

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI ve HASHİMOTO TİROİDİT'Lİ GEBE PLASENTALARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ve ULTRASTRÜKTÜREL İNCELENME

UZMANLIK TEZİ
DR. YEŞİM BARDAKÇI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANDAN ÖZOĞUL

ANKARA-2007

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI ve HASHİMOTO TİROİDİT'Lİ GEBE PLASENTALARINDA
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ve ULTRASTRÜKTÜREL İNCELENME

UZMANLIK TEZİ
DR. YEŞİM BARDAKÇI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. CANDAN ÖZOĞUL

ANKARA-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bana Histoloji ve Embriyoloji bilimi sevgisini aşıl原因an, yetişmemde büyük emekleri olan ve asistanları olmaktan şans duyduğum, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sayın Deniz Erdoğan ve tez danışmanım Prof. Dr. Sayın Candan Özoğul olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Sayın M. Tahir Hatipoğlu, Prof. Dr. Sayın Celal Ilgaz ve Prof. Dr. Sayın Suna Ömeroğlu'na bana verdikleri destek ve katkıları için sonsuz şükranlarımı sunarım.

Tez konumun belirlenmesinde bana yol gösteren Prof. Dr. Sayın İlhan Yetkin'e, tezimde incelenen dokuların eldesinde emekleri bulunan Op.Dr. Sevtap Hamdemir Kılıç'a ve Op. Dr. Mustafa Kurt'a, istatistik değerlendirmeleri üstlenen Yrd. Doç. Dr. F. Nur Aksakal'a, resimlerin basımında katkılarından dolayı Uz. Bio. Seyhan Türk'e, birlikte çalıştığım Yrd. Doç. Dr. Gülnur Take ve Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Elmas'a, gösterdiği destek ve yardımları için Uz. Dr. Neşe Lortlar Uçankuş'a, araştırma görevliliğim boyunca birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknik personelimize, bana verdikleri sevgi ve fırsatlarla bugünlere gelmemde büyük özverileri olan sevgili annem Em. Mat. Öğret. Yücel Tayfur ve babam Av. Adnan Tayfur'a, daima yanımda olan kardeşim Yrd. Doç. Dr. Volkan Tayfur'a, bana her anımda koşulsuz destek olan sevgili eşim Op. Dr. Haşmet Bardakçı'ya ve varlıkları ile yaşamımı anlamlandıran, tüm bu yoğun çalışmalarım boyunca bana büyük bir olgunlukla sabır gösteren kızım İrem ve oğlum Yiğit'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Yeşim Bardakçı

Ekim 2007 - Ankara

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	4
A- PLASENTA	4
1. Plasenta'nın Gelişimi Ve Yapısı	4
2. Plasenta'nın Görevleri	27
B. TİROİD BEZİ HORMONLARI, PLASENTA VE FÖTAL GELİŞİMDEKİ İŞLEVLERİ	31
1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi	31
2. Tiroid Bezi Fizyolojisi	32
3. Normal Gebelikte Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi	38
4. Tiroid Hormon Metabolizmasında Plasenta'nın Rolü	40
5. Fötusa Tiroid Hormonlarının Taşınımı ve Fötal Beyin Tiroid Hormon Reseptörleri.....	43
C. HASHİMATO TİROİDİT'İ	44
III. GEREÇ VE YÖNTEM	48
IV. BULGULAR	55
V. TARTIŞMA.....	85
VI SONUÇ	113
VII. ÖZET	114
VIII. KAYNAKLAR	115

KISALTMALAR

CRF : Kortikotropin salgılatıcı hormon

EGF : Epidermal büyüme faktörü

EGF-R : Epidermal büyüme faktörü resptörü

EPF : Erken gebelik faktörü

EVT : Ekstravillöz trofoblast

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FN: Fibronektin

GCM1 : Glial hücre missing faktör 1

HB-EFG : Heparin bağlı epitelyal büyüme faktörü benzeri faktör

hCACTH : Koryonik adrenokortikotropin

hCG : İnsan koryonik gonadotropin

hCT : İnsan koryonik tirotropin

HDM : Hücre dışı madde

HLA : İnsan lenfositik antijen

hPL İnsan koryonik somatomammotropin veya insan plasental laktojen

IGFBP-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -1

MHC : Major histocompability kompleks

NCAM : Nöral hücre adezyon molekülü

O₂ : Oksijen

SnT : Sinsityotrofobast

Spry : Sprouty proteini

ST : Sitotrofoblast

T2 : Diiyodotironin

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TBG : Tiroid bağlayıcı globulin

TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü – α

TH : Tiroid bezi hormonları

TR : Tiroid hormon reseptörleri

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

uNK : Uterusun doğal öldürücü hücreleri

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Villöz trofoblast : VT

I. GİRİŞ

İnsan embriyo ve fötusunun uterusdaki gelişimini sağlıklı tamamlayabilmesi için anne ve fötusa ait genetik ve çevresel etkenlerin eksiksiz bir uyum içinde olmaları gerekir. Anne ile bebek arasındaki ilişkiyi sağlayan, gelişmekte olan fötusun tüm gereksinimlerini karşılayacak şekilde düzenlenmiş bir yapı olan plasenta madde alışverişi, metabolik işlevler ile hormon sentez ve salınımını yapar. Plasenta bu işlevleri yerine getirerek fötus'un sağlığı için anahtar rol oynar. İntrauterin 8. haftadan sonra yapılabilen koryon villus örnekleme yada doğum sonu plasentadan alınan doku incelemeleri fötus ve yenidoğan fizyolojisi ve sağlığı hakkında önemli bilgiler verir.^{87,98}

Plasenta iki farklı kökenden gelişir. Bunlar desidua bazalis'ten oluşan maternal parça ile koryon frondozum'dan köken alan fötal parçadır. Villuslar plasentanın işlevsel birimleridir. Serbest villuslar embriyonun madde alışverişi ve hormon gereksinimini karşılarken, tutundurucu kök villuslar embriyo ve fötusun uterus'a sıkıca tutunmasını sağlarlar. Fertilizasyondan sonraki 6,5- 7. günde embriyonun uterus'a implante olmasıyla birlikte blastosistin dış hücre katmanından köken alan trofoblastlar hızla çoğalarak sito ve sinsityotrofoblastlara farklılaşırlar. Plasentayı oluşturan villöz ve ekstravillöz trofoblastlar için sitotrofoblastlar öncül kök hücreler olarak işlev görürler.^{31,87,98,}

Fötusun gelişiminde besin maddeleri ile oksijenin sağlanması ve metabolizma artıklarının fötustan uzaklaştırılması yanında çok sayıda hormonun da etkin rol oynadığı bilinmektedir. Plasenta bu süreçte gerekli pek çok hormonun sentezlendiği bir endokrin organ olmanın yanında anne kaynaklı hormonların fötusa geçişinin düzenleyicisi olarak da işlev

görmektedir. Fötüs kendi endokrin organlarının gelişimi ve işlev kazanmasına kadarki süreye değin hormon gereksinimlerini plasenta yoluyla anneden karşılar. Bu hormonlardan biri tiroid bezinin hormonlarıdır (TH). İnsanda tiroid bezi hormonlarının başta santral sinir sistemi olarak pek çok dokunun gelişimi ve farklanmasında kritik rolü olduğu bilinmektedir. TH'ları tiroid-bağımlı genler aracılığı ile santral sinir sisteminde nöronların farklanma ve kutuplaşmaları, sitoplazma içeriklerinin gelişimi ve miyelinizasyonlarıyla ilişkilidir. Fötüs tiroid bezi gebeliğin ortalama 12. haftasından sonra işlev görmeye başlar. Birinci trimester boyunca fötal tiroid bezinin işlerlik kazanmasına kadar tiroid hormon gereksinimi plasentadan fötal dolaşıma geçen tiroksin'in (T4) hedef dokuda triiyodotironin'e (T3) deiyodinasyonu ile sağlanır. Bu nedenle fötal doku deiyodinaz varlığı ve anne plazmasındaki tiroid hormon düzeyinin normal sınırlar içinde bulunması fötüsün sağlıklı gelişimi için koşuldur.^{16,26,69,74}

Hashimoto tiroidit'i otoimmün bir hastalıktır ve ilk kez Dr. Hakaru Hashimoto tarafından 1912 de Japonya'da tanımlanmıştır. Hashimoto tiroidit'inde tiroid dokusunda, HLA (insan lenfositik antijen) aracılı genlerle aktive olan anormal T-lenfositleri nedeniyle genetik immünoregülasyon bozukluğu olaylanır. Buna bağlı olarak hastalığın bezin hasara uğramasıyla ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Hastaların dolaşımında primer olarak tiroid peroksidaza (TPO) karşı ve daha ender olarak da tiroglobuline karşı oluşmuş yüksek oranda antikor bulunur. Hastalık sürecinde ötiroidik yada hipertiroidik evreler olabilmekle birlikte klinik tablonun yerleşmesiyle birlikte yıkıma uğrayan tiroid bezi, sonunda işlevini yitirmekte ve hastalar sıklıkla hipotiroidik olarak kalmaktadır. Hashimoto tiroiditi hipotiroidinin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Hastalığın gebelikteki etkileri annede hipotiroidinin klinik bulguları ve yetersiz maternal tiroid hormonuna koşut fötustaki gelişim bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gebelik öncesi hipotiroidi fertilizasyon olasılığını azaltır. Gebelikte ise

şiddetli hipotiroidi annede anemi, miyopati, konjestif kalp yetmezliği, preeklampsi, ablasyo plasenta, düşük doğum ağırlıklı bebek ve doğum sonu kanamalara neden olur.^{8,10} Fötusda spontan abortus riski artarken, terme ulaşan bebeklerde de bilişsel yetilerde düşüş, nörofizyolojik ve psikomotor gelişimde gerilik, konuşma ve işitmede yetersizlik daha sıklıkla gözlenmektedir.^{3,35,64,69}

Literatürde tiroid hormonlarının fizyolojisinde etkin rolü olan plasentanın yapısının Hashimoto tiroidit’li gebelerde incelendiği yayınlar sınırlıdır. Biz çalışmamızda bu hastalığın fötus üzerine etkisini ve bu etkiyi yaratan faktörleri açıklığa kavuşturmada katkı sağlayabileceği düşüncesi ile Hashimoto tiroidit’li gebe plasentalarını immunohistokimyasal ve ince yapı düzeyinde incelemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

A- PLASENTA

1. PLASENTA’NIN GELİŞİMİ ve YAPISI

Plasenta embriyo ve fötusun anne uterus’una tutunması, canlılığının ve gelişiminin sürdürülmesinde eşsiz bir işlev ve yapı sergiler. Plasenta embriyonun beslenmesi, solunumu, boşaltımı ile gelişimde gerekli hormonları salgılama gibi çok yönlü işlevleri yerine getirir. Plasentanın oluşumu fötusun ekstraembriyonik dokuları ile anne endometrial dokuları arasındaki karmaşık etkileşim sonucu olur.¹⁰⁴

Villus Yapısının Oluşumu

Fertilizasyon ve İmplantasyon

Fertilizasyon spermiyumun ovumu döllemesi ile gerçekleşir ve yeni oluşan tek hücreli canlı zigot’tur. Fertilizasyondan yaklaşık 36 saat sonra zigot ilk mitoz bölünmesini gerçekleştirir ve iki hücreli hale gelir. Yeni oluşan hücreler blastomer olarak adlandırılır. Erken Gebelik Faktörü (EPF) denilen ve trofoblastlarca salgılanan baskılayıcı bir protein fertilizasyondan 24 - 38 saat sonra anne serumunda ortaya çıkar. Bu molekülün saptanması gebeliğin erken haftalarında gebelik testlerinin temelini oluşturur.^{31,87,98}

Fertilizasyondan sonra yaklaşık 3. günde zigot morula olarak adlandırılan 12-16 blastomerden oluşan dut benzeri bir hücre kümesi halini alır. Morulayı oluşturan blastomerler

hücre yüzey adezyon moleküllerinin yardımıyla sıkıca bir araya gelerek bir hücre topu oluştururlar. Bu evre sıkışma yada kompaksiyon evresi olarak adlandırılır. Kompaksiyonla birlikte morulayı oluşturan blastomerler iki hücre kümesine ayrılırlar. Merkezde yerleşik olanlar iç hücre kitlesi (embriyoblast) olarak adlandırılır ve bu hücreler ileride embriyoyu oluştururlar. Bunu dıştan çevreleyen dış hücre kitlesinden (trofoblast) ise fetal zarlar ve plasenta gelişir. Son çalışmalar bu iki hücre grubunu oluşturan blastomerlerin yerleşiminin sabit olmadığını karşılıklı olarak birbirlerinin yerini alabildiklerini göstermiştir.⁹⁴

4. günde uterus salgıları blastomerlerin arasına sızmaya başlar. Blastomerlerin ortasında içi sıvı dolu bir boşluk oluşur. Böylece blastosist şekillenir. Embriyoblast ve trofoblast kolaylıkla ayırılabilir hale gelirler. Fertilizasyondan sonra 4 - 4.5 günlük bir blastosistte ortalama 58 -107 hücre bulunur. 107 hücrelik bir blastosistte 99 hücrenin trofoblast'a, 8 hücrenin embriyoblast'a ait olduğu saptanmıştır.

1,5-2 gün kadar uterus boşluğu içinde serbestçe dolaşan blastosist'in zona pellüsidası 5,5 - 6. günde dejenerasyon olarak ortadan kalkar. Blastosist biraz daha büyür ve embriyoblast kutbundan endometriyum'a gömülmeye başlar. Bu olaya implantasyon denir. İmplantasyon blastosist'in uterus yüzey epiteline tutunumu, bazal laminayı geçişi ve sonunda uterus stromasına tutunması ile olaylanır.⁷⁹ Tutunmada uterus epitel hücrelerinin apikal yüzeyindeki pinopod denilen sitoplazmik çıkıntılar işlev görür. Ayrıca trofoektoderm yüzeyindeki epidermal büyüme faktörü reseptörü EGF-R ve heparansülfat proteoglikan (perlekan) ile uterus epitel hücrelerindeki çözünebilir, EGF-R ye bağlanan, membran bağlı transforme edici büyüme faktörü - α (TGF- α) ailesinden 'heparin bağlı epitelyal büyüme faktörü benzeri faktör'ün (HB-EGF) rolü belirlenmiştir.

İnsan blastosistinin 6 – 7. günde uterusu implante olduğu gösterilmiştir. İmplantasyon menstrüel döngünün 20-24 günleri arasına denk gelir. Bu dönem ‘implantasyon penceresi’ olarak adlandırılır. Bu evre dışında uterus yüzey epiteli çok sayıdaki desmozomları ve kalın glikokaliks katmanı ile implantasyonu engelleyici bir çevre içermektedir. İmplantasyon penceresi evresi dışında uterus epiteli glikokaliksi MUC1 denilen bir transmembran glikoprotein içerir ve bu molekülün hücre dışı parçası blastosistin uterus’a tutulumunu engellemektedir.^{31,79,87,98}

İmplantasyonda uterus epiteli ve trofoblastlardan salınan integrinler, ekstraselüler matriks proteinleri, fibronektin, laminin, selektin ve trophonin gibi adezyon molekülleri rol alır. Laminin, integrin reseptörleri için tutundurucu olarak rol oynarken, fibronektin göçü uyarmaktadır. Epitel hücreleri arasındaki desmozomlar implantasyon sırasında sayıca hızla azalır. Blastosist bu evrede uterus bezlerinin salgılarıyla beslenmektedir.^{31,19,87,98}

İmplantasyon embriyoblastı çevreleyen trofoblastların endometriyum’a doğru çoğalıp gömülmesiyle ilerler. Normal gebelik denetimli doku invazyonunun iyi bir örneğidir. Trofoblastlar desiduaya doku yıkımı yada reddi olmadan penetre olurlar.^{1,14,62}

Başarılı bir plasentasyon için vaskülogenez, anjiyogenez ve trofoblast işlevlerinin uyumluluğu ve yüksek düzeyde etkileşimi koşuldur.

Desidualizasyon

İmplantasyon için hazırlanan uterusda desidualizasyon olaylanır. İmplantasyon bölgesi çevresinde bağ dokusunun stromal hücreleri glikojen ve lipid kapsamlarını arttırırlar. Hücreler poligonal bir görünüm alarak desidual hücreleri oluştururlar. Çekirdek ökromatik, sıklıkla ortada yerleşik ve çekirdekçik belirgindir. Sitoplazma eozinofilik boyanır. İçeriğinde bol mitokondriyon, ara filaman, bol miktarda glikojen ve lipid vakuelleri gözlenir. İnsanda desidualizasyon diğer türlerden farklı olarak, blastosistin davranışından bağımsızdır. Menstruasyonun geç sekretuar evresinde olaylanır. Desidualizasyon progesteron ve cAMP yi arttıran faktörlerle olaylanır, uyarılır. Desidualizasyon gebelik boyunca sürerek trofoblast invazyonu ve plasentanın şekillenmesini düzenler. Bu düzenlemeyi metalloproteinazlar, sitokinler, yüzey integrinleri ve major histocompatibility kompleks (MHC) moleküllerinin ekspresyonlarını düzenleyerek gerçekleştirir.⁴⁵ Trofoblastlar da desidual stromal hücrelerin gen ekspresyonlarını düzenleyen parakrin sinyaller oluştururlar. Böylece stromal hücreler yuvarlaklaşır ve ince yapı düzeyinde miyofibroblast ve epitelyal hücelere benzerler. Yine desidual hücreler, aralarında prolaktin, relaksin, renin, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein -1 (IGFBP-1), ve laminin, fibronektin gibi hücre dışı madde (HDM) proteinlerinin de bulunduğu bir grup faktörü salgılar. İn vitro çalışmalar tüm bu olayların steroid reseptör ekspresyonu ve sentezinin değişimi, HDM ve hücre iskeletinin yeniden yapılanması, enzimler, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımının düzenlenmesi, apoptozis düzenleyicileri ve özel transkripsiyon faktörlerinin uyarılması ile ilgili olduğunu göstermektedir. Spiral arterlerin genişlemesi endometriyum'a özgü yeni bir damar oluşumu ile olaylanır. Endotel ve düz kas hücrelerinin damarların yapısını koruyarak proliferasyona uğradığı gözlenir.^{38,39,40,58,79}

Uterus duvarında, B lenfositler, makrofajlar, uterusun doğal öldürücü hücreleri (uNK) gibi pek çok lökosit tipi bulunmaktadır. Uterus doğal öldürücü hücreleri fenotip ve işlev olarak dolaşımdaki doğal öldürücü hücrelerden farklıdır. Sitotoksik erkleri yoktur. Desiduaya göç ve yerleşimi sağlayan integrinler salgırlar. Bu bulgular desidulizasyonda uNK'lerin rolü olabileceğini göstermektedir. uNK'lerin gebeliğin ikinci yarısında azalmaları ve doğumdan sonra kaybolmaları esas rollerinin erken gebelikte implantasyon ve desidua trofoblast etkileşimi sırasında olduğunu düşündürmektedir. Anne hormonal denetim fonksiyonlarını güçlendirirler. uNK sayısı progesteron ile artarken glukokortikoidlerle azalır. Lökositlerden salınan interlökin-2 embriyonun maternal doku reddini önlemede görev almaktadır.^{1,61,89}

Trofoblastların Farklanması

Embriyoblastı çevreleyen trofoblastlar gelişimin 7,5 – 8. gününde 2 hücre grubuna ayrılırlar. Bunlar;

- a) Tek çekirdekli hücrelerden oluşan ve sitotrofoblast denilen bir iç tabaka ile
- b) Hücre sınırları belirgin olmayan çok çekirdekli hücrelerden oluşmuş sinsityotrofoblast adı verilen bir dış tabakadır.

Sitotrofoblast katmanında mitoz bölünme ile çoğalan hücreler dış kata göç ederler ve burada birbirleriyle kaynaşp, hücre zarlarını yitirerek sinsityotrofoblastlara dönüşürler. Ekstraembriyonik mezenşimin gelişip sitotrofoblastların alt yüzünü kaplamasıyla mezenşim, sito- ve sinsityotrofoblastlardan primer koryonik plak şekillenir.

Gelişimin 9. gününde embriyoblast kutbunda hızla gelişim gösteren

sinsityotrofoblastlar içinde beliren vakuoller birleşerek geniş laküner boşlukları oluşturur. Bu evre laküner evre olarak da adlandırılır. İlerleyen gelişim evrelerinde laküner boşluklar intervillöz aralığa dönüşecektir.

Gelişimin 11 ve 12. günlerinde; sinsityotrofoblastlar arasındaki lakünalar genişlemeyi sürdürürler. Sitotrofoblastlar desiduaya doğru uzanıp birbirleriyle birleşerek embriyoyu en dıştan saran sitotrofoblastik dokuyu oluştururlar. Bu yapı 'dış sitotrofoblastik tabaka yada kabuk' olarak adlandırılır ve koryon kesesini maternal endometriyum'a sıkıca bağlar. Koryon plağından desidual plağa kadar uzanan villuslara ana, kök, stem villus veya bağlayıcı (anchoring) villus denir. Kök villuslardan yanlara doğru dallanan villuslar ise serbest (terminal) villuslardır. Anne ile fötüs arasında madde alışverişi serbest villuslar aracılığı ile olur.

Sinsityotrofoblastlar stromanın derinliklerine doğru ilerlerler, proteolitik enzimleri ile anneye ait kapiller damarların endotelini aşındırırlar. İçi kanla dolu olan geniş lümenli bu damarlara sinuzoid denir. Daha sonra lakünalar sinuzoidlerle birleşir ve anne kanı laküner sistem içine dolar. Böylece maternal kan trofoblastik sistem içinden geçmeye başlar ve ilk uteroplasental dolaşım olaylanır.^{19,31,39,87,98}

Sitotrofoblastların (Langhans hücreleri) histolojik yapısı

Sitotrofoblastlar (ST) ince yapı düzeyinde farklılaşmamış kök hücreler olarak izlenirler. Sitoplazmalarında granülsüz endoplazmik retikulum (ER), iyi gelişmiş Golgi kompleksi, az mitokondriyonlar, ve bol poliribozomlar izlenir. Çekirdek büyük ve ökromatiktir.

Sitotrofoblastlar sinsityotrofoblastlara desmozomlarla bağlıdır. Ancak bazı bölgelerde iki kat arasında hücrelerarası aralığın genişlediği gözlemlenebilir. Bu alanların işlevi tam açıklığa kavuşmamıştır. Sitotrofoblastlar, altlarındaki villus bağ dokusundan kalın bir bazal membranla ayrılırlar.^{19,31,39,87,96,98,114}

Sinsityotrofoblastların histolojik yapısı

Hücrelerin intervillöz aralığa bakan yüzlerinde yüzey emilim alanını arttırmaya yönelik çok sayıda düzensiz mikrovillus gözlenir. Mikrovillusları örten hücre zarı, madde emilimde kullanılan bazı enzimler ile çok sayıda hormon ve büyüme faktörü için reseptörler içerir. Sinsityotrofoblast (SnT) katmanının bazı alanlarında granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarının bulunduğu gözlenir ancak tüm tabakada düz ER sisternaları yaygındır. Bu steroid hormon sentezinin yoğunluğunu yansıtır.^{19,31,39,87,96,98,114}

Koryonik Villus Oluşumu; Trofoblastların İleri Gelişimi

İmpantasyonun erken evrelerinde trofoblastik doku yapısal bir değişim göstermez. Bu evre 'previllöz embriyo' olarak da adlandırılır. Trofoblasttaki villöz yapılar gelişmenin 13. günü ortaya çıkar. İlk olarak primer koryon villusları biçimlenir. Sitotrofoblast hücreleri yerel olarak çoğalırlar ve sinsityotrofoblast içine doğru uzanan kolonlar yaparlar. Böylece içte sito- ve dışta sinsityotrofoblastlardan oluşan primer villuslar şekillenir. Bu arada ekstraembriyonik kölom genişleyip koryon boşluğuna dönüşür. Bundan böyle, sitotrofoblast'ın iç yüzünü döşeyen ekstraembriyonik mezoderm koryon plağı adını alır. Ekstraembriyonik mezodermin koryon boşluğunu katettiği tek bölge bağlantı sapıdır. Bağlantı sapı embriyonik diski

sitotrofoblast'a bağlar. Bağlantı sapı, içinde kan damarlarının oluşmasıyla gelişerek göbek kordonunu biçimlendirir.

Primer villusların oluşumundan sonra 3. haftada genişleyen villusların içi ekstraembriyonik mezodermden türeyen hücrelerle dolar ve oluşan yapı sekonder villus olarak adlandırılır. Sekonder villusta ortada yerleşmiş mezodermal öz içten dışa doğru sito- ve sinsityotrofoblastla çevrilidir. Üçüncü haftanın sonuna doğru mezodermal hücrelerden kan damarları ve kan hücreleri şekillenerek villöz kapiller sistemi oluştururlar. Oluşan yeni villuslara tersiyer koryon villusları yada kalıcı, olgun plasental villuslar denir.

Olgun koryonik villuslar ortada fetal arteriyol ve kapillerleri içeren bir mezoderm, onu dıştan çevreleyen sitotrofoblast ve en dışta sinsityotrofoblast'tan oluşmuştur.

Tersiyer villusların ortasındaki kapiller sistem kısa sürede koryon plağı ve beden sapı mezoderminden gelişen kapillerler ile ilişki kurar ve ekstraembriyonik vasküler sistem gelişmiş olur. Bu damarların intraembriyonik dolaşım sistemi ile birleşmesiyle plasenta ve embriyo dolaşimleri birbirleriyle birleşmiş olur. Böylece gelişimin 4. haftasında kalp atmaya başladığında villöz sistem embriyonun gereksinimi olan besin maddelerini ve oksijeni sağlamaya hazırdır.

Plasental viluslar oluşmaya başladığında trofoblast ve altındaki ekstraembriyonik mezenşimin karşılıklı yüzlerinde homeobox genleri Msn-2 ve Dlx-4 ifade edilir. Bu transkripsiyon molekülleri embriyolojik gelişim sürecinde epitel ile mezenşimin etkileştiği bölgelerde sıklıkla bulunmaktadır.

Gelişimin bu evresinde çeşitli embriyonik ve maternal dokular arası ilişkilerin iyi anlaşılması gerekir. Embriyo koryonik kaviteye umbilikal kordon yada vücut sapı ile asılıdır. Koryon boşluğu koryon plağı ile çevrilidir. Koryonik villuslar koryonik plaktan dışarı uzanır ve plağı çepeçevre sararlar. Villuslar ve koryon plağı dış katmanı anne kanı ile yıkanır ve bu alanda madde alışverişi yapılır. Intervillöz alandaki anne kanı koryondan köken alan yapılarla fetal kandan ayrıldığından insan plasentası hemokoryal tiptedir.

2. ayın başında embriyo düzenli gelişmiş ve yerleşmiş tersiyer villuslarla çevrenmiştir. Koryon plağından köken alan villuslar, periferde sitotroblastik kabuk aracılığıyla desiduaya tutunurlar.

Gebeliğin ilerlemesiyle koryonik plağın yüzeyinde ve içerisinde pek çok alanda dejenerasyonla fibrinoid doku oluşur. Gebelik boyunca giderek kalınlaşan bu fibrin depolanmaları Langhans fibrinoidi olarak adlandırılır.. Normal bir süreç olan fibrinoid katmanın sitotroblast kökenli hücrelerin ürünleri, bu hücrelerin dejenerasyonu ve intervillöz aralıktaki kanını koagülasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.

Sinsityotroblastların çekirdeklerinin sıkıca bir araya gelmesi, çekirdekler arası sitoplazmanın kaybolarak çekirdek kümesinin dışta ince bir sitoplazma ile çevrenmesiyle ‘sinsityal düğümler’ şekillenir.

Koryonik villus yapısı çok karmaşık olmasına karşın temel yapısı bir ağaca benzetilebilir. Bağlayıcı villuslar ağacın gövdesine benzer; sitotroblastik hücre kolunu aracılığıyla dış sitotroblastik kabuğa tutunur. Serbest villusların kök villuslara bağlı

olmayan uçları dış sitotrofoblastik kabuk ve koryon plağı arasını dolduran anne kanı içinde serbestçe yüzer. Tüm villusların dış yüzü, dış sitotrofoblastik kabuk ve koryon plağı, anne kanı ile değinmedeki tüm yüzeyler kesintisiz şekilde sinsityotrofoblast katmanı ile örtülüdür.

7,19,31,39,87,98,114

Trofoblastların İleri Farklanmaları ve Farklanmanın Moleküler Temeli

İmplantasyonun başlamasıyla birlikte dış hücre kitlesini oluşturan trofoblastlar, plasentanın işlevsel ve histolojik yapısını oluşturmak üzere hızla çoğalmaya ve farklanmaya başlarlar. Plasentanın gelişimi vaskülogenezis, anjiyogenezis ve trofoblast işlevlerinin büyük bir uyum içinde düzenlenmelerini gerektirir. Placenta biçimlenmesini çok sayıda heterojenik faktör, otokrin ve parakrin etkiler göstererek denetlenmektedir.⁷⁹

Primer, sekonder ve tersiyer koryon villuslarının biçimlenmesinin ardından plasentada farklı işlevlerde rol alan villus hücreleri ve yapıları şekillenmeye başlar. İnsan plasentasında işlevsel birim villuslardır. Villuslar esas olarak uterus duvarına sıkıca tutunmuşlardır yada intervillöz aralıkta serbestçe yüzerler. Gebelik süresince villuslar artan sayıda dallanmalarla gelişip genişlerler. Sitotrofoblastlar şekillenmekte olan tüm placenta yapıları için kök hücreler olarak görev alırlar.¹⁰⁵

Başlangıçta blastosisti çepeçevre kuşatan sitotrofoblastlar sinsityotrofoblastlara farklanırken, implantasyonun tamamlanıp plasentanın uterus duvarına sıkıca tutunması ve anne bebek arasındaki alışverişin ivedilikle kurulması için farklı trofoblast hücre tipleri ve villus yapıları şekillenir. Kök hücre işlevi gören sitotrofoblastların farklanması ile iki esas

yapı ortaya çıkar.^{1,7,15,23,43,105}

1. Villöz trofoblastlar (VT): Plasenta villus ağacının gaz ve madde alışverişinin yapıldığı bölümüdür. Villöz trofoblastlar, sitotrofoblastların füzyona uğramasıyla oluşan sinsityotrofoblastlardır. Bazı yazarlar bunları villöz trofoblastlar olarak adlandırırlar. SnT'lar endokrin olarak hPL ve hCG gibi hormonların sentezinde rol alırlar. Fötomaternal dolaşımında madde alışverişi ve endotelial işlevleri de bulunur. SnT'lar hPL pozitif boyanırlar.
2. Ekstravillöz trofoblastlar (EVT): Göç ile anne desiduasını invaze eder, endometriyum – miyometriyum sınırını geçerek miyometriyumun yüzeysel 1/3 kısmına tutunmayı sağlarlar. Kök yada tutundurucu villusları oluştururlar.

Yaklaşık 14.günde sitotrofoblast hücreleri ekstravillöz trofoblast yapımı için sinsityotrofoblast yapımını yavaşlatır. EVT'lar trofoblastik kolonu oluşturmak için trofoblastik kabuğun lateralinden desiduya doğru uzanarak miyometriyumun derin katmanlarına ulaşır. Bu hareketli ve invaziv hücreler uterus damarlarının yeniden yapılanmasına da katılırlar.^{7,76}

Enzimatik yöntemlerle plasentadan izole edilen VT'ların hücre kültürlerindeki incelemelerinde $\alpha 6$ ve $\beta 4$ integrin eksprese ettikleri, plastik zemine tutundukları, SnT'ları oluşturacak şekilde kaynaştıkları gösterilmiştir. EVT kültürlerinde ise $\alpha 5$ integrin ekspresyonu olur. Bu hücrelerin yüzeye tutunmak için bir matrikse gereksinim duydukları birbirleri ile kaynaşmadıkları, ancak matrikste ilerleyip, invaze oldukları belirlenmiştir.¹⁰⁵

Villöz ve ektravillöz trofoblastlar yapısal ve işlevsel olarak farklıdırlar. Her iki grup hücre de epitelyal özelliklerini yansıtacak şekilde sitokeratin pozitif boyanırlar. EVT'lar farklı olarak HLA-G antijeni içerir. VT'lar epidermal büyüme faktörlerini EVT'lara kaşın daha yoğun sentezlerler. Endometriumda EVT alt tipi endovasküler EVT'lar spiral arteleri invaze ederler. Bu hücreler vimentin pozitif boyanan endotel hücrelerin aksine sitokeratin pozitifler ve NCAM eksprese ederler. Villöz ve ektravillöz sitotrofoblastlar farklı mikro çevreler içindedirler, buna koşut olarak da değişik hücre dışı madde proteinleri ile çevrelenirler.¹⁵

Sitotrofoblast Farklanmasını Düzenleyen Faktörler.

Transkripsiyon faktörleri, genler, hormonlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve O₂ düzeyi sitotrofoblastların farklanmasını etkileyen esas etmenlerdir. Glial hücre missing faktör 1 (GCM1) , AP-2 ve Sp transkripsiyon faktörleri, sinsityal kaynaşmayı uyarırken, Hash- 2 CYP19/aromataz geninin transkripsiyonunu azaltarak kaynaşmayı baskırlar.⁸ Mash-2 ve Id-2 sitotrofoblastların çoğalmasını sağlar. Hücre farklanmaya gidecekse bu faktörlerin ekspresyonlarında düşüş gözlenir. Bu transkripsiyon faktörleri O₂ ve cAMP (siklik adenzin monofosfat) düzeyinden etkilenirler.^{53,54,94}

İlk 10 gebelik haftasında implantasyon, plasenta oluşumu ve embriyo gelişimi göreceli olarak düşük O₂ basıncında gerçekleşir. İkinci trimestere göre villusları döşeyen trofoblast katmanı ilk trimesterden iki kat daha kalındır. Fötoplasental dolaşım 9. haftada plasentanın dış kenarlarında başlar ve 12. haftada plasentanın tümüne yayılır. Düşük O₂ basıncı ST çoğalmasını uyarırken SnT ve EVT farklanmasını baskırlar. Oksijen, gen ekspresyonunu

etkileyerek işlev göstermektedir. Örneğin; ST çoğalmasını sağlayan hipoksi uyaran faktör (HIF-1) ile Hash-2 arttırılarak farklanma baskılanır. TGF- β 3'de erken dönemde trofoblastların invaziv fenotip kazanmalarını engelleyerek farklanmalarını baskılar.^{79,94}

Vasküler endotelial büyüme faktörü'nün (VEGF) desidual hücreler, ST ve EVT'larda ekspresyonları gösterilmiştir. VEGF, ST'ların SnT ve EVT'a farklanmasını uyarmaktadır.^{36,79}

Wingless (Wnt) sinyali artışı ve endojen sodyum pompası baskılayıcısı marinobufagenin'in invaziv fenotip kazanılmasında rolleri olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır.^{67,91}

ST farklanmasındaki sapmalar preeklampsi gibi gebelik patolojileri ile sonuçlanır. Preeklampside sürekli hipoksi HIF-1 ve TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) artışı ile sinsitin ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu durum sinsitalizasyonun azalışı ve trofoblastlarda apoptozisin artışı ile sonuçlanır.⁷⁹

Villöz Trofoblastlar : Sinsityotrofoblastlar

Anne ve fötüs arasındaki madde alışverişi ve hormon senteziyle yükümlüdürler. Glial hücre missing faktör 1 (GCM1), AP-2 ve Sp transkripsiyon molekülleri ile sinsityal kaynaşmayı uyarır. Hash-2 bu süreci CYP19/aromataz gen transkripsiyonunu azaltarak baskılar.⁸ c-AMP trofoblast farklanması için gereklidir ve sinsityotrofoblastların şekillenmesine etki eder. AP-2 ve Sp sinsitin geninin ekspresyonu ile düzenlenir ve sito ve

sinsityotrofoblastların ara yüzlerinde bulunan yüksek füzogenik membran proteinidir (highly fusogenic membrane protein). Sp ve AP-2 sinsityotrofoblastların oluşumunu artırır. VEGF hem sinsityotrofoblastları hem de endovasküler EVT'ların sitotrofoblastlardan farkanmasını uyarılmaktadır.^{36,79}

Ekstra Villöz Trofoblastlar (EVT):

Olgun plasentanın oluşumu sırasında EVT'lar da iki hücre grubuna farkanırlar;^{7,21}

1. **İnterstisyel EVT:** miyometriyumun iç üçte birlik kısmına kadar göç ederler, desiduanın spiral arterlerine ulaşırlar ve iki yada üç çekirdekli dev hücrelere farkanırlar (çok çekirdekli dev hücreler).
2. **Endovasküler EVT:** spiral arterlerin apikal bölümlerinde gevşek plaklar oluştururlar. Spiral arterlerin duvarlarında endotelin yerini alırlar.

EVT farkanması ilk olarak sitotrofoblastların çok hızlı çoğalması ve anne uterus stromasına invazyonu ile başlar. İnvazyon Gcm1 transkripsiyon faktörü ile denetlenir. Sitotrofoblastik kök hücreler çoğalma ve farkanma ile uterus'a tutunmayı sağlayan dış sitotrofoblastik kabuğu oluştururlar. Sitotrofoblast'tan göç eden EVT'a dönüşüm, birinci trimesterde villus ile desidua hücre dışı maddesinin etkileşimi ile düzenlenir. HDM'ye değinme ile HDM ST'ların çoğalma ve farkanmasını uyarır. Plasenta'nın HDM'ye tutunumunda integrin – fibronektin etkileşimi de etkindir. İntegrin invaziv sitotrofoblastlarca eksprese edilir. ST'lar bir kere invaziv erk kazanınca epitel tipi adezyon moleküllerinin yerini endotel tipi olanlar alır. Endotelial fenotip kazanan endovasküler EVT'lar uterus damarlanmasında normal endotel ve düz kasların yerini alır ve arterlerin yeniden

yapılanmasına katılır.^{1,24,105}

EVT'lar göçe başlayınca lipit ve glikojen içerikleri azalır. HGF (hepatosit büyüme faktörü), VEGF ve PlGF hareketlerini uyarır. İntegrinlerin ekspresyonu, hücre adezyon molekülleri, metalloproteinazlar, göçte immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir.^{1,20,24,68,105}

Gelişim ve Farklanmada Proliferasyon ve Apoptosis

Trofoblastların çoğalma ve genişlemeleri tümör baskılayıcı genler ile denetlenir. Araştırmacılar birinci trimesterde desiduaı işgal eden trofoblastlarda tümör baskılayıcı genleri tanımlamışlardır. Ekstravillöz trofoblastların yayılım ve genişlemelerinde onkojenler ve anti-apoptotik proteinler rol alırken, invazyonlarını protoonkojenler ile tümör baskılayıcı genler sınırlandırır.⁹²

İlk trimesterde desidual dokudaki EVT'larda apoptosis gösterilmiştir. İleri farklanmış ve invaze olan çok çekirdekli trofoblastlarda yüksek oranda apoptozis belirten genler bir arada eksprese edilirler. Fas ile yapılan çalışmalar trofoblast invazyonunun sınırlandırılmasında apoptozisin rolünü göstermiştir. Fas ligand, membran bağlı bir proteindir ve Fas ile etkileşimi sonrasında apoptozisi uyarır. Fas ligand insan trofoblastlarında ve ST hücre kültürlerinde gösterilmiştir.¹¹⁰

Ekstravillöz Trofoblastların İşlevleri;

Plasentanın uterus'a başarılı bir şekilde tutunmasının gerçekleşmesi için EVT'lar

çeşitli görevleri yerine getirirler. Bunlar spiral arterlerin şekillenmesi, hipoksiye uyum, çoğalma, farklanma, hareket, hücre dışı maddeye tutunma ve hücre dışı maddenin sindirilmesi, anne bağışıklık sistemi ile karşılıklı etkileşim ve apoptozisle ölümdür.¹

Hücre Dışı Maddeye Tutunum ve Sindirimi

Trofoblastlar hücre dışı maddede (HDM) göç ederken matriks metalloproteinazlar salgırlar (MMPs). Bu enzim jelatinazlardandır ve konak HDM'sini sindirir. Gebelikte endometriyum bazal membranı ve HDM'de MMPs azalır. MMP'lar endometriyum kaynaklı IL-1, IL-6, leptin ve TNF α 'yı uyarır. IL-6 trofoblastik jelatinazların endometrial bir düzenleyicisidir. GCMA plasentaya özgü bir transkripsiyon faktörüdür ve plaseenta gelişimi için gereklidir.^{14,85,115}

Stromelin-3 bir diğer MMPs'dır. Villöz trofoblastlardan ve erken ve geç dönemde plasental yatak ve villuslardaki EVT'lardan salınır. Ekspresyonu gebeliğe koşut artar ve bu plasentasyon için koşul olduğunun kanıtı kabul edilebilir. Stromelin-3'ün gen mutasyonuna bağılı yetersiz salınımı yada yokluğunun trofoblastların yetersiz gelişimiyle sonuçlandığı bazı gebelerde gösterilmiştir.⁸⁰

Trofoblast invazyonunun bir diğer düzenleyicisi TGF - β 1 sitotrofoblastların proteolitik erkini baskılar. Trofoblastların çoğalma farklanma ve invazyonlarında etkin pek çok molekül olduğu öngörülmektedir.¹⁴

EVT ler HLA-G gibi HLA'lar taşırlar ve HLA-G anne tarafından fötusun reddini engeller. TGF- β 2 EVT'larda ve desiduada eksprese edilir ve fötomaternal yüzde büyüme

faktörü olarak görev alır.^{65,70}

Trofoblastların Gelişim ve Farklanmalarında Fibronektin

Fibronektin, C – ucuna yakın yerleşmiş disülfid bağı ile birbirine bağlı iki eş zincirden oluşan bir glikoproteindir. Hücre dışı maddenin yaygın bulunan temel yapışma bileşenidir. İntegrinler, kollajen, heparin ve fibrin için bağlanma bölgeleri içerir.⁵⁸

Pasentada farklı gelişim evrelerinde sitotrofoblastlarca sentezlenen tip IV kollajen, laminin ve fibronektin'in farklı tiplerinin varlığı araştırmalarda gösterilmiştir. Trofoblastların desidüaya tutunma ve ilerlemelerinde hücre dışı madde ile etkileşimleri önemli rol oynamaktadır.^{3,50,100}

Fibronektinin trofoblastik bazal laminanın yapısına katılımı bir yapı malzemesi olmaktan çok, trofoblastların bazal laminaya ve hücre dışı maddeye tutunması, kollajen ve proteoglikanların yapışmasının sağlanması şeklindedir.^{3,4,63,100,112,113}

Utreoplasental dolaşımın sağlanması:

Fötal dolaşım fötal vücut, umblikal ve plasental damarlar içinde olaylanan kapalı bir sistemdir. Maternal dolaşım ise açıktır. Spiral arterler, bir damar duvarıyla çevrili olmayan plasentadaki intervillöz aralıklar, daha sonra da spiral venler arasında olaylanır.

Uteroplasental dolaşım fötusa besin maddeleri ve oksijenin sağlanması için şarttır. Esas olarak uterus spiral arterlerinin aşındırılması, plasentanın yüzeyini örten SnT katmanının

düşük basınç altında anne kanı ile yıkanmasının sağlanmasıdır. Farklanmış invaziv sitotrofoblastik hücreler kök villusların dışına doğru göç ederek spiral arterleri aşındırırlar. Hücre dışı madde salgılayarak ve spiral arterlerin normal hücreli yapılarının yerini alarak bu arterlerin yeniden yapılanmasını sağlarlar. Sonuçta arterler genişler, kan normal dolaşımdan çok daha düşük basınç altındaki bu arterlerin açık uçlarına doğru akar.¹⁹

Fötal ve plasental damarların gelişiminde vaskulogenezis ve anjiyogenezis önem taşımaktadır. Damar oluşumu pluripotent kök hücrelerden gelişir. Vaskulogenezis fertilizasyondan sonra yaklaşık 21. günde başlar. Endotelial öncüller trofoblastik tabakanın altına doğru kordonlar halinde ilerler ve anjiyogenik hücre kordonları (ACC) olarak adlandırılır. Bu hücreler daha sonra çoğalır, farklılaşır ve damarları oluşturmak üzere göç eder, ilkel damar tüplerinin içinde lümen yapısı belirlemeye başlar.³¹

Dolaşımın başladığı ilk dönemlerde oksijen basıncı düşüktür ve embriyo bu duruma uyum sağlayacak embriyonik hemoglobin içerir. Düşük oksijen basıncı sitotrofoblastik hücre mitozunu uyarır. Bu durum embriyolojik gelişim sürecinde trofoblastların hızla büyümesini uyaran çevresel etkenlerden birisidir. 12. haftadan sonra uteroplazental dolaşımın iyice gelişmesi intervillöz alanı dolduran anne kanının çok sayıda eritrosit ve yüksek oksijen yoğunluğu içermesi ile fötal eritrositlerde oksijeni bağlamak için yüksek oksijen basıncına gereksinimi olan fötal hemoglobin yapımı başlar. Anne kanı spiral arterlerde villuslar arası boşluğa boşalır villusları yıkar ve sitotrofoblastik kabuğa penetre olmuş spiral venlerin açık uçlarından anne dolaşımına geri döner.

Spiral arter lümenlerinin sitotrofoblastik plaklarla kısmen kapatılması nedeniyle anne

kanı villuslar arası alana düşük basınçla girer. Bu düşük basınç koryon plağının tüm villuslarının taze oksijenli kanla yıkanmasına yetmektedir. Spiral arter kan akımını düzenleyen bir diğer yapı spiral arterlerin duvarındaki kasılabilir düz kas hücreleridir.¹⁹

Desidual plağı denen 80-100 adet spiral arter plasentaya maternal kan getirir. Miyadında bir plasenta da intervillöz gölcüklerde, dakikada ortalama 3-4 kez yenilenen 150 ml kadar kan bulunur.

Koryon villuslarının yüzey alanı 28. haftada 5 m² iken termde 11m² yi geçmektedir. (4 – 14 m²). Madde alışverişi tüm villuslarda değil yalnızca fetal damarların, yüzeyi örten sinsityal zar ile yakın ilişkide bulunduğu villuslarda olaylanır. Bu villusları kaplayan SnT'lerin apikal yüzlerindeki mikrovilluslar emilim alanını attırır. Anne ile fötüs dolaşımını birbirinden ayıran plasental bariyer yada membran gebeliğin başlangıcında şu bileşenlerden oluşur.

1. Fötal damarların endoteli
2. Endotel bazal laminası
3. Villus bağ dokusu
4. Sitotrofoblastların bazal laminası
5. Sitotrofoblastik tabaka
6. Sinsityotrofoblastik tabaka

4. aydan sonra madde alışveriş hızını arttırmak için fötal damarlar villus yüzeyine, sinsityotrofoblast tabakasına doğru yaklaşır. Sitotrofoblastik katman ortadan kalkmaya başlar ve beşinci ayda tamama yakını kaybolur. Plasenta bariyeri incelik. Olgun plasentada bu

bariyer;

- 1.Sinsityotrofoblastik tabaka
- 2.Bu tabakanın bazal laminası
- 3.Fötal kapillerlerin bazal laminası
- 4.Fötal kapiller endotelinden oluşmaktadır. ^{19,87,97,98}

Villusların Mezenşimal Bağ Dokusu

Villus mezenşimal bağ dokusu iki esas hücre tipi içerir; fibroblastlara farklılaşan mezenşimal hücreler tip I, III, V,VI kollajen ile başta glikozaminoglikan olmak üzere hücre dışı madde sentezi yaparlar ve fibromusküler bağ dokuyu şekillendirir.

Bir diğer hücre grubu Hofbauer hücreleri olarak da bilinen özellikle gebeliğin erken dönemlerinde baskın olan fagositik hücrelerdir. Gebeliğin 4. haftasından başlayarak gebelik süresince villus mezenşiminde bulunurlar. Mezenşim kökenlidirler. İşlevleri başlıca fagositoz olmakla birlikte stromanın sıvı dengesini düzenlemek, immünkompleks absorpsiyonu ve antijen sunumunu içerir. Çalışmalar VEGF'ün ve reseptörlerinin villöz makrofajlarca eksprese edildiğini göstermiştir. Bu bulgu Hofbauer hücrelerinin özellikle erken dönemde villusların anjiyogenezis ve vaskülogenezisindeki parakrin rolünü göstermektedir. Sprouty (spry) proteini villus dallanmasının düzenleyicisi ve büyüme faktör sinyali olarak işlev görmektedir. Spry ekspresyonu düşük oksijen basıncı, FGF-4 ve FGF-10 ile arttırılmaktadır. Tüm gebelik boyunca her üç trimesterde de Spry sentezlenir ve esas olarak eksprese eden hücreler villus makrofajlarıdır. Hofbauer hücrelerince Spry'nin ekspresyonu villusların

dallanmasında etkili olduklarını düşündürmektedir. Hofbauer hücreleri'nin kollajen üretimini dolaylı yoldan uyardıkları da bildirilmiştir.^{2,32,101}

Villus stromasındaki diğer hücreler, miyofibroblastlar, az sıklıkla da mast hücreleri, plazma hücre öncülleri ve lipit depoladığı düşünülen hücrelerdir.^{58,31}

Olgun Plasentanın Yapısı :

4. ayın başında plasenta fetal ve maternal olarak 2 parçadan oluşur;

1. Fetal parça, koryon frondozum tarafından oluşturulur. Koryon plağı ve bu alandaki koryonik villuslardan yapılıdır.
2. Maternal parça, desidua bazalisten oluşur.

Plasenta fetal taraftan koryon plağı, maternal taraftan ise desidua bazalisten oluşan desidual plak ile sınırlanmıştır. Fetal ve maternal parçalar arası intervillöz aralık fetal kökenli sinsityotroblastlarla döşelidir ve anne kanı ile doludur. Dallanan villuslar bu kan gölcükleri içine doğru büyürler.

4 ve 5. aylarda, desidua bazalisten gelişen desidual septa denilen bağ doku bölmeleri intervillöz boşlukların içinde koryonik plağa doğru uzanır. Bu bölmeler içten maternal doku özü, dıştan sinsityotroblast hücreleriyle örtülüdür. Bu bölmeler koryon plağına kadar uzanmazlar ve plasentayı kotiledon denilen bölmelere ayrılırlar. Olgun plasentada yaklaşık 35 adet kotiledon bulunur.

Desidual septaların koryon plağına değin uzanmaması nedeniyle, komşu kotiledonlar içindeki intervillöz boşluklar birbirleriyle ilişkisini sürdürür. Fötusun büyümesi ve uterus'un genişlemesiyle birlikte plasenta da büyür. Gebelik süresince plasenta uterus iç yüzeyinin ortalama %15-30'unu kaplar.

Plasentanın fötal yüzü koryon plağıyla örtülüdür. Bu yüzde koryonik arter ve venlerin göbek kordonuna uzandıkları görülür. Koryon içten amniyonla döşelidir. Göbek kordonu çoğunlukla plasenta üzerinde merkezi yada ekzantrik bir yapışma gösterir. Beden sapından farklı olan göbek kordonu gebeliğin sonuna yakın 1,5-2 cm kalınlığında, yaklaşık 50-60 cm uzunluğundadır. Dıştan amniyon zarı ile sarılmıştır. Wharton jeli olarak da adlandırılan müköz bağ doku içinde sıklıkla iki umblikal arter ve bir umblikal ven yerleşmiştir. Desidualının uterus içinde kalan kısmı doğumdan sonra kanamalarla atılır.^{19,31,33,87,98}

Miyadında (Full - Term) Plasenta

Terme erişmiş plasenta 15-20 cm çapında ortalama 3 cm kalınlığında, 500 – 600 gr ağırlığında ve disk biçimindedir (diskoid).

Terme yakın plasentada bir takım yapısal değişiklikler olaylanır. Bunlar ;

1. Villuslardaki fibröz doku artışı,
- 2 .Fötal kapillerlerin bazal membranlarında kalınlaşma,
- 3 .Villuslardaki küçük çaplı damarlarda tıkanma,
- 4 .Koryon plağı ve birleşme bölgesindeki villusların yüzeyinde fibrinoid birikimini kapsar.

Fazla miktarda fibrinoid birikimi çoğunlukla bir intervillöz gölcükte veya bazen tüm bir kotiledonda infarkta yol açabilir ve kotiledon beyazımsı renk alabilir. Oluşan yapısal değişikliklerle madde alışverişinde azalma olaylanır. Bu durumun doğumu başlatan etkenlerden biri olduğu öne sürülmektedir.^{19,31,33,87,98}

Koryon Frondozum ve Desidua Bazalis

Gelişimin ilk haftalarında koryon villusları koryon plağını çepeçevre kuşatmıştır. Gebelik ilerledikçe bu yapıda değişiklikler olaylanır. Embriyonik kutup üzerinde yerleşmiş olan villuslar ileri derecede büyüyüp gelişir ve koryon frondozum'u (pürtüklü koryon) oluştururlar. Koryon frondozum plasentanın fôtusa ait kısmını yapar. Madde alışverişi koryon frondozumda gerçekleşir. Embriyonik kutbun karşısında abembriyonik kutuptaki villuslar ise dejenere olup kaybolurlar. 3. ayda koryonun bu kısmı oldukça düzleşir, villuslar ortadan kalkar ve koryon leve (düz koryon) olarak adlandırılır.

Koryonun embriyonik ve abembriyonik kutuplardaki bu yapısal değişiklikler desidua katmanını da etkiler. Desiduanın koryon frondozuma komşu olan bölümü desidua bazalis ya da desidual plak olarak adlandırılır. Plasentanın anneye ait bölümünü oluşturan desidua bazalis sıkıca bir araya gelmiş lipit ve gikojenden zengin desidua hücrelerinden oluşur. Desidual plak koryon frondozum'a sıkıca tutunmuştur. Abembriyonik kısmın üzerindeki desidua, desidua kapsülaris olarak ve implantasyonun olmadığı karşı uterus duvarı desidua paryetalis olarak adlandırılır. Gebeliğin ilerlemesi ile koryon boşluğu büyür. Büyüyen koryon boşluğunun oluşturduğu basınca bağlı olarak desidua kapsülaris dejenere olup kaybolur. Sonuçta koryon leve karşı taraftaki uterus duvarı (desidua paryetalis) ile değinerek kaynaşır.

Böylece uterus lümeni kapanır. Diğer yandan amniyon boşluğu koryon boşluğundan daha hızlı büyür. Amnion ile koryon kaynaşarak amniokoryonik membranı oluştururlar. Böylece koryon boşluğu kaybolur.^{19,31,33,87,98}

2. PLASENTA'NIN GÖREVLERİ

Plasentanın işlevleri üç ana başlık altında toplanabilir;^{19,31,33,87,98}

1. Metabolizma
2. Madde taşınımı; maternal ve fetal dolaşım arasında besin maddeleri, metabolik artık ve gaz değişimini sağlamak.
3. Hormon salgılamak.

1. Metabolizma : Placenta özellikle erken gebelik sırasında embriyon ve fetus için besin ve enerji kaynağı olan glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler.

2. Madde alışverişi: Koryon villuslarının yüzey alanı 28. haftada 5 m² iken termde 11m² yi geçmektedir. Placenta yüzeyinin yaklaşık %5-10'luk kısmında placenta bariyeri sadece birkaç mikrondur. Bu alanlar foto- maternal alışverişin yapıldığı bölgelerdir. Fötusa besin maddeleri ve oksijen, anneye karbondioksit ve metabolik artıklar geçer.

Oksijen, karbon dioksit ve karbon monoksit gibi gazlar placenta bariyerini hızla basit difüzyonla geçerler. Doğuma yakın fetus anne kanından dakikada 20-30 ml oksijen alır. Placenta, karbonmonoksit ve pek çok inhalasyon anesteziğine de geçirgendir. Su koloid osmatik basınç farkı, elektrolitler iyon kanalları aracılığı ile plasentayı geçerler. Üre, kreatinin, bilirubin gibi atıklar kolaylıkla fötusdan anne dolaşımına ulaşır. Placenta glukoza

çok geçirgenken fruktoz ve diğer disakkaritlere geçirgenliği düşüktür. Amino asitler plasentayı reseptör aracılı geçerler. Serbest yağ asitlerinin taşınım yolağı tam açıklık kazanmamıştır. Özellikle suda eriyen vitaminler anne dolaşımından fötusa geçmektedir. Dışarıdan alınan yada annede aşırı artmış steroid hormonların fötusa ulaşması yeni doğanda anomalilerle kendini gösterebilmektedir. Protein hormonların geçişi tiroksin ve triiyodotironin dışında yetersizdir. Buna karşın gebeliğin geç dönemlerinde fötus tarafından yapılan insülin annedeki maternal diabeti hafifletebilmektedir. Anne tiroid hormonlarının fötusa geçiş hızı yavaştır. Maternal antikolar, sinsityotrofoblastlarca pinositozla alınıp fötal kapillerlere geçirilir. Fötusa bu yolla geçen IgG grubu gama globülinler difteri, çiçek, kabakulak gibi hastalıklara karşı pasif bir bağışıklık oluşturur. Yine maternal bir protein olan transferrin plasental membranı geçerek fötusa demir taşır. Plasental yüzeyde bu protein için özel reseptörler bulunmaktadır.

Plasenta bariyeri fötusu zararlı etkenlere karşı koruyan bir engel olarak kabul edilse de, kızamıkçık (rubella), çiçek, kızamık, su çiçeğı, poliyomiyelit, HIV, hepatit gibi bazı virüsler plasentayı kolayca geçerler. Bu virüslerin oluşturduğu enfeksiyonlar fötal hücre dejenerasyonuna ve konjenital malformasyonlara yol açabilirler.

İlaçlarda plasentayı kolaylıkla geçip embriyoda ciddi hasarlara neden olabilir. Ayrıca eroin, kokain gibi madde bağımlı annelerin çocuklarında fötal ilaç bağımlılığı gelişebilmektedir.

3. Hormon Sentez ve Salgılama: Plasentada hormon salgılanmasından esas olarak sinsityotrofoblastlar sorumludur.

Plasenta tarafından yapılan protein yapıda hormonlar şunlardır;

1. İnsan koryonik gonadotropin (hCG)
2. İnsan koryonik somatomammotropin veya insan plasental laktojen (hPL)
3. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF)
4. İnsan koryonik adrenokortikotropin (hCACTH)
5. İnsan koryonik tirotropin (hCT)
6. Relaksin
7. İnhibin ve aktivin
8. Prorenin

İlk salgılanmaya başlanan hormon sitotrofoblastlarca yapılan insan koryonik gonadotropin'dir (hCG). Korpus luteumun devamı ve östrojen ve progesteron salgılamasını sağlar. Anne idrarına geçen bu hormonun saptanması, erken dönemlerdeki gebelik testlerinin temelini oluşturur. hCG 8. gebelik haftasında en yüksek düzeyine ulaşır ve sonra düşmeye başlar.

Plasentadan salgılanan bir diğer protein hormon koryonik somatomammotropindir. Laktojenik ve büyümeyi arttırıcı etkisi ile koryonik büyüme hormonu olarak da isimlendirilmiştir. Sinsityotrofoblastlarca salınan hPL anti-insülin etki ile anne kan glukoz düzeyini ayarlar, protein yapımını arttırır, fôtusa amino asit kaynağı sağlar. Büyüme hormonuna benzer etkiye sahip bu hormon, fôtusun anne kanındaki glikozu kullanmasını sağlar. Büyüme, laktasyon, lipit ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler. Koryonik tirotropinin işlevi tam açıklığa kavuşmamıştır. TSH'nın 1/4000'i kadar etkindir. Sitotrofoblastlar hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormonuna (GnRH)benzer

bir hormon salgırlar. GnRH sinsityotrofoblastlara geçerek bu hücrelerin yüzeyindeki bazı opiyat peptitlerin reseptörlerini hCG salgılamaları için uyarır. Opiyat peptitler ve reseptörleri sinsityotrofoblastlardan koryonik somatomammotropinlerin salınımı için gereklidir. hCG'nin plasental steroidlerin sinsityotrofoblastlarca sentez ve salınımını düzenlediği düşünülmektedir.

Plasentanın sentezlediği steroid yapıda hormonlar ise;

1. Progesteron
2. strojenlerdir.

Plasenta tek başına progesteron salgılayabilirken östrojen salınımı için fötal adrenal bezle işbirliği yapması gerekmektedir. Östrojen ve progesteronun plazma düzeyi gebeliğin sonlarına doğru en yüksek düzeye ulaşır. Östrojen uteroplazental kan akımını, yeni damar oluşumunu ve progesteron sentezini arttırır. Yüksek düzeydeki östrojen uterus'un büyümesi ve meme bezlerinin gelişimini sağlar.

Korpus luteumdan salınan progesteron endometriyumu implantasyona hazırlar. 7. haftadan başlayarak plasenta progesteron yapımını üstlenir ve yaklaşık 10. haftadan sonra sentezin neredeyse tamamını gerçekleştirir. Korpus luteumun gerilediği gözlenir. Progesteron lenfosit çoğalma ve aktivitesi ile anne immün sistemini baskılayarak fötus ve plasentanın reddini engeller. Relaksin ile benzer etki göstererek tuba uterina ve uterus düz kaslarının kasılmasını engeller. Arteriollerini gevşeterek gebe kan basıncının düşmesine neden olur.

B. TİROİD BEZİ HORMONLARI, PLASENTA VE FÖTAL GELİŞİMDEKİ İŞLEVLERİ

1. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid embriyoda ilk gelişmeye başlayan endokrin bezdir. Gelişimin 24. gününde farinks tabanında tuberkulum impar ve kopula arasındaki foramen çekumda endodermal bir kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar. İki loblu bir divertikül halinde geçici bir yapı olan tiroglossal kanal boyunca aşağı doğru iner, hiyoid kemiğin ve larinks kanallarının önünden geçerek 7. haftanın başında trakea'nın önündeki son konumuna yerleşir. Çoğalan endodermal hücre kordonları tiroid folliküllerini oluşturur. Bezin kapsülü çevre mezenşim dokudan, parafolliküler hücreleri ise 5. yutak cebinde ultimobronkial cisimcikten köken almaktadır. Bezin ağız boşluğu ile bağlantısını sağlayan tiroglossal kanal körelerek kapanır.^{19,33,87,98}

Gebeliğin yaklaşık dokuzuncu haftasında endodermden köken alan hücreler follikül hücrelerine farklanır ve tiroitte foliküller biçimlenmeye başlar. Tiroit folliküllerinde iyod'un tutulmaya ve koloidin üretilmeye başlanmasının ardından on ikinci haftanın sonunda tiroid bezi hormon üretimine başlar. Onüçüncü haftadan başlayarak hipofiz ve serumda tiroit uyarıcı hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan sonra TSH ve tiroksin koşut olarak artmaya başlar ve tiroitteki iyot yoğunluğu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroit eksenini fonksiyonel olarak olgun hale gelir.¹⁷

TSH, triiodotironin ve tiroksin doğumdan sonraki birkaç hafta içinde erişkindeki normal düzeye ulaşır.^{59,74,21}

Bezin embriyonik gelişiminde etkin genler ve transkripsiyon faktörleri belirlenmiştir. Tiroid bezinin şekillenmeye başlamasından çok önce farinks tabanında bezin gelişeceği alanda gelişimin erken dönemlerinde etkili oldukları düşünülen, *Titf1/Nkx2-1*, *Foxe1*, *Pax8* ve *Hhex* ekspresyonu başlar. Bu dört faktör embriyoda başka dokularda da saptanmıştır, ancak bir arada eksprese edildikleri tek yer tiroid bezi primordiyumudur. Tiroid divertikulumu oluşup bez kalıcı yerine doğru göçe başladığında bu faktörlerin ekspresyonları durur ve bez tiroglossal kanalda olduğu sürece eksprese edilmezler. Bez kalıcı anatomik yerine ulaşınca yeniden eksprese edildikleri belirlenmiştir. Gelişimin geç dönemlerinde etkili genlerden *Tshr* insanda 14q31 kromozomda yerleşiktir. Kodladığı *Tshr* G-protein bağlı reseptör ailesindedir. TSH, reseptörün hücre dışı parçasına tutunur. TSH-*Tshr* kompleksinin tiroid follikül hücrelerinin farklılaşmasında rol aldıkları bildirilmektedir. *Hoxa3*, *Eya1*, *Fgfr2*, *Nkx2-3*, *Nkx2-5*, *Nkx2-6*, karaciğer çekirdek faktörü *Hnf-3 β* gelişimde etkili diğer faktörlerdir.²⁷

2. TİROİT BEZİ FİZYOLOJİSİ:

Trakea'nın önünde trakea kıkırdakları düzeyinde yerleşmiş olan tiroid bezi, esas işlevi vücut metabolik hızını düzenlemek olan iki hormon salgılar. Bu hormonlar tiroksin ve triiyodotironindir. Tiroid bezinden salgılanan bir diğer hormon kalsiyum metabolizmasını düzenleyen ve parafoliküler hücrelerce yapılan kalsitonindir. Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların %93 ü T4 ve %7 si T3 dür. Bu iki hormonun metabolik etkileri aynıdır, ancak T3'ün etkinliği T4'ün dört katıdır. T3'ün büyük çoğunluğu periferik dokularda 5' deiyodinaz enzimi ile T4'ün T3'e dönüşümünden oluşur.^{37,42}

Tiroid folliküllerinin içi kolloid denilen bir salgı maddesi ile doludur. Koloid'in esas bileşeni tiroid hormonlarını bağlayan glikoprotein yapıdaki tiroglobulindir. Tiroid hormonları kolloid içinde tiroglobuline bağlı olarak depo edilir. Tiroid bezi bu nedenle endokrin organlar içinde ürettiği hormonu depolayabilen tek bezdir.^{37,42}

Tiroid hormonlarının salgısının düzenlenmesi

Tiroid bezinin büyümesi ve işlevleri başlıca dört düzenek ile denetlenir;

- 1) Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini; hipotalamustan salgılanan TRH, ön hipofizden TSH sentezini ve salgılanmasını uyarır, uyarım sonucu açığa çıkan TSH'da tiroid bezinin büyümesini ve hormon salgılanmasını sağlar,
- 2) Hipofizer ve periferik deiyodinazlar, T4 ve T3 etkisini düzenlerler,
- 3) Tiroid bezi içindeki iyot miktarına koşut hormon sentezinin otoregülasyonu,
- 4) TSH reseptör antikoları ile tiroid bezinin uyarılması yada engellenmesi.^{37,42}

Tiroid hormonlarının yapımı

Tiroid hormonlarının yapımı için gereken iyot vücuda iyodürler halinde ağızdan alınır. İyodür'ün tiroid folliküler hücrelerine alınması bazal yüzdeki iyot pompası ile aktif olarak gerçekleşir. Bu yolla tiroid bezi dolaşımdakinin otuz katına kadar iyod'u depolayabilmektedir. Hormon oluşumunun ilk basamağı olan, iyodür iyonlarının okside iyod'a dönüşümü, tiroid peroksidaz enzimi ile follikül hücrelerinde gerçekleşir. İyodür'ün tiroglobulin ile bağlanması tiroglobulinin organifikasyonu olarak adlandırılır. Tiroglobulin molekülü içinde tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen tirozin aminoasitleri bulunmaktadır ve bu

birleşme iyodinaz enzimi ile hızlandırılır. Tirozin önce monoiyodotirozin'e sonra diiyodotirozin'e iyotlanır. İki molekül diiyodotirozinin birleşmesi ile tiroksin (T4), bir monoiyodotirozin ile bir diiyodotirozinin birleşimi ile de triiyodotironin (T3) oluşur. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı halde folliküller içinde depolanır.^{37,42}

Tiroksin ve triiyodotironin'in tiroid bezinden serbestleşmesi

Follikül hücreleri sitoplazmasının apikal yüzünde oluşan yalancı ayaklarla bir miktar kolloid sıvısı çevrenir ve pinositotik veziküller olarak hücre sitoplazmasına alınır. Lizozomlarla birleşen veziküller içindeki kolloidde bulunan tiroglobulin-hormon bileşkesi proteinazlar ile yıkılır. Tiroglobulinden tiroksin ve triiyodotironin serbestleşerek kan dolaşımına geçer.^{37,42}

Tiroid hormonlarının dokulara taşınması

Plazmaya verilen T3 ve T4 hedef dokulara başlıca tiroid bağlayıcı globulin (TBG) ve daha az olarak da tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumine bağlanarak taşınır. Bağlayıcı proteinler tiroid hormonlarının tiroid bezi dışında depolanmalarını ve gerekli durumlarda yavaş hızla hedef dokuya serbestleştirilmelerini sağlar. Tiroid hormonlarının % 1'lik bölümü plazmada serbest olarak taşınmaktadır ve metabolik olarak aktif olan kısmı oluştururlar. TBG miktarında artış özellikle total T4 artışı ile sonuçlanır. Ancak bağlı hormonların metabolik aktif olmamaları nedeniyle işlevlerinde artış gözlenmez. TBG'ni arttıran etkenlerin başında gebelik gibi östrojen artışına yol açan nedenler gelmektedir. Tiroid dışı hastalıklar ve glukokortikoid kullanımı TBG miktarını düşürmektedir.^{35,37,42}

Tiroid hormonlarının hedef hücelere alınması

T3 ve T4 taşıyıcı moleküllerinden yavaş bir hızla ayrılarak serbestleşir. Hedef hücreye genelde pasif difüzyon ile girer, ancak bazı taşıyıcı moleküller de tanımlanmaya başlamıştır. Tiroid hormonları hücreler içinde yine proteinlere bağlanarak hücre çekirdeğindeki reseptörlerine taşınır. Tiroid hormonu, özgün gen transkripsiyonunu oluşturmak için tiroid hormonu tepki elementi TRE olarak adlandırılan özgün DNA bölgesine bağlı bir tiroid hormon reseptörüne bağlanır.⁵⁴ Hücre içinde tiroksinin hemen tamamı reseptör öncesi iyodotironin deiyodinaz enzimi ile triiyodotironin'e dönüşür. Tiroid hormonlarının dokudaki aktif şekli T₃'dür. T4'ün, T3'e dönüşümünü gerçekleştiren iki tip 5'- deiyodinaz enzimi vardır. Tip I 5'- deiyodinaz enzimi karaciğer ve böbrekte aktiftir, aktivitesi hipotiroidi'de azalır ve propiltiyourasil ve glukokortikoidlerle baskılanır. Tip II 5'- deiyodinaz enzimi, santral sinir sistemi, hipofiz, kahverengi yağ dokusu ve plasentada aktiftir, hipotiroidi'de düzeyi artar ve propiltiyourasil'e dirençlidir. Üçüncü bir enzim tip III deiyodinaz, yada 5 - deiyodinaz olarak adlandırılır. T4'ü biyolojik olarak etkisiz şekli olan revers T3'e dönüştürür.^{5,37,42}

Tiroid hormonlarının metabolizması

T4'ün T3'e dönüşümü ve T3'ün metabolizması deiyodinaz enzimleri ile sağlanır. Hormondan ayrılıp serbestleşen iyot dolaşıma verilerek tiroid bezince tutulur ve yeniden kullanılır. Geride kalan T3 ve T4 glukronik asitle konjuge edilir, idrar ve safra ile vücuttan atılır. Bu süreçte tiroksinin %50'si geri emilime uğrar. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer.^{37,42}

Tiroid hormonlarının işlevleri

Çekirdekdeki reseptörlerine bağlanan tiroid hormonlarının genel etkisi çok sayıda genin transkripsiyonunu sağlamasıdır. Hemen tüm dokuların metabolik erklerini artırır. Proteinlerin sentez ve katabolizma hızları artar. Mitokondriyonların aktivite, sayı ve büyüklüklerinde artışa neden olurlar. Hücre zarlarında aktif iyon taşınımını artırır.

Büyüme üzerine etkileri çocuklarda belirgindir. Hipotiroidi olgularında büyüme hızı yavaştır. Hipertiroidide ise büyümede hızlanma olmakla birlikte epifiz plaklarının erken kapanması nedeniyle yetişkin boy kısa kalmaktadır. Fötal yaşam ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesinde etkin rolleri bulunmaktadır.

Tiroid hormonları birçok özgün vücut düzeneklerini etkiler.

1. Bazal metabolik hızı hemen tüm hücrelerde arttırmaları diğer birçok etkilerinin temelini oluşturur.

2. Karbonhidrat metabolizmasını her yönü ile uyarırlar. Glikoz'un hücreye alımı, glikoneojenez, sindirim sisteminden glikoz'un emilimi, insülin salgılanmasında artış saptanır.

3. Yağ metabolizmasını uyarırlar. Plazmada serbest yağ asitlerini arttırırken, kolesterol, fosfolipid ve trigliserid miktarını düşürürler.

4. Vücut ağırlığı tiroid hormonlarının miktarının artışı ile azalır tersi durumda vücut ağırlığı artmaktadır.

5. Tiroid hormonlarının kalp damar sistemine etkileri, artan metabolik hızın gereksinimlerini karşılamaya yöneliktir. Artan O₂ kullanım ve metabolik artış hızı, vazodilatasyon, kan akım hızı, kalp debisi ve kalp hızında artış gözlenir. Kan hacmi hafifçe

artar, ortalama arteriyel basınç genellikle değişmez.

6. Solunum hızı ve derinliğini arttırlar.

7. Merkezi sinir sisteminde serebrasyon hızını yükseltirler. Bunu aşırılığı sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe, paranoya gibi psikonörotik bozukluklara neden olabilir. Kas tremorunu arttırlar.

8. Tiroid hormonlarının uykuya da etkileri vardır. Aşırı salınımları sürekli yorgunluk nedenidir. Ancak sinaps uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekildiği gözlenebilir.

9. Diğer endokrin bezler de T3 ve T4 düzeyinden etkilenir. İnsülin, parathormon ve adrenal bezden glukokortikoid salınımını artırır, bir çok hormonun metabolik dönüşüm hızını artış yönünde etkilerler.

10. Eksikliklerinde seksüel işlevlere etkileri erkeklerde libido kaybı, kadınlarda menoraji ve polimenoreye neden olurken, artışları erkeklerde impotans, kadınlarda oligomenore ile kendini gösterebilmektedir.^{37,42}

Tiroid Hormon Reseptörleri

Tiroid hormon reseptörleri (TR) iki gen tarafından temsil edilir. TR α (c-erbA α) geni 17.kromozomda kodludur TR α_1 ve TR α_2 olarak iki lokusu bulunmaktadır. TR β (c-erbA β) 3. kromozom üzerinde yerleşmiştir. TR β_1 ve TR β_2 olarak iki lokusu vardır. TR α_1 ve TR β_1 , T3'ü bağlar ve hücrede T3 bağımlı yapılarla etkileşerek özel genlerin transkripsiyonunu düzenler. TR α_2 ise hücrede T3 bağımlı yapılara yarışmalı bağlanarak TR α_1 ve TR β_1 'i baskılar. TR β_2 vücutta sadece hipofiz ön lobunda bulunur. TR α_1 , TR α_2 ve TR β_1 nın T3'e çekiciliği T4 den 10 kat daha fazladır.^{24,5,74}

3.NORMAL GEBELİKTE TİROİD FONKSİYONLARININ

DÜZENLENMESİ:

Gebelikte tiroid fonksiyonları ve test sonuçlarını iki temel hormon etkiler. Bunlar, hCG ve östrojendir. hCG tirootropik etkilidir, östrojen ise TBG'ni artırır ve total kan tiroid hormon düzeyi yükselir. Gebelikte plazma serbest hormon düzeyi sıklıkla normaldir.

Gebelikte fizyolojik koşullarda tiroid bezi işlevinin düzenlenmesinde anne hipotalamo – hipofizer sisteminden çok feto-plasental birimin rolü ön plandadır. Annede patolojik koşullarda örneğin belirgin hipotiroidi'de olduğu gibi TSH yükselmesi ise hipotalamo – hipofizer sistemin düzenlemesi altındadır.⁵⁶

TBG' nin Artışı

Tiroid hormonları kanda tiroid bağlayan globulin, prealbumin, albumin ve az miktarda da transtiretine bağlanarak taşınır. TBG miktarı oran olarak düşük olmasına karşın T4'ün %68'ini, T3'ün %80'ini taşımaktadır. Gebelikte her üç taşıyıcı proteinin T3 ve T4 bağlama çekiminde değişiklik olmamaktadır. Dolaşımdaki TBG yoğunluğu normal değerinin iki, üç katına çıkar. Albumin, prealbumin ve transtiretin'in yoğunluğunda değişiklik olmamaktadır. TBG'nin yükselmesi hem karaciğerde yapımının artışına hem de TBG'nin yarı ömrünü 15 dakikadan 3 güne kadar çıkarabilen sialilasyonun östrojen bağımlı artışına bağlıdır. TBG fertilizasyondan birkaç hafta sonra yükselmeye başlar ve gebeliğin ortalarında plato düzeyine erişir.³⁵

Total T4 ve T3 Artışı

Total T4 ve T3 gebelik boyunca artış gösterir. Gebeliğin erken döneminde hızla artarlar ve ikinci trimesterin başında gebelik öncesi değerinden %30-100 daha fazla olan plato değerine ulaşırlar. Artışlarının nedeni başta TBG'nin kan yoğunluğunun artışı ve bunun yanında plasenta tarafından tip III deiyodinaz'ın yapılmasıdır Bu enzim T4'ü revers T3'e onu da diiyodotirozin'e (T2) çevirir ve fetal yaşamda çok aktiftir. T4 ve T3'e olan bu artmış gereksinim bu hormonların yapımının ve kan yoğunluklarının artışı ile sonuçlanır. T3 ve T4 artışı TBG artışından düşüktür. Bu durum göreceli hipotiroidi olarak adlandırılır, gebelik boyunca T4/TBG oranının düşüşü ile sonuçlanır. Serbest T4 değeri tartışmalıdır. Azaldığı, değişmediği yada hafifçe arttığı bildirilmiştir. Bu farklılığın ölçüm tekniklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.^{22,35}

Tiroid Bezi'nin hCG ile Uyarılması

Tirotropik etkisi bulunan hCG'nin ilk üç gebelik ayındaki artışı TSH'nin düşmesine neden olur. TSH daha sonra yeniden normal değerine yükselir.¹⁰ Glikoprotein yapıdaki LH, FSH, TSH ve hCG nin α alt üniteleri eşdeştir. Sonuçta total ve serbest T4 düzeyi artar. Annede artmış metabolik hız ve fötusun tiroid hormon gereksinimine yanıt verilmeye çalışılır.¹⁹

Böbreklerden İyot Atılımının Artışı

Gebelikteki glomerüler filtrasyon hızının artışına bağlıdır. Gebelerin hipotiroidi ile

karşı karşıya gelmemeleri için Dünya Sağlık Örgütü gebelik süresince dışarıdan 200µg/gün iyot alınmasını önermektedir.

Serum Tiroglobulin Artışı

Tiroid bezindeki tiroglobulin'in hormonal etkinliği bulunmamaktadır. Gebelik süresince düzeyi sıklıkla yükselir ve bez aktivitesi ile oylumunun artışı yansıtır.³⁵

4. TİROİD HORMON METEBOLİZMASINDA PLASENTA'NIN ROLÜ

Plasenta anne kaynaklı tiroid hormonlarının taşınım ve metabolizmasından yükümlüdür.^{21,66} Plasentanın anne tiroid hormonlarına geçirgenliği çok düşüktür ve esas olarak tiroksin'i metabolize eden tip III deiyodinaz erkine sahiptir. Tip II deiyonidaz etkin olan diğer enzimdir. 28. haftadan önceki gebelik haftalarında her iki enzim de daha aktiftir ve birbiri ile ters yönde etki göstererek fõtusa geçen anne kaynaklı tiroid hormonlarının düzeyini ayarlarlar.²² Fõtus tiroid bezinin işlev görmeye başlamasından çok önce, 6. gebelik haftasında tiroid hormonları fõtus kölom boşluğunda saptanmıştır.⁶⁰ Çalışmalar hCG'nin tirotropik etkisi olduğunu kanıtlamıştır. hCG ilk trimesterde maternal tiroid yetisinin plasental düzenleyicisidir. Plasenta aynı zamanda endojen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) kaynağıdır ve esas olarak fõtus dolaşımına salgılanan plasental TRH'nın düzeyi gebeliğin ilerlemesiyle düşer. Plasenta 24. gebelik haftasından sonra TRH'u enzimatik yıkıma uğratarak, iki yönde de TRH geçişi için bir bariyer olarak davranır. Gebeliğin ilk aylarında anne kaynaklı TRH, fõtus tiroid hormon metabolizmasını düzenlemektedir ancak gelişmekte olan fõtus tiroid bezine etkisi belirsizdir.^{12,60}

Tiroid Hormonlarının Plasenta Gelişimindeki İşlevleri:

Tiroid bezi fötüs gibi, plasentanın gelişim ve işlevlerini de etkileyen endokrin bir organdır. Epidermal büyüme faktörünün (EGF) pek çok hücre üzerinde mitoz uyarıcı erki bulunmaktadır. EGF trofoblastlardan hCG ve hPL yapımını uyararak, sitotrofoblastların çoğalması, göçü, invazyonu ve farklılaşmalarını düzenleyen moleküllerden biridir. Tiroid hormonlarının trofoblastların çoğalma ve farklılaşması üzerine etkilerinin EGF ile karşılıklı etkileşimlerinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir.¹² T3 ve T4, EGF ile sinerjistik etki göstererek trofoblastların büyüme ve işlevlerini düzenler yine trofoblastların endokrin işlevlerini ve EGF'nin sitotrofoblastlar üstündeki etkinliğini artırır.^{12,59,82,84,86}

İn-vitro çalışmalar sitotrofoblast kültürlerinde, trofoblast farklılaşması için gereken β -hCG, E₂ (östradiol) ve EGF'nin artırılması için tiroid hormonlarının gerektiğini göstermiştir. T3'ün trofoblastların endokrin aktiviteleri üzerine etkilerinin birinci trimestere göre üçüncü trimesterde daha düşük olduğu bildirilmiştir.^{11,82}

Plasentada Tiroid Hormon Reseptörlerinin Varlığı ve Yerleşimi

Plasentada esas olarak; trofoblastlar, stroma hücreleri ve fetal kan damarlarına ait hücreler gibi karmaşık bir hücre topluluğu bulunmaktadır. Trofoblast çekirdeklerinde T₃ reseptör varlığı ilk kez plasenta homojenatlarında radyoaktif işaretleme ile gösterilmiştir. Plasentada sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblastlar, endovasküler ve interstisyel ekstrasvillöz trofoblastlarda, plasental stromal hücrelerde, endometriyum yüzey epitelinde, desidua ve

miyometriyumdaki spiral arterler ve stromal hücrelerde tiroid hormon reseptörleri tüm gebelik süresince bulunmaktadır. Reseptörler çekirdeklerde yerleşiktir ve $TR\alpha_1$, α_2 ve β_1 alt tiplerinin varlığı gösterilmiştir.^{5,11,12, 60,74}

Fötüs'da tiroid hormonların yapılmaya başlamasından önce ilk trimesterin başında plasenta TR'lerinin varlığı gösterilmiş, bu reseptörlerin gebeliğin artan süresine koşut arttığı belirlenmiştir.

Vücutta aktif hormon T3, $TR\alpha_1$, β_1 ve β_2 reseptörleri ile bağlanır. Oluşan T3-TR kompleksi hedef gen üzerindeki tiroid hormonuna yanıt veren elemente 'TH response elements'(TREs) bağlanarak genin vereceği transkripsiyonun artışı yada azalışı yanıtını düzenler. $TR\alpha_2$, T3 e bağlanmaz, TREs'e bağlanmak için hormonla yarışır.

İmmünohistokimya, ve semi-kantitatif RT-PCR gibi yöntemlerle $TR\alpha_1$, α_2 , β_1 plasentada trofoblastlar ve diğer hücre tiplerinde gösterilmiştir. Esas olarak ön hipofizde bulunan $TR\beta_2$ çok düşük miktarda plasentada gösterilmişse de burada işlevinin olmadığı düşünülmektedir.²³

5. FÖTUSA TİROİD HORMONLARININ TAŞINIMI VE FÖTAL BEYİN TİROİD HORMON RESEPTÖRLERİ

Tiroid hormonlarının insanda başta santral sinir sistemi olarak pek çok dokunun gelişimi ve farklanmasında kritik rolü olduğu bilinmektedir. TH'ları tiroid-bağımlı genler aracılığı ile santral sinir sisteminde nöronların farklanma ve kutuplaşmaları, sitoplazma

içeriklerinin gelişimi ve miyelinizasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur. Fötüs tiroid bezi gebeliğin 12. haftasından sonra işlev görmeye başlar. Birinci trimester süresince fötal tiroid bezinin işlerlik kazanmasına değin tiroid hormon gereksinimi plasentadan fötal dolaşıma geçen T4'ün hedef dokuda T3'e deiyodinasyonu ile sağlanır. Bu nedenle fötal doku deiyodinaz varlığı ve anne plazmasındaki tiroid hormon düzeyinin normal sınırlar içinde bulunması fötüs sağlığı için koşuldur.²¹ Birinci trimesterde, tiroid bezinin işlev kazanmasından önce fötüs beyinde tiroid reseptörlerinin bulunması anneden geçen TH'larının fötüs santral sinir sistemi gelişimindeki önemini göstermektedir.⁶⁰ Fötüs daha sonraki haftalarda iyot gereksinimini karşılamak için yine anneye bağımlı kalır.

Araştırmalar tiroid hormon reseptörleri TR α_1 , α_2 , β_1 ve iyodotironin deiyonidaz (5'- D) reseptörlerinin fötal beyin korteksinde varlığını göstermiştir. İyodotironindeiyodinaz selenosistein içerir ve T3'ün reseptörlerine lokal dağılımında görevlidir. Tip II 5'- deiyonidaz enzim erki fötal beyin korteksinde 7-8. haftalarda belirir, yetişkindeki düzeydedir ve düzeyi gebelik haftasının artışından etkilenmez. Fötal beyin korteksi tip III 5- deiyonidaz erki fötal yaşam boyunca değişir ve 11-16.haftalar arasındaki en yüksek değerinden sonra yetişkindeki düzeyine ulaşır. Tip I 5'- deiyonidaz enzim aktivitesi ise fötüs ve yetişkin beyin korteksinde saptanamayacak kadar düşüktür.²¹

C. HASHİMATO TİROİDİTİ (KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİT)

Tiroid'in en sık görülen inflamatuvar hastalığı Hashimoto tiroiditi'dir. Eşanlamı olarak "kronik otoimmün tiroidit", "kronik lenfositik tiroidit" ve "struma lenfomatoza" deyimleri de kullanılmaktadır.

Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalıktır ve HLA (insan lenfositik antijen) aracılı genlerle aktive olan anormal T-lenfositlerin neden olduğu genetik immünoregülasyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Hastalıkta dolaşımda primer olarak tiroid peroksidaza karşı ve daha ender olarak da tiroglobulin'e karşı oluşmuş yüksek oranda antikor bulunmaktadır. Tiroid peroksidaz (TPO) antikorları popülasyonun yaklaşık %10' unda saptanmaktadır ve bu oran yaşlı kadınlarda %25' e yaklaşır. Hastalık aynı zamanda hipotiroidi'nin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Hashimoto tiroiditi olan ötiroid hastaların her yıl yaklaşık %5' inde hipotiroidi gelişmektedir. Bazı HLA doku grupları, HLA-8, HLA-DR5, HLA-DR3 ile ilişkisi vardır.^{69,95}

Klinik Özellikleri

Hashimoto tiroiditi sıklıkla 30-60 yaş arasında ve kadınlarda rastlanır (kadın-erkek oranı: 9/1). Hashimoto tiroiditin belirgin bir klinik özelliği yoktur. Hastalar asemptomatik olabilirler yada özgün olmayan semptom ve belirtilerle hekime gelirler. Klinik bulgular tiroid bezinin tutulumunun artışına koşut artmaktadır. Başlangıç semptomları olguların %20'sinde hipotiroidi, %5'inde de hipertiroidi olarak ortaya çıkmaktadır.

Laboratuvar Bulguları

Hashimoto tiroiditi olgularında tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Tiroid yetersizliği için ilk ortaya çıkan ve en duyarlı gösterge TSH düzeyindeki artmadır. Sıklıkla T4 düzeyi de düşüktür. Radyoaktif iyot alımı hastaların %20'sinde düşük, diğerlerinde normaldir. Hastalarda tiroid peroksidaz antikorları, %50-80 kadarında tiroglobulin antikorları, %90-100'ünde ise antimikrozomal antikorlar, %15 kadarında TSH reseptör antikorları saptanır.

GEBELİKTE HİPOTİROİDİZM

Gebelik öncesi hipotiroidi fertilizasyonda düşüşle birlikte dir. Gebelikte ise şiddetli hipotiroidi annede anemi, miyopati, konjestif kalp yetmezliği, preeklampsi, ablasyo plasenta, düşük doğum ağırlıklı bebek ve doğum sonu kanamalarla birliktelik gösterir. Bu komplikasyonların ağırlığı hipotiroidi'nin şiddetine koşut artmaktadır.³⁵

Genel olarak gebelikteki hipotiroidi'nin etyolojisini; Hashimoto hastalığı, hipertiroidi tedavisinin komplikasyonu, tiroid'in cerrahi olarak çıkarılması, iyot eksikliği, primer atrofik hipotiroidizm, sarkoidoz amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar ve TSH bağımlı tiroid hastalıkları oluşturur.

Hipotiroidizmin tanısı; TSH ve serbest tiroksin düzeyi ile belirlenmelidir. Total T3 ve T4, TBG artışı nedeniyle yanıltıcı olmaktadır. Anti-TPO ve anti-tiroglobulin antikorlar Hashimoto tiroidit'li hastaların tanısında kullanılmaktadır. Hashimoto tiroidit'li hastalarda hastalığın gidişi gebelikte farklıdır. İkinci trimesterde iyilik hali gözlenirken, hastalık doğum sonrası alevlenmektedir. Gebelerde tiroid hormonu yerine konma tedavilerinde verilecek doz gebe olmayan hastalardan yüksek tutulmalıdır. Çünkü gebelikte TBG yoğunluğu ve plasenta tarafından da tip III 5-deiyodinaz artmıştır. TSH düzeyi hastalığın gidişi ve tedavinin düzenlenmesinde kullanılmaktadır.³⁵

Hipotiroidik gebeliklerde fötüs :

Fetus 12. gebelik haftasından sonra tiroid bezinde iyot depolamaya ve hormon üretimine başlar. Bu döneme kadar tiroid hormon gereksinimi plasenta yolu ile anneden karşılanır ve plasentadan tiroid hormon difüzyonu önem taşımaktadır. İlk trimesterden sonra fötüs hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı işlerlik kazanmasına karşın, T4'ün anneden karşılanmasına gereksiniminin olduğunu belirten araştırmacılar bulunmaktadır.¹⁶

Araştırmalar anne tiroid hormon düzeyleri ile fötüs sağlığının özellikle de nörofizyolojik ve psikomotor gelişiminin ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bebeklerde

artmış spontan düşük riski, terme ulaşanlarda da bilişsel yetilerde düşüş, konuşma ve işitme yetersizlikleri daha sıklıkla gözlenmektedir.^{35,69} Hipotiroidik anne bebeklerinde IQ'nun ortalama 7 puan düştüğü, %20 sinde ise IQ 'nun 85 ve altında olduğu saptanmıştır. ^{35,17} Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, sinir sistemi gelişiminin başında tiroid hormon yetersizliğinin nöronların kortekse göçünü engellediği bulunmuştur.²⁶ Yine hipotiroidi'li sıçanların fötuslarında beyinde ribozomal protein sentezi kontrol gruplarına karşın düşük bulunmuştur.⁴⁴ Bir diğer çalışmada bu fötusların karaciğer glikojen yoğunlukları kontrole göre düşük bulunmuş ve bu durumun hipotiroidik anne bebeklerindeki düşük doğum ağırlığına açıklık getirebileceği düşünülmüştür.⁹⁰

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ile Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi'nde miyadında sonlanmış gebeliklerden elde edilen plasentalar kullanıldı.

Gebeliği öncesinde ve gebeliği sırasındaki taramalarda Hashimoto tiroidit'i tanısı almış gebe 6 hasta plasentası ile herhangi bir sağlık sorunu olmayan 7 gebe plasentası grupları oluşturdu. Tüm gebelerin doğumları izlenerek plasentanın uterustan atılmasından hemen sonra plasentaları olası anomaliler açısından incelendi. Plasentaların sağlıklı görünen kotiledonlarının maternal yüzlerinden elde edilen doku örnekleri ışık mikroskopik inceleme için %10'luk nötral formalin ve elektron mikroskopik inceleme için pH 7.4'de 1/15 M fosfat tamponlu %2,5'lik gluteraldehid tespit solüsyonu içine konuldular. Işık mikroskopik inceleme için 1cm³ büyüklüğünde kesilen doku örnekleri %10'luk nötral formalinde 72 saat tespit edildiler. Daha sonra alışıla gelmiş teknik yöntemlerden geçirilerek parafine gömüldüler.

İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

Tüm hasta ve kontrol grubundaki plasenta bloklarından polilizinli camlara 4 µm kalınlığında kesitler alınarak immünohistokimyasal boyamaları yapıldı.⁴⁸

Çalışmada plasentada bulunan tiroid hormon reseptörlerini immünohistokimyasal olarak belirlemek için Throid hormon reseptör (Alfa 1/Alfa 2) Ab-2 – fare primer antikoru (cat. # MS-1322-P, Lab Vision, Fremont, CA, USA) ve Throid hormon reseptör(Beta) Ab- 4

- fare primer antikoru (cat. # MS-1324-P, Lab Vision, Fremont, CA, USA), TSH reseptörleri için TSH Reseptör Ab-1 -fare primer antikoru (cat. # MS-1782-P1, Lab Vision, Fremont, CA, USA), fibronektin'i belirlemek için Fibronektin Ab-11- fare primer antikoru (cat. # MS-1351-P1, Lab Vision, Fremont, CA, USA) ve VEGF için de VEGF Ab-1 – tavşan primer antikoru (cat. # RB -222-P, Lab Vision, Fremont, CA, USA) ile UltraVision Detection System Large Volume Anti- Polyvalent, HRP kit (cat. # TP-060-HL, Lab Vision, Fremont, CA, USA) kullanıldı.

Kesitler 37° C'deki etüvde bir gece tutuldu daha sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak için etüv ısısı 57° C ye çıkarılarak camlar bu ısıda 1 saat bekletildi.

Camlar deparafinizasyonu tamamlamak erkiyle 2 kez 15'er dakika ksilol'e etkin bırakıldı. Daha sonra 10'ar dakika sırasıyla %100, %96 ve % 80'lik alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi.

Dokuları alkolden arındırmak ereğiyle iki kez 5'er dakika distile sudan geçirildikten sonra, doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla mikrodalga fırında retriiver işlemi gerçekleştirildi. Bu aşmada tiroid hormon reseptör alfa ve beta primer antikoları, fibronektin primer antikoru immun boyamaları için 1M citrate tamponu pH 6.0 (cat. # AP-9003-500, Lab Vision, Fremont, CA, USA); VEGF primer antikoru için 1M tris tamponu pH 10.0 (cat. # AP-9005-500, Lab Vision, Fremont, CA, USA) kullanıldı. TSH reseptör primer antikoru immun boyamasında retriiver aşaması gerekmediğinden bu aşama uygulanmadı.

Daha sonra 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit (cat. # TA-125-HP, Lab Vision, Fremont, CA, USA) ile etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrası PBS (phosphate buffer saline) (Lab Vision, USA) (pH 7,4) ile camlar yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika UltraV blok (cat. # TA-060-UB, Lab Vision, Fremont, CA, USA) uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemden sonra dokular yıkanmadan primer antikör aşamasına geçildi. Bu amaçla kesitler TR Alfa, TR Beta, TSHR, Fibronektin ve VEGF primer antikörleri ile 60 dakika oda ısısında inkübe edildi.

Daha sonra PBS ile yıkanan camlara 20 dakika biyotinli anti-goat sekonder antikör (cat. # TP-060-BN, Lab Vision, Fremont, CA, USA) uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. PBS ile yıkanan camlar 20 dakika streptavidin horseradish peroksidaz enzim kompleksine (cat. # TS-060-HR, Lab Vision, Fremont, CA, USA) etkin bırakıldı, böylece camlarda enzimin biyotine bağlanması sağlandı.

Son olarak ortama kromojen AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) (cat. # TA-060-HA, Lab Vision, Fremont, CA, USA) eklenerek 10 dakika bekletildi ve gözle görülebilir immün tepkimenin ortaya çıkması sağlandı.

Zemin boyası olarak Mayer'in hematoksileni (0B524092, Merck) kullanıldı. Negatif boyamada primer antikör aşaması uygulanmadı. Bu şekilde boyanan camlar ultramount ile lamelle kapatılıp, bilgisayar donanımlı foto-ışık mikroskopta (DCM 4000, Leica, Germany) değerlendirildi.

ELEKTRON MİKROSKOBİK YÖNTEM

Tespit:

Sorenson'un fosfat solüsyonu

Sol. A: Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4)0.908gr

Distile su100ml

Sol. B: Sodyum fosfat dibazik ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)1.188gr

Distile su100ml

18.2ml Sol. A + 81.8ml Sol. B = 100ml (pH: 7.4)

Gluteraldehit tespit solüsyonunun hazırlanması:

9.2cc Sorenson fosfat tamponu + 0.8cc Gluteraldehit = 10cc

Dokular, bu solüsyona 30 dakika etkin bırakılıp sertleşmeleri sağlandıktan sonra, 1mm küplük parçalara bölünüp ve 1 saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı.

Osmiyum Tetroksit tespiti

Osmiyum tetroksit (OsO_4)0.1gr

Distile su 5cc

1 kısım Sorenson fosfat tamponu + 1 kısım osmiyum tetroksit

Dokular bu şekilde hazırlanmış %1'lik osmiyum tetroksit solüsyonuna 1 saat etkin bırakıldılar. Böylece hem tespitleri hem de boyanmaları sağlanmış oldu.

Dehidrasyon ve blok oluşturulması

Dokular osmiyumla tespitten sonra, fazla suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki etil alkol serilerinden geçirildiler.

%50'lik alkol10dakika

%60'lık alkol10dakika

%70'lik alkol10dakika

Uranil asetat.....30dakika (1gr uranil asetat + 50ml %80'lik alkol, karışım hazırlandıktan sonra süzülerek 10 dakika bekletildi)

%80'lik alkol2 kez yıkandı ve 10dakika bekletildi

%90'lık alkol10dakika

%96'lık alkol10dakika

%100'lük alkol15dakika

Propilen oksit30dakika

Propilen oksit + gömme materyali30dakika (gömme materyalinin doku içine geçişi sağlandı)

Daha sonra dokular;

Araldit CY 21210cc

DDSA10cc içinde 1 gece 40°C de

bekletildiler

Bir gün sonra,

Gömme materyali:

Araldit CY 212	10cc
DDSA	10cc
BDMA	0.4cc
Dibütil fitalat	1cc

Bu karışıma alına dokular 2 saat rotatörde oda ısısında, 2 saat 40°C’de etüvde bekletildiler. Son olarak dokular aynı karışım ile 00 numara jelatin kapsüle gömüldüler. Blok içindeki havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen kapsüller, polimerizasyon için 24saat 45derecede, 48saat 60 derecede etüvde bekletildi. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerinde soğutulmaya bırakıldılar.^{41,78}

Hazırlanan bloklarda LKB Leica ultramikrotom ile 1 mikron kalınlığında kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı. Bilgisayar donanımlı fotoışık mikroskobu (DCM 4000, Leica, Germany) ile incelenen kalın kesitler resimlendirildi ve bu bölgeler işaretlenerek formvar kaplı bakır gridler üzerine 200 A’luk ince kesitleri alındı. Kontrast sağlamak için alınan kesitler, uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM 900 elektron mikroskopta değerlendirilerek resimlendirildiler.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm hasta ve kontrol gruplarına ait plasenta kesitlerinden TR α , VEGF ve Fibronektin primer antikoları ile yapılan imünohistokimyasal boyamalarda her bir camda X400 büyültmede rastgele beş alan seçilerek tutulumlar yoğunluk ve tutulum miktar yüzdesi olarak değerlendirildi. Tutulum yoğunluğu semi kantitatif olarak 0 (0, tutulum yok), 1(+ ,zayıf immünreaktivite), 2 (+ +, orta düzeyde immünreaktivite), 3 (+ + +, kuvvetli düzeyde immünreaktivite) olarak skorlandırıldı. Tutulum miktarı immün reaktivitenin bulunduğu hücre/ yapıların toplam hücre/ yapılara oranlanması ile; 1 (% 0- 10 arası, fokal) 2 (% 11-50 arası, bölgesel) ve 3 % 51- 100 arası, diffüz) olarak skorlandı. Her bir cam için bulunan yoğunluk ve miktar skorları birbiri ile çarpıldı, bu sonuçlar toplanarak o cam için tek bir skora ulaşıldı.^{73,106} Her iki grup arasındaki karşılaştırma için Mann Whitney U – testi kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS Version 11.5 istatistik paket programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.005 olarak alındı.

IV. BULGULAR

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Tiroid hormon reseptör alfa (TR α) primer antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyanan kontrol gruplarına ait plasentada kök ve serbest villus yapıları belirgin olarak görülüyordu. Bu grupta sinsityotrofoblast hücre çekirdeklerinde belirgin immünreaktivite izlendi. Yer yer villus stromal (mezenşimal) bağ dokusunda bulunan damarların endotel hücre çekirdeklerinde de tutulumun zayıftan kuvvetliye değiştiği dikkat çekiciydi. Kök villuslar ve serbest villusların stromal hücrelerinin oldukça kuvvetli tutulum gösterdiği ayırt edildi. Yine kontrol grubunda serbest villuslarda sinsityal düğümlerin varlığı ve bu bölgelerin kuvvetli immünreaktivite gösterdiği ilgiyi çekiyordu (Resim 1,2).

Hashimoto tiroidit'li olguların TR α primer antikoru ile immünohistokimyasal tutulumlarının kontrollerle karşılaştırıldığında oldukça kuvvetli olduğu belirgindi. Tutulum kök villuslar ve serbest villuslardaki sinsityotrofoblastların çekirdeklerinde, sinsityal düğümlerde, damar endotel hücre çekirdeklerinde ve villus mezenşim hücre çekirdeklerinde kontrollere karşın oldukça belirgin olarak artmıştı. $p = 0.003$. (Tablo: I) (Resim 3,4,5,6,7,8)

Tiroid hormon reseptör beta (TR β) primer antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyanan kontrol grup plasentalarında; kök ve serbest villusların sinsityotrofoblast hücre çekirdekleri, villus stromal hücrelerinin çekirdekleri ile stromal damarların endotel hücre çekirdeklerinde orta derecede tutulumun varlığı izlendi. Ek olarak tüm hücre gruplarında zayıftan ortaya değişen sitoplazmik tutulumun varlığı da dikkat çekiciydi (Resim 9).

Hasta gruplarında TR β 'nin plasental kök ve serbest villusların sinsityotrofoblastlarında, mezenşimal hücrelerde, f \ddot{o} tal damar endotel hücrelerinde hem çekirdek hem de sitoplazmik düzeyde kontrol grubuna karşın oldukça yoğun immünreaktivite gösterdiği ilgiyi çekiyordu (Resim 10,11,12,13,14).

TSHR'ü primer antikor ile yapılan immün boyamalarda, kontrol grubunda; plasental kök villuslardaki sinsityotrofoblastlarda tutulumun ortadan zayıfa sitoplazmik olarak değiştigi belirlendi. Damar düz kaslarında tutulum oldukça zayıftı. Ancak serbest villuslarda sinsityotrofoblastlar, damar düz kasları, sinsityal düğümlerde ve yer yer stromal hücrelerde sitoplazmik oldukça kuvvetli tutulum olduğu dikkat çekiyordu (Resim 15).

Hasta gruplarında genel olarak TSHR immünohistokimyasal tutulumlarının kontrol grubuna karşın oldukça yoğun olduğu belirlendi. Kök ve serbest villus sinsityotrofoblastlarında, sinsityal düğümlerde, damar düz kaslarında, villus mezenşimal hücrelerinde sitoplazmik immünreaktivite kontrol gruplarına karşın artmıştı. Bu grupta serbest villus kapillerlerinde tutulum saptanmadı Hasta gruplarında TSHR tutulumunun oldukça farklı olduğu ilgiyi çekti. Bazı hastalarda damar düz kaslarında kuvvetliden zayıfa değişen reaktivite gözlenirken, sinsityotrofoblastlarda da aynı şekilde tutulum hastadan hastaya fark ediyordu (Resim 16, 17, 18, 19, 20).

Fibronektin primer antikorunun immünohistokimyasal tutulumu incelendiğinde, kontrol grubunda hem plasental kök hem de serbest villuslardaki sinsityotrofoblastlarda, villus stromasında ve serbest villusların kapillerlerinde boyanmanın olmadığı belirlendi.

Fibronektin tutulumunun kök villusların damar düz kaslarında zayıftan ortaya dereceli olarak değiştiği gözlemlendi (Resim 21).

Hasta gruplarında ise; kök ve serbest villuslarda kontrol gruplarında olduğu gibi sinsityotrofoblastlar ile serbest villus kapillerlerinde tutulumunun bulunmadığı belirlendi. Kök villusların damar düz kaslarında fibronektin immünoaktivitesinin kontrol grubuna benzer yerleşimde ancak oldukça yoğun olduğu (Resim 22,23,24,25,27), bir hastada ise tutulumun kontrolle eşdeğer olduğu ilgiyi çekti (Resim 26). $p = 0.004$. Özellikle plasental kök villuslarda bazı hastalarda villus stromasında zayıftan ortaya değişen tutulumun varlığı da izleniyordu (Resim 23,25, 27). (Tablo: II)

VEGF primer antikorunun immünohistokimyasal incelemelerinde; kontrol grubu plasentalarında, kök villuslara ait sinsityotrofoblastlarda orta derece yaygın sitoplazmik tutulum izlenirken, damar düz kası hücrelerinde zayıftan ortaya değişen derecede immünoaktivitenin varlığı saptandı. Buna karşın stromal hücrelerde hiç boyanmanın olmadığı dikkati çekti (Resim 28 A).

Serbest villuslara ait sinsityotrofoblastlarda orta derecede yaygın sitoplazmik tutulumun varlığı izlenirken, kapiller düz kas ve endotel hücreleri ile mezenseşimal hücrelerde tutulumun olmadığı belirlendi. (Resim 28A-B).

Hasta grubunda plasental kök villuslardaki VEGF tutulumunun hastalara göre değişkenlik gösterdiği izlendi; kök villuslarda sinsityotrofoblastlarda sitoplazmik tutulumunun kontrole karşın oldukça kuvvetli olduğu ($p = 0.003$), damar tutulumunun hasta grubu içinde değişiklik gösterip, damar duvarı düz kaslarında zayıftan yer yer kuvvetliye

değiştii izlendi ($p = 0.015$) (Resim 30A, 31B, 32B, 33B, 34B). Bu grupta plasental serbest villuslarda sinsityotrofoblast tutulumunun yoğun ($p = 0.003$), damar duvarı düz kas tutulumunun zayıf olduğu belirlendi. Stromal hücrelerde de yer yer kuvvetli immünreaktivite ilgiyi çekti. (Resim 29,30,31,32,33,34). (Tablo: III)

ELEKTRON MİKROSKOBİK BULGULAR

Kontrol grubuna ait plasentaların kök villuslarında, sinsityotrofoblast hücrelerinin genelde tek sıra halinde dizildikleri, apikal yüzlerinde oldukça bol mikrovilluslar içerdikleri, hücrelerin çekirdeklerinin yer yer ökromatik ama çoğunlukla heterokromatik kromatin kitleleri ile dolu olduğu ayırt edildi (Resim 35 A,D). Farklanmış sitotrofoblastların (Langhans hücreleri) varlığı ilgiyi çekiyordu. (Resim35 D)

Bazı bölgelerde sinsityotrofoblast hücre çekirdeklerinin yan yana sıkıca paketlenildiği ayırt edildi. Hücre sitoplazmaları irili ufaklı vakuollerle doluydu. Apikal yüzden bazal yüze geldiğinde bu vakuollerin stromaya geçtiği dikkati çekiyordu. Bu bulgu madde alış verişinin ince yapısal görünümü olarak değerlendirildi (Resim 35 D).

Sinsityotrofoblastlar ile yakın komşuluktaki damarlar kapiller tipteydi. Endotel son derece ince ve bazal lamina belirgindi. Yer yer perisitlerin varlığı gözlemlendi (Resim 35 A). Damar endotel hücrelerinde pinostatik veziküllerin varlığı dikkat çekiciydi (Resim 35 E). Stromada ince kollagen lifleri gözlemlendi. Yer yer damarlara yakın komşulukta makrofajların varlığı (Hofbauer hücreleri) ayırt edildi (Resim 35 A). Damar bazal laminaları ince olarak gözlemleniyordu. Sinsityotrofoblast hücrelerinin bazallinde yer yer iyi gelişmiş

bazal laminanın varlığı da ilgi çekiciydi (Resim 35 A,B,C,D,E). Bu aşamadaki term plasentada mitotik aktivite gösteren proliferatif kök sitotrofoblast hücreleri gözleniyordu. Bu hücrelerin iyi gelişmiş kapiller ağı ile ilişkisi dikkati çekiyordu.(Resim 35 C)

Serbest villuslarda sinsityotrofoblastlarda madde alım veriminin ne kadar yoğun olduğunu simgeleyen vakuol ve veziküllerin yayılımı ilginçti. Sinsityotrofoblastların oturduğu bazal lamina oldukça gelişkindi. Stromada ince kollagen lifler ve damarlar gözlemleniyordu (Resim 35 C). Damarların çoğunlukla sinsityotrofoblast katmanına daha yakın olduğu ayırt ediliyordu. Endotel hücre yapısı kök villuslarla eşdeşti (Resim 35 A,C,E). Yer yer serbest villusların kök villuslara bağlandığı bölgelerde birbirine yakın yerleşimli sinsityotrofoblast çekirdekleri gruplar halinde izleniyordu (Resim 35 A,C). Yine bazı bölgelerde fibrinoid madde birikiminin varlığı ilgi çekiciydi (Resim 35 C). Damarlarla yakın komşuluktaki sinsityotrofoblast hücrelerinin bazal yüzlerinde daha yoğun vakuollerin varlığı bazı kontrol gruplarında dikkati çekiyordu (Resim 35 E). Stroma içerisinde yer yer oldukça iri stromal hücrelerin varlığı da gözlemleniyordu (Resim 35 C,D).

Hashimoto tiroidit'li hasta gruplarında kök ve serbest villuslarda sinsityotrofoblast hücrelerinin bazı hastalarda etkilenmediği ve kontrollerle eşdeş yapıda olduğu (Resim 36 A,B), buna karşın bazı hasta gruplarında dejeneratif değişiklikler izlendiği ilgiyi çekti (Resim 36 C). Böyle sinsityotrofoblast hücrelerinde çekirdek heterokromatininin son derece yoğun olduğu ayırt edildi, yine vakuollerin kontrol ve diğer gruplara karşın daha geniş olduğu ilgiyi çekti. Böyle alanlardaki stromada yoğun fibrinoid madde birikimi gözlemleniyorken stromal hücrelerin de oldukça iri olduğu ayırt ediliyordu (Resim 36 C). Yine bu alanlarda sinsityotrofoblast katmanı bazal laminası yer yer kaybolmuştu (Resim 36 C,38 A). Bazı

sinsityotrofoblast alanlarında yoğun çekirdeklerin yan yana gelerek küme oluşturduğu gözlemlendi. Sinsityotrofoblastlar ile yakın ilişkideki kök hücreler (farklanmamış sitotrofoblast) gözleniyordu(Resim 36 A).

Sinsityotrofoblastlarla yakın komşuluktaki damarlarda endotel hücre çekirdek zarlarında yer yer açılmalar belirgindi, bazal lamina daha ince olarak gözlemleniyordu (Resim 36 B). Bazı villuslarda vaskülo-sinsityal plağın tam olarak organize olamadığı gözlemlendi, stromal ödem ve kollagen liflerin belirginliği dikkati çekiyordu (Resim 36 A, B, D). Sinsityal plak altında yer yer sitotrofoblastlar gözleniyordu (Resim 36D).

Yine bazı hasta gruplarında sinsityotrofoblast mikrovilluslarının çok daha uzun oldukları görüldü. Böyle alanlarda sinsityotrofoblastlar damarlarla sırt sırta vermişti ve iki bazal lamina birbirine karışıyordu (Resim 37 A, B, C, D).

Stromanın da bazı hasta gruplarında kontrollere karşın yoğun kollagen lif demetleri ile dolu olduğu ayırt ediliyordu (Resim 38 B, C). Yine bazı heterokromatik çekirdekli sinsityotrofoblastlarda çekirdek zarının yer yer ayrıldığı izleniyordu (Resim 38 C, D).

Tablo I. İki grup arasındaki TR α primer antikoru immünreaktivitesi skorları

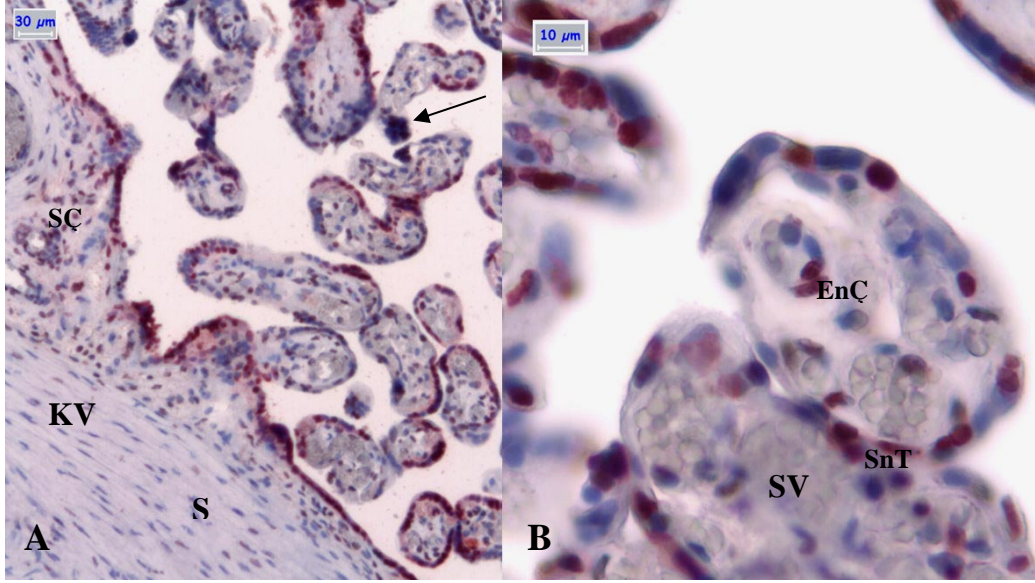
	Hasta Grubu (n= 6)	Kontrol Grubu (n= 7)	<i>p</i>
	Aritmetik ortalama \pm Standart Sapma Ortanca. (min.-maks.)	Aritmetik ortalama \pm Standart Sapma Ortanca (min.-maks.)	
Sebest villus trofoblast tutulumu	40.67 \pm 3.08 41.0 (36.0-45.0)	24.0 \pm 5.19 24.0 (17- 32)	0.003
Sebest villus mezenşim tutulumu	39.5 \pm 1.64 39.5 (37.0-42.0)	20.86 \pm 8.71 23.0 (7.0-30.0)	0.003
Sebest villus endotel tutulumu	33.17 \pm 1.72 33.0 (31.0- 35.0)	16.14 \pm 5.37 18.0 (6.0-21.0)	0.003
Kök villus trofoblast tutulumu	41.0 \pm 3.63 42.5 (36.0- 45.0)	27.0 \pm 6.16 25.0 (18.0-36.09)	0.003
Kök villus mezenşim tutulumu	40.0 \pm 3.16 39.5 (36.0-45.0)	27.28 \pm 2.14 27.0 (25.0- 30.0)	0.003
Kök villus endotel tutulumu	31.7 \pm 2.86 31.5 (27.0- 35.0)	21.0 \pm 6.51 23.0 (8.0- 27.0)	0.003

Tablo II. İki grup arasındaki Fibronektin primer antikoru immünreaktivitesi skorları

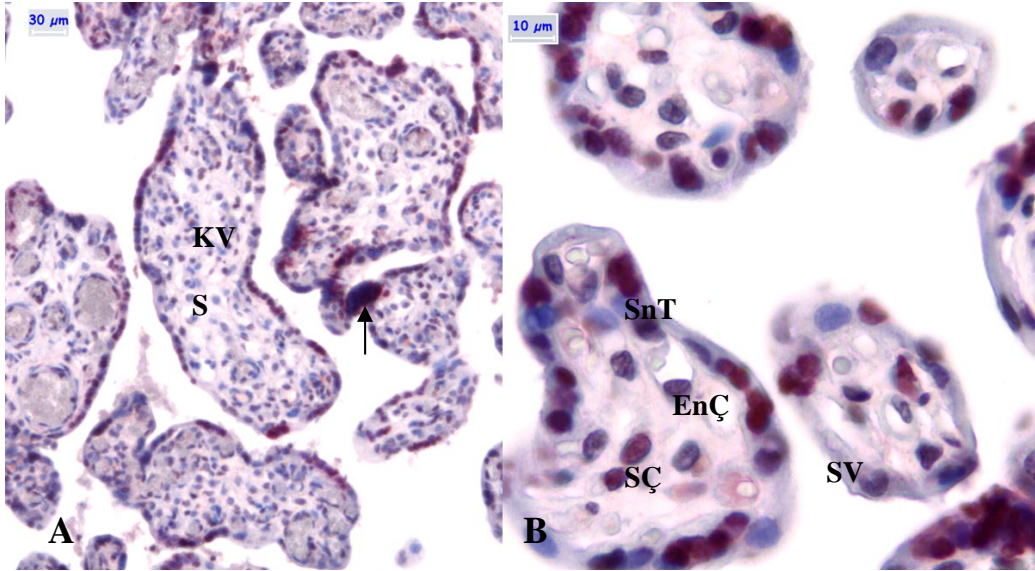
	Hasta Grubu (n= 6)	Kontrol Grubu (n= 7)	<i>p</i>
	Aritmetik ortalama \pm Standart Sapma Ortanca (min.-maks.)	Aritmetik ortalama \pm Standart Sapma Ortanca (min.-maks.)	
Damar düz kas tutulumu	39.50 \pm 5.50 24.0 (30-45)	25.28 \pm 5.71 27.0 (15-30)	0.004

Tablo III. İki grup arasındaki VEGF primer antikoru immünreaktivitesi skorları

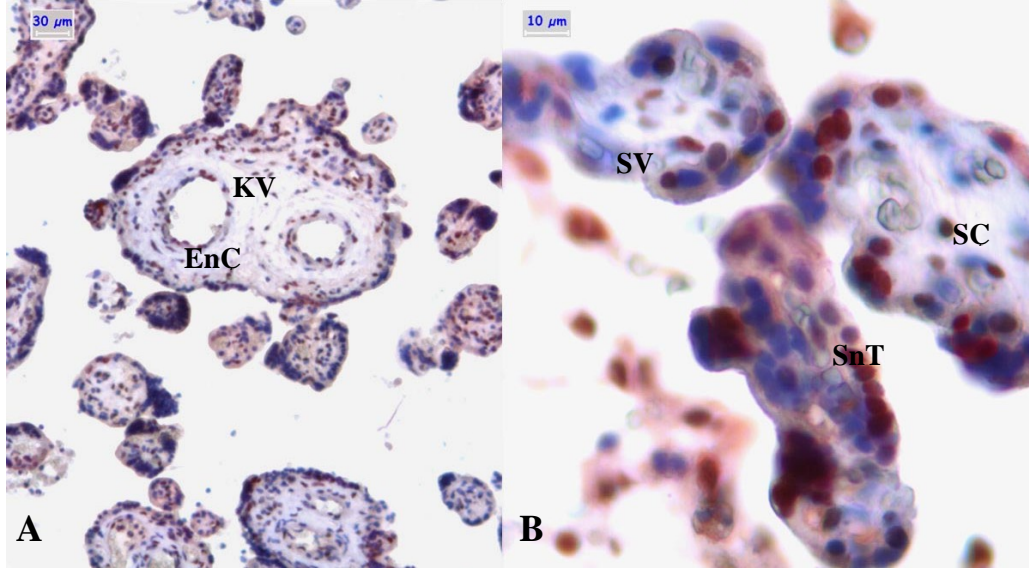
	Hasta Grubu (n= 6)	Kontrol Grubu (n= 7)	<i>p</i>
	Aritmetik ortalama \pm Standart Sapma Ortanca (min.-maks.)	Aritmetik ortalama \pm standart sapma Ortanca (minimum- maksimum)	
Serbest villus sinsityotrofoblast tutulumu	38.007 \pm 5.40 38.5 (30.0-45.0)	22.71 \pm 5.59 24.0 (14.0-30.0)	0.003
Kök villus sinsityotrofoblast tutulumu	37, 83 \pm 1.17 38.0 (36.0-39.0)	22.57 \pm 5.88 22.0 (13-31)	0.003
Kök villus damar düz kas tutulumu	26.50 \pm 7.56 26.0 (18-39)	16.14 \pm 5.27 15.0 (9.0-24.0)	0.003



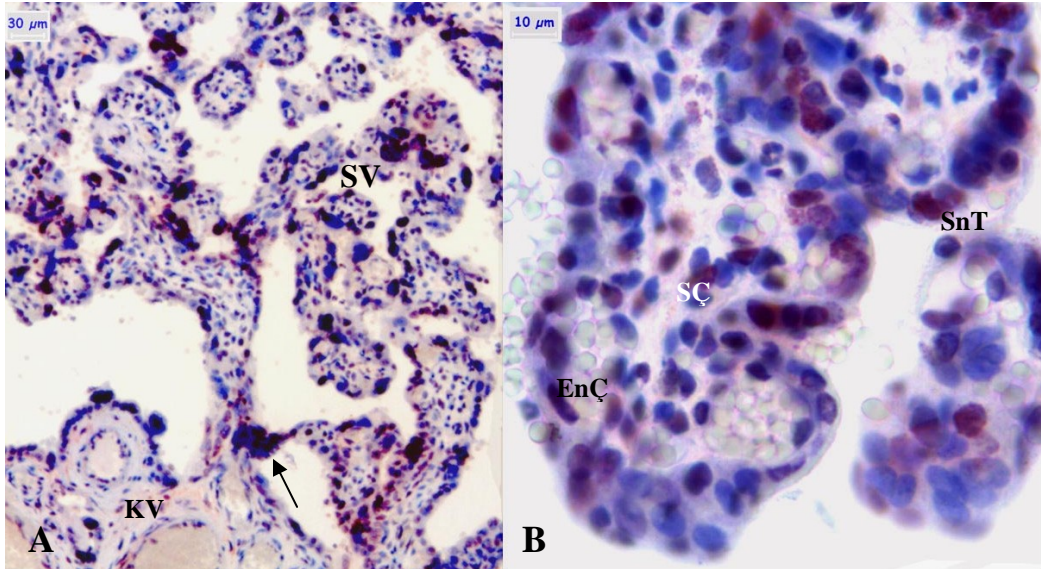
Resim 1: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan kontrol grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücresi çekirdeği (EnÇ) görülüyor (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



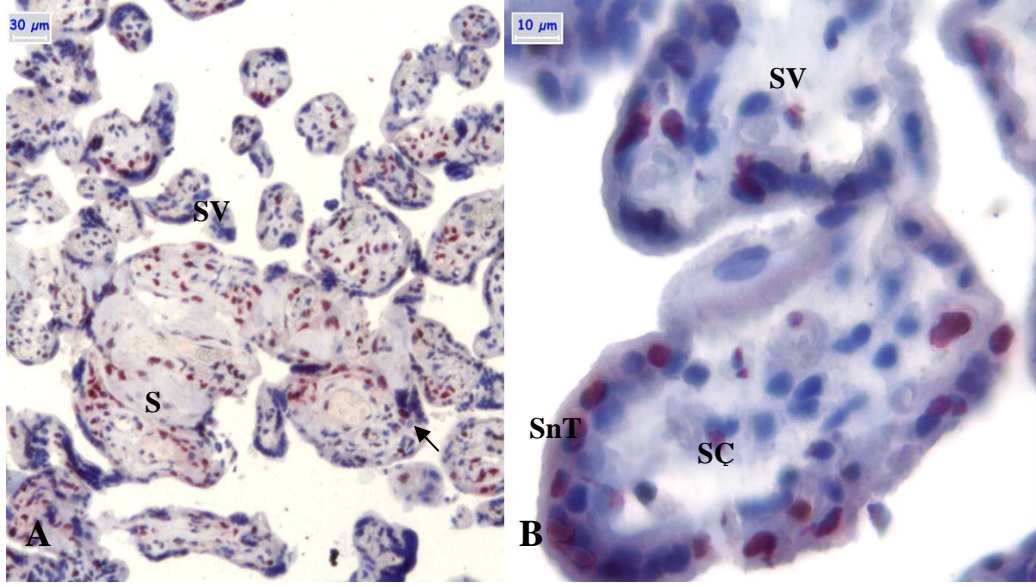
Resim 2: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan kontrol grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücresi çekirdeği (EnÇ) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



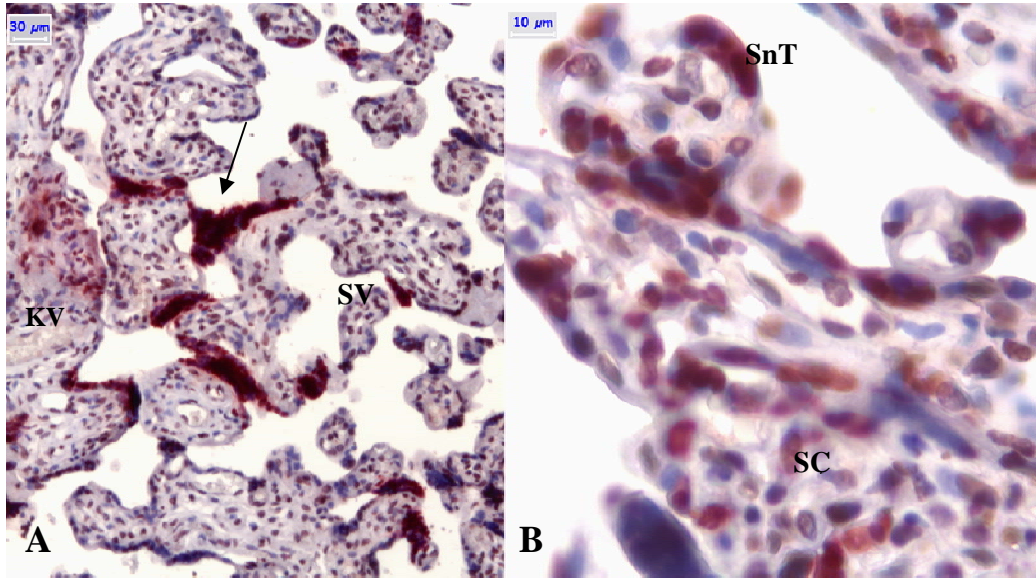
Resim 3: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücre çekirdeği (EnÇ) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



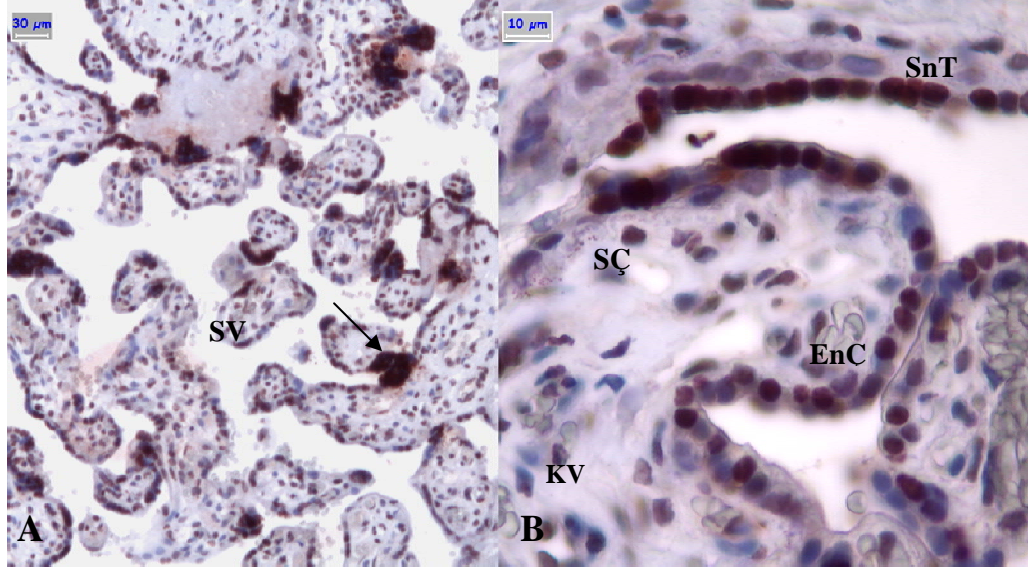
Resim 4: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücre çekirdeği (EnÇ) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



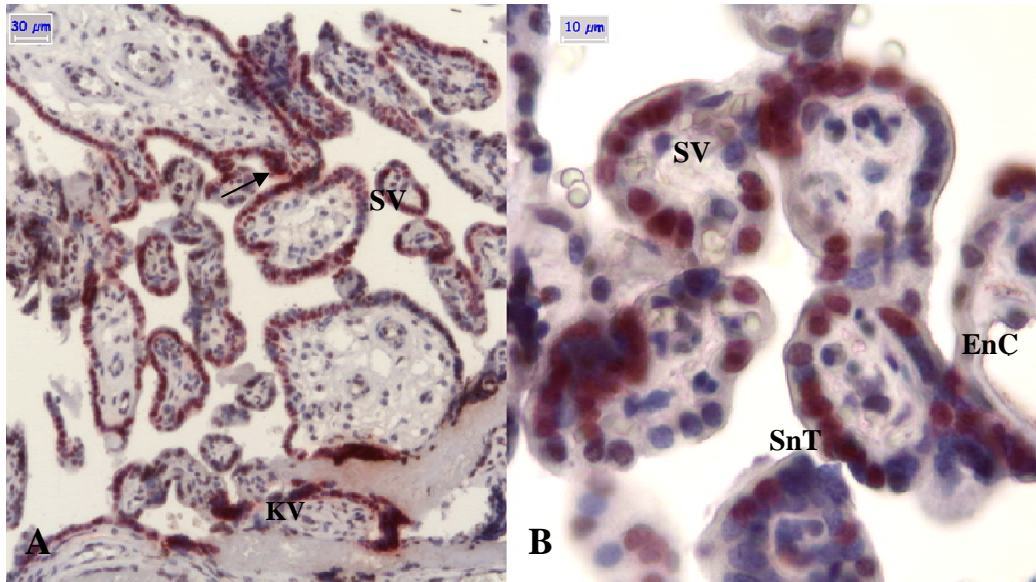
Resim 5: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada serbest villuslar (SV), villus stroması (S), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



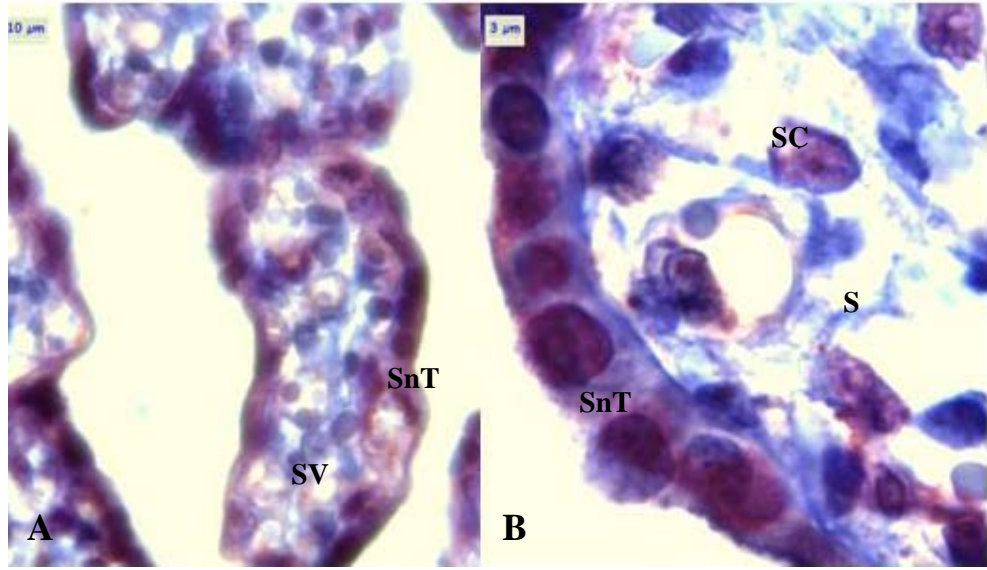
Resim 6: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



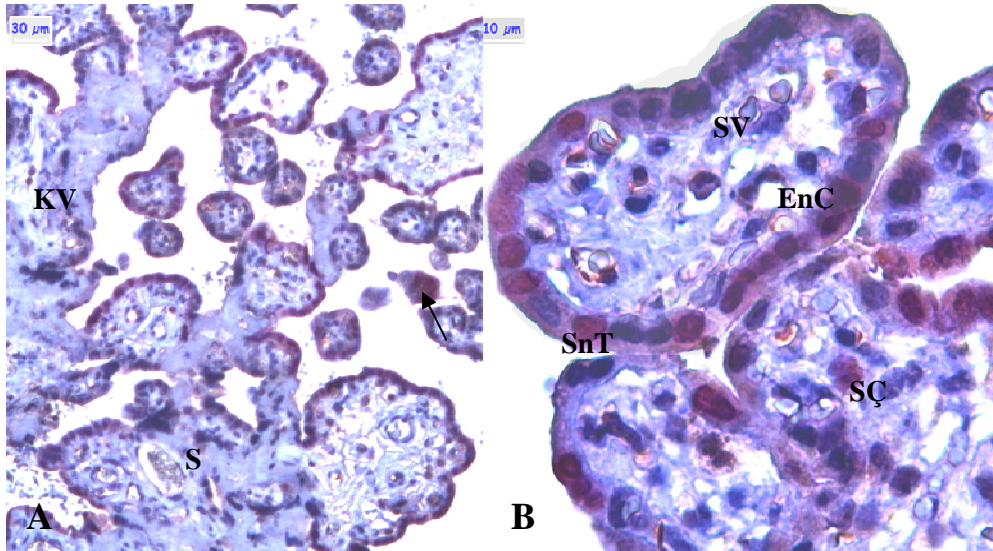
Resim 7: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücre çekirdeği (EnÇ) görülüyor (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



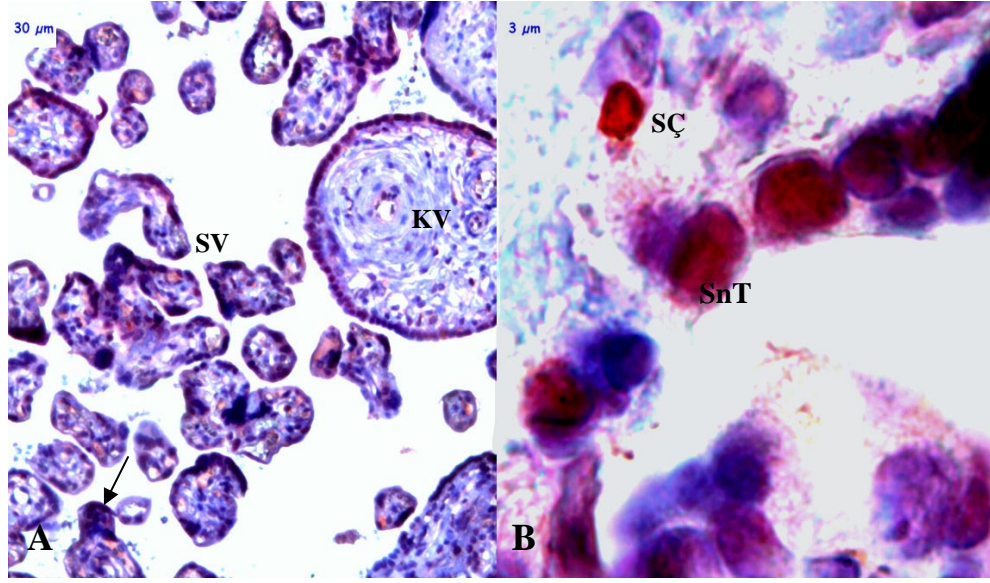
Resim 8: Tiroid hormon reseptör alfa ($TR\alpha$) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücre çekirdeği (EnÇ) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



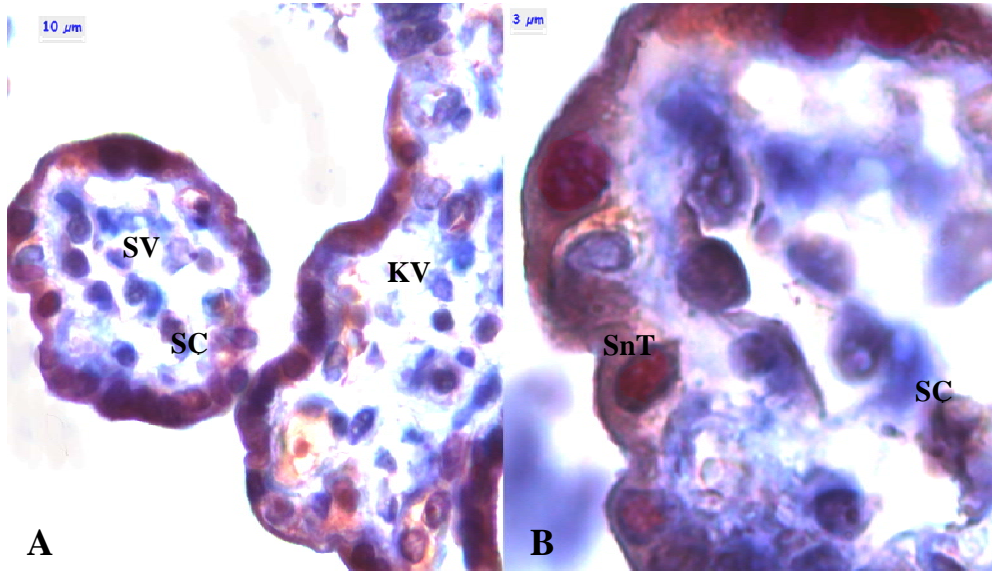
Resim 9: Tiroid hormon reseptör beta (TR β) boyaması yapılan kontrol grubuna ait plasentada serbest villuslar (SV), villus stroması (S), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblast (SnÇ) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX400, bX1000)



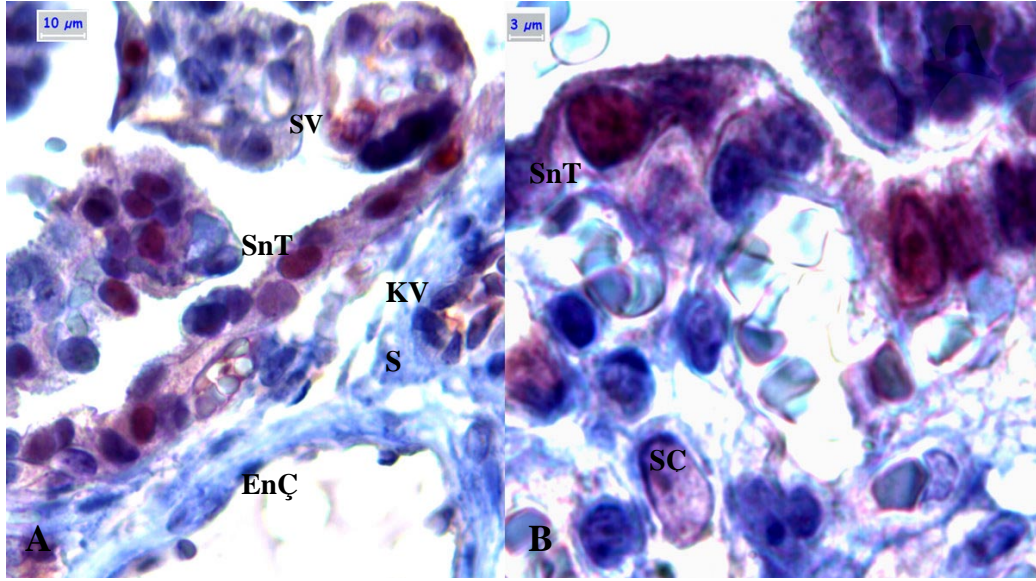
Resim 10: Tiroid hormon reseptör beta (TR β) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücresi çekirdeği (EnÇ), görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



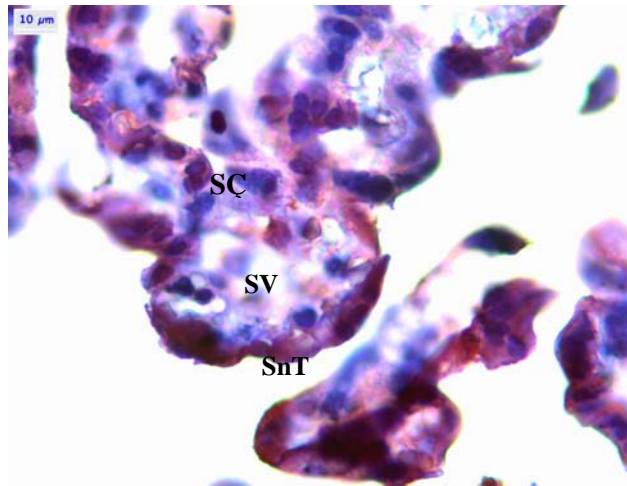
Resim 11: Tiroid hormon reseptör beta (TR β) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait olgun plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblastlar (SnT), sinsityal düğümler (ince ok) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX1000)



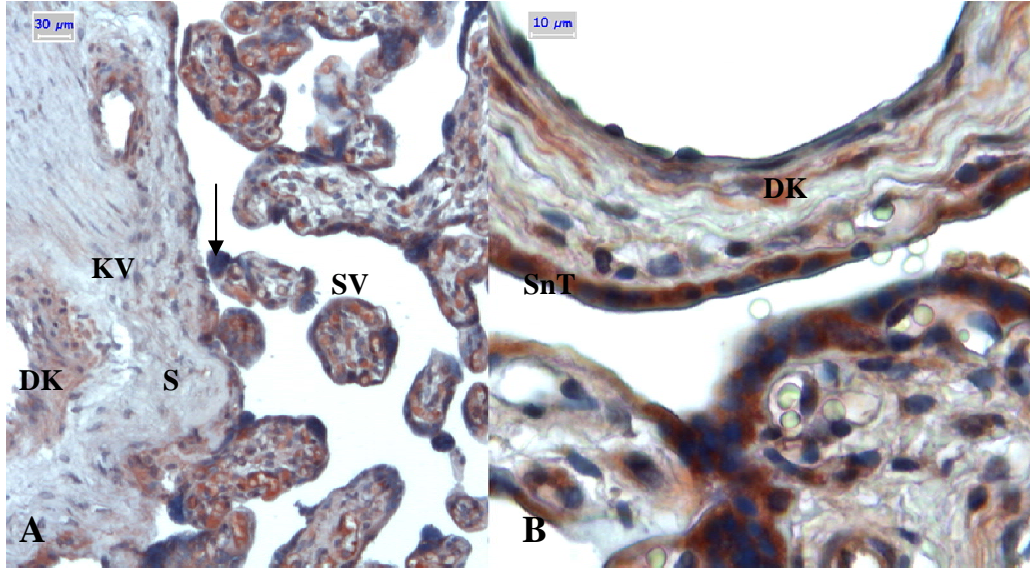
Resim 12: Tiroid hormon reseptör beta (TR β) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait olgun plasentada serbest villuslar (SV), kök villuslar (KV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblastlar (SnT) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX400, bX1000)



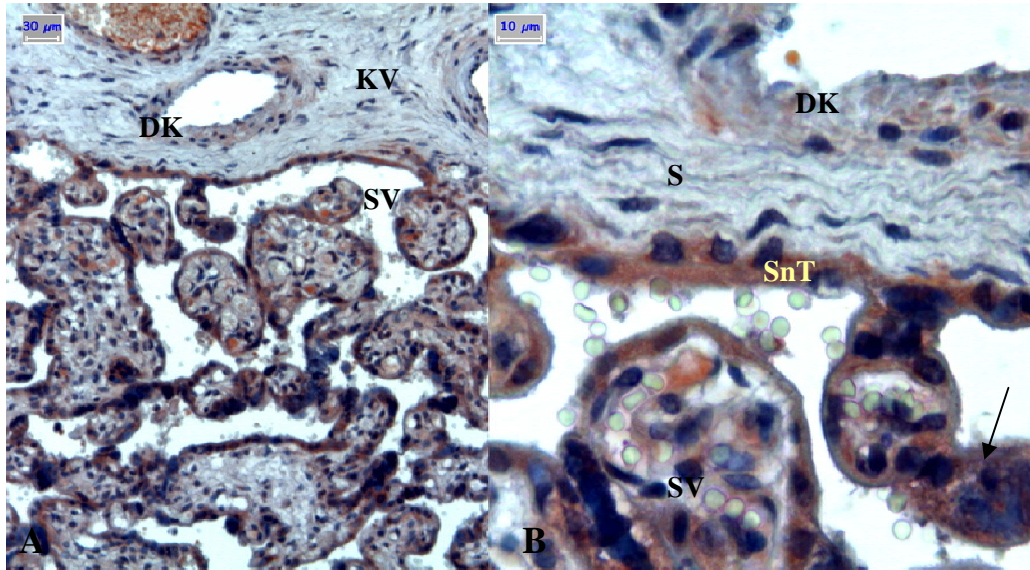
Resim 13: Tiroid hormon reseptör beta (TR β) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait olgun plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblastlar (SnT), endotel hücresi çekirdeği (EnÇ) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX400, bX1000)



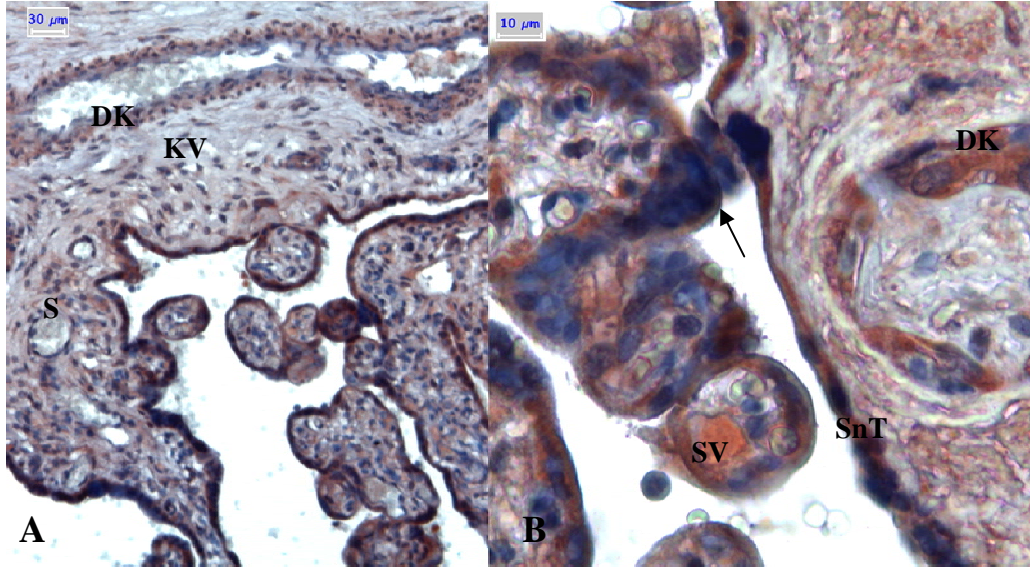
Resim 14: Tiroid hormon reseptör beta (TR β) boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait olgun plasentada serbest villuslar (SV), stromal hücre çekirdeği (SÇ), sinsityotrofoblastlar (SnT), görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen X400)



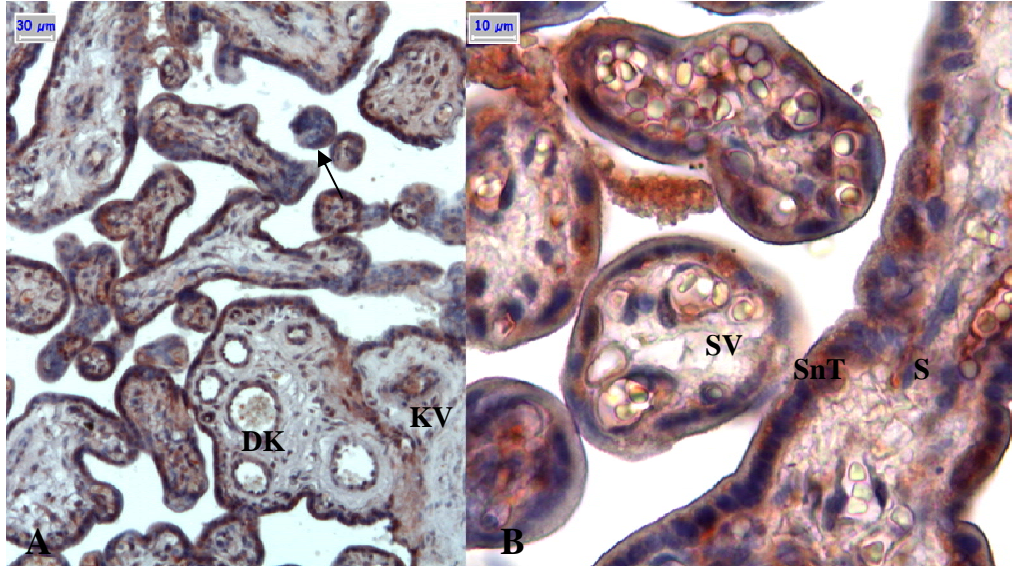
Resim 15: TSHR boyaması yapılan kontrol grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



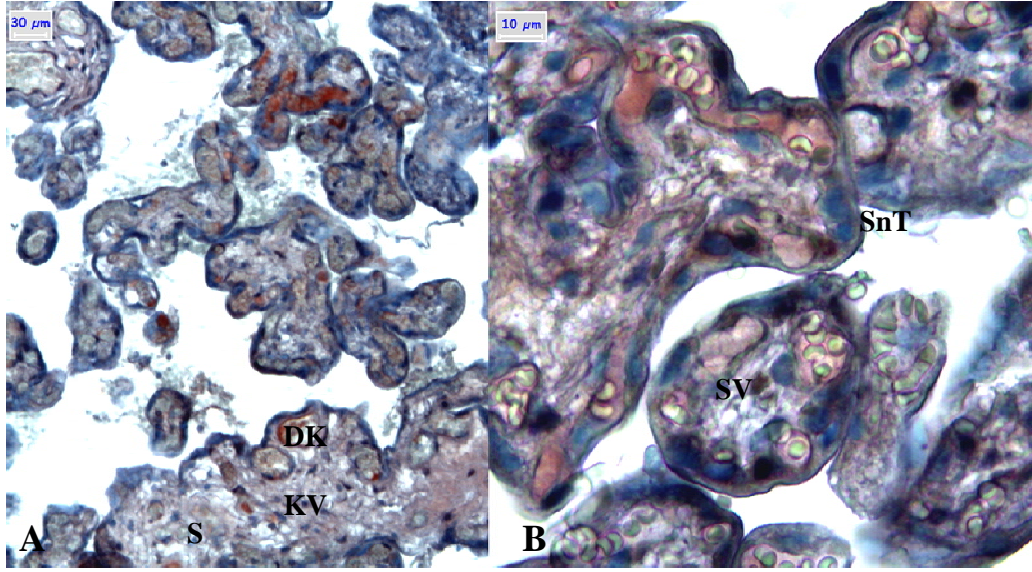
Resim 16: TSHR boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



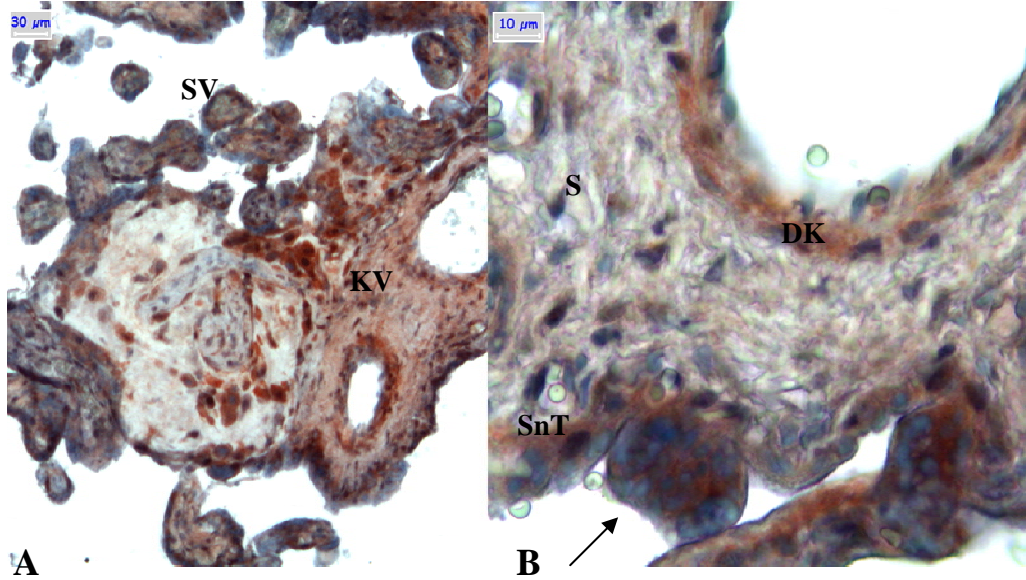
Resim 17: TSHR boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen aX100, bX400)



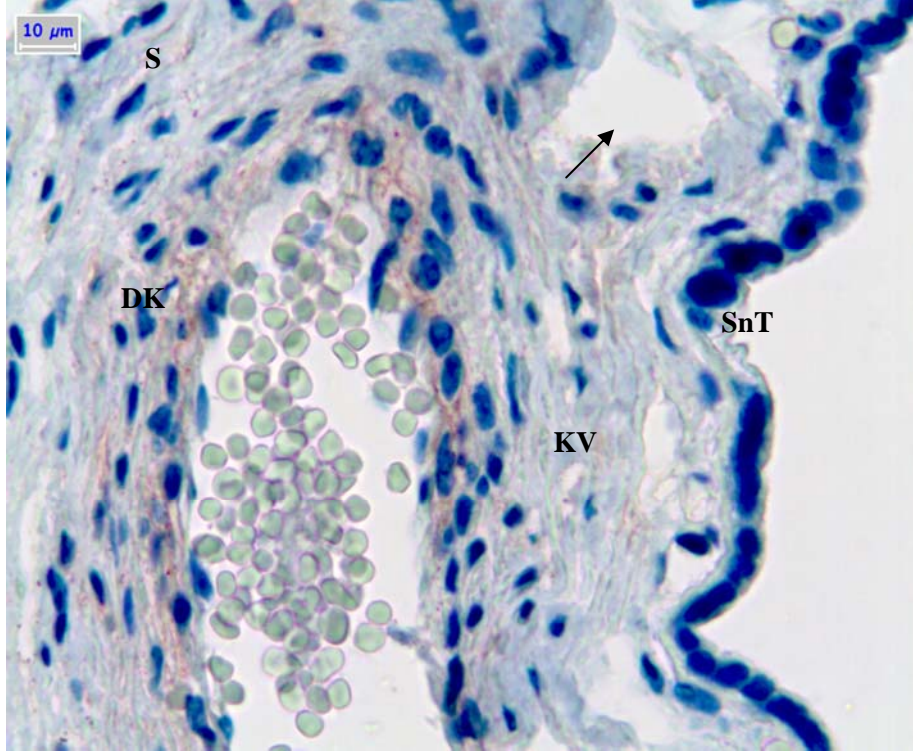
Resim 18: TSHR boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen aX100, bX400)



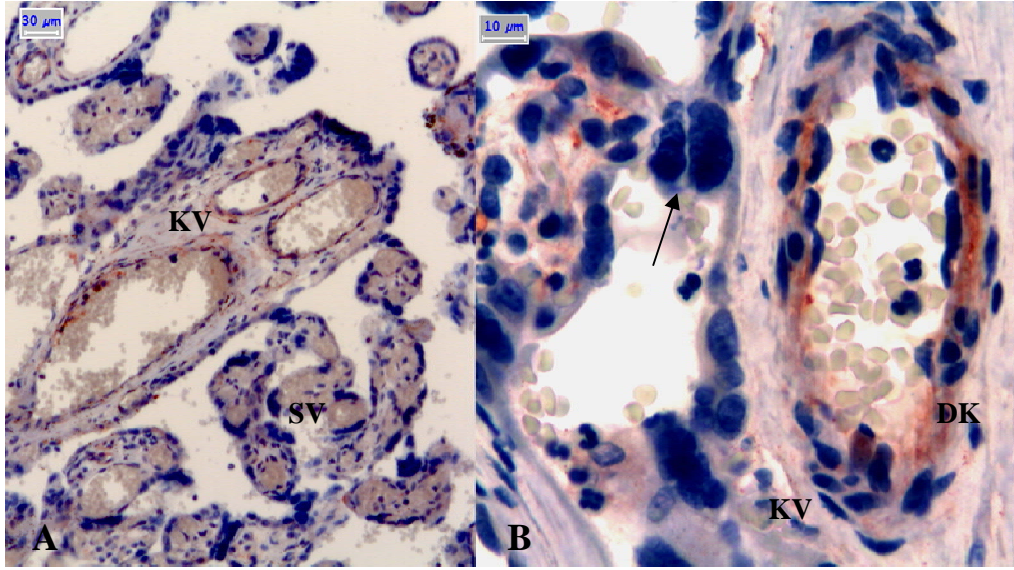
Resim 19: TSHR boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



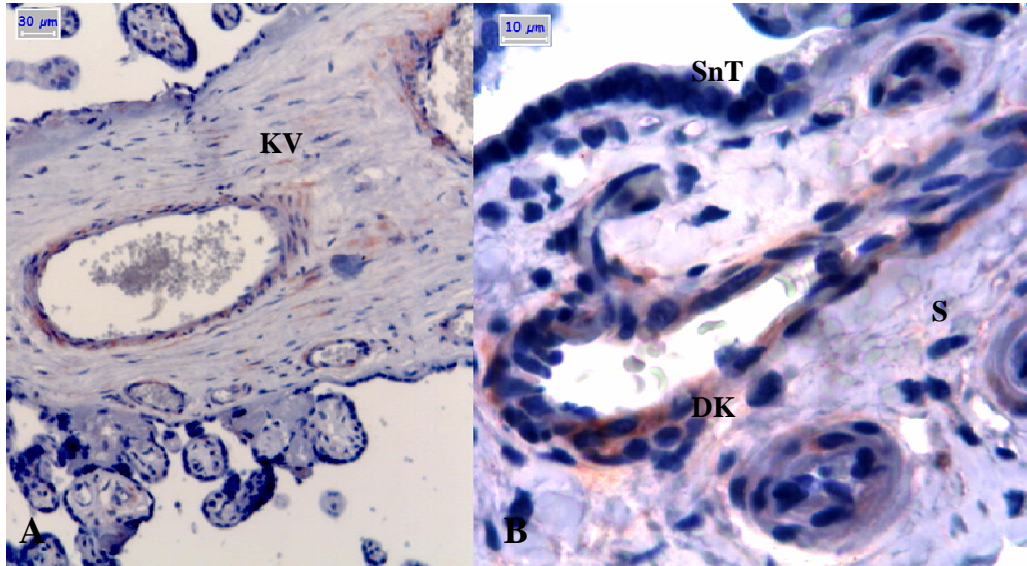
Resim 20: TSHR boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



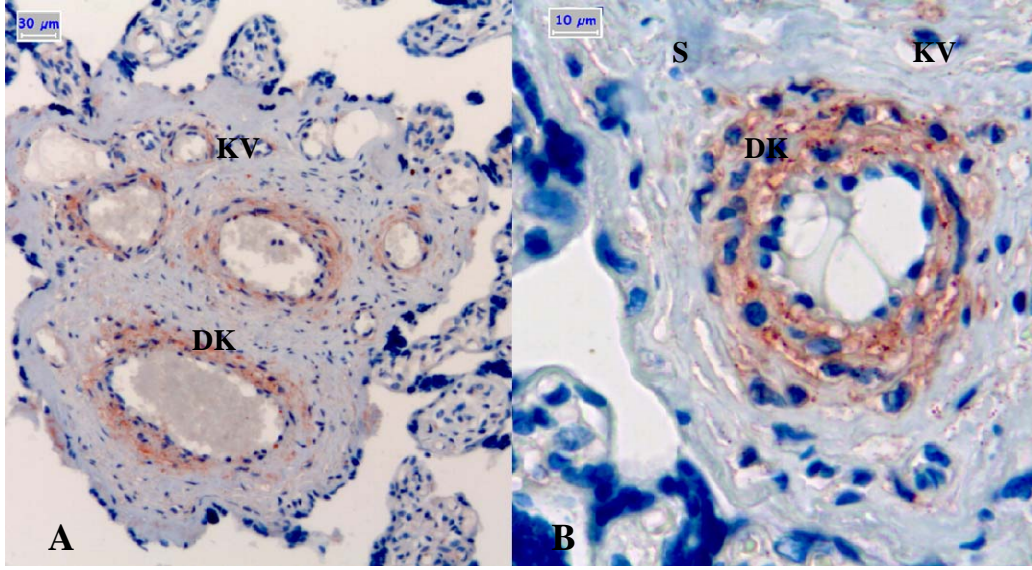
Resim 21: Fibronektin boyaması yapılan kontrol grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), villus stroması (S), sinsityotroblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen X400)



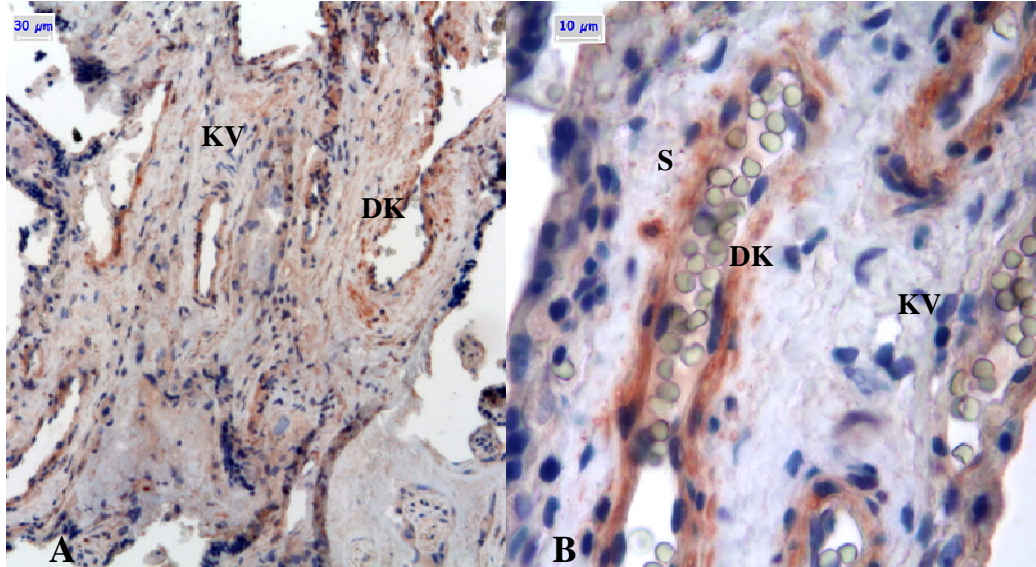
Resim 22: Fibronektin boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



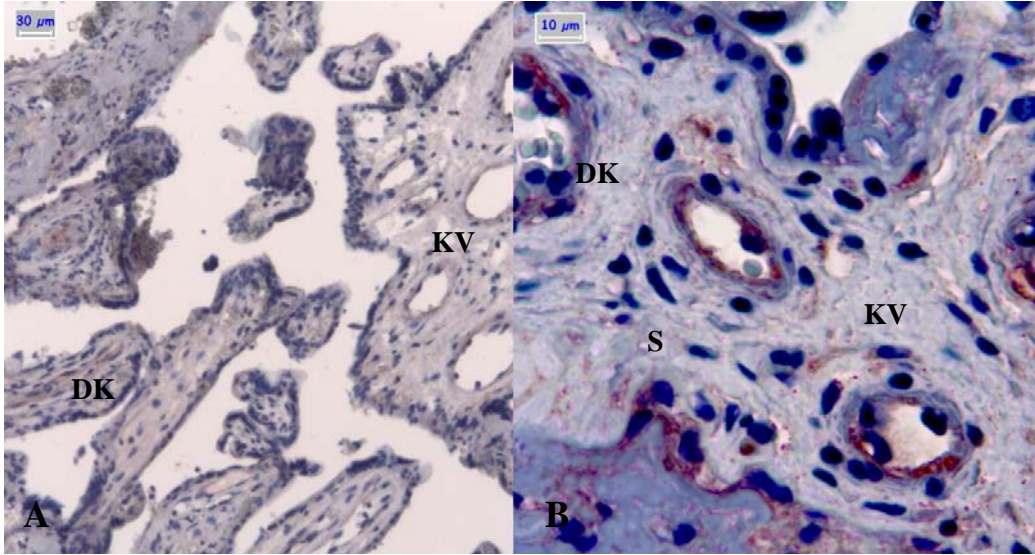
Resim 23: Fibronektin boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



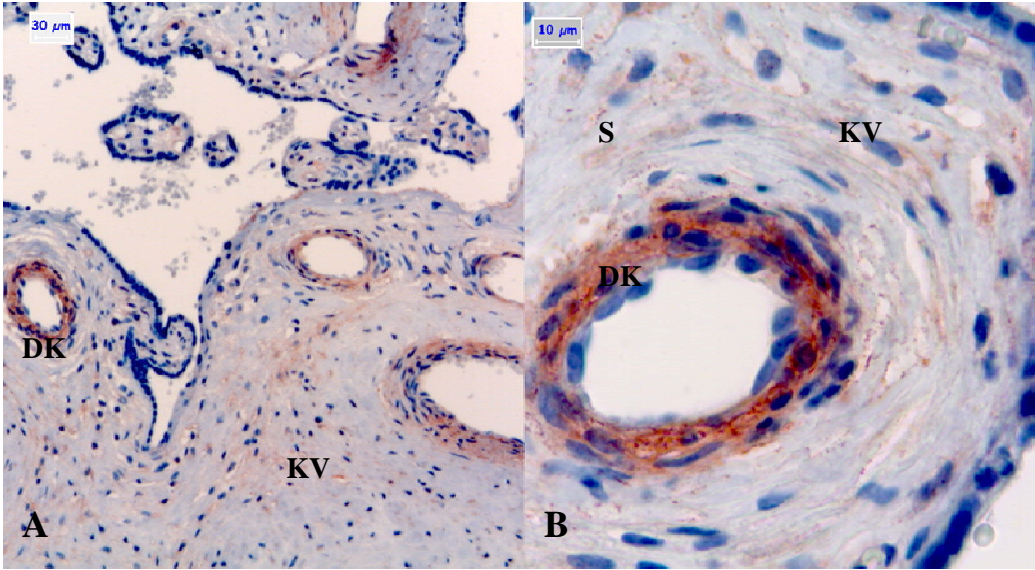
Resim 24: Fibronektin boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), villus stroması (S), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen aX100, bX400)



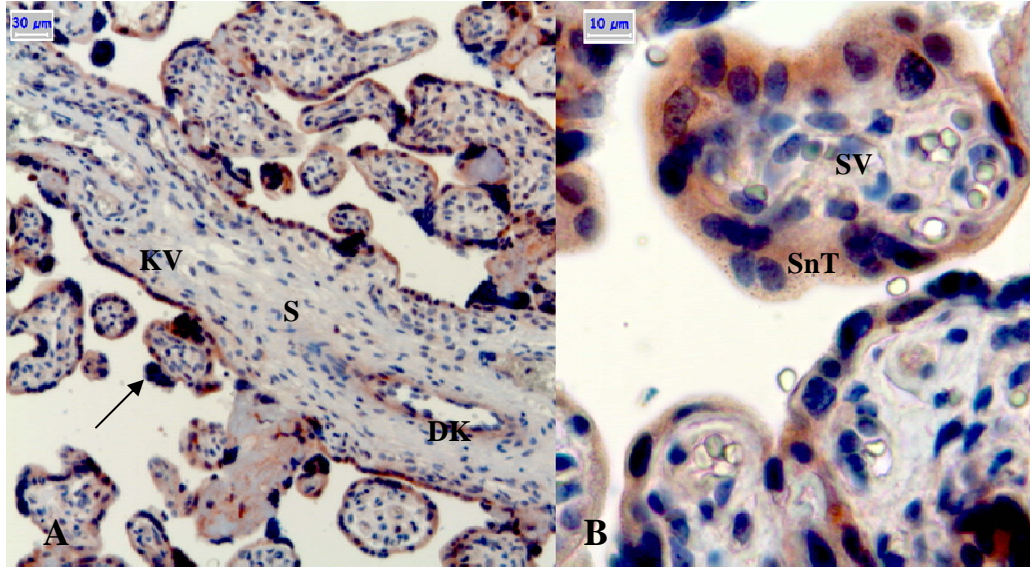
Resim 25: Fibronektin boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



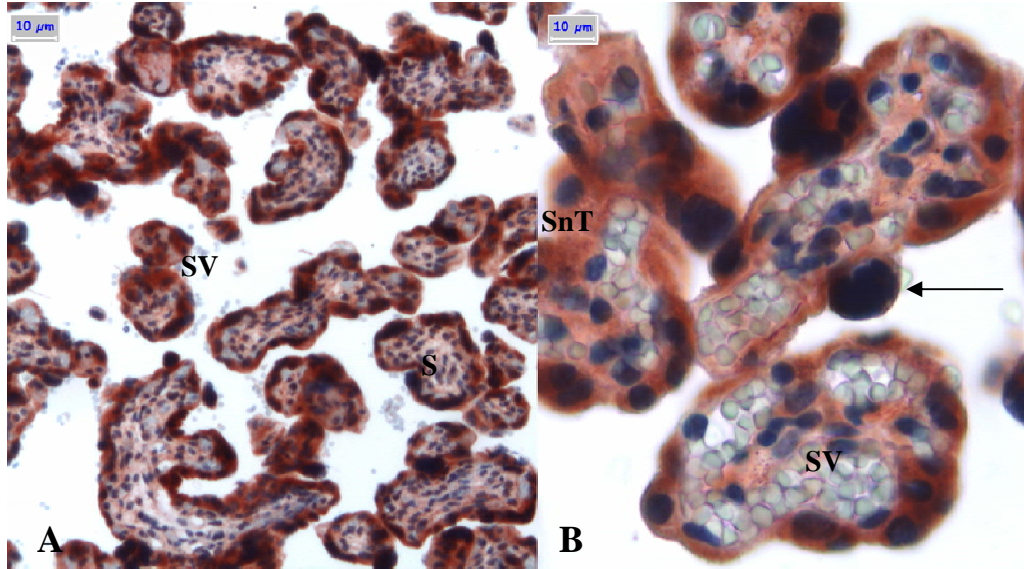
Resim 26: Fibronektin boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



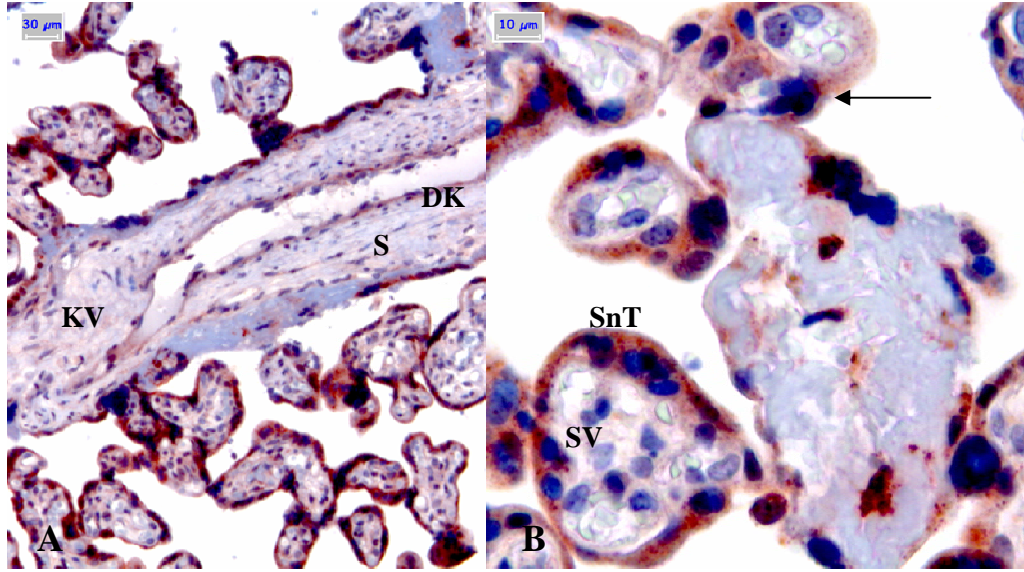
Resim 27: Fibronektin boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



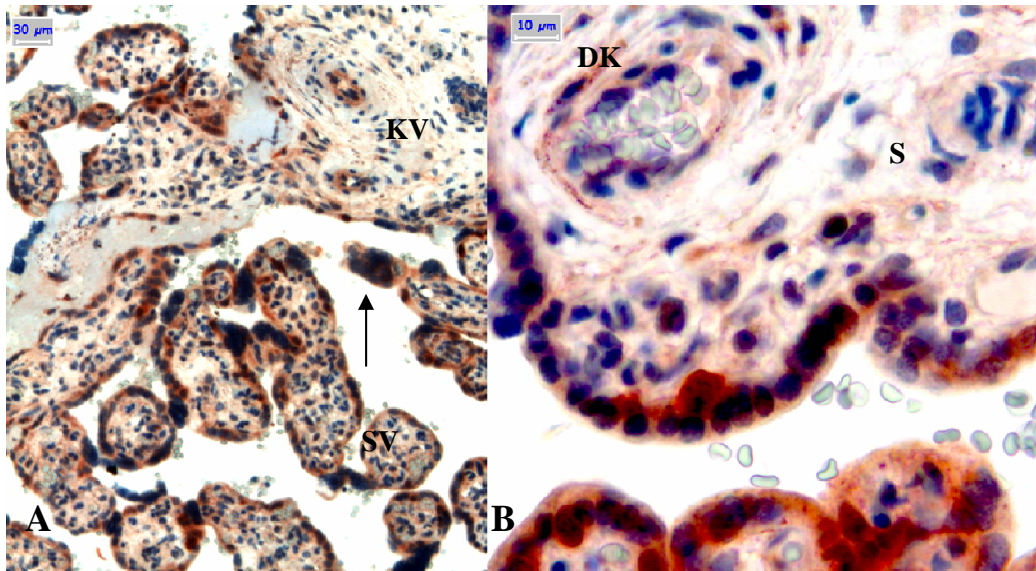
Resim 28: VEGF boyaması yapılan kontrol grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



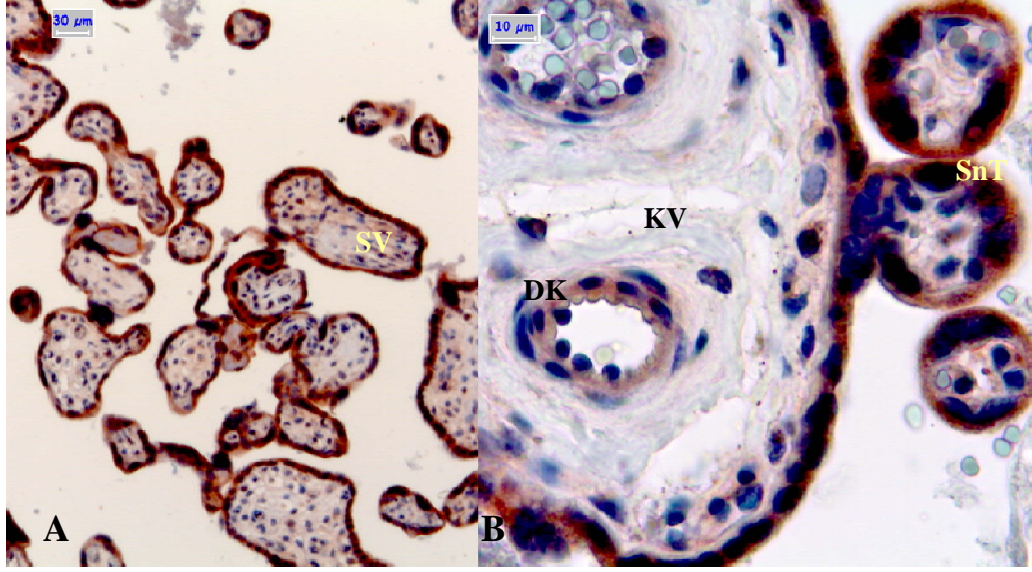
Resim 29: VEGF boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



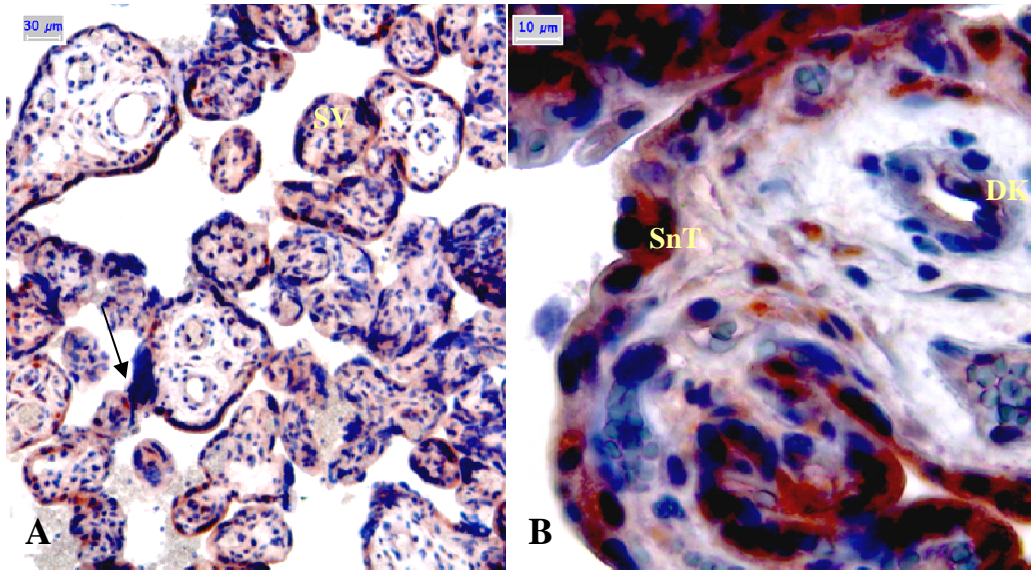
Resim 30: VEGF boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait placentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen aX100, bX400)



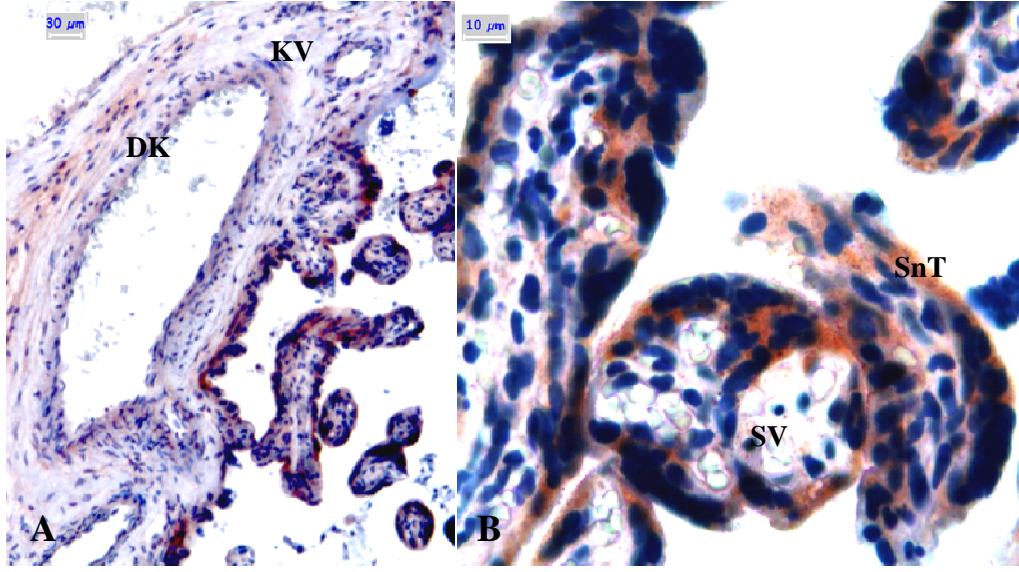
Resim 31: VEGF boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait placentada kök villuslar KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen aX100, bX400)



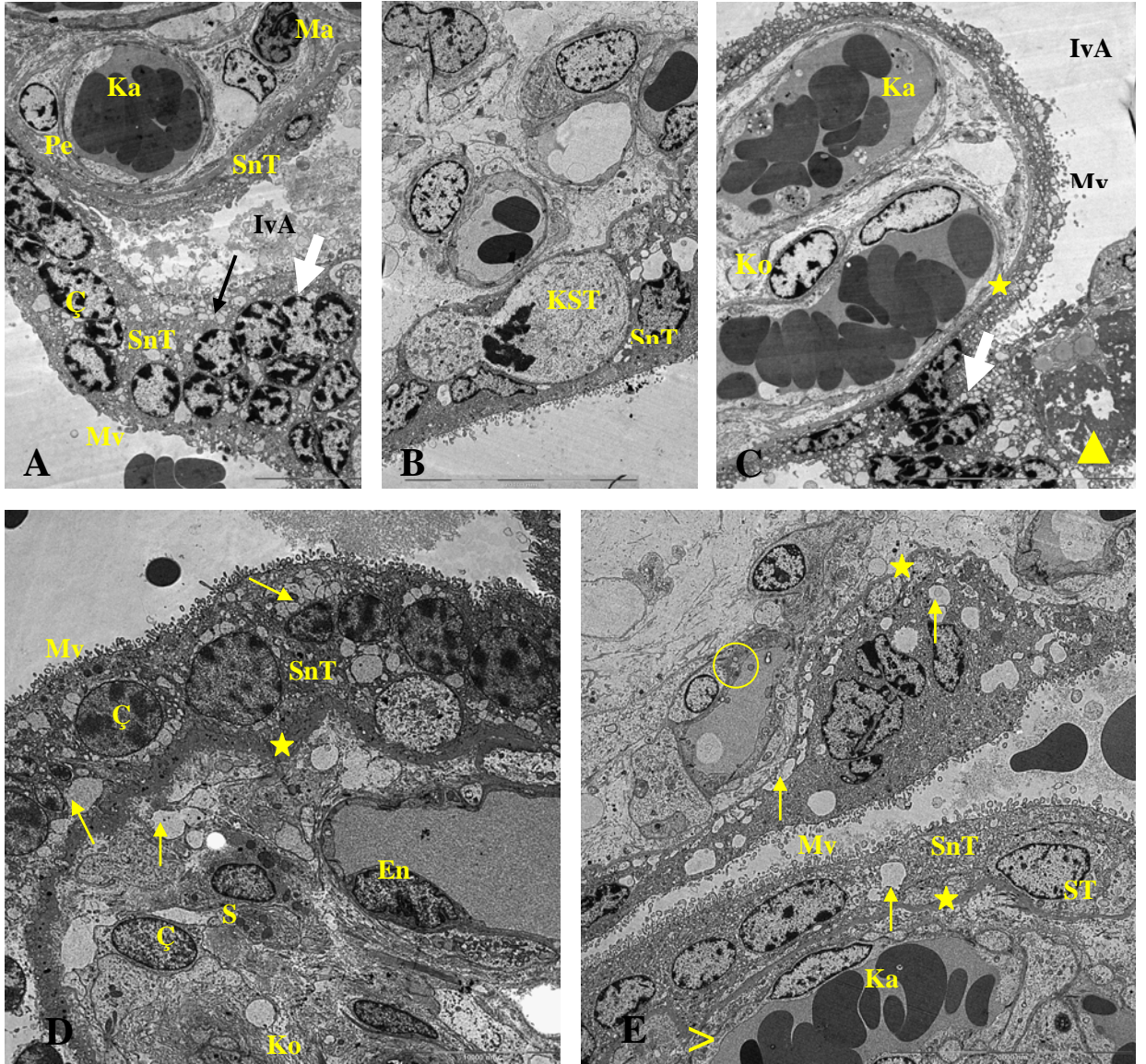
Resim 32: VEGF boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), sinsityotroblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



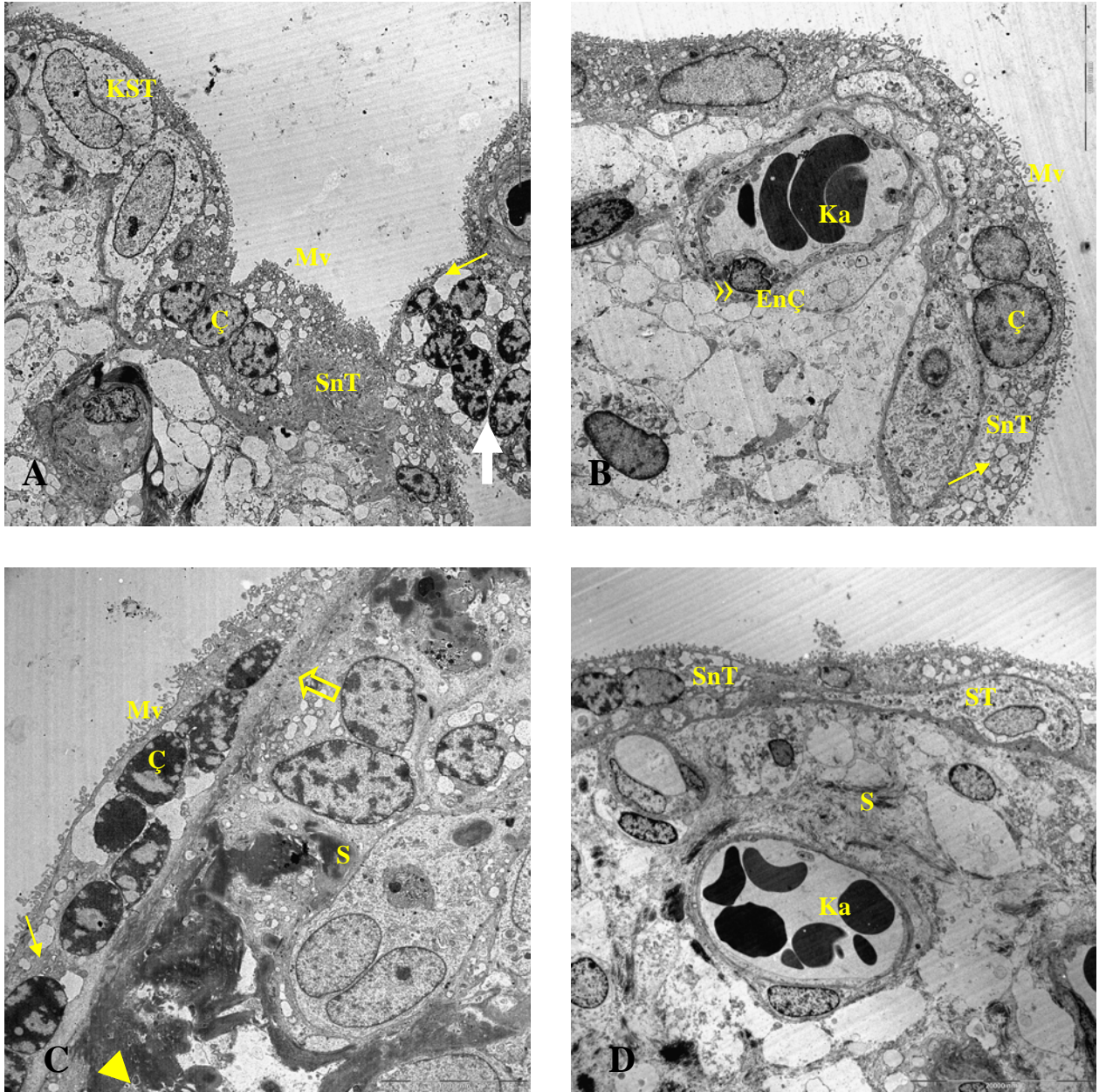
Resim 33: VEGF boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada serbest villuslar (SV), sinsityal düğümler (ince ok), sinsityotroblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



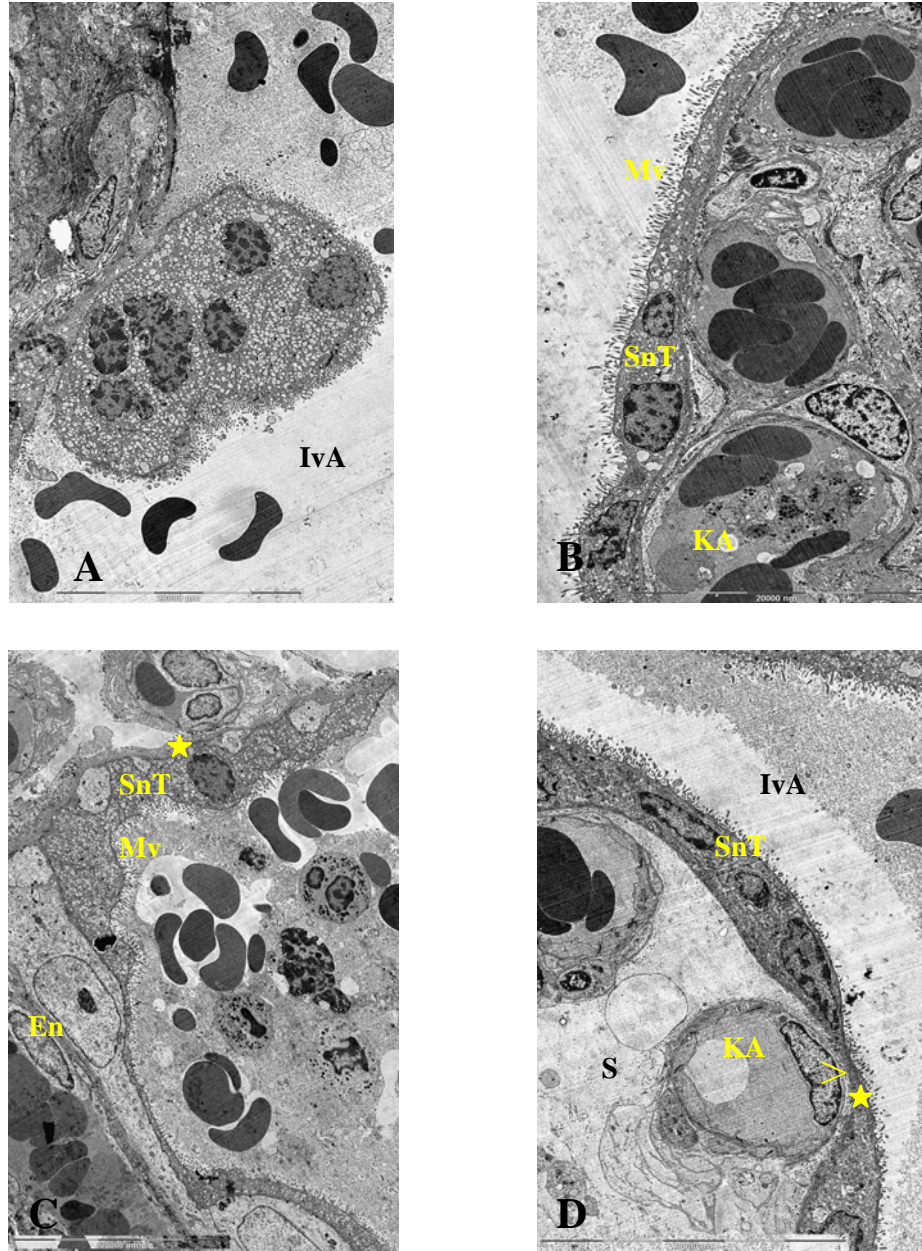
Resim 34: VEGF boyaması yapılan Hashimoto tiroiditli hasta grubuna ait plasentada kök villuslar (KV), serbest villuslar (SV), villus stroması (S), sinsityotrofoblastlar (SnT), damar düz kası (DK) görülüyor. (İmmünperoksidaz- Hematoksilen aX100, bX400)



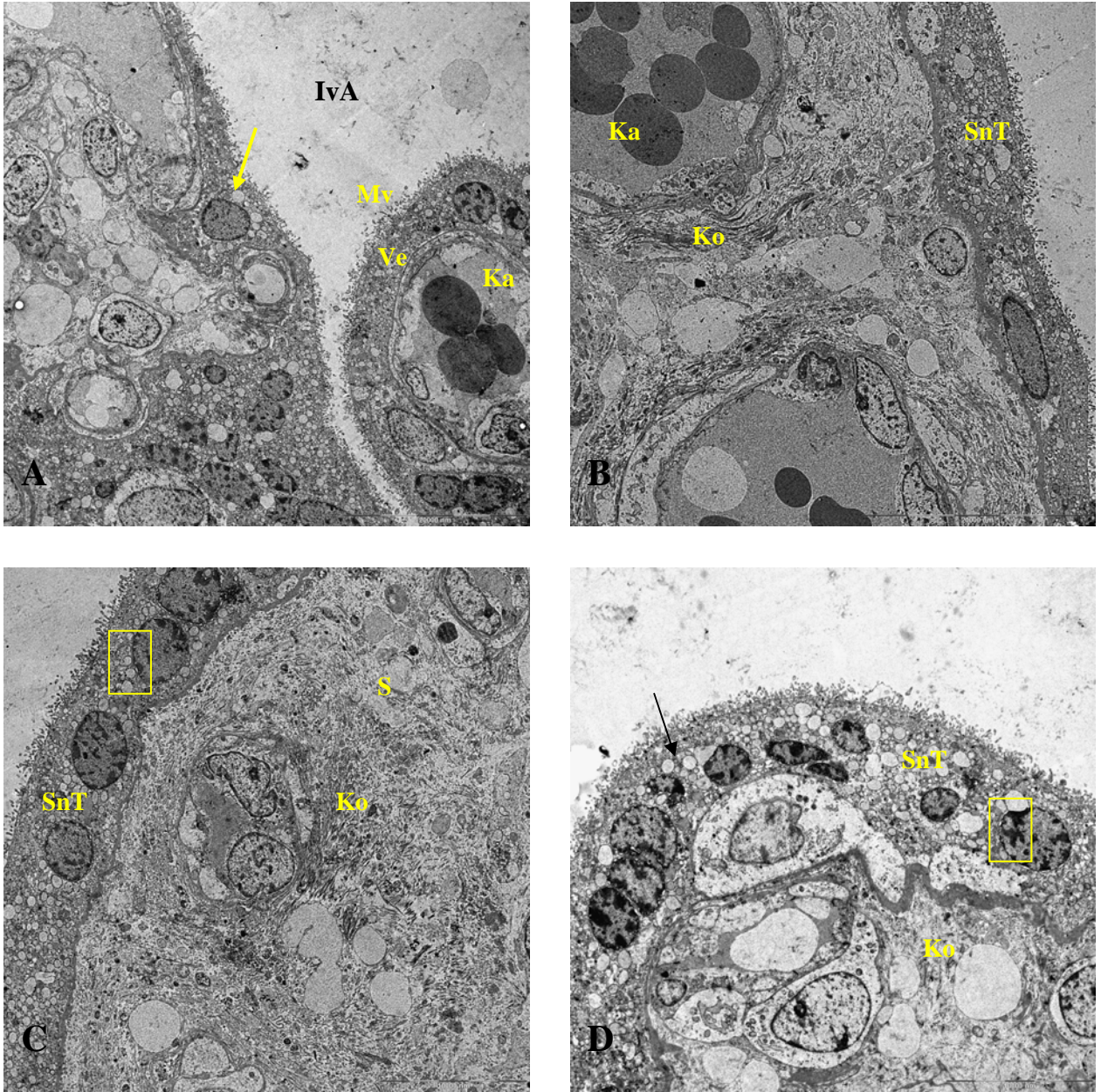
Resim 35: Kontrol grubuna ait placentada; sinsityotrofoblast (Snt) çekirdeği (Ç), sinsityotrofoblastik bazal lamina (yıldız), mikrovilluslar (Mv), birbirine yakın yerleşimli sinsityotrofoblast çekirdek grupları (beyaz ok), vakuoller (ince ok), kapiller damar (Ka), endotel hücre (En), endotel hücre bazal laminası (>), perisit (Pe), makrofaj (Ma), mitotik aktivite gösteren kök sitotrofoblast hücresi (KST), stromada kollojen lifler (Ko), stromal (S) hücre çekirdeği, fibrinoid madde birikimi (ok başı), inter villöz aralık (İvA), damar endotel hücrelerinde pinostatik veziküller (daire içi), sitotrofoblast (ST) (Langhans hücresi) görülüyor. Uranil asetat- Kurşun sitrat.



Resim 36: Hashimoto tiroiditli gebe plasentasında; sinsityotroblast hücre (Snt) çekirdeği (Ç), sinsityotroblastik bazal laminada kayıplar (içi boş ok), mikrovilluslar (Mv), birbirine yakın yerleşimli sinsityotroblast çekirdek grupları (beyaz ok), vakuoller (ince ok), sitotroblast kök hücre (KST), kapiller damar (Ka), endotel hücre (En) çekirdek zarında ayrılmalar (»), stromada (S) ödem, fibrinoid madde birikimi (ok başı), sitotroblast görülüyor. Uranil asetat- Kurşun sitrat.



Resim 37: Hashimoto tiroiditli gebe plasentasında; sinsityotrofoblast (Snt), sinsityotrofoblastik bazal lamina (yıldız), mikrovilluslar (Mv), villus stroması (S), kapiller damar (Ka), endotel hücresi (En), endotel hücre bazal laminası (>), inter villöz aralık (İvA) görülüyor. Uranil asetat- Kurşun sitrat.



Resim 38: Hashimoto tiroiditli gebe plasentasında; sinsityotrofoblastlar (Snt), sinsityotrofoblast çekirdek zarında ayrılmalar (Kare içi), mikrovilluslar (Mv), vakuoller (ince ok), veziküller (Ve), kapiller damar (Ka), stromada kollojen lifler (Ko), inter villöz aralık (İvA) görülüyor. Uranil asetat-Kurşun sitrat.

V. TARTIŞMA

Plasenta, fôtus'un büyüme ve gelişimi için bütün gereksinimlerini karşılamaya yönelik karmaşık bir yapı sergiler. Hemokoryal tipte olan insan plasentası desidua bazalisten oluşan maternal parça ile koryon frondozumdan yapılı fôtal parçadan gelişir. Plasentanın oluşumunda anne uterus'u ile fôtus ekstraembriyonik dokuları arasında çok iyi düzenlenmiş karşılıklı bir etkileşim olaylanır. Villuslar plasentanın işlevsel birimleridir. Serbest villuslar embriyonun madde alışverişi ve hormon gereksinimini karşılar, tutundurucu, kök villuslar fôtus'un uterus'a sıkıca tutunmasını sağlarlar.

Fôtusun gelişimini sağlıklı olarak tamamlayabilmesi için genetik yapısı ve çevresel etmenlerin yanında en az onlar kadar öncelikli plasentanın işlevlerini eksiksiz yerine getirebilmesi gerekir. Plasenta besin maddeleri, oksijen, elektrolitler, büyüme faktörleri gibi insanın oluşumunda gerekli sayısız maddelerin anne ile fôtus arasındaki alışverişini ve yapımını düzenler. Fôtusun metabolik artıklarının anne kanına verilerek uzaklaştırılması da yine plasentanın işlevlerindedir.⁵¹

Fôtus sadece korunma, beslenme, solunum ve boşaltım için değil, büyüme ve gelişiminde gereken bir kısım hormonların sağlanması için de plasenta aracılığı ile anneye bağımlıdır. Bu hormonlardan birisi de tiroid bezi hormonlarıdır. Tiroid bezi hormonlarının hedef dokularından olan plasenta gebelik boyunca bu hormonlarla etkileşim içindedir. Tiroid hormonları fôtusun başta santral sinir sistemi olarak büyüme ve gelişmesine etkirken, plasenta üzerinde de trofoblastların büyüme, çoğalma ve farklılaşmaları ile endokrin işlevlerine etki etmektedir. Plasenta da gebelikte tiroid hormonlarının fizyolojisini denetlemektedir.^{10,12,16}

Tiroid bezinin yetersiz çalışması ve hormon düzeylerinin normalin altında seyretmesi ile giden hipotiroidi'nin en sık bilinen nedeni Hashimoto tiroiditi'dir. Otoimmün kökenli bu hastalıkta, tiroid bezi lenfosit ve plazma hücreleri ile doldurulur. Follikül hücreleri apoptozis ile yıkıma uğrar. Folliküllerin yıkımı ile ortaya çıkan tiroid peroksidaz ve tiroglobüline karşı gelişen antikorlar sitotoksik etki gösterir. Hastalığın ilerlemesi sıklıkla bezin işlev yetersizliği ile sonlanır. Hashimoto tiroiditi'li gebelerden doğan bebeklerdeki etkilenim anne tiroid hormon düzeyi ile anneden bebeğe geçen anti-tiroid antikorlarının miktarına bağlıdır.⁷⁷

Literatürde Hashimoto tiroiditli gebelerin plasentaları ile ilgili yapısal araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda Hashimoto tiroiditi'ni tanıyan gebelerin miyadında sonlanan gebeliklerinden elde edilen plasentalarında anti-tiroid hormon reseptör α ve β , anti-TSH, anti-fibronektin ve anti-VEGF antikorlarının dağılımını immünohistokimyasal olarak değerlendirilirken aynı zamanda bu plasenta örnekleri ultrastrüktürel olarak da incelendi.

Plasenta tiroid hormonlarının hedef organlarından birisidir. Tiroid hormonları ile plasenta karşılıklı etkileşim içindedir. Erken evre plasentaların in vitro kültürlerinde T3'ün uygun yoğunluklarda verilmesi ile progesteron ve östrojen hormonlarının günlük sentezlerinin 3 beta-hidroksisteroiddehidrogenaz ve aromataz enzim aktivitesinin artırılmasıyla uyarıldığı, ayrıca hCG ve hPL'nin yine trofoblastlarca sentezinin de arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte T3'ün düşük yada yüksek yoğunluklarda kullanılmasında bu etkilerin azaldığı, aşırı dozda T3 kullanımının ise progesteron ve östrojen salınımının düşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Doğuma yakın plasenta kültürlerinde ise T3'ün değişen yoğunluklarının trofoblastların endokrin işlevlerine etkilerinin azaldığı bulunmuştur. Hiper yada hipotiroidik

gebelerde birinci trimesterde gözlenen düşük sıklığının trofoblastların etkilenen endokrin işlevleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{82,83,84}

Trofoblastların çoğalma ve farklanmaları üzerine epidermal büyüme faktörünün (EGF) etkisi olduğu bilinmektedir. EGF pek çok doku üzerine büyüme faktörü ve mitojen olarak işlev gören bir sitokindir. 4-5 haftalık plasenta kültürlerinde EGF ve EGF reseptörleri sitotrofoblastlarda belirlenmiş ve hCG ve hPL salınımlarını etkilemeden ST'ların çoğalmalarını sağladığı bulunmuştur. 6-12 haftalık plasentalarda ise EGF ve reseptörleri baskın olarak sinsityotrofoblastlarda bulunmakta, ST çoğalmasını etkilemeden trofoblastlardan hCG ve hPL salgılanmasını arttırmaktadır. EGF ilk trimesterde otokrin rol üstlenmektedir. Plasenta kültürlerine T3 eklenmesi trofoblastlardan EGF salınımını artırır.^{84,86} İkinci ve üçüncü trimesterde EGF sitotrofoblastlarda belirlenirken reseptörleri sinsityotrofoblastlarda bulunmakta ve parakrin rol üstlenmektedir.^{59,86} T3 ve T4'ün trofoblastların çoğalma, farklanma ve endokrin işlevleri üzerine olan etkilerinin EGF ile karşılıklı etkileşiminden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. EGF sitotrofoblastların çoğalma ve yaşam süreleri ile hareket ve invazyonunda etkilidir.⁴³

Plasentanın kendisi de, TH'larının fõtusa taşınması, endojen hCG ve koryonik kortikotropin sentezi, sahip olduğu tip III ve II 5'deiyodinaz aktivitesi ile tiroid hormonlarının fizyolojisini düzenlemektedir.⁸⁶

Daha önceki bilgilerimize göre lipofilik yapıdaki tiroid hormonlarının sitoplazma zarını pasif difüzyon ile geçtiği ve başka bir taşınım yoluna gereksinim olmadığı düşünülmüyorken anne tiroid hormonlarının plasentadan fõtusa taşınmasında aracı olan taşıyıcı

proteinler belirlenmiştir. Plasenta aracılığı ile anneden fõtusa taşınımın tüm mekanizmaları henüz aydınlatılamamakla birlikte tiroid hormon taşıyıcı üç temel molekül ailesi; organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) ailesi, amino asit taşıyıcılar ve monokarboksilat taşıyıcılar olarak belirlenmiştir. OATP ailesinden OATP4A1'in immünohistokimyasal olarak özellikle sinsityotrofoblastların mikrovillus bölgesindeki hücre zarında bulunduğu belirlenmiştir. Bu taşıyıcı protein tiroid hormonlarının anne kanından plasentaya alınmasını sağlar. Henüz bu yolda hormonların plasentadan fõtusa nasıl aktarıldığı kesinlik kazanmamıştır. Amino asit taşıyıcılar öncelikle nötral aminoasitlerin taşınımını sağlarlar ve L amino asit taşıyıcı sistem (LAT) olarak adlandırılır. Bu ailenin üyelerinden LAT1'in ağırlıklı olarak sinsityotrofoblastların apikal hücre zarında bulunduğu düşünülmektedir. Ancak bunun kesinleşmesi gerekir. LAT 2 olasılıkla plasentanın bazolateral hücre zarında bulunmakta ve moleküllerin fõtusa geçişini sağlamaktadır. Diğer bir grup tiroid hormon taşıyıcı protein monokarboksilat taşıyıcılarıdır (MTC). Bu aileden MTC8 potent ve özgün bir tiroid hormon taşıyıcıdır. T3 taşınmasıyla yükümlü bu molekülün gen mutasyonlarına bağlı anomalileri tanımlanmıştır. MTC8 tüm gebelik boyunca villöz sito- ve sinsityotrofoblastlarda immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. İlk trimesterde sinsityotrofoblastlarda tutulum orta düzeyde iken ikinci ve son trimesterlerde tutulumu artmaktadır. İlk trimester ve ikinci trimesterin erken dönemlerinde tutulumun desidual hücrelerde kuvvetli, villus stroması mezenşimal hücreleri ve fõtöl damar endotelinde zayıf olarak izlendiği belirlenmiştir. IUGR gözlenen gebeliklerin plasentalarında MTC8 immünoreaktivitesinin artışının tiroid hormonlarının fõtusa geçişini arttırmaya yönelik bir uyum mekanizması olabileceği üzerinde durulmaktadır.⁵²

Yapılan çalışmalarla T3 reseptörlerinin trofoblastların çekirdeklerinde bulunduğu gösterilmiştir. Karaciğer ile eşdeğer ancak erki düşük olan bu reseptörlerin sayısının hücre başına 650 dolayında olduğu bulunmuştur. Bağlanma bölgeleri T3 için özeldir ve T4'ün etkinliği T3 den 100 kat daha düşüktür.⁵

Chan ve ark. olgun plasentada tiroid hormon reseptörleri TR α_1 , α_2 , β_1 ' i laser capture microdisseksiyon ve kantitatif RT-PCR (QPCR) kullanarak incelemişlerdir. Term plasentada TR α_1 ve β_1 mRNA'larının stromal hücrelere göre sinsityotrofoblastlarda daha düşük miktarda bulunduğunu, TR α_2 mRNA düzeyinin bu iki hücre grubu arasında farklılık taşımadığını göstermişlerdir. Buradan yola çıkarak gebeliğin sonlarına doğru tiroid hormonlarının plasentadaki farklanmasını tamamlamış hücreler üzerindeki etkinliklerinin azalmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Tiroid hormonlarının gebeliğin erken döneminde trofoblast işlevleri için büyük önem taşıdığını ancak term plasentada trofoblastların T3 bağlama yetisinin azaldığını ve T3 etkinliğinin düştüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır.²³

EVT'lar desiduayı invaze ederek plasentanın tutunma ve gelişimiyle yükümlüdürler. Plasentanın yetersiz gelişimi intrauterin büyüme geriliği ve diğer gebelik patolojileri ile birliktelik gösterir. Hipotiroidik gebelerde spontan abortus ve ölü doğum sıklığının arttığı gösterilmiştir. Barber ark. birinci ve ikinci trimesterde insan plasenta biyopsilerinde tiroid hormon reseptörlerinin tutulumunu immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. Çalışmada farklı trofoblast çeşitlerinde TR'ler gösterilmiştir. Yedinci haftadan on sekizinci haftaya değin TR α_1 , TR α , TR β_1 endovasküler ve interstisyel ekstravillöz trofoblastların çekirdeklerinde yoğun olarak boyanmış, desidual stromal hücrelerde ve miyometriyumda daha zayıf saptanmışlardır. Ekstravillöz trofoblast kültürlerinde T3'ün yerel etki ile EGF'nin

trofoblastlar üzerindeki etkisini düzenlediğini bildirmişlerdir. Bulguları daha önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.¹²

Kilby ve ark. normal ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) bulunan gebeliklerde her üç trimesterde kordosentez ile fetal plazma tiroid hormon düzeylerini ve gebeliklerin farklı nedenlerle sonlanımı ve doğum sonu plasenta örneklerinde immünohistokimyasal olarak plasenta tiroid hormon reseptörlerinin tutulumunu araştırmışlardır. Çalışmada normal fetüslerde gebelik haftasının artışına koşut plazma serbest tiroid hormon yoğunlukları ve plasenta tiroid hormon reseptörlerinin immünohistokimyasal tutulumlarının arttığı belirlenmiştir. IUGR bulunan fetüslerde serum serbest T3 ve T4 yoğunlukları kontrole karşın düşük bulunmuştur. Serum TSH düzeyinde farklılık saptanmamıştır. İmmünohistokimyasal incelemelerinde TR α_1 , TR α_2 ve TR β_1 sinsityotrofoblastların, sitotrofoblastların ve villus stromal hücrelerin çekirdeklerinde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin IUGR bulunan bebeklerin plasentalarında normale karşın daha yoğun tutulumlu olduğu gösterilmiştir.⁶⁰

Biz çalışmamızda miyadında sonlanan gebeliklerden elde edilen kontrol plasentalarda tiroid hormon reseptör alfa ve betanın yerleşimini immünohistokimyasal olarak inceledik. TR α yerleşiminin yapılan önceki çalışma bulgularıyla uyumlu olduğunu gözlemledik. Kontrol gruplarında kök ve serbest villuslara ait sinsityotrofoblast hücre çekirdeklerinde izlenen immünreaktivite literatür bilgileri ile uyumluydu. Yer yer villus mezenşimal bağ dokusunda bulunan damarların endotel hücre çekirdeklerinde de tutulumun zayıftan kuvvetliye değiştiği dikkatimizi çekti. Kök villuslar ve serbest villusların mezenşimal hücrelerinin oldukça kuvvetli tutulum gösterdiği ayırt edildi. Serbest villuslarda sinsityal düğümlerin varlığı ve bu bölgelerin kuvvetli immünreaktivite gösterdiği ilgiyi çekiyordu.

TR α immünohistokimyasal tutulumlarının Hashimoto tiroidit’li olgularda kontrollerle karşılaştırıldığında oldukça kuvvetli olduğunu belirgin olarak izledik. Tutulum kök villuslar ve serbest villuslara ait sinsityotrofoblastların çekirdeklerinde, sinsityal düğümlerde, damar endotel ve villus mezenşim hücre çekirdeklerinde kontrollere karşın oldukça yoğun olarak artmıştı.

Tiroid hormon reseptör beta (TR β) primer antikoru ile immünohistokimyasal olarak boyanan kontrol gruplarında literatüre uyumlu olarak; kök ve serbest villusların sinsityotrofoblast çekirdekleri, villus mezenşimal hücre çekirdekleri ile mezenşimal damarların endotel hücre çekirdeklerinde orta derecede tutulumun varlığını izledik. Ek olarak daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak tüm hücre gruplarında zayıftan ortaya değişen sitoplazmik tutulumun varlığı dikkatimizi çekti.

TR α tutulumunda olduğu gibi TR β immünohistokimyasal tutulumunun da hasta gruplarında kontrollere göre oldukça yoğun olduğunu gözlemledik. Bu grupta kök ve serbest villusların sinsityotrofoblastlarında, mezenşimal hücrelerde, fetal damar endotel hücrelerinde hem çekirdek hem de sitoplazmik düzeyde oldukça yoğun immünreaktivite belirledik.

Tiroksin dokuda 3 tip deiyodinaz (D) enzimi ile aktif triiyodotironin yada inaktif triiyodotironine dönüşmektedir. İntegral membran proteinleri olan deiyodinazlar endoplazmik retikulum ya da plazma membranında bulunurlar. Etkinliklerini sitoplazmada gösterirler. Plasentada etkin olan deiyodinazlar tip 2 (D2) ve tip 3 (D3) deiyodinazdır. D2 T4’ü aktif T3’e dönüştürürken D3 inaktive edici enzimidir, T4’ü T3’ün etkisiz şekline dönüştürür. Gebelik

boyunca D2 ve D3 villusları çevreleyen sito ve sinsityotrofoblastlarda bulunmaktadır. D3 yoğun olarak sinsityotrofoblastlarda bulunarak fötusu anneden yüksek miktarda geçebilecek tiroid hormonlarından korur ve tiroid hormon yapımı için fötusa iyot sağlamış olur. D2 sitotrofoblastlarda daha yoğun olarak bulunmaktadır. Genel olarak D2 ve D3 düzeyi gebeliğin ilk aylarında terne karşın daha yüksektir ancak düzeyi gebeliğin ilerlemesiyle birlikte düşer. Erken gebelik haftalarında D2 düzeyinin daha yüksek oluşunun trofoblastların gelişim ve farklanmaları ile fötusun özellikle santral sinir sistemi olmak üzere büyümesi ve gelişiminde gereken tiroid hormon gereksiniminin karşılanmasına yönelik olabileceği bildirilmektedir.^{12,22,66}

Fötus santral sinir sisteminin gelişiminde gebeliğin erken evrelerinde anne tiroid hormonlarına gereksinim duyulduğu bilinmektedir. Tiroid hormonları tiroid-bağımlı genler aracılığı ile fötus santral sinir sisteminde nöronların farklanma ve kutuplaşmaları, sitoplazma içeriklerinin gelişimi ve miyelinizasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur. Fötal tiroid bezi gebeliğin yaklaşık 12. haftasında işlerlik kazanarak iyot depolamaya ve tiroid hormon yapımına başlamaktadır. Birinci trimester boyunca fötal tiroid bezinin işlerlik kazanmasına değin tiroid hormon gereksinimi plasentadan fötal dolaşıma geçen maternal T4'ün plasentada ve hedef dokuda T3'e deiyodinasyonu ile sağlanır¹³.

Birinci trimesterde, tiroid bezinin işlev kazanmasından önce insan ve hayvanlarda fötus beyninde tiroid reseptörlerinin varlığının saptanması anneden geçen TH'larının fötus santral sinir sistemi gelişimindeki önemini göstermektedir. Fötusa geçen anne tiroid hormon miktarının düşük olduğu ya da fötus tiroid dokusunun baskılandığı çeşitli patolojilerde, doğan

bebeklerin etkilendikleri bildirilmektedir. Bu bebeklerde zeka gerilikleri, konuşma ve bilişsel yetilerde düşüş, düşük doğum ağırlığı gibi bulgularda artış gözlenmektedir.

İnsan f3tal serebral kortekste TR mRNA sını incelendiğinde; TR α_1 , α_2 , β_1 mRNA'ları 1. trimesterin erken (7-8.) haftalarında belirir. TR α_1 mRNA'sı 9-10 ve 15-16. haftalarda yetişkinden daha yüksek değerdedir. TR α_2 ve β_1 mRNA'ları sıklıkla yetişkin düzeyinden dūşūktür, en yüksek düzeylerine TR α_2 mRNA'sı 17-20 haftalar arasında ve TR β_1 mRNA'sı 9-12 ile 17-20 haftalar arasında ulaşır. TR β_2 mRNA'nın f3tal serebral kortekste görülme oranı dūşūktür ve gebelik boyunca düzeyi değişmez. Bulgular f3tusun erken gebelik haftalarında anne tiroid hormonlarına olan gereksinimini desteklemektedir.²¹

Gebelikte olaylanan iyot metabolizması ve tiroid hormon bağlayıcı globulin düzeyindeki değişiklikler gibi nedenlerle tiroid bezi işlevleri değişmektedir. Tiroid peroksidaz antikoru (TPO) 14 haftalık gebeliklerin %10'unda bulunur. Bu durum gebelikte f3tus kayıpları, gestasyonel tiroid disfonksiyonu, ve gebede doğum sonrası tiroditlerde artış ile birliktedir. 36. gebelik haftasında TSH reseptör antikoru varlığı yenidoğanın geçici hipertiroidisinin önceden belirlenmesinde değerlidir. Daha önceden tiroksin tedavisi alan hastalarda ölçülmesi önerilmektedir. Subklinik olanlar dahil hipotiroidizm gebeliklerin %2,5'unda bulunur.⁶⁹

Tiroid bezinin yetersiz çalışması ve hormon düzeylerinin normalin altında seyretmesi ile giden hipotiroidinin bilinen en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Otoimmün kökenli bu hastalıkta, tiroid bezinde plazma hücresi artışı ve lenfosit infiltrasyonu görülür. Follikül bazal membranında yer yer kalınlaşmalar olur. Follikül hücrelerinin apoptozis ile yıkımı olaylanır.

Folliküllerin yıkımı ile ortaya çıkan tiroid peroksidaz ve tiroglobüline karşı gelişen antikorlar sitotoksik etki göstermektedirler. Hastalığın ilerlemesi sıklıkla bezin işlev yetersizliği ile sonlanır. Bu hastalarda seyrek olarak hipertiroidi görülebilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı kadınlarda yılda 3.5:1000 olarak bildirilmiştir. Hashimoto tiroidit'li gebelerde anne tiroid hormon düzeyleri ve antitiroid antikorlar fötüs gelişimini ve fötal tiroid bezini etkilemektedir. Literatürlerde Hashimoto tiroiditli annelerden doğan yeni doğanlarda etkilenimin olmadığı, hipertiroidi yada hipotiroidi geliştiği yönünde bildirimler bulunmaktadır.^{64,77,93,102}

Korkmaz ve ark. hastanelerinde Hashimoto tiroiditli annelerden doğan bebeklerin kayıtlarını retrospektif olarak incelemiş on yıllık dönemde 12 olgunun bulunduğunu, yenidoğanların maternal öyküleri, klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde tüm annelerde gebelik öncesi dönemde Hashimoto tiroiditi hastalığı tanısı konduğu, tümünde guatr bulunduğu, gebelik sırasında bir veya daha fazla tiroid otoantikorunun [anti-tiroglobülin (anti-Tg) ve anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO)] pozitif olduğu; üç annede (%25) gebelik öncesinde biyokimyasal olarak hipertiroidi olduğu, antitiroid tedavi (propilthiourasil) verildiği ve bu vakaların gebelik sırasında ötiroid olduğu ve ilaç tedavisi almadığı; sekizinde (%66.7) gebelik öncesinde hipotiroidi belirlendiği ve beşinin (%41.7) tüm gebelik boyunca tiroid hormon replasman tedavisi aldığı, üçünün (%25) ise gebeliğin yalnızca bir döneminde tiroid hormon replasman tedavisi aldığı ve tümünün gebelik boyunca ötiroid olduğu; bir annenin (%8.3) ise gebelik öncesinde ve sırasında ötiroid olduğu ve hiç tedavi verilmediğini belirlemişlerdir. Yenidoğanların klinik ve laboratuvar özellikleri incelendiğinde tümünün fizik muayenelerinin ve tiroid fonksiyon testlerinin (serum serbest T3, serbest T4, total T3, total T4 ve TSH düzeyleri) normal olduğu bildirilmiştir.⁶⁴

Fötal ve neonatal tiroid bezi fonksiyon bozuklukları farklı nedenlerle oluşmaktadır. Hipotiroidi'nin 1/4000 sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir. Fötal tiroid bezi agenezisi ve tiroid hormon yapım bozuklukları en sık nedeni oluşturmaktadır. Yine plasenta aracılığı ile fötusa geçen anne kaynaklı antitiroid otoantikörleri fötüs tiroid bezi işlevlerini baskılayarak yenidoğanda geçici hipotiroidi nedeni olabilmektedir. Fötal ve neonatal hipertiroidiye ise 1/4000-40000 sıklıkla rastlanmaktadır. En sık neden Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditinde plasentadan antiTPO ve antiTg antikörleri fötusa geçse de fötal tiroid bezi sıklıkla önemli derecede etkilenmemektedir. Bununla birlikte literatürde etkilenen fötüs ve yenidoğanlarda hipertiroidi bildirilmiştir.^{18,69,93}

Fötal tiroid bezinin gelişiminde plasentadan geçen maternal tiroid hormonlarının ve TRH'nın yanında fötüs TRH ve TSH'sının etkisi olduğu saptanmıştır. Anneye ait TSH'nın fötal tiroid bezi gelişimi ve tiroid hormon yapımında etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. TSH'nın plasentada fetal dolaşıma geçemediğini bildiren yayınların yanında⁵⁵, invitro çalışmalarda sudaki erime katsayısı ve moleküler boyutuna bağlı olarak değişen derecelerde ancak oldukça sınırlı geçtiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır.⁹ TSH reseptörleri (TSHR) otoimmün tiroid hastalıklarında antijen bağlı-T hücreler ile antikörlerin hedefi olan temel antijenik yapılardan biridir. Hashimoto tiroiditinin de içinde olduğu otoimmün tiroid hastalıklarında annede oluşan TSH reseptör (TSHR) antikörleri fötüsün tiroid işlevlerini etkilemektedir. TSHR antikörleri Graves hastalığında TSH agonisti gibi davranırken, Hashimoto tiroiditinde ise TSH antagonisti olarak davranmaktadır.²⁵

Biz çalışmamızda, TSH reseptörü primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda, kontrol grubunda; kök villuslara ait sinsityotrofoblast ve damar düz kasında

sitoplazmik olarak tutulumun varlığını belirledik. İmmün reaktivitenin sinsityotrofoblastlarda ortadan zayıfa değişirken, damar düz kas sitoplazmasında zayıf olduğunu izledik. Ancak serbest villuslardaki sinsityotrofoblastlarda, damar düz kaslarında, sinsityal düğümlerde ve yer yer mezenşimal hücrelerde kuvvetli sitoplazmik tutulum gözledik.

Hasta gruplarında ise, genel olarak TSHR immünohistokimyasal tutulumlarının kontrol grubuna karşın oldukça yoğun olduğunu belirledik. Kök ve serbest villus sinsityotrofoblastlarında, sinsityal düğümlerde, damar düz kaslarında, villus mezenşimal hücrelerinde sitoplazmik immünreaktivite kontrol gruplarına karşın artmıştı. Bu grupta serbest villus kapillerlerinde tutulum izlenmedi. Hasta gruplarında tutulumun oldukça farklı olduğu ilgimizi çekti. Bazı hastalarda kuvvetli tutulum gösteren damar düz kasları ve sinsityotrofoblastlar, bazı hastalarda gözlemlenmiyordu.

Fibronektin (FN) birbirine disülfid bağları ile çapraz bağlanmış iki protein zincirinden oluşan büyük bir glikoproteindir. Hücreler arası maddenin temel yapışma proteinlerinden olan fibronektin integrinler, heparin, tip I, II, III ve V kollajenler ile fibrin için bağlanma bölgeleri içerir.⁵⁸ Plazma fibronektini hepatositlerce sentezlenerek kan ve diğer vücut sıvılarına verilirken hücre dışı madde, hücresel fibronektini fibroblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar ve çeşitli epitel hücrelerince sentezlenmektedir. Fibronektin hücrelerin göç ve adezyonları, yara onarımı, embriyonal gelişim ve kanın pıhtılaşmasını da içeren pek çok hücresel olayda rol almaktadır.

Fibronektin'in sentez ve salınımı üzerine hormonların etkisi olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Deksametazon, deri fibroblastları ve hepatositlerden fibronektin

sentezini arttırmaktadır. Tiroid hormonları da benzer olarak fibronektin sentezini düzenlerler. Hepatositlerde FN gen ekspresyonları tiroid hormonları ile uyarılmakta, plazma fibronektin düzeyi tiroid hormonlarının düzeyinin artışına koşut artmaktadır. Ancak deri fibroblast kültürlerinde tiroid hormonlarının FN sentezini azalttıkları bulunmuştur. Farklı dokuların tiroid hormon uyarısına verdikleri yanıt farklılık gösterebilmektedir.⁷²

Hücre dışı madde maternal ve fetal dokuların etkileşimi, trofoblast tutunması ve göçleri için önemlidir. Trofoblastlar hücre dışı maddeye tutunur ve çeşitli bileşenlerin üzerinde göç ederler. Tutunmanın derecesi ve göçlerinin sürekliliği hücre dışı maddenin içerik ve yoğunluğundan etkilenmektedir. Trofoblast invazyonunun desidual matriks tarafından sınırlandırıldığı düşünülmektedir.^{4,100}

Adezyon molekülleri hücre yüzey reseptörü integrinler, heterodimerik yapıda transmembran glikoproteinleridir. α ve β alt ünitelerinin oluşturduğu farklı kombinasyonlarda farklı molekülleri bağlarlar. $\alpha 5\beta 1$, fibronektin ve $\alpha 6\beta 1$, laminin için reseptördür. Villöz ve ekstravillöz trofoblastlar farklı integrinler içerir. Villöz sitotrofoblastlar $\alpha 6\beta 4$ olasılıkla laminin için ve ekstravillöz trofoblastlar proksimal sitotrofoblastik kabuk $\alpha 6\beta 4$, distalde plasental yataktakiler ise olasılıkla fibronektin için $\alpha 5\beta 1$ integrin eksprese etmektedir.¹⁵

Yamaguchi ve arkadaşları hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarında rol alan fibronektinin insan plasentasındaki tutulumunu tüm gebelik boyunca immünohistokimyasal olarak göstermişlerdir. Araştırmacılar birinci trimesterde fibronektinin esas olarak trofoblastik bazal membranda saptandığını ancak 10.haftadan sonra tutulumun zayıfladığını bildirmişlerdir. Term plasentada ise tutulum fetal damarların çevresinde belirlenmiş ancak

trofoblastik bazal membranda gözlenmemiştir. Fibronektin tutulumu, villusları döşeyen epiteldeki sito ve sinsityotrofoblastlarda gebelik boyunca negatif iken, ekstravillöz trofoblastların perisellüler alanlarında erken dönemde kuvvetli pozitif olarak bildirilmiştir. Bu bulgular fibronektinin trofoblastik hücrelerin çoğalmasında ve plasenta düzenleniminde önemli rolü olduğunu göstermektedir.¹¹³ Yine Isemura term plasentalarda fibronektinin fötal kan damarlarında yoğun, villus stromasında ise daha az olarak tutulduğunu göstermiştir. Araştırmacılar trofoblastlarda fibronektin tutulumunun olmadığını trofoblast bazal membranda ise bazı kesitlerde zayıf boyanmanın görüldüğünü bildirmişlerdir.⁵⁰

Erken dönemde trofoblastik bazal membran, fötal damar duvarı, villus bağ dokusu ve sitotrofoblastik hücrelerde fibronektin immünoaktivitesi pozitif bulunmuştur. Term plasentada ise esas olarak fötal kan damarlarında ve zayıf olarak da stromada saptanırken, trofoblastik bazal membranda olmadığı bildirilmiştir. Kan damarı endoteli, stroma fibroblastları, sitotrofoblastik katmanın tanımlanamayan hücrelerinde fibronektin immünoaktivitesi pozitif bulunmuştur.¹¹²

Earl ve arkadaşlarının çalışmasında intrauterin ve ektopik tubal gebeliklerde erken dönem plasentada fibronektinin koryonik villus stroması, dış sitotrofoblastik kabuk, infiltratif mononükleer ekstravillöz trofoblast ve endovasküler trofoblastlar ile desidual hücrelerin çevresinde immünohistokimyasal olarak pozitif bulunduğunu, buna kaşın villöz trofoblastlar ve çok çekirdekli interstisyel trofoblastlarda saptanmadığını bildirmişlerdir. Fibronektinin trofoblastların uterus'a tutunma ve göçlerinde rolü olduğunu vurgulamışlardır.³⁴

Kök villuslar, plasentayı uterus duvarına tutunduran trofoblast farklanmalarıdır. Ek olarak gebeliğin ilk 18 ayı boyunca uterus interstisyumu ve arterlerinin duvarlarına yerleşen hareketli trofoblastların da kaynağıdır. Kök villusların ve daha sonra da uterus stroması ve damarlarının invazyonu gebeliğin sağlıklı bir şekilde sürmesi için kritik öneme sahiptir. Damar invazyonunun yetersiz gerçekleşmesi preeklampsi ve uterus içi büyüme geriliği gibi gebelik patolojileri ile karşımıza çıkmaktadır. Sitotrofoblast alt tipleri ile ilgili bilgilerin önemli kaynağını plasenta kültürleri oluşturur. İn vitro kültürler plasentanın temel yapısı ve uterus'a tutunma ile ilgili bilgiler sağlamıştır. Çalışmalar birinci trimesterde alınan plasental villus örneklerinin ekstravillöz trofoblastik villus yapısı kazanma erkini göstermiştir. İlk trimesterde villuslar desidual doku ile değindiğinde kök villus ve göç erki kazanmaktadırlar. Ancak bu yapısal değişime neden olan faktörler ve düzenekler hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hücre dışı maddeden kaynaklanan integrinler aracılı sinyallerin hücrelerin şekli, çoğalma, farklanma uterus'a tutunma ve göçleri üzerine etkileri bilinmektedir. Fibronektin, kök villuslar gibi ekstravillöz villusların HDM ile değindiği bölgelerde hem villus hem de uterus dokusunda yoğun olarak bulunmuştur. Aplin ve ark. erken dönem, 8-12 haftalık plasentalardan serbest villuslarından alınan kültürlerde villus gelişimini anti-fibronektin antikoları kullanılarak immünohistokimyasal olarak incelemişler, fibronektinin erken implantasyonda invaziv ekstravillöz trofoblastlarda bulunduğunu ve fibronektin-integrin a5b1 etkileşiminin sitotrofoblastların tutunmasında önemli bir düzenleyici olduğunu ve çapalanmayı desteklediğini bildirmişlerdir.³

Saylam ve ark. fare plasentalarında materno-fötal sınırdaki sitotrofoblastlarda ve dev hücrelerde fibronektin, laminin ve tip IV kollajeni gebeliğin 19. gününe değin her gün immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar bu üç molekülün tutulumlarının

günden güne değişiklik gösterdiğini, 16. günde her üç molekülün tutulumlarının tüm alanlarda pozitifleştiğini ve izleyen günlerde yeniden değişikliklere uğradığını bildirmişlerdir.¹⁰⁰

Fibronektin hücre dışı maddenin temel bileşenlerindedir. Özellikle gelişmekte olan bazı bazal membran yapılarının bir parçası iken gelişimini tamamlamış ve olgun bazal membranlarda bulunmadığı bildirilmektedir. Fibronektinin üç izoformundan ekstadomain A (EDA-Fn) ve ekstadomain B (EDB-Fn) fibronektin, mRNA tarafından moleküle alternatif bir ekleme yapılması ile oluşur. Onkofetal fibronektin ise gelişmekte olan dokularla kanserli hücrelerde bulunmuştur. Fibronektin ve bu üç fibronektin izoformu insanda 8-10,12-20 ve 38-40 haftalık gebeliklerde plasental villusların trofoblastik bazal membranı, villöz stroma ve kapillerlerde immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Fibronektin ve EDA-Fn trofoblast bazal membranında sadece birinci trimesterde immun pozitif boyanmış, ikinci ve üçüncü trimesterde baskın olarak bulunmadığı bildirilmiştir. Diğer fibronektin izoformlarına trofoblastik bazal membranda gebelik boyunca rastlanmamıştır. Fibronektin ve EDA-Fn'nin 1. trimesterde villus stromasında bölgesel olarak ve kapiller bazal membranı boyunca immünoreaktivitesi pozitifken EDB-Fn ve onkofetal fibronektin tutulumları benzer şekilde ancak daha zayıf olarak saptanmıştır. İkinci ve üçüncü trimesterde villöz stromada EDA-Fn zayıf, kapillerlerde ise kuvvetli iken EDB-Fn ve onkofetal fibronektin villöz kapillerlerde zayıf tutulumda izlenmiştir. Kapillerlerde birinci trimesterde EDB-Fn ve onkofetal fibronektinin izlenmesi anjiogenezisteki olası rolüne işaret etmektedir. Yeni villus oluşumları villusların yüzeyinden tomurcuklanma ile olmaktadır. Tomurcuklar başlangıçta sadece sitoyada sinsityotrofoblast çoğalmaları şeklinde iken fibronektin bulunmazken, mezenşimal dokunun villus tomurcuğı içine sokulması ile EDA-Fn'in mezenşimde ve epitelyial – mezenşimal yüzde immünoreaktivitesi pozitif olarak bulunmuştur.⁶³

Bizim çalışmamızda fibronektin antikor tutulumu immünohistokimyasal olarak term plasentalarda incelenmiştir. Fibronektin tutulumunun Yamaguchi ve Isemura'nın bulguları ile uyumlu ancak Yamada ve Korhonen'in bildirimlerinden farklı olarak, kontrol grubunda hem kök hem de serbest villuslardaki trofoblastlarda, villus stromasında ve serbest villusların kapillerlerinde olmadığını belirledik. Çalışmamızda tüm araştırmacıların bildirimlerinde yer alan fetal damar fibronektin immünreaktivitesinin kök villusların damar düz kaslarında sitoplazmik olarak bulunduğu ve tutulumun zayıftan ortaya değişen derecede olduğu ilginizi çekti.

Hasta gruplarında ise; kök ve serbest villuslarda kontrol gruplarında olduğu gibi sinsityotrofoblastlar ile serbest villus kapillerlerinde tutulumunun bulunmadığı belirlendi. Kök villusların damar düz kaslarında sitoplazmik fibronektin immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer yerleşimde ancak oldukça yoğun olduğu, bir hastada ise tutulumun kontrollerle eşdeğer olduğu gözlemlendi. Özellikle kök villuslarda kontrolden farklı olarak, bazı hastalarda villus stromasında zayıftan ortaya değişen derecede tutulumun varlığı da izleniyordu.

Plasentanın büyüme ve farklılaşmasında vaskülogenezis ve anjiyogenezis önemli bir ayağı oluşturur. Çalışmalar plasentanın gelişimini düzenleyen pek çok büyüme faktörünün olduğunu ortaya koymuştur.

Plasentada vaskülarizasyon fertilizasyonun 21. gününde başlar. Tersiyer villusların çok yönlü gelişim gücüne sahip mezenşimal öncül hücreleri (hematopoietik kök hücreler) yeni damarlar ve kan hücrelerine farklılaşırlar. Yeni oluşan endotelial hücreler birbiri ile birleşerek kan damarlarını oluştururlar. Erken dönemde damarların oluşumunda

sitotrofoblastlar çeşitli büyüme faktörleri sentezleyerek etkin rol alırlar. Bu faktörler arasında başta Vasküler Endothelial Büyüme Faktörü (VEGF) olarak TNF-alfa, ve TGF-beta'nın bulunduğu bilinmektedir. Kan damarlarının oluşumu sırasında mezenşimal öncül endotel hücreler villusun kenarında sitotrofoblastlar ile sıkı ilişkidir. Vaskülogenez ve anjiyogenezi düzenleyen bir diğer hücre grubu VEGF gibi anjiyojenik büyüme faktörlerini sentezleyen villus mezenşimine yerleşmiş makrofajlar diğer adı ile Hofbauer hücreleridir. Sitotrofoblastlar ve Hofbauer hücreleri anjiyojenik hücre kordonlarının birbiri ile birleşmesi ve kapiller ağının oluşumunu denetlerler. VEGF reseptörleri VEGFr-1 (Flt-1) ve VEGFr-2 (Flk -1 yada KDR) anjiyojenik kök hücrelerle kapillerlerin endotelinde ve damarları çevreleyen hücre dışı madde de bulunmaktadır.^{32,101}

VEGF endotele özel bir büyüme faktörüdür ve heparin bağlama yeteneğine sahiptir. Birinci trimesterde sitotrofoblastlarda bulunurken gebeliğin devamında sinsityotrofoblastlarda bulunduğu immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. VEGF'nin mRNA'sının birinci trimesterde villöz trofoblastlarda termde ise ekstravillöz trofoblastlarda bulunduğu bildirilmiştir.⁶ Fötal ve maternal kan damarlarının düz kasları ile uterus epitelinde de varlığı gösterilmiştir.¹⁷ Leach ve ark. çalışmalarında ilk trimesterde VEGF'nin sitotrofoblastlar, vasküler yapılar ve villus mezenşimal hücrelerinde kuvvetli pozitif olduğunu VEGFr-2'nin sitotrofoblastlar ve damarların sınırında bulunduğunu, miyadında plasentada ise VEGF ve reseptörünün villus ağacında sadece terminal villuslarda, reseptörün damarların çevresinde VEGF' nin ise trofoblastta daha kuvvetli boyandığını göstermiştir.⁷¹

Endotel hücreleri için önemli bir mitojen olan, anjiyogenezis ve damar geçirgenliğinin düzenleyicisi VEGF sentez ve salınımının çeşitli fizyolojik ve patolojik etkenlerle değiştiği

gözlemlenmiştir. TSH ve tiroid uyarıcı antikorların tiroid follikül epitel hücrelerinden VEGF-mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Salgılanan VEGF parakrin etki ile endotel hücreleri üzerindeki VEGF reseptörlerini uyararak endotel hücre çoğalmasını ve tiroid bezinin damarlanmasını arttırmaktadır.⁴⁶

İtaka ve arkadaşlarının çalışmasında, tedavi edilmemiş subakut tiroidit, Graves hastalığı ve hipotiroidik guatrojenik Hashimoto tiroiditi'nde serum VEGF düzeylerinin sağlıklı kontrollere karşın daha yüksek olduğu, tiroid damarlanmasının arttığı ancak her üç patolojide de tedavi sonrası serum VEGF düzeyi ve damarlanmanın azaldığı belirlenmiştir. Tiroid bezinin atrofiye gittiği durumda ise TSH'nın anjiyojenik faktör üretimi için uyardığı follikül hücrelerinin hasarlanması nedeniyle bezde damarlanmayı arttırıcı etkileri olmayacaktır.⁴⁹

Kanser gelişiminde anjiyogenezin rolü bilinmektedir. Tiroid folliküler hücreli kanser hücre serilerinin invitro kültürlerinde TSH uyarımının VEGF sentez düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.^{46,75}

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında plasental damarlanmanın karşılaştırılması için VEGF düzeyleri immünohistokimyasal olarak araştırılmıştır.

Kontrol grubunda, kök villuslara ait sinsityotrofoblastlarda orta derece yaygın sitoplazmik tutulum izlenirken, damar düz kası hücrelerinde zayıftan ortaya değişen derecede tutulumun olduğunu saptadık. Buna karşın mezenşimal hücrelerde hiç immünreaktivitenin olmadığı dikkatimizi çekti.

Serbest villuslara ait sinsityotrofoblastlarda orta derecede yaygın sitoplazmik tutulumun varlığını izledik. Kapiller düz kas ve endotel hücreleri ile mezenşimal hücrelerde tutulumun olmadığını belirledik. Hasta grubunda kök villuslardaki VEGF tutulumunun kişisel değişkenlik gösterdiğini izledik. Kök villuslarda sinsityotrofoblastlardaki sitoplazmik tutulumunun kontrole karşın oldukça kuvvetli olduğu, damar tutulumunun hasta grubu içinde değişiklik gösterip, damar duvarı düz kaslarında zayıftan yer yer kuvvetliye değiştiğini gözlemledik. Bu grupta serbest villuslarda sinsityotrofoblast tutulumunun yoğun, damar duvarı düz kas tutulumunun zayıf olduğu belirlendi. Mezenşimal hücrelerde de yer yer de kuvvetli immünreaktivite ilgimizi çekti.

Plasentanın gelişimi sitotrofoblast kök hücrelerinin villöz ve ekstravillöz trofoblastlara farklanması ile gerçekleşir. Placenta villus ağacı gebelik süresince artan sayıda dallanmalarla gelişip genişler. Kök villuslarla uterus duvarına sıkıca tutunan plasentada endovasküler ekstravillöz trofoblastlar da spiral arterlerin yeniden yapılanmasına katılmaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalarla gebelik boyunca plasentada olaylanan değişimler ince yapı düzeyinde ortaya konulmuştur.¹¹¹

Gelişimin erken evrelerinde sitotrofoblastlar çoğalarak desidua ile değinen sinsityotrofoblast katmanını bölgesel olarak aşarlar. İnvaziv erk kazanan bu hücreler plasentanın kök villuslarını oluştururlar. Ekstra villöz trofoblastlar olarak da adlandırılan bu hücreler kendi içlerinde iki farklı yolundan birinde ilerler. Bir grup hücre, desiduanın ve miyometriyum'un üçte birlik kısmına kadar invaze olurlar, bazıları da birbiri ile birleşerek 'dev hücrelere' farklılaşırlar. Diğer bir grup EVT hücreleri ise spiral arterleri invaze ederek damarsal fenotip kazanırlar. Damar düz kasları ya da endotel hücrelerine dönüşerek

intervillöz aralığa bol miktarda maternal kanın gelmesini sağlayan genişletilebilir spiral arterlerin şekillendirilmesine katılırlar. Gebeliğin ilk trimesterinde damar invazyonu bu damarların desidual parçasında sınırlıyken 14-18. haftalar arasında damarların miyometrial parçalarına ulaşır. Serbest villuslar kök villuslardan dallanarak gelişirler. Serbest villuslardaki sitotrofoblastlar, oldukça kutuplaşmış, tek tabakalı, yüksek çoğalma ve dış tabakadaki sinsityotrofoblastlara farklanma erkinde hücrelerdir. Kök villusların aksine serbest villuslar anne dokuları ile değinmezler, intervillöz aralıktaki anne kanı ile ilişkide olup oksijen, besin maddeleri ve artık ürünlerin anne ile fötüs arasındaki alışverişiyle yükümlüdürler.⁷

Demir, insan koryonik villus epitelini ince yapı düzeyinde gebeliğin 4, 6, 8, 10. haftaları ile doğuma yakın dönemde geçiren elektron mikroskop (TEM) ile incelemiştir. Gebeliğin erken dönemlerinde villusları kaplayan sinsityotrofoblastların apikal yüzlerinde mikrovillusların çok gelişkin olduğunu miyada yakın mikrovillusların sayılarının azalarak, boylarının kısaldığını bildirmiştir. Sinsityotrofoblastların yoğunluğunun sitotrofoblastlardan daha fazla olduğu, küçük mitokondriyonlar, iyi gelişmiş endoplazmik retikulum, az gelişkin Golgi kompleksi, elektron yoğun lipid granülleri ve çok sayıda ribozom içerdiklerini gözlemiştir. Sitotrofoblast tabakasının kalınlığının ilerleyen gebelikle azaldığı, hücrelerin sitoplazmalarında iri mitokondriyonların ve gelişmiş Golgi kompleksinin varlığı ile endoplazmik retikulumun gelişkin olmadığı ve az sayıda ribozom içerdiğini belirtmiştir. Gebelik ayına koşut bazal membran kalınlaşmakta iç katı lameller yapı sergilemektedir.^{28,29,30}

Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroidit'li gebeler ile kontrol gruplarına ait olgun plasentalar transmisyon elektron mikroskobu ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Babawale ve Demir'in bulgularına uyumlu olarak her iki gruba ait plasentalarda kök ve serbest villus

yapıları izlendi. Kontrol grubuna ait plasentaların kök villuslarında, sinsityotrofoblast hücrelerinin genelde tek sıra halinde dizildikleri, apikal yüzlerinde oldukça bol mikrovillus içerdikleri, hücrelerin çekirdeklerinin yer yer ökromatik ama çoğunlukla heterokromatik olduğu görüldü ve sitotrofoblastların (Langhans hücreleri) varlığı ayırt edildi.

Bazı bölgelerde sinsityotrofoblast hücre çekirdeklerinin yan yana sıkıca paketlenildiği ayırt edildi. Hücre sitoplazmaları irili ufaklı taşıyıcı veziküller ve vakuollerle doluydu. Tüm sitoplazma boyunca yaygın olan bu vakuol ve veziküllere stroma da da rastlandı. Bu görünümün villöz basınca bağlı olarak gelişen trofoblastik kanal yapıları olabileceği ve madde alışverişinin ince yapısal bulgusu olarak ortaya çıktığı düşünüldü.

Olgun plasental villuslarda arteriol, kapiller ve venüllerde iki tip endotel hücresi tanımlanmıştır. Her iki hücrede de çok sayıda, yoğun madde alışverişini simgeleyen pinositoz vezikülleri içermektedir. Ancak tip I hücreler olasılıkla kasılabilir filamentler, tip II hücreler ise iyi gelişmiş endoplazmik retikulum, Golgi kompleksi ve salgı vezikülleri içermektedir. Tüm damar tiplerinde tip I hücreler baskındır. Endotel hücrelerindeki salgı granüllerinin sayısı venüllere doğru gidildikçe azalmaktadır.⁸⁸

Olgun plasentalardaki intermediat ve terminal villusların damar ağı ve damar yapıları incelendiğinde olgun intermediate villusların 1 ya da iki terminal arteriol ve 1- 2 postkapiller venül ile az sayıda orta derecede dallanmış sıklıkla kısa kapillerler içerdikleri görülmektedir. Terminal villuslardaki fetal damarlar sadece kapiller yumaklarla kendini gösterir. Bunların bir kısmı çapı 50 mikronu geçen sinuzoidal genişlemeler gösterir. Kullanılan yöntemle göre değişmekle birlikte terminal villus damarlarının çapları ortalama 12,3 ile 14,5 mikron,

kapillerlerin uzunluğu ise ortalama 3000–5000 mikron arasındadır. Sinüzoidal genişlemelerin kapiller uzunluğuna koşut artması kan akım direncinin azaltılmasına yönelik bir düzenlenim oluşturmaktadır.⁵⁷

Bizim alışmamızda literatürdeki bulgulara uyumlu olarak, kontrol gruplarında, plasentaya ait kök villuslarda sinsityotrofoblastlar ile yakın komşuluktaki kapiller tipi damarlar gözlemlenmiştir. Bu kapiller endotellerinin son derece ince olduğu ve yine belirgin ince bir bazal laminaya sahip oldukları gözlenmiş yer yer perisitlerin varlığı izlenmiştir. Çalışmamızda damar endotel hücrelerinde pinostatik veziküllerin varlığı önceki çalışmalar ile uyumlu olarak dikkatimizi çekti. Stromada ince kollagen lifler gözlenirken yer yer damarlara yakın komşulukta makrofajların (Hofbauer hücreleri) varlığı ayırt edilmiştir. Sinsityotrofoblast hücrelerinin iyi gelişmiş bir bazal laminaya sahip olduğu gözlenmiş, mitotik erk gösteren proliferatif kök hücrelerin iyi gelişmiş kapiller ağı ile ilişkisi dikkati çekmiştir.

Serbest villuslarda sinsityotrofoblastlarda madde alım veriminin ne kadar yoğun olduğunu simgeleyen vakuol ve veziküllerin yayılımı literatür bilgileri ile uyumluydu. Sinsityotrofoblastların oturduğu bazal lamina oldukça gelişkindi. Stromada ince kollagen lifler ve damarlar gözleniyordu. Damarların çoğunlukla sinsityotrofoblast katmanına yakın olduğu sinsito-vasküler plağın tam olarak geliştiği ayırt ediliyordu. Endotel hücre yapısı kök villuslarla eşdeşti.

Çalışmamızda hasta gruplarında yer yer serbest villusların kök villuslara bağlandığı bölgelerde birbirine yakın yerleşimli sinsityotrofoblast çekirdekleri gruplar halinde

izlenmiştir. Yine bazı bölgelerde fibrinoid madde birikimi ilgi çekiciydi . Damarlarla yakın komşuluktaki sinsityotrofoblast hücrelerinin bazal yüzlerinde daha yoğun vakuollerin varlığı bazı kontrol gruplarında da dikkati çekiyordu. Stroma içerisinde yer yer oldukça iri stromal hücrelerin varlığı, stromal ödem ve kollagen liflerin belirginliği de gözlemlenmiştir. Bazı villuslarda vaskülo-sinsityal plağın tam olarak organize olamadığı dikkati çekerken sinsityal plak altında ender olarak sitotrofoblastlar (Langhans hücreleri) gözlenmiştir.

Olgun plasentada sinsityotrofoblastların stereolojik yöntemlerle ölçülmesi sonucunda plasenta oylumunun %19,49'unu oluşturdukları belirlenmiştir. Kotiledonun farklı bölgelerinde sinsityotrofoblastların sayısının farklı oluşu intervillöz alanda oksijenasyonun eşit olmayışı ve farklı oksijen düzeylerinin trofoblast büyümesine olan etkisi olarak değerlendirilmiştir. Sinsityotrofoblastların organel içeriklerinin tüm kotiledon bölgelerinde aynı olacak şekilde sitoplazma oylumuna göre; mitokondriyonlar için 0.0524, lizozomlar 0.0122, Golgi kompleksi 0.0033 ve endoplazmik retikulum için 0.1136 olarak ölçülmüştür.⁹⁹

Yine olgun plasentada kotiledonun farklı bölgelerinde sinsityal düğümlerin oylumları da değerlendirilmiştir. Sinsityal düğümler plasenta oylumunun ortalama % 4.92'sini oluşturmaktadır. Bu oran kotiledon'un her bölgesinde durağan değildir. % 2.72 ile en düşük oranda spiral arterlerin intervillöz alana açıldıkları yerin yakınındaki santral-parabazal bölgede, en yüksek oranda ise spiral venlerin yakınında saptanmıştır.⁸¹

Erken gebelik haftalarında intermediate koryonik villusların çapları geniştir, stroma interstisyel hücrelerden zengin ve ödemlidir. Plasenta yaşlandığında interstisyel hücreler ve stromanın azalması ile birlikte bu villusların boyutlarının azaldığı gözlenir. 23. haftaya kadar

villusların yüzeyi sito ve sinsityotrofoblastlar ile kaplı iken 24. haftadan sonra sitotrofoblastik kat incelik. 32. haftadan sonra sinsityal düğümler görülmeye başlar. Plasentanın yaşlanmasıyla birlikte intervillöz aralık daralmakta ve oldukça genişlemiş ve kanla dolmuş kapillerler içeren küçük, ince boyutlu ve olgunluğunu tamamlamış villuslarla dolmaktadır. Koryon villuslarının çevresinde sinsityal düğümlerin ve fibrin depolanmalarının gebelik yaşına koşut arttığı göze çarpmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak sinsityotrofoblastların erken gebelik haftalarında hCG pozitif iken, geç dönemde hPL ve SP-1 (özel protein – 1) ile pozitif boyandığı bildirilmiştir.⁴⁷

Vizza ve ark. çalışmalarında olgun insan plasentasının üç boyutlu kollajen lif düzenlenimini ve bunun villus damarlanması ile ilişkisini TEM ve SEM ile incelemişlerdir. Villus ağacının kesintisiz bir kollajen lif düzenlenimine sahip olduğu gösterilmiştir. Kollajen lifler villus ağacının eksenine bazal plaklarla tutunmuşlardır ve düzenlenimleri villusların dallanmalarına göre farklılık gösterir. Kök villuslarda bol miktarda kollajen lif bulunmaktadır. Bu villuslarda yüzeye yakın yerleşen dış fibriller çoğunlukla uzunlamasına düzenlenim gösterirken villusun merkezinde yerleşmiş iç fibriller fetal damarların çevresinde dairesel bir düzenlenimde yerleşirler. Her iki alandaki kollajen lifler çok katlı lameller ya da birbirlerine koşut küçük demetler halinde bulunurlar. Kök villusların merkezinde kan damarlarına yataklık eden küçük alanlar vardır. Olgun, intermediet ve terminal villuslarda az miktardaki kollajenin, villusların merkezinde ince dairesel lameller şeklinde düzenlendiği ve çok sayıdaki geniş kapillerleri çevrelediği gözlenir. Bulgular koryonik villus hücre dışı maddesinin bölmelenmesinin gelişmiş olduğunu ve üç boyutlu yapısının villus ağacının dallanmasına bağlı olarak düzenlendiğini göstermiştir. Bu düzenlenim fötomaternal alışveriş için en uygun

mikro çevreyi sağlarken aynı zamanda gelişen fötal koryonik damarlar ve trofoblastik tabakalara da desteklik sağlamaktadır.^{108,109}

Plasentanın işlevlerini bir arada yada ayrı ayrı olarak etkileyen fötal, maternal, çevresel yada bilinmeyen etkenler fötal büyümeyi ve yeni doğanın doğum kilosunu etkiler. Beklenen ağırlığının %10 altında kiloya sahip yeni doğanlar intrauterin büyüme geriliği(IUGR) ya da gebelik yaına göre küçük bebekler (SGA) olarak adlandırılır.¹³ İnauterin büyüme geriliği olan bebeklerde sıklıkla düşük kilo ile birlikte ileriki yıllarda büyüme erkinde de gerilik gözlenebilir. İnauterin gelişme geriliği bulunan gebeliklerde plasenta yapısı ince yapı düzeyinde farklı aratırmacılarca incelenmiştir.

Sheppard ve ark. IUGR ile seyreden gebeliklerde ince yapı düzeyinde, villuslarla komşu spiral arterlerin lümenlerinde değişen düzeylerde tıkanıklıkların bulunduğunu bildirmişlerdir. Spiral arterlerin parsiyel tıkanıklıkları plasental villuslardaki anomalilerle birlikte dir. Bu anomalileri sinsityotrofoblastların yüzeylerinde ileri düzeyde dallanmış mikrovillus yapıları, sitoplazmalarında vakuolizasyon, çekirdek kromatininde yoğunlaşma ve bazal membranda kalınlaşmalar olarak saptamışlardır. İleri düzeyde tıkanıklık gösteren spiral arterlerle ilişkili olarak sinsityotrofoblast, sitotrofoblast ve stromal hücrelerdeki dejenerasyona karşın villus kapiller endoteli normal kalmıştır. Plasental villuslardaki en yaygın patolojik değişikliğin tümüyle tıklalı spiral arterlerin distalindeki villuslarda olup, sinsityum ve altındaki fötal damarların tam nekrozunu içerdiğini, bu bulguların IUGR ile birlikte olan gebeliklerdeki bozulmuş plasental ilevin temel nedeninin uterus damarlarındaki tıkcayıcı lezyonlar olduğu sonucuna ulaştıklarını bildirmişlerdir.¹⁰³

Yine Van der Veen ve ark. idiopatik IUGR'de plasentayı ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelemişlerdir. Işık mikroskopik incelemede başlıca bulgunun villuslarda sitotrofoblast hücrelerinin aşırı artışı olduğunu, elektron mikroskopik olarak ise sitotrofoblastlarda hiperplazi, fokal sinsityal nekroz, mikrovillus anomalileri, sinsityotrofoblastların salgı etkinliklerinde düşüş, trofoblast bazal membranında düzensiz kalınlaşma ve çok tabakalı bazal membrana sahip küçük fotal villöz damarların varlığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak uteroplasental iskemi ve fotal damarsal anomalilerin fotal büyüme geriliğinde etkin olabileceği bildirilmiştir.¹⁰⁷

Battistelli ve ark. IUGR'de plaseenta ince yapısını TEM, SEM ve immünohistokimyasal düzeyde incelemiştir. Normal gebeliklerde plaseenta villuslarının bol damarlı olduğu, sinsityotrofoblastların kesintisiz bir kat oluşturduğu, apikal yüzlerinde pek çok mikrovillus yapısı sergiledikleri, düzenli ve ince bir bazal membran yapısına sahip oldukları, fotal villöz kapillerleri sinsityotrofoblast tabakasından ayıran endotel bazal membranının kalınlık ve kollajen lif içeriğinin oldukça az olduğunu saptamıştır. IUGR de ise terminal villusların daha ince ve uzun oldukları, damarlanmanın azaldığı, damarlar arası alanın kollajen liflerle dolu olduğu, sinsityotrofoblastlarda çok sayıda vakuollerin varlığı ve yüzeylerinde mikrovillus yapılarının kaybolduğu geniş alanların bulunduğu, sinsityotrofoblastların bazal membranının kalınlaştığı bildirilmiştir. Fibrinoidler normal plaseenta gelişiminde gözleniyorsa da IUGR'de sayılarının arttığı ve sinsityotrofoblast tabakanın içi ve dışı, her iki bölgede büyük fibrinoid birikimlerin sitotrofoblastlar ile damar endoteli arasını doldurduğu bildirilmiştir. Fibrinoidlerin trombositler ve kalsiyum olduğu düşünülen minerallerle ilişkili olduğu ve SEM de fibrinoidlerin anne eritrositleri ile

çevrelendiği görülmüştür. TEM ile apoptotik hücre ve cisimciklerin değerlendirilmesinde her iki grup arasında farklılığa rastlanmamıştır.¹³

Bizim çalışmamızda Hashimoto tiroiditli annelerin bebeklerinin biri dışında IUGR bulunmuyordu. Bu gruba ait plasentaların elektron mikroskopik incelenmelerinde Hashimoto tiroidit'li hasta gruplarında kök ve serbest villuslarda sinsityotrofoblast hücrelerinin bazı hastalarda etkilenmediği ve kontrollerle eşdeğer yapıda olduğu belirlenmiştir. Buna karşın bazı hasta gruplarında kontrollerden farklı olarak, dejeneratif değişiklikler izlendi. Böyle sinsityotrofoblast hücrelerinde çekirdek heterokromatininin son derece yoğun olduğu ayırt edildi. Yine bu hücrelerde Sheppard ve Battiselli'nin bildirimlerine benzer olarak vakuollerin kontrol ve diğer gruplara karşın daha geniş olduğu izlendi. Böyle alanlardaki stromada yoğun fibrinoid madde birikimi ve ödem varlığı gözlemleniyorken stromal hücrelerin de oldukça iri olduğu ayırt edildi. Yine bu alanlarda sinsityotrofoblast katmanı bazal lamina yer yer kaybolmuştu. Bazı sinsityal plaklarda kontrol gruplarında da izlenen yan yana dizilmiş yoğun çekirdek kümeleri gözlemlendi.

Sinsityotrofoblastlarla yakın komşuluktaki damarlarda endotel hücre çekirdek zarlarında yer yer ayrılmalar belirgindi, bazal lamina daha ince olarak gözleniyordu. Yine bazı hasta gruplarında sinsityotrofoblast mikrovilluslarının çok daha uzun oldukları görüldü. Bu bulgularımız Sheppard ve Van der Veen'in bildirimleri ile uyumluluk gösteriyordu. Böyle alanlarda sinsityotrofoblastlar damarlarla sırt sırta vermişti sinsito-vasküler plağı oluşturarak ortak bazal lamina oluşturmuşlardı. Bazı hasta gruplarında kontrollerin aksine stromanın yoğun kollogen lif demetleri ile dolu olduğu gözlemlendi. Yine bazı heterokromatik çekirdekli sinsityotrofoblastlarda çekirdek iç ve dış zarının yer yer ayrıldığı izleniyordu.

VI. SONUÇ

Çalışmamızda sonuç olarak; Hashimoto tiroidit’li gebelere ile kontrol grubuna ait gebelerin plasentalarının immünohistokimyasal karşılaştırılmasında tiroid hormon reseptör α ve β , TSH reseptör, fibronektin ve VEGF primer antikoları immüno reaktivitesinin kontrollere karşın arttığını ancak bu artışın kişisel farklılıklar gösterdiğini belirledik. İmmün reaktivitedeki bu farklılıkların hastanın klinik durumu, tedavi alış süresi, tedaviye uyumu gibi etmenlerden kaynaklanabileceğini düşündük. Elektron mikroskopik bulgularımızda da hastalara özgü kişisel farklılıklar vardı ancak hastadan hastaya değişen derecelerde, sinsityotrofoblastlarda dejeneratif değişiklikler, bazal lamina kaybı, villus stromasında ödem, kollagen lif artışı, sinsityo-vasküler ilişkinin tam olarak gelişmediği ortak bulgulardı.

Tiroid hormonlarının fötüs gelişiminde olduğu kadar plasenta yapısının oluşumunda da etkin rol üstlendiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Gebedeki tiroid bezi işlev bozukluklarının olumsuz etkileri hem embriyonal hem de fötal dönemde kendini göstermektedir. Santral sinir sistemi gelişimi fötal dönemde de sürmekle birlikte daha erken haftalardaki plasantasyonun hatalı oluşumu da bebek etkilenimlerinin nedenlerinden biri olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, tiroid işlev bozukluklarının erken tanısının önemli olduğunu göstermiştir bu nedenle yapılacak taramalarla Hashimoto tiroiditli anne adaylarının belirlenerek, gebe kalmadan önce mutlaka bilgilendirilmesi ve gebelik sürecinin tedavi eşliğinde yürütülmesi gerektiği düşünülmüştür. Ayrıca araştırmada elde ettiğimiz bulguların, verilerin çok az olduğu Hashimoto tiroiditli hastalarda çalışmayı düşünen araştırmacılar için kaynak olabileceği inancındayız.

VII. ÖZET

Fötüs kendi tiroid benzi işlerlik kazanana dek özellikle santral sinir sisteminin gelişiminde çok önemli olan tiroid hormon gereksinimini plasenta aracılığı ile karşılamaktadır. Gebelik öncesi ve süresince anneyi etkileyen tiroid hormon bozukluklarının bebekte de sağlık sorunları yaratabildiği bilinmektedir. Hashimoto tiroiditi otoimmün bir hastalıktır ve hipotiroidinin en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda tiroid hormon taşınım ve metabolizmasında etkin olan plasenta yapısını immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik düzeyde inceleyerek bu hastalıktaki fötüs ve yenidoğan etkilenimlerinin açıklanmasına katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışma gruplarımızı Hashimoto tiroidit'i tanısı alan ve gebeliği sırasında tedavi olan altı gebe ile yedi sağlıklı gebenin plasentaları oluşturdu. İmmünohistokimyasal olarak araştırdığımız tiroid hormon reseptör α ve β , TSH reseptör, fibronektin ve VEGF primer antikorları tutulumunun hasta grubunda kontrollere karşın arttığını ancak bu artışın kişisel farklılıklar gösterdiğini belirledik. Elektron mikroskopik bulgularımız immünohistokimyasal /ışık mikroskopik bulgularımızda olduğu gibi hastalarda kişisel farklılıkların olduğunu gösterdi. Hashimoto tiroidit'li grupta hastadan hastaya değişen derecelerde, sinsityotrofoblastlarda dejeneratif değişiklikler, bazal lamina kaybı, villus stromasında ödem, kollagen lif artışı, sinsityo-vasküler ilişki ve vasküler geçişimde bozulmalar izleniyordu. İmmünreaktivite ve ince yapı düzeyindeki bu farklılıkların hastanın klinik durumu, tedavi alış süresi, tedaviye uyumu ve diğer bilinmeyen kişisel etkenlere bağlı olabileceğini düşündük. Hashimoto tiroidit'li gebelerde plasentanın yapısının kısmen etkilendiği sonucuna ulaştık.

VIII. KAYNAKLAR

1. Anin SA, Vince G, Quenby S. Trophoblast invasion. *Hum Fertil (Camb)*. Sep;7(3):169-74, 2004
2. Anteby EY, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman-Wohl D, Haimov-Kochman R, Holzer H, Yagel S. Human placental Hofbauer cells express sprouty proteins: a possible modulating mechanism of villous branching. *Placenta*. Jul;26(6):476-83, 2005
3. Aplin JD, Haigh T, Jones CJ, Church HJ, Vićovac L. Development of cytotrophoblast columns from explanted first-trimester human placental villi: role of fibronectin and integrin alpha5beta1. *Biol Reprod*. Apr;60(4):828-38, 1999
4. Armant D R. Blastocysts don't go it alone. Extrinsic signals fine-tune the intrinsic developmental program of trophoblast cells. *Dev Biol*. Apr 15;280(2):260-80, 2005
5. Ashitaka Y, Maruo M, Takeuchi Y, Nakayama H, Mochizuki M. 3,5,3'-triiodo-L-tyronine binding sites in nuclei of human trophoblastic cells. *Endocrinol Jpn*. Apr;35(2):197-206, 1988
6. Aşan E, Kaymaz FF, Cakar AN, Dağdeviren A, Beksaç MS. Vasculogenesis in early human placental villi: an ultrastructural study. *Ann Anat*. Dec;181(6):549-54, 1999
7. Babawale MO, Mobberley MA, Ryder TA, Elder MG, Sullivan MH Ultrastructure of the early human feto-maternal interface co-cultured in vitro. *Hum Reprod*. May;17(5):1351-7, 2002
8. Baczyk D, Satkunaratanam A, Nait-Oumesmar B, Huppertz B, Cross JC, Kingdom JC. Complex patterns of GCM1 mRNA and protein in villous and extravillous trophoblast cells of the human placenta. *Placenta*. 25(6):553–559 2004

9. Bajoria R, Fisk NM. Permeability of human placenta and fetal membranes to thyrotropin-stimulating hormone in vitro. *Pediatr Res*. May;43(5):621-8, 1998
10. Bajoria R, Peek MJ, Fisk NM. Maternal-to-fetal transfer of thyrotropin-releasing hormone in vivo. . *Am J Obstet Gynecol*. Feb;178(2):264-9. 1998 Comment in: *Am J Obstet Gynecol*. Feb;182(2):480-1, 2000
11. Banovac K, Ryan EA, O'Sullivan MJ. Triiodothyronine (T3) nuclear binding sites in human placenta and decidua. *Placenta*. Nov-Dec;7(6):543-9, 1986
12. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, Kilby MD. The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar;90(3):1655-61, 2005
13. Battistelli M, Burattini S, Pomini F, Scavo M, Caruso A, Falcieri E. Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases. *Microsc Res Tech*. Oct;65(3):150-8, 2004
14. Bischof P, Meisser A, Campana A. Mechanisms of endometrial control of trophoblast invasion. *J Reprod Fertil Suppl.*;55:65-71, 2000
15. Bischof P., Campana A. Trophoblast differentiation and invasion: a lesson to be gained for understanding implantation of the human embryo Department of Obstetrics and Gynecology Geneva University Hospital Geneva Foundation for Medical Education and Research
http://www.gfmer.ch/Endo/Lectures_08/trophoblast_differentiation.htm.
16. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol*. Aug;102(2):232-41, 2003

17. Bogic LV, Brace RA, Cheung CY. Cellular localization of vascular endothelial growth factor in ovine placenta and fetal membranes. *Placenta*. Mar-Apr;21(2-3):203-9, 2000
18. Brown RS. Autoimmune thyroid disease in pregnant women and their offspring. *Endocr Pract*. Jan-Feb;2(1):53-61, 1996
19. Carlson B.M. *Human Embryology and Developmental Biology*. Third edition. Mosby, Inc. Philadelphia USA 2004
20. Cartwright JE, Tse WK, Whitley GS. Hepatocyte growth factor induced human trophoblast motility involves phosphatidylinositol-3-kinase, mitogen-activated protein kinase, and inducible nitric oxide synthase. *Exp Cell Res*. Oct 1;279(2):219-26, 2002
21. Chan S, Kachilele S, McCabe CJ, Tannahill LA, Boelaert K, Gittoes NJ, Visser TJ, Franklyn JA, Kilby MD. Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. Oct 20;138(2):109-16, 2002
22. Chan S, Kachilele S, Hobbs E, Bulmer JN, Boelaert K, McCabe CJ, Driver PM, Bradwell AR, Kester M, Visser TJ, Franklyn JA, Kilby MD. Placental iodothyronine deiodinase expression in normal and growth-restricted human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep;88(9):4488-95, 2003
23. Chan S, Murray PG, Franklyn JA, McCabe CJ, Kilby MD. The use of laser capture microdissection (LCM) and quantitative polymerase chain reaction to define thyroid hormone receptor expression in human 'term' placenta. *Placenta*. Sep-Oct;25(8-9):758-62, 2004
24. Damsky CH, Fisher SJ. Trophoblast pseudo-vasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol*. Oct;10(5):660-6, 1998

25. Davies T, Marians R, Latif. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest.* Jul;110(2):161-4, 2002
26. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. . *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Jun;18(2):225-482004
27. De Felice Mario, Di Lauro Roberto. Thyroid Development and Its Disorders: Genetics and Molecular Mechanisms *Endocrine Reviews*, 25(5):722–746, 2004.
28. Demir R. Scanning electron-microscopic observations on the surfaces of chorionic villi of young and mature placentas. *Acta Anat (Basel).*105(2):226-32, 1979
29. Demir R. Ultrastructure of the epithelium of the chorionic villi of the human placenta. *Acta Anat (Basel).* 106(1):18-29, 1980
30. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erben T, Kotowski A. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat (Basel).* 136(3):190-203, 1989.
31. Demir R. : İnsanın Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi. Palme Yayıncılık Ankara 1995
32. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgun ET, Demir-Weusten AY, Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta.* Jul;25(6):560-72, 2004
33. Drews U. Renkli Embriyoloji Atlası. İngilizce Baskıdan Çeviri. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul 2000
34. Earl U, Estlin C, Bulmer JN. Fibronectin and laminin in the early human placenta. *Placenta.* May-Jun;11(3):223-31, 1990

35. Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. . Clin Chem. 1999 Dec;45(12):2250-8. Comment in: Clin Chem. 2000 Jul;46(7):1015-6; author reply 1516-7. Clin Chem. 2000 Jul;46(7):1016-7.
36. Fukushima K, Miyamoto S, Tsukimori K, Kobayashi H, Seki H, Takeda S, Kensuke E, Ohtani K, Shibuya M, Nakano H. Tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor induce endothelial integrin repertoires, regulating endovascular differentiation and apoptosis in a human extravillous trophoblast cell line. Biol Reprod. Jul;73(1):172-9. Epub 2005 Mar 23, 2005
37. Ganong W.F. Review of Medical Physiology 22. Edition s: 317- 332, The McGraw-Hill Companies, Singapore 2005
38. Gartner L P., Hiatt L J. Color Atlas of Histology 4. edition s: 344,348,351,364-365 Lippincott Williams and Wilkins USA 2006
39. Gartner L P., Hiatt L J. Color Textbook of Histology. Second edition s:478-482 W. B. Saunders Company USA 2001
40. Gerami-Naini B, Dovzhenko OV, Durning M, Wegner FH, Thomson JA, Golos TG Trophoblast differentiation in embryoid bodies derived from human embryonic stem cells. Endocrinology. Apr;145(4):1517-24. Epub 2003 Dec 18, 2004 Comment in: Endocrinology. Apr;145 (4):1514-6. 2004
41. Glauert, A. M., and Glauert, R. H. Araldite as an embedding medium for electron microscopy, J. Biophysic. and Biochem. Cytol. 4:191, 1958.
42. Guyton C. A., Hall J.E. Tibbi Fizyoloji s: 858-868, 10. Baskıdan Çeviri, Yüce Yayınları – Nobel Tıp Kitabevi, 2001
43. Harvey J. Kliman. From Trophoblast to Human Placenta (from the Encyclopedia of Reproduction) M.D., Ph.D. Yale University School of Medicine From the Departments

of Pathology¹ and Obstetrics and Gynecology², Yale University School of Medicine,
New Haven, CT

[http://www.med.yale.edu/obgyn/kliman/placenta/articles/EOR_Placenta
/Trophoplacenta.htm](http://www.med.yale.edu/obgyn/kliman/placenta/articles/EOR_Placenta/Trophoplacenta.htm)

44. Hendrich CE, Porterfield SP. Ribosomal protein synthesis in 16 and 19 day gestation fetuses of hypothyroid mothers. *Proc Soc Exp Biol Med.* Dec;213(3):273-80, 1996.
45. Hess A.P., Hamilton AE, Talbi S, Dosiou C, Nyegard M, Nayak N, Genbecev-Krtolica O, Mavrogianis P, Ferrer K, Kruessel J, Fazleabas AT, Fisher SJ, Giudice LC. Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *Biol Reprod* 2006
46. Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, Wunderlich A, Hassan I, Lingelbach S, Zielke A. Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis-stimulating growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec;89(12):6139-45, 2004
47. Honjoh Y, Nishimura Y, Kanomata N, Hanioka K, Itoh H, Kubota A. Morphological studies on the placenta. *Kobe J Med Sci.* Feb;40(1):1-11, 1994
48. Hsu Su- Ming , Raine L., Fanger H. Use of Avidin- Biotin- Peroxidase Complex (ABC) in Immunoperoxidase Techniques *The Journal of Histochemistry Cytochemistry* Vol.29 No.4 pp. 577-580 1981
49. Iitaka M, Miura S, Yamanaka K, Kawasaki S, Kitahama S, Kawakami Y, Kakinuma S, Oosuga I, Wada S, Katayama S. Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;83(11):3908-12, 1998

50. Isemura M, Yamaguchi Y, Munakata H, Kurosawa K, Furuyama T, Yoshinaga K, Masuda T, Nagai H, Motomiya M, Yosizawa Z. Distribution of fibronectin and other connective tissue components in human placenta. *Tohoku J Exp Med.* Apr;145(4):373-9, 1985
51. James JL, Stone PR, Chamley LW. Cytotrophoblast differentiation in the first trimester of pregnancy: evidence for separate progenitors of extravillous trophoblasts and syncytiotrophoblast. *Reproduction.* Jul;130(1):95-103, 2005
52. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Jun;21(2):253-64, 2007
53. Janatpour MJ, McMaster MT, Genbacev O, Zhou Y, Dong J, Cross JC, Israel MA, Fisher SJ. Id-2 regulates critical aspects of human cytotrophoblast differentiation, invasion and migration. *Development.* 127:549–558, 2000
54. Janatpour MJ, Utset MF, Cross JC, Rossant J, Dong J, Israel MA, Fisher SJ. A repertoire of differentially expressed transcription factors that offers insight into mechanisms of human cytotrophoblast differentiation. *Dev Genet.* 25:146–157, 1999
55. Joanna C. Girling. Thyroid disorders in pregnancy *Current Obstetrics & Gynaecology Curr Obstet Gynaecol (Continued as Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine) Volume 16, Issue 1, February, Pages 47-53, 2006*
56. Kabalak T. Yaşam Boyu Tiroid. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* vol 7, number 1, pages 062-067, 2003
57. Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, Luckhardt M, Winterhager E. The fetal vascularisation of term human placental villi. II. Intermediate and terminal villi. *Anat Embryol (Berl).* 173(2):203-14, 1985

58. Kierszenbaum A.L. Histoloji ve Hücre Bijolojisi İngilizce Baskıdan çeviri. Palme Yayıncılık 2006
59. Kilby MD, Barber K, Hobbs E, Franklyn JA. Thyroid hormone action in the placenta. *Placenta*. Feb-Mar;26(2-3):105-13, 2005
60. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab*. Aug;83(8):2964-71, 1998
61. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000, 6:28-36.
62. Knoeller S, Lim E, Aleta L, Hertwig K, Dudenhausen JW, Arck PC. Distribution of immunocompetent cells in decidua of controlled and uncontrolled (choriocarcinoma/hydatidiform mole) trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol*. Jul;50(1):41-7, 2003
63. Korhonen M, Virtanen I. Immunohistochemical localization of laminin and fibronectin isoforms in human placental villi. *J Histochem Cytochem*. Mar;49(3):313-22, 2001
64. Korkmaz A., Canpolat F E , Yurdakök M. Hashimoto hastalığı olan bebeklerin incelenmesi: retrospektif çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 48: 20-24, 2005
65. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, DeMars R. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science*. Apr 13;248(4952):220-3, 1990
66. Köhrle J. [Transfer and metabolism of thyroid gland hormones in the placenta] *Acta Med Austriaca*. 24(4):138-43, 1997

67. LaMarca HL, Morris CA, Pettit GR, Nagowa T, Puschett JB. Marinobufagenin impairs first trimester cytotrophoblast differentiation. *Placenta*. Sep-Oct;27(9-10):984-8. Epub 2006 Feb 2, 2006
68. Lash GE, Cartwright JE, Whitley GS, Trew AJ, Baker PN. The effects of angiogenic growth factors on extravillous trophoblast invasion and motility. *Placenta*. Nov;20(8):661-7, 1999
69. Lazarus J H. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol*. 4(1):31-41, 2005
70. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev*. Feb;167:233-44, 1999
71. Leach L, Babawale MO, Anderson M, Lammiman M. Vasculogenesis angiogenesis and the molecular organisation of endothelial junctions in the human early placenta . *J.Vasc. Res*. 39.245-259, 2002
72. Lee J, Murata Y, Seo H, Menjo M, Torii S, Matsui N. The effect of thyroid hormone on fibronectin messenger ribonucleic acid levels in primary cultured rat hepatocytes. *Endocrinology*. May;130(5):2733-8, 1992
73. Leeman MF, McKay JA, Murray GI. Matrix metalloproteinase 13 activity associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J.Clin.Pathol.*,55;758-762,2002
74. Leonard AJ, Evans IM, Pickard MR, Bandopadhyay R, Sinha AK, Ekins RP. Thyroid hormone receptor expression in rat placenta. *Placenta*. Apr;22(4):353-9, 2001
75. Lin JD, Chao TC. Vascular endothelial growth factor in thyroid cancers. *Cancer Biother Radiopharm*. Dec;20(6):648-61, 2005

76. Loregger T, Pollheimer J, Knöfler M. Regulatory transcription factors controlling function and differentiation of human trophoblast *Placenta*. 2003;104–110. doi:0.1053/plac.2002.0929.
77. Lorini R, Gastaldi R, Traggiai C, Perucchin PP. Hashimoto's Thyroiditis. *Pediatr Endocrinol Rev*. Dec;1 Suppl 2:205-11; discussion 211, 2003
78. Luft John H. Improvements In Epoxy Resin Embedding Methods *The Journal Of Biophysical And Biochemical Cytology*, Vol. 9: 409- 414, 1961
79. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*. Feb 8;5:6, 2007
80. Maquoi E, Polette M, Nawrocki B, Bischof P, Noël A, Pintiaux A, Santavicca M, Schaaps JP, Pijnenborg R, Birembaut P, Foidart JM. Expression of stromelysin-3 in the human placenta and placental bed. *Placenta*. May;18(4):277-85, 1997
81. M A Sala, M Matheus, V Valeri. Volume density of syncytial sprotus and its regional variation in the human mature placenta. *Gegenbaurs Morphol Jahrb.*, 129(49):489-93, 1983.
82. Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Jul;125(1):58-66, 1991
83. Matsuo H, Maruo T, Hayashi M, Mochizuki M. [Modification of endocrine function of trophoblasts by thyroid hormone] *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. Nov;43(11):1533-8, 1991
84. Matsuo H, Maruo T, Murata K, Mochizuki M. Human early placental trophoblasts produce an epidermal growth factor-like substance in synergy with thyroid hormone. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Mar;128(3):225-9, 1993

85. Meisser A, Cameo P, Islami D, Campana A, Bischof P. Effects of interleukin-6 (IL-6) on cytotrophoblastic cells. *Mol Hum Reprod.* Nov;5(11):1055-8, 1999
86. Mochizuki M, Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Ishihara N. Biology of human trophoblast. *Int J Gynaecol Obstet.* Apr;60 Suppl 1:S21-8, 1998
87. Moore K.M., Persaud T.V.N. : Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. 6. İngilizce Baskıdan Çeviri. S: 47-59, 129-164, 230-233 Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2002
88. Nikolov SD, Schiebler TH. Endothelial cells in the blood vessels of mature human placental villi] *Acta Anat (Basel).*110(4):338-44. German, 1981
89. Parham P. NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy. *J Exp Med* 2004, 200:951-955.
90. Pickard MR, Leonard AJ, Ogilvie LM, Edwards PR, Evans IM, Sinha AK, Ekins RP. Maternal hypothyroidism in the rat influences placental and liver glycogen stores: fetal growth retardation near term is unrelated to maternal and placental glucose metabolic compromise. *J Endocrinol.* Feb;176(2):247-55, 2003
91. Pollheimer J, Loregger T, Sonderegger S, Saleh L, Bauer S, Bilban M, Czerwenka K, Husslein P, Knöfler M. Activation of the canonical wingless/T-cell factor signaling pathway promotes invasive differentiation of human trophoblast. *Am J Pathol.* Apr;168(4):1134-47, 2006
92. Quenby S, Brazeau C, Drakeley A, Lewis-Jones DI, Vince G. Oncogene and tumour suppressor gene products during trophoblast differentiation in the first trimester. *Mol Hum Reprod.* May;4(5):477-81, 1998
93. Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr.* Oct;54(5):383-400, 2002

94. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, Fisher SJ. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* Sep;114(6):744-54, 2004
95. Renné C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, Holzer K, Encke A, Wahl RA, Bechstein WO, Usadel KH, Hansmann ML, Badenhoop K. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;89(11):5810-4, 2004
96. Rhodin J A G. *An Atlas of Histology* . S: 415-419 Oxford University Press, USA 1975
97. Ross M.,Kaye G I., Pawlina W. *Histology A Text and Atlas. Fourth Edition* s: 747-749, 751-755, 778-781 Lippincott Williams and Wilkins USA
98. Sadler T. W. *Langman Medikal Embriyoloji 9. İngilizce Baskıdan Çeviri.* Palme Yayıncılık Ankara 2005
99. Sala MA, Valeri V, Matheus M. Stereological analysis of syncytiotrophoblast from human mature placenta. *Arch Anat Microsc Morphol Exp.* 72(2):99-106, 1983
100. Saylam C, Ozdemir N, Itil IM, Sendag F, Terek MC. Distribution of fibronectin, laminin and collagen type IV in the materno-fetal boundary zone of the developing mouse placenta. *Experimental studArch Gynecol Obstet.* Apr;266(2):83-5, 2002
101. Seval Y, Korgun ET, Demir R. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta.* Aug-Sep;28(8-9):841-5, 2007. Epub 2007 Mar 9
102. Shamsuddin Ak, Lane RA. Ultrastructural pathology in Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* Jun;12(6):561-73, 1981

103. Sheppard BL, Bonnar J. Ultrastructural abnormalities of placental villi in placentae from pregnancies complicated by intrauterine fetal growth retardation: their relationship to decidual spiral arterial lesions. *Placenta*. Apr-Jun;1(2):145-56, 1980
104. Spencer T E, Bazer F W. Trophoblast Biology : Forum Introduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004, 2:45 Published online July 5. doi: 10.1186/1477-7827-2-45, 2004
105. Tarrade A, Lai Kuen R, Malassiné A, Tricottet V, Blain P, Vidaud M, Evain-Brion D. Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab Invest*. Sep;81(9):1199-211, 2001
106. Ünsal D, Uner A, Akyurek N., Erpolat P, Dursun A., Pak Y. Matrix metalloproteinase -9 expression correlaton with tumor response in Patients with locally advanced rectal cancer undergoing preoperative chemoradiotherapy. *Int. J.Radiation Oncology* Vol. 67, 1;196-203, 2007
107. van der Veen F, Fox H. The human placenta in idiopathic intrauterine growth retardation: a light and electron microscopic study. *Placenta* Jan-Apr;4(1):65-77, 1983
108. Vizza E, Correr S, Barberini F, Heyn R, Bianchi S, Macchiarelli G. 3-D ultrastructural distribution of collagen in human placental villi at term in relation to vascular tree. *J Reprod Dev*. Aug;51(4):433-43. Epub 2005 Apr 22, 2005.
109. Vizza E, Goranova V, Correr S, Heyn R, Motta PM. The extracellular matrix of normal human placental villi at term: a scanning electron microscopy study. *Ital J Anat Embryol*.(4 Suppl 1):301-7, 1998
110. von Rango U, Krusche CA, Kertschanska S, Alfer J, Kaufmann P, Beier HM. Apoptosis of extravillous trophoblast cells limits the trophoblast invasion in uterine but not in tubal pregnancy during first trimester. *Placenta*. Nov;24(10):929-40, 2003

111. Wawrzycka B, Zarebska A, Łaćut M, Wawrzycki B, Czerny K. Ultrastructural changes in the syncytiotrophoblast in some types of pathological pregnancy. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med].*;56:143-9, 2001
112. Yamada T, Isemura M, Yamaguchi Y, Munakata H, Hayashi N, Kyogoku M. Immunohistochemical localization of fibronectin in the human placentas at their different stages of maturation. *Histochemistry* 86(6):579-84, 1987
113. Yamaguchi Y, Isemura M, Yosizawa Z, Kurosawa K, Yoshinaga K, Sato A, Suzuki M. Changes in the distribution of fibronectin in the placenta during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 15;152(6 Pt 1):715-8, 1985
114. Young B. , Lowe J S. , Stevens A., Heath J W. *Wheater's Functional Histology a Text and Colour Atlas*, fifth edition s: 378- 385 Churchill Livingstone Elsevier 2006
115. Yu C, Shen K, Lin M, Chen P, Lin C, Chang GD, Chen H. GCMa regulates the syncytin-mediated trophoblastic fusion. *J Biol Chem.* Dec 20;277(51):50062-8. Epub 2002 Oct 22, 2002