



**TC.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**SAĞLIKLI, PREEKLAMPSİ VE HELLP VAKALARINDA
PLASENTAL SİNSİTYAL DÜĞÜMLERİN HİSTOLOJİK
YÖNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR.DİLEK YAVUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. YUSUF NERGİZ**

DİYARBAKIR 2013



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI PREEKLAMPSİ VE HELLP VAKALARINDA
PLASENTAL SİNSİTYAL DÜĞÜMLERİN HİSTOLOJİK
YÖNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.DİLEK YAVUZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR 2013

**Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü
tarafından desteklenmiştir (proje no:12-TF-78)**

TEŐEKKÖR

Tezimin planlanması ve sonuçların değeriendirilmesinde katkısı olan danışman hocam Prof.Dr. Yusuf NERGİZ ‘e başta olmak üzere,

Çalışmalarında bilgi birikimlerini ve de deneyimlerini paylaşan Prof. Dr. Murat AKKUŐ’a, Prof. Dr. Engin DEVECİ’ ye, Doç.Dr. Ayfer AKTAŐ’a, Doç. Dr. Sevda SÖKER’ e ve Uz. Dr. Selçuk TUNİK’ e,

Elektron mikroskop görüntülerini almamızı sağlayan Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embiryoloji A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL’ a,

Dokuların temininde bana her türlü kolaylığı sağlayan kadın doğum uzmanı Yrd. Doç. Dr. Mehmet Sıdık EVSEN’ e,

Tezimin labaratuvar aşamasında yardımcı olan Uğur őEKER’e laborant Süreyya KAÇAR’a,

Tezim için gerekli bütçeyi ayırıp, destekleyen Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğüne, teşekkür ederim.

Dr. Dilek YAVUZ

ÖZET

Preeklampsi, perinatal ölümlerin ve sakatlıkların ana nedenlerinden biri olup gebede maternal hipertansiyon, proteinüri, artmış damar hasarı ve geçirgenliği ile karakterize olan multisistemik bir bozukluktur.

Çalışmamızda, artan sinsityal düğümlerin ultrastrüktürel düzeyde incelenecek olması, söz konusu düğümlerde olası değişikliklerin gerek preeklampsi ve de HELLP vakalarında ortaya konularak, sinsityal düğüm artışının etkisi ortaya konacaktır.

Örnek plasenta ve plasenta yataklarının morfolojik ve ultrastrüktürel değişimlerini gözlemlemek için ışık ve elektron mikroskop tekniklerini kullandık. Doku örnekleri 10 preeklampsili, 10 HELLP'li ve 10 kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebeden alındı. Yapılan ışık ve elektron mikroskopi yöntemleri ile preeklampsili hastaların, HELLP'li hastaların ve kontrol grubu gebelerin sonuçları değerlendirildi. Işık ve elektron mikroskop çalışmaları sonucunda plasenta dokularında:

Preeklampsi grubu fetal periferik kesitlerde; sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon gözlenirken, kapiller endotel hücrelerinde inceltme ve kapillerin temas ettiği sinsityotrofoblastlarda nekrotik görünümün hâkim olduğu gözlemlendi. Bu gruptaki sinsityotrofoblastlarda mikrovillus sayısının azalması yanı sıra bağ doku ödemi dikkati çeken bulgulardan biriydi.

HELLP maternal periferik ve sentral kesitler incelendiğinde: her iki yapıda da sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik ödem ve dejeneratif vakouller gözlenirken, ayrıca villöz ödem belirgin olarak dikkati çekmekteydi. HELLP fetal periferik kesitlerde, intervillöz alanda yoğun hücresel debris varlığı dikkati çeken en önemli bulguydu.

Kontrol grubuyla kıyaslandığında preeklampsi ve HELLP'li plasentalarda sinsityal düğüm sayısında artış ve ultrastrüktürel yapıda pek çok histolojik değişiklikler izlendi.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, HELLP, Sinsityal Düğüm, Ultrastrüktürel yapı

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the main causes of perinatal deaths and disabilities and is a multisystemic disorder that is characterized by maternal hypertension, proteinuria, increased permeability of blood vessel damage.

In our study, the fact that increased syncytial nodes will be examined at ultrastructural level, the effect of the increase in syncytial node will be revealed by putting forward the possible changes in the mentioned nodes both in women with preeclampsia and HELLP cases

We used the light and electron microscope techniques to observe morphological and ultrastructural changes in the placenta and placental deposits. Tissue samples were taken from 10 preeclamptic, 10 pregnant with HELLP and 10 healthy pregnant women from the control group. Through light and electron microscopy methods, the results of patients with preeclampsia, control group of pregnant women and patients with HELLP were evaluated. As a result of light and electron microscopy studies, in placental tissues: in Preeclampsia group, while in fetal peripheral sections; we observed cytoplasmic common vacuolisations in syncytiotrophoblasts and dilatation in endoplasmic reticulum cisterns, thinning in capillar endothelial cells and necrotic appearance in syncytiotrophoblasts in contact with capillaries were found to be the dominant view. In this group, reduction in the number of microvilli of syncytiotrophoblasts as well as the connective tissue edema was one of the most remarkable findings.

When HELLP maternal peripheral and central cross-sections were analyzed, intracytoplasmic edema and degenerative vacuollar were observed in syncytiotrophoblasts in both structures, and villous edema seemed to be obvious. In HELLP fetal peripheral sections, the presence of dense cellular debris in intervillous space was the most important finding.

Compared with the control group, increase was observed in the number of syncytial nodes and histological changes in ultrastructural structure in placentas with preeclampsia and HELLP,

Keywords: Preeclampsia, HELLP, Syncytial knot, Ultrastructural Structure.

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Plasenta	3
2.1.1. Plasentanın gelişimi	3
2.1.2.Erken dönem villus evreleri	5
2.1.3. Desidua	6
2.1.4. Koryon plağı gelişimi	7
2.1.5. Bazal plak gelişimi	8
2.1.6. İnsan plasentasında bulunan villus türleri	8
2.1.7. Villöz stroma	10
2.1.8. Fibrinoid materyal	10
2.1.9. Term plasentanın yapısı	10
2.2.Preeklampsi	12
2.2.1.Giriş ve tanım	13
2.2.2.Patofizyolojisi.....	13
2.2.3.Preeklampsi risk faktörleri	16
2.3. HELLP sendromu.....	16
2.3.1.Patofizyolojisi.....	18
2.3.2.Histopatolojisi.....	18
2.3.3.Kalıtım ve genetik.....	18
2.3.4.Tanı ve sınıflandırma.....	20
2.3.5.Maternal- perinatal morbidite ve mortalite	21
2.4.Sinsityal düğümlerin Elektron mikroskobu.....	22
2.4.1.Nukleus	23

2.4.2.Sitoplazma.....	23
2.4.3.Sinsityal plazma membranı.....	24
2.4.4.İntervillöz köprüler.....	24
3.GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Plasentaların Elde Edilmesi.....	25
3.2. Işık Mikroskopik İnceleme İçin Dokuların Takibi.....	26
3.3.Hematoksilen-Eozin boyama protokolü.....	26
3.4.Periyodik asit Schiff Boyama Protokolü.....	27
3.5.Masson Trikrom Boyama Protokolü.....	27
3.6.Elektron mikroskobu için doku takibi	28
3.7.İstatistiksell analiz.....	29
4.BULGULAR	
4.1.Işık mikroskobu bulguları.....	30
4.1.1.Kontrol grubu plasenta bulguları.....	30
4.1.2.Preeklampsi grubu plasenta bulguları.....	32
4.1.3.HELLP grubu plasenta bulguları	36
4.2.Elektron mikroskobu (TEM) bulguları.....	40
4.2.1.Kontrol grubu TEM bulguları.....	40
4.2.2.Preeklampsi grubu TEM bulguları.....	43
4.2.3.HELLP grubu TEM bulguları	51
4.3.İstatistiksel analiz.....	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	67
8. EKLER	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1.	Plasentanın koryoamniyonik membranla kaplı fetal yüzü, koryonik elemanlar ve göbek kordonu izlenmektedir	25
Şekil 2.	Kontrol grubu maternal santral plasenta kesitinde, kapiller lümenleri açık (k), sinsityal düğüm (ok başı), sinsityal köprü (sk), perivillöz fibrin birikimi (asteriks) ve normal yapıda villuslar izlenmekte (H-E, Bar:50µm).	30
Şekil 3.	Kontrol grubu maternal santral plasenta kesiti; normal histolojik yapı (masson trikrom, Bar:50µm).	31
Şekil 4.	Kontrol grubu periferik plasenta kesitinde; perivillöz fibrin, sinsityal düğüm ve sinsityal köprüler ile intervillöz aralık normal histolojik yapıda görülüyor (masson trikrom, Bar:50µm).	31
Şekil 5.	Kontrol grubu fetal periferik plasenta kesitinde normal kalınlıkta izlenen trofoblast bazal membranı (ok), (PAS, Bar: 50 µm).	32
Şekil 6.	Preeklapsi grubu maternal santral plasenta perivillöz fibrin artışı (asteriks), terminal villus kapillerleri(k) dilate ve sinsityal köprülerde (okbaşı), artış izlenmekte (H-E, Bar:50 µm).	33
Şekil 7.	Preeklapsi grubu maternal santral plasenta kesiti. Sinsityal düğümlerde (ok) ve sinsityal köprülerde (ok başı) aşırı dilatasyon (H-E, Bar:50 µm).	33
Şekil 8.	Preeklampsie grubu fetal periferik plasenta kesiti, damarlarda konjesyon (D) ve fokal kalsifikasyon odağı (kal), (H-E, Bar:50 µm).	34
Şekil 9.	Preeklampsie grubu fetal periferik plasenta kesitinde sinsityal düğümlerde (ok) artış ve kapiller dilatasyon (masson trikrom, Bar:50 µm).	34
Şekil 10.	Preeklampsie grubu fetal santral plasenta kesiti. Perivillöz fibrin (asteriks) ve sinsityal köprülerde (ok başı) artış (H-E, Bar:50 µm).	35
Şekil 11.	Preeklampsie maternal periferik plasenta kesitinde vaskülosinsityal membranlarda (kalın ok) kalınlaşma (PAS, Bar:50 µm).	35

Şekil 12.	Preeklampsi fetal periferik plasenta kesitinde, vaskülosinsityal membranlarda (kalın ok) ve trofoblast bazal membranda (ok) bariz kalınlaşma (PAS, Bar:50 µm).	36
Şekil 13.	HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitinde amnion epitelinde skuamöz metaplazi (mp), ve ödem(öd), izlenmekte (H-E, Bar:20 µm).	37
Şekil 14.	HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitide diffüz perivillöz fibrin birikimi (asteriks) ve sinsityal düğümlerde (ok) artma durumu (H-E, Bar:50 µm).	37
Şekil 15.	HELLP grubu maternal periferik plasenta kesitinde, sinsityal düğümlerde (ok), yoğun bir artış izlenmekte (Masson trikrom, Bar:50 µm).	38
Şekil 16.	HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitinde intervillöz aralıkta (iv) genişleme ve yoğun maternal kanın şekilli elemanları yanı sıra perivillöz fibrin (asteriks), ve sinsityal düğümlerde (ok) artış (Masson trikrom, Bar:50 µm).	38
Şekil 17.	HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitinde yoğun perivillöz fibrin (asteriks), birikimi ve vaskülosinsityal membranlarda (kalın ok) kalınlaşma(PAS, Bar:20 µm).	39
Şekil 18.	HELLP grubu maternal periferik plasentada vaskülosinsityal membranlar (kalın ok) ile trofoblast bazal membranlarda (ok) belirgin kalınlaşma izlenmekte (PAS, Bar:20 µm).	39
Şekil 19.	Kontrol fetal santral plasenta kesitinde; terminal villüs yüzeyini örten sinsityotrofoblast (s) ve kapiller (k) normal histolojik görünümü ile intervillöz aralıkta maternal eritrositler (e) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	40
Şekil 20.	Kontrol fetal periferik plasenta kesitinde; sinsityal düğüm(sd), sinsityotrofoblastlarda normal mikrovillus (ok başı) ve intervillöz damar yapısı normal histolojik yapıda izlenmekte (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	41
Şekil 21.	Kontrol maternal periferik plasenta kesitinde; terminal villusta sinsityotrofoblast (s), kapiller duvarı ve kapiller endotel (yıldız) yapısı normal histolojik görünümü (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	42
Şekil 22.	Kontrol fetal periferik plasenta kesitinde terminal villusun normal ultrastrüktürel yapısı (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	43

Şekil 23.	Preeklampsi maternal periferik plasenta kesitinde sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi ok), yoğun intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	44
Şekil 24.	Preeklampsi fetal periferik plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve Endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar), kapiller endotel hücrelerinde incelmeye (kırmızı oklar), sinsityotrofoblastlarda nekrotik görünüm (yeşil ok), sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem (sarı oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	45
Şekil 25.	Preeklampsi fetal santral plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyonun (mavi oklar), sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem (sarı oklar), yoğun intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	46
Şekil 26.	Preeklampsi maternal santral plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastların yüzeyinde yoğun dilate sarnıçlara benzer yapı görünümü (sarı oklar), intrasitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar (kırmızı oklar) ve intravasküler koagülasyon (mavi ok) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	47
Şekil 27.	Preeklampsi fetal santral plasenta kesitinde; intrasitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi ok) , intravasküler koagülasyon (kırmızı ok) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	48
Şekil 28.	Preeklampsi maternal santral plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon(mavi ok) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	49
Şekil 29.	Preeklampsi fetal santral plasenta kesitinde; intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar), kapiller endotelinde incelmeye (ok başı) ve sinsityotrofoblastlarda nekrotik görünüm (yeşil ok) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).	50
Şekil 30.	Preeklampsi maternal periferik plasenta kesitinde; yoğun intravasküler koagülasyon (kırmızı ok), sito-	51

sinsityotrofoblast junctionunda ödem (sarı oklar), sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).

- Şekil 31.** HELLP fetal periferik plasenta kesitinde; Intervillöz alanda hücresel debrisler (□), ekstarvasküler kırmızı kan hücreleri (kırmızı ok), hücre yüzeyi membranında dejeneratif görünüm (mavi oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 52
- Şekil 32.** HELLP fetal santral plasenta kesitinde; intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar) , subsinsityal alanda ödem (mavi oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 53
- Şekil 33.** HELLP fetal santral plasenta kesitinde; intravasküler kuagülasyon (kırmızı ok) kapiller endotelinde incelmeye (ok başı) durumu ile villöz ödem (mavi ok) dejeneratif vakuoller (sarı ok) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 54
- Şekil 34.** HELLP maternal santral plasenta kesitinde; Villöz ödem (kırmızı ok), hücre yüzey membranında dejeneratif yapı (mavi oklar), sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik ödem ve dejeneratif vakuoller (sarı oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 55
- Şekil 35.** HELLP fetal periferik plasenta kesitinde; intravillöz alanda hücresel debrisler (□), villöz ödem (kırmızı ok) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 56
- Şekil 36.** HELLP maternal santral plasenta kesitinde; terminal villusta yoğun intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar) ve kapiller endotelinde incelmeye (kalın ok), sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 57
- Şekil 37.** HELLP maternal periferik plasenta kesitlerinde; sinsityo trofoblastlarda diffüz sitoplazmik vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 58
- Şekil 38.** HELLP maternal periferik plasenta kesitinde; intravasküler kuagülasyon (kırmızı ok), subsinsityal alanda ödem (yeşil oklar), hücre yüzey membranında mikrovillus kaybı (ok başı) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm). 59

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Gruplar arasında sinsityal düğümlerin ortalama ve standart sapması

60

KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin aminotransferaz
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
AT-III	: Antitrombin III
DİC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
FDP	: Fibrin yıkım ürünleri
FVL	: Faktör V Leiden
Flt-1	: Fms-benzeri tirozin kinaz-1
GER	: Granüllü endoplazmik retikulum
HELLP	: Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit
H-E	Hematoksilen- Eozin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NO	: Nitrik oksit
nm	Nano metre
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostaglandin I2
PP 13	: Plasenta protein 13
PT	: Protrombin zamanı
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
sEng	: soluble endoglin
SER	: Düz endoplazmik retikulum
TEM	Transmission elektron mikroskobu
TNF	: Tümör nekroz faktörü
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PEDF	: Pigment epitelyum kaynaklı faktör
RGD	: Arjinin-Glisin-Aspartik Asit

sEng	: soluble endoglin
SER	: Düz endoplazmik retikulum
TGFα	: Transforming Growth Factor alfa
TGFβ	: Transforming Growth Factor beta
TXA2	: Tromboksan A2
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
vWF	: von willebrand faktör
μm	Mikrometre

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelik annenin bütün vücudunda değişikliklere neden olan bir faktördür. Gebelikte en sık görülen medikal problem hipertansiyon maternal mortalitenin ilk üç sebebinden biri iken perinatal mortalitede ilk sırayı alır (1). Preeklampsi, vazospazm ve sekonder organ perfüzyonunda azalmanın olduğu gebeliğe özgü sistemik bir hastalıktır. Birçok organ tutulumu ve disfonksiyonu ile birliktedir, preeklampsi tüm gebeliklerin yaklaşık %5–8 inde görülür ve halen tüm dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir (2-3).

Preeklampsinin şiddetli bir formu olan HELLP sendromu (Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets) ise preeklampsi gebelerin yaklaşık %4-20'sinde görülen, hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombosit sayısında azalma ile karakterize, yüksek maternal ve perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili bir tablodur (4–5). İlk defa 1954 yılında Prichard tarafından bahsedilmiş ve 1982 yılında Weinstein tarafından tarif edilmiştir (6). Genellikle üçüncü trimesterde preeklampsi ile birlikte izlenirken nadiren daha erken gebelik haftalarında veya postpartum dönemde ve hipertansiyon olmadan da görülebilir (4). HELLP sendromlu hastalarda akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), intraserebral kanama, akut böbrek yetersizliği, hepatik rüptür, yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ve septik şok gibi komplikasyonlar gelişebilmekte ve yoğun bakım ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir (7-8).

Preeklampside en çok üzerinde durulan nokta yetersiz trofoblastik invazyondur. Normal plasentasyonda ekstra villöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin elastik lamina ve orta düz kas tabakalarını invaze eder. Bu olay gebeliğin 20. haftasına kadar tamamlanır. Böylece uterin spiral arter çapları artar ve vazokonstriktif yetenekleri azalır, yüksek akımlı düşük rezistanslı damarlara dönüşürler. Bu morfolojik değişiklikler plasental yatağın perfüzyonunu arttırmak için gerçekleşir. Üçüncü trimester da plasental villusun dış yüzeyinde ki sinsityal düğüm, sinsityal çekirdeğin fokal agregasyonu veya kümelenmesidir. İmmatür plasentada da bulunan ancak gebelik boyunca yavaş yavaş çoğalarak termde % 10 ila %30 arasında terminal villus bulunmaktadır. Sinsityal düğüm intervillöz köprüler oluşturarak, doğum sırasında intervillöz alan basıncındaki ani

değişiklikler ve villöz kılcak damarları korumak için iç destek sistemi olarak görev yaptığı düşünülmektedir (9).

Çalışmamızda, artan sinsisyal düğümlerin ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelenecek olması, söz konusu düğümlerde olası değişikliklerin gerek preeklampsi ve de HELLP vakalarında ortaya konularak, sinsityal düğüm artışı etkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Plasenta

Plasenta, memelilerde ve insanlarda var olan uterus ve embriyo arasındaki metabolik işlevlerin gerçekleşmesine olanak sağlayan çeşitli endokrin işlevi olan ve bu işlevleri tam açıklanamamış sınırlı bir ömre sahip geçici bir organdır (10). Fetüsün gelişimi ve yaşamı için hayati öneme sahip fonksiyonlar içermektedir. Maternal besinlerin ve oksijenin fetüse ulaşmasında, fetal metabolik artıkların maternal dolaşıma verilmesinin yanı sıra birtakım hormonları sentezlenmesinde görev almaktadır (11). Ortalama olarak 500 gr ağırlığındadır (12). Plasental ağırlık termdeki bir fetüsün ağırlığıyla doğru orantılıdır, yaklaşık olarak plasenta fetüsün yedide biri kadardır (13).

2.1.1 Plasentanın gelişimi

Trofoblastik doku plasentanın en önemli bileşenidir. Fertilizasyondan sonraki 4–5. günlerde trofoblastlar, blastokist haline gelerek morulanın en dışındaki hücreleri meydana getirirler. Trofoblastik hücreler hızlı bir şekilde proliferer olur ve blastokistin bütün yüzeyini örterek iç hücre kitlesini çevrelerler. Uterusun üst bölümlerinde endometrial yüzeye yapışma ve implantasyon genellikle 5–6 günlerde olur (14). Plasentanın oluşumu prelaküner evre ve laküner evre olmak üzere iki aşamada tamamlanır (15).

Konsepsiyonun başlangıcından sekizinci gününe kadar olan prelaküner evredir. Bu evrede zonapellucida yırtılır ve blastosistin kabuğundan ayrıldığı izlenir. Fertilizasyondan hemen sonra zigot blastosist evresine ulaştığında 108 ile 250 kadar hücreye sahiptir. Blastosistin dış yüzeyini örten trofoblast hücreleri plasentaya kaynaklık ederken; embriyo, göbek kordonu ve amnion iç hücreleri kitlesi (embriyoblast) adı verilen hücrelerden meydana gelir. Hem embriyoblast kökenli mezenşim hem de embriyoblast kökenli kan damarları, koryonik villus kan damarlarına ve bağ dokusunun oluşumuna katkıda bulunur. İmplantasyonun ilk basamağı appozisyon olarak tanımlanır ve bu olay 6–7. günlerde meydana gelir. İleri günlerde implantasyonun ardından trofoblastik hücreler proliferer olarak endometrium içine invaze olan ik hücre tabakasını oluştururlar. Hücre tabakası maternal dokuyla temas etmeyen içte yer alan sitotrofoblastlardan oluşur. Dışta

yer alan hücre tabakası ise maternal dokuyla temasta olan ve sitotrofoblastların birleşmesi sonucu oluşan sinsityotrofoblast hücreleri olarak isimlendirilir (16–17).

Laküner dönem konsepsiyon sonrası 8 ile 13. günler arasındaki dönemi kapsar. Sekizinci günde sinsityotrofoblastik kitle içerisinde küçük vakuoller oluşmaya başlar. Bu vakuoller büyüyüp genişleyerek laküner sistemi oluşturur, lakünalar birbirinden trabekül adı verilen sinsityotrofoblast hücre bantları ile ayrışırlar. Sinsityotrofoblastik kitle ve laküner sistem tüm blastosist yüzeyini çepeçevre sarar. Blastosistin daha derine implantasyonu 12. günde gerçekleşir ve uterinal epitel implantasyon bölgesini doldurarak kapatır. Sitotrofoblast hücreleri, sinsityal trabeküller içine doğru yol alırlar ve 13. günde trofoblastik kabuğa kadar geldikten sonra endometriuma temas eder. İmplantasyon kutbundaki trofoblastik proliferasyon ve sinsityal birleşme, buradaki trofoblast tabakasının daha kalın hale gelmesini sağlar. Bu proliferatif alan daha sonra plasental disk yapısını oluşturur. Blastosisti çevreleyen bu trofoblastik yapı atrofiye uğrayarak düz koryon adını alır. Bu aşamada da blastosisti çevreleyen trofoblastik yapı; primerkoryonik plak, trabeküller ile birlikte laküner sistemle trofoblastik kabuk üç tabakaya ayrılır (16–17).

a)primer koryonik plak

Primer koryonik plak, maternal kısımda yer alan ve sinsityotrofoblast hücreleri ile çevrelenen sitotrofoblastlardan oluşur. Postkoitum 14. günde ekstra embriyonik mezoderm, blastosist kavitesinin ve sitotrofoblast hücre tabakasının iç yüzeyine doğru yayılır. Bu olay mezenşim, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblasttan oluşan üç tabakalı koryonik plağın oluşmasına neden olur. Aynı anda trabeküllerden ilk villüs dallanmalarının şekillendiği gözlenir. Bu nedenle trabekülalara kök villuslar denir. Laküner sistem, intervillöz boşluğa dönüşür (16–17).

b) laküner sistem

Postkoitum 12. gününde primer koryonik plağın sitotrofoblastik hücreleri trabekülalar içine doğru invaze olur. Maternal yüzeyde, trabekülaların birbirleriyle

birleşmesi sonucu trofoblastik kabuk oluşur. Trabeküllerin luminal yüzeye yakın olan bölümlerinde sitotrofoblastların hemen altında sinsityotrofoblast hücreleri gelmektedir. İmplantasyonun erken evrelerinde maternal dokuda erezyon oluşur. Daha sonra trofoblastlarda proliferasyon ve migrasyon görülür, endometriumun içlerine ve myometriumun yüzeyine doğru invazyon şekillenir

Bu sırada endometrial stromal hücreler, kendilerine doğru erezyon şekillendiren trofoblastların hormonal ve mekanik etkileri nedeniyle desidual hücrelere dönüşürler. Desidual hücreler stoplazmalarında lipit ve glikojen birikimiyle şişer. Bu olay desidual reaksiyon olarak bilinir. Bu reaksiyon sayesinde embriyonun immünolojik olarak reddi engellenmiş olur (18). Postkoitum 12. günde invazyon gerçekleştiren trofoblastlar endometrial damar duvarının yapısı şekillenir, ekstravillöz trofoblastlar kapiller endotele invaze olarak kapiller duvarın yerini alırlar (16-17).

c) Trofoblastik kabuk

onikinci gün civarında trabeküllerin genişlemesi sitotrofoblastların trabeküller içine girmesiyle meydana gelir. Bu olay trabeküllerin alt kısımları birleşerek trofoblastların en dış tabakasını oluşturmasıyla trofoblastik kabuk oluşur. Başlangıçta bu yapı sinsityotrofoblastik bir yapıdır, 12-15. günde sitotrofoblastların trofoblastik kabuğa ulaşması ile heterojen bir yapı oluşur. Sinsityotrofoblast lakünayı çevreler. Postkoitum 22. gününden sonraki dönemlerde trofoblastik kabuk, bazal plak adını alır.

2.1.2 Erken Villüs Evresi

Postkoitum 13.-28. günler arasındaki dönemdir. sitotrofoblastlar, trabekülaların içine doğru filizlenir. Bu ilk filizlenmelere primer villüs denir. Dolayısıyla primer villus merkezde sitotrofoblastlar, periferde sinsityotrofoblastlardan oluşur. Bu yapıların varlığı erken dönem plasantasyonun villöz basamağının başladığını gösterir. Daha ileri proliferasyonları ve peş peşe dallanmaları pirimitif villöz ağacın gelişimini başlatır. Trofoblastik kabuk ile ilişkisini sürdüren villuslar kök villus olarak tanımlanır. Primer koryon plağının mezenşimal tabakasından köken alan hücreler villüs içine invaze olup, söz konusu villus yapılarının sekonder villusa dönüşümünü gerçekleştirir. Sekonder villus

yapısı incelendiğinde, ortada bağ doku onun hemen etrafını saran sitotrofoblast tabakası ve en dışta sinsityotrofoblast hücre tabakası izlenmektedir. Birkaç gün içerisinde mezenşim, villusun periferine doğru yayılır. Mezenşimdeki bu yayılma trofoblastik kabuğa tamamen ulaşma gerçekleşmeden sonlanır. Villuslarda ilk fetal kapiller 18- 20. günler arasında gözlenir. Bu kapiller yerel olarak mezenşimden farklı hemanjioblast prekürsörlerinden köken alır. Villöz stroma içerisinde fetal kapillerin izlenmesiyle tersiyer villus şekillenmiş olur. Kapiller segmentler yeterli sayıya ulaştığında birbirleriyle birleşerek kapiller yatağı oluştururlar. Böylece fetoplasental sirkülasyonun oluşumu gerçekleşmiş olur. Fetoplasental dolaşım başladıktan hemen sonra fetal ve maternal kan arasında yakın temas kurulur.

Fötal dolaşım fetus umbilikal ve plasental damarlar arasında gerçekleşen kapalı bir sistemdir. Maternal dolaşım ise açık bir sistem olup, spiral arterler, plasenta intervillöz aralık sonrasında spiral venler arasında meydana gelir.

Intervillöz aralıktaki kan maternal dolaşım sisteminin dışında olup, intervillöz aralığa desidua bazalisteki 80–100 spiral arter aracılığıyla girer. Gelen kan intervillöz aralıktaki kandan daha yüksek basınç ile koryon plağa çarpar ve basınç dağılırken kan dallanmış villuslar arasında yavaşça akar. Böylelikle fetal kan ile maternal kan arasında metabolit ve gaz değişimi sağlanmış olur. Kan endometrial venlere ve maternal dolaşıma geri döner (18).

İki dolaşım sistemi plasental bariyer ile daima birbirinden ayrılır. Full term plasenta bariyeri şu tabakalardan oluşur (16).

1. Sinsityotrofoblast
2. Sitotrofoblast
3. Trofoblastik bazal lamina
4. Villöz mezenşimal bağ dokusu
5. Fetal endotel bazal laminası
6. Fetal endotel

2.1.3. Desidua

Endometriyum progesteronun etkisiyle sekresyon fazına geçerek fertilizasyondan hemen sonra gebeliğe hazırlanır. Endometrial siklusun 23.

gününde desidualizasyon işaretleri belirgin hale gelir. Endometriyumda, implantasyon ve gebeliğe yanıt olarak meydana gelen değişikliklerin hepsine birden desidual reaksiyon adı verilir. Desidual reaksiyon endometriyal stromal hücrelerin genişlemesi ile kendisini gösterir. İlk etapta genişleyen desidual bezler daha sonra atrofik hale gelir.

Desidua üç bölge halinde isimlendirilir (16–17).

a) Desidua bazalis, Bezlerden ve kan damarlarından zengin olup, iri desidual hücrelerdir. İmplantasyon bölgesinde, plasantanın anneye ait bazal plak bölümünü oluşturur. Koryon frondozum üzerindeki bölümde yer alan desidual hücreler lipid ve glikojenden zengindir.

b) Desidua kapsülaris, Embriyoyu saran, embriyonun uterus boşluğuna bakan desiduanın yüzeyel tabakasıdır. İçinde kan damarları ve az sayıdaki bezler mevcuttur. Koryon ve amniyon kesesinin büyümesi ile atrofik hale gelir ve 12.haftada kalınlığı 1 mm. kadar geriler.

c) Desidua pariyetalis, İmplantasyon bölgesi dışında yer alan desidua kısmı, desidua pariyetalistir. İlk etapta, tipik gebelik mukozası görünümünde iken 16. haftaya kadar 1cm kalınlığa ulaşır. Desidua kapsülaris ve desidua pariyetalis 12.haftanın sonuna doğru birbirlerinden uterus boşluğundan bir yarık ile ayrılır. Ancak, fetal büyümenin artması sonucu birbirleriyle temas ederek kaynaşırlar. Desidua kapsülaris gebeliğin son 3 ayında tamamen ortadan kalkar. Böylece amniyon ve koryonun kaynaşması ile birlikte koryoamniyotik zar oluşur. Bu yapıda, doğumda plasenta ile birlikte dışarı atılır (16–17).

2.1.4. Koryon Plağı Gelişimi

Postkoitum 8. günde primer koryonik plak yalnızca sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerinden ibarettir. Primer koryonik plak, laküner sistemi, blastosist kavitesinden ayırır. Dokuzuncu günden itibaren blastosist kavitesinin yüzeyi mezoderm ile çevrelendiğinde primer koryonik plak üç tabakalı hale gelir. Üçüncü haftada ekstraembriyonik mezoderm içerisinde ekzosöломik kavite meydana gelir. Ekstraembriyonik mezenşim ise koryonik mezenşime dönüşür. Koryonik plağa doğru gidildikçe, sinsityotrofoblastik tabaka fibrinoid ile yer değiştirir. Bu fibrinoid yapılara Langhans fibrinoidi denir. Intervillöz boşluğa

doğru, koryonik plak fibrin ile kuşatılmıştır. Gebeliğin 8. haftasında fetal kan damarları koryonik plak ile bağlantılıdır ve kök villusların yapısına katılır. Bu damarlar göbek kordonu ile koryonik plağın temasını sağlarlar. On yedinci haftada amniyon zarının koryonik plağa teması ile olgun koryonik plak oluşur (16–17).

2.1.5. Bazal plak gelişimi:

İntervillöz aralığın maternal yüzü bazal plak olarak tanımlanır. Maternal ve fetal dokuların en yakın ve en önemli temas bölgesi olması açısından önemli bir bölgedir. Olgun bazal plağın yapısı şu yapılardan meydana gelir; ekstrasvillöz trofoblastlar, desidua, fibrinoid, dejenere olan villus kalıntıları ve maternal damarlardır. Bazal plak daha öncede belirtildiği gibi trofoblastik kabuktan köken alır. İmplantasyon oluşurken trofoblastik kabuk sadece, sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinden meydana gelmiştir. Desiduaya doğru invazyon devam ederken, trofoblastik kabuk ile endometriyumu ayıran keskin sınır ortadan kalkar ve trofoblastik kabuk postkoitum 22. günden itibaren bazal plak olarak isimlendirilir. Bu terim, intervillöz aralığa bakan maternal dokular ile buna yapışık diğer maternal ve fetal hücreleri kapsar. Bazal plak yapıları intervillöz aralığa doğru çekilirken, plasental septalar gelişir (16–17).

2.1.6. İnsan plasentasında bulunan villus türleri:

İnsan plasentasında tanımlanan beş tip villusun kökeni erken plasenta oluşumu aşamasındaki tersiyer villuslardır; stroma yapılarına, çaplarına, damar yapılarına ve pozisyonlarına göre tanımlanmıştır. Bu villus türleri şunlardır; kök villuslar, immatür intermediyer villuslar (olgunlaşmamış ara villuslar), matür intermediyer villuslar (olgunlaşmış ara villuslar), terminal villuslar, mezanşimal villuslar (19).

a) Kök villuslar

Çapları 80–3000 µm kadar olan kök villusların yoğun fibröz stromaları vardır. Stromalarında, büyük, yoğun kollajen lif demetleri, mezanşimal hücreler,

retikulum hücreleri, fibroblastlar, miyofibroblastlar, düz kas hücreleri, Hofbauer hücreleri ve mast hücreleri görülür. Kök villuslarda arter, ven, arteriyol ve venüller içerirler. Bu damarların çevresinde tunika adventisya bulunur. Kök villusların özel bir türü olan tutundurucu (anchoring) villuslar villus ağacını mekanik olarak destekler (19).

b) İmmatür intermediyer villuslar

Mezanşimal villusların ilk iki trimestırda olgunlaşmasıyla oluşur. Daha terme ulaşmamış plasentalarda baskın olan ve kök villuslardan çıkan immatür yumru şeklindeki villuslardır. İmmatür intermediyer villuslarda kalın bir trofoblast tabakası bulunur. Sinsityotrofoblast altında erken gebelikte %50, geç gebelikte %20 oranında sitotrofoblastlar bulunur. İmmatür intermediyer villuslar retiküler bir stroması vardır (19).

c) Matür intermediyer villuslar

Mezanşimal villusların üçüncü trimestırda olgunlaşmasıyla oluşur ve matür intermediyer villusların gelişimiyle terminal villuslar oluşur. Yani bu villus tipi için ara bir form diyebiliriz. Stroması gevşek bağ doku lifleri ve bağ doku hücreleri var ve matür intermediyer villuslarda, kapillerler, küçük terminal arteriyoller ve toplayıcı venüller bulunabilir (19).

d) Terminal villuslar

Terminal villuslar, villus ağacının son trimestırda meydana gelen matür intermediyer villusların üzüm benzeri son dallanmalarıdır. Stromasında çok miktarda kapillerler içerirler. Fötomaternal değişim yapıldığı en önemli yerdir (19).

e) Mezanşimal villuslar

Gebeliğin erken dönemlerinin baskın villus tipidir ve immatür villusların öncülüdürler. Gebelik ilerlediği dönemlerde mezanşimal villus sayısı azalır ve termde çok az (%1 kadar) mezanşimal villus bulunur (19).

2.1.7. Villöz stroma

Villus stromasında plasentanın yaşına ve villusun tipine göre farklı tiplerde stromal hücreler tanımlanmıştır (20). Bunlar, mezenşimal hücreler, retikulum hücreleri, fibroblast hücreleri, miyofibroblast hücreleri, mast hücreleri, plazma hücreleri ve Hofbauer hücreleridir.

Hofbauer hücreleri villus stromasında bulunan plasental makrofajdır. Yuvarlak, uzamış veya ovoid şekilli olabilen, çekirdekleri eksentrik yerleşmiş ve 10- 40 µm çapında olan bu hücreler gebeliğin erken dönemlerinde sitoplazmaları bol vakuollü iken, gebelik ilerledikçe vakuol sayısı ve boyutlarının azalıp intrasitoplazmik granüller daha belirgin hale gelir (20). Yapılan birçok araştırmaya göre bu hücrelerin doku makrofajları olduklarına inanılmaktadır. Makrofajların morfolojik, histokimyasal ve fonksiyonel karakteristiklerine sahiptirler. Hofbauer hücreleri plasental gelişimin en erken devreleri ve gebelik boyunca villuslarda bulunurlar (21).

2.1.8.Fibrinoid materyal

Normal plasentada, intervilloz boşluklarda ve villus ağacında belli bir miktarda bulunur. Fibrinoid, plasentada bulunan asellüler, eozinofili gösteren, homojen bir maddedir. Fibrinoid miktarının artması bir patolojiyi düşündürür. Perivillöz fibrinoid ve intravillöz fibrinoid olarak iki grupta incelenir. Bu iki tür fibrinoidin bileşimlerinin birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir. Perivillöz fibrinoid lameller yapıda olup immünohistokimyasal olarak, yüzeysel tabakası, fibrin-tip fibrinoid yapısındadır. Bir kan pıhtısı ürünüdür. Perivillöz fibrin tip fibrinoidi, matriks tip fibrinoid ile devam edebilir (22).

2.1.9 Term plasentanın yapısı

İmplantasyon tamamen meydana geldikten 7–8 gün sonra plasenta gelişimi başlar. Beşinci aya kadar insan plasentası organizasyonu, fonksiyonu, biçimi ve büyüklüğü ile tam bir olgunluğa erişirken, bu durumunu gebeliğin sonuna kadar muhafaza eder. Plasentanın çapı 15-25cm kadar, merkezi kısmının kalınlığı 3 cm ve ortalama ağırlığı 470 gr'dır. Dördüncü ayda plasenta yaklaşık olarak 100 gr ağırlığındadır ve olgun yapısına erişmiştir.

Histolojik olarak plasentayı incelediğimizde villuslar ve non-villöz kısımlar göze çarpmaktadır. Non-villöz kısmını koryon plağı, hücre sütunları, plasenta septaları, bazal plak, hücre adacıkları, marjinal zon ve organın bütün kısımlarında fibrinoid birikimleri oluşturur. Plasentanın non-villöz kısımları maternal ve fetal dolaşımla ilişkileri olmadığından feto-maternal değiş tokuşa katılmazlar. Plasentanın nonvillöz kısımları, heterojen yerleşimleri ve yapılarına rağmen aynı temel bileşenlere sahiptir ve bunlar; Ekstravillöz Trofoblast (EVT), desidualize olmuş endometriyum stroması ve fibrinoiddir. Plasenta iki bölümde incelenir.

a) fetal plasenta

Koryon villuslarının meydana getirdiği bu kısım fetüsa ait olup, koryon frondozumdan köken alır. Fetal yüzü amniyon epiteliyle, intervillöz boşluğa bakan yüzü ise sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerinin oluşturduğu tabaka ile örtülüdür.

Amnion, koryon plağının amniotik kaviteye bakan yüzünü örter ve tek tabakalı kübik ya da kolumnar epitelden oluşur. Amniotik mezodermin ince tabakası epitelin altında yer alır ve sonraki koryonunun mezoderm tabakasına gevşek olarak retiküler bir alan oluşturacak biçimde büyük yarıklar şeklinde bağlanır. Koryonun yumuşak yarık şeklindeki bu tabakanın devamında koryonik mezodermin sert bir tabaka, gelişmemiş bir bazal membran ve en nihayetinde fibrinoidi ihtiva eder. Bu bazal membranın altında ekstratrofoblastlar son derece değişken miktarlarda bulunur. Koryon plağından çıkan kök villuslar, villus ağacının ilk dallanmasıdır. Terminal villuslar arasındaki yarıklar dardır. Term plasentadaki yarıkların genişliği bir parça doğum şekline birde preparasyon aşamasında maternal kanın ne kadar atıldığına bağlıdır. Villöz ağacın kalınlığı 2–4 cm kadardır. En büyük çapta özellikle umblikal kordun koryon plağına birleştiği yere yakın yerlerde fazlaca bulunan kök villüslerin ana dallarıdır. Bunlar histolojik olarak açıkça görülebilen musküler duvarları fibröz stroma ile çevrelenmiş sadece birkaç paravasküler kapillerleri içeren birkaç arter, ven ya da arterioller ve venüllerle karakterizedir. Terme yakın trofoblastik örtünün yerini lokal fibrinoid alır.

Her koryon ağacındaki kan dolaşımı, bir arter ve bir venden oluşan kapalı bir sistemdir. Anneden gelen temiz kan uterusun spiral arterleri ile bazal plağa girer. Oldukça düzenli aralıklarla intervillöz boşluklara açılan bu arterlerin lümenleri açılma yerlerine doğru daralır. Temiz kan intervillöz boşluklara yüksek basınçla dökülür ve koryon ağacında bulunan küçük villuslara çarpar, villustaki kan ileri doğru itilir ve villusların dikleşmesi sağlanır (16).

b) maternal plasenta

Anneye ait olan bu plasenta kısmı, intervillöz boşlukları çevreleyen trofoblastlar, plasental septumlar ve bazal plaktan oluşur. Plasentanın maternal yüzünde bazal tabaka loblar ve kapanmamış bir oyuklar sistemi ile 10–40 loba veya lobule bölünür. Bunlara kotiledon denir (23).

Plasental septalar, fibrinoid ve çeşitli hücrelerden meydana gelmiştir. Bazal plaktan intervillöz aralığa doğru uzanan, hiçbir zaman koryonik plağa ulaşmayan ve plasental villus ağacını tam bölmeyen düzensiz yapılardır. Plasental septaların oluşması gelişmenin 6–8. haftalarından itibaren belirir, gebelik yaşıyla doğru orantılı olarak gelişirler. Bazal plak büyümesine uterus duvarı adapte olamaz. Bazal plak katlantılar yaparak septaları oluşturur, septaların oluşmaya başladığı 6–8. haftalarda, yapıyı oluşturan hücresel elemanlar sitotrofoblast ve onun çok nükleuslu dev hücreleri, desidual hücreler ile septaların üst kenarlarına tutunmuş, demirleyici villuslar ve onların sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast hücreleridir (16).

Bazal plak, maternal ve fötal dokuların temas ettiği yapısı oldukça karmaşık olan bir yapıdır. Ekstravillöz trofoblastları, gebeliğe özgü endometriyal stromayı, fibrinoid, dejenere olan villus kalıntıları ve maternal damarları ihtiva eder. Maternal ve fetal kaynaklı bu dokular doğumdan sonra akıntıyla atılırlar.

2.2 Preeklampsi

Preeklampsi gebeliğe özgü, endotel disfonksiyonu ve vazospazma sekonder azalmış organ perfüzyonu ile seyreden bir durumdur. Proteinürinin preeklampsinin önemli bir bulgusu olduğundan sözedilmiştir (24).

Preeklampsi tanı kriterleri (25)

-Yirminci gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncı ölçüleri olan kadında sistolik kan basıncının 140 mm/Hg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi

- 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzerinde protein atılımı

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur. Working Grup'a göre diastolik kan basıncı sesin kaybolduğu değerdir. Kan basıncı hastanın 10 dakika veya daha fazla dinlenmesini takiben oturur pozisyonda alınmalıdır. Kan basıncı ölçümünden 30 dakika öncesine kadar, sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır (26).

Proteinüri glomerüler hasarın göstergesidir. Proteinüri dipstik veya sülfosalisilik asit ile ölçülmektedir. 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik veya daha fazla ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde 1+'den fazla proteinüri olması patolojik proteinüri tanısı için yeterlidir (25).

2.2.1. Preeklampsi patofizyolojisi

Preeklampsi-eklampsi patofizyolojisinin temeli vazospazmdır. Bu görüş ilk olarak Valhard tarafından öne sürülmüş ve Hinselmann, Landesman ve ark. bunu doğrulayan gözlemler yapmışlardır (24).

Günümüzde damar endotel hasarı ve vazospazmın preeklampsi patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Vazospazm ile kan akımına karşı direnç ve arter basıncında artış olur. Damar endotel hasarı ve vazospazm oluşumunda artmış presör cevap, prostoglandinler, NO, endotelin, vasküler büyüme faktörü, genetik predispozisyon, immünolojik faktörler, inflamatuvar faktörler ve sonuçta endotelial hücre aktivasyonu ile yakın ilişki gösterilmiştir (25).

Gebeliğin yabancı semi allojenik fetal grefte uyum sağlayabilmek için humoral ve hücrel aracılı bazı immünolojik fonksiyonların supresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelerde görülen bu fizyolojik değişiklikler, allograftın maternal dokuyla karşılaşmasından hemen sonra başlar. İmmünolojik bir tolerans gelişerek hem sistemik dolaşımda, hem de uteroplental kan akımında değişiklikler oluşur (24). Uterus kan akımı, asıl olarak uterin arter ile sağlanır. Uterin arter dalları, uterus etrafını sararak uterus çevresinde dairesel

olarak dolaşan arkuat arterlere dönüşür. Arkuat arterler de radial arterlere dönüşerek myometriumun 1/3 dış kısmına dik açı ile girerler. Bu damarlar, bazal ve spiral arterlere dönüşerek myometrium ile gebelik süresince plasentanin desidua tabakasını ve intervillöz aralığını beslerler.

Gebelikte, fetus ve plasentanin oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Bunun oluşabilmesi için spiral arterlerin fizyolojik değişimi gereklidir. Spiral arterlerin uteroplental arterlere dönüşümü, fizyolojik değişiklik olarak adlandırılmaktadır. Bu değişim iki aşamada meydana gelir. Birinci trofoblastik dalga invazyonu; birinci trimesterde spiral arterlerin desidua segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise 2.trimesterde spiral arterlerin myometrial segmentlerini değiştirmektedir. Bunun sonucunda spiral arterlerin çapı 15-20 mikrometreden 300-500 mikrometreye çıkmakta, intervillöz mesafede akım direnci azaltılarak yüksek akımlı hale gelmekte ve fetomaternal alışveriş arttırılmaktadır.

Brosens ve ark. mikroskopik olarak plasental yatak biyopsisi ile yaptıkları çalışmada, spiral arterlerin sitotrofoblastik hücrelerce istila edildiğini ve bu arterlerde lümenin dilate olarak müküler dokunun tamamen kaybolduğu endotelyal tabakada mural trombüs ve fibrinoid depolanmanın olmadığını göstermişlerdir. Preeklampside meydana gelen bu fizyolojik olaylar sadece arterin desiduada seyreden kısmında oluşur. Myometrium içindeki damarların invazyonu ve dilatasyonu oluşamaz. Bu yüzden gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetoplental kan akımında artış olmaz ve preeklampitik gebelerde görülen fetal gelişme geriliği oluşur (27-29).

Normal gebeler infüze edilen vazopresörlerden kolay etkilenmez. Preeklampitik gebelerin presörlere, özellikle anjiotensine karşı artmış vasküler duyarlılık gösterdiği belirtilmiştir.

Yine Cunningham ve ark, Gant ve ark. körelmiş presör cevap gelişiminde prostoglandin ve benzeri maddelerin vasküler endotelyal sentezi ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar yapmışlardır (24).

Normal gebelikte artmış prostaglandin üretimi vasküler tonus, kan basıncı ve sodyum dengesinde merkezi bir rol oynayabilir. Renal medullada PG E2 sentezi gebeliğin son dönemlerinde belirgin olarak artmıştır (24).

Ayrıca TXA2 düzeyi ile preeklampsisi şiddetinin doğru orantılı olduğu, TXA2 reseptör sentezinin preeklampitik hastalarda arttığı gösterilmiştir (28-29).

Normal gebelikle kıyaslandığında, preeklampside prostosiklin düzeyinin anlamlı olarak düştüğü, TXA2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstriksiyonun geliştiği gösterilmiştir (29). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklarda, NO'nun yokluğu veya azalmış konsantrasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. Conrad ve Vernier NO geri çekilmesinin, gebe hayvanlarda preeklampsie benzer bir klinik tablo oluşturduğunu göstermişlerdir. NO yıkım ürünlerinin, preeklampitik kadınlarda arttığı ve bunun uteroplasental üitedeki azalmış kan akımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Morris ve ark. NO konsantrasyonundaki değişikliklerin hipertansiyonu kışkırtan bir olaydan çok hipertansiyonun sonucu olduğunu düşünmüşlerdir (24).

Endotel tabaka, pıhtı oluşmasının önlenmesinde etkilidir. Endotel vazodilatör maddeler salgıladığı gibi endotelin deney çok güçlü bir vazokonstriktör madde de salgılar. Endotelin seviyesi gebelikte artar (24,29).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), insan plasentasında bulunan glikozillenmiş bir glikoproteindir. Vaskülogenez ve vasküler permeabilite kontrolünde önemlidir. Baker ve ark. preeklampitik kadınlarda VEGF serum değerini yüksek bulmuşlardır. Simmons ve ark, plasental VEGF artışı ile uteroplasental damar direncinde artışı ilişkili bulmuşlardır (24).

Genetik predizpozisyon preeklampsisi patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Preeklampsisi ve eklampsinin kalıtsal olabileceği yönünde çalışmalar vardır.

Preeklampsinin, gebeliğin generalize maternal intravasküler adaptasyonu sonucu olduğu hipotezi son yıllarda ağırlık kazanmıştır (31). Hayashi sistemik sitokin dengesizliği ve sistemik immün maladaptasyonun preeklampsisi patogenezinde önemini göstermiştir (32).

Gebelik, oksidatif stres durumudur. Oksidatif stres patlamasıyla ilk trimesterde intervillöz sahaya kan akımı sağlanmaktadır. Preeklampside geç gebelik döneminde etkin antioksidan defansın yetersizliği görülmüş ve bunun trofoblast apoptozisi ve plasental vasküler reaktivitede değişikliğe yol açtığı

düşünülmüştür. Preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarda reaktif oksijen radikallerinin daha fazla üretildiği de gösterilmiştir (33).

Sonuçta inflamatuvar reaksiyonlar TNF- α ve interlökinler oksidatif stresse yol açabilirler. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar. Bu da endotel hasarına yol açan oldukça toksik radikallerin oluşumuyla sonuçlanır. Bu tip bir hasar NO'nin endotelyal hücrelerce üretimini azaltır ve prostoglandin dengesini bozar (34).

2.2.2 Preeklamsi risk faktörleri:

- Daha önceki gebeliğinde preeklampsi veya eklampsi hikayesi
- Nulliparite
- İleri anne yaşı (40 yaş üstü)
- Çoğul gebelik
- Kronik hipertansiyon
- Kronik renal hastalık
- Genetik (anne ve/veya kızkardeşte preeklampsi öyküsü varsa, risk artar.)
- Diabetes mellitus
- Antifosfolipid sendromu
- Non-immun hidrops fetalis
- Gestasyonel trofoblastik hastalık (25).

2.3 HELLP sendromu

HELLP sendromu genellikle pre-eklampsi bir varyantı veya komplikasyon olarak kabul edilir. Yaşamı tehdit eden obstetrik bir komplikasyondur. Her iki durum da genellikle gebeliğin veya bazen doğum sonrası daha sonraki aşamalarında ortaya çıkar (35). Preeklampsi veya eklampsinin seyri sırasında, endotel disfonksiyonu sonucunda ortaya çıkan, çoklu-organ yetmezliği ve mikroanjiopatik hemoliz ile seyreden ağır bir tablodur. İntravasküler hemoliz, koagulopati ve serum transaminazların arttığı gözlenir. Weinstein 29 hastada, anormal periferik yayma, bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri ve trombositopeni'den oluşan tabloyu "HELLP" olarak tanımlamıştır (6).

"HELLP" sendromunun üç ana özelliği (6):

- Hemoliz
- Yükselmiş karaciğer enzimleri
- Düşük trombosit sayısı

HELLP genellikle üçüncü trimesterde başlar; nadir durumlarda 23.gebelik haftası gibi erken olgular rapor edilmiştir. Genellikle, HELLP sendromu gelişen bir hasta zaten gebeliğe bağlı hipertansiyon (gestasyonel hipertansiyon) takip edilmiş, ya da pre-eklampsisi (yüksek kan basıncı ve proteinüri) için şüphelenerek tespit edilir.

1992-1996 yıllarını kapsayan bir taramada, 12 anne ölümünün beşinden preeklampsisi ve/veya eklampsisi sorumlu tutulmuş, bunların da 4'ünün HELLP sendromu ile komplike olduğu tespit edilmiştir (36). Hastaların %70'inde antepartum dönemde, %30'unda ise postpartum dönemde ilk 48 saat içinde gözlenir (37). "Parsiyel" HELLP Sendromu rapor edilen vakaların önemli bir oranında hemolize (ELLP sendromu) veya trombosit sayısında azalmaya (HEL sendromu) dair kanıt yoktur (38). Bu klinik durumlarda "parsiyel" HELLP sendromundan bahsedilir.

HELLP sendromlu kadınlar genellikle çok hasta görünmezler erken belirtiler şunları içerebilir (39):

-Olguların % 90'ında ya epigastrik ağrı "mide" veya sağ üst kadranda ağrı olarak tanımlanabilir (39-40).

-Olguların % 90'ında, kırıklık (40).

-Bazı durumlarda %50 oranında bulantı veya kusma olabilir. Baş ağrısı yavaş yavaş ama belirgin başlangıçlı (% 30), bulanık görme ve parestezi (el ve ayaklarda karıncalanma) olabilir. Ödem oluşabilir ama onun yokluğunda HELLP sendromu dışlamaz. Arteriyel hipertansiyon tanı gerekliliktir, ancak hafif olabilir. Karaciğer kapsülünün yırtılması ve hematoma meydana gelebilir. Hastada nöbet veya koma varsa, durum tam gelişmiş eklampsisi içine ilerlemiştir(40).

insidans yaklaşık %0,17- 0,85'tir (41). Eklampsisi zemininde HELLP sendromu gelişimine %10,8-%32,1 oranında rastlanırken, HELLP sendromu varlığında eklampsisi gelişimine %6-%52 oranında rastlanmaktadır (42). HELLP sendromunun sıklığını, yaş, ırk, parite, preeklampsisi'nin süresi ve eklampsisi varlığı

etkilemektedir. Hastalar genelde beyaz, 25 yaşın üzerinde, multipar ve kötü sonuçlanmış gebelik öyküsüne sahiptir (43-44).

2.3.1.Patofizyolojisi

Preeklampitik hastalarda endotel hücrelerine karşı otoantikör titresi artmıştır. Perfüzyonu azalmış trofoblastlardan toksin salınımı ve otoantikörlerin artışı nedeniyle endotel hasarı gelişir (45). Akut endotelyal hücre hasarı ile ADAMTS13 aktivitesinde azalmanın, aktif vWF seviyelerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Normalde yeni salınan vWF multimerleri ADAMTS13 tarafından parçalanır ve daha az reaktif derivasyonlar dolaşımında bulunur. Plateletlerle oldukça reaktif olan vWF multimerlerinin salınımı, HELLP sendromundaki tüketime bağlı trombositopeni ve trombotik mikroanjyopatiji açıklamaktadır. Güçlü bir vazodilatör olan PGI2'nin yıkımında artış veya hatalı üretim, güçlü bir vazokonstriktör olan TXA2'de rölatif artış meydana gelir.

2.3.2.Histopatolojisi

Periportal veya fokal parankimal nekroz ve hepatik sinüzoidlerde fibrin birikimi neticesinde portal venöz akımda azalma gelişir (46). HELLP sendromlu postpartum hastalarda Doppler ile kan akımı bakıldığında, hepatik arter direncinin arttığı gösterilmiştir (47). İntrahepatik basınç artışı, Glisson kapsülünün genişleme kapasitesini aşarsa, karaciğer rüptüre olur. Bu durumda maternal ve fetal mortalite artar.

2.3.3.Kalıtım ve genetik

HELLP olan bir kadının sonraki gebeliklerde HELLP (%14- 24) ve PE (%22-28) gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir (48-49). Anne ve çevresel faktörlerin etkisiyle, çoklu gen türevlerinin kombinasyonu HELLP ve preeklampsi için orta derecede risk oluşturmaktadır. Sağlıklı kadınlara göre FAS geni varyantları, VEGF geni ve koagülasyon gen varyantları Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu HELLP riski ile ilişkilidir (50-51).

PE ve HELLP te maternal ve fetal kanı birbirinden ayıran sinsityotrofoblast membranında fırçamsı kenarlarında anormal morfoloji gözlemlenir. Her iki sendromda membrandaki plasental protein 13 (PP13) oluşumu anormaldir (52). Üçüncü trimesterde anne kanında yüksek PP 13 konsantrasyonu, PP13'ün aponekrotik fırçamsı kenardan membrana geçişini

tetikler (52). Plasenta tarafından salgılanan PP13 ve anjiyogenik faktörlerin maternal kandaki anormal konsantrasyonları, ilk trimester ve sonrasında HELLP ve PE olarak ortaya çıkmaktadır (52-53). HELLP ve PE deki değişiklikler benzer olmasına rağmen bazı veriler HELLP' te anlamlı olarak daha yüksektir. İnsan amniyon sıvısında PE ve HELLP' te PP13 seviyeleri benzerdir (54). Kordon kanında PP13 seviyesi kontrol ve PE de düşüktür ancak HELLP te birkaç kat yüksektir (54). PP13 sadece sinsityotrofoblast hücreleri tarafından sentezlenir (52). PE ve sağlıklı gebelikten farklı olarak, HELLP'te kordon kanındaki yüksek PP13 seviyesi, sinsityotrofoblastlardan PP13 ün anormal bir şekilde fetal kana geçişiyle gerçekleşir. Sinsityotrofoblast membranındaki derin hasar bulguları HELLP teki bu hipotezi destekler niteliktedir. Anti-anjiyogenik faktörler seviyesindeki artışın, arteriyal hipertansiyon ve glomerular endoteliozise neden olan maternal vasküler endotelial disfonksiyonu tetiklediği yakın zamanda tartışılmıştır (55-57).

Gebe sıçanlarda sFlt1 düzeyindeki artış PE'yi indükleyebilmektedir (58). Ratların kanında öncelikli olarak sFlt1 ile endoglin (sEng) artışı insandaki HELLP'e benzer bir sendromu tetikler (59). HELLP li kadınların semikantitatif kanında PE den daha yüksek çözünmüş endoglin (sEng) tespit edilmiştir (59). Yeni yapılan bir çalışma da PE ve HELLP'te sEng değerleri için gebelik sonunda benzer değerleri bildirmiştir (53). Erken doğumdaki farklı sEng düzeyleri (59), HELLP te sEng'nin olası bir patojenik rolü olabileceğini göstermektedir ancak bu konuda daha fazla veri gerekmektedir.

Semptomatik kadınların kanında Flt1 (VEGF) ve Eng mRNA kodlaması HELLP' lilerde hem plazma hem hücre fraksiyonlarında PE'den birkaç kat daha fazladır (60).

HELLP içinde sHLA-DR artar (61).

Doğum plasenta örnekleri üzerinde bir mikro dizi çalışma HELLP erken dönemde 54, PE erken dönemde ise 350 genin farklı şekilde eksprese edildiğini ortaya çıkarmıştır. İki sendromda da transkriptomlar büyük ölçüde çakışaktır. İnflamatuvar yanıt HELLP'te daha belirgindir (57).

2.3.4.Tanı ve sınıflandırma

Mikroanjiopatik hemolitik aneminin laboratuvar bulguları (38,63-64)

- Anormal periferik yayma (şistositler, burr hücreleri, ekinositler)
- İndirekt bilirubin yüksekliği ($\geq 1,2$ mg/dL)
- Serum haptoglobulin düzeyinde düşüklük
- Serum LDH düzeyinin artışı (≥ 600 IU/L)
- Hemoglobin seviyesinde belirgin düşme.

Hemoliz: Eritrositlerin parçalanması, konstrikte endotel hasarı olan kan damarlarındaki fibrin ağından geçmesine sekonder gelişir. LDH1 ve LDH2 parçalanmış eritrositlerden salınır. Ciddi preeklampatik ve eklampatik hastaların çoğunda total LDH artışının nedeni KC iskemisidir. Bu nedenle ayırıcı tanıda beraberinde indirekt bilirubin, periferik yayma ve serum haptoglobulin değerleri bakılmalıdır. Subklinik hemolizin erken ve oldukça yüksek hassasiyette bir parametresidir (64). Tam olarak klinik tablo gözlenmeden 1-2 gün önce, haptoglobulin ve LDH seviyeleri ve trombosit sayımı ile tanı konabilir.

D-Dimer testi: Oldukça yüksek negatif öngörü değerine sahiptir(65-66). Pahalı bir testtir ve rutin testlere eklenmesi tartışmalıdır (67).

KC Enzimlerinde Artışı: KC enzimlerindeki artışın derecesi, hastalığın şiddetiyle paraleldir. Serum AST değeri 70 IU/L'nin, LDH değeri ise 600 IU/L'nin üzerindedir (67).

Trombositopeni: Normalde damar endoteli; platelet agregasyonu ve trombus oluşumunu aktif olarak önler. Preeklampsi'ye endotel hücre hasarı, mikrovasküler platelet tüketiminde artış ve artmış pıhtılaşma aktivitesi eşlik eder (67). Trombositopeninin nedeni bu artmış tüketim hızındandır. Trombosit sayısı 100000/mm³ altındadır. Dolaşımdaki plateletler hasarlı vasküler endotel alanlarında açıkta kalan kollajene yapışırlar. Trombosit sayısı genellikle doğum sonrası 72 saatte normale döner, bazen de trombositopeni devam edebilir.

Tanı kriterleri ve HELLP; alt tipleri yayınlanan verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırıyor iken çalışmalar arasında değişmektedir (35).

Sınıflandırılması:

- Tennessee Üniversitesi'nde geliştirilen Kriterleri:(40,68)

HELLP serum laktat dehidrogenaz ile periferik yaymada hemoliz ile karakterize > 600 IU / L, serum AST > 70 IU / L ve trombosit sayısı $<100,000$ / mcL.

- Mississippi Üniversitesi'nde geliştirilen 1999 yılı itibariyle kriterleri(69):

HELLP sendromu tanısı trombositopeni varlığı gereklidir (perinatal trombosit Nadir $\leq 150,000$ hücre / mcL), karaciğer fonksiyon bozukluğu bulguları (artan AST ≥ 40 IU / L, ALT düzeyinde artış ≥ 40 IU / L veya iki, artmış LDH düzeyi ≥ 600 IU / L) ve hemoliz .

2.3.5. Maternal - Perinatal Morbidite ve Mortalite

Maternal mortalite tanımı, gebelik sırasında veya gebelik sonlandıktan sonraki 42 gün içindeki tüm ölümleri kapsamaktadır. Maternal ölüm oranı %3,4-24,2'dir ve nedenleri arasında, karaciğer rüptürü ve fokal pankreatik kanama sayılabilir (43) .

Perinatal morbidite nedenleri arasında; ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği, asfiksi veya preterm doğumla (%70) ilgili problemler sayılabilir. Bazı hastalar birden fazla komplikasyona sahiptirler (70). Postpartum dönemde HELLP sendromu gelişen hastalarda pulmoner ödem ve akut böbrek yetmezliği riski artmıştır (71). HELLP sendromlu hastalarda DIK sıklığı %38'dir. HELLP sendromu DIK'in farklı bir varyantı değildir. HELLP sendromunda PT, PTT ve serum fibrinojen değerleri normal sınırlarda iken, DIK'te, fibrinojen < 300 mg/dL, PT >14 sn ve PTT > 400 sn değerlere sahiptir. HELLP sendromu olan hastalarda AT-III konsantrasyonunda ve protein-C de azalma kompanse DIC tablosu olarak değerlendirilmiştir (72). AT-III dolaşımdaki proteaz inhibitörüdür ve koagülasyon faktörlerinden IX, X, XI, XII'nin aktif formlarını inhibe eder. Düşük değerleri maternal morbititenin şiddeti ile uyumludur.

Hastalar non-spesifik belirtiler ya da hafif preeklampsiye ait bulgularla başvurabilir;

- Sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı (%30-90),
- Bulantı-kusma,
- Ödemle birlikte ciddi kilo artışı,
- Yorgunluk, grip-benzeri bulgular,
- Baş ağrısı (%33-61),

- Görme bozukluğu (%17),
- Mukozal kanama, hematuri, peteşiyal kanama, ekimoz,
- HT (orta-ciddi şiddette). Hastaların %12-18'i normotansif olabilir,
- Proteinüri (yaklaşık %13'ünde bulunmayabilir),
- Nadiren hipoglisemik koma, ciddi hiponatremi ve kortikal körlük gelişebilir (73),
- Geçici Nefrojenik Diabetes Insipidus.

Ayırıcı Tanı (74):

- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- Apandisit
- Gebelik kolestazi
- Diabetes insipidus
- Safra kesesi hastalığı
- Gastroenterit
- Glomerulonefrit
- HUS
- Hepatik ensefalopati
- Hiperemesis gravidarum
- ITP
- Böbrek taşları
- Peptik ülser
- SLE
- TTP
- Viral hepatit

2.4. Sinsityal düğümlerin elektron mikroskopik görünümü

Sinsityal düğüm terimi sinsityal çekirdeğin üçüncül plesental villusunun dış yüzeyi üzerinde merkezi toplanma veya kümelenme olarak ifade edilir. Böyle düğümler nadiren immatürel (olgunlaşmamış) plesentalarda görülür fakat gebelik süresince sayısı gittikçe artar ve terminal villide %10 ile %30 arasında bulunur. Sinsityal düğümlerin işlevleri ve oluşum şekli hala tam olarak

açıklanamadığından dolayı hipoksi veya trofoblastik iskemi için bir cevap olarak, trofoblastik ameoboid aktivitesinin bir belirteci, sinsityal hiperplazinin bir belirtisi ve bir yaşlanma değişimi gibi bir dejenerativ fenomen olarak farklı şekillerde düşünülmektedir.

Hörmann düğümleri, doğum sancıları esnasında intervillous boşluklarındaki basıncın ani değişiminin etkilerinden villus kapillerlerini korumak için bir iç gergi sisteminde görev alan intervillus köprülerine bir girişim olarak tasvir edildiğini önermiştir. Bu öneri az dikkat çekmiştir fakat yapılan testlerde plasentanın labirent organı olarak düşünülen görüşü yalnız tarihsel bir ilgi çekmesine rağmen, intervillöz sinsityal köprüleri yüksek bir oranda plesentada varlığı şüphesizdir. Böyle köprüler sık sık çok sayıda çekirdek içeriler ve uzamış sinsityal düğümlere benzeme eğilimindedirler (9).

2.4.1.Nukleus

Kümelenmemiş çekirdeklerde sinsityal düğüm taşıyan bir villusun içindeki membranın altında ve çekirdek cismi boyunca küçük, düzensiz, elektronca yoğun kümelenmeler oluşturan dağınık kromatinlere sahip olma eğilimindedir; bu çekirdeklerin dış yüzeyi genellikle girintili çıkıntılıdır.

Buna karşın sinsityal düğümlerdeki çekirdek genellikle düzgün hatlara sahiptir, bunların elektronca yoğun kromatinlerinin bileşenleri çekirdeğin toplam hacmine bağlı olarak orantılı bir şekilde artmıştır, çekirdekteki elektronca fakir olan alanlar kromatin serbest bölge, kabaca dairesel, bir merkez ve çekirdek gözeneklerinin altında küçük bir boşluk şeklinde görülür. Çekirdeği daha geniş çaplı örneklendirmek gerekirse nerdeyse tamamen elektron opak, düzgün sınırları ve birbirinden yalnız sitoplazmanın dar bantlarıyla ayrılır, bazı durumlarda çekirdek membranları birleşmiş şekilde görünür.

2.4.2.Sitoplazma

Sinsityal düğümlerde görülen sitoplazmik değişimler çeşitli boyut ve evrelerdir, fakat belli özellikler sürekli gözlenir. Birçok düğümde çoğunlukla lameller halkalı ile ilgili olan sitoplazmik filamentler belirgin bir artış vardır. Bu filamentler kümelenmiş sinsityal çekirdekler arasında yoğun olarak oluşmuşlardır

ve genellikle çekirdek membranına paralel bir düzlemde yönelmiştir. Mitokondrionlar aralıklı ve küçük birkaç kristaya sahiptir. Endoplazmik retikulum çok farklı miktarlardadır fakat yetersizdir ve nadiren knotlarda hafif topaklanan materyallerle şişmiş sisternaları oluşturmak için belirgin bir şekilde genişlenmiştir.

2.4.3.Sinsityal plazma membranı

Plasma membranındaki mikrovilli sayısının özellikle düğüm apeksine karşı önemli derecede azdır. pinositik noktalanmalarda genellikle belirgin bir azalma vardır, mikrovilli bölgelerinde düşüş gözlenir. Düğümlerin plazma membranlarındaki alkalın fosfataz aktivitesinin dağılımı ve derecesi genellikle normaldi.

2.4.4.İntervillöz köprüler

Bir intervillöz köprüdeki sitoplazma ile çok az endoplazmik retikulum ve çok az mitokondriye sahip olmasına rağmen halkalı lameller yığınlarının çoğu ve bol miktarda sitoplazmik filament yığını içeren sinsityal düğümlerin stoplazmasıyla benzer özellikler görüldü. Köprülerde otofajik vaküller ve atık kalıntılar görülmedi ve salgı damlalarının varlığı nadirdir. Alkaline fosfataz aktivitesi intervillous köprülerinin sinsityal sınırların dışı boyunca normal bulunmuştur (9).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Plasentaların elde edilmesi

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 28.08.2012 tarih ve 672 sayılı onayıyla onaylanmıştır.

Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Hastalıkları Kliniğine başvuran normotansif, preeklampsi ve HELLP'li hastalar bilgilendirilerek gönüllü onam formu alınmış, plasenta örneklerindeki sinsityal düğümler incelendi.

Çalışmamız üç grup üzerinde gerçekleştirildi. Birinci grup 10 sağlıklı term plasenta, ikinci grupta Dünya Sağlık Örgütü kriterleri baz alınarak preeklampsi tanısı almış 10 hastadan alınan plasenta örnekleri ve üçüncü grup 10 HELLP'li gebelerden alınmış plasenta örnekleri dört ayrı bölgeden alınarak (maternal santral, maternal periferik, fetal santral, fetal periferik) ışık ve TEM için histolojik takibe alındı.



Şekil.1: Plasentanın koryoamniyotik membranla kaplı fetal yüzü, koryonik elemanlar ve göbek kordonu izlenmektedir.

3.2. Işık mikroskopik inceleme için doku takibi

Çalışmada kullanılan plasentaların maternal yüzünden hem periferden, hem de santraldan olmak üzere $1 \times 1 \text{ cm}^3$ boyutlarında 2 doku parçası alındı. Bununla birlikte fetal yüzden, göbek kordonundan 2 cm uzağından yine hem santraldan hem de periferden aynı boyutlarda doku parçası %10'luk tamponlanmış nötral formalin içine alınıp 16 saat bekletilip tespit işlemi gerçekleştirildi. Tespit edilen dokular 12 saat akarsu altında yıkanarak formalin solüsyonundan arındırıldı. Daha sonra sırasıyla, %30, %50, %70, %80, %90 ve %96'lık alkollerde 8 saat bekletilen dokular absolut alkol (%99.9) içerisinde 2X20 dakika bekletilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Şeffaflaştırma ve alkolü dokudan uzaklaştırmak için 2X15 dakika ksilolde bekletilen dokular 1/1 hacimde parafin/ksilol içerisinde 1 saat bekletildikten sonra, saf parafin içine alınıp 4 saat kadar daha bekletildi. İnfiltrasyon işleminin ardından parafin bloklara gömme işlemi gerçekleştirildi. Her bir parafin bloktan, tam otomatik rotary mikrotom (Leica RM 2265, Germany) yardımıyla 4-6µm kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen kesitlere Hematoksilen-Eosin (H-E), Masson trikrom ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama yöntemleri uygulandı.

3.3. Hematoksilen-Eozin boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.
2. Filtre edilmiş Harri's hematoksilen solüsyonunda yaklaşık olarak 8 dakika kadar bekletildi.
3. Kesitler 5 dakika akarsuda bekletilerek, hematoksilen artıklarından arındırıldı.
4. Differensiyasyonu sağlamak için % 1 lik asit-alkol solusyonuna 1 kez batırılıp çıkarılan dokular tekrar çeşme suyundan geçirilerek yıkanmaları sağlandı.
5. Amonyaklı suda çekirdekler parlak mavi oluncaya kadar bekletildi.
6. On dakika çeşme suyunda yıkandı ve %80'lik etil alkolde 1-2 dakika bekletildi.
7. Zıt boyama için eozin-floksin solusyonunda 2 dakika bekletildi.

8. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilerek, entellan ile kapatıldı.

3.4. Periyodik asit Schiff boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilolde deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.

2. Periyodik asitte 5 dakika bekletildi.

3. Distile suda çalkalandı.

4. Coleman schiff’de 8 dakika bekletildi.

5. Akar suda 5 dakika yıkandı.

6. Harris Hematoksilende 3 dakika bekletildi.

7. Çeşme suyunda çalkalandı.

8. %1’lik Asit alkole batırılıp çıkarıldı.

9. Çeşme suyunda yıkandı.

10. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilerek, entellan ile kapatıldı.

3.5. Masson trikrom boyama protokolü

1. Parafin kesitler ksilol de deparafinize edilerek, azalan alkol derecelerinden geçirilip distile suya kadar getirildi.

2. Bouin solüsyonunda 56 C°’de etüvde 1 saat bekletildikten sonra çıkarılıp oda sıcaklığının oda ısısına gelmesi beklendi.

3. Çeşme suyunun altında bouin çıkıncaya kadar bekletildi.

4. Weigert solusyonunda 10 dakika bekletildi.

5. Distile suyunda çalkalandı.

6. Gomori’de 11 dakika bekletildi.

7. %0,5 asetik asit solusyonuna batırılıp çıkarıldı.

8. Dehidratasyon ve parlatma için yükselen derecelerde etil alkol serilerinden ve ksilolden geçirilerek, entellan ile kapatıldı.

3.6. Elektron mikroskobu için doku takibi

1. Alınan tüm doku parçaları, gluteraldehite alındı 4 saat bekletildikten sonra tampon solusyonunda 10 dk bekletildi,

2. İkinci defa tampon solüsyonuna alınıp 1 gece bekletildi.

3. İkinci gün osmik asitte 2 saat, tampon solusyonunda 10 dk.

4. İkinci defa tampon solüsyonunda 10 dakika kadar daha,

5. %50 lik alkolde 15 dk.

6. %70 lik alkolde 15 dk.

7. %80 lik alkolde 15 dk.

8. %96 lık alkolde 15 dk.

9. %100 lük alkolde 15 dk,

10. %100 lük alkolde 15 dk bekletildi.

Bu aşamaya kadar +4 de uygulandı, bu aşamadan sonra ise oda sıcaklığında takip yapıldı;

11. %100 lük alkolde 15 dk,

12. Propilen oksitte 15 dk,

13. propilen oksitte tekrar 15 dk,

14. karışım 30 dk, rezinde 1 gece bekletildi.

Üçüncü gün yeni rezin hazırlanarak bloğa döküldü etüvde 60 C° de 48 saat bekletildi. Yarı ince kesitler lam üzerine alınarak Toluidin mavisi ile boyandı.

Yarı ince kesitler Nikon DS-2MV dijital kamera ve NIS elements 3.00 yazılım programı kullanılarak ışık mikroskobunda değerlendirilerek sinsityal düğüm daha yoğun olduğu yerler tesbit edildi. İstenilen bölgenin dışında kalan yerler trim cihazı ile trimlenerek, sinsityal düğümlerin yoğun olduğu yerlerin kesit alanında kalması sağlandı. İnce kesitler LEİCA Ultracut R ultramikrotomunda kesilerek bakır gridler üzerine alındı. Gridlere alınan ince kesitler 1 gün boyunca oda ısısında bekletildi. Ertesi gün uranil nitrat içinde 40 dakika bekletildi. Ardından 3 kez distile su ile yıkandılar. Daha sonra Kurşun Sitrat içinde 5 dakika bekletilip, 3 kez distile su ile yıkandılar. Kontrast boyanan ince dokular Carl

Zeiss Libra 120 transmission elektron mikroskopunda incelendi ve mikrografları alındı.

3.7.İstatistiksel analiz

Kontrol, preeklampsi ve HELLP vakalarından, santral ve periferik plasenta bölgelerinden alınarak hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 5µm'lik hematoxilen-eozin ile boyanmış kesitlerinden her 3 gruptan rastgele 10' ar preparat seçilerek x40 lık objektifle 10 mikroskop alanındaki sinsityal düğümler sayılarak grup ortalamaları alındı. Non-parametrik Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. 0.05'in altındaki p değerleri ($p<0.05$) istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Sinsityal düğüm: terminal villus yüzeyinden çıkıntı yapmış komşu villuslarla doğrudan bağlantılı olmayan 5- 10 kadar sinsityotrofoblast çekirdeği içeren agregatlar kabul edilmektedir (Tenney-Parkır değişikliği, sinsityal düğüm) (95).

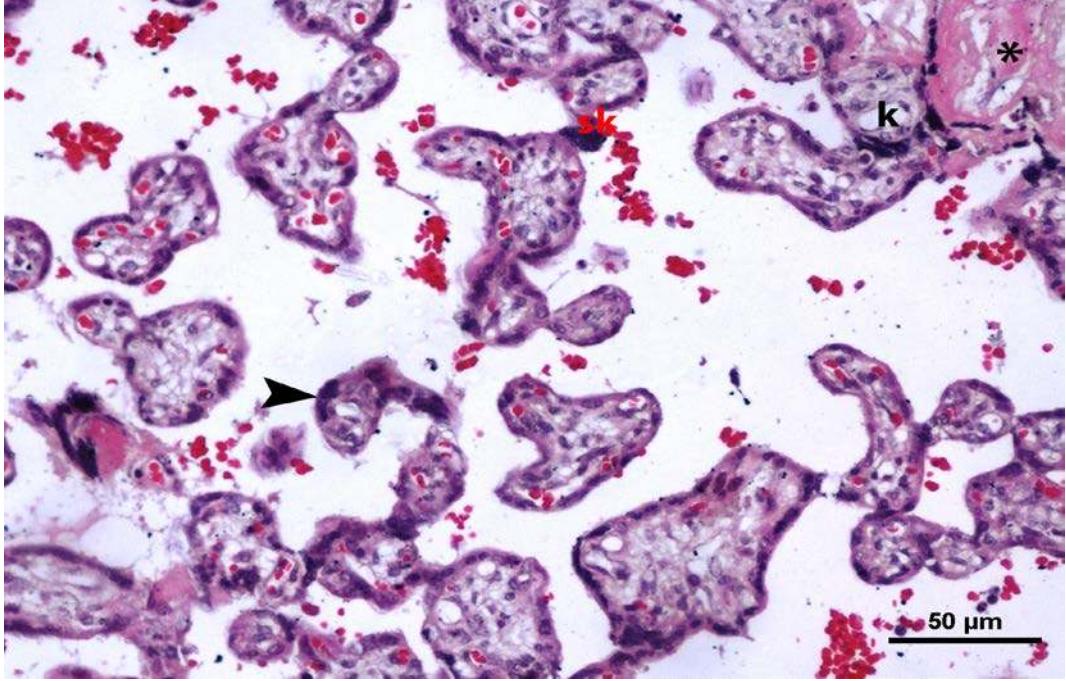
4 –BULGULAR

4.1. Işık mikroskobu bulguları

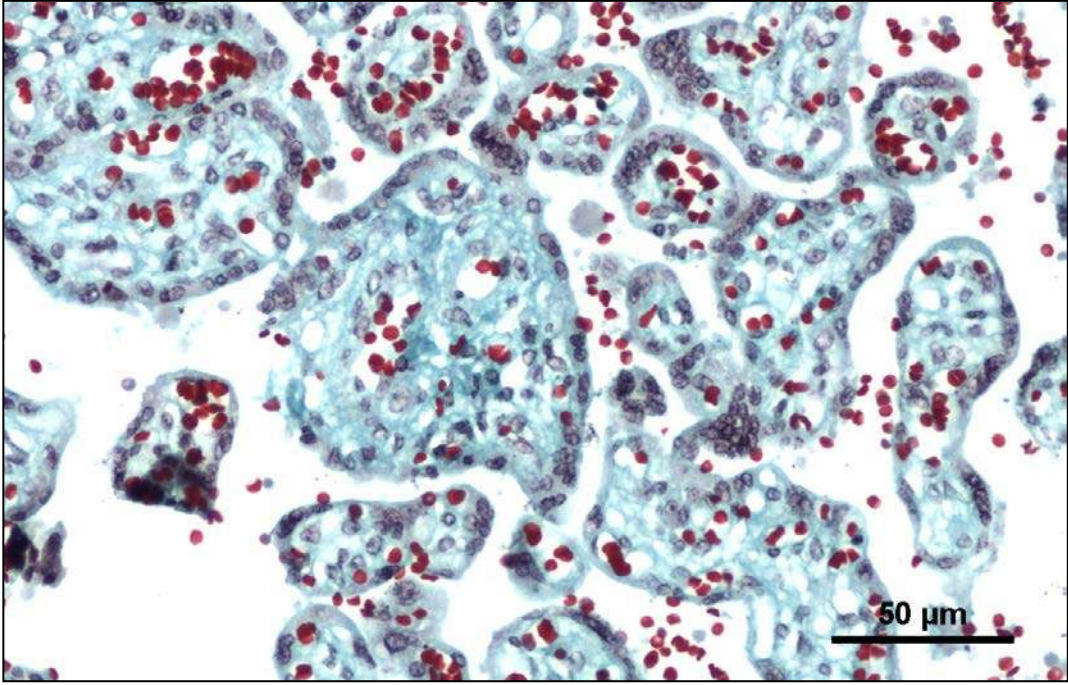
4.1.1. Kontrol grubu plasenta bulguları:

H-E ve masson trikrom ile boyanan maternal ve fetal plasenta kesitlerinde, terminal villuslarındaki fetal kapillerler, sinsityal düğümler, sinsityal köprüler perivillöz fibrin ile intervillöz aralıklar normal yapıda izlendi (şekil 2- 3).

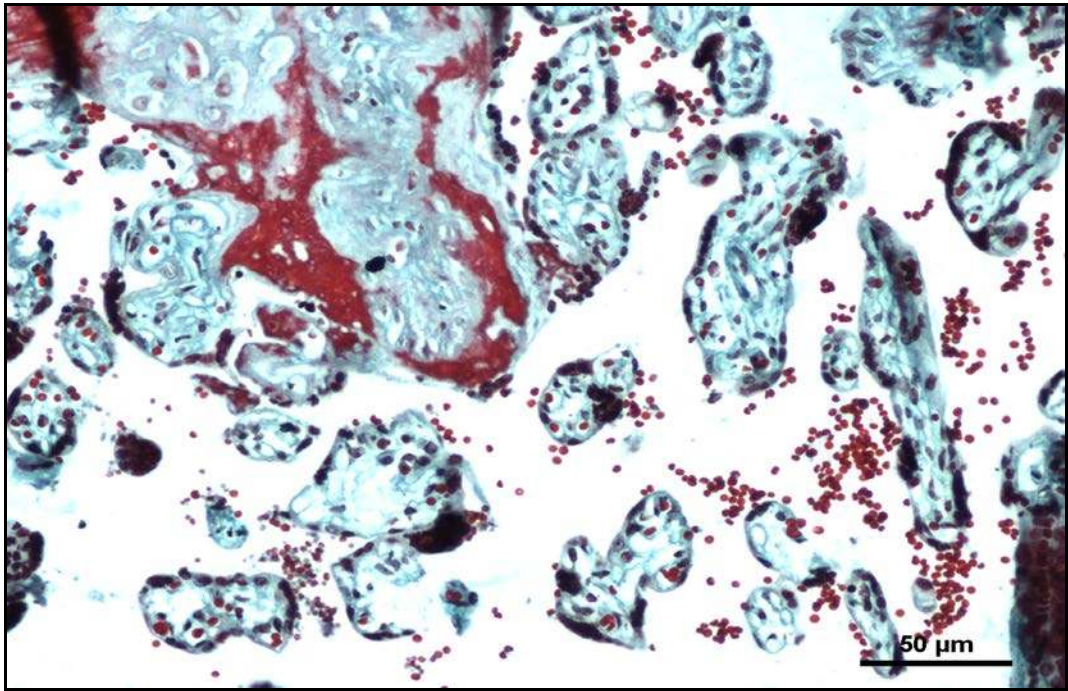
PAS ile boyanan kontrol grubu maternal ve fetal plasenta kesitlerinde, trofoblast bazal membranının ve vaskülosinsityal bazal membranlar normal kalınlıkta gözlemlendi (şekil-4).



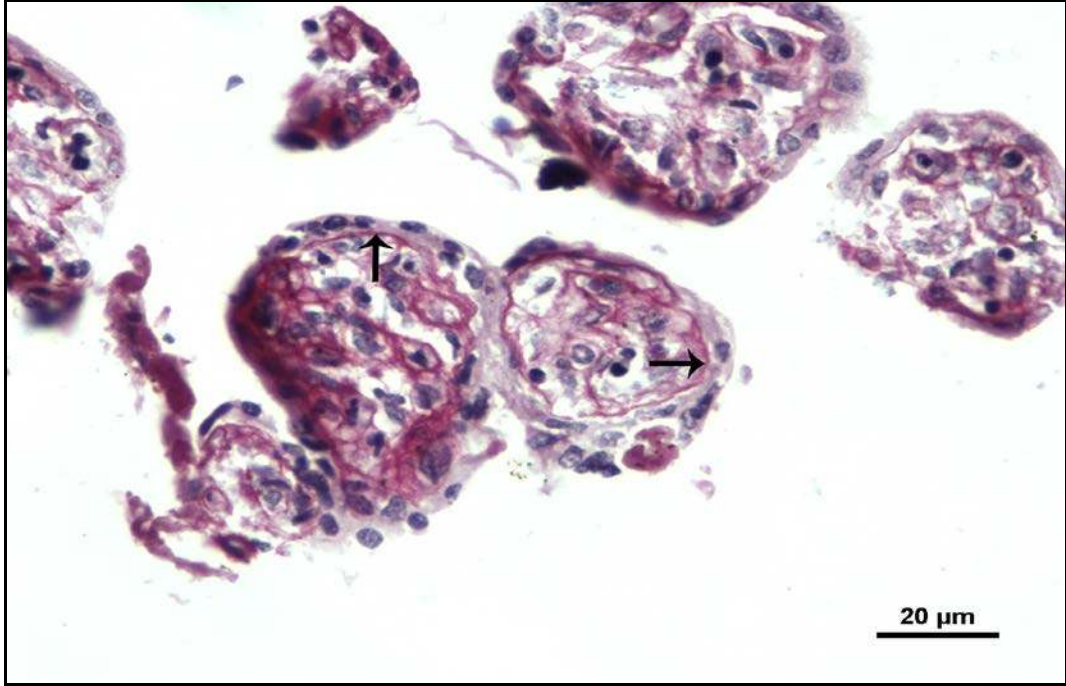
Şekil.2:kontrol grubu maternal santral plasenta kesitinde, kapiller lümenleri açık (k), sinsityal düğüm (ok başı), sinsityal köprü(sk), perivillöz fibrin birikimi (asteriks) ve normal yapıda villuslar izlenmekte (H-E, Bar:50µm).



Şekil.3: kontrol grubu maternal santral plasenta kesiti normal histolojik yapı (Masson trikrom, Bar:50µm)



Şekil.4: kontrol grubu periferik plasenta kesitinde perivillöz fibrin, sinsityal düğüm ve sinsityal köprüler ile intervillöz aralık normal histolojik yapıda görülüyor (Masson trikrom, Bar:50µm)



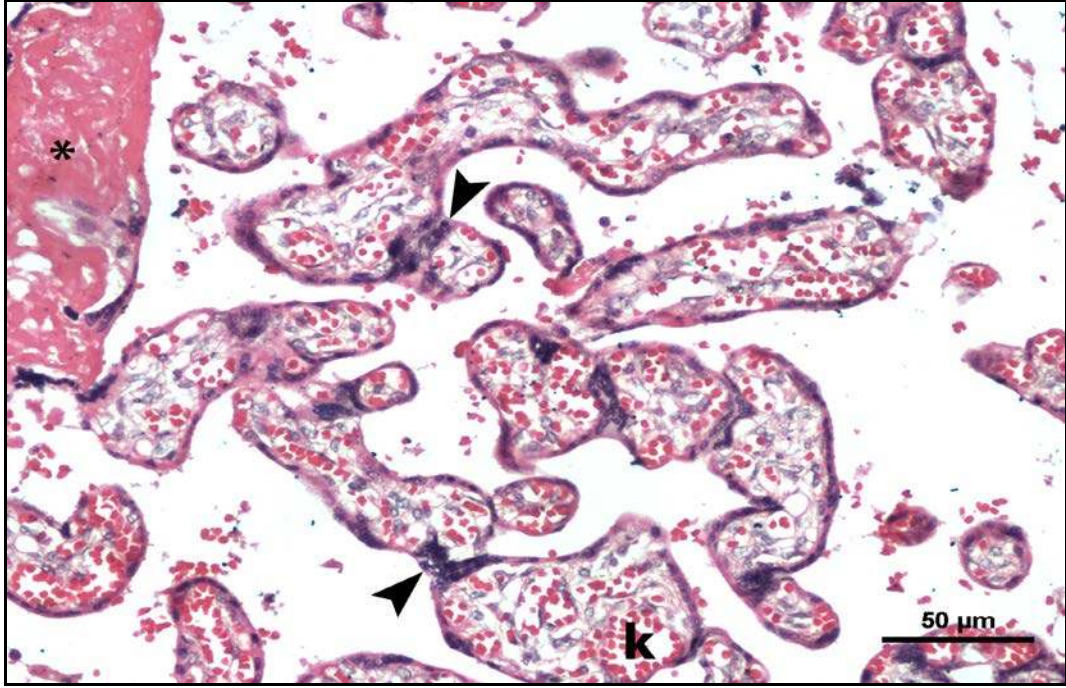
Şekil.5:kontrol grubu fetal periferik plasenta kesitinde normal kalınlıkta izlenen trofoblast bazal membranı (ok), (PAS, Bar:20μm).

4.1.2. Preeklampsia grubu plasenta bulguları:

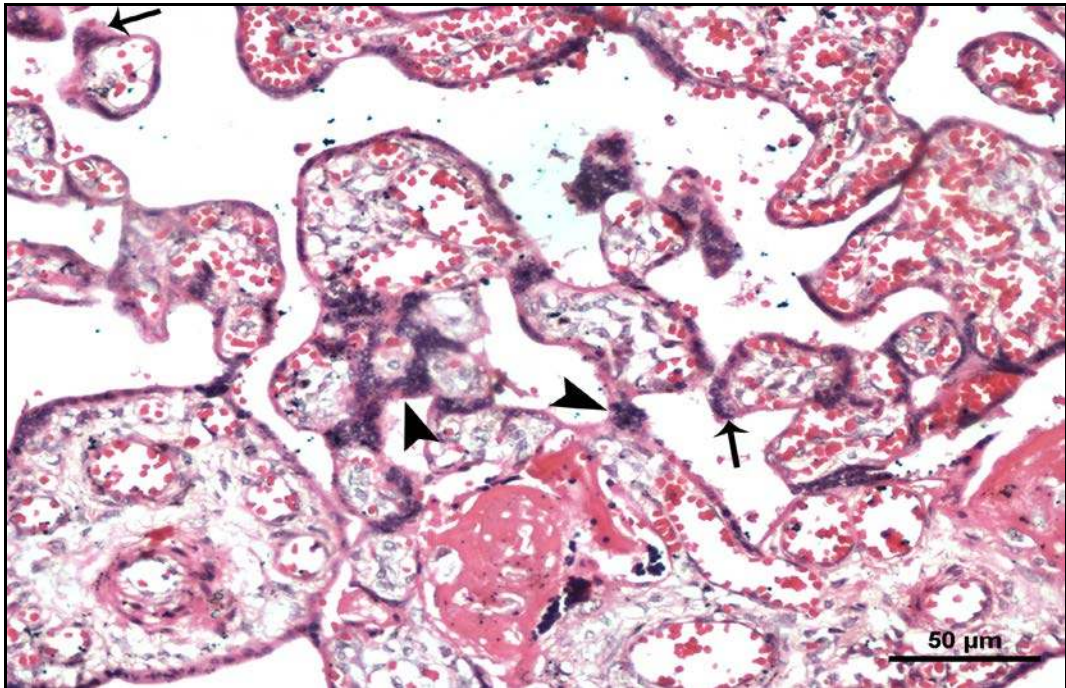
Preeklampsia vakalarının pek çoğunda, maternal santral plasenta kesitlerinde yer yer intervillöz aralıklarda artış, perivillöz fibrin birikimi izlendi (Şekil. 6,10). Bazı preeklampsia vakalarında hem maternal santral hemde fetal periferik plasenta örneklerinde terminal villus, sinsityal köprü ve sinsityal düğüm sayılarında belirgin bir artış gözlemlendi (Şekil. 6,9).

Preeklampsia vakalarının plasenta kesitlerinin pekçoğunda, terminal villus kapillerlerinden proliferasyon ve konjesyon belirgin olarak izlendi (Şekil.11).

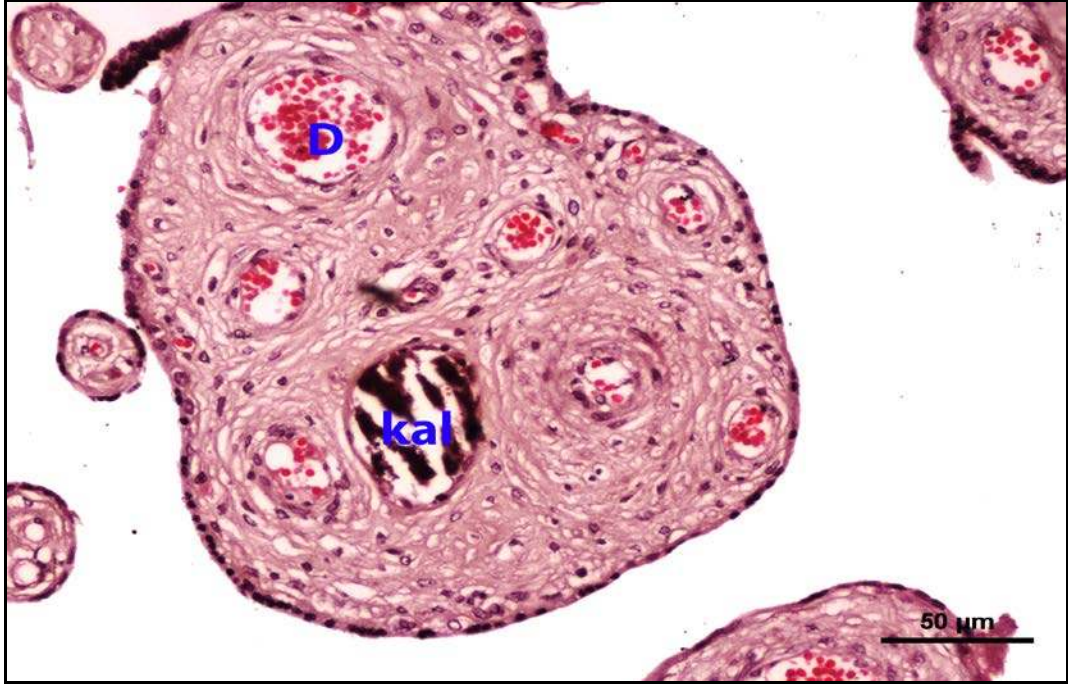
PAS ile boyanan preeklampsi plasenta kesitlerinde, trofoblast bazal membranın kontrol grubuna göre daha kalın ve yer yer intervillöz ve perivillöz yoğun fibrin birikimi izlendi (Şekil. 12).



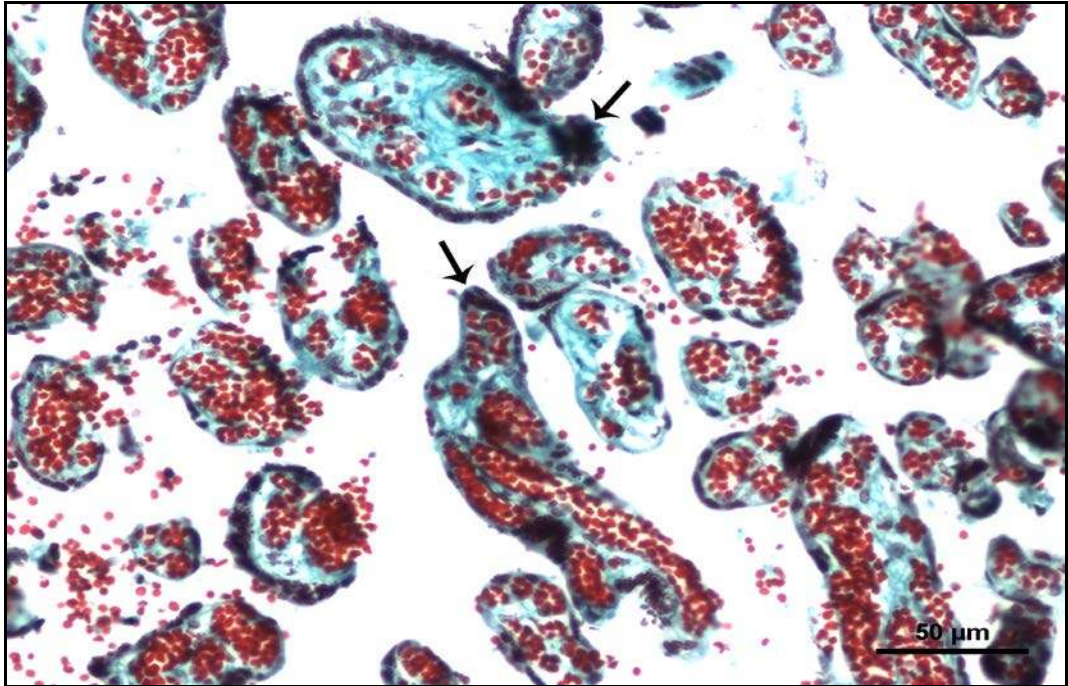
Şekil.6:Preeklampsi grubu maternal santral plasentada perivillöz fibrin artışı (asteriks), terminal villus kapillerleri dilate (k) ve sinsityal köprülerde (okbaşı), artış izlenmekte (H-E, Bar:50µm).



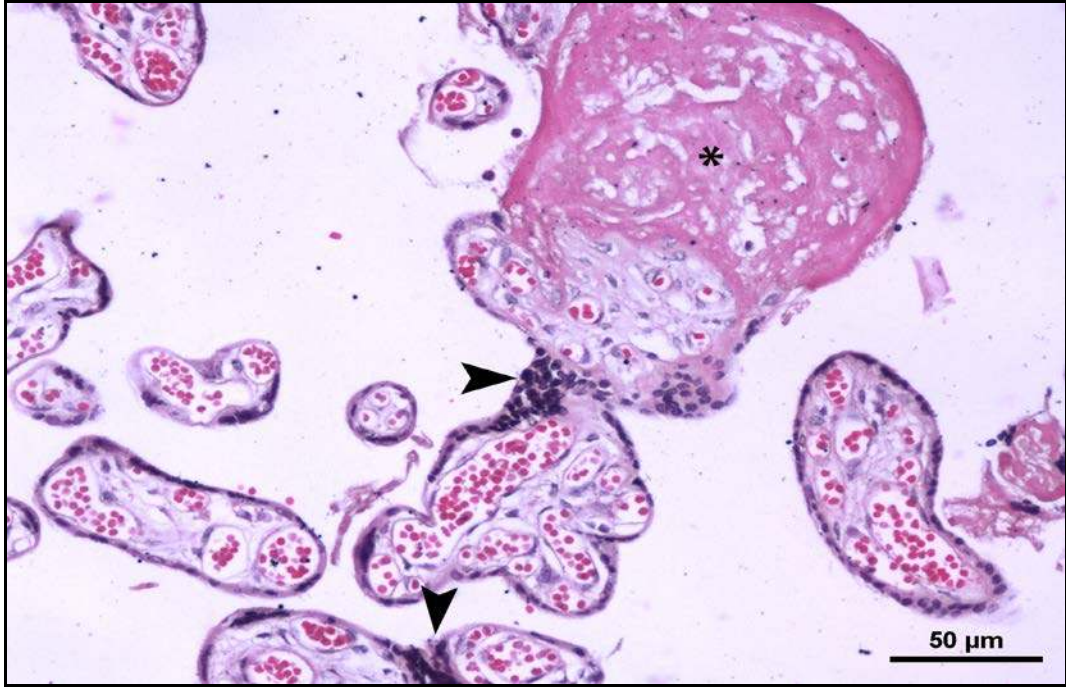
Şekil.7:Preeklampsi grubu maternal santral plasenta kesitinde sinsityal düğümlerde (ok) ve sinsityal köprülerde (ok başı) aşırı artış (H-E,Bar:50µm).



Şekil.8: Preeklampsi grubu fetal periferik plasenta kesiti, damarlarda konjesyon (D) ve fokal kalsifikasyon odağı(kal), (H-E, Bar:50µm).



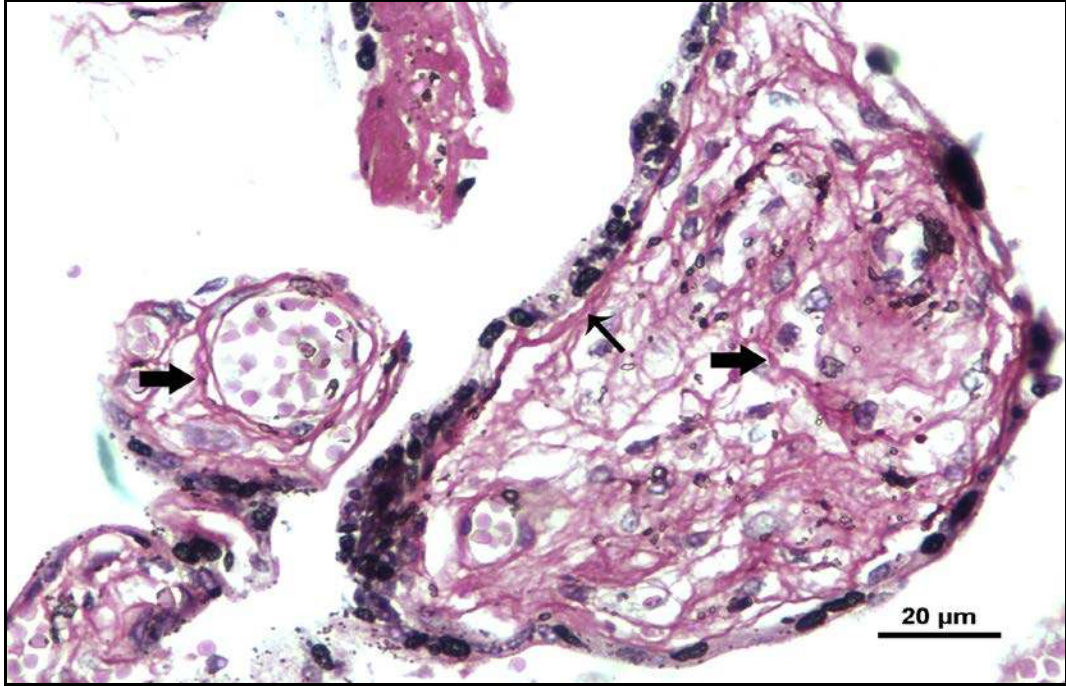
Şekil.9: Preeklampsi grubu fetal periferik plasenta kesitinde sinsityal düğümlerde artış (ok) ve kapiller dilatasyonu (Masson trikrom, Bar:50µm).



Şekil.10: Preeklampsia grubu fetal santral plasenta kesiti. Perivillöz fibrin (asteriks) ve sinsityal köprülerde (ok başı) artış (H-E, Bar:50µm).



Şekil.11: Preeklampsia maternal periferik plasenta kesitinde vaskülosinsityal membranlarda (kalın ok) kalınlaşma (PAS, Bar:20µm).



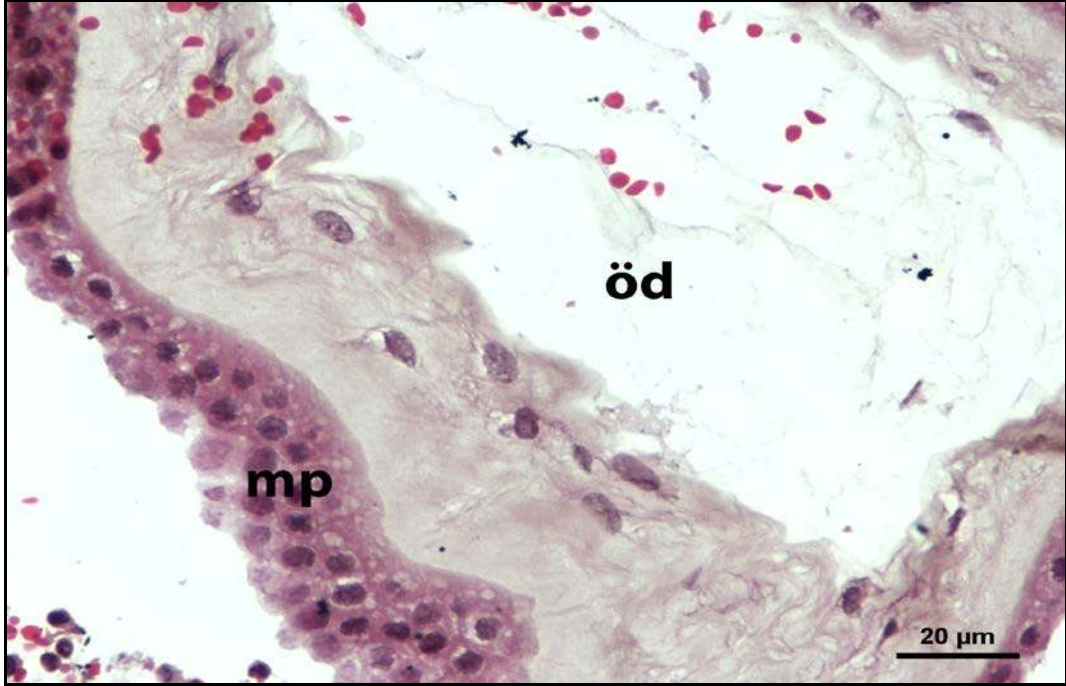
Şekil.12: Preeklampsi fetal periferik plasenta kesitinde, vaskülosinsityal membranlarda (kalın ok) ve trofoblast bazal membranda (ok) bariz kalınlaşma (PAS, Bar:20µm).

4.1.3. HELLP grubu plasenta bulguları

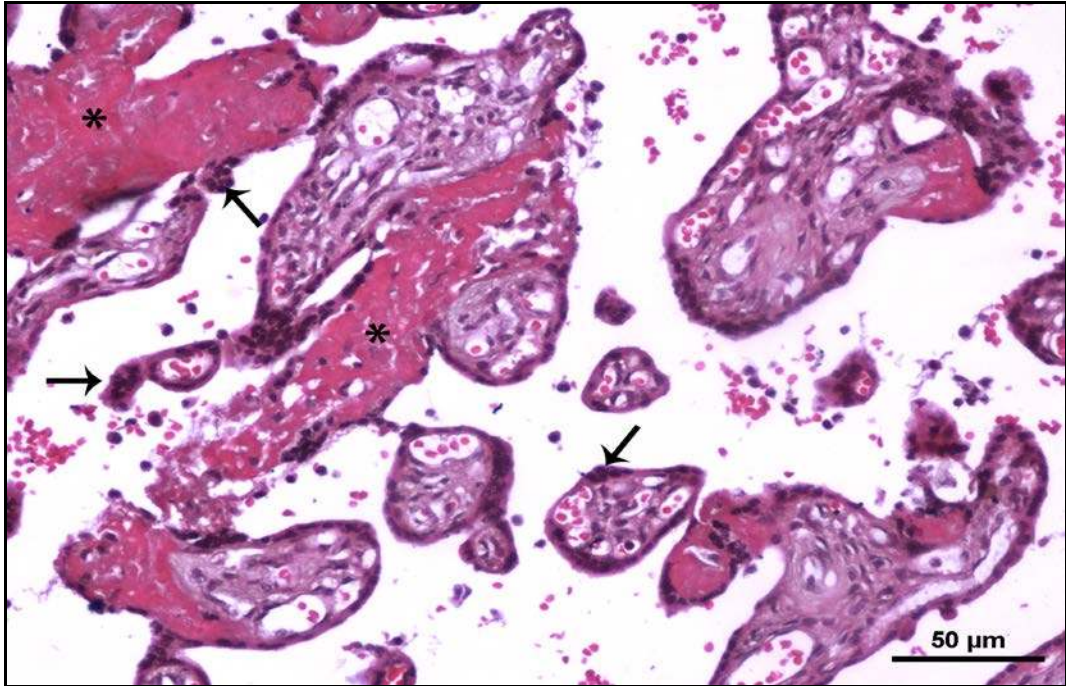
Hematoksilen Eozinle boyanan bir plasenta kesitinde amnion epitelinde skuamöz metaplazi ve ödem izlendi (Şekil.13).

Kontrol grubuna göre HELLP grubu plasenta kesitlerinin pek çoğunda, perivillöz fibrin birikimi sinsityal düğümlerde ve sinsityal köprülerde belirgin bir artış görüldü (şekil.14-16).

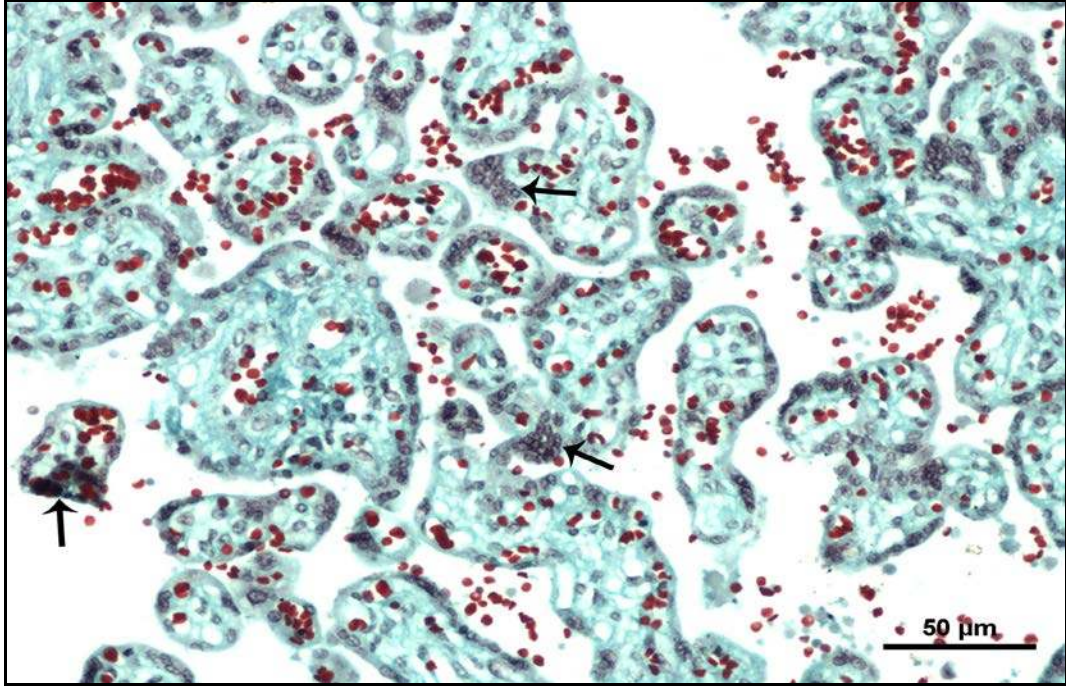
PAS ile boyanan HELLP' li plasenta kesitlerinde vaskülosinsityal membranlar ve trofoblast bazal membranın kontrol grubuna göre daha kalın ve yer yer yoğun perivillöz fibrin birikimi izlendi(Şekil.17- 18).



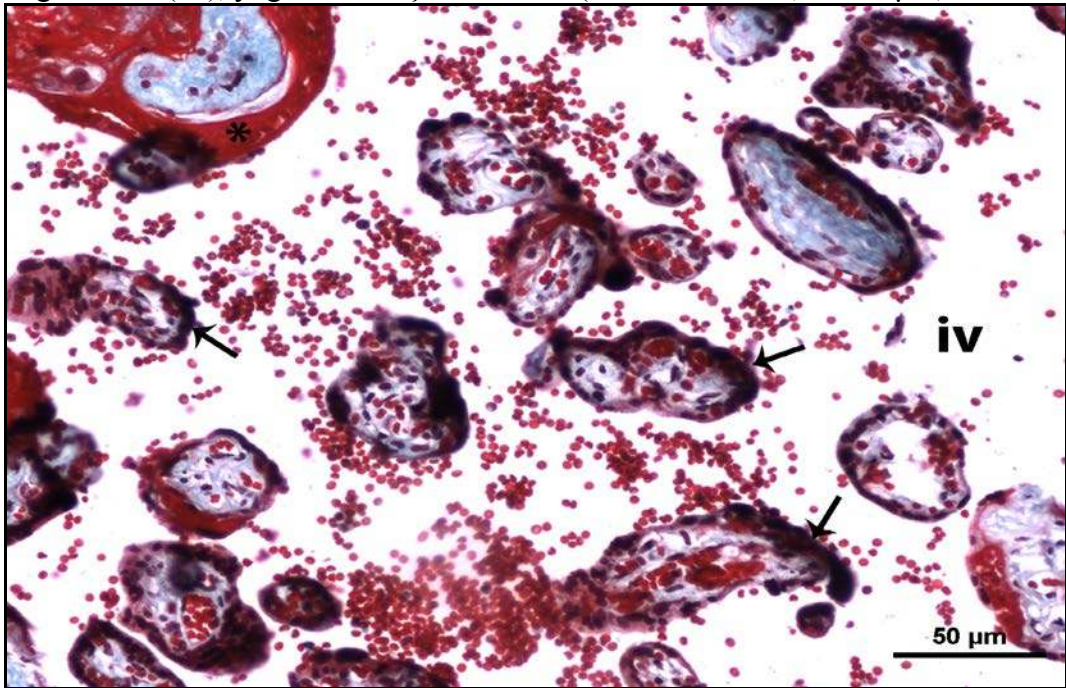
Şekil.13: HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitinde amnion epitelinde skuamöz metaplazi (mp) ve ödem (öd) izlenmekte (H-E, Bar:20µm).



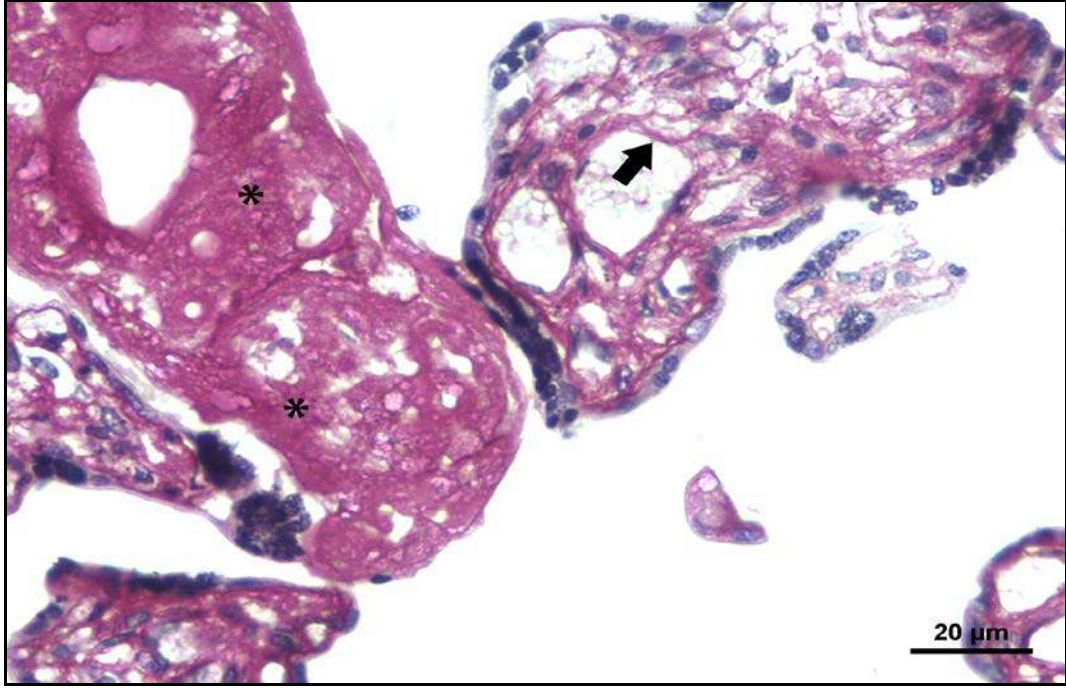
Şekil.14: HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitide diffüz perivillöz fibrin birikimi (asteriks) ve sinsityal düğümlerde (ok) artma durumu (H-E, Bar:50µm).



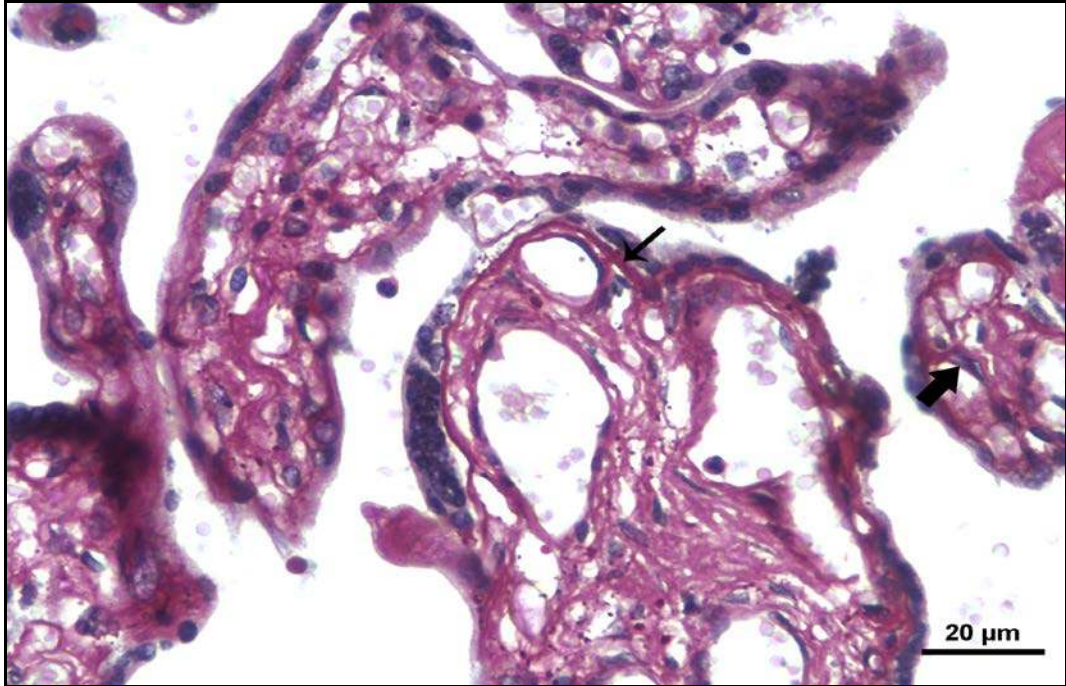
Şekil.15: HELLP grubu maternal periferik plasenta kesitinde, sinsityal düğümlerde (ok), yoğun bir artış izlenmekte (Masson trikrom, Bar:50µm).



Şekil.16: HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitinde intervillöz aralıkta (iv) genişleme ve yoğun maternal kanın şekilli elemanları yanı sıra perivillöz fibrin (asteriks) ve sinsityal düğümlerde (ok) artış (Masson trikrom, Bar:50µm).



Şekil.17:HELLP grubu fetal periferik plasenta kesitinde yoğun perivillöz fibrin (asteriks), birikimi ve vaskülosinsityal membranlarda (ok başı) kalınlaşma (PAS, Bar:20µm).

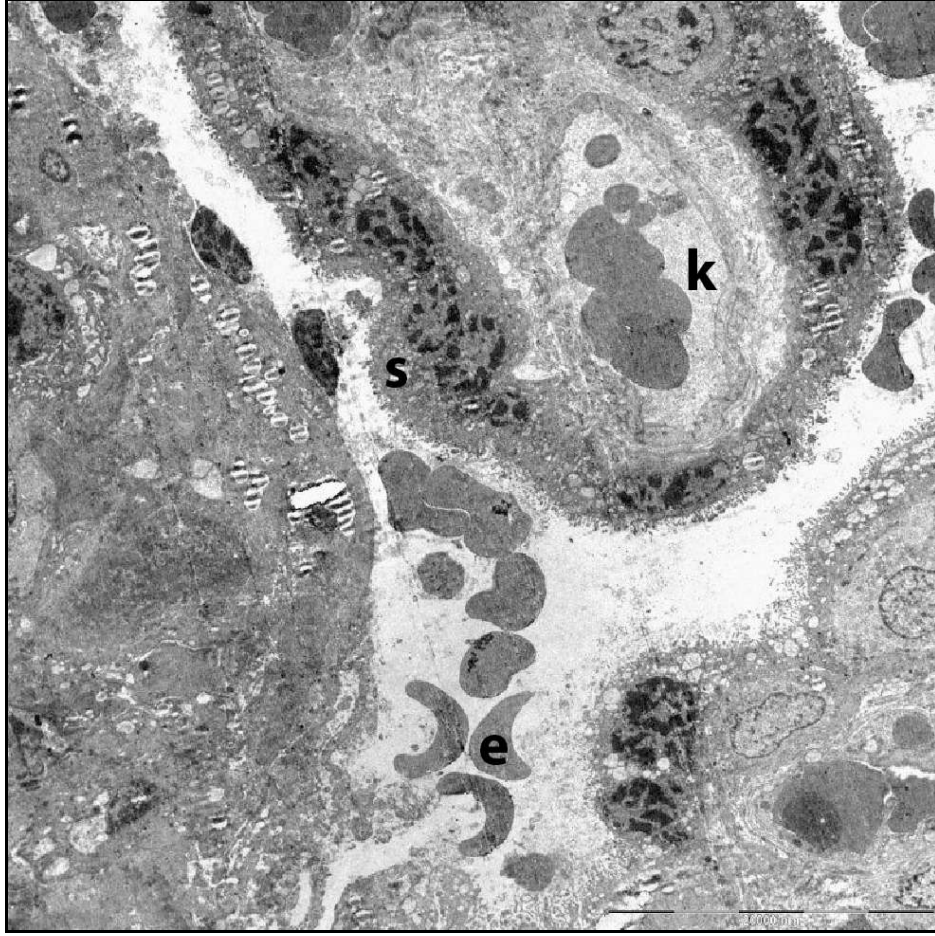


Şekil.18:HELLP grubu maternal periferik plasentada vaskülosinsityal membranlar(ok başı) ile trofoblast bazal membranlarda (ok) belirgin kalınlaşma izlenmekte (PAS, Bar:20µm).

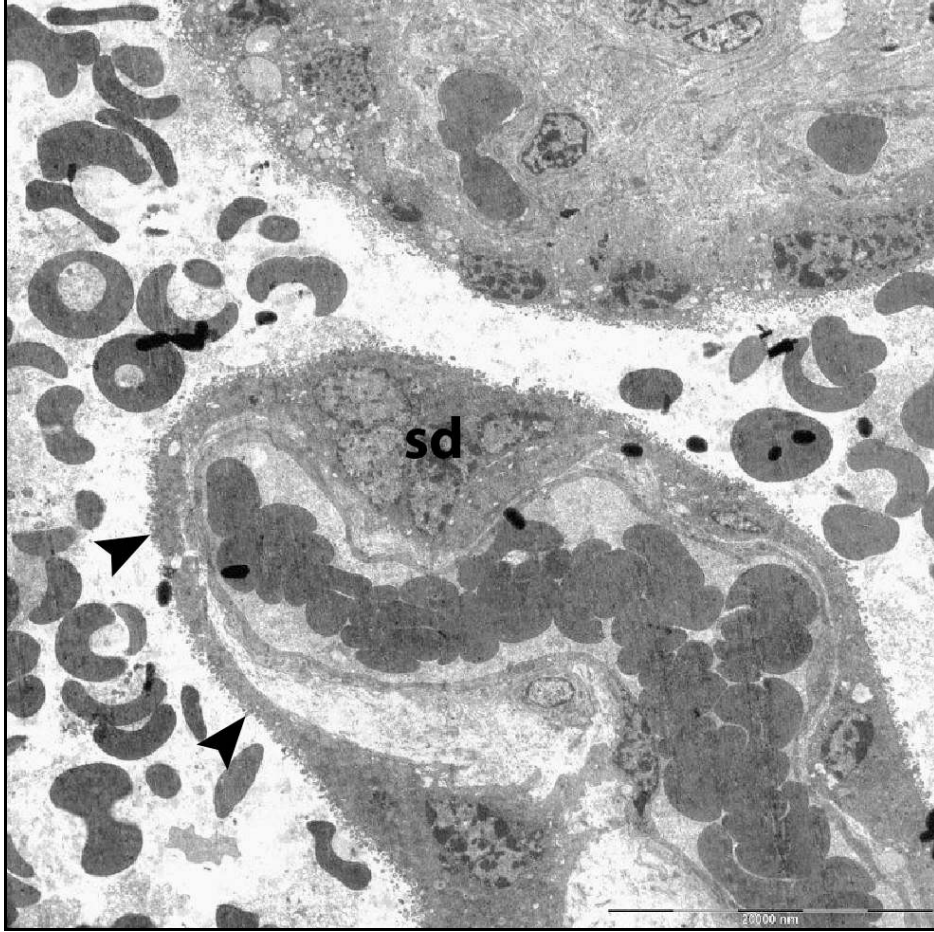
4.2. Elektron mikroskobu (TEM) bulguları

4.2.1. Kontrol grubu TEM bulguları

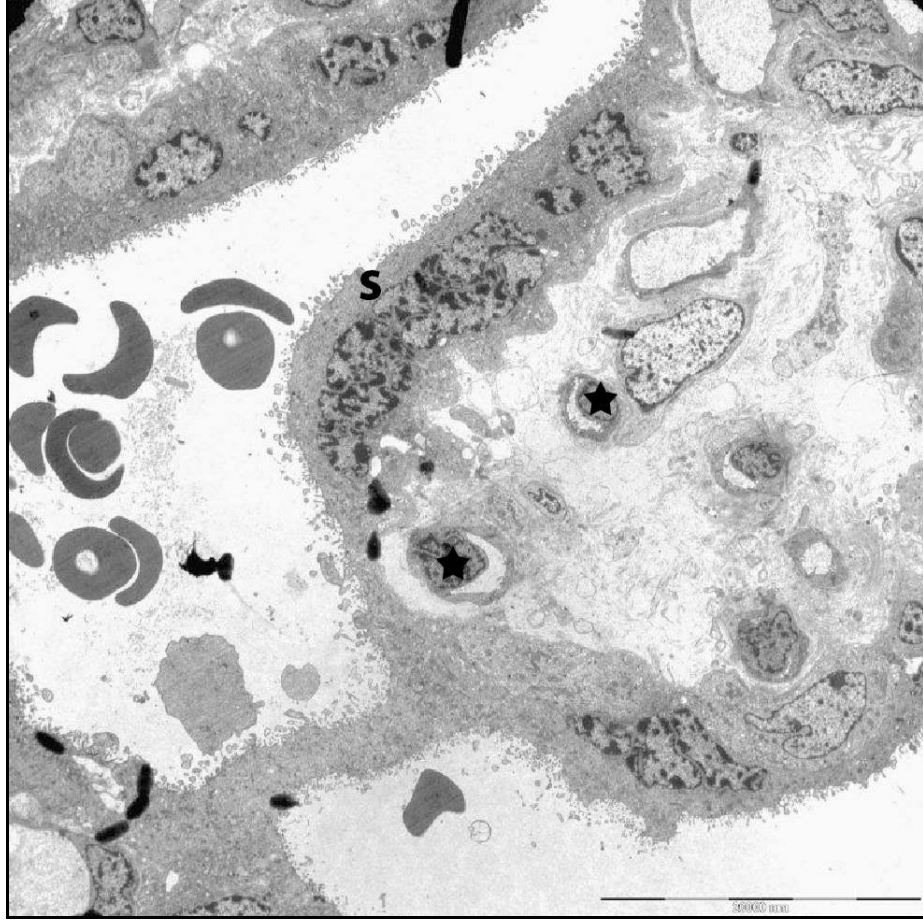
Kontrol grubu fetal periferik kesitlerde ve sentral kesitlerde sinsityal düğümler sinsityotroblastlar, kapiller duvarı ve kapiller endotel yapısı normal histolojik yapıda gözlendi (Şekil.19-20). Aynı normal histolojik bulgular maternal periferik ve maternal santral kesitlerde de belirlendi (Şekil.20- 21).



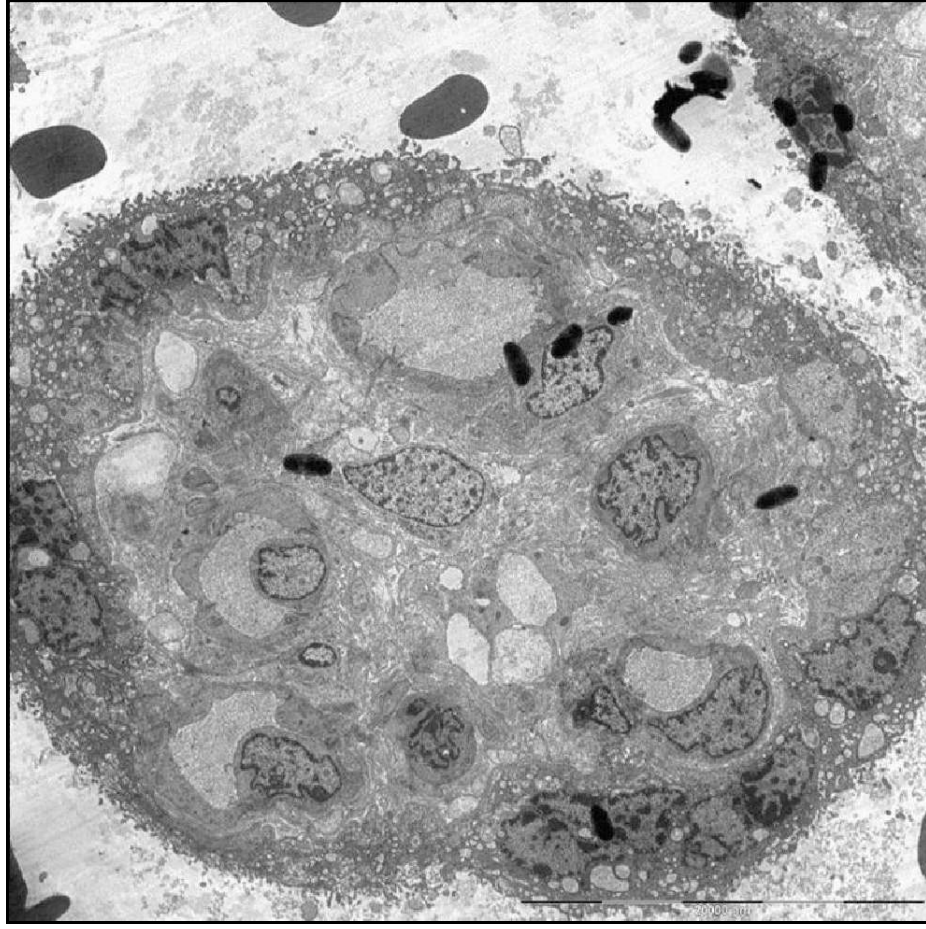
Şekil.19: Kontrol fetal santral plasenta kesitinde; terminal villus yüzeyini örten sinsityotrofoblast (s) ve kapiller (k) normal histolojik görünümü ile intervillöz aralıkta maternal eritrositler (e), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.20: Kontrol fetal periferik plasenta kesitinde; sinsityal düğüm (sd), sinsityotrofoblastlarda normal mikrovillus (ok başı) ve intervillöz damar yapısı normal histolojik yapıda izlenmekte (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.21: Kontrol maternal periferik plasenta kesitinde; terminal villusta sinsityotrofoblast (s), kapiller duvarı ve kapiller endotel (yıldız) yapısının normal histolojik görünümü (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.22: Kontrol fetal periferik plasenta kesitinde; terminal villusun normal ultrastrüktürel yapısı (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).

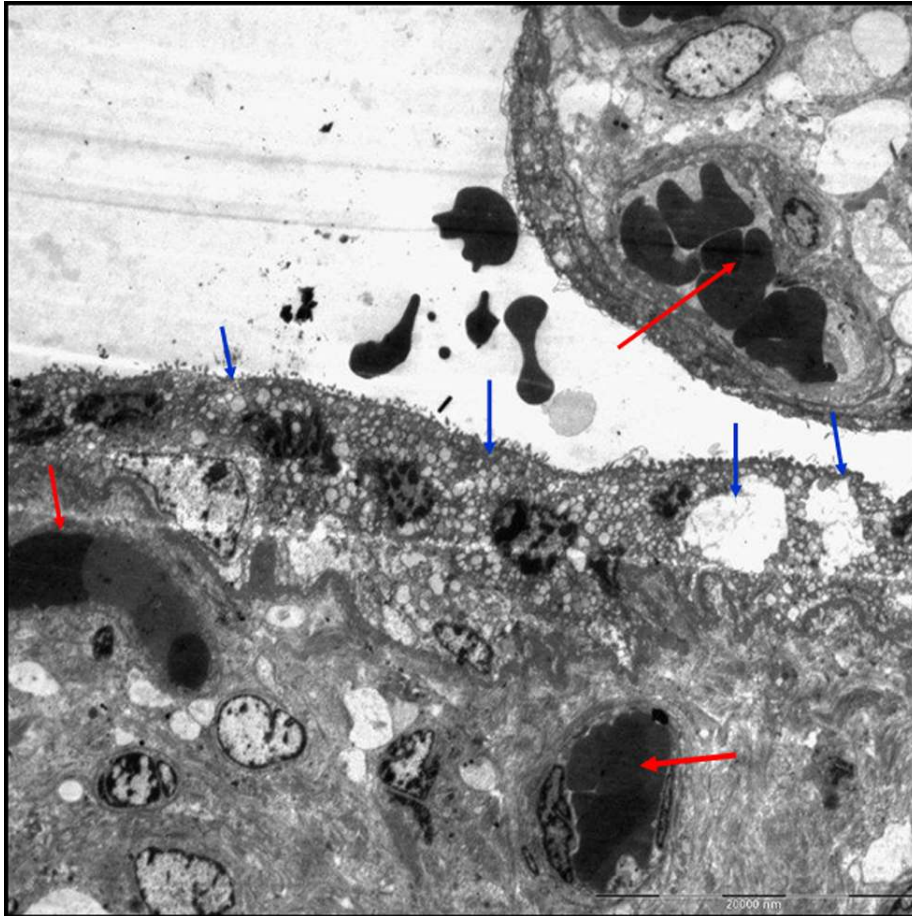
4.2.2. Preeklampsi grubu TEM bulguları

Preeklampsi grubunda ise fetal periferik kesitlerde; sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon gözlenirken, kapiller endotel hücrelerinde incelme ve kapillerin temas ettiği sinsityotrofoblastlarda nekrotik görünümün hakim olduğu gözlemlendi. Bu gruptaki sinsityotrofoblastlarda mikrovillus sayısının azaldığı görsel olarak dikkati çekerken, sinsityotrofoblast hücrelerinde hücre membranında dejenerasyonlar gözlemlendi (Şekil.24).

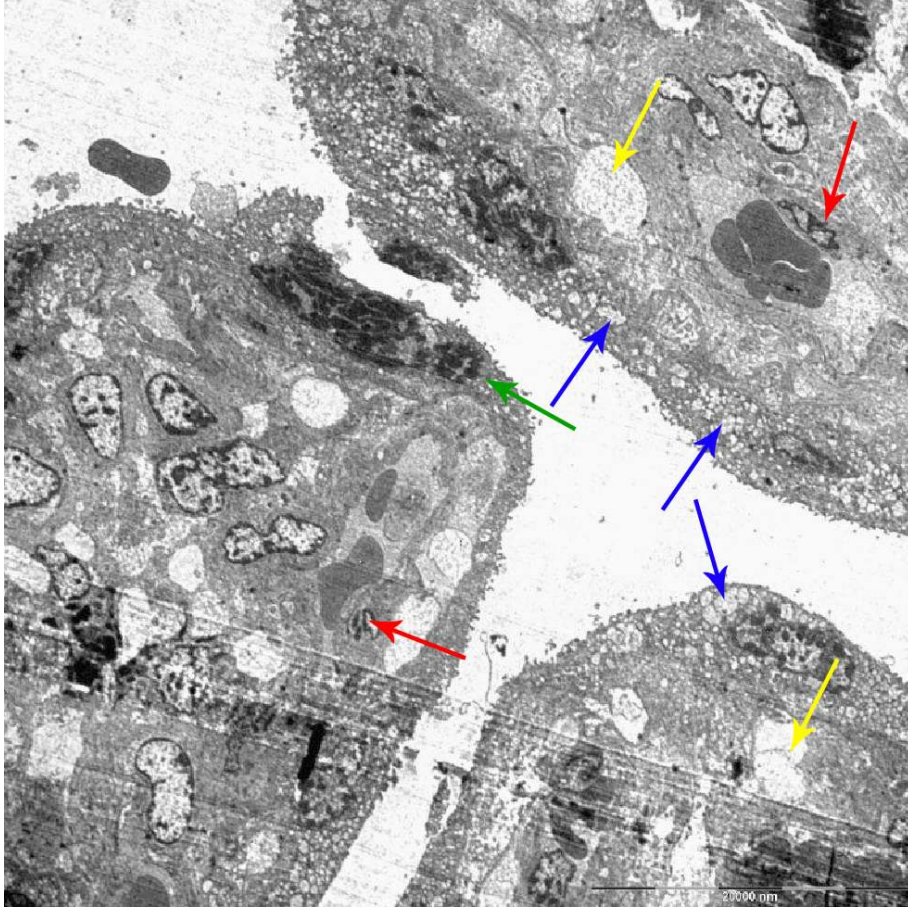
Benzer bulgular fetal santral kesitlerde de gözlemlendi Bu bulgulara ek olarak fetal santral kesitlerde sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem varlığı belirgin olarak dikkati çekti (Şekil.25,27,29).

Bu gruptan elde edilen maternal periferik kesitlerde ise, sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyonun yanı sıra sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem vardı. Ayrıca bu gruptaki kapiller endotel hücrelerinde belirgin bir incelmeye gözlenirken yoğun intravasküler koagülasyon dikkati çeken bulgulardan biriydi.

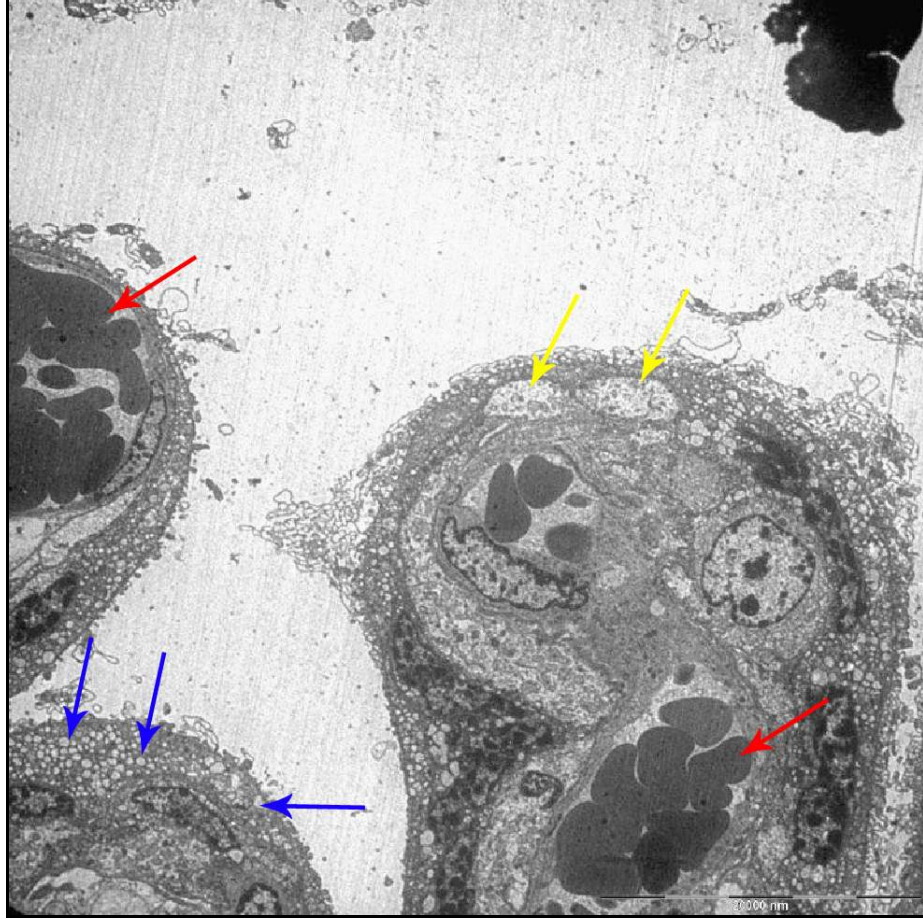
Aynı grupta maternal santral kesitler incelendiğinde sinsityotrofoblastların yüzeyinde yoğun dilate sarnıçlara benzer yapı görünümü dikkati çekti. Bu hücrelerin sitoplazmaları yaygın vakuolizasyonlar göstermekteydi. Ayrıca bu grupta bağ doku ödemi dikkati çeken bulgulardan biriydi (Şekil.23,30). Maternal prekeleptik santral kesitlerde de intravasküler koagülasyon gözlemlendi (Şekil.26,28).



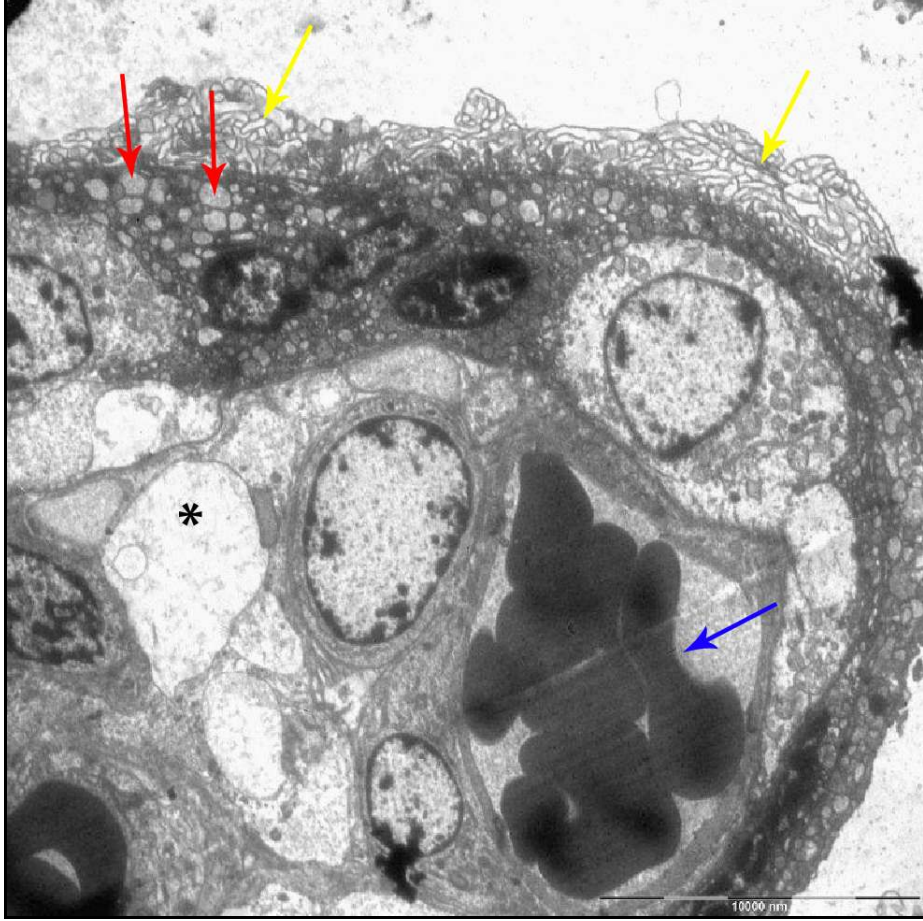
Şekil23.Preeklampsili maternal periferik plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi ok), yoğun intravasküler koagülasyon(kırmızı oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



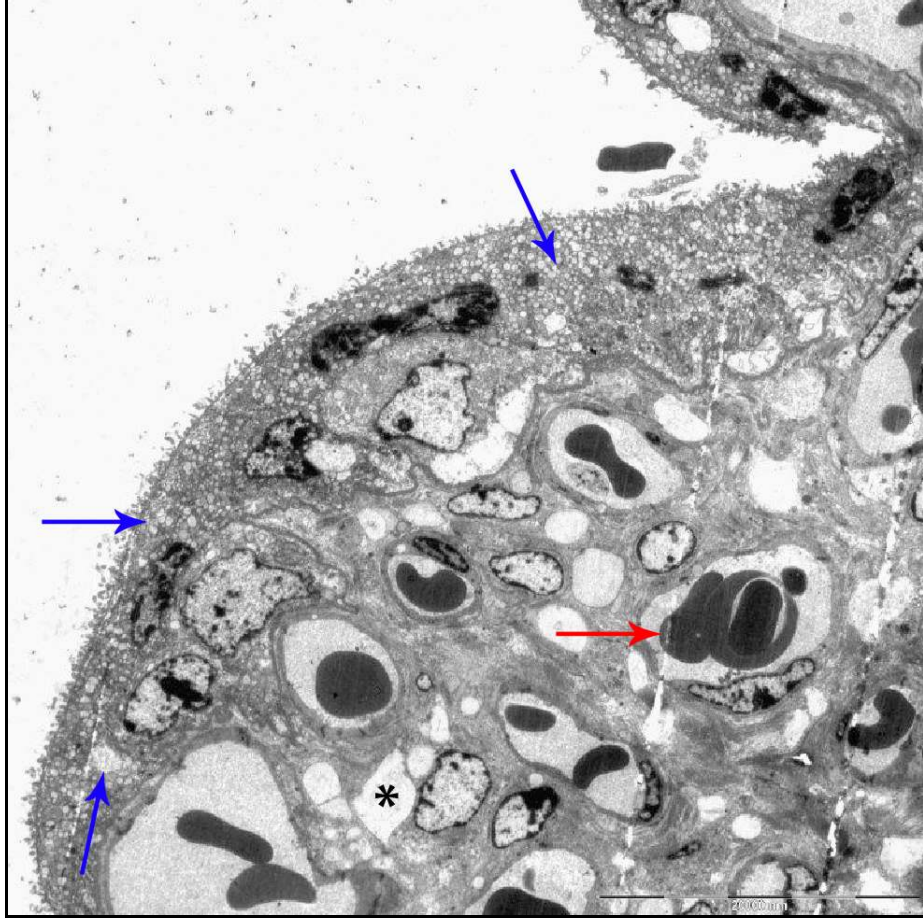
Şekil.24:Preeklampsia fetal periferik plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar), kapiller endotel hücrelerinde incelme (kırmızı oklar), sinsityotrofoblastlarda nekrotik görünüm (yeşil ok), sito-sinsityotrofoblast junktionunda ödem (sarı oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



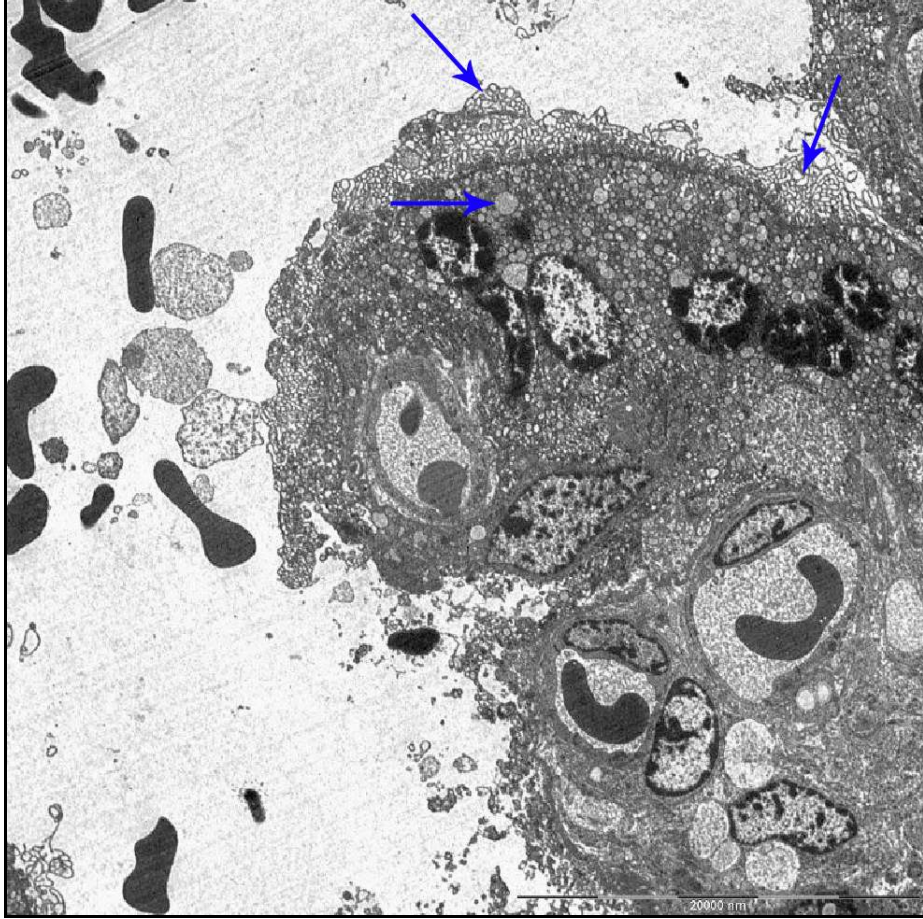
Şekil.25: Preeklampsi fetal santral plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyonun (mavi oklar), sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem (sarı oklar), yoğun intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar) (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



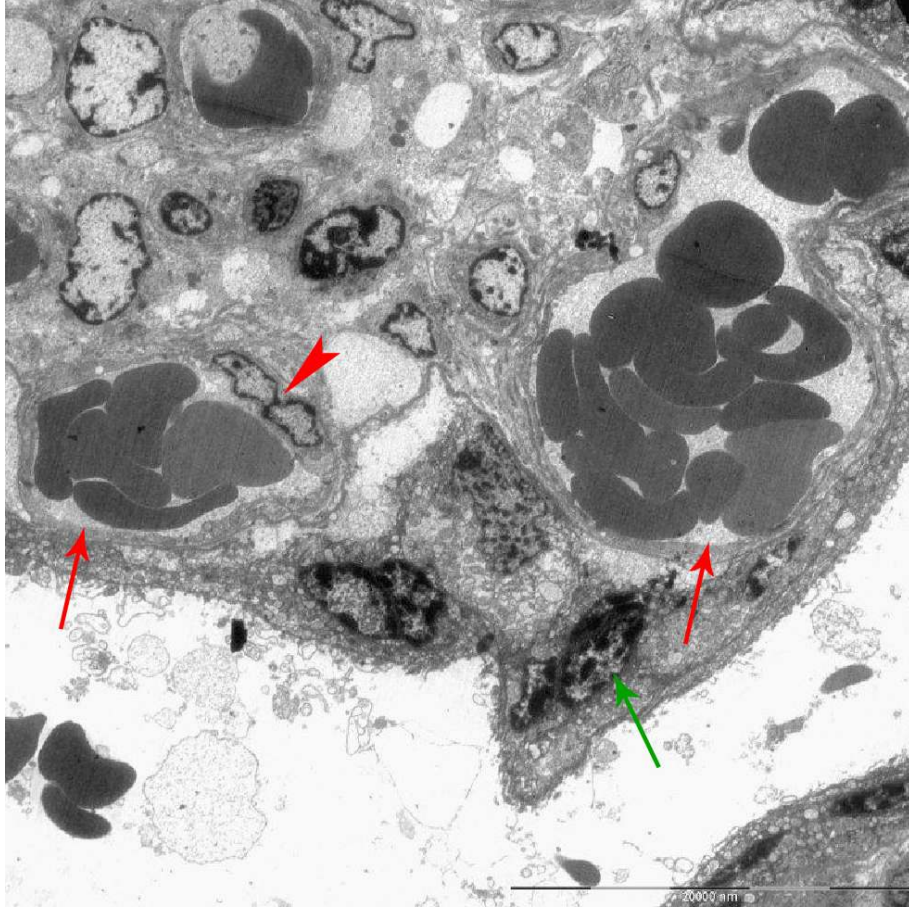
Şekil.26:Preeklampsi maternal santral plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastların yüzeyinde yoğun dilate sarnıçlara benzer yapı görünümü (sarı oklar), intrasitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar (kırmızı oklar), intravasküler koagülasyon (mavi ok), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



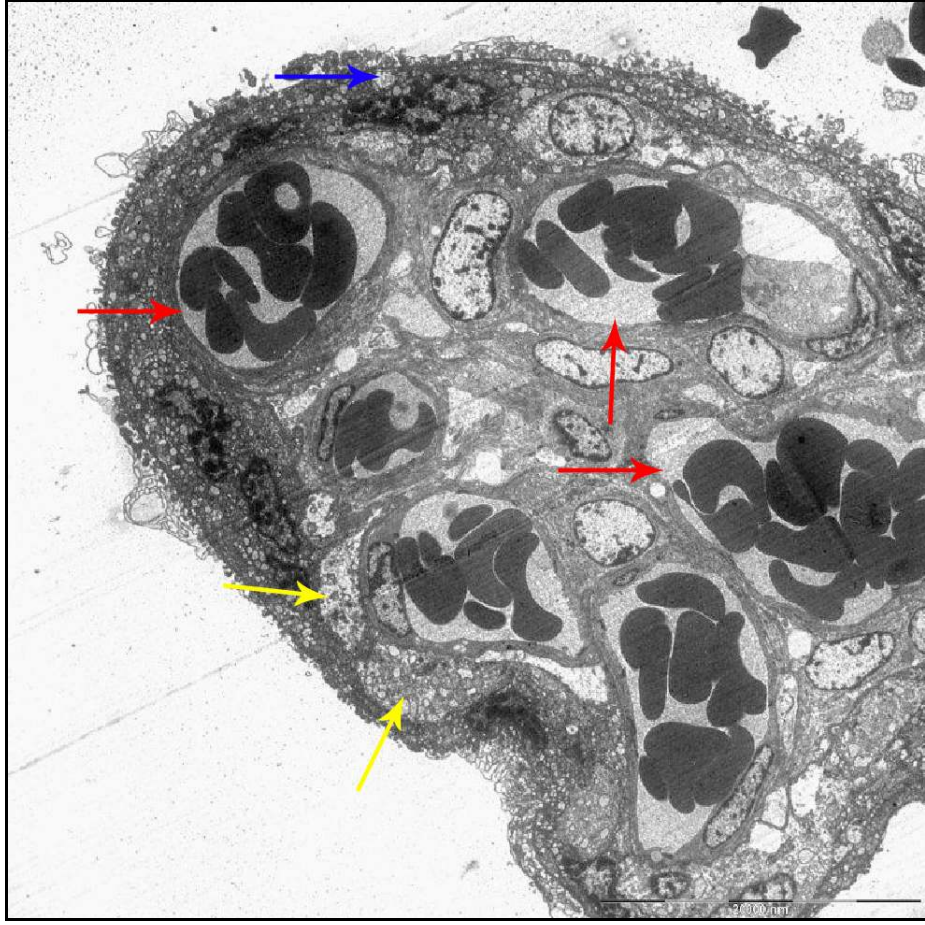
Şekil.27: Preeklampsi fetal santral plasenta kesitinde; intrasitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi ok) , intravasküler koagülasyon (kırmızı ok),(kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.28:Preeklampsi maternal santral plasenta kesitinde; sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi ok), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.29: Preeklampsi fetal santral plasenta kesitinde; intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar), kapiller endotelinde incelme (ok başı) ve sinsityotrofoblastlarda nekrotik görünüm (yeşil ok), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.30:Preeklampsi maternal periferik plasenta kesitinde; yoğun intravasküler kuagülasyon (kırmızı ok), sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem (sarı oklar), sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik vakuolizasyon ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).

4.2.3. HELLP grubu TEM bulguları

HELLP fetal periferik kesitlerde, intervillöz alanda yoğun hücresel debris varlığı dikkati çeken en önemli bulguydu, sinsityotrofoblastların yüzey membranlarında dejeneratif değişiklikler gözlenirken intravasküler koagülasyonun yanında endotelial dejenerasyon nedeniyle ekstravasküler alanlarda kırmızı kan hücrelerinin varlığı belirlendi (Şekil.31,35).

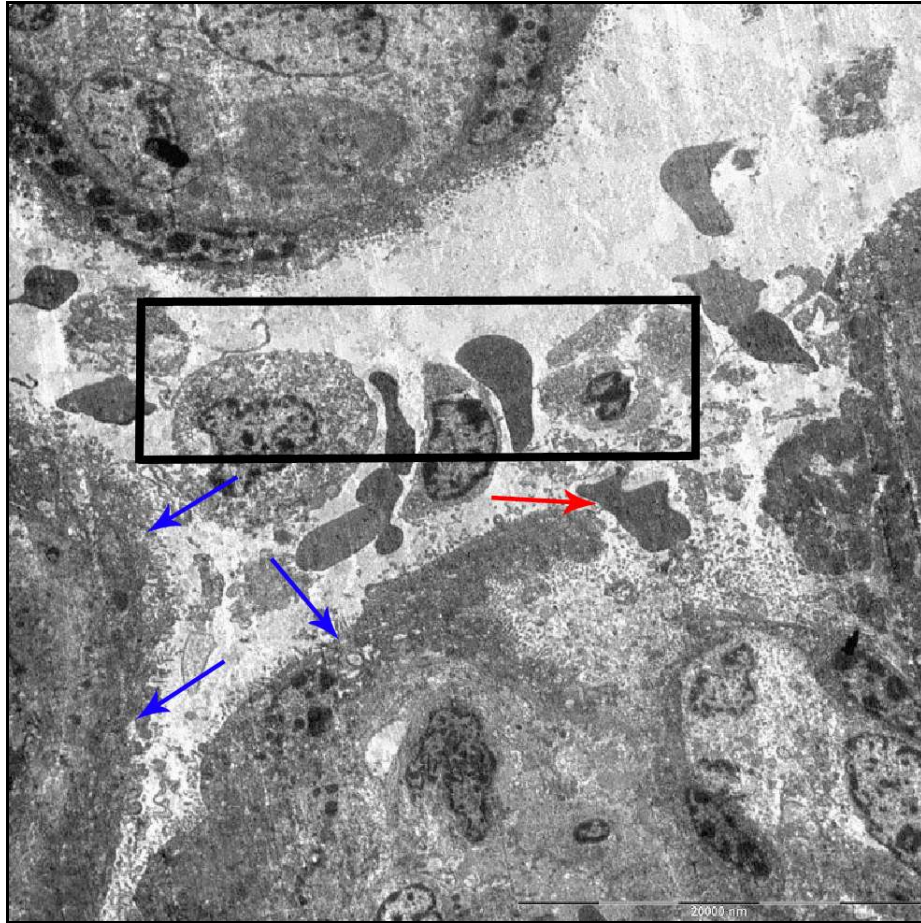
Fetal sentral kesitlerde, intravasküler koagülasyon varlığı periferik kesitlerle benzerlik gösterirken ekstravasküler kırmızı kan hücrelerinin varlığı dikkati çekmedi. Ayrıca bu grupta sinsityotrofoblastların yüzey membranlarının

kısmen daha sağlıklı ve bütünlüklü bir yapı sergilediği gözlemlendi. Ancak bu grupta da subsinsityal alanda ödem dikkati çeken bulgulardan biriydi (Şekil.32-33).

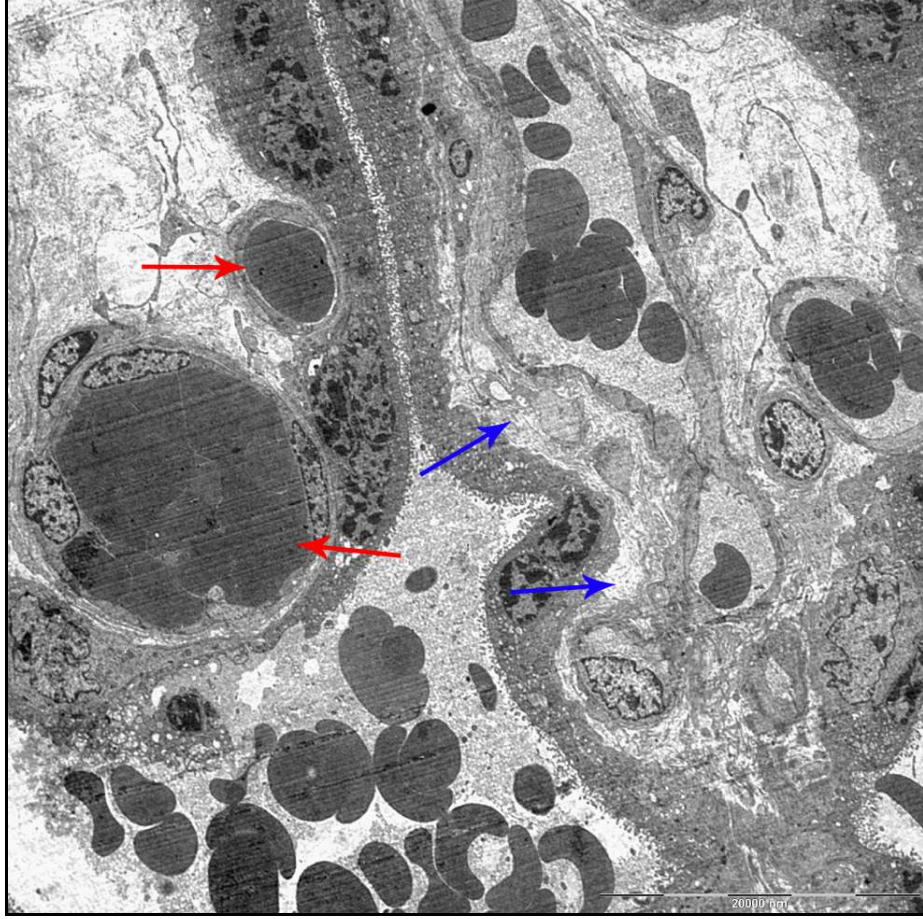
HELLP maternal periferik ve sentral kesitler incelendiğinde her iki yapıda da sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik ödem ve dejeneratif vakouller gözlenirken, hücre yüzey membranlarında dejeneratif bulgular belirlendi. Ayrıca villöz ödem belirgin olarak dikkati çekmekteydi.

Aynı bulgular HELLP maternal santral plasenta kesitlerinde de izlendi (Şekil.34,36).

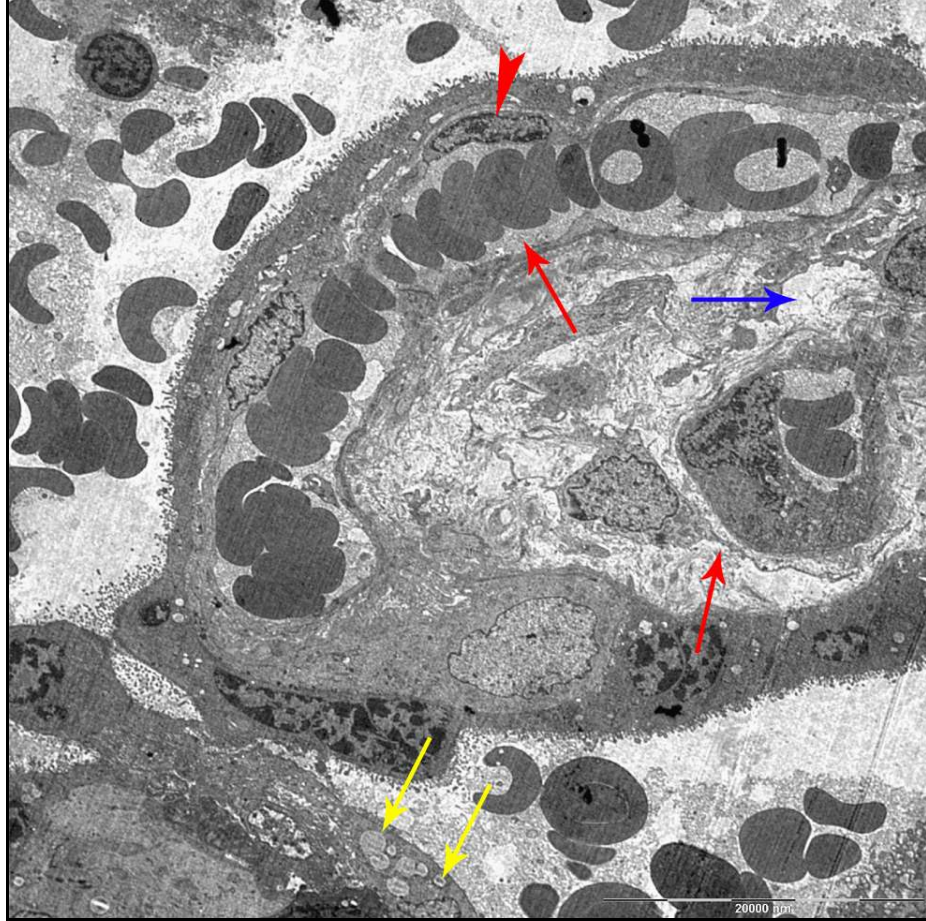
Bu çalışmada bulgular Carl Zeiss Libra 120 Transmission elektron mikroskopunda incelenerek fotoğraflandırılmıştır.



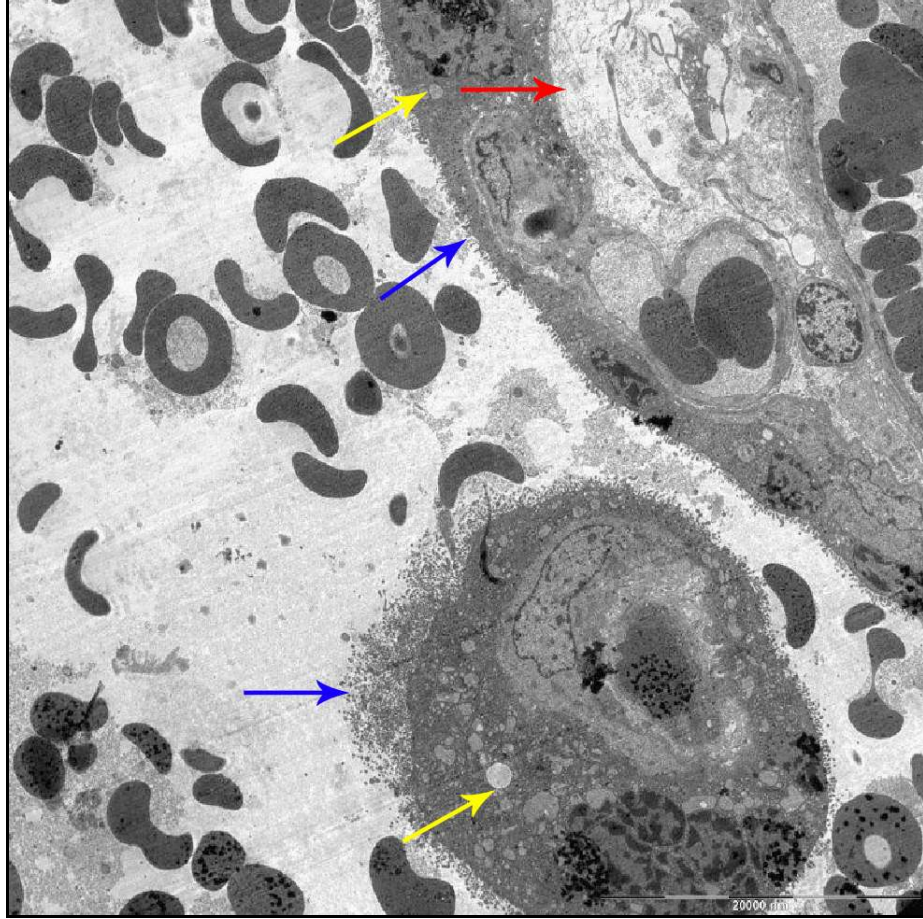
Şekil.31: HELLP fetal periferik plasenta kesitinde; Intervillöz alanda hücresel debrisler (□), ekstarvasküler kırmızı kan hücreleri (kırmızı ok), hücre yüzeyi membranında dejeneratif görünüm (mavi oklar), (kurşun nitrat-uranyl asetat, Bar:20000 nm).



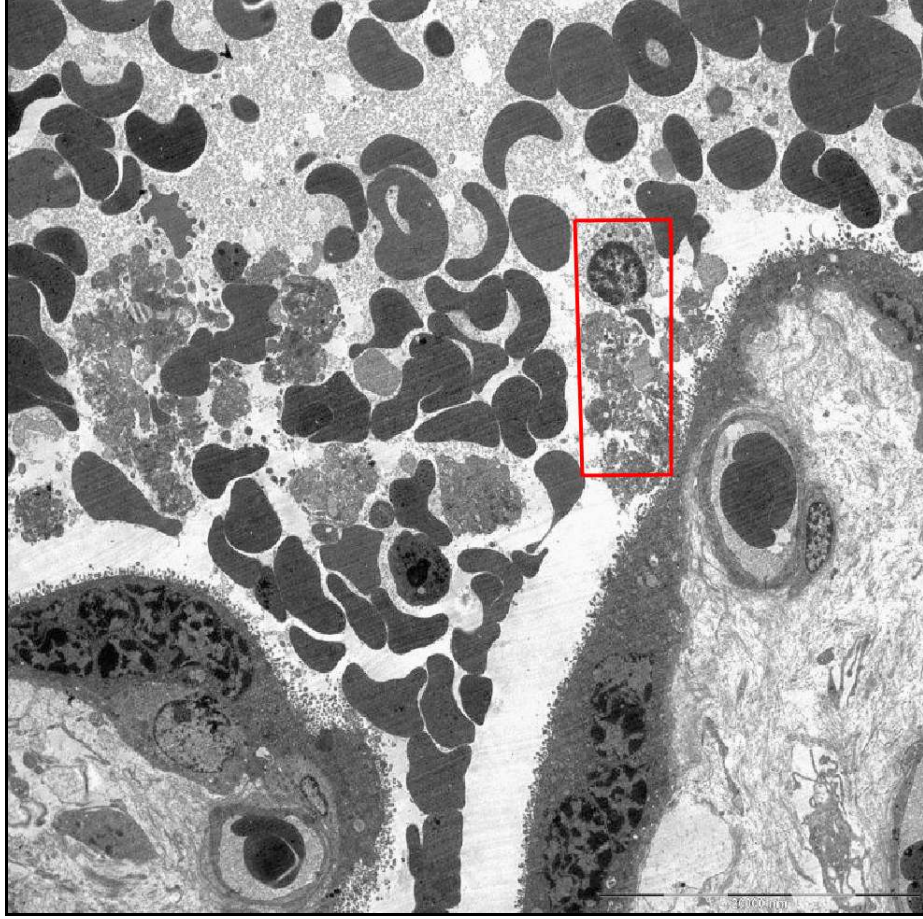
Şekil.32: HELLP fetal santral plasenta kesitinde; intravasküler koagülasyon (kırmızı oklar) ve subsinsityal alanda ödem (mavi oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



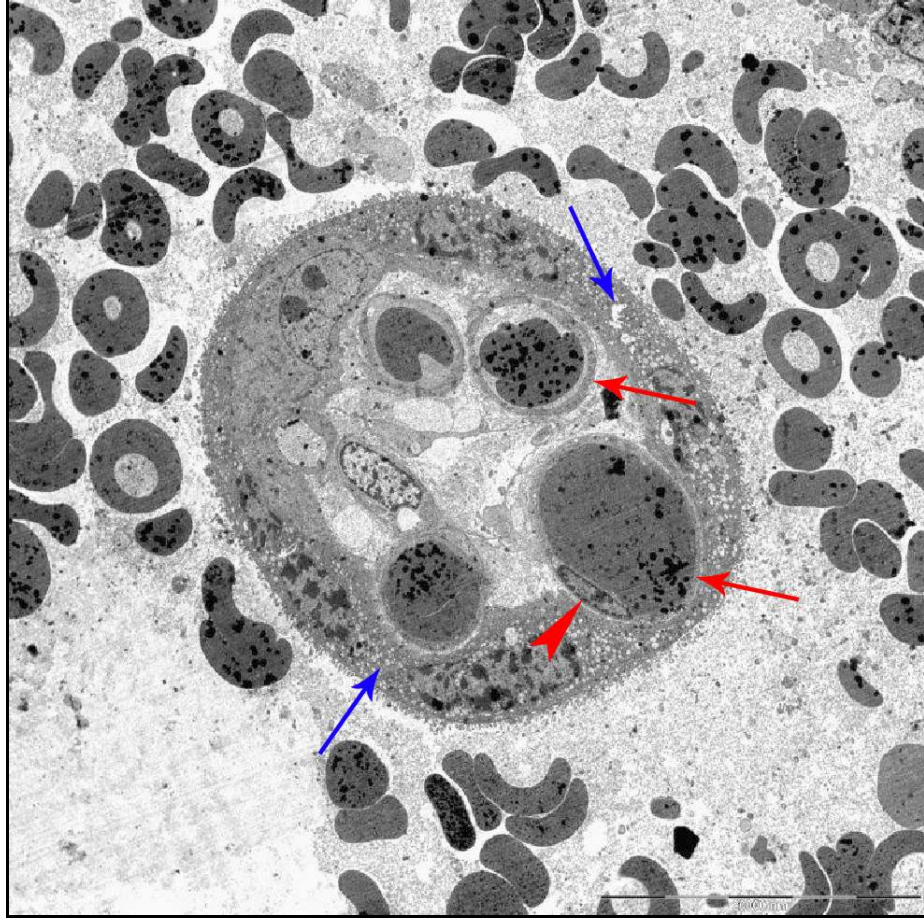
Şekil.33: HELLP fetal santral plasenta kesitinde; intravasküler koagülasyon (kırmızı ok) kapiller endotelinde incelme (ok başı) durumu ile villöz ödem (mavi ok) dejeneratif vakuoller (sarı ok), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



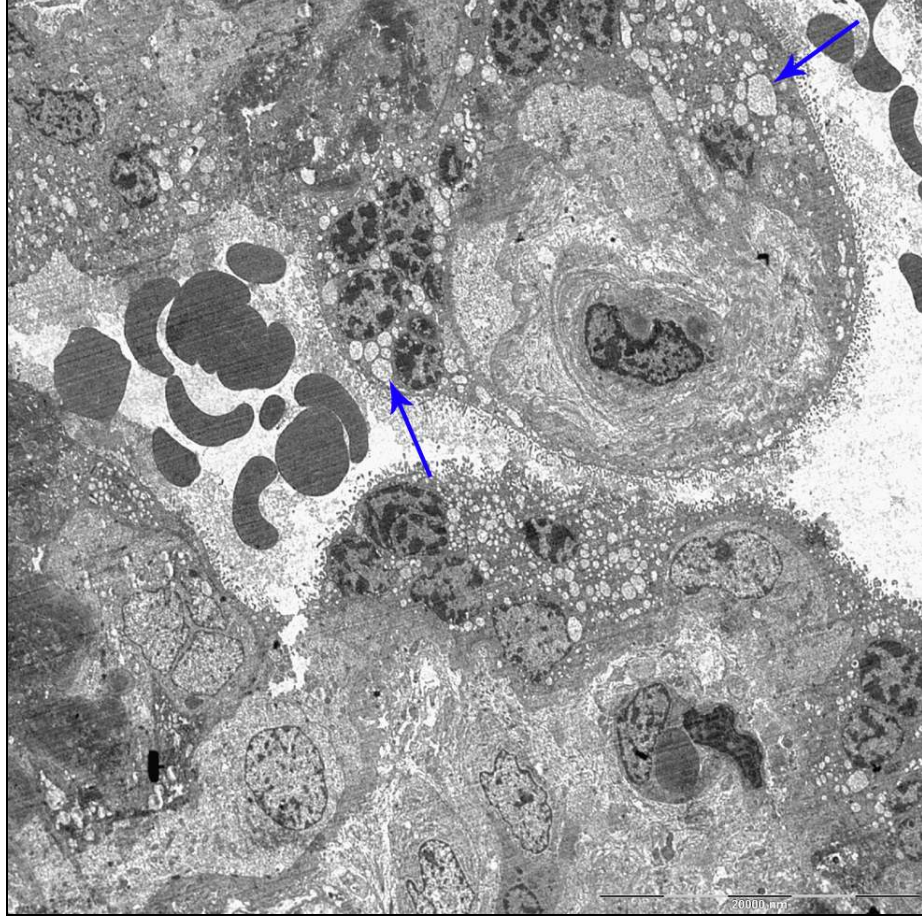
Şekil.34: HELLP maternal santral plasenta kesitinde; villöz ödem (kırmızı ok), hücre yüzey membranında dejeneratif yapı (mavi oklar), sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik ödem ve dejeneratif vakuoller (sarı oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



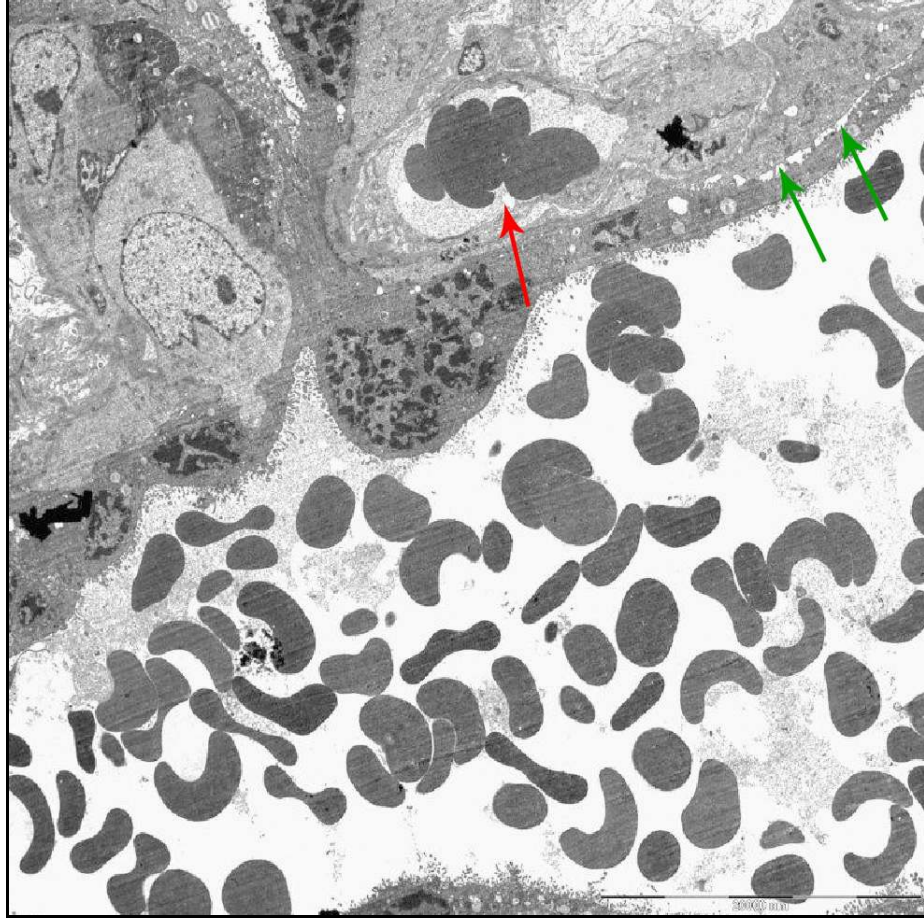
Şekil.35: HELLP fetal periferik plasenta kesitinde; intravillöz alanda hücresel debrisler (□), villöz ödem (kırmızı ok), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.36: HELLP maternal santral plasenta kesitinde; terminal villusta yoğun intravasküler kuagülasyon (kırmızı oklar) ve kapiller endotelinde incelme (ok başı), sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi oklar), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.37:HELLP maternal periferik plasenta kesitlerinde; sinsityo trofoblastlarda diffüz sitoplazmik vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon (mavi ok), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).



Şekil.38: HELLP maternal periferik plasenta kesitinde; intravasküler kuagulasyon (kırmızı ok), subsinsityal alanda ödem (yeşil oklar), hücre yüzey membranında mikrovillus kaybı (ok başı), (kurşun nitrat-uranil asetat, Bar:20000 nm).

4.3. İstatistiksel analiz

Çalışmamızda kontrol, preeklampsi ve HELLP' li grupların plasental sinsityal düğüm sayıları karşılaştırılmasında;

-HELLP grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında HELLP grubu lehine anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$).

-Preeklampsi grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında preeklampside preeklampside kısmi bir artış kaydedildi ($p < 0.001$).

-Preeklampsi, HELLP grubuyla kıyaslanmasında, HELLP grubunda artış izlendi ($p < 0.001$).

	Ortalama+standart sapma	P değeri
K (n:10)	5,4286± 0.534	$p < 0.001$
H (n:10)	9.7143±0.487	$p < 0.001$
P (n:10)	7,1429±0.377	$p < 0.001$

Tablo.1:gruplar arasında sinsityal düğümlerin ortalama ve standart sapması

[Kruskal Wallis Test (χ^2) = 18.67]

K: Kontrol, H: HELLP, P:Preeklampsi.

5-TARTIŞMA

Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliğinde plasenta yapısında, makroskobik ve mikroskobik değişiklikler izlenmiştir. Makroskopik düzeyde plasentada infarkt alanlar, fibrozis ve kalsifikasyonlar kaydedilmiştir (75). Mikroskobik düzeyde ise sinsityal düğümlerde artış ilk kez Tenney ve Parker tarafında tanımlanmış, sinsityal düğümler normal terminal villuslarının % 10- 50 sinde, preeklampsili terminal villusların hemen hemen tümünde artış göstermektedir. Sinsityal düğümlerin sıklığı ile preeklampsinin şiddeti arasında bir korelasyonun olduğu bilinmektedir (76).

Jones ve arkadaşları (77) sinsityal düğümlerdeki hücre çekirdeklerinin ultrastruktürel analizlerinde piknozis, periferel kromatin yoğunlaşması ve nukleer membranların kaynaşması gibi ileri derecede dejeneratif değişiklikleri rapor etmişlerdir.

Bu morfolojik değişiklikler programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozdaki bulgulara benzerlik göstermektedir (78). Benzer çalışmalarda, preeklampsili olguların trofoblastlarında apoptotik çekirdeklerin sayısındaki artışa dikkat çekilmiştir (79- 81).

Rath ve arkadaşları (82), belirgin trofoblastik bazal membran kalınlaşmasını preeklampsi gibi patolojik durumlarla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Preeklampside görülen yüksek tansiyon proteinüri gibi klinik tablolara göre derecelendirilen preeklampsi ve HELLP gruplarında bu durumlarla ilişkili olan ve giderek artan morfolojik farklılıklar görülmüştür, bu bulgular yapılan başka çalışmalar ile paralellik göstermiştir. Preeklampsi ve HELLP' li gebelerin sinsityotrofoblastlarının giderek arttığı, belirgin mikrovilli kaybı göstermeleri, maternal kandan daha az emilim yapılmasına ve dolayısıyla fetusun yetersiz beslenmesine sebep olduğunu düşündürmektedir. Preeklampsili grupta sinsityotrofoblast hücrelerinin sitoplazmalarında giderek artan iri vakuoller, azalan pinositik veziküller görmemiz sinsityotrofoblastların transport özelliğinin giderek azaldığını düşündürmektedir. Yine bu olgularda fazlaca gözlenen GER sisternalarındaki genişlemelerin ve içlerinde az elektron yoğun madde birikiminin özellikle HELLP olgularında fazlaca kalınlaşmış bazal membran oluşumundan

sorumlu olduğunu ve kalınlaşan bazal membranlarında plasental bariyer fonksiyonunu azaltıcı bir etki oluşturduğunu düşündürmektedir.

Bizim bulgumuzu destekler şekilde, başka bir çalışmada yine birçok sinsityotrofoblast hücrelerinde SER ve GER sisternaları çok genişlemiş olarak kaydedilmiştir (83).

Preeklampsia olgularında başarılı plasental bariyer zayıflığı göze çarpan farklar arasındadır. Preeklampsili annenin bebeklerinin normalden daha küçük doğmaları onların yetersiz beslenmeleriyle alakalıdır. Sinsityotrofoblastların altında fizyolojik plasental villusa kıyasla daha fazla sayıda sitotrofoblast hücreleri bazıları doğrudan hücre gövdeleri veya hücre uzantılarıyla plasental bariyer arasına girmiş ve daha az işlevsel bariyer yaratmıştır. Özellikle HELLP olgularının bazı koryon villuslarında rastladığımız fazlaca sitotrofoblast proliferasyonu bu bunların yaygın epitelyal bir kitle olarak stroma içine invazyonu ve böylece stromanın son derece dar bir merkezi bölgede toplanmasına neden olan görüntüler, bu villuslarda son derece azalmış ve hatta tamamiyle kaybolmuş plasental bariyer fonksiyonunu düşündürmektedir. Preeklampsili plasental villöz stromalarının bazılarında yoğun kollajen demetleri içermesi, bebek ile anne arasındaki gaz ve besin alışverişinin yetersiz olmasıyla alakalı olabileceğini ve bu yoğun kollajen içeriğinin, yer yer plasental bariyer oluşturan bölgelerde yerleşerek plasental bariyer fonksiyonunun azalmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Halbuki sağlıklı plasental villuslarda kollajen doku oldukça yaygın ve ince görünmektedir bu sebeplede fetus beslenmesi daha kolaydır. Plasental villus kollajen miktarının daha önemli bir çalışmayı gerektirebilecek olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada TGF- β 3'ün çok çeşitli görevlerinin yanı sıra kollojen üreten fibroblastlar için kemotraktan olduğu ve kollajen sentezini indükleyebileceğini ve böylelikle kollajen artışının preeklampsia grubundaki TGF- β 3 ekspresyonuyla ilgili olabileceği düşünülmüştür(84).

Bir de bunları destekler şekilde preeklampsia ve HELLP gruplarında fazlaca aktive olmuş içlerinde veziküller içerisinde kollajen lif içeriklerini taşıyan ve yer yer ekzositoz ile bunları intersitisyel dokuya sekrete eden, genişlemiş GER sisternalarına sahip fibroblastlara, koryon villüs stroması içinde giderek artan şekilde rastladık. Böylelikle ekstravillöz trofoblastların uterin plasental yatağın ve

spiral arter istilası, arteriyal müsküler elastik membranın kaybına ve fibrinoid ile yer değiştirmesine yaptığı ve bununda başarılı bir gebelik için gerekli olduğu vurgulanmıştır (85). Preeklampsili plasental yataklarda ise spiral arterlerde gözlemlenmiş, beklenen fizyolojik değişiklikler görülmüştür. Trofoblast hücreleri preeklampi ve HELLP olgularında giderek artan şekilde spiral arter damar duvarının dışında içerden daha uzakta gözlemlenmişlerdir.

Böylelikle trofoblast engellenmesi ve onların yerini düz kasların alması nedeniyle preeklampsili spiral arterler daha müsküler yapılı ve daha kalın duvarlı olduğu görülmüştür. Buda plasentaya olan kan akışını azaltmaktadır (86–89).

Preeklampside plasental doku lezyonları üzerinde yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda maternal kan azalmasına bağlı olarak endotel hücrelerindeki değişiklikler tartışma konusu yapılmıştır (90–91). Dokras ve arkadaşları, preeklampsili kadınların hepatositlerinde, epidermal ve dermal hücrelerinde, kan lökositlerinde, myometriumun düz kas hücreleri, myometriumun intersitisyel hücreleri ve damarlarda mitokondrial değişikliklere işaret etmişlerdir (92).

Benzer yapısal değişiklikler serebral ödem beyin iskemisi ve anoksiada rapor edilmiştir (93). şiddetli hipertansiyonlu preeklampsisi vakalarında, utero plasental kan akımının azaldığı bildirilmiştir (94).

Bu vakalarda, sinsityal mikrovilluslarda azalma, sitotrofoblast hücre proliferasyonu, fokal sinsityal nekrozis, trofoblast bazal membranın kalınlaşması ve ftal kapiller daralma gibi histolojik değişiklikler tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, santral ve periferik plasenta bölgelerinin H-E ile boyanan kesitleri incelendiğinde, Tenney-Parker değişikliklerinin (sinsityal düğümlerin), HELLP ve preeklampsili vakalarda kontrol vakalarına göre artmış olduğu gözlendi. Sinsityal düğümler, sağlıklı preterm ve term plasentada da bulunabilir ancak preeklampside sinsityal düğümlerin sayıları oldukça artar, düğümler daha büyük ve daha fazla sinsityotrofoblast çekirdeği içerirler (97). Sinsityal düğümlerin sayısındaki artışın preeklampsinin şiddetiyle ve gebelikte görülen hipertansiyonun süresiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (95-96).

Çalışmamızda, preeklampsili vakalarda, santral plasenta bgelerinde saptadığımız sinsityal düğüm sayısındaki artış, plasentanın santral bölgesinin

maternal damarlarca perfüzyonunda oluşabilecek hipoksiye duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Zira hipoksinin de sinsityal düğüm sayısının artmasında önemli bir etken olduğu bildirilmiştir (95). Preeklampsi dışında, maternal anemide, yüksek rakımlı bölgelerde yaşayan gebelerde, uzamış gebeliklerdeki post-matür plasentalarda, plasental sıtma enfeksiyonun da, antifosfolipid sendromlu kadınların plasentalarında ve bazı preterm doğum vakalarında da plasenta kesitlerindeki sinsityal düğüm sayısı artabilir (97).

Bu çalışmada, preeklampsi vakalarında plasenta kesitlerinde, kontrol vakalarıyla kıyaslandığında daha yoğun bir şekilde perivillöz ve intervillöz fibrin birikimi gözlenmiştir. Perivillöz fibrin miktarındaki diffüz artışın koryonik villuslardaki perfüzyon problemleriyle ilişkili olabileceği düşündürmektedir. Bu artan fibrin miktarı preeklampsi vakalarında görülen intrauterin gelişme geriliğiyle ilişkili olabilir (98).

Çalışmamızda, Periyodik asit Schiff yöntemiyle boyanan kesitlerde, preeklampsi vakalarında trofoblast bazal membranında kalınlaşmalar izlendi (Şekil.13). Anne ve fetus arasında besin maddelerinin, karbondioksitin, oksijenin ve diğer metabolik maddelerin geçişini sağlayan ve aynı zamanda bir immunolojik bariyer görevi yapan plasental membranı (plasenta bariyeri), trofoblast hücreleri, trofoblast ve villus kapiller endotel bazal membranı ve terminal villus kapiller endotel hücrelerince oluşturulur. Bu vaskulosinsityal membranlar gebelik ilerledikçe giderek incelerek termde 2µm'den daha az bir kalınlığa ulaşır. Bu kalınlık pulmoner alveoler kan-hava bariyerinden biraz daha fazladır. Brunori ve ark (98) tarafından yayınlanan elektron mikroskobu çalışmalarında preeklampside trofoblast bazal membran kalınlığında çeşitli derecelerde varyasyonlar olduğunu bildirmişlerdir.

Battistelli ve ark.(99) da 2004 yılında yayınlanan elektron mikroskobu çalışmalarında, intrauterin gelişme geriliği vakalarında sinsityotrofoblast bazal membranında kalınlaşma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada sunulan ve PAS tekniği ile bazal membranda kalınlaşma olduğu saptanan preeklampsi vakasında da intrauterin gelişme geriliği mevcuttu. Preeklampsi dışında maternal diyabette ve diyastol sonu umbilikal kan akımının durduğu intrauterin gelişme geriliği vakalarında da trofoblast bazal membranında kalınlaşma görülmektedir. Bazal

membranların yapıtaşları villöz trofoblastlar ve endotel hücrelerince sentezlenmekte, salınmakta ve ömürleri dolunca da yıkılmaktadır; dolayısıyla preeklampside gözlenen bazal membranlardaki kalınlaşmanın sebebinin, endotel ve trofoblast metabolizmasındaki bir dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (97).

Yapılan incelemelerde, preeklampsili vakalarda, özellikle santral plasenta bölgelerinde olmak üzere, maternal yöne yakın desidual spiral arteriyollerde damar duvarında fibrinoid dejenerasyon saptanmıştır. Bu bulgu literatürde ki, preeklampside gözlenen maternal vasküler değişikliklerle uyumludur. İlk olarak 1945'te Hertig tarafından tanımlanan atherosis ve fibrinoid arteriyal mediyal nekroz, preeklampside görülen temel maternal vasküler lezyonlardır (100). Ancak bu temel maternal vasküler lezyonlar, incelenen bölümleri preeklampsili vakalarında saptanamamaktadır; bu nedenle preeklampside, plasentada yalnızca organik morfolojik değişikliklerin değil bir takım işlevsel bozuklukların da önemli olduğu düşünülmektedir (100). Spiral arteriyollerdeki fibrinoid dejenerasyon, damar lümenin tıkanmasına ve plasental infarktlerin oluşmasına neden olabilir.

Toluidin mavisi ile boyanan yarı ince kesitlerde yapılan incelemelerde preeklampsili vakalarında sinsityotrofoblast yüzeyindeki mikrovilluslarda azalma ve kayıplar gözlenmiştir. Sağlıklı plasentada sinsityotrofoblast yüzeyi, fırçamsı kenar şeklinde adlandırılan 1milyar/cm² yoğunluğunda mikrovillus ile kaplıdır (101). Preeklampside sinsityotrofoblast yüzeyindeki mikrovillus sayısının azaldığı, bazı alanlarda hiç mikrovillus bulunmadığı bildirilmiştir; var olan mikrovillusların da sağlıklı olmadığı, kendilerine özgü şekillerini kaybettikleri ve normalden kısa oldukları saptanmıştır (98).

6. SONUÇ

Işık ve elektron mikroskobu düzeyinde preeklampsi ve HELLP grubu plasentaları kontrol grubu plasentalarıyla kıyaslandığında;

1. Preeklampsi grubu plasentalarında, sinsityal düğüm sayısında ve trofoblast bazal membran kalınlığında nispi artış olduğu,
2. HELLP grubu plasentalarında ise belirgin bir artış olduğu izlendi.
3. Preeklampsi ve HELLP grupları sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik yaygın vakuolizasyonlar ve endoplazmik retikulum sarnıçlarında dilatasyon gözlemlendi.
4. Sinsityotrofoblastlarda mikrovilluslarda azalma,
5. Sito-sinsityotrofoblast junctionunda ödem,
6. Kapiller endotelinde belirgin incelme ve intravasküler koagülasyon gibi ultrastruktürel değişiklikler,
7. Intervillöz alanda yoğun hücresel debris,
8. İntravasküler koagülasyon yanında, dejenerasyon nedeniyle ekstravasküler alanlarda kırmızı kan hücreleri
9. Sinsityotrofoblastlarda intrasitoplazmik ve subsinsityal alanda ödeme karakterize ultrasütürel yapıda pek çok histolojik değişiklikler gözlemlendi.

Yukarıda maddeler halinde sıralanan ışık ve elektron mikroskobik histolojik değişiklikler, preeklampsiye nazaran HELLP grubunda daha belirgin olarak izlendi.

7.KAYNAKLAR

- 1.** Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Williams Obstetrics 19th ed, Appleton and Lange, 1993: 763-819
- 2.** Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetric. 21 st Edition. New York, McGraw- Hill 2001; Chapter 24.
- 3.** Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calsium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000; 95: 24-28.
- 4.** Vigil-De-Gracia P. Pregnancy complicated by pre-eclampsiaeclampsia with HELLP syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2001; 72: 17-23.
- 5.** Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? Obstet Gynecol. 1990; 76:737-41
- 6.** Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1982; 142:159-67.
- 7.** Sibai BM, Taslimi MM, El Nazer A, Anion E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low plateletsin severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1986; 155: 501-9.
- 8.** Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1373.
- 9.** Carolyn J. P. Jones and H. Fox.Syncytial knots and intervillous bridges in the human placenta: an ultrastructural study. Department of Pathology, University of Manchester. J. Anat. (1977), 124, 2, pp. 275-286
- 10.** Handwerger S, M. Freemark. 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.

- 11.** Desoye GS, The Human Placenta in Diabetic Pregnancy. *Diabetes Reviews*. 1996; 4(1): 70-89.
- 12.** Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Pp. 153-155, 491,1.Baskı, Güneş kitapevi, Ankara 2004.
- 13.**The plasenta from development to disease book. 19. sayfa.
- 14.** Cynthia G.Kaplan. Color Atlas of Gross Placental Pathology. pp. 12. Second Edition, Springer Science+Business Media,2007.
- 15.** Spencer T E, Bazer F W. Trophoblast Biology: Forum Introduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004; 2: 45,
- 16.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of The Human placenta. Fifth Edition ed.pp. 45-50, Springer, New York, Springer. 2006.
- 17.** Baergen RN, Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. pp. 69-72, Springer, New York, 2005.
- 18.** Moore K, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. 1. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 139- 230.
- 19.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of The Human placenta. Fifth Edition ed.pp. 96-104, Springer, New York, Springer. 2006.
- 20.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of The Human placenta. Fifth Edition ed.pp. 85-86, Springer, New York, Springer. 2006.
- 21.** Castellucci M, Zaccheo D. The Hofbauer cells of the human placenta: morphological and immunological aspects. *Prog Clin Biol Res* 1989; 296: 443-451.
- 22.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the human placenta, , Springer, New York, 2006. 85-86,48-49
- 23.** Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of The Human placenta. Fifth Edition ed.pp. 387, Springer, New York, Springer. 2006.
- 24.** Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LJ, Hankins GDV, Clark SL: Williams Obstetrics. 21th edition Connecticut, the McGraw- Hill 2001; p:567-609

- 25.** ACOG Committee on Obstetric Practice . ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 2002 Apr;77(1):67-75.
- 26.** Zygmunt M:Placental circulation: Clinical significance. Early Pregnancy 2001 Jan;5(1):72-3
- 27.** Ong SS, Baker PN, Mayhev TM, Dunn WR: Remodeling of myometrial radial arteries in preeclampsia. Am J .Obstet Gynecol 2005 feb;192(2):572-9
- 28.** Rocca B, Loeb AL, Strauss JF 3rd, Vezza R, Habib A, Li H, Fitz Gerald GA: Directed vascular expression of the thromboxane A2 receptor results in intrauterine growth retardation. Nat Med 2000 Feb;6(2):219-21
- 29.** Fitzgerald DJ, Rockl W: Tromboxane A2 synthesis in pregnancy induced hypertension. Lancet 1990;335:751
- 30.** D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Crisafulli A, Ientile R, Buemi M, Squadrito F: Neurokinin B and nitric oxide plasma levels in pre-eclampsia and isolated intrauterine growth restriction. BJOG 2004 Oct;111(10):1046-50
- 31.** Redman CWG, Sacks CP, Sergeant IL: Preeclampsia:an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;180:499
- 32.** Hayashi M: Aetiology of pre-eclampsia and thrombophilic genetic mutations. Clin Sci (London) 2003 Sep;105(3):269-71
- 33.** Myatt L, Cui X: Oxidative stress in the placenta. Histochem Cell Biol 2004 Oct;122(4):369-82, 59
- 34.** Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konishi I: Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. Virchows Arch 2004 Jan; 444(1):49-55
- 35.** Haram K, Svendsen E, Abildgaard U (Feb 2009). "The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review". *BMC Pregnancy Childbirth* 9
- 36.** Vigil-De Gracia P. Maternal mortality in Panama city (CHMCSS), 1992-1996. Int J Gynecol Obstet 1998;61(3):283-4.
- 37.** Suresh MS. HELLP Syndrome: An anesthesiologist's perspective. Anesthesiology Clinics of North America 1998;16(2):331-48.

- 38.** Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):311-6.
- 39.** Weinstein L (Sep 2005). "It has been a great ride: the history of HELLP syndrome". *Am J Obstet Gynecol* 193
- 40.** Sibai BM (Feb 1990). "The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing?". *Am J Obstet Gynecol* 162 (2): 311–6
- 41.** Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(2):90-4.
- 42.** Miles JF Jr, Martin JN Jr, Blake PG, et al. Postpartum eclampsia: a recurring perinatal dilemma. *Obstet Gynecol* 1990;76(3 Pt 1):328-31.
- 43.** Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(3):501-9.
- 44.** fiahin fi, Owen MD. Ağrısız Doğum ve Sezaryende Anestezi. 2006;133-44.
- 45.** Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. Hulstein JJ et al. *J Thromb Haemost* 2006;4(12):2569-75.
- 46.** Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(6):1538-43.
- 47.** Oosterhof H, Voorhoeve PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artery resistance to blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(2):526-30
- 48.** Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009;201:385.1–.5.

- 49.** Hupuczi P, Rigo B, Sziller I, Szabo G, Szigeti Z, Papp Z. Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2006;21:519–22.
- 50.** Sziller I, Hupuczi P, Normand N, Halmos A, Papp Z, Witkin SS. Fas (TNFRSF6) gene polymorphism in pregnant women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets and in their neonates. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107:582–7.
- 51.** Muetze S, Leeners B, Ortlepp JR, et al. Maternal factor V Leiden mutation is associated with HELLP syndrome in Caucasian women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2008;87:635–42.
- 52.** Than NG, Abdul RO, Magenheimer R, et al. Placental protein 13 (galectin-13) has decreased placental expression but increased shedding and maternal serum concentrations in patients presenting with preterm pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Virchows Archiv* 2008;453:387–400.
- 53.** Hertig A, Liere P. New markers in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta* 2010;411:1591–5.
- 54.** Sammar M, Nisemblat S, Fleischfarb Z, et al. Placenta-bound and body fluid PP- 13 and its mRNA in normal pregnancy compared to preeclampsia, HELLP and preterm delivery. *Placenta* 2011;32(Suppl. 1):S30–6.
- 55.** James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *Journal of Pathology* 2010;221:363–78.
- 56.** Redman CW. Preeclampsia: a multistress disorder. *La Revue de me` decine interne* 2011;325:541–4.
- 57.** Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual Review of Pathology* 2010;5:173–92.
- 58.** Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation* 2003;111:649–58.
- 59.** Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Medicine* 2006;12:642–9.

60. Purwosunu Y, Sekizawa A, Yoshimura S, et al. Expression of angiogenesis-related genes in the cellular component of the blood of preeclamptic women. *Reproduction Science* 2009;16:857–64.
61. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C, Grosse-Wilde H. Soluble HLA-DR levels in the maternal circulation of normal and pathologic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188:473–9.
62. Varkonyi T, Nagy B, Fule T, et al. Microarray profiling reveals that placental transcriptomes of early-onset HELLP syndrome and preeclampsia are similar. *Placenta* 2011;32(Suppl.):S21–9.
63. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
64. Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39(1):29-34.
65. Padden MO (Sep 1999). "HELLP syndrome: recognition and perinatal management". *Am Fam Physician* 60 (3): 829–36.
66. Neiger R, Trofatter MO, Trofatter KF Jr (Apr 1995). "D-dimer test for early detection of HELLP syndrome". *South Med J* 88 (4): 416–9.
67. Martin JN, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstetric Gynecol* 1990;76(5 Pt 1):737-41.
68. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM (Aug 1996). "Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome". *Am J Obstet Gynecol* 175 (2): 460–4.
69. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG (Jun 1999). "The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification". *Am J Obstet Gynecol* 180 (6 Pt 1): 1373–84.

- 70.** Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):1000-6.
- 71.** Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1174-9.
- 72.** de Boer K, Buller HR, ten Cate JW, Treffers PE. Coagulation studies in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(1):42-7.
- 73.** Neuman M, Ron-El R, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Maternal death caused by HELLP syndrome (with hypoglycemia) complicating mild pregnancy-induced hypertension in a twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):372-3.
- 74.** O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48(2):460-77.
- 75.** Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. Fifth Edition ed.pp. 327. New York: Springer; 2000.
- 76.** Tenney B, Parker F. The placenta in toxemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1940;39:1000-5
- 77.** Jones CJ, Fox H. Syncytial knots and intervillous bridges in the human placenta: an ultrastructural study. *J Anat* 1977;124(2):275-86.
- 78.** Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26(4):239-57
- 79.** Smith SC, Baker PN, Symonds EM. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6): 1395-401.
- 80.** Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1249-50.
- 81.** Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):271-6.
- 82.** Rath G, Bastia B, Sood M, Mukherjee A The effects of passive smoking on the terminal villi of human placenta, *JASI*. 2001; 50:24-27

- 83.** . I. de Luca Brunoria, L. Battinic, E. Brunoric, P. Lenzic, A. Paparelli. Placental barrier breakage in preeclampsia: ultrastructural evidence 182–189, s.l.: European
- 84.** . Emanuelli, M, Giannubilo, SR ve Landi, B ve ark. Placental Overexpression of Transforming Growth Factor Beta-3 in the HELLP Syndrome. 1-5, Ancona, Italy : Gynecol Obstet Invest, 2008, Gynecol Obstet Invest, Cilt 65, s. 65:1–5. Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2005, Cilt 118.
- 85.** Ball, E ve ark. Expression of TGF beta in the placental bed is not altered in sporadic miscarriage.2007, Placenta, s.28(8-9):965-971. 10.1016/j.placenta.2007.03.004.
- 86.** Lyall, F ve Belfort, M. Pre-eclampsia: Etiology and Clinical Practice. s.l. :Cambridge University Press, 2007.
- 87.** Madazlı, R. Plasenta. [d.] Rıza Madazlı. s.l.: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008. 978-975-420-631-9.
- 88.** Lyall,F, et al. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction.. 2001, Am J Pathol, s. 159(5):1827-38.
- 89.** Brosens, I, Robertson, WB ve Dixon, HG The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. 1967, J Pathol Bacteriol, s. 93:569–579.
- 90.** Illsinger S, Janzen N, Sander S, Schmidt KH, Bednarcz KJ, Mallunat L et al. Preeclampsia and Hellp syndrome: impaired mitochondrial function in umbilical endothelial cells. Reprod Sci 2010; 17:219-226
- 91.** De Luca Brunori J, Battini L, Brunori E, Lenzi P, Paparelli A, Simonelli M et al. Placental barrier breakage in preeclampsia: Ultrastructural evidence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005:118:182-189
- 92.** Dokras A, Hoffmann DS, Eastvold JS, Kienzie MF, Gruman LM, Kirby PA et al. Severe fetoplacental abnormalities precede the onset of hypertension and proteinuria in a mouse model of preeclampsia. Biol Reprod 2006; 75: 899-907
- 93.** Castejon OJ. The thesis of mitochondria as marker of lethal injury in the traumatic human brain oedema. An electron microscopic study using cortical biopsies. Acta Microscopica 2008; 17: 16-27

- 94.** Robinson NJ, Wareing M, Hudson NK, Blankley RT, Baker PN, Aplin JD et al Oxygen and the liberation of placental factors responsible for vascular compromise. *Lab Invest* 2008; 88:293-305
- 95.** Heazell, A.E.P., Moll, S.J., Jones, C.J.P., Baker, P.N., Crocker, I.P. (2007). Formation of Syncytial Knots is Increased by Hyperoxia, Hypoxia and Reactive Oxygen Species. *Placenta* 28, Supplement a, *Trophoblast Research* 21:S33-S40
- 96.** Corr, R.R.M, Gilio, D.B., Cavellani, C.L., Paschoini, M.C., Oliveria, F.A., Peres, L.C, Reis, M.A., Teixeira, V.P.A., Castro, E.C.C. (2008). Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of Hypertensive Syndromes in Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 277:201-206
- 97.** Benirschke, K., Kaufmann, P., Baergen, R.N. (2006). *Pathology of the Human Placenta*. Fifth Edition. Springer Science + Business Media, Inc
- 98.** Brunori, I. L., Batini, L., Brunori, E., Lenzi, P., Paparelli, A., Simonelli, M., Valentino, V., Genazzani, A. R. (2005). Placental barrier breakage in preeclampsia: ultrastructural evidence. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 118:182-189
- 99.** Battistelli, M., Burattini, S., Pomini, F., Scavo, M., Caruso, A., Falcieri, E. (2004). Ultrastructural Study on Human Placenta From Intrauterin Growth Reterdation Cases. *Microscopy Research and Technique* 65:150-158
- 100.** Zhang, P. Schmidt, M., Cook, L. (2006). Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia: Poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194:1050-1056
- 101.** Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G. (2008). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*, 8.Baskı, International Edition, Saunders Elsevier

8-EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği

Değerli anne adayı;

Preeklampsisi; gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, yüksek tansiyon, idrarda protein, yüzde ve ayak sırtında ödemle kendini gösteren bir hastalıktır.

Bu durum genç kadınların ilk hamileliklerinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Gebeliklerin ortalama % 3-5 inde görülmekte ve bebekte gelişme geriliği, erken doğum, anne ve bebek ölümlerine neden olabilmektedir.

Şiddetli preeklampsili olguların yaklaşık %10'unda akut böbrek yetmezliği ve kanama (Hellp Sendromu) gibi önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu olgularda bebek ölüm oranı % 20-25, anne ölüm oranı ise % 1-24 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle preeklampsili annelerin bebeklerinin, anne karnındaki iyilik durumlarının değerlendirilmesi, doğum için karar vermek açısından çok önemlidir. Preeklampsinin nedeni halen tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte birçok bilimsel ve klinik araştırmalar yapılarak çok çeşitli veriler elde edilmiştir. Fakat birçok konu halen aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada amaç preeklampsili annelerin plasentalarında sinsityal düğümlerin yapısını aydınlatmaktır.

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

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

GÖNÜLLÜ HASTANIN:

Adı SOYADI:

Adresi :

Tel:

Tarih:

İMZA:

ŞAHİTİN:

Adı SOYADI:

Adresi:

Tel:

Tarih:

İMZA: