



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİDDETLİ VE ŞİDDETLİ OLMAYAN PREEKLAMPTİK
PLASENTALAR DA NRF-1 VE NRF-2 EKSPRESYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Şehmus KAPLAN

DOKTORA TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR

DİYARBAKIR 2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ŞİDDETLİ VE ŞİDDETLİ OLMAYAN PREEKLAMPTİK
PLASENTALAR DA NRF-1 VE NRF-2 EKSPRESYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

Şehmus KAPLAN

DOKTORA TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR

DİYARBAKIR 2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Şehmus Kaplan'ın hazırladığı “Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Preeklampitik Plasentalar Da NRF-1 Ve NRF-2 Ekspresyonlarının Araştırılması” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Dr. Öğt. Üyesi Fırat AŞIR _____

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı Dr. Öğt. Üyesi Fırat AŞIR _____

Üye Prof. Dr. Selçuk TUNİK _____

Üye Prof. Dr. Cudi TUNCER _____

Üye Prof. Dr. Tuncay KULOĞLU _____

Üye Prof. Dr. Durrin Özlem DABAK _____

Tarih:4/12/2024

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

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

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

BEYAN

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

28/11/2024

Şehmus KAPLAN

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim süresince bilgi, birikim ve deneyimleriyle desteklerini esirgemeyen ve tez danışmanlığımı üstlenerek çalışmanın konusunun belirlenmesinde çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında yardımcı olan değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fırat Aşır'a,

Çalışma konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Engin Deveci ve Sayın Prof. Dr. Murat Akkuş'a

Yaşamımın her anında olduğu gibi doktora sürecinde de bana duydukları sevgi ve güvenden kaynaklanan desteklerini esirgemeyen, bulunduğum seviyeye gelmemde büyük emekleri olan ve haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem Halim Kaplan'a, babam Hasan Kaplan'a, abim Bekir Kaplan'a ve ablam Şirin Direk'e

Bu zorlu sürece tanıklık eden ve her alanda olduğu gibi doktora sürecinde de sevgisi ve güveniyle desteğini sunan sevgili eşim Gülistan Kaplan'a ve amaçlarıma daha sıkı tutunmamı sağlayan, kızım Arya Jin Kaplan ve oğlum Yiğit Hasan Kaplan'a

Her konudaki bilgi ve becerisiyle yardımcı olan değerli arkadaşım Ferat Akıncı'ya

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1.	1
1.1.	1
1.2.	3
2.	4
3.	6
3.1.	6
3.1.1.	7
3.2.	8
3.2.1.	8
3.2.2.	9
3.2.3.	13
3.3.	13
3.3.1.	14
3.3.2.	15
3.3.3.	16
3.3.4.	16
3.3.5.	17
3.3.6.	17
3.4.	18
3.4.1.	20
3.4.2.	21
3.4.3.	22
4.	24
4.1.	24
4.2.	25

4.3.	25
4.4.	26
5.	28
5.1.	28
5.2.	29
5.3.	32
5.4.	35
6.	38
7.	42
8.	43
9.	52
10.	53
10.1.	53
10.2.	53
10.3.	55
11.	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
ACOG	: Amerikan Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji
cm³	: Santimetre Küp
DAB	: Diaminobenzidin
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
FTV	: Fetal Trombotik Vaskülopati
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
H-E	: Hematoksilen ve Eozin
HR	: Hipoksi-Reoksijenasyon
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
mg/dL	: Miligram/desilitre
mm/hg	: Milimetre Civa
mRNA	: Mesajcı RNA
NK	: Natural Killer hücreleri
NO	: Nitrik Oksit
NRF-1	: Nükleer Faktör Eritropoietin-1
NRF-2	: Nükleer Faktör Eritropoietin-2
NST	: Non Stress Testi
°C	: Santigrat Derece
PE	: Preeklampsi
SKB	: Sistolik Kan Basıncı

TA : Tansiyon
TFB1M : Transkripsiyon faktör 1-mitokondriyal
TFB2M : Transkripsiyon faktör 2-mitokondriyal
TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Umbilikal kordun genel görünümü (13).	8
Şekil 2. Dölllenmiş yumurtanın, uterusun endometriyum tabakasına gömülmeden önceki genel görünümü (30).	10
Şekil 3. Umbilikal kordun, plasenta ile bağlandığı yapının genel görünümü (1)	13
Şekil 4. Full Term bir plasentanın fetal kısmı (sol taraf) ve maternal kısmı (sağ) makroskopik görüntüsü (25)	14
Şekil 5. Postimplantasyon erken dönemde villusların gelişimi (27).	15
Şekil 6. Maternal plasentanın illustrasyonu(35).	17
Şekil 7. Plasental dolaşım (44).	18
Şekil 8. Full-term plasenta ve umbilikal kordun genel görünümü (1).	21
Şekil 9. Kontrol grubuna ait H-E boyama plasental kesit.	29
Şekil 10. Preeklampsı grubuna ait H-E boyalı plasental kesit.	30
Şekil 11. Şiddetli preeklampsı grubuna ait H-E boyalı plasental kesit.	31
Şekil 12. Kontrol grubuna ait plasental kesitte NRF1 immün boyama.	32
Şekil 13. Preeklampsı grubuna ait plasental kesitte NRF1 immün boyama.	33
Şekil 14. Şiddetli preeklampsı grubuna ait plasental kesitte NRF1 immün boyama.	34
Şekil 15. Kontrol grubuna ait plasental kesitte NRF2 immün boyama.	35
Şekil 16. Preeklampsı grubuna ait plasental kesitte NRF2 immün boyama.	36
Şekil 17. Şiddetli preeklampsı grubuna ait plasental kesitte NRF2 immün boyama.	37

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	28
--	----



1. ÖZET

Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Preeklampitik Plasentalarda NRF-1 ve NRF-2 Ekspresyonlarının Araştırılması

Öğrencinin adı ve soyadı: Şehmus KAPLAN

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1. Türkçe Özet

Amaç: Preeklampsili (PE) gebeliklerde plasenta yapısındaki değişiklikleri değerlendirmek, NRF1 ve NRF2 proteinlerinin ifade düzeylerini analiz ederek mitokondriyal hasar, hücresel dejenerasyon ve apoptoz süreçlerindeki rollerini araştırmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Dicle Üniversitesi'nde Ağustos-Ekim 2024 arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, ACOG kriterlerine göre tanı almış 21 hafif PE, 21 şiddetli PE ve 21 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Plasental dokular, histolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. NRF1 ve NRF2 ekspresyonları immün boyama teknikleriyle analiz edilmiş, morfolojik ve moleküler bulgular karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubunda koryonik villusların düzenli, trofoblastik tabakanın sağlam ve fibrin akümüülasyonunun minimal olduğu gözlemlenmiştir. PE gruplarında villöz dejenerasyon, sinsityal düğüm artışı, damar konjesyonu, dilatasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. NRF1 ekspresyonu PE gruplarında kontrol grubuna göre azalmış, özellikle sinsityal düğüm ve fibrinoid alanlarda negatifleşmiştir. Buna karşın NRF2 ekspresyonu PE gruplarında belirgin şekilde artmış, sinsityotrofoblast, bağ doku ve vasküler yapılarda yoğun pozitiflik göstermiştir.

Sonuç: Preeklampside NRF1 ekspresyonunun azalması, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresle ilişkili apoptoz süreçlerini desteklerken, NRF2'nin artışı, hücresel adaptasyon ve antioksidan savunma mekanizmalarını aktive ettiği düşünülmektedir.

Bu bulgular, PE'nin patogeneğine ışık tutarak, NRF1 ve NRF2'nin klinik biyomarker ve terapötik hedefler olarak potansiyel rollerini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, Plasenta, Umbilikal kord, NRF1, NRF2



1.2. Abstract

Investigation of NRF-1 and NRF-2 Expressions in Severe and Non-Severe Preeclamptic Placentas

Student's surname and name: KAPLAN Şehmus

Advisor: Assistant Professor Fırat AŞIR

Department: Histology and Embryology

Abstract

Aim: This study aimed to evaluate placental structural changes in pregnancies with preeclampsia (PE) and investigate the roles of NRF1 and NRF2 protein expression levels in mitochondrial damage, cellular degeneration, and apoptotic processes.

Materials and Methods: The research was conducted at Dicle University between August and October 2024. The study included 21 mild PE, 21 severe PE, and 21 healthy pregnancies, diagnosed according to ACOG criteria. Placental tissues were examined using histological and immunohistochemical techniques. NRF1 and NRF2 expressions were analyzed by immunostaining, and morphological and molecular findings were compared.

Results: In the control group, the chorionic villi were well-organized, the trophoblastic layer maintained integrity, and fibrin accumulation was minimal. In PE groups, villous degeneration, increased syncytial knots, vascular congestion, dilation, and inflammatory cell infiltration were observed. NRF1 expression decreased in PE groups compared to controls, showing negativity especially in syncytial knots and fibrinoid areas. In contrast, NRF2 expression significantly increased in PE groups, showing strong positivity in syncytiotrophoblasts, connective tissue, and vascular structures.

Conclusion: The reduction in NRF1 expression in PE may support apoptotic processes related to mitochondrial dysfunction and oxidative stress, while the increase in NRF2 expression suggests activation of cellular adaptation and antioxidant defense mechanisms. These findings shed light on the pathogenesis of PE, highlighting the potential roles of NRF1 and NRF2 as clinical biomarkers and therapeutic targets.

Keywords: Preeclampsia, Placenta, Umbilical cord, NRF1, NRF2

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi gebelik zehirlenmesi olarakta belirtilen, hamilelik sırasında yüksek tansiyon (hipertansiyon), proteinüri, böbreklerde veya diğer organlarda hasar gibi semptomlarla ortaya çıkan karakterize bir durumdur. Gebelikte yaklaşık %3-5 oranında görülmektedir. Preeklampsi genellikle gebeliğin 20. Haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Preeklampsinin şiddetli görüldüğü vaklar da kırmızı kan hücre yıkımı, düşük kan trombosit sayısı, karaciğer fonksiyonlarında bozulmalar, böbreklerde şişme ve fonksiyon bozukluğu, akciğerlerde sıvı nedeniyle nefes darlığı veya görme bozuklukları olabilir (1-3).

Preeklampsi, erken doğum ile sonuçlanabilir hatta hem anne hem de fetus için istenmeyen ve ölümcül sonuçlar doğurabilir (4,5). Tedavi edilmediği takdirde eklampsi olarak bilinen nöbetlere neden olabilir (6).

Plasenta, hamilelik sırasında rahimde gelişerek, anne rahmini göbek kordonuna bağlayan fetus ile anne arasında ki besin ve oksijeni fetüse karbondioksit ve atık maddeleri anneye veren komplike bir yapıdır. Fetus organı olan plasenta, gebelik oluştuktan kısa bir süre sonra gelişip, bebeğe göbek kordonu ile bağlanarak fetalın gelişiminde kritik rol üstlenir (7). Plasentanın fonksiyonları, fetüse oksijen ve besin sağlar, fetusu zararlı atıklarından ve karbondioksitten uzaklaştırır, fetusün büyümesine yardımcı olan hormonları üretiminde rol oynar, annenin bağışıklığını bebeğe geçirir, fetusün gelişimine ve korumasına yardımcı olur (8).

NRF1, yaygın olarak benzersiz bir temel lösün fermuar alanı içeren omurgalı Cap'n Collar(CNC) transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesidir. NRF1, mitokondriyal solunum ve mitokondriyal DNA transkripsiyonu ve replikasyonu için gerekli olan hücresel büyümeyi ve nükleer genleri düzenleyen bazı anahtar metabolik genlerin ekspresyonunu aktive eden bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür.

NRF2'nin, antioksidan yanıt elemanı (ARE) aracılığıyla bir dizi antioksidan ve ksenobiyotik metabolize edici enzim genini düzenlediği bilinmektedir. Gen ekspresyonu analizi, NRF1'in bozulmasının, bir dizi ARE güdümlü geni NRF2 ye bağlı bir şekilde aktive eden strese neden olduğunu ortaya çıkardı; bu, NRF2'nin karaciğerdeki NRF1 fonksiyonunun kaybını tamamen telafi edemediğini gösterir (9).

NRF1, NRF2 ile birlikte, birkaç nükleer kodlu ETC proteininin ekspresyonunu doğrudan düzenleyerek ve mtTFA, mtTFB1 ve mtTFB2'yi aktive ederek üç mitokondriyal kodlu COX alt birim genini dolaylı olarak düzenleyerek nükleer ve mitokondriyal genomlar arasındaki biyogenomik koordinasyona aracılık eder. NRF1, nörit büyümesinin düzenlenmesi ile ilişkilidir (9-10). Aynı proteini kodlayan alternatif transkripsiyonel ekleme varyantları karakterize edilmiştir. Farklı Protein izoformlarını kodlayan ek varyantlar tarif edilmiş ancak tam olarak karakterize edilmemiştir. (10)

Bu çalışmanın amacı, Şiddetli ve Şiddetli Olmayan Preeklampitik Plasentalarda NRF1 ve NRF2 proteinlerini etki düzeylerinin hücre dejenerasyonunda, organel düzeyinde özellikle mitokondrideki hasarın incelenmesi ve apoptotik sürecin ilerlemesindeki rolleri araştırılacaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Preeklampsia

Preeklampsia (PE), 20 haftalık gebelikten sonra yeni başlayan hipertansiyon (BP $\geq$ 140/90 mmHg), proteinüri ($\geq$ 300 mg/24 saat) ve/veya uç organ hasarını düşündüren özellikler (bozulmuş karaciğer fonksiyonu, düşük trombosit sayısı, serebral semptomlar, pulmoner ödem, bozulmuş böbrek fonksiyonu veya görsel semptomlar) ile karakterize bir sendromdur. Şiddetli preeklampsia, aşağıdaki ACOG (Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji) kriterlerinden bir veya daha fazlası olarak tanımlanır: sistolik kan basıncı $\geq$ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı $\geq$ 110 mmHg; Ek olarak trombositopeni $< 100.000/\text{mm}^3$, karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST/ALT $>$ normal değerin iki katı, şiddetli persistan sağ üst kadranda ağrısı veya tıbbi tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrı), yeni başlayan baş ağrısı, mental durum bozulması, bulanık görme, pulmoner ödem veya siyanoz, serum kreatinin $\geq$ 1,2 mg/dL veya kanda serum kreatinininde en az 2 kat artış. PE gebeliklerin %3-5'inde görülür ve maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (11). Preeklampsia gebeliklerin %2-7'sinde görülür ve nedeni bilinmeyen gebelikle ilişkili bir hastalıktır (12,33). En önemli maternal gebelik komplikasyonu olan preeklampsia, maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin ana nedeni olarak kabul edilir. Gelişmiş ülkelerde gebelikle ilişkili ölümlerin %15-20'si preeklampsiaye bağlıdır. Plasenta ve plasenta oluşumu ile şekillenen patolojik bir durum olan preeklampsia, damar etrafındaki interstisyel dokuda ve spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon ve damar dışı invazyon yapan trofoblast hücrelerinde artış, spiral arterlerin kalın duvarlarında ve lümenlerinde tromboz ve aterom plakları görülür. Spiral arterin oluşumundaki yapısal problemler nedeniyle, intervillöz alandaki hipoksi hem iskemik hasara hem de plasental oksidatif stresle serbest radikallerin oluşumuna neden olur, sitokin ve büyüme faktörlerinin üretiminin bozulmasına ve lökosit ve makrofajların aktivasyonuna yol açar. Bu da preeklampsia oluşumuna neden olur (14). Hastada ayrıca hipertansiyon, proteinüri, yaygın intravasküler koagülopati (DIC), ödem ve üçüncü Endotel disfonksiyonu sonucu boşluğa sıvı sızması, karaciğer fonksiyon testi (KFT) yükselmesi, hemoliz ve trombositopeni görülebilir (15). Preeklampside yaygın endotel hasarı ve yetersiz trofoblastik invazyon gibi iki önemli patolojik bulgu gözlenir.

Komplikasyonsuz gebe kadınların plasentaları preeklampsili gebe kadınların plasentalarında lokalizedir. Daha fazla enfarkt, hem daha büyük hem de santral enfarktların yoğunluğu preeklampsinin şiddetiyle orantılıdır. Retroplasental hematoma kütlesi preeklampsi kadınlarda %12-15 inde görülür (12). Villuslar gebelik yaşına bağlı olarak genellikle histopatolojik yapılarında normal olgunluktadır. Buna karşılık sitotrofoblast hücrelerinde hiperplazi ve villus trofoblast bazal membranında villöz kalınlaşma gözlenir. Bazı olgularda fetal kök arterlerindeki vazokonstriksiyona bağlı olarak belli bir miktarda fetal perfüzyon azalır. Bu durum histopatolojik olarak yoğun sinsitiyal nod ve stromal fibrozis oluşumuna neden olur (13).

3.1.1. Preeklampsinin sınıflandırılması

Preeklampsinin "National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy" tarafından iki ana kategoriye ayrılmıştır: hafif ve şiddetli preeklampsisi olmak üzere iki preeklampsisi tipi bulunmaktadır.

3.1.1.1. Hafif preeklampsisi

Hafif preeklampsisi teşhisi, gebelikte 140/90 mmHg'nın üzerindeki arterel tansiyon ve 24 saatlik idrar ölçümünde 0.3 g/dl'nin üzerindeki proteinüri ile konulur (4). Bu durumda, öncelikle anneye yatak istirahati önerilir, böylece tansiyon kontrol altına alınabilir. Fetal değerlendirmeler, günlük hareket sayımı, nonstres test (NST) veya biyofizik profil ile yapılır; ayrıca, en az üç haftada bir fetal büyüme değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirmeler sonucunda gebeliğin seyrine karar verilir, çünkü hafif preeklampsisi bile hızla ağırlaşma riski taşır (15).

3.1.1.2. Ağır preeklampsisi

Ağır preeklampsisi, özellikle böbrek, karaciğer ve kan sistemi üzerinde ciddi anormalliklere yol açabilir ve bu durum, gebeliğin sonlandırılmasını gerektirebilir. "American College of Obstetricians and Gynecologists" (ACOG) tarafından 2002 yılında belirlenen kriterler şunlardır:

1. Kan Basıncı: 160/110 mmHg veya daha yüksek.
2. Proteinüri: İdrarda 5 g/gün veya daha fazla protein bulunması.
3. Böbrek Anormallikleri: Serum kreatinin seviyesinin 1.1 mg/dL veya daha yüksek olması.

4. Karaciğer Anormallikleri: Transaminaz seviyelerinin (AST ve ALT) normalin iki katından fazla olması.
5. Düşük Platelet Sayısı: Platelet sayısının 100,000/mm³'ün altında olması.
6. Nörolojik Belirtiler: Görme bozuklukları, baş ağrısı veya diğer nörolojik semptomlar.

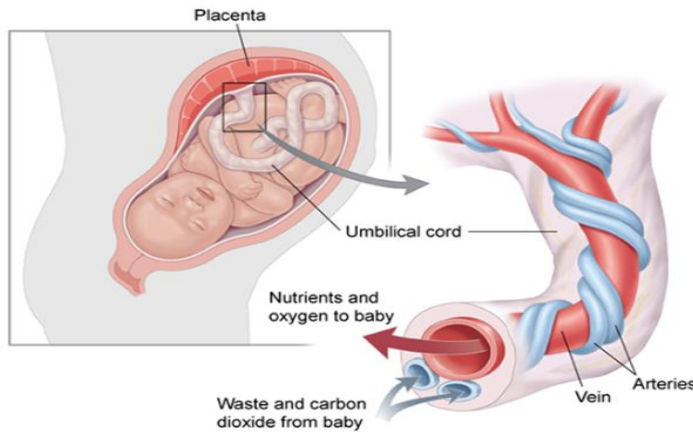
Bu kriterler, ağır preeklampsinin tanınması ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Gebeliğin seyrinin ve annenin sağlığının korunması için hızlı müdahale gerekebilir (15).

3.2. Umbilikal Kord

3.2.1. Umbilikal kordun genel özellikleri

Umbilikal kord, anne ve fetus arasındaki yaşamsal ilişkiyi sağlayan kritik bir yapıdır. Oksijen bakımından zengin kan, umbilikal ven aracılığıyla anneden fetusa taşınırken, fetustan anneye oksijenden fakir kan umbilikal arterle geçer. Bu süreçte, venlerdeki kan, fetusun büyümesi için gerekli olan oksijen ve besin maddelerini taşırken, arterlerde karbondioksit ve atık maddelerin seviyesi daha yüksektir (16).

Anne-fetus arasındaki madde alışverişi plasenta ve fetal membranlar üzerinden gerçekleşir. İnsanlarda allantois ve vitellus kesesi, bu süreçte ilkel kalır (17). Umbilikal kordun uzunluğu genellikle 15-120 cm arasında değişir ve çapı 1-2 cm'dir; nadir durumlarda 3 metreye kadar uzayabilir. Bu yapı, fetusun sağlıklı gelişimi için hayati öneme sahiptir (18).



Şekil 1. Umbilikal kordun genel görünümü (13).

Doğumdan önce umbilikal kordun aşırı uzun olması, amniyon boşluğunda fetüsün boynuna dolanmasına neden olarak ciddi riskler yaratabilir. Bu durum, fetal iskemi ve ölümle sonuçlanabilir. Ayrıca, umbilikal kord da gerçek ve yalancı düğümler oluşabilir, bu da kan akışını engelleyerek fetal sağlığı tehdit edebilir.

Umbilikal kordun plasentayla bağlantısı, sonlanma şekline göre farklılık gösterir: velamentöz, marjinal, lateral ve santral gibi çeşitleri bulunur (20). Bu bağlantıların her biri, gebelik ve doğum sürecinde farklı komplikasyonlara yol açma potansiyeline sahiptir. Velamentöz insersiyon, umbilikal kordun plasentada direkt olarak membranlara sonlandığı bir bağlantı anomalisi olarak kabul edilir. Plasentadaki sonlanma biçimleri şunlardır:

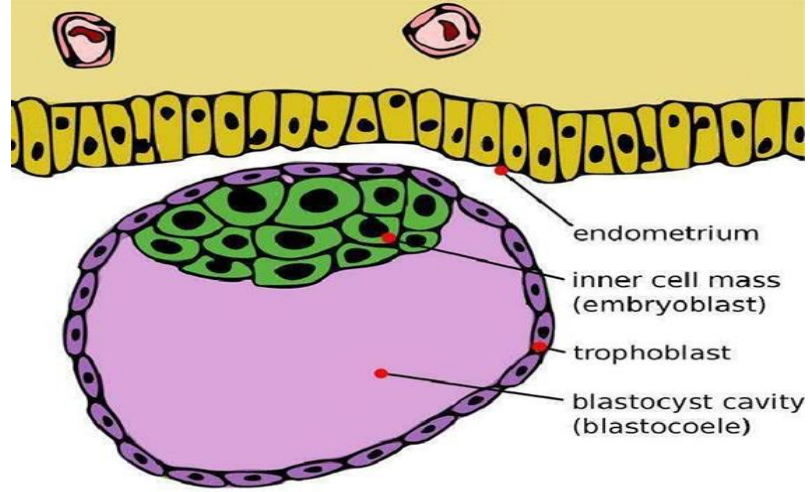
- Lateral insersiyon: Diskin merkez ile kenarı arasındaki bölgeden sonlanma.
- Santral insersiyon: Diskin merkez noktasına olan sonlanma.
- Marjinal insersiyon: Disk kenarından 2 cm içerideki alana sonlanma (21).

Umbilikal kord, müköz tipte bağ dokusuyla çevrili olup bu yapı Wharton jeli olarak adlandırılır. Wharton jeli, proteoglikanlardan zengin bir bağ dokusu olup, umbilikal damarların (iki arter ve bir ven) etrafında koruyucu bir katman oluşturur (22). Ayrıca, umbilikal kord da vasa vasorum yapıları bulunur; bu yapılar, damarların beslenmesine yardımcı olur. Kordun spiral şekli, damarların bükülerek tıkanmasını önleyerek fetüsün sağlığını korur. (23).

3.2.2. Umbilikal kordun embriyolojisi

Embriyonal dönemde, trofoblast hücreleri umbilikal kordun oluşumunda hayati bir rol üstlenir. Fertilizasyonun 4. gününde, 12-16 hücreden oluşan zigot, morula aşamasına geçer. Bu aşamada, morulanın merkezinde boşluk oluşmaya başlar. Uterin kavitedeki besin açısından zengin sıvı, zona pellucida'yı aşarak bu boşluğu doldurur (20).

Sıvı morula içerisine girmeye başladıkça, morulayı oluşturan hücreler iki ayrı gruba bölünür: Trofoblastlar dış hücre kitlesini oluşturan tek sıralı hücrelerdir. İleride plasentanın ve umbilikal kordun yapısına katılır. Embriyoblastlar merkezde yer alan iç hücre kitlesidir ve fetüsün gelişiminde görev alır. Bu ayrışma, embriyonun gelişimi ve plasentanın, dolayısıyla umbilikal kordun oluşumu açısından kritik bir aşamadır.



Şekil 2. Döllenmiş yumurtanın, uterusun endometriyum tabakasına gömülmeden önceki genel görünümü (30).

Embriyoblast, gelişmekte olan embriyoyu oluşturan hücre grubudur. Sıvı dolu yapılar bir araya gelerek blastosöl veya blastosist boşluğunu oluşturur; bu aşamada embriyo blastula olarak adlandırılır. Trofoblast, endometriyum epiteline bağlandığında mitotik aktivitesini artırarak iki tabakalı bir yapı oluşturur: içteki hücreler sitotrofoblast, dıştaki hücreler ise sinsityotrofoblast olarak adlandırılır. Mitotik faaliyetler genellikle sinsityotrofoblast tabakasında görülürken, sitotrofoblast hücreleri sinsityum oluşturmak için bu tabakaya geçer ve plazma membranlarını kaynaştırarak çok çekirdekli bir yapı oluşturur (24).

Embriyonun sinsityotrofoblast tabakasından parmak şeklinde villus çıkıntıları oluşmaya başlar. Bu aşamada, embriyoblast hücreleri iki tabakalı bilaminar germ diskini oluşturur. Hipoblast hücreleri, primer yolk kesesine komşu kübik hücrelerden türetilirken, epiblast hücreleri implantasyon bölgesine bakan prizmatik hücrelerdir. Epiblast hücreleri embriyonik kutupta çoğalırken, amniyon boşluğu oluşur. Bu boşluğu çevreleyen hücreler amniyoblast olarak adlandırılır (20).

Trofoblastın çevresindeki blastosöl boşluğu, hipoblast hücreleriyle döşenmiştir ve bu boşlukta primitif yolk kesesi oluşur. Amniyon ve primitif yolk kesesi ile birlikte bilaminar yapıyı oluşturan embriyo, trofoblast taslağına tutunarak ileride göbek kordonunu oluşturacak olan bağlantı sapına bağlanır. Primitif yolk kesesi, daha sonraki dönemlerde hipoblast hücrelerinden türeyen kalıcı yolk kesesi ile yer

değiştirecektir. Bağlantı sapı, embriyonun kaudal bölgesini gösterir. Bilaminar disk oluşturulan hücrelerden bazıları, hipoblastlardan kalın bir tabaka oluşturarak prekordal plak adı verilen bir yapı meydana getirir; bu yapı, embriyonun kraniyal bölgesini işaret eder (22).

Gelişimin 3. haftasında, vitellus kesesinin kaudal duvarından bağlantı sapına doğru allantoenterik divertül oluşur ve böylece allantois kesesi meydana gelir. Allantois, insanlarda ilkel bir yapı olarak kalırken, sürüngenler ve kuşlar gibi bazı canlılarda atıkların depolanmasında rol oynar. İnsanlarda allantois kesesi rudimenter bir yapı olmasına rağmen, embriyonun damarlanması ve mesane gelişim defektleriyle doğrudan ilişkilidir. Allantoisten, ilerleyen dönemlerde arterya ve vena umbilikaliler gelişir. Yaklaşık 21. günden itibaren vitellus kesesi, embriyo, bağlantı sapı ve ekstraembriyonik mezodermde damar gelişimi başlar; önce intraembriyonal damarlar, ardından ekstraembriyonal damarlar oluşur (20).

Embriyonal dönemde organlar şekillenmeye başlar ve 8. haftanın sonuna gelindiğinde fetal yaşama geçilir. Embriyo, üç germ yaprağının oluşumunun ardından kıvrılarak insana özgü şekline ulaşır. Vitellus kesesinin bir kısmı son bağırsağı oluştururken, allantoisin proksimali embriyo içinde kalır. Bağlantı sapı, kıvrılma ile embriyonun ventraline geçer ve enine kıvrılma sırasında ventral ve lateral vücut duvarları şekillenir (23).

Vitellus kesesi ile orta bağırsak arasında bir daralma meydana gelir. Kıvrılmanın ardından, embriyonun amniyonun ventral yüzüne bağlandığı kısımda daralma oluşur ve göbek bölgesinin şekillenmesi sağlanır. 6. haftayla birlikte, ilkel bağırsak ile vitellus kesesi arasındaki bağlantı vitellus sapına indirgenir. Bağırsaklar, göbek kordonunun proksimalinde yer alan ekstraembriyonik söloma girer ve fizyolojik umbilikal fitik oluşur; bu fitik 73-74. güne kadar devam eder. Bağırsaklar, 12. haftada karın boşluğuna geri döner (23).

İdrar oluşumu, fetal yaşamın 9-12. haftaları arasında başlar; üretilen idrar amniyon sıvısına karışır ve fetus bu sıvıyı bir miktar tüketir. Fetüse ait atık ürünler, plasentadaki arterler aracılığıyla annenin sistemik dolaşımına katılır. Embriyoda lateral ventral vücut duvarı şekillenirken, ektoderm ile amniyon kesesi duvarının birleşim noktası,

bağlantı ve vitellus sapları etrafında oval bir yapı oluşturur; bu yapı ilkel göbek halkası olarak adlandırılır.

Bu yapı, 5. haftada iki arter ve bir venden oluşan umbilikal damarları içerir ve allantois ile vitellus kesesinin damarlarını birleştiren bir kanal oluşturur. Allantois, öncül kanın oluşumunda ve idrar kesesinin gelişiminde rol oynar. İdrar kesesi genişlerken, allantois gebeliğin 12. haftasında urakus haline gelir ve yavaş yavaş ortadan kalkar. Bu yapının kalıntısı doğum sonrası ligamentum umbilicalis mediana olarak adlandırılır.

Embriyonun gelişiminin yaklaşık 10. haftasında amniyon, koryon boşluğuna göre daha hızlı büyür. Bu durum, koryon boşluğunun daralmasına ve ilerleyen dönemlerde tamamen kapanmasına yol açar. Amniyon kesesi, vitellus kesesi sapını ve bağlantı sapını dıştan sararak ilkel göbek kordonunun şekillenmesine yardımcı olur. İlkel göbek kordonu, allantois kalıntısını ve proksimal kısımda sınırlı sayıda bağırsak halkasını; distal kısımda ise göbek damarlarını ve vitellus kesesi sapını içeren bir yapı oluşturur.

Koryon boşluğunda yer alan ilkel göbek kordonu, kendi sapına bağlı olarak göbek kordonu ile ilişkilidir. İlkel göbek kordonunda vitellus kesesi bulunmaz. Amniyon kesesinin hızlı büyümesi, amniyon kesesi duvarının koryon kesesi duvarı ile kaynaşmasına neden olur; bu durum, koryon lümeninin ortadan kalkmasına yol açar. Buna bağlı olarak, vitellus kesesi de sapından koparak koryon ile amniyon arasında yer alır.

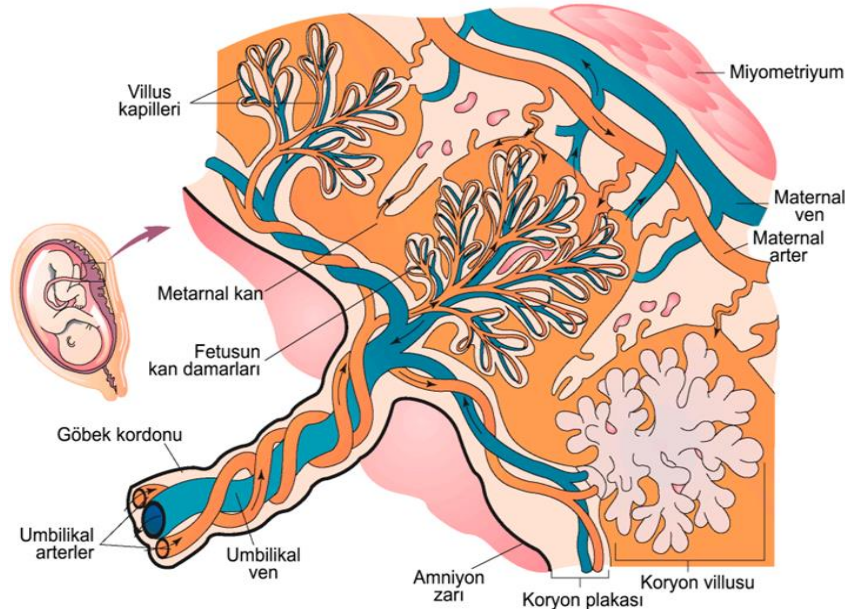
Geçici olarak hızla gelişen bağırsak halkaları, karın boşluğunun küçülmesine yol açar. Bu küçülme sonucunda, bağırsak halkalarının bir kısmı göbek kordonunda yer alan ekstraembriyonik sölom içerisine itilir ve fizyolojik göbek fıtığı oluşur. Bağırsak halkaları, 3. ayın sonuna doğru tekrar vücut içine alınır. Bu süreçten sonra, göbek kordonundaki vitellus kanalı damarları, sölomik boşluk ve allantois kesesi ortadan kalkar (24).

Son aşamada, Wharton jeli ile kaplı bir ven ve iki arterden oluşan bir yapı meydana gelir. Bu yapı, umbilikal kordun ana bileşenlerini oluşturur ve fetüs ile plasenta arasında madde alışverişini sağlar.

3.2.3. Umbilikal kordun plasental insersiyonu

Plasenta yüzeyinde göbek kordonu santral, marjinal veya eksantrik şekilde konumlanabilir. Bazı durumlarda, plasental diskin dışında sonlanarak velamentöz insersiyon adı verilen bir durum oluşur; bu durumda tutunma yeri ekstraplasental membranlardır. Kordonun membrana bağlı olduğu noktadan itibaren Wharton jeli kaybolurken, umbilikal damarlar plasentaya kadar korunmasız bir şekilde devam eder. Bu insersiyon durumu, doğumların yaklaşık %1'inde görülmekte olup, bazı fetal anomalilerin gelişimine zemin hazırlayabilir (26).

Velamentöz kord insersiyonu, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği ve vajinal kanama gibi komplikasyonlara yol açabilir. Renkli doppler ve ultrasonografi gibi tıbbi görüntüleme yöntemleri ile bu durum antenatal dönemde tanınabilir; bu sayede perinatal morbiditeyi azaltmaya yönelik önlemler alınabilir. Böylece, fetüsün sağlıklı bir şekilde gelişimi desteklenmiş olur (21).



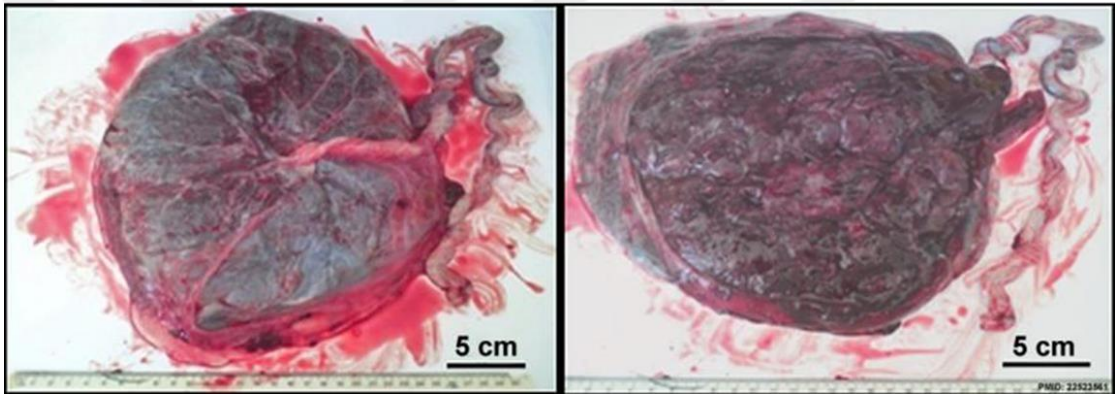
Şekil 3. Umbilikal kordun, plasenta ile bağlandığı yapının genel görünümü (1)

3.3. Plasenta Hakkında Bilgi

Plasenta, fetal büyüme döneminde karmaşık fonksiyonları üstlenen, çoğunlukla fetal kökenli bir organdır. Gelişen embriyodan ve annenin uterusundan köken alan iki bölümden oluşur. Gestasyonel dönemde, beslenme, atıkların atılması, gaz değişimi, endokrin destek ve immun sistem desteği gibi önemli işlevler sağlar. Plasenta,

metabolik ürünlerin değiş tokuşuna olanak tanıyan villus adı verilen birçok fonksiyonel birim içerir (22).

Yaklaşık 400-600 gram ağırlığında, mavimsi renkte ve diskoid şekilli olan plasenta, 15-22 cm çapında ve 2-4 cm kalınlığındadır (23). Maternal yüzünde lobulasyonlar (kotiledonlar) bulunur; bu yapılar maternal yüzü girintili çıkıntılı hale getirirken, fetal yüz daha parlak ve gri tonlarda geniş opak damarlar içerir. Maternal yüz, venöz kan nedeniyle koyu kırmızıdır. Plasenta, anne kanındaki glikoz ve oksijenin yaklaşık üçte birini kullanırken, protein sentezi karaciğerden daha fazladır. Doğum sırasında plasenta, uterus duvarından kopar ve yaklaşık 25-30 dakika içinde uterustan dışarı atılır (27).



şekil 4. Full Term bir plasentanın fetal kısmı (sol taraf) ve maternal kısmı (sağ) makroskopik görüntüsü (25)

3.3.1. Plasentanın gelişimi

Morula evresindeki ovum, uterusu doğru yolculuğunda sıvı alarak blastokist halini alır. Uterusa ulaştığında, dış hücre topluluğu çoğalarak sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast tabakalarına ayrılır (26). Ovumun implante olduğu endometriyum, bu süreçten sonra desidua adını alır. Yedinci günde, döllenmiş ovum bir trofoblastik hücre kitlesi ve i hücre kitlesini oluşturur; trofoblast hücreleri plasentanın büyük bir kısmını oluşturur ve embriyo için besin kaynağı sağlar (27).

On ikinci günde, sitotrofoblastlar koryonik plakadan proliferasyon olarak fetal plasentanın trabekllerine invazyon yapar ve primer villuslar oluşur (28). Bu villuslar, maternal kanı laknallara taşırken, on beşinci günde ekstraembriyonik mezoderm tabakası villusların arasına girerek sekonder villusların oluşumunu sağlar. On dokuzuncu

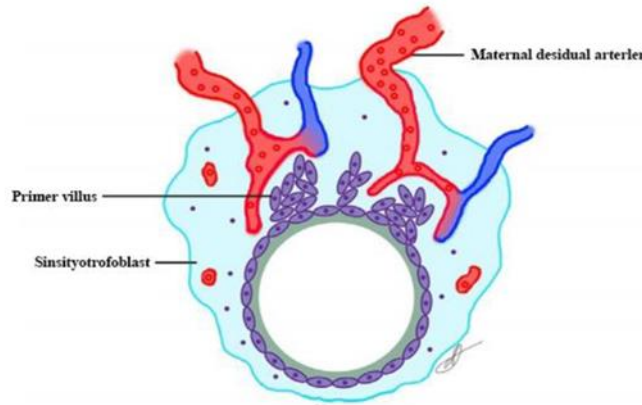
günde, sekonder villusların vaskülarizasyonu ile tersiyer villuslar gelişir. Plasenta, fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla çeşitli değişimler geçirir; yüzey alanı artar, madde alışveriş mesafesi azalır, geçirgenlik artar ve villus sayısı çoğalır (28).

Maternal yüzeyde kotiledon adı verilen 10-40 arasında kabartı şeklinde yapılar oluşur; bu yapılar birbirine yakın ama koryonik tabakaya temas etmez. Yaklaşık 14. haftada tam gelişmiş bir plasenta oluşur; doğum zamanı geldiğinde bu plasenta 2-4 cm genişliğinde ve yaklaşık 500 gram ağırlığındadır (30).

3.3.2. Erken plasenta gelişimi- prelaküner aşamaları

Plasentanın gelişimi, geç blastokistin endometriyuma temas etmesiyle başlar ve bu süreç yaklaşık 6-7 gün sürer (30). Geç blastokist, dış katmanda plasentayı oluşturacak trofoblast hücreleri ve iç katmanda embriyoyu oluşturacak embriyoblastlardan oluşur. Döllenmeden sonraki 8-10. günler arasında, trofoblast hücreleri endometriyumla temas ettikçe sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast olmak üzere iki farklı tabakaya ayrılmaya başlar. Bu aşamada, sıvı dolu lakünalar birleşerek geniş bir laküner ağ meydana getirir (32,33).

Trofoblast tabakası, endometriyuma komşu olan dış trofoblastik hücreler, laküner ağ, embriyoya bakan ekstraembriyonik mezoderm ve iç trofoblast hücrelerinden oluşan primer koryonik plak ile şekillenir. Lakünalar birleşerek ankoring villusları ve intervillöz boşluğu oluşturur. 12. günde, sitotrofoblast hücreleri sinsityotrofoblast tabakasını aşarak endometriyumun derinliklerine invazyon yapar; bu hücreler ekstra villöz trofoblast olarak adlandırılır (34).



Şekil 5. Postimplantasyon erken dönemde villusların gelişimi (27).

3.3.3. Erken villöz aşaması

Sitotrofoblast hücreleri, 13. güne kadar yan dallar oluşturarak lakünelara doğru uzanır. Bu süreçte, primer villuslar gelişir ve ekstraembriyonik mezodermin bu villusların içine girmesiyle sekonder villuslar oluşur (35). Mezodermin içinde hemanjiyoblastlar, ilk fetal kılcal damarları oluştururken, sekonder villusların kanlanmasıyla tersiyer villuslar meydana gelir. Plasenta gelişimi sırasında mezenşimal villuslar, villöz ağacın gelişimine katkı sağlar (36,37). Gebeliğin 20. haftasına kadar 10 ila 20 villus dallanması gerçekleşir ve olgunlaşmamış ara villusların yapımı 24. haftaya kadar devam eder; bu süreçte villus ağı gaz değişimi yapabilme yeteneğini kazanır (38).

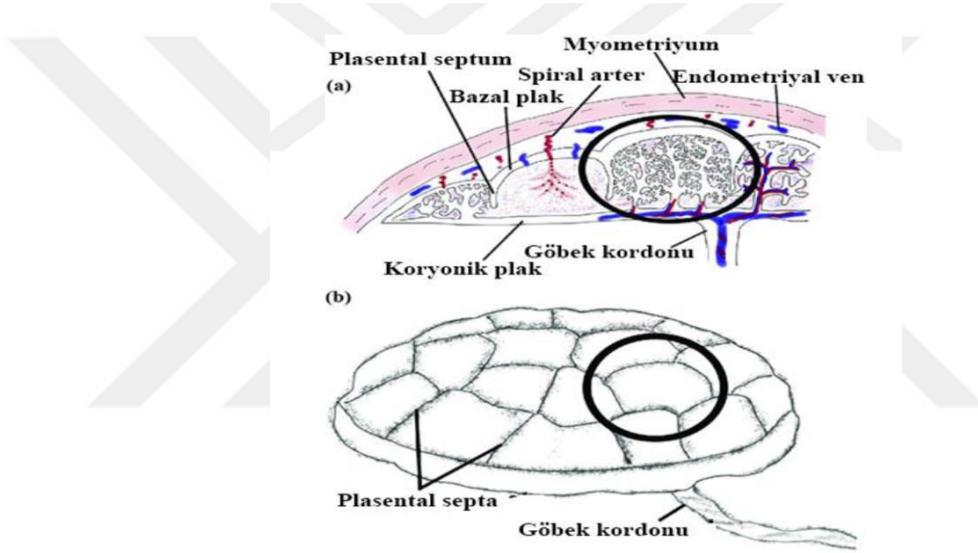
3.3.4. Plasental villus ağacı

Villöz ağaç, plasantanın temel yapısal ve fonksiyonel bileşenidir ve fetoplasental dolaşımın sağlanmasında kritik bir rol oynar. Bu yapı, maternal kanla sürekli olarak temas ederek besin ve gaz değişimini mümkün kılar. Maternal ve fetal kanın karışmaması için villöz duvar, dıştan içe doğru sırasıyla sinsityotrofoblastlar, sitotrofoblastlar, mezenkimal bağ dokusu ve fetal kapiller endotel katmanlarından oluşur. Villöz ağaç, gestasyonel dönemdeki görünüm ve özelliklerine göre beş gruba ayrılır; bu gruplar, plasantanın gelişim sürecindeki farklı aşamaları temsil eder. Her bir grup, fetüsün gereksinimlerini karşılamak için spesifik yapı ve fonksiyonlar taşır (39).

Mezenkimal villuslar, 100-250 µm çapında olup vasküler lümeni olmayan yapılardır ve ilk gestasyon döneminde gözlemlenir. Bu villuslar, mezenşim hücrelerinden fakir olup gelişen damarlarla bağlantılıdır. Nonmatür intermediyer villuslar, 100-400 µm çapında, daha büyük bulböz villuslar olarak 8-22. haftalar arasında belirginleşir ve zengin stromal yapıları ile karakterizedir. Olgunlaşmamış intermediyer villuslar, kök villuslara dönüşerek 80-500 µm çapında değişir. Bu villuslar, kalın sinsityotrofoblast tabakası sayesinde fiziksel destek sağlarken, matür intermediyer villuslar 80-120 µm çapında, ince ve kıvrımlı yapılar oluşturur. Terminal villuslar ise villus ağacının son noktasıdır ve 80-100 µm çapında, yüksek vaskülarizasyon gösterir. Histolojik kesitlerde bu villusların stromal alanlarının büyük bir kısmı damarlar tarafından işgal edilmiştir, bu da gaz ve besin değişimini kolaylaştıran bir yapı sunar (40).

3.3.5. Maternal plasenta

Maternal plasenta, uterusun endometriyumundan köken alarak trofoblastlar, septum ve bazal plaktan oluşur. Bu plasantanın yüzeyinde, fonksiyonel birim olan 10-40 adet kotiledon bulunur (41). Bazal plak, uterustaki büyümeye kıyasla daha fazla gelişim gösterdiği için katlantılar oluşturarak plasental septalar meydana getirir; bu yapılar, gestasyonun 6-8. haftalarında ortaya çıkar. Plasental septalarda fibrinoid, sitotrofoblast ve desidual hücreler bulunurken, üst kenarlarda ankoring villuslar ile onların hücre bileşenleri de yer alır (Şekil 4). Bu yapıların bir araya gelmesi, plasantanın beslenme ve destek işlevlerini güçlendirir (42).



Şekil 6. Maternal plasantanın illüstrasyonu(35).

3.3.6. Fötal plasenta

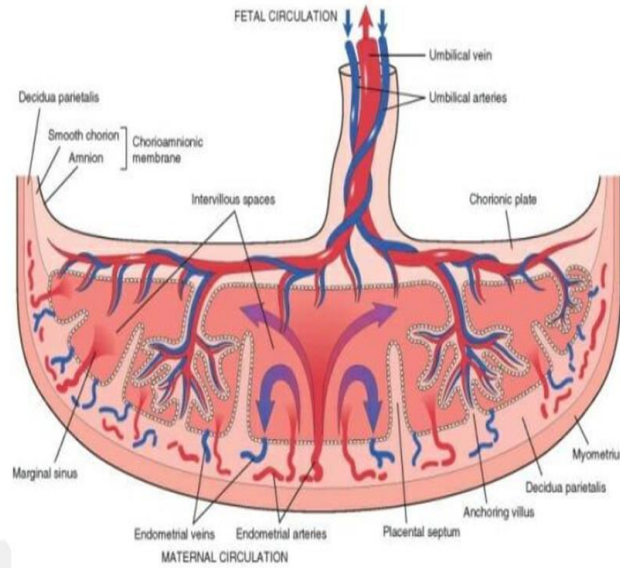
Plasantanın fetal kısmı, koryon frondozumdan türetilerek koryon villuslarını oluşturur. Bu yapı, fetusa bakan yüzeyde amniyon zarı ile sarılıdır; intravillöz boşluk ise sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücreleri ile kaplanmaktadır. Amniyon zarı, tek katlı kübik veya prizmatik epitelden oluşur ve altında amniyon mezodermini barındırır (43).

Amniyon mezoderminin ince retiküler yapısı, koryonun mezoderm tabakasına invazyon gösterir. Bu yapıların son kısımlarında fibrinoid bulunur. Fibrinoid, plasentada bulunan eozinofilik boyanan, asellüler ve homojen bir madde olup, fetal ve maternal artıkların birleşiminden oluşur. Normal düzeyde bulunması beklenirken, aşırı

miktarda varlığı patolojik bir durumu gösterir. İki alt türü olan perivillöz ve intravillöz fibrinoid, plasental yapıda farklı alanlarda gözlenir (42).

Koryon plağından çıkan kök villuslar, villus ağacının ilk dallarını meydana getirir. Villus ağacının kalınlığı genellikle 2-4 cm arasında değişir; en kalın kısımları göbek kordonunun koryon plağı ile birleştiği yerlerde bulunan kök villusların ana dallarıdır. Histolojik kesitler incelendiğinde, bu dalların fibröz stroma ile çevrili olduğu ve kas duvarlarıyla birlikte zengin vasküler yapılar içerdiği görülmektedir.

Koryon ağacında bir arter ve bir ven içeren kapalı bir dolaşım sistemi mevcuttur. Maternal oksijen, uterusun spiral arterleri aracılığıyla bazal plağı geçerek intervillöz boşluklara açılır. Bu arterlerin boşluklara girdiği noktada lümen daralır; yüksek basınçla gelen oksijen, maternal kanın küçük villusları yıkayarak villustaki kanı ileri doğru itmesine olanak tanır. Bu süreç, fetüsün ihtiyaç duyduğu besin ve oksijenin temininde kritik bir öneme sahiptir (43).



Şekil 7. Plasental dolaşım (44).

3.4. Plasentada Vaskülojenez ve Anjiyogenezis

İnsan plasentasının gelişimi, fetal beslenme ve oksijen ihtiyacını karşılamak için kritik öneme sahiptir. Bu süreç üç aşamada gerçekleşir:

1. Vaskülojenez Başlangıcı: VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) aracılığıyla hemanjiyojenik kök hücrelerin sitotrofoblastlara dönüşmesiyle başlar. Bu aşama, damarsal yapının temellerini atar.
2. Anjiyogenez I (Aktivasyon): Sitotrofoblast ve Hofbauer hücreleri tarafından üretilen büyüme faktörleriyle, mevcut damar yapılarında aktivasyon gerçekleşir. Bu aşama, yeni damar oluşumuna zemin hazırlar.
3. Anjiyogenez II (Yeniden Modellenme), perivasküler hücrelerin, özellikle perisitler ve myofibroblast benzeri hücrelerin, kontraktıl damarlara dönüşmesiyle sürdürölür (25).

Vaskülojenez, mezodermden gelen öncül hücrelerin plasentayı damarlandırmasını sağlar. Plasentada ilk villusların oluşumu ile vaskülojenez başlar. Hemanjiyojenik kök hücreler, hemanjiyoblastik kök hücrelere dönüşerek kapillerleri oluşturur. Bu süreç, gestasyonun 21. gününde başlar ve fetal gelişimle paralel ilerler.

Gestasyonun 6. haftasında, villöz damarların bazal membranı belirginleşir ve 10-12. haftalarda hemanjiyoblastik hücrelerden villöz kapillerlerin oluşumu gözlemlenir. 12. haftada kapillerler, sinuzoidler oluşturarak trofoblastik tabakaya doğru uzanır ve sinsityokapiller membranı oluşturur. Bu aşamalar, plasentanın fonksiyonel yapısını oluşturarak fetusun ihtiyaçlarını karşılar (45,46).

Gebeliğin ikinci yarısında plasentada belirgin yeni damar oluşumu gözlenmese de bazı kılcal filizler gelişir. Yaklaşık 32. günde, villöz endotel tüpleri birbirleriyle ve öncül umbilikal kordonla bağlantı kurarak fetoplasental dolaşım sistemini oluşturur. Bu aşamada, vaskülojenik de novo süreç, villöz vasküler sistemin oluşumu için anjiyogenik ilerlemelerle devam eder.

Anjiyogenezis, 32. günden doğuma kadar üç ana aşamada gerçekleşir. İlk olarak, anjiyogenik dalların dağılımı ile bir damar ağı oluşturulur. Bu noktada villöz yapılar arasında yeni damar bağlantıları gelişir. Sonrasında, bazı önceden oluşmuş kapiller ağlar gerileyerek plasentanın damar yapısını düzenler. Ardından, santral kök damarları oluşur ve bu damarlar, dallanmayan damarların kendi üzerlerine katlanmasıyla terminal kapillerler oluşturur.

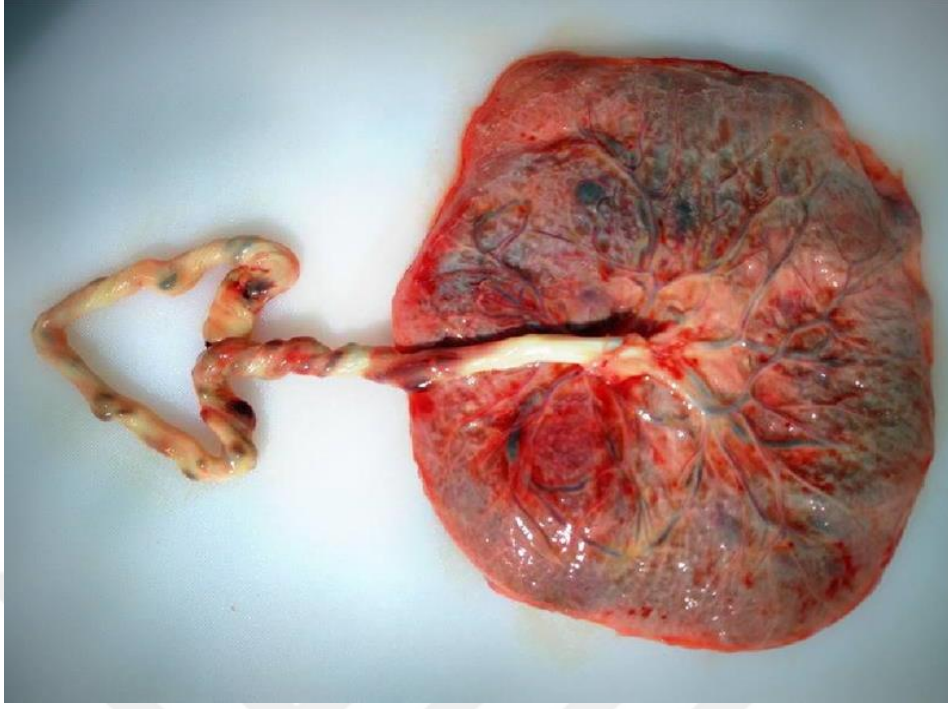
Bu süreçler, plasental damarlanmanın düzenlenmesinde önemli rol oynayan VEGF, FGF ve PLGF gibi birçok sinyal molekülü tarafından kontrol edilir. Bu sinyaller, plasentanın büyümesi ve fetusun besin ile oksijen ihtiyacını karşılaması için gerekli damarsal yapının gelişimini destekler (29)

3.4.1. Desidualizasyon

Döllenmeden sonra gebelik döneminde, korpus luteum progesteron salgılar ve bu hormon, uterus endometriyumunu implantasyona hazırlamak için sekresyon fazına geçmesine yol açar. Geç blastokistin endometriyuma tutunmasıyla birlikte, trofoblastlar iki farklı tabakaya ayrılır: sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast. Sinsityotrofoblastlar, endometriyuma invazyon yaparak bu bölgedeki stromal hücrelerde de morfolojik değişikliklere neden olurlar. Bu değişikliklere desidual reaksiyon denir ve bu süreçteki endometriyum, desidua olarak adlandırılır.

Desidual hücreler, hipertrofiye uğrayarak hacim kazanır, büyür ve poligonal bir şekil alır. Bu hücreler, lipid ve glikojen depolayarak şişkinleşir. Desidua, üç ana bölümden oluşur:

- **Desidua bazalis:** Koryon frondozumun üstünde yer alan ve desidual hücrelerle dolu olan bölgedir. Bu hücreler, glikojen ve lipit açısından zengin, iri ve yuvarlak yapılıdır. Maternal plasentanın bazal plakasını oluşturur.
- **Desidua kapsüleris:** Embriyonun karşı kutbunda bulunan, embriyoyu saran desidua tabakasıdır. Bu tabakada az sayıda kan damarı ve bez bulunur ve uterusun iç boşluğuna bakar. Koryon boşluğu ve amniyon kesesinin genişlemesiyle oluşan basınç, bu tabakanın atrofiye uğramasına neden olur; gestasyonun onuncu haftasında kalınlığı 1 mm'ye kadar azalır.
- **Desidua parietalis:** Uterusta implantasyon bölgesinin dışında kalan kısımdır. 12. haftanın sonunda, desidua kapsülaris ve parietalis ince bir yarıkla ayrılır. Fetüs büyüdükçe, bu iki tabaka birbirine yaklaşıp kaynaşır; bu durum uterus boşluğunun ortadan kalkmasına ve koryoamniyotik membranın oluşmasına yol açar. Bu süreç, gebeliğin sağlıklı bir şekilde devam etmesi açısından son derece önemlidir (47,48).



Şekil 8. Full-term plasenta ve umbilikal kordun genel görünümü (1).

3.4.2. Nükleer solunum faktörü 1 (NRF-1)

NRF1 olarak da bilinen homodimerize olan ve hücrel büyüme düzenleyen bazı temel metabolik genlerin ve solunumun, hem biyosentezi ve mitokondriyal DNA transkripsiyonu ve replikasyonu için gerekli nükleer genlerin ifadesini aktive eden bir transkripsiyon faktörü olarak işlev gören bir protein kodlardır. Protein ayrıca nörit çıkıntısının düzenlenmesiyle de ilişkilendirilmiştir. Aynı proteini kodlayan alternatif transkripsiyonel ekleme varyantları karakterize edilmiştir. Farklı protein izoformlarını kodlayan ek varyantlar tanımlanmıştır ancak bunlar tam olarak karakterize edilmemiştir (49). NRF1, hücrel büyüme düzenleyen bazı temel metabolik genlerin ve mitokondriyal solunum için gerekli nükleer genlerin ve mitokondriyal DNA transkripsiyonu ve replikasyonunun ifadesini aktive eden bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür (50). NRF1, NRF2 ile birlikte, nükleer ve mitokondriyal genomlar arasındaki biyogenomik koordinasyonu, birkaç nükleer kodlanmış ETC proteininin ifadesini doğrudan düzenleyerek ve mtTFA, mtTFB1 ve mtTFB2'yi aktive ederek üç mitokondriyal kodlanmış COX alt birim genini dolaylı olarak düzenleyerek aracılık eder. NRF1, nörit büyümesinin düzenlenmesiyle ilişkilidir (51). Aynı proteini kodlayan alternatif transkripsiyonel ekleme varyantları karakterize edilmiştir. Farklı protein izoformlarını kodlayan ek varyantlar tanımlanmıştır ancak bunlar tam olarak

karakterize edilmemiştir (52). Siklin D1'e bağımlı kinaz, S47'de NRF-1'i fosforile ederek nükleer DNA sentezini ve mitokondriyal işlevi koordine eder (53).

3.4.3. Nükleer faktör eritropoietin-2 (NRF-2)

NRF2, aktivasyonu sırasında antioksidan enzimlerin üretimini başlatarak hücrelerin serbest radikallere karşı savunmasını artırır. Bu enzimler, saniyede bir milyona kadar serbest radikali nötralize edebilir, bu da oksidatif stres ve inflamasyon gibi durumların azaltılmasına yardımcı olur. NRF2, vücuttaki çeşitli dokularda (karaciğer, böbrek, dalak ve kalp) bulunur ve yedi yapısal alan içerir. Keap1 ile etkileşimi, NRF2'nin negatif düzenlemesi için kritik bir role sahiptir; bu ilişki, Keap1'in dimerize alanı ve çift glisin tekrarı aracılığıyla gerçekleştirilir. Böylece, hücrel redoks dengesi ve hayatta kalma mekanizmaları üzerinde önemli bir etki yapar (54).

Hücreler reaktif oksijen türleri (ROS) veya elektrofillerle etkileşime geçtiğinde, NRF2, Keap1 inhibitöründen ayrılarak hızla çekirdeğe geçiş yapar. Fosforillenmiş NRF2, Maf proteini ile bir heterodimer oluşturarak antioksidan yanıt elementleri (ARE'ler) ile birleşir. Bu birleşim, hemoksijenaz 1 (HO1) gibi detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu aktive eder. Ayrıca, MAPK, PKC ve PI3K gibi çeşitli protein kinazlar, NRF2'nin fosforilasyonunu sağlayarak transkripsiyonel aktivasyonu düzenler (55).

NRF2, oksidatif ve elektrofilik stresin hücrel sensörleri olarak işlev görür ve detoksifiye edici enzimlerin yanı sıra ilaç taşıyıcıları ve antiapoptotik proteinler için bir gen pilinin ekspresyonunu koordine eder. Normal şartlarda NRF2, Keap1 tarafından sürekli olarak bozulur; Keap1, NRF2'nin E3 ubiquitin ligaz aracılığıyla bozulması için bir adaptör görevi üstlenir. Antioksidanlar ve kimyasallar, NRF2 ve Keap1 etkileşimini bozarak NRF2'nin stabilizasyonu ve aktivasyonunu artırır (56). Bu süreç, NRF2 aktivasyonunu kontrol eden bir sinyal ağının dinamik tepkilerini içerir.

Sonuç olarak, NRF2'nin oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri, hücre sağlığını ve hayatta kalmasını destekleyerek önemli bir rol oynar. Normal koşullarda Keap1 ile birleşik halde bulunan NRF2, stres faktörleriyle karşılaştığında serbest kalır ve koruyucu işlevlerini devreye sokar (57).

Oksidatif stresin düşük olduğu koşullarda, NRF2, Keap1'den ayrılarak çekirdeğe geçiş yapar ve burada antioksidan yanıt elemanları ile etkileşime girer. Bu etkileşim, çeşitli antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükler (58). NRF2, sitozolde KEAP-1 tarafından negatif olarak düzenlenen bir transkripsiyon faktörüdür ve KEAP-1/NRF2 kompleksi, oksidatif strese karşı hücresel korunmanın ana düzenleyicisidir. KEAP-1'in ubiquitinasyonu, NRF2'nin çekirdeğe yer değiştirmesini ve NAD(P)H kinondehidrojenaz 1 (NQO-1) ve hemeoksijenaz (HO1) gibi antioksidan genlerin kopyalanmasını sağlar. Bu süreç, hücrelerin oksidatif stresle başa çıkmasını ve sağlığını korumasını destekler (59).

NRF2, anti-inflamatuar etkileri sayesinde fare modellerinde hava yolu hasarına karşı koruma sağlar ve bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak kullanılmaktadır. Son araştırmalar, mitokondriyal biyogenezi düzenleyen yollar hakkında içgörüler sunmaktadır; düzenlenmiş koaktivatörlerin, fizyolojik sinyalleri spesifik transkripsiyon faktörlerine ilettiği bir model önerilmektedir (60). NRF1 ve NRF2, mitokondriyal solunum komplekslerinin alt birimlerini kodlayan nükleer genler üzerinde etki ederken, mitokondriyal transkripsiyon ve replikasyon faktörleri gibi önemli proteinlerin ifadesinde de rol oynamaktadır. TFB1M ve TFB2M promotörlerinde bulunan NRF2 tanıma bölgeleri, bu transkripsiyon faktörlerinin mitokondriyal genlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (61).

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Proje Dizaynı

Bu deneysel randomize olmayan vaka-kontrol çalışması, Mayıs 2023 ile Aralık 2024 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (Diyarbakır, Türkiye) Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı, preeklampsi hastalarında plasental değişiklikleri değerlendirmek ve bu değişikliklerin sağlıklı gebelerle karşılaştırılmasıdır.

Çalışma, iki grup üzerinden düzenlenmiştir. İlk grup, ACOG kriterlerine göre tanı almış olan 40 şiddetli olmayan preeklampsi hastasından oluşmaktadır. İkinci grup ise 40 şiddetli preeklampsi hastasına ait plasentaları içermektedir. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran gebelerden doğum sonrası bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır. Aynı dönemde başvuran ve mevcut veya önceki gebeliklerinde preeklampsi veya herhangi bir komplikasyon öyküsü olmayan, gebelik yaşları uyumlu olan tekil gebelerden rastgele seçilen 40 sağlıklı anne kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışma için gerekli etik onay, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28/02/2023 tarih ve 74 protokol numarası ile alınmıştır. Çalışmada kullanılan plasentalar, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne yatan hastalardan temin edilmiştir. Plasentaların toplanması sırasında, doğum sonrası hastalarla yapılan görüşmeler sonucunda, her hastadan serum fizyolojik ile yıkanmış plasentalar, doku takibi için ameliyathanede uygun koşullar altında %10'luk tamponlanmış nötral formalin içine alınarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilmiştir.

Çalışmanın histolojik değerlendirmesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Plasental dokular, histolojik kesitler halinde incelenmiş ve preeklampsi hastalarının plasental yapıları ile sağlıklı kontrol grubunun plasental yapıları arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu sayede, preeklampsinin plasentadaki morfolojik değişiklikler üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde analiz edilmiştir.

4.2.Doku Takibi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, plasentalardan doku takibi amacıyla hem santral maternal hem de santral fetal yüzlerden 1x1x1 cm³ boyutlarında kesitler alındı ve numaralandırılmış şeffaf cam şişelere yerleştirildi. Bu kesitler, %10'luk nötral formalinle tamponlandı ve tespit işlemi için cam şişelerde 16 saat bekletildi.

Tespit sürecinin ardından, doku parçalarının formalin solüsyonunu uzaklaştırmak amacıyla 12 saat boyunca akar çeşme suyu altında bekletildi. Daha sonra, dehidrasyon işlemi için doku parçaları sırasıyla %50, %70, %80, %90 ve %96'lık alkollerde toplamda 8 saat bekletildi. Dehidrasyonun son aşamasında, dokular %99,9'luk absolüt alkol içinde 2x20 dakika süreyle bekletilerek tamamen kurutuldu.

Alkolün uzaklaştırılması için dokular, 2x15 dakika süreyle ksilolde bekletilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. İnfiltrasyon aşaması, doku parçalarının 58 °C'de ayarlanmış etüvde 2x1 saat süreyle parafin içinde bekletilmesiyle yapıldı. Ardından, doku parçaları parafin bloklara gömüldü. Bu gömme işleminden sonra, her bir parafin bloktan tam otomatik rotari mikrotom (Leica RM2265, Almanya) kullanılarak 5 µm kalınlığında kesitler alındı.

Elde edilen kesitler, Hematoksilen-Eozin (H-E) boyamanın yanı sıra immün boyama teknikleri ile boyandı. Hazırlanan preparatlar, Zeiss Imager A2 ışık mikroskobu ve Zen 3.00 yazılım programı kullanılarak detaylı bir şekilde incelendi. Bu süreç, plasental dokuların histolojik özelliklerini ve değişimlerini anlamak için titizlikle gerçekleştirildi. Böylece, preeklampsi ve sağlıklı kontroller arasındaki morfolojik farklılıkların analiz edilmesi hedeflenmiştir.

4.3. Hematoksilen-Eozin Boyama

Parafin bloklardan elde edilen plasental doku kesitleri, histolojik inceleme için 37 °C'deki benmariye konuldu. Kesitlerin üzerindeki fazla parafinin eritilmesi amacıyla 58-62 °C etüvde 6 saat bekletildi. Ardından kesitler, 3 kez 15 dakika boyunca ksilende deparafinize edildi. Deparafinizasyonun ardından, kesitler sırasıyla %100, %96, %90, %70 ve %50 etil alkol içeren azalan alkol serilerinde 10 dakika bekletildi ve son olarak distile suya aktarılıp 5 dakika bekletildi. Histolojik inceleme için kesitler, hematoksin-eozin (H&E) ile boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra, kesitler

hızlı bir şekilde artan alkol serilerine (%80, %90, %96 etil alkol) daldırıldı ve ardından absöüt alkolde 2 dakika bekletildi. Son olarak, kesitler 3 kez 15 dakika ksilende bekletilerek tamamen şeffaf hale getirildi. Doku örnekleri, Entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. Bu işlemler, kesitlerin mikroskop altında incelenmeye hazır hale gelmesini sağladı ve histolojik yapıların detaylı bir analizine olanak tanıdı.

4.4. İmmunohistokimyasal Boyama

Parafin bloklardan elde edilen plasenta doku kesitleri, histolojik inceleme için ilk olarak lam üzerine yerleştirildi ve fazla parafini eritmek amacıyla 58-60 °C etüvde 8 saat bekletildi. Etüvden çıkarılan kesitler, oda sıcaklığında soğuduktan sonra 3x15 dakika boyunca ksilende deparafinize edildi. Bu işlemin ardından, kesitler sırasıyla %100, %96, %90, %70 ve %50 etil alkol içeren azalan alkol serilerinde 10'ar dakika bekletildi ve son aşamada distile suya aktarılıp 5 dakika bekletildi. Kesitlerin temizlenmesi için Phosphate-Buffered Saline with Tween20 (PBST) solüsyonu ile 3x5 dakika yıkama işlemi gerçekleştirildi. Sonrasında, EDTA buffer solüsyonu (pH: 8.0, katalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) kullanılarak ısı-indüklü epitope retrieval uygulandı. Bu işlemten sonra, kesitler 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve ardından tekrar 3x5 dakika PBST ile yıkandı. Kesitler, endojen peroksidaz aktivitesini engellemek amacıyla %3 hidrojen peroksit solüsyonu (katalog no: TA-015-HP, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) ile muamele edildi ve 20 dakika bekletildi. Daha sonra, PBST ile 3x5 dakika yıkanarak temizlendi. Non-spesifik bağlanmayı önlemek için Ultra V Block (katalog no: TA-015-UB, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) solüsyonunda 8 dakika bekletildi. Kesitler, NRF1 ve NRF2 antikorları ile bir gece boyunca +4 °C'de inkübe edildi. Ertesi gün, kesitler oda sıcaklığında 45-60 dakika bekletilerek antikorların bağlanması sağlandı. Primer antikorlar temizlendikten sonra, 3x15 dakika PBST ile yıkanan kesitlere biotinli sekonder antikor (katalog no: TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatıldı ve 14 dakika bekletildi. Ardından, 3x5 dakika PBST ile yıkama yapıldı ve kesitlere streptavidin-peroksidaz (katalog no: TS-015-HR, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) uygulandı ve 15 dakika bekletildi. Kesitlerdeki protein ekspresyonunu görselleştirmek için Diaminobenzidin (DAB) (katalog no: TA-001-HCX, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) eklendi ve reaksiyon mikroskop altında izlendi. Reaksiyonu durdurmak için PBST kullanıldı. Kesitler, zıt boyama için 45 saniye

boyunca Harris hematoksisleninde tutulduktan sonra distile su ile yıkandı. Son aşamada, kesitler artan alkol serilerinden (%70, %80, %90, %96 etil alkol) hızla geçirildi ve absolü alkolde 1 dakika bekletildi. Kesitler, 3x15 dakika ksilende şeffaflaştırıldı ve ardından Entellan® (katalog no: 107961, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD) ile kapatıldı.



5. BULGULAR

5.1. Hastaların Demografik Bulguları

Hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir.

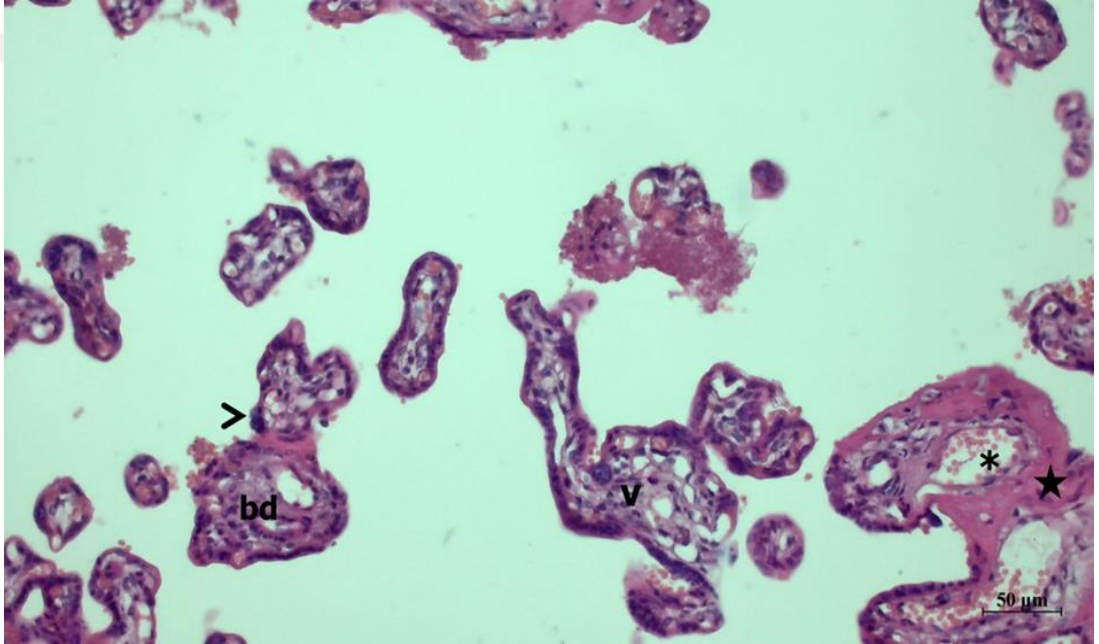
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Kontrol (n=40)	Şiddetli Olmayan PE (n=40)	Şiddetli PE (n=40)	Çoklu karşılaştırma
Anne yaşı, yıl	28.5 ± 4.6	31.1 ± 5.3	31.8 ± 3.4	p>0.005
Gravida	2.6 ± 1.2	2.4 ± 1.4	2.3 ± 1.2	p>0.005
Parite	1.3 ± 1.2	1.1 ± 0.9	1.0 ± 0.8	p>0.005
Sistolik kan basıncı, mmHg	111.2 ± 7.3	164.2 ± 15.4*	175.3 ± 16.6**	p<0.05
Diastolik kan basıncı, mmHg	65.7 ± 6.6	99.7 ± 10.35*	111.4 ± 15.81**	p<0.05
24 saatlik proteinüri, mg/gün	166.3 ± 65.2	1264 ± 322.4*	1416 ± 450.5**	p<0.05
Alanin aminotransferaz, u/l	15.4 ± 5.5	30.7 ± 12.6	34.8 ± 16.1	p>0.005
Aspartat transaminaz, u/l	23.5 ± 7.9	34.3 ± 11.1	35.1 ± 10.2	p>0.005
Platelet sayısı, 10 ⁹ /l	284.4 ± 75.8	165.5 ± 68.1*	147.4 ± 54.3**	p<0.05
Laktat dehidrogenaz, u/l	305.3 ± 87.3	337 ± 99.6	325.5 ± 63.7	p>0.005
Doğumda gestasyon yaşı, hafta	37.9 ± 1.42	34.1 ± 2.74	33.5 ± 1.95	p<0.05
Fetal doğum ağırlığı, kg	3320 ± 150.2	3014.5 ± 164.3*	2700.6 ± 341.8**	p<0.05
APGAR skoru	9.2 ± 1.2	8.6 ± 1.6*	8.1 ± 2.9**	p<0.05

PE: Preeklampsi, *kontrol vs şiddetli olmayan PE: p<0.01, **kontrol vs şiddetli: p<0.01.

5.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları

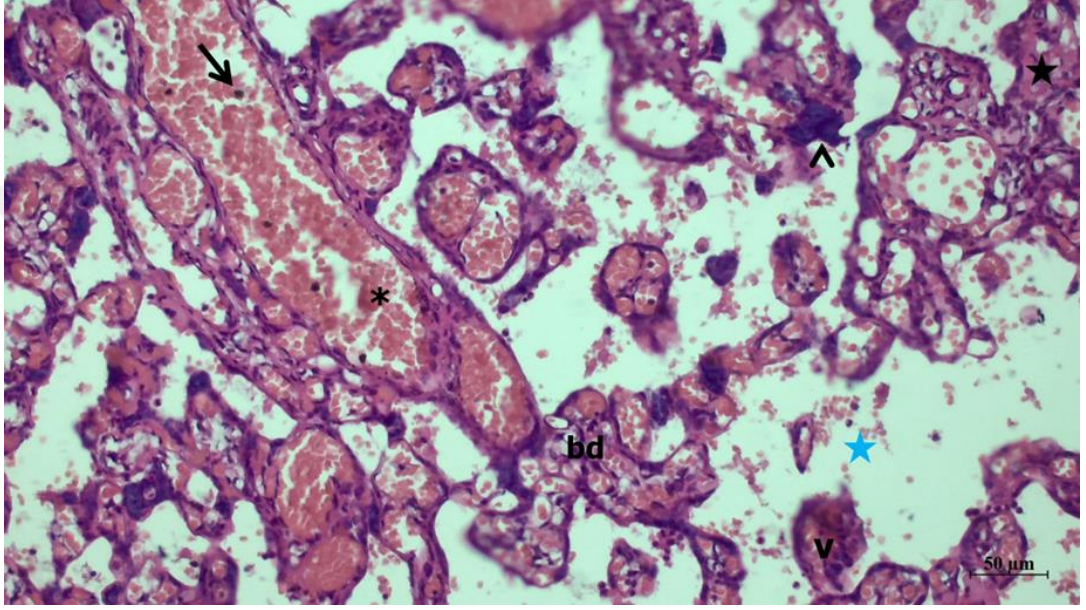
Kontrol grubuna ait plasental kesitlerde koryonik villusların düzenli ve sınırlarının belirgin olduğu gözlemlendi. Villuslarda dejenerasyon ve düzensizlik izlenmedi. Sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlar düzenli yerleşimli ve fetal kapiler ve villus bağ dokusunda yapısal bütünlük izlendi. Fibrin akümülayonu minimal seviyede izlendi. Plasental kesitlerde belirli bir hücresel yoğunluk izlenmedi ve homojen bir trofoblastik hücre dağılımı görüldü. Damarlarda herhangi bir konjesyon ve dilatasyon veya patoloji saptanmadı. Sinsityal düğüm sayısı da oldukça az olarak izlendi (şekil 9).



Şekil 9. Kontrol grubuna ait H-E boyama plasental kesit

V: villus, yıldız: fibrin, *: kapiler, okbaşı: sinsityal düğüm, Hematoksilen Eozin Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

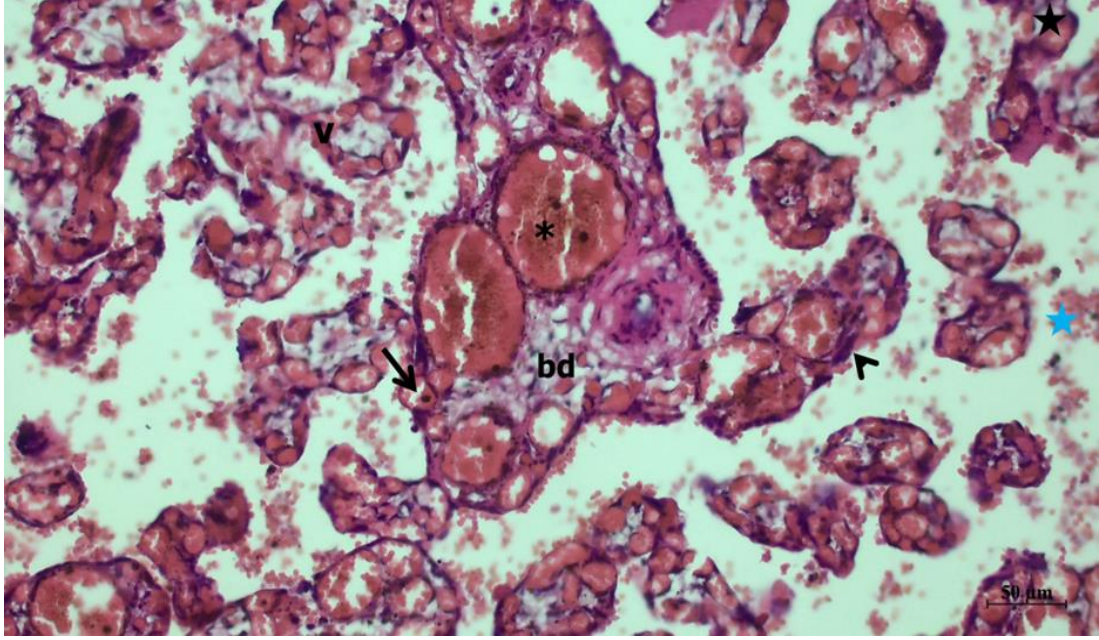
Preeklampsi grubu plasental kesitleri incelendiğinde, plasental villusların kontrol grubuna göre dejenere olduğu ve yapısal düzensizliklere sahip olduğu gözlemlendi. Fibrin birikimi ve sinsityal düğüm sayısında belirgin bir artış olduğu tespit edildi. Vasküler yapılarda konjesyon ve dilatasyonun yanı sıra lenfosit infiltrasyonu da kaydedildi. İntervillöz alanda hemoraji ve lökosit varlığı tespit edildi (şekil 10).



Şekil 10. Preeklampsi grubuna ait H-E boyalı plasental kesit

V: villus, siyah yıldız: fibrin, mavi yıldız: intervillöz alanda lökosit,
*: dilatasyon/konjesyon, ok: lökosit, bd: bağ doku, Hematoksilen Eozin Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

Şiddetli preeklampsi grubunda ise preeklampsi grubuna benzer bulgular elde edildi. Villöz yapılarda dejenerasyon ve yapısal düzensizlikler izlendi. Bağ doku alanlarında dejenerasyon izlendi. Preeklampsi grubuna göre bu grupta vasküler yapılarda bozulmalar, dilatasyon ve konjesyon, damar duvarında kalınlaşma ve intervillöz alanda hemoraji daha yoğun gözlendi. Fibrin akümülyasyonunda artış ve lökosit infiltrasyon varlığı da tespit edildi (Şekil 11).

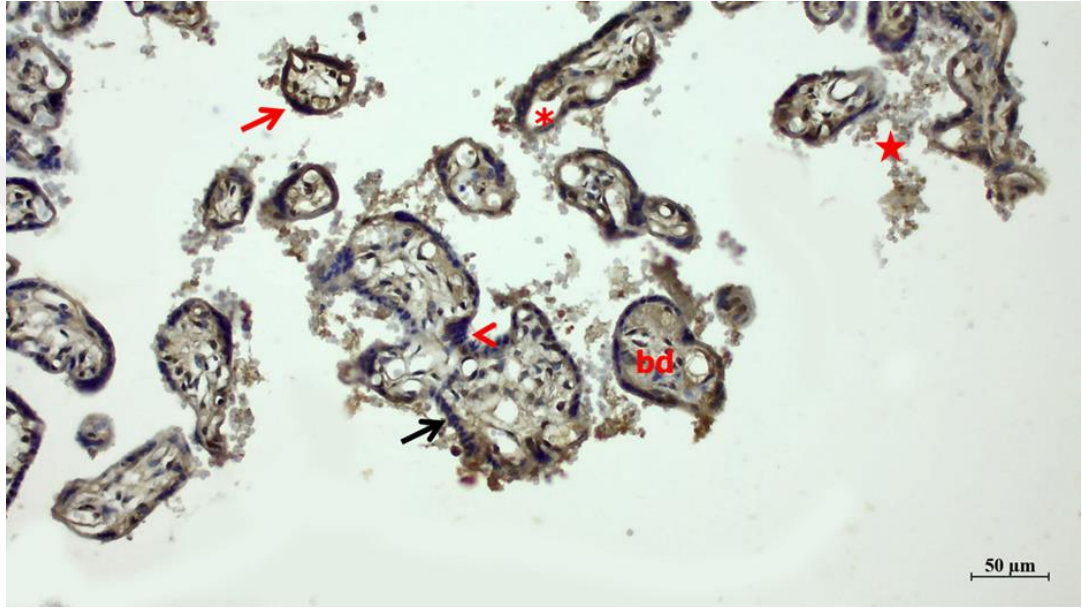


Şekil 11. Şiddetli preeklampsi grubuna ait H-E boyalı plasental kesit.

V: villus, siyah yıldız: fibrin, mavi yıldız: intervillöz alanda lökosit, *: dilatasyon/konjesyon, ok: lökosit, bd: bağ doku, Hematoksilen Eozin Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

5.3. NRF1 İmmün Boyama Bulguları

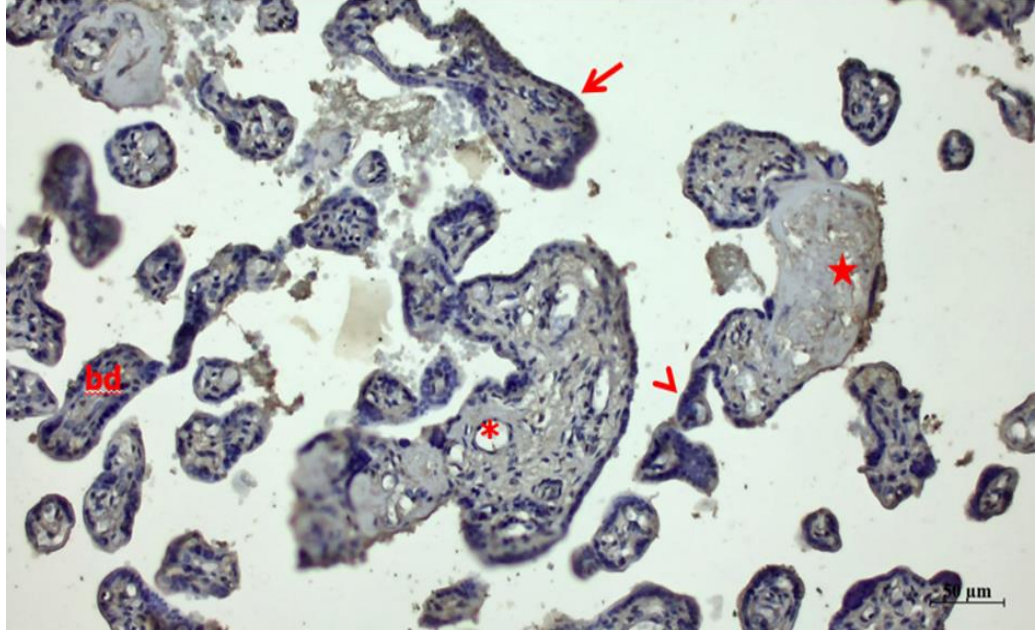
Kontrol grubunda NRF1 ekspresyonu açısından genel olarak orta düzeyde pozitif ekspresyon gözlemlendi. Bazı sinsityotrofoblastlarda güçlü ekspresyon gözlenirken bazı alanlarda ise negatif ekspresyon izlendi. Sinsityal düğümlerde NRF1 ekspresyonu genel olarak negatif idi. Plasental villusların bağ doku ve kapillerlerinde NRF1 immün reaksiyonu pozitif olarak izlendi. İntervillöz alandaki hücrelerde de NRF1 ekspresyonu izlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Kontrol grubuna ait plasental kesitte NRF1 immün boyama.

ok: sinsityotrofoblast (kırmızı: pozitif, siyah: negatif), okbaşı: sinsityal düğüm, bd: bağ doku, yıldız: intervillöz alan, *: kapiler, NRF1 İmmün Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

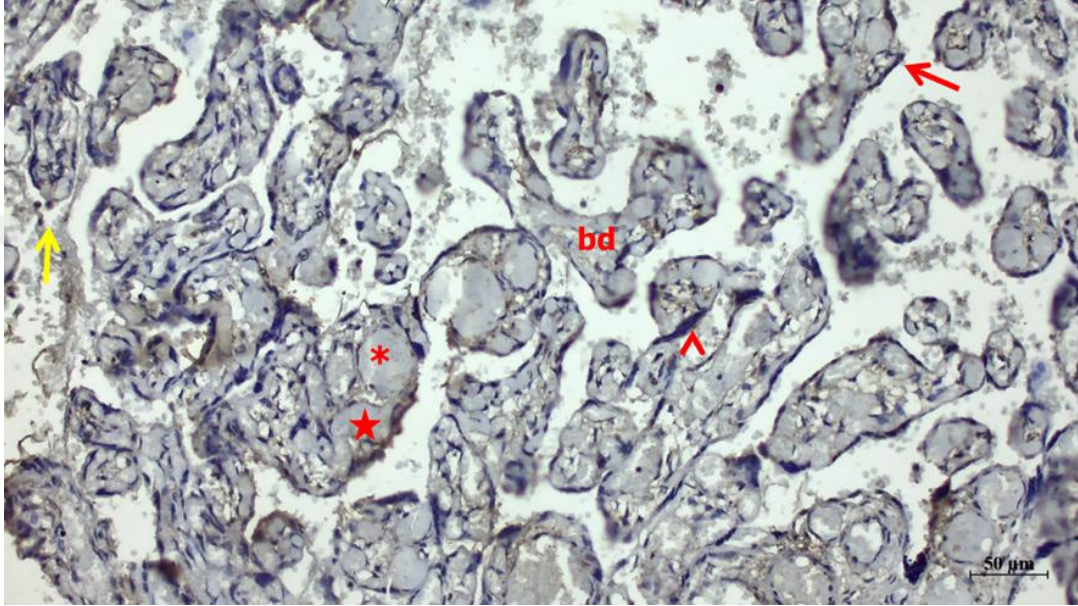
Preeklampsi grubunda, kontrol grubuna göre NRF1 ekspresyonu azaldı. Plasental yapılarda genel olarak NRF1 immün reaksiyonu negatif olarak izlendi. Trofoblastik hücrelerde ve sinsityal düğümlerde negatif NRF1 ekspresyonu belirgin olarak izlendi. Fibrinoid alanlarda yer yer pozitif ekspresyon izlendi. Placenta villuslarındaki bağ doku hücrelerinde ve fetal kapillerlerde NRF1 ekspresyonu negatif izlendi (Şekil 13).



Şekil 13. Preeklampsi grubuna ait plasental kesitte NRF1 immün boyama.

ok: trofoblastik hücre, okbaşı: sinsityal düğüm, bd: bağ doku, yıldız: fibrin, *: kapiler, NRF1 İmmün Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

Şiddetli preeklampsi grubundaki NRF1 ekspresyonu preeklampsi grubundakine benzer şekilde genelde negatif olarak izlendi. Sinsityotrofoblast hücrelerinde ve sinsityal düğümlerde negatif NRF1 ekspresyonu izlendi. Fibrinoid alanlarda hafif düzeyde pozitif NRF1 ekspresyonu izlendi. Vasküler damarlarda negatif ekspresyon izlendi. İntervillöz alandaki bazı hücrelerde NRF1 ekspresyonu pozitif izlendi (Şekil 14).

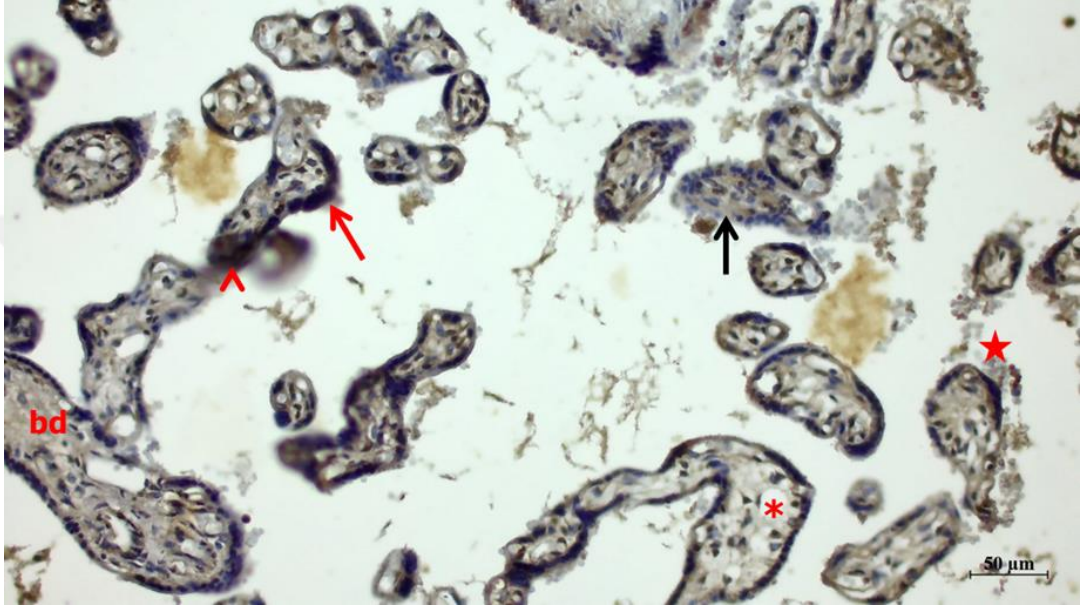


Şekil 14. Şiddetli preeklampsi grubuna ait plasental kesitte NRF1 immün boyama.

ok: sinsityotrofoblast, sarı ok: lökosit, okbaşı: sinsityal düğüm, yıldız: fibrin, bd: bağ doku, *: kapiler, NRF1 İmmün Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

5.4. NRF2 İmmün Boyama Bulguları

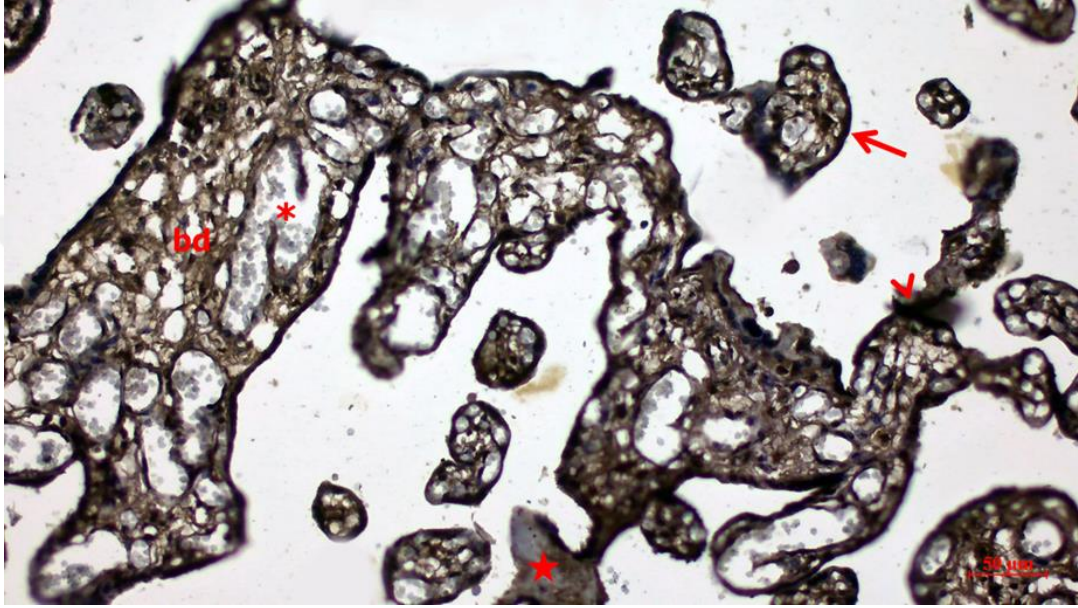
Kontrol grubuna ait plasental kesitlerde NRF2 ekspresyonu genel olarak orta düzeyde izlendi. Plasental villusların sinsityotrofoblastlarda, bağ doku hücrelerinde ve fetal kapillerlerde NRF2 immün reaksiyonu pozitif olarak izlendi. Bazı plasental villusların trofoblastik tabakasında negatif NRF2 ekspresyonu izlendi. Sinsityal düğümlerde pozitif NRF2 ekspresyonu izlendi (Şekil 15).



Şekil 15. Kontrol grubuna ait plasental kesitte NRF2 immün boyama.

ok: sinsityotrofoblast (kırmızı: pozitif, siyah: negatif), okbaşı: sinsityal düğüm, yıldız: intervillöz alan, bd: bağ doku, *: kapiler, NRF2 İmmün Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

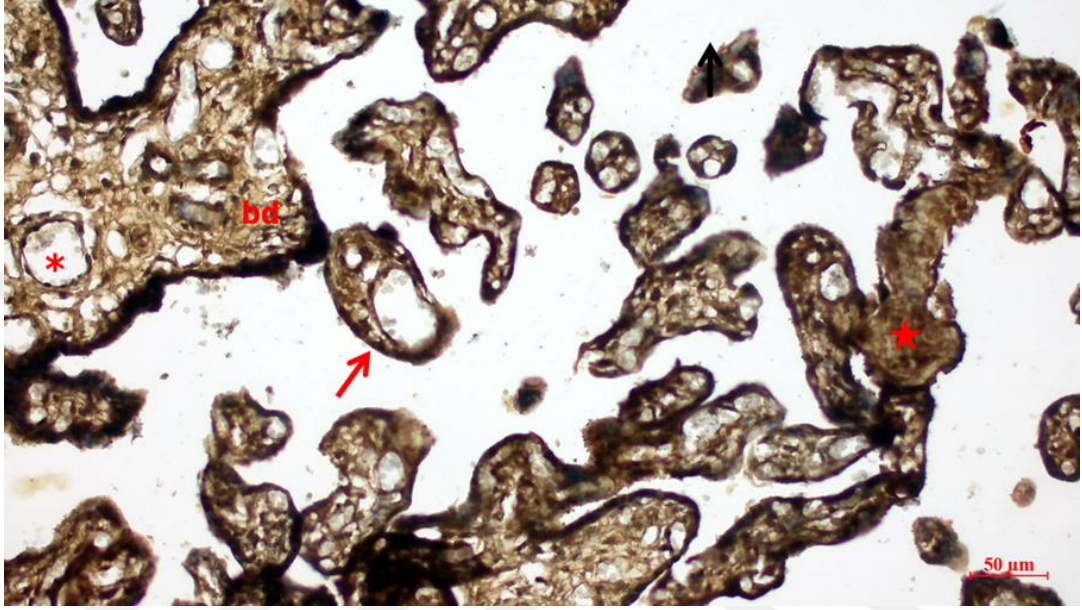
Preeklampsia grubundaki NRF2 ekspresyonu kontrol grubuna göre belirgin bir artış gösterdi. Tüm plasental yapılarda NRF2 ekspresyonunun arttığı gözlemlendi. Sinsityotrofoblast hücrelerinde, sinsityal düğümlerde yoğun ekspresyon izlendi. Bağ doku alanlarında ve fetal kapiler endotelinde NRF2 immün reaksiyonu güçlü pozitif izlendi. Fibrinoid alanlarda NRF2 ekspresyonu görece daha az yoğunlukta idi (Şekil 16).



Şekil 16. Preeklampsia grubuna ait plasental kesitte NRF2 immün boyama.

ok: sinsityotrofoblast hücreleri, okbaşı: sinsityal düğüm, yıldız: fibrin, bd: bağdoku, *: kapiler, NRF2 İmmün Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

Şiddetli preeklampsi grubundaki NRF2 ekspresyonu preeklampsi grubuna göre benzer şekilde pozitiflik gösterdi. Kontrol grubuna göre NRF2 ekspresyonu belirgin şekilde güçlü izlendi. Trofoblastik hücrelerde, sinsityal düğümlerde ve fibrin akümüülasyonunda yoğun NRF2 immün reaksiyonu izlendi. Vasküler endotel hücrelerinde ve bağ doku hücrelerinde NRF2 ekspresyonu yoğun izlendi (Şekil 17).



Şekil 17. Şiddetli preeklampsi grubuna ait plasental kesitte NRF2 immün boyama.

ok: sinsityotrofoblast hücreleri, okbaşı: sinsityal düğüm, yıldız: fibrin, bd: bağdoku, *: kapiler, NRF2 İmmün Boyama, Bar: 50 µm, Büyütme: 20X

6. TARTIŞMA

Preeklampsi, gebelik sürecinde sıkça karşılaşılan bir komplikasyon olup, maternal ve perinatal mortalite ile morbidite risklerini artırmaktadır. Özellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansif etkiler, hem maternal hem fetal hem de plasental disfonksiyona yol açabilir (62). Bu durumun, RNA düzenindeki değişikliklerle hücre sinyal yollarını etkilemesi nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Preeklampsi, vasküler plasental lezyonlar ve trofoblastik invazyon ile ilişkili bir durumdur, bu da histopatolojik açıdan önemli hasarlar oluşturur. Araştırmalar, trofoblast invazyonunda sinsisyal dejenerasyon, sinsisyal düğümlerde ve köprülerde artış ile kan damarlarında preeklampsinin şiddetine bağlı konjesyon geliştiğini göstermektedir. Bu bulgular, preeklampsinin plasentadaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır (63).

Philippe vangrieken ve arkadaşları PE plasentalarında bulunan azalmış mitokondriyal içerikle uyumlu olarak, mitokondriyal biyogenezin ana düzenleyicileri olan PGC-1 ko-aktivatör moleküllerinin mRNA ve protein seviyelerinde azalma gözlemlemiştir. Ayrıca, her ikisi de mitokondriyal biyogenezin başlatılmasında PGC-1'in alt akışında olduğu bilinen NRF1 ve Tfam'ın mRNA ekspresyonunun azaldığı bulundu; bu da PE plasentalarında mitokondriyal biyogenezin azaldığını düşündürmektedir. Mevcut kanıtlar yetersiz olsa da diğer çalışmalar bu sonuçlarla uyumludur ve mitokondriyal içeriğin azaldığı PE plasentalarında PGC1- α ve NRF1'in mRNA ekspresyon seviyelerinin de azaldığını göstermiştir (64,65). Philippe vangrieken ve arkadaşları NRF1 ve ERR α protein düzeyleri PE plasentalarında kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksekti ve bu da artan mitokondriyal biyogeneze karşı potansiyel bir telafi edici hücrel yanıt olduğunu düşündürmektedir. Bu bağlamda, düzenleyici yolları açıkça etkilenmiş olsa da PE'de mitokondriyal biyogenezin aşağı mı yoksa yukarı mı düzenlendiği henüz belirlenmemiştir. Daha spesifik olarak, örneğin, sonuçlarımız NRF1 ve ERR α protein bolluğunun PE'de arttığını, ancak transkript düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük olduğunu göstermektedir. Bu, NRF1 ve ERR α proteinlerinin (mitokondriyal biyogenezisi aracılık etmede önemli bir rol oynar) aktivitesinin değişip değişmediği sonucuna varmak için yeterli kanıt olmasa da, artan protein düzeylerinin bu proteinlerin artan

transkripsiyonel aktivitesiyle ilişkili olabileceğini ve bu nedenle hücrenin, negatif bir geri bildirim döngüsü olarak, bu ilgili genlerin transkripsiyonunu aşağı düzenlediğini ve bunun da daha düşük mRNA düzeylerine yol açtığını Philippe vangrieken ve arkadaşları iddia etmiştir.

Kweider ve meslektaşları tarafından derinlemesine tartışılan PE'de NRF2/KEAP1 sinyalleme sisteminin klinik etkisi (66). PE hastalarının tipik olarak düşük bir antioksidan kapasiteye sahip oldukları ancak plasental oksidatif streslerinin arttığı bilinmektedir (67). Bu nedenle, NRF2/KEAP1 sinyalleme sistemi PE semptomlarını önleyerek/zayıflatarak faydalı etkiler gösterebilir. Ayrıca ROS'un inflamatuvar sitokin seviyelerini artırabileceği, trofoblast apoptozisini indükleyebileceği ve vasküler düz kasın vazodilatör ve kasılma tepkilerini bozarak hipertansiyonu destekleyebileceği bilinmektedir (68). PE'de NRF2/KEAP1 sinyalleme sisteminin önemi, bu yolağın birçok alt akış geninin (örneğin, SOD3, NQO1, katalaz ve HO-1) hipertansiyona karşı koruyucu etkiler göstermiş olması gerçeğiyle daha da vurgulanmaktadır (69-72). Ancak, NRF2 geninin yok edildiği ve vahşi tip fareler arasında kan basıncında herhangi bir fark bulunmadığının belirtilmesi gerekir; bu, hipertansiyonun NRF2'nin küçük bir rol oynadığı daha karmaşık bir mekanizma tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir (73).

Wruck ve meslektaşları NRF2 ekspresyonunun yalnızca villöz sitotrofoblastta ekspresyon gösterdiğini bulmuşlardır. Dahası, PE plasentalarının sitotrofoblastik çekirdeklerindeki NRF2 ekspresyonunun normal gebelik eşleşmeli kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır; bu, PE'de bu sinyalleme sisteminin artmış bir aktivasyonunu, sinsitiyotrofoblastın ise hem kontrollerde hem de PE plasentalarında negatif olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, sitotrofoblastik hücrelerdeki NRF2 ekspresyonu, bu hücrelerin oksidatif stres altında NRF2'ye bağlı antioksidan genlerinin ekspresyonunda yer aldığını güçlü bir şekilde göstermektedir (74).

Siv boon mundal ve arkadaşları Plasentalın bir mikrodizi meta-analizi, preeklampside NRF2 ve Keap1'in transkripsiyonel aşağı regülasyonunu göstermiştir (75). Preeklampside hem azalmış (76) hem de artmış (77,78) plasental nükleer NRF2 protein ekspresyonu bildirilmiştir. Benzer şekilde, NRF2 tarafından düzenlenen enzim

aktivitesini ve NRF2 hedeflerinin protein ekspresyonunu değerlendiren çalışmalar, preeklampsi ile ilişkili hem artışları hem de azalmaları bildirmiştir (79-83). Preeklampsi alt gruplarında NRF2 tarafından düzenlenen oksidatif stres yanıtlarının farklılaşan bir düzenlemesine ilişkin yeni tanımlamamız, preeklampsi alt grupları arasında ayırım yapmayan mevcut verilerdeki tutarsızlık için olası bir açıklama sağlar. NRF2 tarafından düzenlenen genler, bu çalışmada genel yanıt yolları olarak değerlendirilmiştir. Belirli NRF2 hedef genlerinin daha fazla gen veya protein ekspresyonu analizi bulguları güçlendirecektir. Tek hücreli RNA dizilemesi gibi daha yeni teknolojiler hem maternal hem de fetal hücrelerden oluşan bu heterojen dokuyu anlamak için daha iyi bir yaklaşım sağlayabilir (84,85).

NRF2, oksidatif stres sürecinde detoksifikasyon enzimlerini ve anti-oksidatif proteinleri düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörüdür (86,87). NRF2 sinyallemesi, NRF2'nin antioksidan özelliği nedeniyle PE patofizyolojisinde yer alabilir (88). Çalışmalar, invaziv EVT'de bozulmuş NRF2 sinyallemesinin var olduğunu ve PE plasentalarında antioksidan genlerin ekspresyonunu artırmada başarısız olduğunu göstermiştir (89,90).

Zhiyin Wang ve arkadaşları, NRF2'nin plasentaların bazal plakasında ve yüzen villuslarında ifade edildiğini ve normal plasentaların EVT ve STB'sinde ifade edilen CD151 ile kısmen aynı yerde bulunduğunu buldu. STB hücreleri normal gebe kadınlardan elde edilemediğinden, CD151'in işlevini değerlendirmek için EVT olarak HTR-8/SVneo kullandık. Trofoblastlarda, CD151'in aşağı düzenlenmesi, NRF2'nin nükleer translokasyonunu engelledi. Çeşitli protein kinazları, NRF2'yi fosforile ederek NRF2 aktivasyonunu düzenleyebilir. Huang ve arkadaşları, protein kinaz C'nin NRF2'yi Neh2 alanında fosforile edebileceğini buldu (91).

Çalışmamızda, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gruplarında plasental yapıların kontrol grubuna kıyasla belirgin bozulmalar gösterdiği tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki plasental villusların düzenli ve sınırlarının belirgin olduğu, minimal fibrin birikimi ve düşük sinsityal düğüm sayısı, sağlıklı plasental yapıyı ve fonksiyonları desteklemektedir. Vasküler yapılarda herhangi bir konjesyon, dilatasyon veya patolojiye rastlanmaması, kontrol grubunun sağlıklı dolaşımını ve normal plasental fonksiyonlarını sürdürdüğünü göstermektedir.

Preeklampsi grubunda plasental villusların dejenerasyonu, sinsityal düğüm artışı ve fibrin birikimi, plasental dolaşımın bozulduğunu ve inflamatuvar bir yanıtın geliştiğini işaret etmektedir. Ayrıca vasküler yapılarda konjesyon ve dilatasyonun yanı sıra lökosit infiltrasyonu, preeklampsinin inflamatuvar bileşenleri ve vasküler disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermektedir. Şiddetli preeklampsi grubunda bu bulgular daha belirgin hale gelmiş, damar duvarı kalınlaşması ve intervillöz alandaki hemoraji, bozulmuş kan akışının ve oksijenlenme yetersizliğinin daha ağır seyrettiğini düşündürmektedir.

İmmünohistokimyasal analizlerde NRF1 ekspresyonu, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gruplarında belirgin bir azalma göstermiştir. Kontrol grubunda NRF1'in pozitif ekspresyonu, özellikle plasental fonksiyonların düzenlenmesi açısından bu proteinin önemini vurgulamaktadır. Preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gruplarında NRF1'in negatif ekspresyonu, hücre fonksiyonların bozulduğunu ve plasental stres yanıtının yetersiz olduğunu göstermektedir.

Buna karşılık, NRF2 ekspresyonu preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gruplarında belirgin bir artış göstermiştir. Bu artış, preeklampsiyle ilişkili oksidatif stres yanıtının bir göstergesi olabilir. Preeklampsi grubunda sinsityotrofoblastlar, sinsityal düğümler ve vasküler yapılarda NRF2 ekspresyonunun artışı, hücrelerin oksidatif strese karşı koruyucu bir yanıt geliştirdiğini düşündürmektedir. Ancak bu artan ekspresyon, şiddetli preeklampsi grubunda daha yoğun gözlenmiş ve plasental hasarın daha ciddi boyutlara ulaştığı bir tabloyu işaret etmiştir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gruplarında plasental yapılarda belirgin yapısal ve moleküler değişiklikler tespit edilmiştir. Preeklampsi ile ilişkili olarak plasental villus dejenerasyonu, sinsityal düğüm artışı, fibrin birikimi ve vasküler patolojiler, plasental fonksiyonların bozulduğunu ve bu durumun perinatal sonuçlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Özellikle şiddetli preeklampside bu bozulmalar daha ciddi seviyelere ulaşarak, annenin ve fetüsün sağlığını tehdit eden riskleri artırmaktadır.

Moleküler düzeyde, NRF1 ekspresyonunun azalması preeklampsiyle ilişkili hücresel disfonksiyonları ve oksidatif strese karşı yetersiz bir yanıtı işaret etmektedir. Buna karşın NRF2 ekspresyonunun artışı, hücrelerin oksidatif stresle mücadele etmeye çalıştığını göstermektedir. Klinik açıdan, NRF1 ve NRF2'nin preeklampsi patofizyolojisinde ki rolleri önemli olup, bu proteinlerin seviyelerinin incelenmesi, preeklampsi tanısı ve tedavi stratejilerinde biyomarker olarak kullanılabilir. NRF1 ve NRF2 düzeylerindeki değişiklikler, preeklampsi şiddetini belirlemede ve tedaviye yönelik yaklaşımların optimize edilmesinde de potansiyel klinik yararlar sağlayabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15(5): 275-89
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5): 1122-31.
3. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2014; 65(4): 137-49.
4. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2022; 386(19): 1817-32.
5. Laule CF, Odean EJ, Wing CR, Root KM, Towner KJ, Hamm CM, et al. Role of B1 and B2 lymphocytes in placental ischemia-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019; 317(4): H732-H742.
6. Al-Jameil N, Aziz Khan F, Fareed Khan M, Tabassum H. A brief overview of preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014; 6(1) :1-7.
7. Li T, Xu M, Wang Y, et al. Prediction model of preeclampsia using machine learning based methods: a population based cohort study in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15: e1345573.
8. Cameron JS. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(7): 1281-5.
9. Chang WT, Chen HI, Chiou RJ, Chen CY, Huang AM. A novel function of transcription factor alpha-Pal/NRF-1: increasing neurite outgrowth. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334(1): 199-206.
10. Bhawe K, Felty Q, Yoo C, Ehtesham NZ, Hasnain SE, Singh VP, et al. Nuclear Respiratory Factor 1 (NRF1) Transcriptional Activity-Driven Gene Signature Association with Severity of Astrocytoma and Poor Prognosis of Glioblastoma. *Mol Neurobiol.* 2020; 57(9): 3827-3845.
11. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5): 1122-31.

12. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet*. 2001; 357(9250): 131-5.
13. Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF. Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetries of the uterine and umbilical arteries. *Placenta*. 2003; 24(5): 510-6.
14. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5): 1122-31.
15. Christianson RE. Studies on blood pressure during pregnancy. I. Influence of parity and age. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 125(4): 509-13.
16. Chang WT, Chen HI, Chiou RJ, Chen CY, Huang AM. A novel function of transcription factor alpha-Pal/NRF-1: increasing neurite outgrowth. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 334(1): 199-206.
17. Hung TH, Chen SF, Liou JD, Hsu JJ, Li MJ, Yeh YL, et al. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. *Placenta*. 2008; 29(7): 565-83.
18. van Herendael BJ, Oberti C, Brosens I. Microanatomy of the human amniotic membranes. A light microscopic, transmission, and scanning electron microscopic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 131(8): 872-80.
19. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta*. 6th edition, Springer Berlin. Heidelberg. 2000, p. 529.
20. Cunningham FGW, Whitridge J. *Williams Obstetrics*. 21st edition. McGraw-Hill. Columbus. 2001; pages: 265-89
21. Şeftalioğlu A. *Genel Özel İnsan Embriyolojisi*. 3. Basım. Tıp Teknik. Ankara. 1998, p. 620.
22. Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL, Vintzileos AM. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. *Obstet Gynecol*. 2002; 99(3): 477-82.
23. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta*. 6th edition, Springer Berlin. Heidelberg. 2000, p. 499.

24. Calvo MJ, Parra H, Santeliz R, Bautista J, Luzardo E, Villasmil N, et al. The Placental Role in Gestational Diabetes Mellitus: A Molecular Perspective. *touchREV Endocrinol*. 2024; 20(1): 10-18.
25. O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells Tissues Organs*. 2010; 192(2): 73-84.
26. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13(4): 343-56.
27. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta*. 6th edition, Springer Berlin. Heidelberg. 2000, pp. 156.
28. Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta*. 2006; 27(6-7): 535-9.
29. Harem İŞ. Desidual Hücreler. *Harran Üniv Vet Fak Derg*. 2016; 5(2): 202-7.
30. O'Brien K, Wang Y. The Placenta: A Maternofetal Interface. *Annu Rev Nutr*. 2023; 43: 301-325.
31. Huppertz B, Peeters LL. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005; 8(2): 157-67.
32. Moser G, Guettler J, Forstner D, Gauster M. Maternal Platelets—Friend or Foe of the Human Placenta? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(22): 5639-52.
33. Aplin JD, Jones CJ. Human placental development. In *The Endometrium: Molecular, Cellular and Clinical Perspectives*. 2nd edition. CRC Press. New York. p: 441.
34. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol*. 2008; 61(12): 1296-302.
35. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 12th ed. Wolters Kluwer Health. Philadelphia. 20212, pp. 356-572
36. Baines KJ, Renaud SJ. Transcription Factors That Regulate Trophoblast Development and Function. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 145: 39-88.
37. Chadha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004; 9(5): 357-69.

38. Jansen CH JR, Kastelein AW, Kleinrouweler CE, Van Leeuwen E, De Jong KH, Pajkrt E, et al. Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(8): 983-993.
39. Schuhmann RA. Placental structure of the human placenta. *Bibl Anat*. 1982; (22): 46-57.
40. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufmann P. Classification of human placental stem villi: review of structural and functional aspects. *Microsc Res Tech*. 1997; 38(1-2): 29-41.
41. Feneley MR, Burton GJ. Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques. *Placenta*. 1991; 12(2): 131-42.
42. Benirschke K, Kaufman P. *Pathology of the Human Placenta*. 6th edition, Springer Berlin. Heidelberg. 2000, p. 387.
43. Otake Y, Kanazawa H, Takahashi H, Matsubara S, Sugimoto H. Magnetic resonance imaging of the human placental cotyledon: Proposal of a novel cotyledon appearance score. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 232: 82-86.
44. Tetro N, Moushaev S, Rubinchik-Stern M, Eyal S. The Placental Barrier: the Gate and the Fate in Drug Distribution. *Pharm Res*. 2018; 35(4): 71-8.
45. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 161(5): 1200-4.
46. Freitas ES, Leite ED, Souza CA, Ocarino NM, Ferreira E, Cassali GD, et al. Histomorphometry and expression of Cdc47 and caspase-3 in hyperthyroid rat uteri and placentas during gestation and postpartum associated with fetal development. *Reprod Fertil Dev*. 2007; 19(3): 498-509.
47. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*. 2009; 30(2): 111-23.
48. Morhaime JL, Park K, Benirschke K, Baergen RN. Disappearance of meconium pigment in placental specimens on exposure to light. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127(6): 711-4.

49. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: evidence from randomized trials. *Clin Obstet Gynecol.* 2005; 48(2): 478-88.
50. Wang C, Li Z, Lu Y, Du R, Katiyar S, Yang J, et al. Cyclin D1 repression of nuclear respiratory factor 1 integrates nuclear DNA synthesis and mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(31): 11567-72.
51. Herzig RP, Andersson U, Scarpulla RC. Dynein light chain interacts with NRF-1 and EWG, structurally and functionally related transcription factors from humans and drosophila. *J Cell Sci.* 2000; 113(23): 4263-73.
52. Tiranti V, Rossi E, Rocchi M, DiDonato S, Zuffardi O, Zeviani M. The gene (NFE2L1) for human NRF-1, an activator involved in nuclear-mitochondrial interactions, maps to 7q32. *Genomics.* 1995; 27(3): 555-7.
53. Andersson U, Scarpulla RC. Pgc-1-related coactivator, a novel, serum-inducible coactivator of nuclear respiratory factor 1-dependent transcription in mammalian cells. *Mol Cell Biol.* 2001; 21(11): 3738-49.
54. Barrionuevo P, Giambartolomei GH. Inhibition of antigen presentation by *Brucella*: many more than many ways. *Microbes Infect.* 2019; 21(3-4): 136-142.
55. Yin D, Bai Q, Li L, Xu L, Xu K, Li J. Antigenicity and potential use of a novel *Brucella* multiepitope recombinant protein in the diagnosis of brucellosis. *BioRxiv*, 2019; 786343: 2-18.
56. Mancilla M. Smooth to Rough Dissociation in *Brucella*: The Missing Link to Virulence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016; 5: 98-108.
57. Masjedan Jezi F, Razavi S, Mirnejad R, Zamani K. Immunogenic and protective antigens of *Brucella* as vaccine candidates. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2019; 65: 29-36.
58. Christopher S, Umapathy BL, Ravikumar KL. Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *J Lab Physicians.* 2010; 2(2): 55-60.
59. Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, den Hartigh AB, Tsolis RM. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annu Rev Microbiol.* 2011; 65: 523-41.

60. Pei J, Turse JE, Wu Q, Ficht TA. *Brucella abortus* rough mutants induce macrophage oncosis that requires bacterial protein synthesis and direct interaction with the macrophage. *Infect Immun*. 2006; 74(5): 2667-75.
61. Şeftalioğlu A. Genel Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Basım. Tıp Teknik. Ankara. 1998, p. 620.
62. Aplin, J. D., et al. (2020). Tracking placental development in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(9), 479–494.
63. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(9): 479-494.
64. Mandò C, De Palma C, Stampalija T, Anelli GM, Figus M, Novielli C, et al. Placental mitochondrial content and function in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014; 306(4): E404-13.
65. Poidatz D, Dos Santos E, Duval F, Moindjie H, Serazin V, Vialard F, et al. Involvement of estrogen-related receptor- γ and mitochondrial content in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Fertil Steril*. 2015; 104(2): 483-90.
66. Kweider N, Huppertz B, Kadyrov M, Rath W, Pufe T, Wruck CJ. A possible protective role of NRF2 in preeclampsia. *Ann Anat*. 2014; 196(5): 268-77.
67. Smith SC, Guilbert LJ, Yui J, Baker PN, Davidge ST. The role of reactive nitrogen/oxygen intermediates in cytokine-induced trophoblast apoptosis. *Placenta*. 1999; 20(4): 309-15.
68. Christou H, Hudalla H, Michael Z, Filatava EJ, Li J, Zhu M, Possomato-Vieira JS, Dias-Junior C, Kourembanas S, Khalil RA. Impaired Pulmonary Arterial Vasoconstriction and Nitric Oxide-Mediated Relaxation Underlie Severe Pulmonary Hypertension in the Sugen-Hypoxia Rat Model. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018; 364(2): 258-274.
69. Mansego ML, Solar Gde M, Alonso MP, Martínez F, Sáez GT, Escudero JC, et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension. *J Hypertens*. 2011; 29(3): 492-500.
70. George EM, Granger JP. Heme oxygenase in pregnancy and preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22(2): 156-62.

71. Li Y, Yu XJ, Xiao T, Chi HL, Zhu GQ, Kang YM. NRF1 Knock-Down in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Alleviates Hypertension Through Intervention of Superoxide Production-Removal Balance and Mitochondrial Function. *Cardiovasc Toxicol.* 2021; 21(6): 472-489.
72. Gomes P, Simão S, Lemos V, Amaral JS, Soares-da-Silva P. Loss of oxidative stress tolerance in hypertension is linked to reduced catalase activity and increased c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Free Radic Biol Med.* 2013; 56: 112-22.
73. Li J, Zhang C, Xing Y, Janicki JS, Yamamoto M, Wang XL, et al. Up-regulation of p27(kip1) contributes to NRF2-mediated protection against angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2011; 90(2): 315-24.
74. Wruck CJ, Huppertz B, Bose P, Brandenburg LO, Pufe T, Kadyrov M. Role of a fetal defence mechanism against oxidative stress in the aetiology of preeclampsia. *Histopathology.* 2009; 55(1): 102-6.
75. Eide IP, Isaksen CV, Salvesen KA, Langaas M, Schønberg SA, Austgulen R. Decidual expression and maternal serum levels of heme oxygenase 1 are increased in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(3): 272-9.
76. Chigusa Y, Tatsumi K, Kondoh E, Fujita K, Nishimura F, Mogami H, et al. Decreased lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) and low NRF2 activation in placenta are involved in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(10): E1862-70.
77. Wruck CJ, Huppertz B, Bose P, Brandenburg LO, Pufe T, Kadyrov M. Role of a fetal defence mechanism against oxidative stress in the aetiology of preeclampsia. *Histopathology.* 2009; 55(1): 102-6.
78. Feng H, Wang L, Zhang G, Zhang Z, Guo W. Oxidative stress activated by Keap-1/NRF2 signaling pathway in pathogenesis of preeclampsia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020; 13(3): 382-92.
79. Acar N, Soylu H, Edizer I, Ozbey O, Er H, Akkoyunlu G, Gemici B, Ustunel I. Expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) and peroxiredoxin 6 (Prdx6) proteins in healthy and pathologic placentas of human and rat. *Acta Histochem.* 2014; 116(8): 1289-300.

80. Madazli R, Benian A, Aydin S, Uzun H, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2002; 22(5): 477-80.
81. Mutlu-Türkoglu U, Ademoglu E, Ibrahimoglu L, Aykaç-Toker G, Uysal M. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1998; 46(1): 37-40.
82. Wang Y, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Investig.* 1996; 3(4): 179-84.
83. Wang Y, Walsh SW. Increased superoxide generation is associated with decreased superoxide dismutase activity and mRNA expression in placental trophoblast cells in pre-eclampsia. *Placenta.* 2001; 22(2-3): 206-12.
84. Tong J, Niu Y, Chen ZJ, Zhang C. Comparison of the transcriptional profile in the decidua of early-onset and late-onset pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020; 46(7): 1055-66.
85. Huang J, Li Q, Peng Q, Xie Y, Wang W, Pei C, et al. Single-cell RNA sequencing reveals heterogeneity and differential expression of decidual tissues during the peripartum period. *Cell Prolif.* 2021; 54(2): e12967-e12981.
86. Chapple SJ, Siow RC, Mann GE. Crosstalk between NRF2 and the proteasome: therapeutic potential of NRF2 inducers in vascular disease and aging. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012; 44(8): 1315-20.
87. Howden R. NRF2 and cardiovascular defense. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013: 104308-25.
88. Chapple SJ, Puszyk WM, Mann GE. Keap1-NRF2 regulated redox signaling in utero: Priming of disease susceptibility in offspring. *Free Radic Biol Med.* 2015; 88(Pt B): 212-20.
89. Chigusa Y, Tatsumi K, Kondoh E, Fujita K, Nishimura F, Mogami H, et al. Decreased lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) and low NRF2 activation in placenta are involved in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):E1862–E1870.
90. Kweider N, Huppertz B, Wruck CJ, Beckmann R, Rath W, Pufe T, et al. A role for NRF2 in redox signalling of the invasive extravillous trophoblast in severe

early onset IUGR associated with preeclampsia. PLoS One. 2012; 7(10): e47055-73.

91. Huang HC, Nguyen T, Pickett CB. Phosphorylation of NRF2 at Ser-40 by protein kinase C regulates antioxidant response element-mediated transcription. J Biol Chem. 2002; 277(45): 42769-74.



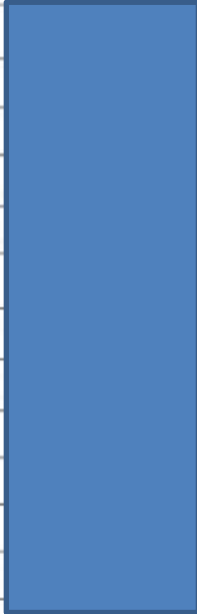
9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	ŞEHMUS	Soyadı	KAPLAN
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-posta			

Yabancı Dil Sınav Notu							
YDS	YÖKDİL	IEL TS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE
	68.75 12.10.2018						

10. EKLER

10.1. Ek 1 – Etik kurul

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
74 KARAR					
Prof. Dr. Engin DEVECİ, Doktora Öğrencisi Şehmus KAPLAN, Doç. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Arş. Gör. Dr. Fırat AŞIR isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampatik plasentalarda NRF-1 ve NRF-2 ekspresyonlarının araştırılması" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.					
Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Investigation of NRF-1 and NRF-2 expressions in severe and non-severe preeclamptic placentas" planned by Engin DEVECİ, Şehmus KAPLAN, Elif AĞAÇAYAK, Fırat AŞIR has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number):		Tarih (Date): 28.02.2023		Saat (Hour): 10:00-12:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. İbrahim KAPLAN			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
2	Doç. Dr.	Fikret SALIK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
3	Doç. Dr.	Mehmet TURE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
4	Doç. Dr.	Seyfettin ERDEM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göz Hastalıkları	
5	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
6	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	
7	Dr. Öğretim Üyesi	Muhammed Akif DENİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
8	Dr. Öğretim Üyesi	Galay AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	Mehmet Fatih AKKOÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Plastik Cerrahi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	Abdullah ŞEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Acil Tıp	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN	Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Farmakoloji	
12	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Rektörlük	Hukuk Müşavirliği	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüsü/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

10.2. Ek-2 – Gönüllü Hasta Onam Formu

Dr. Öğr. Üyesi Fırat AŞIR, Doktora öğrencisi Şehmus Kaplan, ve Prof. Dr. Elif Ağaayak tarafından yürütülen “**Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik plasentarda NRF-1 VE NRF-2 ekspresyonlarının araştırılması**” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmada doğum esnasında bebekten sonra doğan ve normalde atılan plasentanın incelemesi yapılacaktır. Bu araştırmanın amacı gebelik şekerinin sebebine ve tedavisine ışık tutacak bir çalışma olmasını umut ediyoruz. Araştırmaya sizin dışınızda **119 kişi** katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Bu formu onaylamanız sonrası, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahiptir. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **saklı tutulacaktır**; ancak verileriniz yayın amacıyla kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece izninize bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için “ ortak katılımcı havuzuna” aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya daha sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya e-posta adresi ve 0..... numaralı telefonda ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen “**Şiddetli ve şiddetli olmayan preeklampitik plasentarda NRF-1 VE NRF-2 ekspresyonlarının araştırılması**” başlıklı çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Prof. Dr. Elif Ağaayak

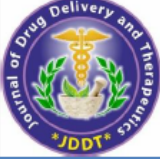
Adres: DÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum

Tel: İmza:

10.3. Ek 3 – Mezuniyet Yayını

Kaplan et al. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2024; 14(11):54-57

Available online on 15.11.2024 at <http://jddtonline.info>

 **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**
Open Access to Pharmaceutical and Medical Research

Copyright © 2024 The Author(s): This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC 4.0 which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium for non-commercial use provided the original author and source are credited

 Check for updates

Open Access Full Text Article Research Article

Histopathological Alterations in Placentas of Severe and Non-Severe Preeclamptic Patients

Şehmus Kaplan ¹, Mehmet Uğur Karabat ¹, Esranur Atiç ¹, Muhyiddin Sancar ¹, İlkan Alkan ^{1,2}, Fırat Aşır ^{1*}

¹ Department of Histology and Embryology, Medical Faculty, Dicle University, Diyarbakır, Türkiye
² Department of Veterinary Histology and Embryology, Medical Faculty, Dicle University, Diyarbakır, Türkiye

Article Info:	Abstract
 Article History: Received 24 Aug 2024 Reviewed 03 Oct 2024 Accepted 30 Oct 2024 Published 15 Nov 2024 Cite this article as: Kaplan S, Karabat MU, Atiç E, Sancar M, Alkan I, Aşır F. Histopathological Alterations in Placentas of Severe and Non-Severe Preeclamptic Patients, Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2024; 14(11):54-57 DOI: http://dx.doi.org/10.22270/jddtv14i11.6886 *Address for Correspondence: Fırat Aşır, Department of Histology and Embryology, Medical Faculty, Dicle University, Diyarbakır, Türkiye	Preeclampsia is a significant pregnancy complication associated with vascular lesions and trophoblastic invasion, leading to substantial maternal and fetal risks. This study compares histopathological changes in placental structures among severe and non-severe preeclamptic patients. Placental tissues were analyzed, revealing that preeclampsia groups showed notable villous degeneration, increased fibrin deposition, vascular dilatation, congestion, and syncytial node formation. Severe preeclampsia further exhibited intensified hemorrhage and leukocyte infiltration. These findings underscore the link between preeclampsia severity and placental dysfunction, providing insights into the pathological mechanisms affecting perinatal outcomes. Keywords: placenta, preeclampsia, HELLP, histology

INTRODUCTION

Preeclampsia, also known as pregnancy poisoning, is a condition characterized by symptoms such as high blood pressure (hypertension), proteinuria, and damage to the kidneys or other organs during pregnancy. It is seen in approximately 3-5% of pregnancies. Preeclampsia usually occurs after the 20th week of pregnancy. In cases where preeclampsia is severe, there may be red blood cell destruction, low blood platelet count, liver

functions of the placenta include providing oxygen and nutrients to the fetus, removing harmful wastes and carbon dioxide from the fetus, playing a role in the production of hormones that help the fetus grow, passing the mother's immunity to the baby, and helping the fetus develop and protect ⁷. In this study, we aimed to show different pathologies in placentas of women with severe and nonsevere preeclamptic patients by histochemical staining.

11. ORJİNALLİK RAPORU



Sayfa 1 of 47 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3108204349

Şehmus Kaplan

Doktora Tezi

ders

İntihal

Dicle University

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3108204349

Gönderi Tarihi

9 Ara 2024 13:03 GMT+3

İndirme Tarihi

9 Ara 2024 13:09 GMT+3

Dosya Adı

Şehmus_KAPLAN-_Doktora_Tezi.pdf

Dosya Boyutu

600.7 KB

43 Sayfa

8.045 Sözcük

56.417 Karakter

21% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

20% İnternet kaynakları

2% Yayınlar

4% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)