanol serisinde hızlıca daldırma şeklinde işlem uygulandı. Kesitlerdeki dokunun berrak ve temiz görünmesi için kesitler ksilen solüsyonlarında 3x15 dakika boyunca bekletildi. Kesitlerin üzerine kapatma mediumu eklenerek üzeri lam ile kapatıldı ve incelenmek üzere saklandı.



Şekil 18. Plasental kesitlerin Hematoksilen-Eozin boyaması

4.4.İmmunohistokimyasal Boyama

Plasenta dokularının parafin bloklarından kesitler alınarak 50°C'ye ayarlanmış benmariye alındı. Kesitlerin üzerindeki dokuların lama yapışması ve fazla parafin erimesi için alınan kesitler 60°C etüvde 1 gece bırakıldı. Kesitler etüvden çıkarılarak oda sıcaklığına bırakıldı ve soğuması beklenildi. Kesitlerdeki parafin artıklarını gidermek için kesitler 3 kere 15 dakika boyunca yenilenen ksilen solüsyonlarında bekletildi. Fazla parafin eridikten sonra kesitler azalan etanol serisinde (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10 dakika bekletildi ve distile suda fazla alkol temizlendi. İmmünohistokimyasal boyama için kesitler önce fosfat tampon solüsyonu (PBS) içinde 3x5 dakika boyunca yıkanarak temizlendi. Formalin bazlı histolojik takipten

kaynaklanan glikozit bağları proteinlerin epitoplarını kapattığından kesitler önce etil diamin tetraasetik asit (EDTA) solüsyonunda antijen maskelenmesi kaldırıldı. Bu işlem EDTA solüsyonuna (pH:8.0, katalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) alınan kesitlere 700W gücünde bir mikrodalgada 15 dakika boyunca uygulandı. Kesitler soğuması için oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. EDTA solüsyonunu uzaklaştırmak için kesitler tekrar PBS te yıkandı. Arka planda fazla boyaması engellemek için kesitlere hidrojen peroksit solüsyonu (katalog no: TA-015-HP, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) uygulandı ve bu işlem 20 dakika kadar sürdü. Hidrojen peroksit solüsyonunu uzaklaştırmak kesitler tekrar 3x5 dakika boyunca PBS'te yıkandı. Bloking solüsyonu (katalog no: TA-015-UB, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) ile kesitlerdeki nonspesifik boyama engellendi ve bu işlem 8 dakika sürdü. Primer antikor IL-6 (katalog no: sc-32296, Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany, dilüsyon oranı: 1/100), blokaj solüsyonu döküldükten hemen sonra PBS uygulanmadan dokuların üzerine aktarıldı ve kapalı bir kutuda kesitler bir gece +4°C'de overnight edildi. Ertesi gün kesitler tekrar oda sıcaklığına bırakıldı. Oda sıcaklığına erişen kesitler PBS ile 3 kere 5 dakika boyunca yıkandı. Kesitlere primer antikor ile etkileşmesi için biotinli sekonder antikor (katalog no:TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 14 dakika kadar beklenildi. Sekonder antikoru temizlemek için tekrar kesitler 3 kere 5 dakika boyunca PBS'te yıkandı. Biotin-streptavidin kompleksini oluşturmak için kesitlere streptavidin-peroksidaz (katalog no:TS-015-HR, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) enzimini içeren solüsyon damlatıldı ve 15 dakika bekletildi. Bu solüsyonu uzaklaştırmak için kesitler tekrar 3 kere 5 dakika boyunca PBS'te yıkandı. Primer antikor ekspresyonlarını görmek için kesitlerin üzerine Diaminobenzidine (DAB) (katalog no: TA-001-HCX, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatıldı. DAB solüsyonu taze hazırlandı ve bekletilmeden kesitlerin üzerine damlatıldı. Ekspresyon gösteren kesitler belirli bir süre sonra PBS solüsyonuna alınarak temizlendi. Bu işlem 3 kere 5 dakika boyunca yapıldı. Kesitlerdeki ekspresyon göstermeyen hücrelerin görünmesi için karşı boyama olarak Gill III hematoksilin boyaması kullanıldı. Kesitler PBS solüsyonunda yıkandıktan sonra hızlıca artan etanol serisinden geçirildi. Kesitlerin şeffaf ve berrak görünmesi için kesitlere 3 kere 5 dakika boyunca yenilenen ksilen solüsyonunda bırakıldı. Kesitler mikroskop altında incelenmek üzere kapatma mediumu ile

kapatıldı ve kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar Zeiss Imager A2 ışık mikroskobu ile analiz edildi ve görüntülendi.

4.5. Image J Analizi

IL-6 boyama yoğunluğu, Image J yazılımı (versiyon 1.53, <http://imagej.nih.gov/ij>) ile ölçüldü. Kantifikasyon, grup başına her preparattan on alanın analiz edilmesiyle kaydedildi. Örneklerde kahverengi renk, IL-6 antikorun pozitif ifadesini temsil ederken mavi renk, IL-6 antikorun negatif ifadesini temsil etti. Bir alandan gelen sinyal yoğunluğu (ekspresyon), IL-6 antikorun yoğunluğunun örnekteki tüm alanına bölünmesiyle hesaplandı. On alandan her örnek için boyama alanı/tüm alan değeri hesaplandı. Gruplar için medyan değer ölçüldü ve yarı kantitatif immünohistokimya skorlaması için analiz edildi. Kesitler Zeiss Imager A2 ışık mikroskobu ile görüntülendi. Tüm görüntüler ImageJ yazılımı kullanılarak işlendi ve ölçüldü.

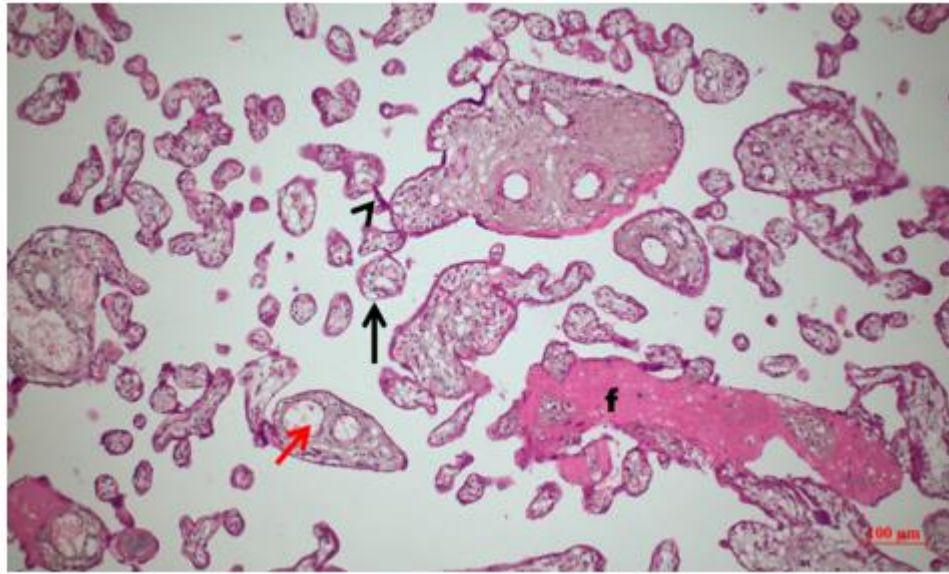
4.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi IBM SPSS 25.0 yazılımı (IBM, Armonk, New York, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Gruplardaki istatistiksel veri dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle veriler ortanca (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. İki'den fazla grup karşılaştırılması Kruskal Wallis testi, ikili grup karşılaştırmaları nonparametrik Dunn's test ile yapılmıştır. Anlamlılık p değerleri <0,05 için dikkate alındı.

5. BULGULAR

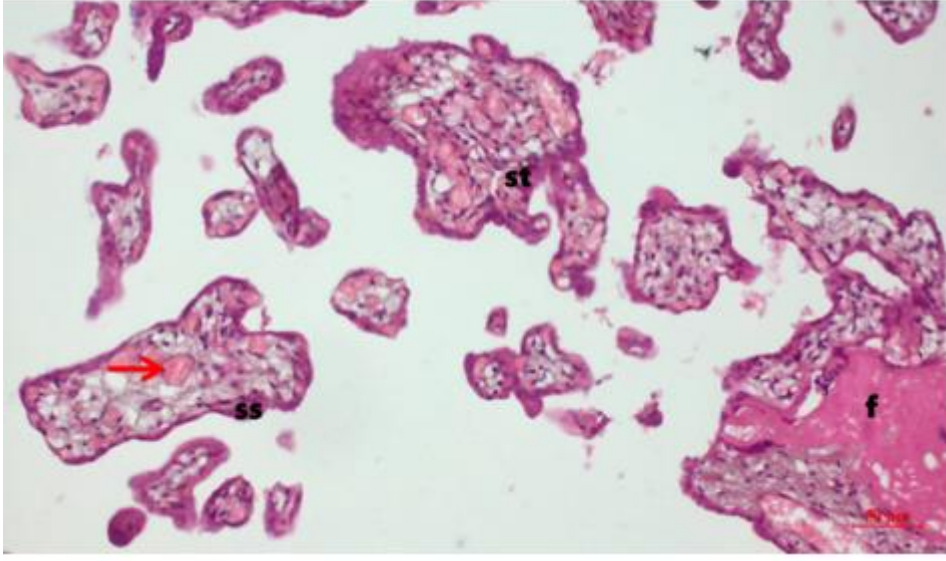
5.1.Histokimyasal Bulgular

Sağlıklı (kontrol) grubu hastalara ait plasental kesitler Şekil 19 ve Şekil 20’de gösterilmiştir. Kontrol grubu hematoksilen eozin boyama bulgularında, koryonik villusların normal yapıda olduğu izlendi. Sinsityotrofoblastlar, sitotrofoblastlar, koryonik kapillerler ve bağ dokusunun düzenli olduğu, sinsityal düğümlerin az olduğu gözlemlendi. Fibrinoid akümülyasyonun yoğun olmadığı izlendi.



Şekil 19. Kontrol grubuna ait plasental kesit.

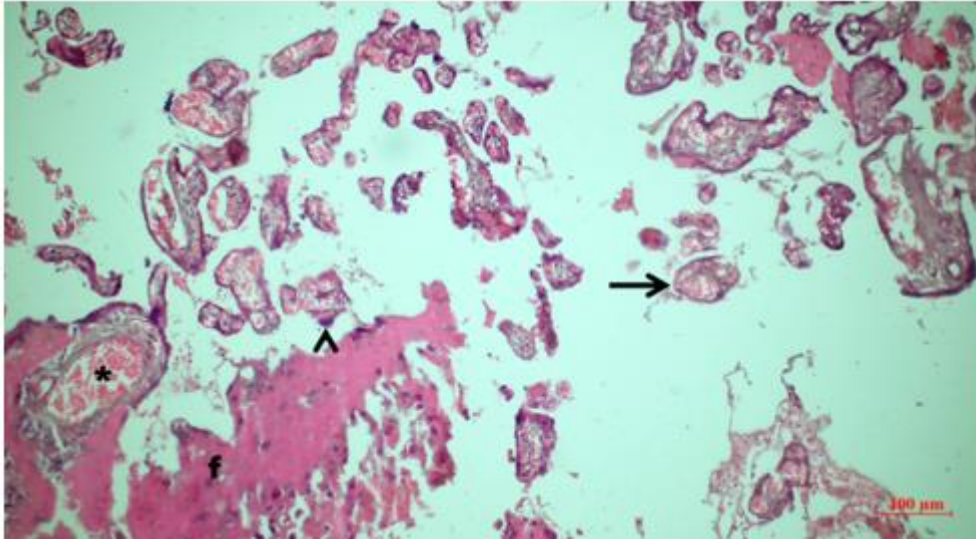
Siyah Ok: koryonik villus, f: fibrinoid, okbaşı: sinsityal düğüm, kırmızı ok: fetal kapiller, Hematoksilen-Eozin boyama, Bar: 100 µm, Büyütme: 10X



Şekil 20. Kontrol grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi

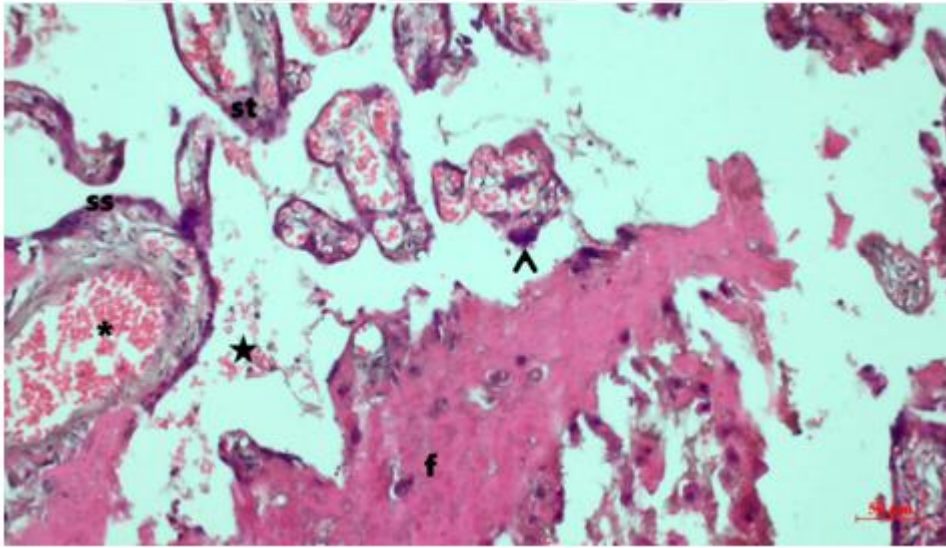
st: sitotrofoblast; ss: sinsityotrofoblast, f: fibrinoid, kırmızı ok: fetal kapiller, Hematoksilen-Eozin boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

Preterm EMR grubu hastalara ait plasental kesitler Şekil 21 ve Şekil 22’de gösterilmiştir. Hematoksilen-Eozin boyama bulgularında, yüzen koryonik villuslarda histolojik görünümün bozulduğu izlendi. Villusların damarlarında genişlemeler ve konjesyon izlendi. Villusların arasında kanama alanları izlendi. Villuslarda ödem oluşumu ve fibrinoid birikimi görüldü. Sinsityotrofoblastlar ve sitotrofoblastlarda piknotik görünüm ve interstisyel alanda immün hücreler görüldü.



Şekil 21. Preterm EMR grubuna ait plasental kesit.

Ok: koryonik villus, f: fibrinoid, okbaşı: sinsitiyal düğüm, asterisk: konjesyon/dilatasyon, hematoksilin eozin boyama, Bar: 100 µm, Büyütme: 10X

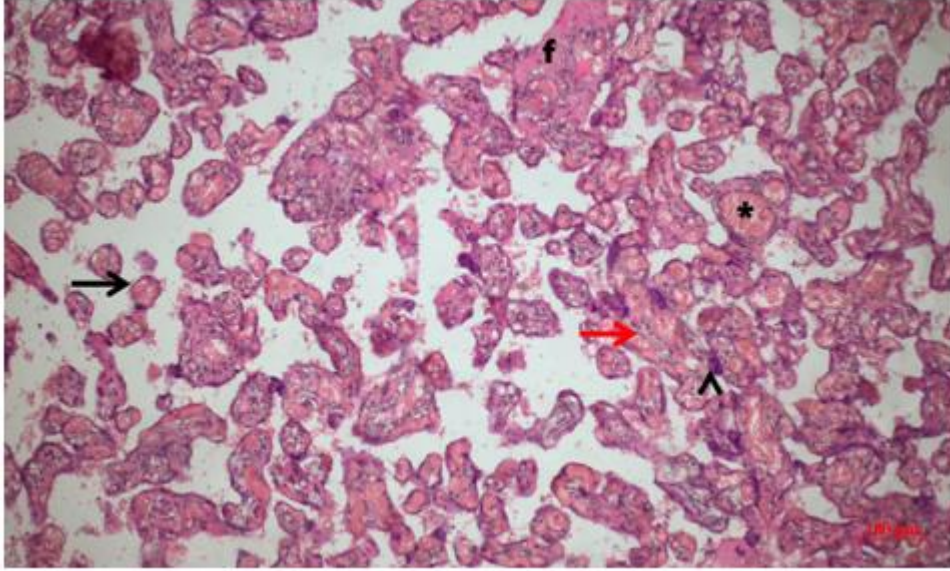


Şekil 22. Preterm EMR grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.

st: sitotrofoblast; ss: sinsityotrofoblast, yıldız: hemoraji, f: fibrinoid, okbaşı: sinsitiyal düğüm, asterisk: konjesyon/dilatasyon, Hematoksilin-Eozin boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

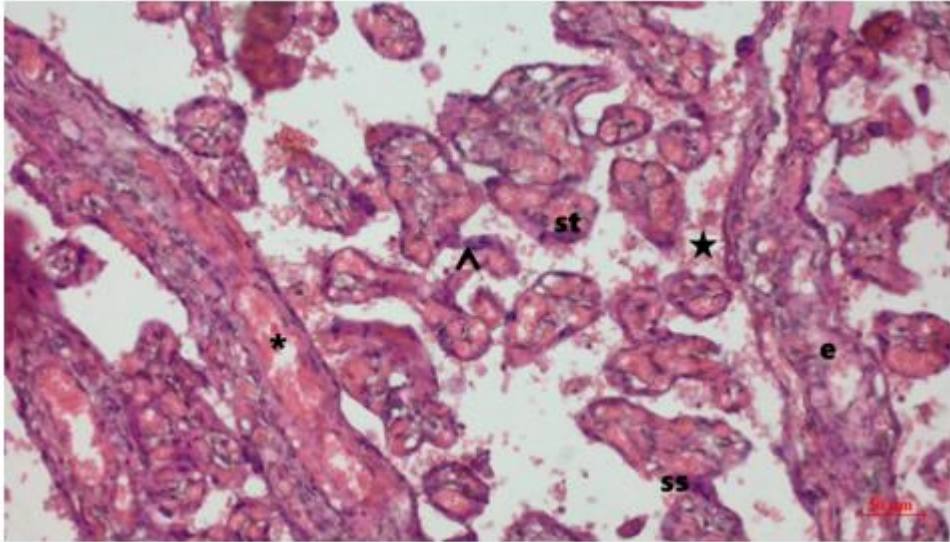
EMR grubu hastalara ait plasental kesitler Şekil 23 ve Şekil 24’de gösterilmiştir. EMR grubu Hematoksilin-Eozin boyama bulgularında, koryonik villuslarda dejenerasyon izlendi. Vasküler dilatasyon ve konjesyon ve intervillöz alanda yoğun hemoraji izlendi. Sinsityal düğüm, ödem ve fibrinoid akümülyasyonda artış izlendi.

Sinsityotrofoblastlar ve sitotrofoblastlarda piknotik görünüm ve interstisyel alanda immün hücreler görüldü.



Şekil 23. EMR grubuna ait plasental kesit.

Ok: koryonik villus, f: fibrinoid, okbaşı: sinsitiyal düğüm, asterisk: konjesyon/dilatasyon, Hematoksilen-Eozin boyama, Bar: 100 µm, Büyütme: 10X

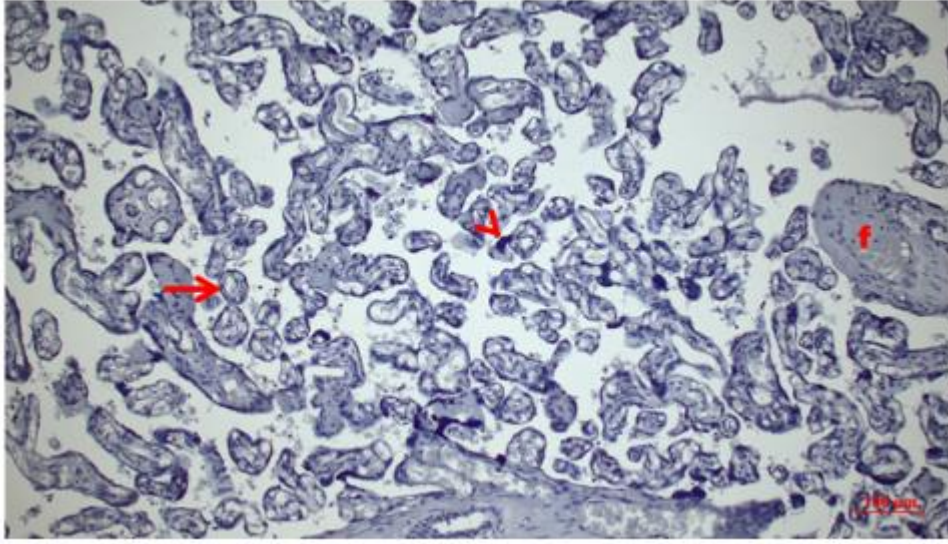


Şekil 24. EMR grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.

st: sitotrofoblast; ss: sinsityotrofoblast, yıldız: hemoraji, f: fibrinoid, okbaşı: sinsitiyal düğüm, asterisk: konjesyon/dilatasyon, e: ödem, Hematoksilen-Eozin boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

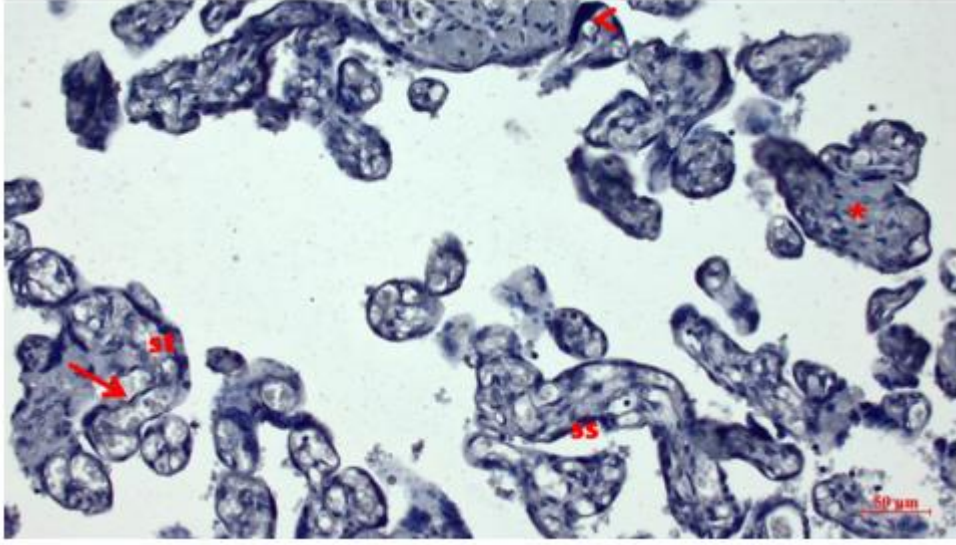
5.2.IL-6 İmmünohistokimyasal Bulgular

Kontrol grubuna ait plasentaların IL-6 boyaması Şekil 25 ve Şekil 26’da gösterilmiştir. Placenta bileşenleri genel olarak IL-6 ekspresyonu açısından negatif gözlemlendi. Trofoblastik tabakada, sinsityal düğümlerde, villöz stromada, vasküler endotelial hücrelerde ve fibronid akümülyasyonunda IL-6 immün aktivitesi izlenmedi.



Şekil 25. Kontrol grubuna ait plasental kesit.

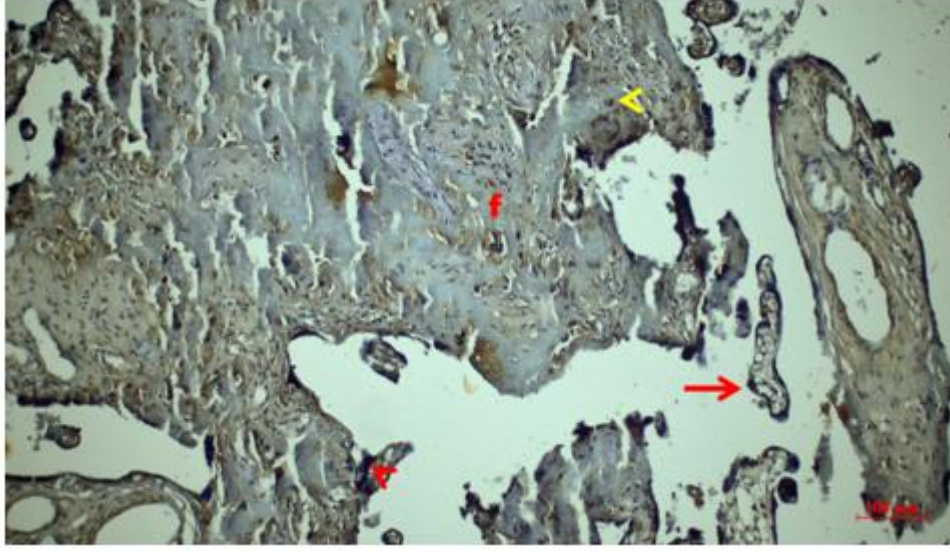
Ok: koryonik villus, f: fibrinoid, okbaşı: sinsityal düğüm, IL-6 immün boyama, Bar: 100 µm, Büyütme: 10X



Şekil 26. Kontrol grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.

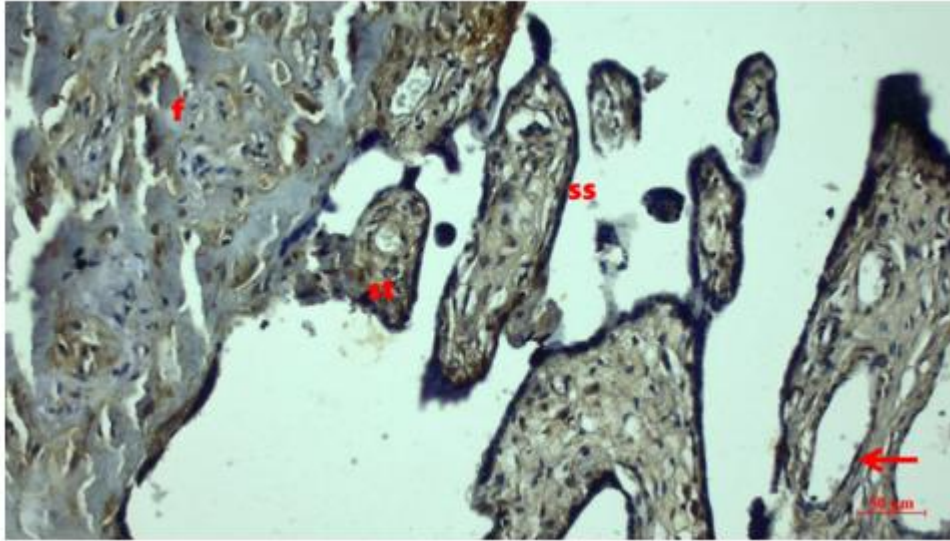
st: sitotrofoblast; ss: sinsityotrofoblast, okbaşı: sinsityal düğüm, kırmızı ok: endotel hücresi, asteriks: villöz stroması, IL-6 immün boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

Preterm EMR grubuna ait plasentaların IL-6 boyaması Şekil 27 ve Şekil 28’da gösterilmiştir. ERM grubuna benzer şekilde plasenta dokusunda IL-6 ekspresyonunda artış gözlemlendi. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinde ve fibronid birikimi olan bölgelerde IL-6 ekspresyonu pozitif olarak kaydedildi. Villusların bağ doku hücrelerinde ve damar endotelinde IL-6 ekspresyonu genelde negatifti. İntervillöz alandaki immün hücrelerinde ve Hoffbauer hücrelerinde de yoğun IL-6 ekspresyonu izlendi.



Şekil 27. Preterm EMR grubuna ait plasental kesit.

Kırmızı Ok: koryonik villus, f: fibrinoid, kırmızı okbaşı: sinsitiyal düğüm, sarı ok başı: Hoffbauer hücresi, IL-6 immün boyama, Bar: 100 µm, Büyütme: 10X

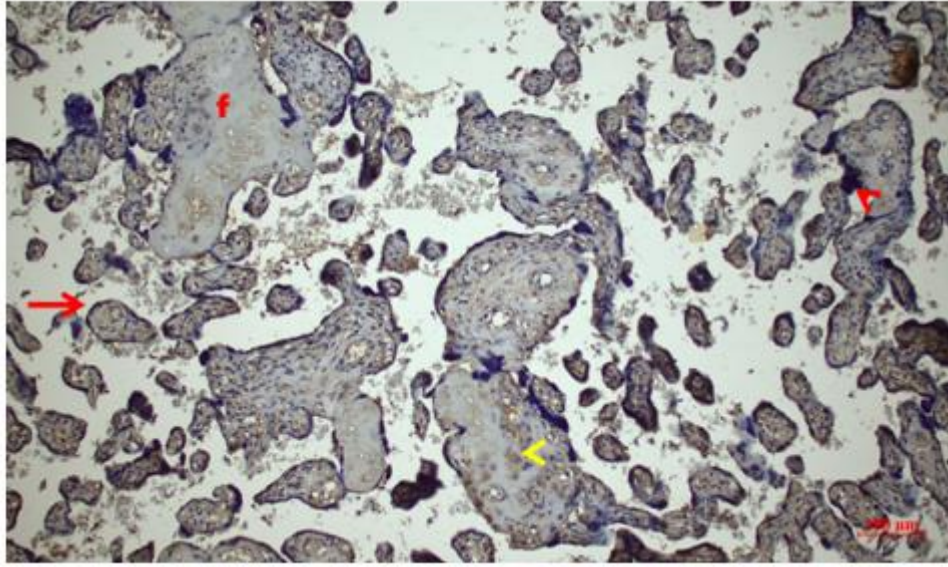


Şekil 28. Preterm EMR grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.

st: sitotrofoblast; ss: sinsityotrofoblast, f: fibrinoid, kırmızı ok: endotel hücresi, IL-6 immün boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

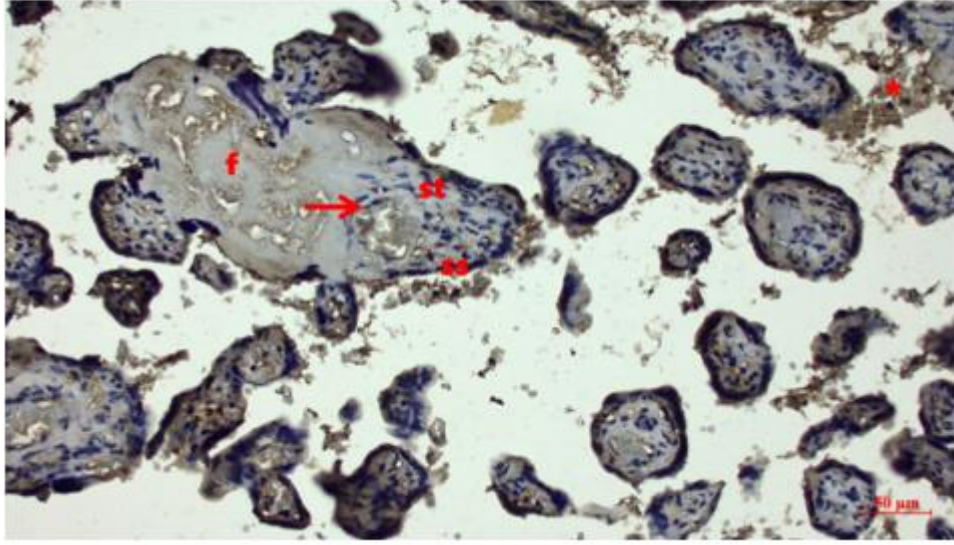
EMR grubuna ait plasentaların IL-6 boyaması Şekil 29 ve Şekil 30'da gösterilmiştir. Placenta bileşenlerinde genel olarak yoğun IL-6 ekspresyonu gözlemlendi. Trofoblastik

tabakada (sitotrofoblast ve sinsityotorofblast), sinsityal düğümlerde ve fibronid akümülyasyonunda yoğun IL-6 immün aktivitesi izlendi. Villöz stromal hücrelerde ve vasküler endotelyal hücrelerde genellikle negatif IL-6 ekspresyonu izlendi. İntervillöz alandaki immün hücrelerinde ve Hoffbauer hücrelerinde de yoğun IL-6 ekspresyonu izlendi.



Şekil 29. EMR grubuna ait plasental kesit.

Kırmızı Ok: koryonik villus, f: fibrinoid, kırmızı okbaşı: sinsityal düğüm, sarı ok başı: Hoffbauer hücresi, IL-6 immün boyama, Bar: 100 µm, Büyütme: 10X



Şekil 30. Kontrol grubuna ait plasental kesitin yakın çekimi.

st: sitotrofoblast; ss: sinsityotrofoblast, f: fibrinoid, asterisk: intervillöz alanda, kırmızı ok: endotel hücresi, IL-6 immün boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

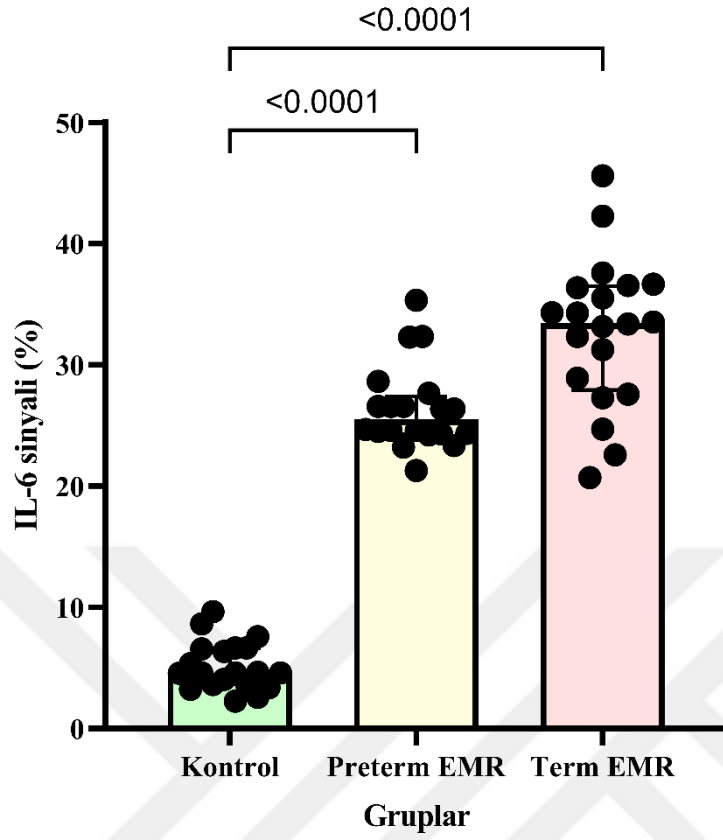
5.3.Yarı Niceliksel Ölçümler

IL-6 immün boyamanın yarı kantitatif ölçümü Tablo 1'de gösterilmiş ve ikili karşılaştırmalar Şekil 31'da anlamlı bir şekilde gösterilmiştir. IL-6 sinyali kontrol grubuna göre hem preterm EMR hem de term EMR grublarında anlamlı derecede yüksekti. Preterm EMR ve term EMR arasında IL-6 ekspresyonu açısından bir anlamlılık kaydedilmedi.

Tablo 1. Gruplardaki IL-6 sinyal yoğunluğu

Sinyal	Kontrol Median (Q1-Q3)	Preterm EMR Median (Q1-Q3)	Term EMR Median (Q1-Q3)	p değeri
IL-6	4,6 (3,7-6,6)	24 (23-27)	33 (28-36)	<0,0001*

* Kruskal Wallis, EMR: Erken Membrane Ruptürü



Şekil 31. Gruplar arası IL-6 ekspresyonunun yarı nicel karşılaştırılması (Dunn's test)

6. TARTIŞMA

P-EMR, gebeliklerde önemli bir obstetrik komplikasyondur ve tüm gebeliklerin yaklaşık %3'ünde görülür. Ayrıca, spontan preterm doğumların %40'ının nedeni olarak kabul edilir (88, 89). Preterm doğumlar, perinatal mortalitelerin %75'ini ve yenidoğan ölümlerinin %50'sini oluşturur. Bu durum, hayatta kalan yenidoğanların uzun vadede sağlık problemleri ile karşı karşıya kalma riskini artırır. Dolayısıyla, P-EMR ve preterm doğumlar hem annenin hem de yenidoğanın sağlığını etkileyen ciddi sonuçlar doğurabilir (90).

Bu veriler, P-EMR'nin ve preterm doğumların yönetiminin ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Özellikle risk faktörlerinin farkında olmak, erken tanı ve tedavi stratejileri geliştirmek, bu komplikasyonların olumsuz etkilerini azaltmada kritik rol oynar. P-EMR tespitinde kesin bir yöntem yoktur. P-EMR'nin doğru tanısı ve uygun yönetimi önemli olduğu için, çeşitli testler ve yöntemler geliştirilmeye devam edilmektedir. P-EMR'nin patofizyolojisini anlamak, bu durumu öngörmek ve daha etkili teşhis yöntemleri geliştirmek için biyomoleküler belirteçler üzerine yapılan araştırmalar büyük önem taşımaktadır (91).

Amniyokoryonik membranlar, inflamatuvar sitokinlerin üretim bölgesi olarak önemli bir rol oynamaktadır ve bu sitokinler, fetomaternal arayüzde sistemik ve lokal değişikliklere yol açan inflamatuvar aracılar olarak görev yapabilir. İlginç bir şekilde, intrauterin enfeksiyon vakalarında, uterus boşluğunda üretilen bu sitokinler ilk olarak lokal bir inflamatuvar yanıt oluşturur. Daha sonra sitokinler annenin dolaşım sistemine geçer ve karaciğere ulaşarak hepatositlerden C-reaktif protein (CRP) salınımını ve kemik iliğinden lökosit üretimini indükler. Sitokinlerdeki artış, CRP ve toplam lökosit sayısındaki artıştan daha erken meydana gelir (92). IL-6, özellikle bilinen bir enfeksiyon ve iltihap belirtecidir. P-EMR tanısı alan hastaların maternal serum, amniyotik sıvı ve vajinal sekresyonlarında IL-6 düzeylerinin önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Maternal serumda IL-6 ölçülmesi, daha basit ve daha az invaziv bir yöntem olduğundan, P-EMR'li hastalarda asemptomatik intrauterin enfeksiyonların tespitinde yararlı olabilir (93). Murtha ve arkadaşları, klinik veya histolojik koryoamniyonitli P-EMR vakalarında anne serumunda IL-6 konsantrasyonlarının yükseldiğini bildirmiştir. Bu bulgular, IL-6 ölçümünün P-EMR

durumunda potansiyel bir erken enfeksiyon belirtici olarak kullanılabileceğini göstermektedir (94). Bu nedenlerle, IL-6'nın maternal serumda ölçülmesi, P-EMR ile ilişkili intrauterin enfeksiyonların erken tanısında önemlidir ve klinikte kullanımı değerlendirilebilir. Çalışmamızda; P-EMR ve kontrol grupları arasında plasenta doku örneklerinde IL-6 protein ekspresyonun bakıp P-EMR'nin erken teşhisinde IL-6'nın ekspresyonun etkisi olup olmadığı incelenmiştir Hematoksilen-eozin bulgularımıza göre, kontrol grubunda plasentanın normal gelişimini ve sağlıklı fonksiyonunu olduğu görülmektedir. Sinsityal düğümlerin az olması ve fibrinoid akümülyasyonunun düşük olması, plasentanın sağlıklı olmasına işaret etmektedir.

EMR ve P-EMR gruplarındaki plasentalarda görülen patolojik değişiklikler normal plasental yapının bozulduğunu göstermektedir. Koryonik villuslardaki dejenerasyon, vasküler dilatasyon ve konjesyon ile hemoraji, plasentanın normal fizyolojisini bozulduğunu ve fetal gelişim için uygun bir ortamın olmadığını işaret etmektedir. Sinsityal düğümlerdeki ödem ve fibrinoid akümülyasyondaki artış, plasentanın doku hasarı ve inflamasyon belirtilerini yansıtmaktadır. Piknotik görünümdeki hücreler ve interstisyel alandaki immün hücreler, plasentanın inflamasyon ve hücrel stres altında olduğuna dair kanıtlardır.

IL-6, inflamatuvar bir sitokin olarak bilinir ve birçok inflamatuvar durumun patogeneğinde rol oynar. Kontrol grubundaki immunohistokimyasal bulgularımıza göre, trofoblastik tabakada, sinsityal düğümlerde, villöz stromada, vasküler endotelial hücrelerde ve fibrinoid akümülyasyonunda IL-6 immün aktivitesi izlenmemiştir. Bu, kontrol grubundaki plasentaların inflamatuvar aktivite açısından düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Normal sağlıklı bir gebelikte IL-6'nın düşük seviyelerde olduğu düşünüldüğünde, kontrol grubundaki hastalara ait plasentalarımızın sağlıklı olduğunu, inflamatuvar süreçlerin olmadığını, plasentaların normal gelişim gösterdiğini ve inflamatuvar belirtilerin bulunmadığını düşündürmektedir.

EMR grubu IL-6 bulgularımızda, genel olarak plasenta bileşenlerinde yoğun bir IL-6 ekspresyonu gözlemlenmiştir. Trofoblastik hücrelerde, sinsityal düğümlerde, intervillöz alandaki immün hücrelerinde, Hoffbauer hücrelerinde ve fibrinoid akümülyasyonunda yoğun IL-6 immün aktivitesi plasentanın bu bölgelerindeki

hücrelerde ve dokularda inflamatuvar yanıtının geliştiğini ve IL-6 ekspresyonunun arttığını işaret etmektedir. EMR grubuna ait plasentaların IL-6 immün boyaması, plasentada genel olarak inflamatuvar bir durumun varlığını ve belirli bölgelerde yoğun bir IL-6 ekspresyonunu işaret etmektedir. Bu bulgular, erken membran rüptürü olan gebeliklerde plasentanın inflamatuvar aktivasyonunu ve bu durumun bebeğin sağlığı üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olabilir.

EMR bulgularımıza paralel olarak, P-EMR grubunda plasenta dokusunun enflamatuvar yanıtını gösteren önemli bulgular izlenmektedir. Sonuçlarımızda sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinde, fibronid akümülyasyonunda yoğun IL-6 immün aktivitesi gösterildiğini ortaya koymaktadır. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücreleri plasenta bariyerinin ana bileşenleridir ve bu hücrelerdeki IL-6 artışı plasental inflamasyonda lokalize bir immün yanıtın parçası olarak değerlendirilebilir. Villusların bağ doku hücrelerinde ve damar endotelinde IL-6 ekspresyonunun genelde negatif olması inflamasyonun plasentanın belirli bileşenlerinde yoğunlaştığını göstermektedir. EMR plasentalarında olduğu gibi, intervillöz alandaki immün hücreler ve Hoffbauer hücrelerindeki yoğun IL-6 ekspresyonu, bu hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu hücrelerdeki IL-6 artışı, inflamatuvar durumlara karşı plasenta tarafından güçlü bir immün yanıtın göstergesidir.

Gupta ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışması, Kuzey Hindistan'da üçüncü düzey bir hastanede 18 aylık bir süre boyunca yürütülmüştür. Çalışma, 28-37. gebelik haftaları arasında olan ve P-EMR yaşamış gebeler üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın amacı, P-EMR olan gebelerde ortalama askorbik asit (C vitamini) ve IL-6 düzeylerini incelemek olmuştur. Araştırmanın bulgularına göre, P-EMR grubunda ilk başvuru sırasında plazma IL-6 düzeyi ortalama 18.18 ± 5.94 pg/mL iken, doğum başlangıcında bu değer 34 ± 7.31 pg/mL'ye yükselmiştir. Kontrol grubunda ise, plazma IL-6 düzeyi başvuru sırasında ortalama 5.59 ± 4.36 pg/mL iken, doğum başlangıcında 7.36 ± 3.67 pg/mL'ye çıkmıştır.

Bu veri, P-EMR grubunda IL-6 düzeylerinin sadece başlangıçta değil, doğum öncesinde de belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Yazarlar bu durumda, C vitamini eksikliğinin, yüksek serum IL-6 seviyeleri ile

ilişkilendirildiğinde, üçüncü trimesterde P-EMR'ye duyarlılığı öngörebileceğini öne sürmüşlerdir. Yani yüksek IL-6 seviyeleri ve düşük askorbik asit seviyeleri olan gebelerin P-EMR riski altında olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışma, C vitamini ve IL-6 düzeylerinin izlenmesinin, erken doğum riskini taşıyan gebelerde önemli bir önlem olabileceğini göstermektedir (95).

Osanyin ve çalışma arkadaşları, 2016 yılında Güneybatı Nijerya, Lagos'ta yapılan bir prospektif kohort çalışmada, P-EMR olan kadınlarda maternal serum IL-6 seviyeleri ile P-EMR sonrası fetomaternal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmaya, 45 P-EMR vakası ve benzer yaş, parite ve gebelik haftasında olan 45 kontrol hastası dahil edilmiştir. Araştırmanın bulgularına göre, P-EMR olan kadınlarda ortalama serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. P-EMR grubunda ortalama 20.2 ± 11.0 pg/ml, kontrol grubunda 13.9 ± 5.8 pg/ml, $p < 0.001$). Ayrıca, IL-6 seviyeleri ≥ 14 pg/ml olanlarda fetomaternal sonuçlar daha kötü seyretmiştir. Sadece erken neonatal ölümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (96). Sonuç olarak, bu çalışma P-EMR olan kadınlarda yüksek serum IL-6 seviyelerinin daha kötü fetomaternal sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu tür biyomarkerlar, preterm doğum riski taşıyan kadınlar için önemli prognostik bilgiler sağlayabilir ve yönetim stratejilerinde yol gösterici olabilir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak IL-6 sinyali hem preterm EMR hem de term EMR grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür.

Sayed Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 24-34. gebelik haftasında prematür preterm membran rüptürü (P-EMR) olan 60 gebe üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın amacı, maternal serum IL-6'nın subklinik koryoamniyoniti saptama ve latent dönemi öngörme konusundaki klinik yararlılığını değerlendirmektir. Çalışmanın sonuçları, maternal serum IL-6'nın, histolojik koryoamniyonitin klinik semptomlarının başlamasından önce enfeksiyonu teşhis etmede etkili olabileceğini göstermiştir. Ancak, bu biyomarkerın latent dönem üzerinde bir etkisinin olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç, klinisyenlerin P-EMR yönetiminde maternal serum IL-6 seviyelerini enfeksiyonun erken teşhisi için kullanabileceğini, ancak doğum sürecindeki latent dönemi uzatmak için bu parametrenin kullanılabilir olmadığını ortaya koymaktadır (93).

Hacettepe Üniversitesinde gerçekleştirilen bir çalışmada, P-EMR'lü annelerin doğan bebeklerinin enfeksiyon tespiti için IL-6, prokalsitonin ve CRP kıyaslanmış ve IL-6'nın erken dönem enfeksiyonu tespit etmede en spesifik ve duyarlı belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada bulunan 74 yenidoğan, sepsis gelişen 32 yenidoğan ve sepsis gelişmeyen 42 yenidoğan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu vakalarda doğumdan sonraki 1. ve 3. gününde CRP, IL-6, prokalsitonin düzeyleri ve tam kan sayımı ile lökosit oranları gözlemlenmiştir. Yenidoğanların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve EMR sürelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak, 1. gün CRP değerleri ile 3. gün prokalsitonin ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmuş, fakat 3. gün CRP değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. CRP, prokalsitonin ve IL-6'nın erken dönem enfeksiyonu tespit etmedeki duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) değerleri karşılaştırıldığında, IL-6'nın %93 duyarlılık ve %96,7 özgüllük ile en anlamlı belirteç olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, IL-6'nın yenidoğanlarda erken enfeksiyon tespiti için oldukça etkili bir biyomarker olduğunu göstermektedir (102).

Yapılan bir diğer çalışmada, transabdominal amniyosentez sonrası 72 saat içinde doğum eylemi gerçekleşen 21-35 haftalık gebelik süresine sahip 99 gebenin retrospektif analizinde, amniotik sıvı IL-6 ve maternal serum CRP değerlerinin intraamniyotik enfeksiyonu belirlemede matriks metalloproteinaz-9 kadar etkili olmadığı belirlenmiştir. Ancak enterasan bir şekilde, doğum eyleminden 72 saat önce artan CRP düzeyinin histolojik koryoamniyonit ve intraamniyotik enfeksiyonun erken bir belirteci olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışma, gebelerde intraamniyotik enfeksiyonun erken dönemde tespit edilebilmesi için farklı biyomarkerlerin etkinliğini karşılaştırmıştır. Elde edilen sonuçlar, amniotik sıvı IL-6 ve maternal serum CRP değerlerinin matriks metalloproteinaz-9 kadar duyarlı olmadığını ancak CRP yükselmesinin erken bir uyarıcı olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, gebelikte enfeksiyonların erken tespiti ve yönetimi açısından önemli niteliktedir (103).

Yine bir başka çalışmada polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak kordon kanında Ureaplasma urealyticum bulunan preterm bebeklerde, maternal P-EMR oranı ve kordon kanındaki IL-6 düzeylerinin, Ureaplasma urealyticum tespit edilmeyen bebeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuş. Bu durum, Ureaplasma

urealyticum enfeksiyonunun maternal P-EMR ve inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceğini gösterebilir. IL-6, inflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar ve yüksek seviyeleri enfeksiyon veya inflamasyona yanıt olarak görülebilir. Ureaplasma urealyticum, prematüre doğumlarla ilişkili olduğu bilinen bir bakteridir ve bu bulgu, enfeksiyonun prematüre doğum riskini arttırabileceği fikrini destekler niteliktedir (104).

Korioamnionit, P-EMR'nin önde gelen nedenlerinden biridir ve plasentanın enfeksiyona verdiği immün yanıt ile ilişkilidir. Bu durum, plasentanın hem fetal-maternal (koriodesidual) hem de fetal (korioamniotik membran, amniotik sıvı) tarafında görülen bir enflamasyonu ifade eder (97). Korioamnionit genellikle polimikrobiyal bakterilerin (98) amniotik membranların rüptürü sonrası içeri girerek enfeksiyona yol açmasıyla ortaya çıkar. Membranlar intakt ise, alt genital traktusta bulunan Üreoplasma veya Mycoplasma türlerinin asendan yayılımı (99) veya Listeria gibi mikroorganizmaların nadiren hematolojik yayılımı ile enfeksiyon gelişebilir (100). Maternal inflamatuvar yanıt, klinik ve histolojik olarak ve fetal inflamatuvar yanıt histolojik ve sitokin düzeyinde tanımlanır. Klinik olarak, korioamnionitin maternal inflamasyon bulguları, maternal ateşe eşlik eden en az bir belirti (örneğin maternal lökositoz, maternal veya fetal taşikardi, uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı) ile karakterize edilir. Tanısal değerlendirmede, amniotik sıvıda beyaz kan hücresi, glukoz ve IL-6 konsantrasyonları düşük sensivite ve spesifitesi gösterirken, matriks metalloproteinazlar daha iyi gösterge olabilmektedir. Maternal CRP düzeyleri intraamniotik enfeksiyon ile koreledir ancak spesifitesi düşüktür. Korioamnionit tanısında altın standart, amniyon sıvısının kültürüdür, fakat sonuçların geç çıkması nedeniyle pratikte sık kullanılmamaktadır (101).

7. SONUÇ

Hematoksilen-eozin ve immunohistokimyasal bulgularımıza göre, kontrol grubundaki plasentaların normal gelişimini sürdürdüğü ve sağlıklı fonksiyon gösterdiği belirlenmiştir. Buna karşılık, EMR ve preterm EMR gruplarındaki plasentalarda gözlemlenen patolojik değişiklikler, normal plasental yapının bozulduğunu ve fetal gelişim için elverişsiz bir ortam oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Kontrol grubundaki IL-6 immünohistokimyasal bulguları, plasentaların düşük inflamatuvar aktivite gösterdiğini ve sağlıklı bir gebelikte uyumlu olduğunu göstermektedir. EMR grubundaki plasentalarda yoğun IL-6 ekspresyonu, inflamatuvar yanıtının geliştiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, EMR'li gebeliklerde plasental inflamasyonun belirgin olduğunu ve bunun fetus üzerinde potansiyel olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Preterm EMR grubunda da benzer şekilde, plasenta dokusunda inflamatuvar yanıtı gösteren önemli bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlar, erken membran rüptürü ve preterm doğum vakalarında plasentanın inflamatuvar yanıtının önemini vurgulamakta ve bu durumların fetal gelişim üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Gregg AR. Introduction to premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1992; 19:(2):241-244.
2. Andersen HF, Hopkins MK, Hayashi RH: Premature rupture of the membranes. *Sciarra Gynecology an Obstetrics.* 1989; 2:47-50.
3. Cox SM, Willow ML, Levono KJ. The naturel history of preterm ruptured membranes: What to expect of expectant menagement. *Obstet Gynecol.* 1988; 71:558-62.
4. Ohlsson A, Wang E. An analysis of antenatal tests to detect infection in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162:809-14.
5. Gökmen O, Işık AZ. Preterm EMR. *Yeni Tıp Dergisi.* 1992; 9:57- 60.
6. Kappy KA, Cetrulo CL, Knuppel RA, et al: Premature rupture of the membranes; a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 134:655-9.
7. Medina TM, Hill DA. Preterm Premature Rupture of membranes: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006; 73:659-64.
8. French JI, McGregor JA. The pathobiology of prematüre rupture of membranes. *Semin Perinatol.* 1996; 20:344-68.
9. Lavery JP, Miller CE, Knight RD. The effect of labor on the rheologic response of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol.* 1982; 60:87-92.
10. McGregor JA, French JI. Evidence-based prevention of preterm birth and rupture of membranes: infection and inflammation. *J SOGC.* 1997; 19:835-52.
11. Nororiha IL, Niemir Z, Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10:775-786.
12. Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4 Suppl): S6.e1, S6-8.
13. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetes Reviews.* 1996; 4: 70–89.
14. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta.* New York, NY: Springer; 2000;499-529.
15. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology.* 1996;4(70-89)
16. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(4):343-356.
17. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, eds. *Williams Obstetrics.* 19th edn. Norwalk, CT: Appleton Lange; 1994: 297-361.
18. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):1-22.
19. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008.

20. Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, Schlenker T, Hamilton F, Meldrum DR. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril*. 1999;72(4):604-609.
21. Baergen RN. *Manual of Pathology of the Human Placenta*. New York, NY: Springer; 2011.
22. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the human placenta*. New York, NY: Springer; 2022; 156.
23. Rizzo DC. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. 4th ed. Florence, AL: Cengage Learning; 2015
24. Balaban B, Sakkas D, Gardner DK. Laboratory procedures for human in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2014; 32(4): 272-282.
25. Kaplan CG. *Color Atlas of Gross Placental Pathology*. New York, NY: Springer; 2007; 14(2): 189.
26. Spencer TE, Bazer FW. Trophoblast biology: Forum introduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004; 2:45.
27. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol*. 2008; 61(12):1296-1302.
28. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Early development of the human placenta in *Pathology of the human placenta*. 2012; 41-53.
29. Baergen RN. *Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta*. New York. 2005; 69-72.
30. Embryonic Development. <https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/28-2-embryonic-development/> Erişim Tarihi:24.04.2024
31. Baergen RN. *Manual of Pathology of the Human Placenta*. New York, NY: Springer; 2005
32. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the Human Placenta*. New York, NY: Springer. 2000
33. Stauber M, Weyerstahl T, Beham A. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2001;2.
34. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal Platelets—Friend or Foe of the Human Placenta? *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5639
35. Carter AM. Regulation of maternal placental blood flow: A review. *Placenta*. 1999; 20: 271-291.
36. Duncan SL, Lewis BV. Maternal placental and myometrial blood flow in the pregnant rabbit. *J Physiol*. 1969;202(2):471-481.
37. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Elsevier Health Sciences; 2018.
38. Lu G, Yi J, Gubas A, Wang YT, Wu Y, Ren Y, Wu M, Shi Y, Ouyang C, Tan HWS, Wang T, Wang L, Yang ND, Deng S, Xia D, Chen RH, Tooze SA, Shen HM. Suppression of autophagy during mitosis via CUL4-RING ubiquitin ligases-mediated WIPI2 polyubiquitination and proteasomal degradation. *Autophagy*. 2019;15(11):1917-1934.

39. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol.* 2003;162(1):115-25.
40. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1-7.
41. Hassa O, Aşti R. *Embriyoloji*. 3rd ed. Ankara: Yorum Basın Yayıncılık; 1997; 71-93.
42. Karaa EK. *Plasenta Patolojik İnceleme İçin El Kitabı*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2012.
43. Otake Y, Kanazawa H, Takahashi H, Matsubara S, Sugimoto H. Magnetic resonance imaging of the human placental cotyledon: Proposal of a novel cotyledon appearance score. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;232:82-86.
44. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer; 2022;45-50.
45. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140066.
46. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol.* 1999;474:259-275.
47. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer; 2020;387.
48. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the Human Placenta*. New York: Springer; 2000;499-529.
49. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):35-43.
50. Castellucci M, Kosanke G, Verdenelli F, Huppertz B, Kaufmann P. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum Reprod Update.* 2000;6(5):485-494.
51. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufmann P. Classification of human placental stem villi: review of structural and functional aspects. *Microsc Res Tech.* 1997;38(1-2):29-41.
52. Graf R, Matejevic D, Schuppan D, Neudeck H, Shakibaei M, Vetter K. Molecular anatomy of the perivascular sheath in human placental stem villi: the contractile apparatus and its association to the extracellular matrix. *Cell Tissue Res.* 1997;290(3):601-7.
53. Feneley MR, Burton GJ. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques. *Placenta.* 1991;12(2):131-42.
54. Hart S. The Drama of Cellular Death. *BioScience.* 1994;44(7):451-455.
55. Mills SE. *Histology for Pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007;40-75

56. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):75-87.
57. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
58. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019.
59. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta.* Springer-Verlag. 1995;268–270.
60. Bourne G. The Fœtal Membranes. *Postgrad Med J.* 1962;38(438):193-201.
61. Scott GBD. *Functional Histology- a Text and Colour Atlas.* 1988;64.
62. Baergen RN. Benirschke El Kitabı ve Kaufmann'ın İnsan Plasentası Patolojisi. New York: Springer; 2005.
63. Gabbe SG. *Normal and problem pregnancies.* Third edition. Nashville: Churchill Livingstone; 1996:743-820
64. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32:411.
65. Nunes V, Cross J, Speich JE, Morgan DR, Strauss JF 3rd, Ramus RM. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):387.
66. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46
67. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338(10):663.
68. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. 1985.
69. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;7(5):728-735.
70. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338(10):663.
71. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics.* 24th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.
72. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. *Placenta.* 2016;42:59-73.
73. Strauss JF 3rd. Extracellular matrix dynamics and fetal membrane rupture. *Reprod Sci.* 2013;20(2):140-153.
74. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):409-412.
75. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):412-419.

76. McGregor JA, French JI, Richter R, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(5 Pt 1):1465-1473.
77. Edwards JM, Watson N, Focht C, et al. Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2019;2019:5430493.
78. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1509–1519.
79. Gauthier DW, Meyer WJ. Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4):1092-1095.
80. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):976-981.
81. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1(1):11-22.
82. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):162-165.
83. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in Biology and Medicine. 1993;5(2):1–78.
84. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265(3):621-636.
85. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(8):21-36.
86. Holst RM, Laurini R, Jacobsson B, et al. Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: relationship to histological chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20(12):885-893.
87. Gulati S, Agrawal S, Raghunandan C, et al. Maternal serum interleukin-6 and its association with clinicopathological infectious morbidity in preterm premature rupture of membranes: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1428-1432.
88. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32:411.
89. Nunes V, Cross J, Speich JE, Morgan DR, Strauss JF 3rd, Ramus RM. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):387.
90. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e37-e46.
91. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):621-636.

92. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):621-636.
93. Sayed Ahmed WA, Ahmed MR, Mohamed ML, Hamdy MA, Kamel Z, Elnahas KM. Maternal serum interleukin-6 in the management of patients with preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(19):601-636.
94. A Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert WNP. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;265(3):621-636.
95. Gupta S, Gaikwad HS, Nath B, Batra A. Can vitamin C and interleukin 6 levels predict preterm premature rupture of membranes: evaluating possibilities in North Indian population. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(4):621-636.
96. Osanyin GE, Adegbola O. Maternal Serum Interleukin 6 Levels And Fetomaternal Outcomes In Women With Preterm Premature Rupture Of Membranes In Lagos, South-Western Nigeria. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;26(3):1-18.
97. Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:301–306.
98. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37:339-354.
99. Eschenbach DA. *Ureoplasma urealyticum* and premature birth. *Clin Infect Dis*. 1993;17:100-6.
100. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:1317.
101. Fishman SG, Gelber SE. Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;17:46-50.
102. Canpolat FE, Yiğit S, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. Procalcitonin versus CRP as an early indicator of fetal infection in preterm premature rupture of membranes. *Turk J Pediatr*. 2011;53:180-186.
103. Oh KJ, Park KH, Kim SN, Jeong EH, Lee SY, Yoon HY. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta. *Placenta*. 2011;32:732-736.
104. Hassanein SM, El-Farrash RA, Hafez HM, Hassanin OM, Abd El Rahman NA. Cord blood interleukin-6 and neonatal morbidities among preterm infants with PCR-positive *Ureaplasma urealyticum*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2106-2110.
105. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. *Crit Care Med*. 2005;33(6):463-465.
106. Strauss JF. Extracellular Matrix Dynamics and Fetal Membrane Rupture. *Reproductive Sciences*. 2013;20(2):140-153.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	SEVAL	Soyadı	ÖZMEN ÜLÜK
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-posta			

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	YÖKDİL	IEL TS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE

10. EKLER

10.1. Ek 1 – Etik Kurul

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES				
KARAR				
Prof. Dr. Murat AKKUŞ, Yüksek Lisans Öğrencisi Seval ÖZMEN ÜLÜK, Prof. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Dr. Öğretim Üyesi Fırat AŞIR isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Erken membran rüptürü olan term ve preterm plasentalarda IL-6 ekspresyonunun incelenmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.				
Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.				
DECISION				
The project titled as "Investigation of IL-6 expression in term and preterm placantas with early membrane rupture" planned by Murat AKKUŞ, Seval ÖZMEN ÜLÜK, Elif AĞAÇAYAK, Fırat AŞIR has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.				
Oturum No (Meeting number):		Tarih (Date): 20.12.2023		Saat (Hour): 10:00-12:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. İbrahim KAPLAN		
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS				
	ÖN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI
1	Prof. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya
2	Doç. Dr.	Fikret SALIK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon
3	Doç. Dr.	Mehmet TÖRE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
4	Doç. Dr.	Seyfettin ERDEM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göz Hastalıkları
5	Doç. Dr.	Muhammed Akif DENİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji
6	Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji
7	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji ve Genetik
8	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik
9	Dr. Öğretim Üyesi	Mehmet Fatih AKKOÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Plastik Cerrahi
10	Uzman Dr.	Abdullah ŞEN	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Acil Tıp
11	Dr. Öğretim Üyesi	Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN	Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Farmakoloji
12	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Rektörlük	Hukuk Müşavirliği

10.2. Ek-2 – Gönüllü Hasta Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU													
Sizi Prof. Dr. Murat AKKUŞ ve yardımcı araştırmacılar yüksek lisans öğrencisi Seval ÖZMEN ÜLÜK Dr. Öğr. Gör. Fırat Aşır ve Prof. Dr. Elif Ağaçayak tarafından yürütülen “Erken Membran Rüptürü Olan Term Ve Preterm Plasentalarda IL-6 Ekspresyonunun İncelenmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmada term ve preterm plasentalarda IL-6 ekspresyonunu araştırıyoruz. Araştırmaya sizin dışınızda 39 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Bu formu onaylamanız sonrası, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz saklı tutulacaktır; ancak verileriniz yayın amacıyla kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece izninize bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için “ortak katılımcı havuzuna” aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya daha sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya [] e-posta adresi ve [] numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz. Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu koşullarda “Erken Membran Rüptürü Olan Term Ve Preterm Plasentalarda IL-6 Ekspresyonunun İncelenmesi” adlı araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın benimle sözlü iletişime geçen sayın Yüksek Lisans Öğrencisi Seval ÖZMEN ÜLÜK’ün araştırmasına katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir. <table><thead><tr><th>Katılımcı</th><th>Görüşme tanığı</th></tr></thead><tbody><tr><td>Adı-soyadı :</td><td>Adı-soyadı :</td></tr><tr><td>Adres :</td><td>Adres :</td></tr><tr><td>Tel :</td><td>Tel :</td></tr><tr><td>İmza :</td><td>İmza :</td></tr><tr><td>Tarih :</td><td>Tarih :</td></tr></tbody></table> Katılımcı ile görüşen hekim Adı-soyadı : Prof. Dr. Elif Ağaçayak Adres : Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Tel : [] İmza : Tarih :		Katılımcı	Görüşme tanığı	Adı-soyadı :	Adı-soyadı :	Adres :	Adres :	Tel :	Tel :	İmza :	İmza :	Tarih :	Tarih :
Katılımcı	Görüşme tanığı												
Adı-soyadı :	Adı-soyadı :												
Adres :	Adres :												
Tel :	Tel :												
İmza :	İmza :												
Tarih :	Tarih :												

:

11. ORJİNALLIK RAPORU

58 AM

Turnitin - Orijinallik Raporu - seval

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 27-Haz-2024 09:40 +03

NUMARA: 2373115058

Kelime Sayısı: 11374

Gönderildi: 7

Seval ÖZMEN ÜLÜK tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%11	İnternet Sources: %10 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevler: %1

4% match (14-Eki-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111177/yokAcikBilim_10200628.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111177/yokAcikBilim_10200628.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111177/yokAcikBilim_10200628.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

1% match (12-Eki-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/355194/yokAcikBilim_10000685.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/355194/yokAcikBilim_10000685.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/355194/yokAcikBilim_10000685.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

1% match (14-Eki-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111242/yokAcikBilim_10197357.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111242/yokAcikBilim_10197357.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111242/yokAcikBilim_10197357.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)

[http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6649/GESTASYONEL%20D%20c4%b0ABET%20OLAN%20VE%20OLMA%20KURUMU%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6649/GESTASYONEL%20D%20c4%b0ABET%20OLAN%20VE%20OLMA%20KURUMU%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

[isAllowed=y&sequence=1](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6649/GESTASYONEL%20D%20c4%b0ABET%20OLAN%20VE%20OLMA%20KURUMU%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)

[http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6647/S%20c4%b0GARA%20c4%b0c3%87EN%20VE%20c4%b0MOES%20c4%b0N%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6647/S%20c4%b0GARA%20c4%b0c3%87EN%20VE%20c4%b0MOES%20c4%b0N%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

[isAllowed=y&sequence=1](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6647/S%20c4%b0GARA%20c4%b0c3%87EN%20VE%20c4%b0MOES%20c4%b0N%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)

[http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/681/Dr.Dilek%20YAVUZ%20-%20Uzmanl%20c4%b1k%20Tezi.doc?](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/681/Dr.Dilek%20YAVUZ%20-%20Uzmanl%20c4%b1k%20Tezi.doc?isAllowed=y&sequence=1)

[isAllowed=y&sequence=1](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/681/Dr.Dilek%20YAVUZ%20-%20Uzmanl%20c4%b1k%20Tezi.doc?isAllowed=y&sequence=1)

< 1% match (24-Eyl-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/432797/yokAcikBilim_10020076.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/432797/yokAcikBilim_10020076.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/432797/yokAcikBilim_10020076.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

< 1% match (24-Şub-2023 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/258033/yokAcikBilim_10260114.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/258033/yokAcikBilim_10260114.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/258033/yokAcikBilim_10260114.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

< 1% match (05-Eki-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/291925/yokAcikBilim_354360.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/291925/yokAcikBilim_354360.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/291925/yokAcikBilim_354360.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

< 1% match (12-Eki-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/350646/yokAcikBilim_10172853.pdf?](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/350646/yokAcikBilim_10172853.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

[isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/350646/yokAcikBilim_10172853.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

< 1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)

[http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6994/%c4%b0NTRAUTER%c4%b0N%20GEL%c4%b0c5%9eME%20KURUMU%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?](http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6994/%c4%b0NTRAUTER%c4%b0N%20GEL%c4%b0c5%9eME%20KURUMU%20PROTE%20KURUMU%20EXPRESYONLARININ.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

SEVAL ÖZMEN ÜLÜK	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	Y. LİSANS	DIYARBAKIR – 2024
-------------------------	---	------------------	--------------------------