



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EMBRİYOLOJİ- HİSTOLOJİ
ANABİLİM DALI

**NORMAL VE GESTASYONEL
TROFOBLASTİK HASTA
PLASENTALARININ VE
BUNLARIN İÇERDİKLERİ HORMONLARIN
HİSTOLOJİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TÜLİN BOYLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erdoğan GÜRSOY

AYDIN – 2008

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EMBRİYOLOJİ- HİSTOLOJİ
ANABİLİM DALI

**NORMAL VE GESTASYONEL
TROFOBLASTİK HASTA
PLASENTALARININ VE
BUNLARIN İÇERDİKLERİ HORMONLARIN
HİSTOLOJİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TÜLİN BOYLU

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erdoğan GÜRSOY

AYDIN – 2008

Bu araştırma ADÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından TF11- 07013 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, projelendirilmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde önemli katkılarda bulunan danışman hocam Prof. Dr. Erdoğan GÜRSOY'a teşekkür ederim.

Tezimin laboratuvar aşamasında katkıda bulunan Patoloji Anabilim Dalı laboratuvar çalışanlarına, özellikle Şirin Çınar'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yanımda olan eşim, oğlum ve kızıma sevgiler....

Dr. Tülin BOYLU

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Plasenta, insanda gebelik süresince ortaya çıkan ve gebelik sonu vücuttan dışarı atılan bir yapıdır. Erkek ve dişiye ait germ hücrelerinin birleşmesi ile gerçekleşen ve fertilizasyondan sonra ovaryumda oluşan corpus luteum gebeliğin devamı için gerekli hormonları sentez eder (1-3).

Plasenta gelişimini tamamlayarak corpus luteum üzerindeki görevleri üstlenir. Plasenta çok daha gelişmiş bir organ olup sadece hormon üretmek ve bunların gereğini yerine getirmekle kalmaz, metabolik aktivite de dahil olmak üzere gelişmekte olan embriyo ve fetusun anne karnında beslenme ve madde alışverişlerini de düzenler (1-4).

Bu bakımından plasenta hayati bir organdır. Plasenta ile fetus arasında gelişen göbek bağı ise iki canlı arasında yaşam bağıdır. Göbek bağı anneden fetusa ve fetusdan anneye aktarılması gereken maddelerin geçişine imkan tanır (1-6).

Bir bütün olarak ele alındığında plasenta fetus için olmazsa olmaz bir materyaldir. Böyle olunca plasentanın iyi tanınması gerekliliği ortaya çıkar. Plasentanın çocuk üzerinde yapabileceği olumsuz etkileri bilmek ve ona göre tedbir almak da bir zorunluluktur.

Plasentanın işlevini yapamaması halinde çocukta oluşabilecek anomaliler ve abortusların sosyal travmalara da sebep olabileceğini göz ardı etmemek gerekir.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar (GTH) insan plasentasından kaynaklanan ve trofoblastların anormal proliferasyonu sonucu oluşan hastalık grubudur (7-10). Bu hastalık grubu, komplet mol hidatiform, parsiyel mol hidatiform invaziv mol hidatiform, koryokarsinom ve plasental bölge tümörlerinden (10-12) oluşmaktadır. Günümüzde human koryonik gonadotropin (hCG)'nin beta subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılmasına imkan tanır. Bu hastalık grubunun yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilme olasılığı vardır. Kemoterapinin etkin olması nedeniyle de gestasyonel trofoblastik hastalığın teşhisi önem kazanmaktadır. Bu nedenle de mol hidatiform sonrası malign potansiyelin belirlenmesinde ve hastalığın malign şekli ile saptandığı durumlarda tedavi sonrası izlem önem kazanmaktadır (7,8). Ayrıca; gestasyonel trofoblastik hastalıkların genetik tanısına (13) ve plasentanın hücre kültürlerinde hormonlara bakılmıştır (14).

Plasentadan çeşitli hormonlar salgılanmaktadır (1-3). Araştırmamızda salgılanan hormonlardan human koryonik gonadotropin (hCG), human plasental laktojen (hPL), progesteron, inhibin ve aktivin kullanılmıştır. Çalışmamızın amacı parsiyel mol ve komplet

molün ayırıcı tanısında antikorlar kullanarak immünohistokimyasal yöntem ile kontrole göre ve kendi aralarındaki farkı ortaya koymaktır.

Mol hidatiformun %1 tekrarlama riski vardır (7,8). Tedavi edilebilir bir hastalık olmasından dolayı da tanısı önem kazanmaktadır. Normal çocuk dünyaya getirmekte önemli olduğu gibi sosyal ve ekonomik açıdan yaşanacak travmaları da en aza indirecektir. Normal plasenta ve sağlam çocuk düşüncesi ile yapılan bu araştırmanın tanıya yardımcı olacağı düşüncesini güçlendirmektedir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Dişi Üreme Sistemi

Dişi üreme sistemi bir çift ovaryum, genital boşaltma yolları olan bir çift tuba uterina, uterus ile dış genital yapıları vagina ve meme bezlerinden oluşur (1,3,6).

Dişi üreme sisteminin bir parçası olan ovaryumlar esas olarak iki fonksiyon için özelleşmişlerdir. Gametogenez ile gametleri, steroidogenez ile steroidleri üretmekten sorumludurlar. Gametlerde oogenez ile oositleri, steroid hormonlar ise östrojen ve progesteronu oluşturur. Oogenez ile oosit modeli oluşturulurken morfolojik bir farklılaşma süreci geçirilir. Östrojenler iç ve dış seks organlarının gelişmesi, büyümesi ve olgunlaşması için gereklidir. Ayrıca dişi seks karakterlerinin özelliklerinin belirlenmesinde, meme bezlerinin ve göğüsün gelişmesinde ve yağ dokusunun birikiminin yönlendirilmesinde de rol oynar (1,3,4,6).

Bu durum ilk menstruasyon kanamasının (menarş) olduğu günden başlayıp, döngüsel değişikliklerinin düzensizleşip, zaman içinde tamamen kaybolduğu süreye (menapoza) kadar devam eder (1,3-5).

Progesteron hormonu fertilizasyondan sonra uterus endometriumunu implantasyona ve gebeliğe hazır duruma getirir. Daha ileride ise meme bezlerini süt verme işlemi için geliştirir. Fertilizasyon ve implantasyon olmaması halinde progesteron hormonunun eksikliği uterus endometriumunun pars fonksiyonalis kısmının dökülmesine ve tekrar yenilenmesine yardımcı olur. Bu iki hormonun etkisi dışının ilk menstruasyonundan menapoza kadar seksüel hayatı boyunca gittikçe azalarak devam eder (1,3).

2.2. Ovaryumların Gelişimi

Gelişecek olan canlı dişilik yönünde farklılaşacaksa gonadal gelişim testislere göre 2-3 hafta daha yavaş olur. Ovaryum 8-10 haftalar arasında farklılaşmaya başlar. Bu

yüzden farklılaşmamış gonad histolojik olarak özellik göstermez ve primer seks kordonları da belirginleşmezler. Primer germ kordonları mezenkimal blastem içinde düzensiz olarak yer alır ve primordial germ hücrelerini oluştururlar. Bunların bir kısmı primer follikül haline geçmesine rağmen daha sonra kaybolur ve buralara bağ dokusuna ait yapılar ile damarlar yerleşir. Medulla içinde rudimenter rete ovarii'yi oluştururlar (1-4).

Fetal gelişimin başında korteksteki kortikal kordonlar sekonder seks kordonlarını oluşturmaya başlar. Bunlar mezenkim içinde yüzey epiteline yakın yerde bulunurlar. Sekonder seks kordonlarının parçalanması ile de çok sayıda yuvarlak hücre grupları oluşur. Ovaryum taslağını yapan primordial germ hücrelerinden daha sonra oogoniumlar belirir. 16. hafta civarındaki bu gelişme ile oogoniumlar etrafında kortikal kordonlardan orijin alan foliküler hücreleri yer almaya başlar. Ovaryum korteksindeki bu yapılanma oogonilerin mitozla çoğalmasıyla devam eder. Böylece binlerce, milyonlarca primitif germ hücreleri ortaya çıkar. Bunların bir kısmı doğumdan önce bir kısmı da seksüel hayat boyunca dejenere olur. Kalan oogoniumlar seksüel hayat boyunca primer oositleri yapar (2-5).

Her ay belirli miktar folikül büyümeye başlar ancak genellikle bir tanesi ovulasyona gitmeyi başarır. Ovaryum yüzey epiteli intrauterin hayatta prizmatik, siklus sırasında izoprizmatik, daha ileri yaşlarda ise yassıya kadar değişir. Yüzey epiteli ovaryumun hilumunda peritonun mezotelyumu ile devam eder. Korteksteki foliküller ile yüzey epiteli arasında ince fibröz bir kapsül "tunica albuginea" bulunur. Ovaryum, mezonefrozdaki bağımsızdır ve mezovaryum adı verilen kendi mezenteri ile asılı durumdadır (1-5).

2.3. Ovaryumun Yapısı

Ovaryumlar pelvis boşluğunun yan duvarlarında bademe benzer görünümdeki organlardır. Uzunlukları 3 cm, genişlikleri 1,5-2 cm, kalınlığı ise 1 cm kadardır. Ovaryum, hilusunun bulunduğu yerde periton kıvrımı, mezovaryum aracılığıyla ligamentuma bağlanır (1,3,6).

Puberte öncesi ovaryum yüzeyi düzgün görümlü iken dışının üreme hayatı boyunca düzensiz hale gelir. Ovulasyon ve foliküler büyüme yüzey yapısını değiştirir. Menapoz sonrası ise ovaryum ölçüsünde belirli bir azalma olur (1,3).

Korteks veya kortikal bölge ovaryumun perifer bölgesidir. Ovaryum folikülleri ve zengin bağ dokusu hücrelerini içerir. Ayrıca; yaygın düz kas fibrilleri foliküller etrafında ve stromada yer alır. Ovaryum foliküllerinin dışında kalan merkezi bölge ise medulla veya medullar bölge diye adlandırılır. Bu bölge gevşek bağ dokusu, kollajen ve elastik demetlerden yapılmış

olup, geniş kan damarları, lenfatik damarları ve sinirleri içerir. Ayrıca medullada interstisyel hücreler ve kromaffin hücre gruplarına rastlanır (3,4,6).

Korteks ve medulla arasında belirgin bir sınır yoktur. Yaşlılıkta bu farkta gittikçe kaybolur. Ovaryum yüzeyi prizmatik, kübik, yaşlandıkça yassıya kadar değişen germinal epiteli içerir, mezovaryumu örten mezotelyum ile devam eder. Primordial germ hücreleri vitellüs kesesi duvarını takiben ameboid hareketlerle her iki cinste de (erkek ve dişi) gonadın oluşacağı yere göç ederler. Burada embriyonik gonadın korteksine yerleşirler (3,4,6).

Ovaryum korteksinde farklı gelişim evrelerinde olan foliküller bulunur. Tek bir oosit ile bunu çevreleyen foliküler hücreler farklı çaptadırlar. Fetal hayat boyunca oogenezle oogonia'ların sayıları artar. Yeni doğan kız çocuğunun ovaryumunda 400.000 - 2.000.000 arasında oosit bulunmasına rağmen ileri yaşlarda bu sayı düşer. Doğumda oositler birinci mayoz bölünmenin profaz safhasındadır. Puberte ile birlikte her genital siklusta bunlardan küçük bir grup büyümeye ve olgunlaşmaya başlar. Menstruasyon kanamasını takip eden ilk bir yıl veya kısa bir süre için ovulasyon olmayabilir. Folikül olgunlaşması ve ovulasyon menstruel siklusun düzene girmesiyle süreklilik kazanır. Genellikle bir oosit olgunluğa ve ovulasyona ulaşır. Kadının seksüel hayatı boyunca sadece yaklaşık 400 kez ovulasyon meydana gelir. Fetusta sayısı 5 milyon olan primer oositlerin büyük bir kısmı olgunlaşma imkanı bulamaz ve zaman içinde atreziye uğrar. Ovaryal siklusun ovulasyon sonrası geri kalan büyümekte olan foliküllerinde atrezi olur. İnterstisyel doku içinde zamanla fagosite olarak ortadan kalkar (1-4).

2.4. Corpus Luteum

Luteal faz ovulasyondan sonra başlar. Folikülün granuloza ve teka hücreleri corpus luteumu oluşturmak üzere morfolojik değişime girer. Corpus luteumdan az miktarda östrojen ve bol miktarda progesteron salgınır. Bu iki hormonun özellikle progesteronun baskın etkisi ile endometrium salgılama safhasına başlar. Uterus implantasyona hazır hale gelirken yumurta hücreside fertil olur. Menstruel siklusta corpus luteumun oluşumu ve gelişiminden luteinizan hormon (LH)'ın sorumlu olduğu görülür (1,3,15).

Fertilizasyon olmaması halinde, corpus luteum hormonal seviyenin düşmesi ile birkaç gün içinde fonksiyonel ve morfolojik olarak geriler. Fertilizasyon olursa corpus luteum daha da gelişerek progesteron, östrojen ve hCG salgılamaya devam eder. Corpus luteum gebelikten sorumlu olurken bunun yerini daha ileride plasenta alır (1,3).

Tersiyer (Graff) folikülünün ovulasyon sonrası corpus luteuma dönüştüğü görülür. Başlangıçta tersiyer folikülünün teka internasındaki hücreler ile burada bulunan kan

damarları, büzülen ve yer yer kopukluk gösteren folikül duvarından içeri girerler. Kanamanın folikül merkezine ulaşması ile kanama odaklı yapı izlenir. Buna corpus haemorrhagicum denir. Folikülün büzülüp, derin katlanmalarla kollaps bir hale geçmesi esnasında bu yapı içinde granüloza hücreleri, teka interna hücreleri, kanın şekilli eleman ve stromadan gelen bağ dokusu elemanları yer alır. Bu yapının kırmızı bir leke şeklinde görülmesine corpus rubrum ismi verilir (1,3).

Granüloza ve teka internanın hücreleri morfolojik değişiklikler gösterir. Bu hücreler yağ damlaları ile sitoplazmayı doldurur iken lipid, lipokrom pigmenti bol miktarda agranüler endoplazmik retikulum ve tubuler tip mitokondriyumla sitoplazmanın ve hücrenin hacmini arttırmışlardır. Bu ultrastrüktürel görünüm onların steroid sentez eden hücrelerin özelliklerini kazandığını gösterir (1-3).

İki tip luteal hücre ortaya çıkar. Granüloza hücrelerinden oluşan 30 mikrometre çapındaki granüloza lutein hücreleri ile 15 mikrometre çapında olan ve teka interna hücrelerinden oluşan teka lutein hücreleri. Teka lutein hücrelerinde aynı organel ve inklüzyonları içermesine rağmen nükleusu ve sitoplazması daha koyu görülür ve corpus luteum parankimasının az bir miktarını (%15) oluştururlar. Corpus rubrumun serbest kan hücreleri fagosite edildiğinden artık bu yapılar sarı cisim "Corpus Luteum" ismini alırlar (1-3).

Corpus luteumda kan ve lenf damarlarından oluşan zengin bir vasküler ağ belirir. Böylece corpus luteum içinde ve dışında vasküler bir yapı görülür. Ovaryum korteksinde yerleşmiş olan corpus luteumlar progesteron ve östrojen sekresyonundan sorumludurlar. Bu hormonlar uterus endometriyumunun büyümesini ve sekresyon aktivitesini uyarır. Fertilizasyon sonrası ise, gelişen zigotun implantasyonu için endometriyumunu hazırlar. Fertilizasyon ve implantasyon olmaması halinde, corpus luteum sadece 14 gün aktif kalabilir. Buna menstruasyon corpus luteumu (Corpus luteum periodicum- Corpus luteum spiritum) isimleri verilir. Human koryonik gonadotropinin ve diğer luteotropinlerin eksikliği veya yokluğu progesteronu ve östrojen sekresyon miktarını düşürür. Bu durumda menstruasyon corpus luteumu ancak 10-12 gün kadar etkinliğini devam ettirebilir. Daha sonra hücrelerde lipid eksilir, vakuoller oluşur, otolize girerek dejenere olur ve zamanla da tamamen ortadan kalkar (1-3,15).

Corpus luteum beyaz bir lekeye, corpus albicans'a dönüşür. Hücreler arasında biriken hyalin materyel zamanla ortadan kalkarak kaybolur (1,3).

Fertilizasyon sonrası implantasyon gerçekleştiğinde buna gebelik corpus luteumu (Corpus luteum gravidatis- Corpus luteum verum) denir. Corpus luteum gebeliğin ikinci yarısına kadar sürdürğünden parankimasında ve çapında artış olur. Corpus luteumun varlığı ve fonksiyonu parakrin ve endokrin salgının kombinasyonuna bağlıdır. Bu durumu Luteotropinlerin sağladığı bilinir. Parakrin Luteotropinler ovaryumlarda üretilir; östrojen'ler, İnsülin-like growth factor I ve II (İnsülin benzeri büyüme faktörü I ve II) (IGF-I ve IGF- II) ve endokrin Luteotropinler corpus luteumda sentez edilirler. Koryon villuslarındaki sınısisyotrofoblast hücreleri hCG üreterek corpus luteumu uyarır ve dejenerasyonunu önler. Luteinizan hormon ve prolaktin hipofiz ön lobundan salgılanırken, insülin pankreasın endokrin kısmı olan Langerhans adacığı tarafından salınır(1-3).

Yüksek düzeyde progesteron ise corpus luteum hücreleri tarafından kolesterol ve lipidden üretilir. Böylece, foliküllerin siklik gelişimine engel olarak yeni folikül yapımını durdurur. Gebeliğin erken safhasında, corpus luteum 2- 3 cm çapındadır. Gebeliğin 2. ayında fonksiyonu azalmaya başlasa da etkisini devam ettirir. Bu dönem içinde plasenta az miktarda östrojen ve progesteron üretmeye başlar (2,3).

Gebelik corpus luteumu görevini tamamladığında plasentanın koryonik gonadotropin hormonları yerini alır. Bu corpus luteum ne kadar gerilirse gerilesin bir leke (Corpus albicans) olarak ovaryum yüzeyinde kalır. Ovaryumdaki bu lekeler geçirilen gebelik sayısını da belirler. Gebelik corpus luteumu doğuma yakın doğumu kolaylaştırıcı bir hormon olan "Relaksin"i salgılar. Relaksin hormonu glikoprotein tabiatında bir sentez ürünüdür (2,3).

2.5. Tuba Uterina

Ovaryumdan gelen ovumun uterusu taşınmasını sağlar. Ayrıca ovumun fertil olmasını, zigot, morula safhasının gelişimi ve blastosistin oluşumuna imkan tanır. Bu yapıların yönlendirilmesi ve beslenmesine yardımcı olur (1-3,6).

Tuba uterina 10- 12 cm uzunlukta olup anatomik olarak dört bölgeye ayrılır. İnfundibulum, ampulla, isthmus ve intramural kısım. Tuba uterina; Tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mukoza basit prizmatik iki çeşit epitele sahiptir. Silialı hücrelerin hareketleri uterusu doğrudur, fertil hücrenin iletimini sağlar, diğer taraftan salgı hücreleri sıvı üreterek ovumun beslenmesine yardımcı olur. Epitel hücreleri hormonların etkisi altındadır. Östrojen silia hareketlerini uyarırken progesteron sekret yapımını artırır (1-4,6).

Fertilizasyon genellikle ampulla bölgesinde olur. Tuba uterinadaki ektobik gebelikler klinik olarak önem kazanır (1,3).

2.6. Uterus

İnsanda uterus pelviste yerleşmiş idrar kesesi ile rektum arasında bulunan armut şeklinde bir organdır. 30 ila 40 gr ağırlığında, 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişlikte ve 2,5 cm kalınlıktadır. Uterus boşluğu düz olup, uterus tüplerine ve vajinaya açılır. Uterus implante olacak dokuyu kabul eder, embriyo ve fetusun gelişimini sağlar (1,3,6).

Gövde kısmı; fundus, corpus, isthmus, serviks gibi anatomik yapılara ayrılır. Uterusun tabakaları; mukozası (endometrium), uterus kasları (myometrium) ve uterusun seröz tabakası (perimetrium) olarak isimlendirilir (1,3,6).

Uterinal siklus süresince endometrium ve miyometrium siklik değişikliklere girer. Bu menstruel siklus sırasında blastosist implante olur. Gebelik başlarsa siklus durur, bu iki tabaka büyüme ve farklılaşmaya girer (3,6).

Miyometrium, uterus duvarının en kalın tabakasıdır. Stratum submukozum, stratum vasculare, stratum supravasculare düz kas hücrelerinin farklı dizilimlerinden oluşur. Kas demetlerinin üçü uterus boyunca birlikte oryante olur (3,6).

Normalde düz kas hücreleri 50 mm uzunluğunda iken gebelikte düz kas hücreleri hipertrofiye uğrar ve 500 mm uzunluğa erişilebilir. Fibriller ve bağ dokusu miktarı artar. Gebelik sonrası uterus genellikle orijinal ölçülerine döner. Perimetrium bağ dokusu ve kan damarları içerir. Uterusa göre, serviks daha fazla bağ dokusu ve daha az düz kasa sahiptir. Ancak elastik fibrilleri daha boldur (1,3,6).

Endometrium menstruel siklus esnasında siklik değişikliklere girer. Embriyo ve fetusun gelişimi için implantasyona hazırlanır. Ovaryum foliküllerinin olgunlaşmasına bağlı olarak uterus siklusu sırasında endometriumun salgı aktivitesinde değişim olur. Her menstruasyon siklusun sonunda mukozal damarlarda kanama, menstruasyon boyunca endometriumda dökülme ve birlikte menstruasyon akıntısı olur, 3-5 gün süren bu menstruasyon akıntısı vajinaya ulaşır (1-3,6).

Stratum functionale veya endometrium fonksiyonalis tabakası menstruasyonla birlikte dökülür. Burası endometriumun 2/3'lük kalın kısmıdır. Stratum basale veya endometrium basale menstruasyon esnasında dökülmez ve endometriumun yeniden oluşmasında rol oynar (1,3,6).

Menstruel siklus safhaları esnasında, endometrium kalınlığı 1 ila 6 mm arasında değişir. Prizmatik epitel salgı yapıcı ve silialı hücrelerden oluşur. Ayrıca; basit tubuler tip bezlerden, mezenşime benzer yapıdaki endometrial stroma hücrelerinden, kan kapillerlerinden, damarlardan yana zengindir ve intersellüler ara maddesi boldur (1,3,6).

Uterus arterleri miyometriyumda anastomoz yapan 6 ile 10 arcuate arterleri verir. Bu arterlerin kolları (radial arterler) endometriumun bazal tabakasına girer ve küçük düz arterleri oluşturur. Endometriumun fonksiyonals tabakasındaki arterler kangallaşır ve bunlara spiral arterler denir. Bu arterler anastomozlaşır ve zengin kapiler ağı oluşturur. Kapiler yatak lakuna ismi verilen ince duvarlı şişmiş segmentler içerir. Lakunalar venöz sistem içinde yerini alır (1-3,6).

Menstruel siklus esnasında düz arterler spiral arterlerin proksimal kısmı değişikliğe uğramaz. Ancak spiral arterlerin distal kısmı hormonların; östrojen, progesteron etkisi altındadır. Böylece dejenerasyona uğradığı gibi yeniden rejenere olabilir (3).

Menstruel siklus; hipofizden gonodatropin salgılatıcı hormon etkisiyle ovaryumun steroid sekresyonu sayesinde düzenlenir ve normalde 28 günde bir tekrarlanır. Siklus süresince morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler oluşur. Östrojenler tarafından düzenlenen menstruel siklusun proliferasyon safhasında ovaryumda foliküler olgunlaşma sağlanırken östrojen sekresyonu da artar. Sekresyon safhasında corpus luteumun fonksiyonel aktiviteleri ile progesteron sekresyonu etkin olur. Menstruel safhada corpus luteumun dejenerasyonu ile birlikte, hormon üretimi azalır (3,6,15).

Menstruel safha sonunda endometrium ince bir bağ dokusu bandına, takriben 1 mm kadar kalınlığa iner. Uterus bezleri ve spiral arterlerin az bir kısmı stratum bazale içindedir. Kaybolan stratum fonksiyonale östrojenlerin etkisiyle proliferasyon safhasıyla birlikte yenilenme aşamasındadır. Stratum bazale tabakası, epiteli, stromayı ve kan damarlarını süratli bir şekilde yenileme içine girer. Proliferasyon safhası ovulasyona kadar devam eder, Bu ortalama 28 günlük siklusun 14 ila 15'inci gününe kadardır. Bu safhanın sonunda endometriumun kalınlığı 3 mm'e ulaşmıştır. Dar lümenli bezler gözlenirken epitel hücreleri içinde glikojen birikmeye başlar (3,6).

Menstruel siklusun sekresyon safhası ise progesteron hormonu etkisindedir. Ovulasyon sonrası bir veya iki gün içinde endometriumun kalınlığı 5-6 mm'e ulaşır. Bezler; genişlemiş, keseler oluşturmuş ve salgı üretmeye başlamıştır. Bez epiteli mukoid sıvı üretmektedir. Zengin besin maddesini bilhassa glikojeni depo eder. Bu durum uterusun

implantasyona hazır olduğunu gösterir. Bu safhada epiteliyal hücrelerde hipertrofi gözlenirken damarlanmada da artış izlenir. Spiral arterler uzarken, daha kangallı hale gelir ve bunlar endometrium yüzeyine kadar ulaşırlar (1,3,6,15).

Östrojen ve progesteron etkisi stromal hücrelerin decidua hücrelerine dönüşmesini sağlar. Blastosistin implantasyonu da bu uyarıyı artırır. Glikojenden zengin solgun ve büyük hücreler fibroblasttan dönüşen decidua hücreleridir. Embriyonun beslenmesine, blastosistin endometriumda nereye kadar yerleşeceğine, gebelik sonu endometriumun yenilenmesine ve T lenfosit, antifötal antikorların yapımını durdurarak embriyo ve fetusun immun sistemin negatif etkisinden korunmasına yardımcı olur (1,3,4).

Fertilizasyon olmadığı takdirde corpus luteum progesteron ve östrojen hormonlarını aktif olarak 10 gün kadar üretir. Daha sonra hormon seviyesi süratle düşer. Stratum fonksiyonaledeki kan akımında periyodik azalma ile iskemi gelişir, bez sekresyonu durur, endometrium yüksekliği ve stromal hücrelerin aktivitesi azalır. Kan akımının kesilmesi ile iki gün içinde yüzey epitelinde ve kan damarlarında farklılaşma olur. Stratum bazaledeki kan akışının devamı ile stratum fonksiyonaledeki damarlardan kan endometriuma yayılır. Kan, uterus sıvısı, stromal ve epiteliyal hücreler ile birlikte vajinaya boşalmaya devam eder. Dökülme stratum bazale tabakasına kadar sürer (1,3,5,6).

Menstruasyon periyodu en fazla 5 gün kadar devam eder. Ortalama 35- 50 ml kadar kan menstruasyon boyunca vajinaya ulaşır. Bu kan, içindeki enzimlerden dolayı pıhtılaşmaz(1,3).

Ovulasyon olmazsa corpus luteum oluşmaz, progesteron üretilmez. Progesteron yokluğunda, endometrium sekretuar safhaya giremez ve menstruasyona kadar proliferasyon safhasında devam eder (1,3).

2.7. Kadının Üreme Siklusu (Menstrüel Siklus)

Puberteden başlayarak, üreme yaşamı boyunca kadınlar devamlı olarak aylık üreme sikluslarına girer. Bu siklus; hipotalamus, hipofiz bezi, ovaryumlar, uterus, uterus tüpleri, vajina ve meme bezlerini içerir. Bu aylık sikluslar üreme sistemini gebeliğe hazırlar (4,15).

Menstrüel siklus; oositin olgunlaştığı, atıldığı ve uterus tüplerine geçtiği dönemdir. Ovaryum follikülleri ve korpus luteumdan salgılanan hormonlar (östrojen ve progesteron) endometriyumdaki siklik değişikliklere neden olurlar. Uterusun duvarındaki aylık değişiklikler, endometriyal siklusu oluşturur ve burada menstrüasyon açıkça gözlemlendiği için menstrüel siklus ya da periyot adını alır (1-3).

Normal endometriyal siklus ovaryan siklusun paralelinde gelişir. Ovaryan hormonlardaki değişiklikler endometriyal değişikliklerin oluşumundan sorumludur. Menstrüel siklus yaklaşık 28 gün sürer ve menstrüel kanamanın başladığı ilk gün siklusun birinci günü olarak kabul edilir (4, 15).

Östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler kadın üreme sisteminde, özellikle uterus da siklik değişikliklere neden olur. Menstrüel siklus 3 faza bölünmüştür. Buna karşın bir fazdan diğer faza geçiş aşamalı olduğu için devamlılık gösteren bir süreçtir. **Menstrüel Faz:** Menstrüasyonun birinci günü menstrüel siklusun başlangıcıdır. Uterus duvarının fonksiyonel tabakası dökülür ve 4- 5 gün süren menstrüel akıntı ile birlikte atılır. Menstrüel akıntı (mens); vajina yolu ile dışarı atılan değişik miktarlardaki kan ve endometriyum dokusunun küçük parçalarından oluşur. Menstrüasyondan sonra, yüzeyel tabakası döküldüğü içinde uterus incelmıştır (4, 5, 7,15).

Proliferatif Faz: Proliferatif faz yaklaşık 9 gün sürer ovaryum follikülleri büyür ve salgılanan östrojen bu fazı kontrol eder. Bu proliferasyon ve tamir fazında; endometriyumun kalınlığı ve içerdiği su miktarı 2-3 kat artar. Fazın erken evresinde yüzey epiteli yeniden oluşur ve endometriyumu örter. Spiral arterler uzarlar, bezlerin sayısı ve uzunluğu artar (4,5,7,15).

Sekretuar Faz : Sekretuar faz yaklaşık 13 gün sürer. Bu dönemde korpus luteum büyür, gelişir ve işlevsel hale gelir. Corpus luteumda üretilen progesteron, bez epitelinden glikojenden zengin salgı yapılmasına neden olur. Corpus luteumdan salınan progesteron ve östrojenin kısmen de bağ dokusu içindeki sıvı artışının etkisiyle endometriyum kalınlaşır, bezler genişler, kıvrımları artar ve kese şeklini alır. Spiral arterler, yüzeyel kompakt tabaka içine doğru büyür daha kıvrımlı hale gelir. Venöz ağ daha karmaşık hale gelir ve venöz lakünalar (venöz boşluklar) görülür. Direkt arterio- venöz anastomozlar bu dönemde görülen en önemli yapılardır (4, 5,7,9,15).

Fertilizasyon Olursa; Zigotun yarıklanması ve blastogenezis (blastosist oluşumu) gerçekleşir. Sekretuar fazın yaklaşık 6. gününde (28 günlük siklusun 20. günü) blastosist endometriyuma implante olmaya başlar. Koriondaki sinsisyotrofoblast hücrelerinde salgılanan bir hormon olan hCG üretilmeye başlar ve bu hormon corpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanmasının devamını sağlar. Sekretuar faz devam eder, menstruasyon olmaz (3-5,15).

Fertilizasyon Olmazsa; Corpus luteum gerilemeye başlar. Östrojen ve progesteron düzeyleri düşer. Sekretuar endometrium sekretuar fazın son günü iskemik faza girer, menstrüasyon gerçekleşir(3-5,15)

2.8. Hipofiz

Hipofiz olarak da adlandırılan pitüiter bez, beyin sapındaki kemik kavitesi olan sella turcıkada bulunan ve pitüiter sap ile hipotalamusa bağlı, yaklaşık 1 santimetre çapında, 0.5 -1 gram ağırlığında küçük bir bezdir. Hipofiz fonksiyonel olarak iki farklı bölüme ayrılır. Adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz). Aralarında küçük nispeten damarsız bir bölge olan pars intermedia bulunur (15).

Ön hipofizden 5 ayrı hormon salgılanır.

- 1- İnsan büyüme hormonu (hGH)
- 2- Adrenokortikotropin (ACTH)
- 3- Tiroid stimüle edici hormon (TSH)
- 4- Luteinleştirici hormon (LH)
- 5- Prolaktin (PRL)

Arka hipofizde 2 hormon salgılanır.

- 1- Antidiüretik hormon (vazopressin)
- 2- Oksitosin

2.9. Plasenta

Plasentanın Yapısı:

Geçici bir organ olan plasenta anne ile fetus arasında fizyolojik değişimlerin gerçekleştiği bölgedir. Plasenta iki ayrı insandan gelen hücrelerden oluşan tek organdır ve fetus ile anne arasında bağlantıyı sağlayan en önemli yapıdır (6).

Bir plasentanın ortalama değerleri (7):

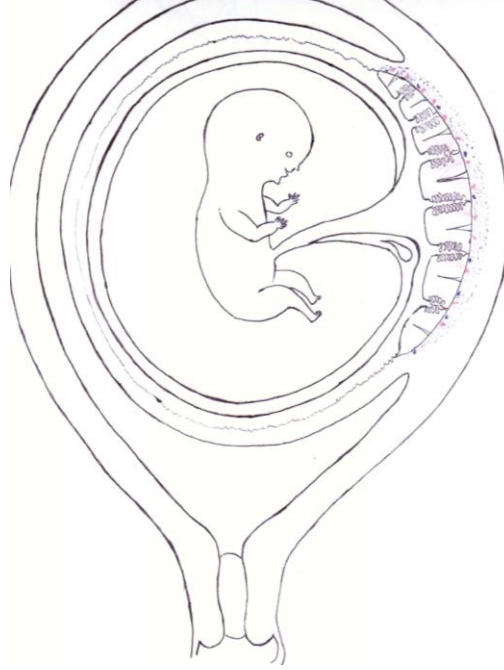
Uzunluk: 185 mm	Hacmi: 497 ml
Kalınlık: 23 mm	Ağırlık: 500 gr

Plasental ağırlık ve kalınlık gibi özellikler gebelik haftasına göre değişiklikler gösterir. Maksimum büyüklüğüne 36. haftada ulaşır. Plasenta 10- 38 kadar kotiledondan oluşmuştur (7). Kotiledonların sayısı gebelik boyunca sabit kalır. Her kotiledon umbilikal ven ve arterin bir dalı tarafından beslenir. Plasentanın fetal yüzü maternal yüze göre düzgün yüzeyli ve soluk renktedir. Bu görünüm amniyon ve koryon zarına bağlıdır (2, 7-9).

Gebelikte iki tane membran vardır Bunlardan birisi plasentanın en dışında bulunan ve fetusa en yakın olan membran amnion zarı, diğeri ise onun altında olan koryon zarıdır. Bunun altında koryonik villuslar, intervillöz boşluk, desidua ve miyometrium olarak sıralanır (1,2,4,5).

Umbilikal kordon plasentanın santral bölgesinden girer ve 40- 60 cm uzunluğundadır. Plasentanın yüzey alanı 28. haftada 5 m² iken termde 10 m²'ye çıkar (2, 7, 8).

Sinsisyotrofoblast elektromikrografları, bu hücrelerin serbest yüzeylerinde anne ve fetus dolaşımı arasındaki madde değişim yüzeyini artırabilmek için miadında bir plasentada cm²'de 1 milyardan fazla mikrovillus olduğu gösterilmiştir (2, 7).



Çizim:1 Plasenta ve fetus

Embriyo ile annenin farklı genetik özellikleri olması sebebi ile kendine yabancı olan embriyoya karşı maternal organizma tarafından immünolojik bir reaksiyon gelişmez .

Dış görünüşüne göre insan plasentası; plasenta discoidalis (plasenta haemochorialis) olarak adlandırılır. Bu plasenta tipinde değişim kabaca dairesel bir alanda sınırlanmıştır. Villuslar anne kanı ile temas halindedir. Materno-fetal interdigitasyonun en yoğun olduğu plasenta tipidir. İnsanlardan başka yarasa, fare ve kobayların plasentasıda bu tipdir. Plasentanın fetal kısmı koryon, maternal kısmı decidua bazalisdir (1-4).

Fetal venöz kan iki umbilikal arter ile plasentaya ulaşır. Bunlar dallanarak koryonik villuslarının damarlarını oluşturur.

Fetal plasenta da dolaşım: Oksijenden fakir olan kan fetustan çıkar ve umbilikal arterleri geçerek plasentaya ulaşır. Göbek bağının plasentaya temas bölgesinde bu arterler ışınal olarak dallara ayrılır. Kan damarları villuslar içinde yoğun bir arteriokapiller venöz sistem oluşturur. Fetal kan ile anne kanı yaklaşır. Anne kanı ile fetus kanı birbirine karışmaz ancak bazen çok az fetal kan, maternal dolaşıma membranda ortaya çıkan küçük defektlerle karışabilir. Bol oksijenli fetal kan ince duvarlı venlere geçer. Umbilikal ven, oksijenden zengin kanı fetusa taşır (1,4,5).

Maternal plasenta da dolaşım: Intervillüs aralığındaki kan maternal dolaşım sisteminin dışındadır. Intervillöz aralığa desidua basalisdeki 80-100 spiral arter içinden girer. Gelen kan intervillöz aralığındaki kandan daha yüksek basınç ile koryon plağa çarpar. Basınç dağılırken kan dallanmış villuslar arasından yavaşça akar. Fetal kan ile maternal kan arasında metabolit ve gaz değişimi sağlanmış olur. Kan endometrial venlere ve maternal dolaşıma geri döner (1,4,5).

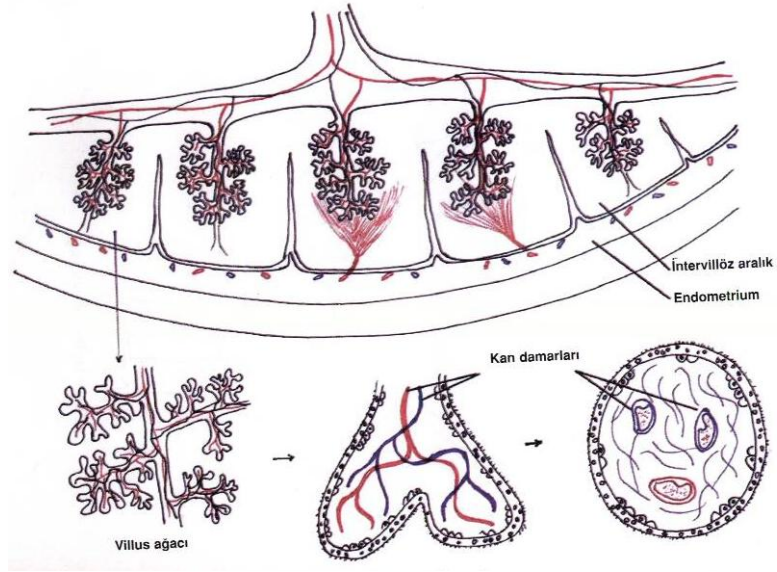
Chorion villusları maternal kan içine gömülü olduğundan, fetal kan plasental bariyer oluşturan yapılarla izole edilir.

Plasental Bariyer:

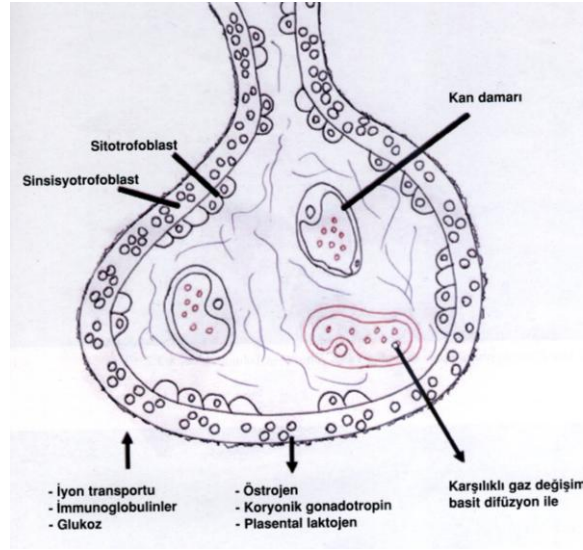
Yirminci haftaya kadar plasental bariyer 4 tabaka içerir.

1. Sinsisyotrofoblast
2. Sitotrofoblast
3. Koryon villusların bağ dokusu
4. Fetal kapiller damar endoteli

Yirminci haftadan sonra villuslarda histolojik değişiklikler olur. Villusların büyük bölümündeki sitotrofoblastlar inceler, zamanla ortadan kalkar sadece ince sinsisyotrofoblast sırası kalır. Çoğu alanda plasental bariyer 3 sıraya düşer (1,4,5).



Çizim 2. Plasenta



Çizim 3. Tersiyer villus yapısı ve fonksiyonu

Plasenta membran permeabilitesi ve difüzyon ile iletir:

Plasentanın başta gelen fonksiyonu anne kanından fetusa besinlerin, fetustan anneye artık ürünlerin difüzyonunu sağlamak .Gebeliğin ilk aylarında plasenta membranı yeterince gelişmediğinden kalındır ve permeabilitesi düşüktür. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde permeabilite artar. Membranda difüzyon tabakaları incelik, yüzey alanı gelişir (15).

Plasenta membranında oksijen difüzyonu:

Geniş maternal sinuslarda bulunan erimiş oksijenin fetal kana geçişi basit difüzyonla olur. Difüzyon basınç gradyanına bağlı olarak anne kanından fetus kanına doğrudur. Gebeliğin sonuna doğru maternal sinuslarda PO₂ değeri yaklaşık 50 mmHg dir. Fetal kanın PO₂ plasentada oksijenlendikten sonra ortalama 30 mmHg dir. Basınç gradyanı yaklaşık 20 mmHg dir (15).

Plasenta membranında karbondioksit difüzyonu:

Fetal dokularda sürekli CO₂ oluşmaktadır. Fetal kanda PCO₂ anne kanındakine oranla 2-3 mmHg daha yüksektir. Küçük basınç farkı CO₂ difüzyonunu sağlar (15).

Plasenta membranında besinlerin difüzyonu:

Yağ asitleri, keton cisimleri, potasyum, sodyum ve klorür iyonları maternal kandan difüzyonla geçer. Placenta villuslarındaki trofoblastlar glikozu kolaylaştırılmış difüzyonla taşınmasına yardım eder. Trofoblastlar bu işi membranlarında bulunan bir taşıyıcı molekül ile yapmaktadır (15). Bu moleküller protein yapısında glukoz taşıyıcısı (Glucose transporter, GLUT- 1) transport molekülleridir (8).

Artık ürünlerin placenta yolu ile atılımı:

Üre, ürik asit, kreatin difüzyon yolu ile fetal kandan anne kanına geçer. Atık maddelerin konsantrasyonu fetal kanda anne kanından daha yüksektir (1,2,4).

Placenta'nın İşlevleri:

Placenta'nın 3 temel görevi vardır.

- 1- Metabolizma: Placenta erken gebelik döneminde embriyo ve fetus için besin ve enerji kaynağı oluşturan glikofen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler.
- 2- Transport: Gazlar, su, vitamin (A,C,D), elektrolitler, hormonlar(testesteron, bazı sentetik progesteronlar), artık ürünler (karbondioksit, üre, ürik asit), bazı ilaçlar ve enfeksiyon ajanları placentalardan geçebilir.
- 3- Endokrin işlevi: Sinsisyotrofoblastlar protein ve steroid yapısında çeşitli hormonları sentezler (1,2).

Protein yapısındaki hormonlar:

- 1- İnsan koryonik gonadotropin (hCG)
Sinsisyotrofoblastlar tarafından hCG ilk kez 2. haftada da salgılanır. Corpus luteumun varlığını sürdürmesini sağlar.
- 2- İnsan koryonik somatomotropin (hCS) (İnsan placental laktojen)
- 3- İnsan koryonik tirotropin (hCT)
- 4- İnsan koryonik adreno- kortikotropin (hCACTH) (1)

Steroid yapısındaki hormonlar:

- 1- Progesteron: Gebeliğin ilk haftasında corpus luteum tarafından sentezlenir. Daha sonra ise bu işlevi placenta üstlenir.
- 2- Östrojen (1)
Bu temel görevlerinden başka placenta ve/ veya fetal kaynaklı olan maddelerde salgılanır:

Büyüme faktörleri:

- 1- Insulin-like growth factor I – II (IGF 1, IGF 2).

- 2- İnhibin
- 3- Aktivin
- 4- Follistatin
- 5- Transforming growth factor (TGF)
- 6- Epidermal growth factor (EGF)

Sitokinler:

- 1- İnterlökin
- 2- İnterferon (7)

Plasenta zarı:

Anne ve fetus kanını ayıran fetus dışı dokulardan ibaret birleşik bir zardır. 20. haftaya kadar plasenta zarı 4 tabaka içerir.

1. Sinsisyotrofoblast
2. Sitotrofoblast
3. Koryon villusların bağ dokusu
4. Fetus kapiller damar endotel

Yirminci haftadan sonra koryon villus dallarında histolojik değişiklikler olur. Zamanla sitotrofoblastlar villusların büyük bir bölümünde kalkarlar. Plasenta zarı; molekül yapısı belirli büyüklükte, belirli konfigürasyonda ve heparin ile bakteri gibi belirli yüklerde olduğu zaman gerçek bir bariyer gibi görev yapar. Bazı metabolitler, toksinler ve hormonlar anne kanında bulunsalarda embriyo yada fetusu etkileyecek konsantrasyonda plasenta zarından geçemezler (1,4).

Plasentanın Korunması:

Annenin immün sisteminin rejeksiyondan plasentayı koruyan neden halen araştırılmaktadır. Kan sinusoidleri içerisinde maternal immün hücelere maruz kalsada yüzen koryonik villusların sinsisyotrofoblast hücrelerinde major histocompatibility antijenlerinin bulunmayışı reaksiyona cevap oluşturmaz. Bağlı villusları oluşturan ve uterin desidua dokuyu invaze eden ekstrasvillöz sitotrofoblast hücreleri class 1 major histocompatibility antijenlerini ekspresse etmektedir. Bu hücreler desidua içerisinde maternal immün hücrelerinin iki tipine T lenfosit ve natural killer lenfositleri maruz kalmaktadır ve bu nedenle immün saldırının potansiyel hedefidir (4).

Bu hücrelerin korunması iki mekanizma ile olur.

1. Ekstravillöz trofoblast yolu ile ekspresse olan class 1 major histocompatibility antijenleri (HLA-G)'nin nonpolimorfik yapısı bu antijenlerin T lenfositler tarafından zayıf olarak tanınabilir ve onların killer (öldürücü) fonksiyonunu saptırarak, yine natural killer hücreleri tarafından tanınabilir hale getirir.
2. Desidual hücreler, desidua içerisinde T ve natural killer hücrelerinin aktivasyonunu önleyen prostaglandinler E2 gibi aktif immunsupressor molekülleri lokal olarak üretirler ve gebelik sırasında, desidual hücrelere farklı uterin endometrial stromal hücrelerin fetal karaciğer ve kemikiliği gibi hemopoietik organlardan göç eden stem hücrelerden kaynaklandığı gösterilmiştir (4).

Olgun plasenta kollojenden zengin buna karşılık stromal konnektif dokudan yana fakirdir. Terme yakın villus dejenerasyonu başlar. Sadece trofoblastlarda değil endotel ve bazal tabakada da görülür. Ayrıca termde plasentanın metabolik ve histolojik bariyer fonksiyonları da bozulur (8) .

Plasentanın Gelişimi:

İnsan gelişimi fertilizasyon ile başlar. Fertilizasyon, erkek gameti olan sperm (spermatozoon) ile kadın gameti olan oositin (ovum) biraraya gelerek, tek hücreli bir yapı olan zigotu oluşturmaktadır. Bu çok özel totipotent (farklılaşma yeteneğine sahip) hücre kendimize ait benzersiz yapının başlangıcıdır. Tek hücreli bir organizma olan zigot defalarca bölünür; hücre bölünmesi, göçü, büyümesi ve farklılaşması yoluyla çok hücreli insana dönüşür (1,2,4).

Gametogenezis:

Sperm ve ovum; (erkek ve kadın gametleri) özelleşmiş cinsiyet hücreleridir. Bunlar vücut hücrelerinin yarısı kadar (haploid sayıda) kromozom taşırlar. Gametogenezis sırasında özel bir hücre bölünmesi olan mayoz bölünme ile kromozom sayısı yarıya düşer. Bu olgunlaşma sürecine erkekte spermatogenezis, kadında ise oogenezis denir. Kadın ve erkekte gametlerin oluşum şekli farklıdır ancak (mayoz bölünmede) olayların oluşum sırası aynıdır (1,2,4,5).

Gametogenezis (gametlerin oluşumu) özelleşmiş üreme hücreleri olan gametlerin oluşum ve gelişme sürecidir. Bu süreç de gamet yada germ hücrelerinin kromozom ve sitoplazmaları fertilizasyon (erkek ve dişi gametlerin birleşmesi) için cinsiyet hücrelerine paylaşılır. Gametogenezis sırasında kromozom sayısı yarıya iner, bunun yanısıra hücrenin şekli de değişir. Sentromerin (kromozomun sıkışmış bölgesi) bulunması yapının kromozom olduğunu gösterir. Kromozomlar, DNA replikasyonundan önce S fazında tek kromatidli kromo-

zom halindedir. Bir kromatid paralel iki DNA sarmalından oluşur. Kromozomlar, DNA replikasyonundan sonra çift kromatitli kromozom haline gelir (1,2,4,5).

Mayoz bölünme, sadece germ hücrelerinde görülen iki mayotik bölünme aşaması içeren özel bir hücre bölünme şeklidir. Diploid yapıdaki germ hücrelerinden, haploid gametler (sperm ve oosit) gelişir (1,4).

Plasenta gelişimine, fertilizasyonun 6- 7. günlerinde blastosistin endometriuma temas etmesi ile başlar (1,4,5).

Gelişimin İlk Evresi Prelaküner Evre:

Bu evrede zona pellucida dökülür ve blastosist kabuğundan çıkar. Blastosist endometrium epiteline tutunur. Blastosisti, blastosölü ve hücre iç kitlesini tek hücreli trofoblast hücreleri tek sıra halinde sarar. Plasenta ve ekstra embriyonik membranlar trofoblastlardan, embriyo ve göbek kordonu iç hücre kitlesinden oluşur (1,4,5).

Trofoblastlar hızla çoğalmaya başlar ve farklı iki tabakaya ayrılır. Sitotrofoblastlardan oluşan iç tabaka ve sinsisyotrofoblastlardan oluşan dış tabaka (3, 10). İç hücre kitlesini çevreleyen hücreler polar trofoblastlardır. Blastosistin endometrial epitel hücreleri ile temas eden hücrelerdir. Endometrial hücreler arasına penetra olan trofoblastlar çok çekirdekli sinsisyotrofoblastlara dönüşürler. Blastosistin duvarını oluşturan trofoblastlar ise tek çekirdekli sitotrofoblastlardır. Sinsisyotrofoblastlar 6. günde endometrial epitele doğru uzananak bağ dokusu içine ilerler. Sinsisyotrofoblastlar villus ağacının dış örtüsünü ve intervillöz aralığa doğru olan koryonik plak yüzeyini oluşturmaktadır (1,4,5).

Laküner Evre:

Blastosistin implantasyonu olurken iç hücre kitlesinde bir kavite oluşur. Amnionu oluşturan hücreler amnioblastlar epiblasttan ayrılırlar ve amnionu oluştururlar. Aynı zamanda, iki tabakalı olan embriyonik disk, bilaminar hücre plağı iç hücre kitlesinde morfolojik değişimler olur.

1-Amniotik kavite ile ilişkili yüksek prizmatik hücrelerden oluşan epiblast.

2- Ekzosölemik kaviteye bitişik kübik epitelden oluşan primer endoderm veya hipoblast (1,4,5).

Sekizinci günün sonuna doğru sinsisyotrofoblastik kütle içinde sıvı ile dolu boşluklar veya vakuoller ortaya çıkar. Ayrı olan vakuoller bir araya gelerek lakünaları oluştururlar. Lakünalar birbirinden sinsisyotrofoblast trabekülleri ile birbirinden ayrılırlar (1,4,5).

Endometriuma penetre olan sinsisyotrofoblast tabakası içindeki lakünalarla ağ oluşturulur. Bu ağ yapısı sonraki günlerde intervillöz boşlukları yapacaktır. Lakünalar rüptüre olmuş endometrial kapillerden gelen maternal kan ve erozyona uğramış uterin bezlerden gelen salgıların karışımı ile dolar. Lakünalar ile erozyona uğramış endometrial kapillerin iletişimi uteroplasental dolaşımının başlangıcını temsil eder(1,4,5).

On günlük embriyo ile ilişkili membranlar (embriyo ve ilişkili membranlara konseptus denir) tamamen endometrium içine gömülür. İki gün endometrial epitelde fibröz kan pıhtısından kapatıcı tıkaç oluşur. Onikinci güne kadar devam eden evrenin sonunda implantasyon tamamlanır (1,4).

Konseptus implante olurken endometrial bağ dokusu decidual reaksiyon geçirir. Hücreler sitoplazmadaki glikojen ve lipit birikimi ile şişer sonra desidual hücreler olarak bilinirler. Desidual reaksiyonun fonksiyonu konseptus için immünolojik antikordan korunmuş bir yer sağlamaktadır (1,4).

Gelecekteki primitif çizginin en kaudal ucundan gelişen ekstraembriyonik mezoderm trofoblast duvarın iç yüzüne doğru yayılır. Trofoblast ile ekstraembriyonik mezodermin bu birliktelikleri chorion olarak adlandırılır. Embriyo ve bağlantı sapı ile asılı olan amniotik ve vitellüs kesesi içerisinde koryon, koryonik kesenin duvarını oluşturur. Ekstraembriyonik sölom koryonik kavite olarak adlandırılır. Amniotik kese ile vitellus kesesi yan yana duran iki balona benzer. Chorion kese ise her iki keseyi dışardan saran daha büyük bir balon gibidir (1,5).

Lakünaların oluşumu ile trofoblastik manto 3 tabakaya ayrılır.

- 1- Embriyoya bakan primer koryonik plak.
- 2- Trabeküller ile birlikte laküner sistem.
- 3- Endometriuma dayanan trofoblastik kabuk (1,4,5).

Lakunalar olgun plasenta yapısında yer alan intervillöz boşluğun öncülleridir. Primer koryonik plak koryonik plağa, trofoblastik kabuk ise bazal plağa dönüşmüştür. Olgun bir plasentada bu yapılar dallanan villuslar ile temas halindedir (1,2,4,5).

Onikinci günün başlangıcında primer koryonik plaktan orjin alan sitotrofoblast hücreleri trabekülalara penetre olur ve 14.günde tepe oluşturur ve bu noktadan yanlara doğru genişleyerek komşu trabekülalara parçalar şeklinde çoğu ise daha derin de bulunan endometriumun hücrelerine temas eder. Çoğu buradan uterus bezleri ile spiral arterler arasındaki endometrial stromaya göç ederler. Bu yerleşimden dolayı eksravillöz sitotrofoblast

olarak adlandırılırlar. Fonksiyonlarının spiral arterlerin dilate damarlara dönüştürerek gebeliğin ileriki dönemlerindeki uteroplasental dolaşımı sağlamaktır. Bu süreçlerde arterlerin media tabakası haraplanır. Epitel örtüsü trofoblastlarla yer değiştirir (1,2,4,5).

Erken Villus Evresi:

Trabekülaların sitotrofoblastik merkezindeki proliferasyonun uzamalarına yol açar. 13. gün civarında trabekülalar tamamen trofoblastlardan oluşan yan dallar vererek lakünalar içine doğru uzanırlar. Bu yapılar primer villus olarak adlandırılırlar. Lakünalarda primer villus oluşumundan sonra intervillöz aralık olarak adlandırılır. Kısa zaman sonra primer koryonik plaktan köken alan ekstraembriyonik mezoderm trabekülaları işgal eder ancak tepe kısımlarına penetre olmaz. Bu nedenle trofoblastik kabuk ile bağlantı kuran trabekülaların uç kısımları sadece trofoblastları içerir ve genellikle sinsisyotrofoblastlarla sarılmıştır. Bu segmentler sitotrofoblastik hücre sütunları olarak adlandırılır ve aktif olarak çoğalarak ekstravillöz sitotrofoblastların kaynağını oluşturur. Primer villuslar içine mezoderm girince sekonder villuslar oluşur (1,4).

Mezoderm içinde hemanjiyoblastik ana hücreler farklanır ve gelişimin 18-20. günleri arasında ilk fetal kan kapilleri ortaya çıkar. Damarlanma ile birlikte tersiyer villus yapısı belirir. Yeni villusların oluşumu gebelik boyunca devam eder. Primer ve sekonder villus yapıları geçici yapılardır. Tersiyer villuslar ise birikir ve daha sonra plasental doku demetlerini oluşturmak üzere biraraya gelirler. Tersiyer villuslar fonksiyonel plasenta villuslarıdır (1,2,5).

Sitotrofoblastik kabuk aracılığı ile maternal dokuya bağlanan villuslara kök villus (bağlı villus) denir. Bağlı villusların kenarından çıkan villuslara dallanan villus (terminal villus) denir. Embriyo ile anne kanı arasındaki madde değişiminin çoğu, dallanan villusların duvarından gerçekleşir. Dallanan villuslar intervillus boşluklardaki sürekli değişen anne kanı ile yıkanır (1,2,4,5).

Villus içinde damarların yanı sıra fibroblastlar, birkaç düz kas hücresi, plazma ve retiküler hücre, vakuollü sitoplazmaya sahip pleomorfik Hofbauer hücreleri ve bağ dokusuna ait diğer yapılar bulunur. Hofbauer hücreleri pinositotik veziküllerinin bulunuşu ve immünohistokimyasal özellikleri ile makrofajlara benzer. Bu hücrelere gebeliğin her döneminde rastlanmaktadır. Gebeliğin ilk ayında olasılıkla villus stromasında bulunan mezenşimal hücrelerden ortaya çıkarlar. Fetal sirkülasyon başladıktan sonra fetal kemik iliği kökenli makrofajlardan olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonları stromal sıvı dengesinin,

damar oluşumunun ve stromal hücre büyümesinin düzenlenmesi ve immun komplekslerin absorpsiyonudur. Koryon villusları maternal ve fetal dolaşım arasında madde değişimine olanak sağlayan dallanmalarla kompleks bir sistem oluşturur (1,2,4,5).

2.10. Desidua

Desidua (Latince deciduus; düşen, dökülen) gebe endometriumuna karşılık gelir. Hamile kadındaki fonksiyonel endometrium tabakasıdır. Doğumdan sonra uterustan bu kısmın ayrılması nedeni ile desidua kelimesi uygun bir terimdir (1-4).

Gebelikle birlikte artan progesteron seviyesi, endometrium bağ dokusu hücrelerinin (stromal hücre) genişleyerek soluk boyanan desidual hücrelere dönüşmesine yol açar. Gebelikte endometriumdaki hücresel ve vasküler değişiklikler desidual reaksiyon olarak adlandırılır. İmplantasyon sırasında endometriumdaki uterus bezleri artar, daha sonra bu bezlerin atrofiye olması ile Arias- stella hücreleri ortaya çıkar. Bunun sebebinin fibroblastların decidua hücrelerine dönüşümü ve hücre sayısındaki artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca implantasyonu takiben yükselen progesteron seviyesinin de fibroblastlardan böyle bir değişimi başlattığı kabul edilmektedir. Bu hücrelerdeki büyüme ile bol miktarda glikojen ve lipid depolanır ve sentez yapma özelliği de kazanılır. Hücre etrafında oluşan fibriller yapı içinde decidua hücrelerinden sitoplazmik çıkıntılar uzanır. Bu hücrelerin granüllerinde glukoz-6 fosfataz dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz ve steroid enzim progesteron aktivitesi bulunmuştur (1-5).

Hücre dışı matrikste laminin, kollojen tip IV, fibronektin, heperan sülfat proteoglikanın bulunması da decidual hücrelerden salındığını göstermektedir. Trofoblastik invazyona karşı rol aldığı düşünülmektedir. Desidual hücreler, lenfosit proliferasyonu, antifetal antikörlerin üretimini durdurarak gelişmekte olan canlıyı immun reaksiyonun olumsuz etkilerine karşı korur. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGF-BP) fibroblastlarla ilişkilidir. Decidua hücreleri, enzimleri ile kan damarları endoteline etki ederek kanın serbest kalmasını sağlayarak fetal beslenme için zengin bir kaynak oluştururlar (1-4).

İmplantasyon bölgesi ile ilişkili olarak desidua 3 tabaka halinde isimlendirilir.

Desidua bazalis: Gebelik materyalinin (embriyo) anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakası.

Desidua kapsülaris: Gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeyel tabakasıdır.

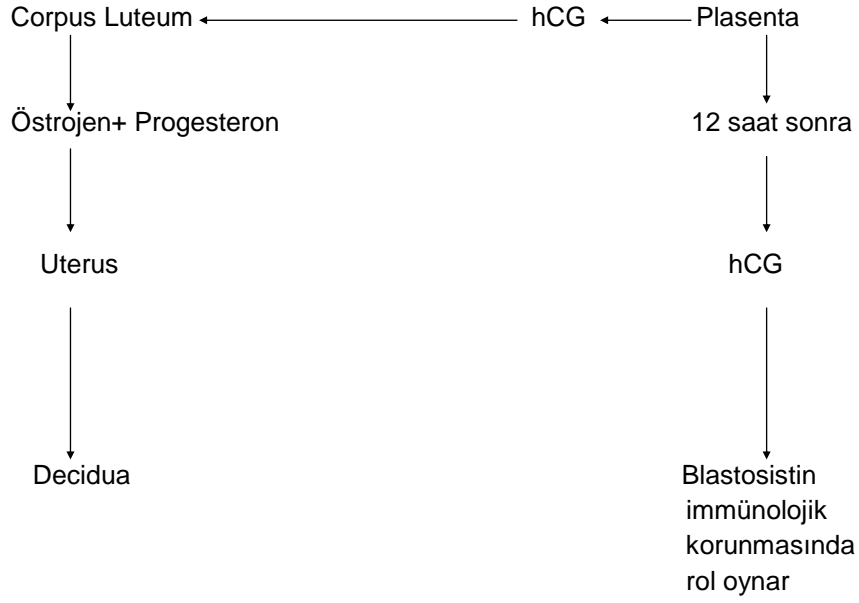
Desidua paryetalis (desidua vera): Geriye kalan desidua tabakasıdır.

Sekizinci haftada koryon villusları koryon kesesinin tümünü kaplar. Bu kese büyürken, desidua kapsüllaris ile ilgili villuslar baskılanır ve kan kaynakları azalır. Bu villuslar daha sonra dejenere olurlar ve kısmen damarsız olan bir alan olan koryon leave (düz koryon)'i oluştururlar. Bu villuslar ortadan kalkarken, desidua bazalis ile ilişkisi olanlar hızla sayılarını artırırlar, dallanırlar ve genişleyerek koryon frondosum (villus koryon)'u oluştururlar. Fetus büyürken uterus ve plasenta genişler (1-4).

Plasentanın büyümesi, fetus yaklaşık 18 haftalık olana kadar devam eder. Tam gelişmiş plasenta, desiduanın %15- 30'unu kaplar. Plasentanın fetal kısmı villöz koryon tarafından oluşturulur. Villus koryondan çıkan stem villuslar intervillöz aralığa uzanır ve çevresinde maternal kanı içerir. Plasentanın maternal kısmı ise desidua bazalis tarafından oluşturulur. Dördüncü ayın sonunda desidua bazalis hemen hemen tümü ile yerini plasentanın fetal kısmına bırakır (1,2,3,4). Resim 1 de decidua hücreleri görülmektedir (1).



Resim 1. Ultramikrotomdan alınan kalın kesitlerde decidua hücreleri. Toluidin blue (1).



Çizim 4. Plasentanın yakın etkileşimde olduğu yapılar.

2.11. Gestasyonel (Gebelikle İlgili) Trofoblastik Hastalıklar

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar geniş yayılım gösterse bile tedavi edilebilen nadir tümörlerdendir.

Gestasyonel trofoblastik hastalığın patogenezi anlamak için trofoblastik gelişimi takip etmek gerekir. Plasentanın gelişiminde trofoblast hücreleri blastosistin ektodermal örtücü yüzey epitelini oluşturur. Trofoblastların diğer önemli özelliği de fetal gelişim esnasında immünolojik toleransı sağlamada faydalı rol oynadığıdır. İnvazyon özelliğinden çok proliferatif özellikte olan trofoblast hücrelerini malign trofoblastik hücrelerden ayırt etmek oldukça zordur (7-9).

Günümüzde hCG'nin β subünitinin hassas olarak ölçülebilmesi, bunun tümör belirleyici olarak kullanılmasını sağlamaktadır bu hastalıklarda kemoterapinin etkin olması trofoblastik hastalığın yaygın olduğu durumlarda bile tedavi edilebilirliği arttırmaktadır. Bu nedenle de hidatiform sonrası malign potansiyelin belirlenmesinde ve hastalığın malign şekli ile saptandığı durumlarda bile tedavisi önem kazanmaktadır. Bu hastaların kanlarında ve idrarında normal gebelere oranla daha yüksek oranda hCG tesbit edilmiştir. Tedavinin etkinliği konusunda da hCG düzeyi yardımcı olmaktadır (7-9).

World Health Organization (WHO) ve the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)'u tarafından gestasyonel trofoblastik hastalıklar olarak en çok rastlananları şunlardır (7-10,12).

- 1- Hidatiform mol
- 2- İnvazif mol
- 3- Koryokarsinoma
- 4- Plasental bölge tümörü.

Mol Hidatiform

Hidatiform mollar; morfoloji, histopatoloji ve karyotipe göre komplet ve parsiyel mol olarak sınıflandırılmıştır (7-9).

Epidemiyoloji: Gestasyonel trofoblastik hastalığı'nın insidansı dünyanın değişik bölgelerinde belirgin olarak değişmektedir. Örneğin, Japonya'da molar gebelik insidansının 2/1000 gebelik, Avrupa ve Kuzey Amerika'dakinin yaklaşık (0.6- 1.1/1000 gebelik) üç kat fazla olduğu rapor edilmiştir. İrlanda'da ayrıntılı patolojik değerlendirme sonucunda komplet ve parsiyel molün insidansı sırası ile 1/1945 gebelik ve 1/695 gebelik olarak tesbit edilmiştir.

Türkiye'de hidatiform mol insidansı 1996'da 1000 gebelik de 1.8 olarak Mungan ve arkadaşları tarafından tesbit edilmiştir. Özalp ve arkadaşları ise 1998'de her 1000 doğumda 3.5 olarak tesbit etmişlerdir. Mol hidatiformun tekrarlama riski % 1- 2 dir (7-9,16).

Komplet mol ile parsiyel molün risk faktörlerini belirlemede vaka kontrollü çalışmalar yapılmıştır. Bazı populasyonlarda molar gebelik insidansı diyetsel ve sosyoekonomik faktörlere bağlanmıştır. İtalya ve Amerika'daki vaka kontrollü çalışmalar diyet ile yetersiz karoten alınının komplet molar gebelik insidansı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Molar gebelik insidansı olan bölgelerde vitamin A yetersizliği yüksektir. Diyetsel faktörler komplet mol insidansındaki bölgesel farkları kısmen açıklayabilir (7-9).

Risk faktörlerinden bir diğeri 35 yaş üzerindeki maternal gebeliğin komplet mol için değişmez bir risk faktörü olduğudur. Yaşlı kadınlardaki ovumlar, anormal fertilizasyona eğilimlidirler. Yapılan bir çalışmada komplet mol riski, 35 yaş üzeri kadınlarda 2 kat ve 40 yaş üzeri kadınlarda 7.5 kat artmıştır (7-9,16).

Parsiyel molar gebeliklerde risk faktörleri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Parsiyel mol ile maternal yaş arasında bir ilişki yoktur. Oral kontraseptif kullanımının ve düzensiz menstruasyon hikayesinin parsiyel mol ile ilişkili olduğu, diyet ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir. Spontan atılma, en sık 16. haftada görülür (7,8).

Komplet Mol Hidatiform:

Komplet mol hidatiform embriyogenezise izin vermez. Bu nedenle fetusa ait parçalar içermez. Koryonik epitel hücreleri diploid dir. Sitogenetik çalışmalarda %85 oranında 46 XX kromozomal yapıda, % 10 kadarı ise 46XY ve paternal kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Komplet molde boş bir ovum iki spermatozoa tarafından fertilize edilir, diploid bir karyotipe sahiptir. Uterus kavitesi, ışığı geçiren, ince duvarlı kolay parçalanabilen üzüm benzeri yapılarla doludur (7-9).

Koryonik villuslar vesiküller şeklindedir. Histolojik olarak hidropik dejenerasyon, villuslarda ödemli bir stroma vardır. Villus ödemi diffüz dür. Villuslar damar yokluğu ve değişen derecelerde proliferasyon ile tesbit edilir. Koryon epitelinde, hem sinsisyotrofoblast hemde sitotrofoblastlarda proliferasyon her zaman vardır. Bu proliferasyon hafif olabilir ancak hiperplazi çok çarpıcıdır. Maternal hCG seviyesi yüksektir, fetal kalp sesleri duyulmaz. Komplet mollerin %10'u invazif mole, %2-3'ü koryokarsinoma dönüşür (7,8,10-12).

Komplet Molün Klinik Özellikleri:

Hastaların %84'ünde vaginal kanama görülür. Kanamaya bağlı olarak %5'inde anemi mevcuttur. Hastaların yaklaşık %50'sinde gebelik yaşına oranla aşırı uterus büyüklüğü olur. Sebebi ise endometrial kavite hem koryonik dokularla hemde retansiyona uğramış kanla genişlemiş olmasındandır. hCG seviyeleri yüksektir (7-9).

Preeklampsi komplet mol hidatiformlu hastaların %27'sinde gözlenir. Gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsi gelişirse mol hidatiform düşünülmelidir. Komplet molde çocuğa ait sert yapılar olmadığından muayenede uterus yumuşak olarak bulunabilir. Adeta kist kıvamındadır. Çocuğa ait yapılar palpe edilemez, kalp sesleri duyulamaz. Hiperemesis gravidarum (aşırı bulantı ve kusma). Hipertiroidizm (komplet molar gebelikli hastaların %7'sinde belirgin hipertiroidizm gözlenmiştir). Trofoblastik embolizasyon. Overin teka lutein kistleri. Komplet mollü hastaların yaklaşık %50'sinde belirgin kitler gelişir (7-9).

Parsiyel Mol Hidatiform:

Fetusa ait parçalar vardır. Bir miktar normal koryon vilusu içerir. Parsiyel mollerin % 90- 93 triploiddir (69 XXY). Parsiyel molde normal ovum iki spermatozoa tarafından fertilize edilir ve triploid karyotipe sahip olur. Trofoblastik proliferasyon ve villuslarda ödem odakal ve hafiftir. Vasküler yapısı olmayan villuslarda yavaş ilerleyen şişme görülürken, vasküler yapısı olan villuslar fetal plasental dolaşımı sağlar. Fetal membranlar görülebilir.

Fetus canlı ise villus damarlarında kan elemanları vardır. Parsiyel mol hidatiform sonrası koryokarsinom riski azdır (7-9,17).

Parsiyel Molün Klinik Özellikleri:

Parsiyel molü olan hastalarda komplet molar gebeliğin belirgin bulguları görülmez. Genellikle bu hastalar, inkomplet veya missed abortus bulgu ve semptomları ile hastaneye başvururlar ve parsiyel mol tanısı küretaj materyalinin histolojik incelenmesi ile konabilir

- Vaginal kanama.
- Aşırı uterus büyümesi.
- Preeklapsi.
- Çocuğa ait kısımlar muayene sırasında fark edilir.
- Human koryonik gonadotropin seviyeleri yüksektir (7-9).

Mol Hidatiformda Tanı:

- 1- Klinik muayene
- 2- HCG: Molar gebelikte ayırım için kesin hCG değeri söylenmemekle birlikte, idrarda 80 000 IU/gün üzerinde olduğunda β hCG değeri olduğunda molar gebelikten şüphelenilmelidir. Bir trofoblastik hücrenin günde $5 \times 10^6 - 100$ milyon IU β hCG ürettiği hesaplanmıştır. HCG normal gebeliklerde 7- 12 gebelik haftasında en yüksek değere ulaşır ve sonra düşmeye başlar. Bu süre içinde 100 000 mIU/ml değerini aşmaz. Molar gebelikte hCG seyri bu değerler içerisinde olmaz.
- 3- Ultrasonografi: Villuslarda şişme tipik 'kar yağdı manzarası' oluşturur.
- 4- Bilgisayarlı tomografi: Mol tanısı için kullanılmaz ancak metastatik hastalığın saptanmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olur.
- 5- Manyetik rezonans: Trofoblastik hastalıkta metastazların görüntülenmesi için kullanılır (7-9).

Mol Hidatiformda Ayırıcı Tanı:

- 1- Normal gebelik.
- 2- Abortus.
- 3- Çoğul gebelik.
- 4- Polihidramnios.
- 5- Gebelik ile birlikte olan miyom.
- 6- Diğer genital tümörler.

Mol Hidatiformda Tedavi:

Tanı konulduktan sonra öncelikle komplikasyonlarına yönelik tedavi yapılmalıdır. Preeklampsi, anemi, elektrolit dengesizliği ve hipertiroid gibi.

Daha sonra uygun boşaltım yöntemi belirlenir.

- 1- Vaginal yoldan boşaltım: Fertilitenin korunması isteniyorsa vakum küretaj yapılır.
- 2- Abdominal yoldan boşaltma (histerektomi): Uterus ileri derecede büyük ise fazla kanamaya yol açmadan kısa sürede boşaltılmak isteniyor ise bu yol tercih edilir (7-9).

Gestasyonel Trofoblastik Tümörler:

Gestasyonel trofoblastik tümör invaziv mol, koryokarsinom ve plasental site trofoblastik tümör gibi patolojik ayrımları vardır. Vakaların %50'si hidatiform, %25'i düşük ve %25'i normal gibi görünen gebeliği takiben gerçekleşir. Klinik tedavi histolojik olarak desteklenmektedir. Serum hCG kalıcı yüksektir (7-9).

İnvaziv Mol:

İnvaziv molde, uterus duvarına giren yırtılmaya ve kanamalara neden hidropik villuslar bulunur. Mikroskopik olarak villusların epiteli hem kübik hemde sinsityal komponentlerde proliferasyonla birlikte hiperplastik ve atipiktir. Villusların tamamını içeren trofoblastik yapılar miyometriyumun derin tabakalarına invaze olur. Miyometriuma invazyonun derinliği nedeni ile küretaj ile tümü çıkarılamaz. Tümü ile çıkarılamayan materyal nedeni ile hCG düzeyi yüksek kalır. Periton, parametrium ve vaginaya da invaze olabilir. Koryokarsinom gibi yaygın metastaz özelliği yoktur daha çok lokal invaziftir. Hidropik villuslar akciğer yada beyin gibi uzak organlara emboli yapabilirler fakat bu emboliler metastaz oluşturmaz kendiliğinden geriler. Kemoterapi ile tam tedavi olasıdır (7-9,17).

Koryokarsinom:

Koryokarsinom ileri derecede saldırgan bir tümör olup koryon epitelinden kaynaklanır. Batı toplumlarının çoğunda nadir olarak görülür. ABD'de 30.000 gebelikte 1 görülür. Asya ve Afrika toplumlarında ise daha sıktır. Sıklığı 2000 gebelikte 1'e ulaşır. Risk 20 yaş altındakilerde daha az iken 40 yaş üstündekilerde ise yüksektir. Olguların %50'sinde, komplet bir molü izler. Parsiyel mol ise seyrek olarak sebep olur. %25'i düşükten sonra, geri kalanlar ise normal bir gebelikten sonra gelişir. Kan ve idrarda hCG düzeyi mole göre daha yüksektir (7-9).

Koryonik epitelin karsinomu olan koryokarsinom trofoblastik tümörlerin en malign olanıdır. Çok erken dönemde miyometriuma ve damarlara invaze olur. Endometrium da tutulum olursa kanama ve enfeksiyon erken dönemde olur. Hidatiform ve invazif molün tersine koryokarsinomun diagnostik özelliği villüs gelişiminin bulunmamasıdır. Dimorfik bir patern oluşturan trofoblastlardan oluşan malign bir neoplazmdir. Santral kısmı nekrotik ve hemorajiktir. Belirgin derece de sellüler anaplazi görülür. Tümü ile anaplastik kuboidal sitotrofoblast ve sinsisyotrofoblasttan oluşan epitelyal bir tümördür. Kan yolu ile en sık akciğer ve vaginaya metastaz yapar. Lenfatik invazyon yapmaz (7-9).

Küretajlarda trofoblastik proliferasyonlara rastlandığında, koryonik villüs bulunmazsa, ayırıcı tanıda villusu olmayan erken abortus ve koryokarsinom ayırımı yapılmalıdır. Kemoterapi ile dikkate değer sonuçlar alınabilmiş metastaz olan vakalarda tedavi edilebilmiştir. Bu şekilde tedavi olmuş kişiler sağlıklı çocuk doğurabilmiştir. Oysa gonadlardan köken alan (over veya testis) koryokarsinomda kemoterapiye yanıt almak daha zordur. Bu farklı sonucun sebebinin paternal antijenlerinin bulunması olduğu düşünülüyor. Yabancı (paternal) antijenlere karşı gelişen maternal immun yanıt, kemoterapiye yardımcı olmaktadır (7-9).

2.12. Plasentadan Salgılanan Hormonlar

Human Korionik Gonadotropin:

Ağırlığı 36.7 kilo dalton (kDa), alfa ve beta olmak üzere iki zinciri olan bir hormondur. hCG' de alfa (92 aminoasitli) ve beta (145 aminoasitli) subünitlerinden ve %30 karbonhidrat bulunmaktadır. Alfa zincirinin sentezi tek gen (6. kromozom üzerinde), beta zincirinin sentezi 7 gen (19. kromozom üzerinde) mevcuttur. Yapısal ve fonksiyonel bakımından hipofizin bir salgısı olan luteinizan hormona benzer (7,8,17).

Plasental hCG'nin yarı ömrü 24 saattir. hCG'nin büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olurken % 30'u üriner sistem ile atılır. İdrar ile atılım gebelik testlerinin esasını oluşturur. Kandaki ölçümleri ise sensitif gebelik tesbiti için kullanılır (7,8).

Embriyoda hCG 8 hücreli evrede, annenin serumunda implantasyondan bir gün sonra tesbit edilir. İlk adet geçtiği dönemde hCG 100 IU/ ml, 8- 10 hafta' da pik yaparak 100 000 IU/ ml olur. 18- 20. haftada 10 000- 20 000 IU/ ml' e düşer ve gebelin sonuna kadar sabit kalır. Birinci trimestirde hCG 2- 3 günde %66'dan daha fazla artar (7-9).

hCG sinsisyotrofoblastlarda sentez edilir. hCG ovarian steroidogenezi uyarak corpus luteumun devamlılığını sağlar. Corpus luteumun da östrojen ve progesteron salgısını

sürdürür. Böylece uterus endometriumu, erken dönemde fetal dokular için gerekli olan decidual niteliğini sürdürür (7-9,15).

Corpus luteum 7. haftadan önce çıkarılırsa spontan düşüklükler görülür. 12. haftadan sonra plasenta yeterli progesteronu salgılar ve gebelik devam eder. Relaksinin salgılanmasını sağlar. Decidual prolaktin salgılanmasını artırır. İmmünsupresyonda rol oynar. hCG blastosistin immünolojik korunmasında rol oynar. Bunların dışında tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerine bağlanarak tiroid dokusunu stimüle edebilmektedir. Bu görevi özellikle mol hidatiform da yapmaktadır (7-8,15).

hCG'nin en yüksek olduğu döneminin bulantı ve kusma ile ilgili olduğu düşünülmektedir. hCG çoğul gebeliklerde çok daha fazla artış göstermektedir. Buna bağlı olarak bulantı ve kusmalar bu gebelerde artmaktadır (7-9).

Klinik olarak hCG; gebelik tanısında, ektobik gebelikte ve abortus gibi anormal gebeliklerinin ayırımında ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarının takibinde kullanılmaktadır (7-9).

Ayrıca hCG, testislerde interstisyel hücre stimulan etkisi gösterir. Böylece testesteron salgısı gerçekleşir. Fetal testisin fonksiyonlarını uyararak erkek fetusun gelişimini sağlar.

Human Plasental Laktogen:

Ağırlığı 22- 23 kilo dalton (kDa) olup tek zincirlidir. hPL 191 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Sentezi sağlayan 17. kromozom üzerinde 5 tane gen mevcuttur. Gebeliğin 4. haftasından itibaren sinsisyotrotrofoblastlar tarafından salgılanır. Maternal plazmada konsepsiyondan 2-3 hafta sonra tesbit edilir. Gebeliğin 34- 36. haftasına kadar artar. Termde 1gr/gün salgılanır. Yarılanma ömrü 15- 30 dakikadır. Memeyi geliştirir, süt oluşumuna katkıda bulunur (7-9,15,17).

Hormonun, büyüme hormonuna benzer zayıf etkisi vardır. Dokularda protein depolanmasına katkıda bulunur. İnsülin duyarlılığının azalmasına buna bağlı olarak da glikoz kullanımının azalmasına neden olur. Fetusa büyük miktarda glikoz sağlanmış olur. Glikoz ise fetus için gerekli başlıca enerji kaynağıdır. Annenin yağ depolarından serbest yağ asitlerini etkiler ve alternatif enerji kaynağı oluşturur (7-9,15).

Progesteron:

Progesteron gebelik için çok önemli bir hormondur. Gebeliğin başlangıç döneminde corpus luteumdan salgılanır. Corpus luteumdan salgılanan progesteron 10. haftaya kadar gebeliğin devamı için önemli miktarda salgılanır. Gebeliğin 6- 7 haftasında kadar

corpus luteumdan salgılanan progesteron gebeliğin devamından sorumludur. Corpus luteum bu dönemden önce harap olursa düşükler olur (7-9,15).

Plasenta 7-11 hafta arasındaki geçiş döneminden itibaren progesteron sentezini üstlenir. Gebeliğin sonuna doğru plasentanın salgıladığı progesteron miktarı 0.25 gm/gün dür. Progesteron seviyesi gebelik ile artmaktadır. Plasentanın steroid sentezinde fetal- plasenta – maternal kısımlar arasındaki ilişki önemlidir. Plasenta progesteron üretimi fetusta bağımsız plasental maternal ilişkiye bağlıdır. Progesteron için gerekli substrat anneden alınan kolesteroldür. Kolesterolden 20 ve 22 hidroksilasyon ile pregnenolon sentezlenir. Pregnenolondan ise 5- 3 β hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi ile progesteron sentez edilir (7-9,15).

Gebeliğin Normal İlerleyişi Yönünde Progesteronun Etkileri:

- 1- Desidual hücrelerin gelişmesini sağlar. Bu hücreler embriyonun erken evrede beslenmesi için önemli rol oynar.
- 2- Gebelik esnasında uterusun kasılmasını önler. Spontan düşükler önlenmiş olur.
- 3- Embriyo gelişiminin erken döneminde hücre bölünmesini etkilediği sanılmaktadır.
- 4- Gebelik sırasında salgılanan progesteron anne memesini laktasyona hazırlayan östrojene yardımcı olur (15).

İnhibin ve Aktivin:

İnhibin ve aktivin 1985- 1986 yıllarında ovaryum folliküler sıvısından izole edilmiştir. İnhibin 32 kilo dalton (kDa) heterodimer glikoproteinden yapılmıştır. Alfa ve beta subünit den oluşuyor. Aktivin, iki tane β subünitten oluşan, 24 kilo dalton (kDa) ağırlığında homodimerdir (17).

İnhibin ve aktivin plasenta ana sekresyon ürünüdür. Plasenta ve gonadlardan salgılanan glikoproteinlerdir. Steroid hormonların salınımı, follükülogenezis, oosit matürasyonu ve embriofetal gelişmeyi düzenlerler. İnhibin overlerde granuloza ve teka hücrelerinden salgılanır. Gebelikte 8- 10. haftada pik yapar. 14- 30. haftada düşer ve gebeliğin sonunda tekrar yükselir (8,9).

hCG inhibin salınımını artırır. İnhibin hipofizden folikül stimulan hormon (FSH) salınımına etkisi olan inhibitör olarak gösterilmiştir. Aktivin ise hipofizden FSH'ın salınımına neden olur (8,9).

Önceleri plasentanın sellüler lokalizasyonuna ilişkin çelişen bilgiler bulunmaktaydı. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile inhibin alfanın sitotrofoblastlarda pozitif olduğu gösterilmiştir (17).

3- MATERYAL- METOD

Çalışmamızda normal plasenta (n =10), komplet mol (n = 8) ve parsiyel molden (n = 8) olmak üzere (n =26) doku örneği kullanıldı. Dokular Aydın Doğumevi patoloji bölümü arşivinden temin edildi.

Aydın Doğumevi patoloji bölümünden alınan doku örneklerinin nötral tamponlu formaldehit içinde fikse edildikleri ve rutin doku takiblerini yapıldıkları belirlendi. Parafin bloklara gömülmüş şekilde arşivlerden alınan dokuların 5 mikrometrelik histolojik kesitleri hematoksilin – eozin ve toluidin blue ile boyanarak kontrol edildi. Daha sonra polylysinle kaplı lamlar üzerine yerleştirildi. hCG beta (biogenex), hPL (biogenex) ve inhibin alfa (biogenex) için hazırlanan kesitler alkole kadar getirildikten sonra preparatlar distile su ile yıkanarak preparatlar metanol ve hidrojen peroksit de 25 dakika bekletildiler. Distile sudan geçirilen preparatlar citrat buffer (bio-optica) içinde 750, 500 ve 350 derecede beşer dakika olmak üzere toplam 15 dakika mikrodalgada bırakıldı. Dokular phosphate buffered saline (PBS) (bio-optica) ile yıkandıktan sonra primer antikor kullanıldı. Progesteron (biogenex) tesbiti için bundan farklı olarak dokular citrat buffer yerine etilen diamin tetra asetat (EDTA) (bio-optica) ile mikrodalgaya alındı. Mikro dalgada 750 de iki, 500 derecede bir ve 350 derecede bir defa beşer dakika bırakılan dokular PBS ile yıkanarak primer antikor uygulandı. Primer antikorlar kullanıma hazır halde sunulduğu için sulandırılmadan birer damla damlatıldı. hCG beta, hPL, inhibin alfa ve progesteronda bundan sonraki aşamalar da aynı şekilde devam edildi. PBS ile yıkanan preparatlara super enhancer (biogenex) damlatıldı, phosphate buffered saline (PBS) ile yıkandı, SS Label (biooptica) damlatıldı, phosphate buffered saline (PBS) ile temizlendi. Daha sonra substrat kromojen solüsyonu (diaminobenzidin DAP) (biogenex) damlatıldı, distile su ile yıkandı. Sırası ile hemotoxilene, distile suya, alkole ve ksilole batırılıp çıkartıldı. 15 dakika ksilolde bekletildi ve entellan ile kapatıldı. Aktivin (labvision) 1/ 100 sulandırılarak hazırlandı ve mikrodalga yerine tripsinizasyon işlemi yapıldı. Tripsin damlatılarak 37 derece etüvde 20 dakika bekletilen preparatlar diğer kitlelere yapılan işlemlerdeki gibi devam edildi.

İmmünohistokimyasal çalışmalar Adnan Menderes Üniversitesi Embriyoloji-Histoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır.

4- BULGULAR

Embriyo dışı oluşumlardan (fetal membran) biri olan plasenta embriyo veya fetusun büyümesi ile orantılı olarak büyür.

Gebelik boyunca chorion ve plasentanın ortaya çıkıp fonksiyon kazanması esnasında chorion epiteli olan sinsisyotrofoblastlar hormonal aktivite gösterir. Bunlar hCG, hPL, progesteron, aktivin ve inhibin dir. Yaptığımız çalışmada bloklardaki örnek dokular önce hematoksilin- eozin ile boyandı. Amacımız kesitleri dokuların uygun yerlerden aldığımızı belirlemektir. Hematoksilin- eozin ile boyadıktan sonra uygun olan bloklar belirlendi ve bu bloklardan alınan kesitlerden immünohistokimyasal boyamalar yapıldı.

Dokuları toluidin blue ile boyama isteğimiz villus bağ dokusundaki mast hücrelerindeki farklılığı ortaya koymaktı, ancak anlamlı bir fark bulunamadı.

Gebeliğin ilk trimesterindeki plasenta, çalışmamızda materyalini oluşturmuştur. Plasenta hormonlarından olan hCG, hPL, progesteron, aktivin ve inhibin'in normal, komplet ve parsiyel mol hidatiformlu plasentalardaki yerinin değerlendirilmesi ve tanınması amaç edinilmiştir. Bunun için immünohistokimyasal yöntem kullanılmıştır.

Normal plasentada chorion villus trofoblastik hücrelerinde diffüz ve kuvvetli immünohistokimyasal hCG boyanması izlenmektedir (Resim 2,3).

Komplet mol hidatiformlu olguda chorion villuslarda belirgin ve düzensiz trofoblastik proliferasyon, sitotrofoblastik hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve şişme, bağ dokusu hücrelerinde orta dereceli hCG boyanması gözlenmektedir (Resim 4). Komplet mol hidatiformlu olguda chorion villuslarda hCG ile sinsisyotrofoblastlarda zayıf boyanma, sitotrofoblastik hücrelerde sitotrofoblastik vakuolizasyon ve şişme, hCG ile zayıf boyanma, bağ dokusu hücrelerinde orta dereceli nükleer hCG boyanması gözlenmektedir (Resim 5).

Parsiyel mol hidatiformlu olgularda chorion villus trofoblastik hücrelerinde orta derecede, bağ dokusu hücrelerinde zayıf hCG boyanması izlenmektedir. Ayrıca bazı villuslarda bağ dokusunda artış (stromal fibrozis) gözlenmektedir (Resim 6). Parsiyel mol hidatiformlu olguda chorion villus trofoblastik fokal proliferasyon, stromal ödem izlenmekte. Trofoblastik hücrelerde orta derecede ve bağ dokusu hücrelerinde zayıf hCG boyanması görülmektedir (Resim 7).

Normal plasenta olgularında villus trofoblastik hücrelerinde immünohistokimyasal hPL ile yaygın ve güçlü boyanma izlenmektedir (Resim 8,9).

Komplet mol hidatiformlu olguda chorion villus yapılarında fokal düzensiz trofoblastik hücre proliferasyonu, stromal ödem, trofoblastik hücrelerde zayıf hPL boyanması izlenmektedir (Resim 10). Komplet mol hidatiformlu olgularda chorion villus sinsisyotrofoblastlarda hPL zayıf boyanması, sitotrofoblast hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyon gözlenmektedir (Resim 11).

Parsiyel mol hidatiformlu olgularda chorion villus sinsisyotrofoblastlarında hPL ile zayıf boyanma, villus bağ dokusunda yer yer artış izlenmektedir (Resim 12). Parsiyel mol hidatiformlu olguda trofoblastik hücrelerde immünohistokimyasal hPL reaksiyonunda, sinsisyotrofoblastlarda zayıf boyanma, sitotrofoblastlarda sitoplazmik vakuolizasyon görülmektedir (Resim 13). Ayrıca parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta maternal komponenti (decidua basalis) immünohistokimyasal hPL boyanmasında decidua hücrelerinde zayıf boyanma olduğu izlenmektedir (Resim 14).

Normal plasenta trofoblastik hücrelerinde progesteron ile diffüz ve kuvvetli bir boyanma, villus bağ dokusunda nükleer boyanma görülmektedir (Resim 15,16).

Komplet mol hidatiformlu olgu plasentasında villus trofoblastik hücrelerinde çok zayıf progesteron reseptör boyanması ve bağ dokusunda belirgin ödem gözlenmektedir. (Resim 17). Komplet mol hidatiformlu olguda villus trofoblastik hücrelerinde zayıf progesteron reseptör boyanması izlenmektedir. Bağ dokusu ödemli, hücre sayısı azdır (Resim 18).

Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta villus trofoblastik hücrelerde yer yer proliferasyon kaybı ve hafif immünohistokimyasal progesteron reseptör boyanması, bazı villusların bağ dokusunda da fokal boyanma görülmektedir. (Resim 19). Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasentada düzensiz mikrovillusları progesteron reseptör boyası ile zayıf boyanma gösteren sinsisyotrofoblast, yer yer ödemli ve sitoplazmik vakuolizasyon bulguları içeren sitotrofoblast, zayıf boyanma gösteren bağ dokusu hücreleri görülmektedir (Resim 20). Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta decidua basalis bölgesinde decidua hücrelerinde zayıf progesteron reseptör boyanması gözlenmektedir. (Resim 21).

Normal plasenta chorion villuslarında trofoblastik hücrelerde ve bağ dokusu hücrelerinde immünohistokimyasal orta derecede aktivin boyanması izlenmektedir (Resim 22,23).

Komplet mol hidatiformlu olguda villus yapılarında bağ dokusu artışı, düzensiz trofoblastik proliferasyon ve trofoblastik hücrelerde zayıf immünohistokimyasal aktivin boyanması tesbit edilmiştir (Resim 24,25).

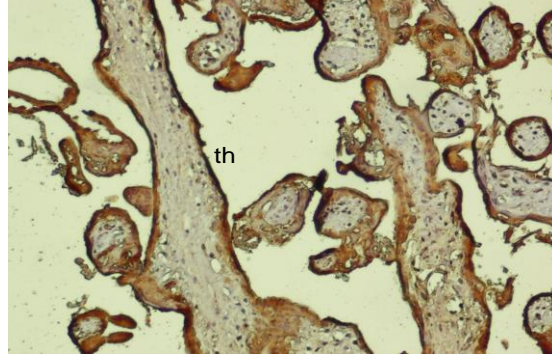
Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasental villus bağ dokusunda artış, trofoblastik hücrelerde ve bağ dokusu hücrelerinde aktivin ile zayıf boyanma görülmüştür (Resim 26,27).

Normal plasentanın villus trofoblastik hücrelerinde ve bağ dokusunda immunhistokimyasal inhibin boyası ile fokal ve zayıf boyanma izlenmektedir (Resim 28, 29).

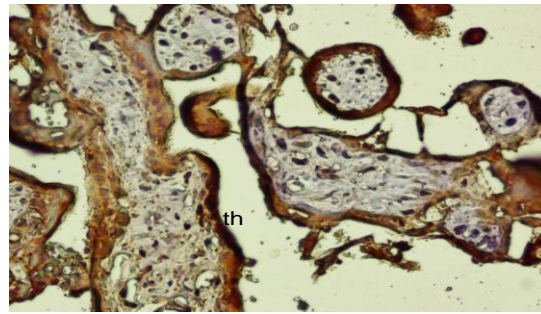
Komplet mol hidatiformlu olguda plasenta chorion villuslarının trofoblastik hücrelerinde inhibin ile zayıf ve fokal boyanma bağ dokusunda ödem ve hücre sayısında azalma (Resim 30). Chorion villus epitel yapısında ise fokal trofoblastik proliferasyon ve zayıf boyanma gözlenmiştir (Resim 31).

Parsiyel mol hidatiformlu olguda villus trofoblastik hücrelerinde inhibin ile fokal boyanan yerlerin yer yer orta derecede pozitif olduğu belirlenmiştir (Resim 32,33).

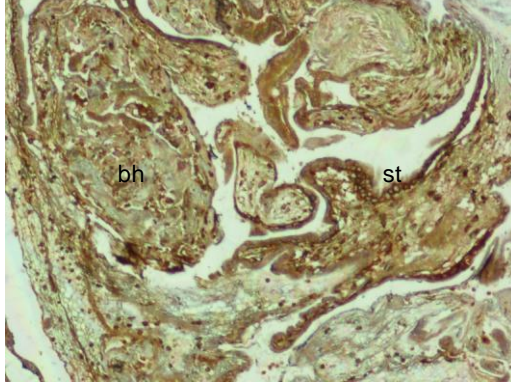
Araştırmamız da komplet mol hidatiformlu ve parsiyel mol hidatiformlu örneklerin kontrole göre histolojik farklılık göstermesi yanı sıra hormonlara karşı etkilerinin de farklı olduğunu belirtebiliriz.



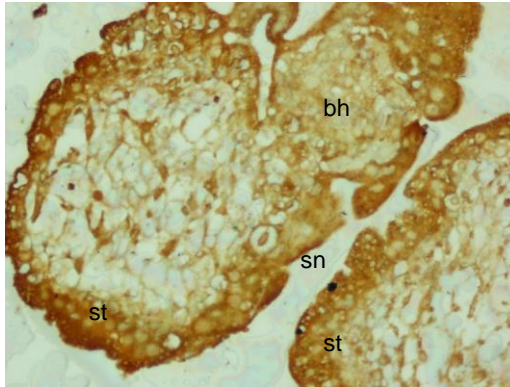
Resim 2. Normal plasentada chorion villus trofoblastik hücrelerinde (th) diffüz ve kuvvetli immünohistokimyasal hCG boyanması izlenmektedir (anti hCG X 100).



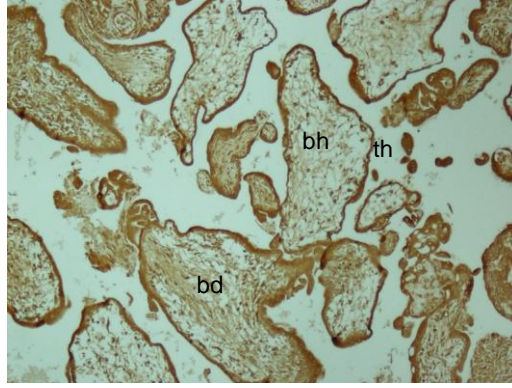
Resim 3. Normal plasentada chorion villus trofoblastik hücrelerinde (th) diffüz ve kuvvetli immünohistokimyasal hCG boyanması büyük büyütmede izlenmektedir (anti hCG X 200).



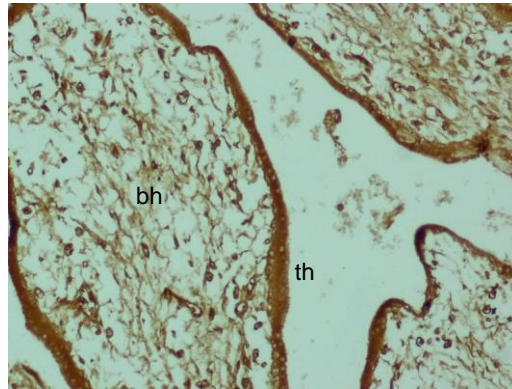
Resim 4. Komplet mol hidatiförmü olguda chorion villuslarda belirgin ve düzensiz trofoblastik proliferasyon, sitotrofoblastik hücrelerde (st) sitoplazmik vakuolizasyon ve şişme, bağ dokusu hücrelerinde (bh) orta dereceli hCG boyanması gözlenmektedir (anti hCG X 100).



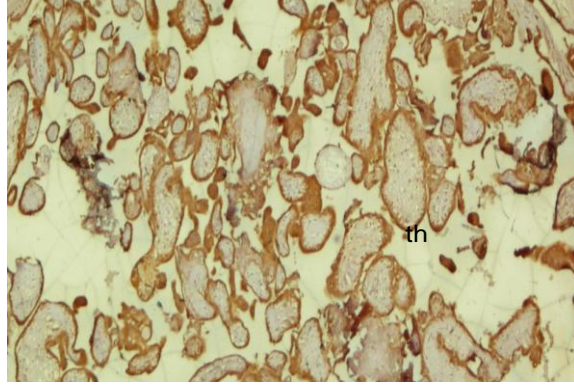
Resim 5. Komplet mol hidatiförmü olguda chorion villuslarda hCG ile sinsisyotrofoblastlarda (sn) zayıf boyanma, sitotrofoblastik hücrelerde (st) sitotrofoblastik vakuolizasyon ve şişme, hCG ile zayıf boyanma, bağ dokusu hücrelerinde (bh) orta dereceli nükleer hCG boyanması gözlenmektedir (anti hCG X 200).



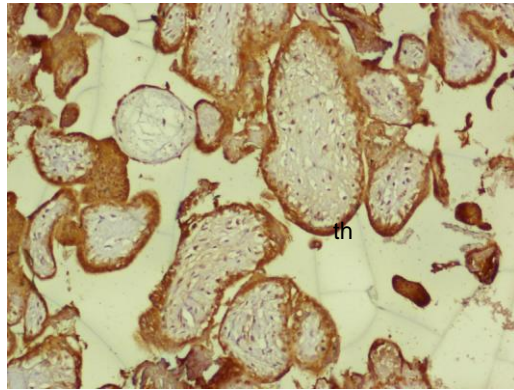
Resim 6. Parsiyel mol hidatiformlu olgularda chorion villus trofoblastik hücrelerinde (th) orta derecede, bağ dokusu hücrelerinde (bh) zayıf hCG boyanması izlenmektedir. Ayrıca bazı villuslarda bağ dokusunda (bd) artış (stromal fibrozis) gözlenmektedir (anti hCG X 40).



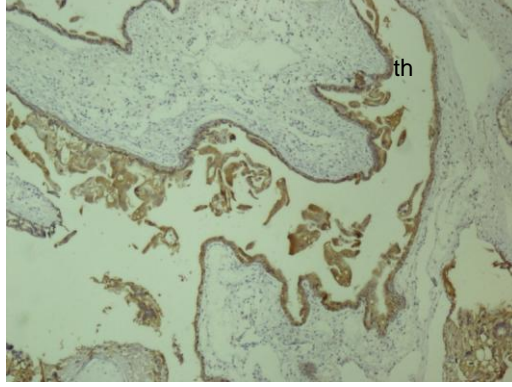
Resim 7. Parsiyel mol hidatiformlu olguda chorion villus trofoblastik fokal proliferasyon, stromal ödem izlenmekte. Trofoblastik hücrelerde (th) orta derecede ve bağ dokusu hücrelerinde (bh) zayıf hCG boyanması görülmektedir (anti hCG X 100).



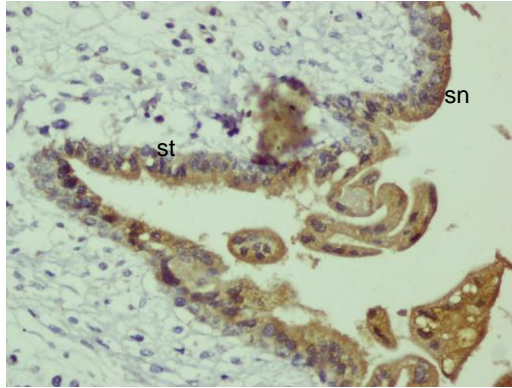
Resim 8. Normal plasenta olgularında villus trofoblastik hücrelerinde (th) immünohistokimyasal hPL ile yaygın ve güçlü boyanma izlenmektedir (anti hPL X 40).



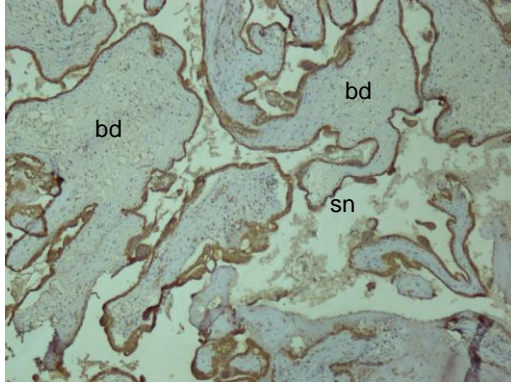
Resim 9. Normal plasenta olgularında villus trofoblastik hücrelerinde (th) immünohistokimyasal hPL ile yaygın ve güçlü boyanma büyük büyütmede izlenmektedir (anti hPL X 100).



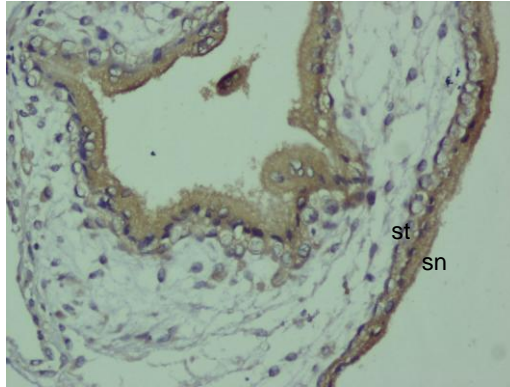
Resim 10. Komplet mol hidatiformlu olguda chorion villus yapılarında fokal düzensiz trofoblastik hücre (th) proliferasyonu, stromal ödem, trofoblastik hücrelerde zayıf hPL boyanması izlenmektedir (anti hPL X 40).



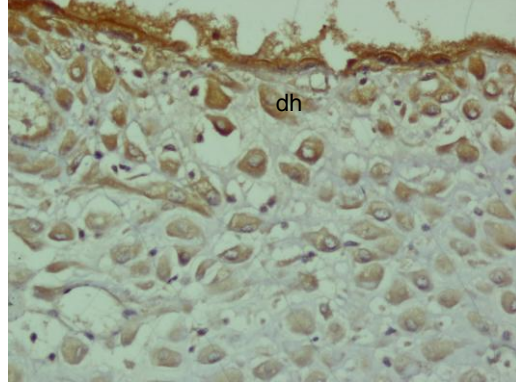
Resim 11. Komplet mol hidatiformlu olgularda chorion villus sinsisyotrofoblastlarda (sn) hPL zayıf boyanması, sitotrofoblast hücrelerinde (st) sitoplazmik vakuolizasyon gözlenmektedir (anti hPL X 200).



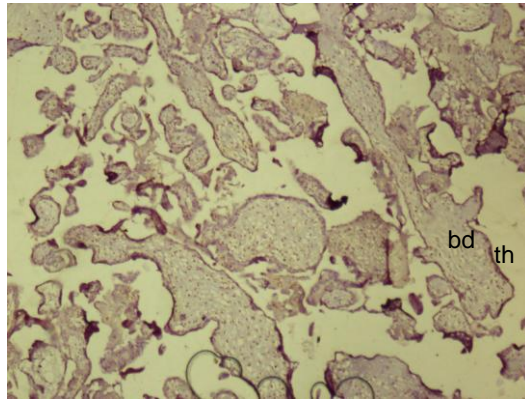
Resim 12. Parsiyel mol hidatiformlu olgularda chorion villus sinsisyotrofoblastlarında (sn) hPL ile zayıf boyanma, villus bağ dokusunda (bd) yer yer artış izlenmektedir (anti hPL X 40).



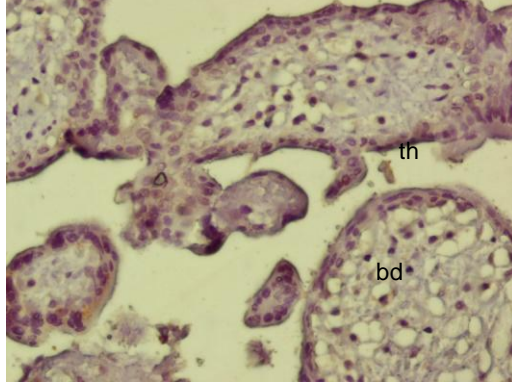
Resim 13. Parsiyel mol hidatiformlu olguda trofoblastik hücrelerde (th) immünohistokimyasal hPL boyanması, sinsisyotrofoblastlarda (sn) zayıf boyanma, sitotrofoblastlarda (st) sitoplazmik vakuolizasyon görülmektedir (anti hPL X 200).



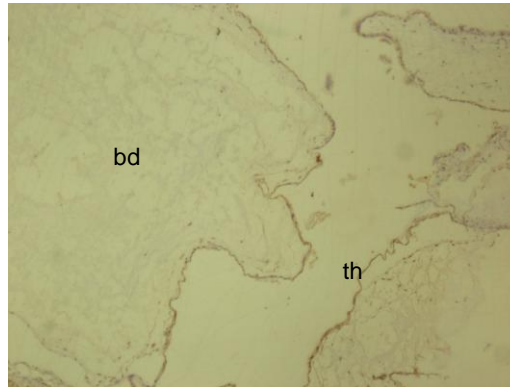
Resim 14. Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta maternal komponenti (decidua basalis) immünohistokimyasal hPL boyanmasında decidua hücrelerinde (dh) zayıf boyanma olduğu görülmektedir (anti hPL X 200).



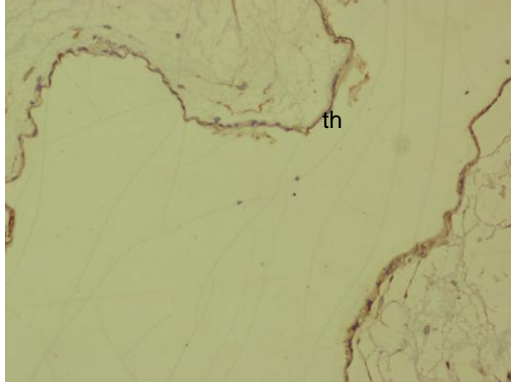
Resim 15. Normal plasenta trofoblastik hücrelerinde (th) diffüz ve kuvvetli bir boyanma, villus bağ dokusunda (bd) nükleer boyanma görülmektedir (anti progesteron X 40).



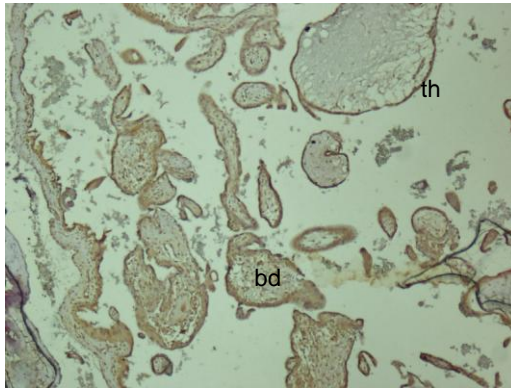
Resim 16. Normal plasenta trofoblastik hücrelerinde (th) diffüz ve kuvvetli bir boyanma, villus bağ dokusunda (bd) nükleer boyanma büyük büyütmede görülmektedir (anti progesteron X 200).



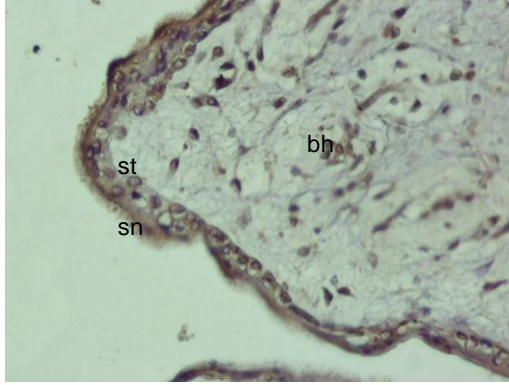
Resim 17. Komplet mol hidatiformlu olgu plasentasında villus trofoblastik hücrelerinde (th) çok zayıf progesteron reseptör boyanması ve bağ dokusunda (bd) belirgin ödem görülmektedir (anti progesteron X 40).



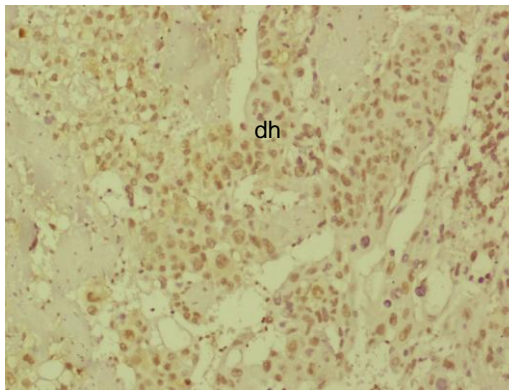
Resim 18. Komplet mol hidatiförmü olguda villus trofoblastik hücrelerinde (th) zayıf progesteron reseptör boyanması izlenmektedir (anti progesteron X 100).



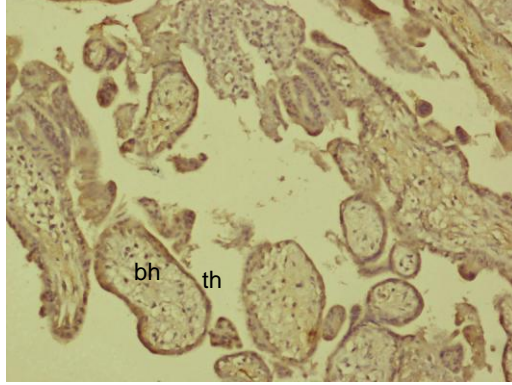
Resim 19. Parsiyel mol hidatiförmü olguda pasenta villus trofoblastik hücrelerde (th) yer yer proliferasyon kaybı ve hafif immünohistokimyasal progesteron reseptör boyanması, bazı villusların bağ dokusunda (bd) da fokal boyanma görülmektedir (anti progesteron X 40).



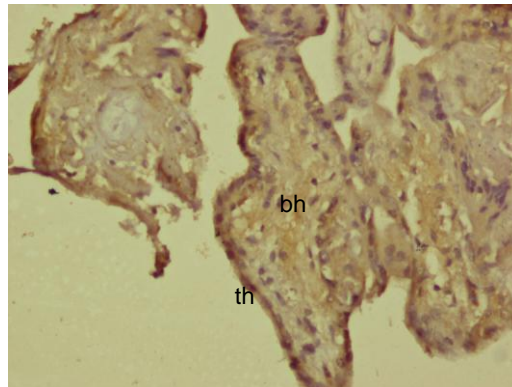
Resim 20. Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasentada düzensiz mikrovillusları progesteron reseptör boyası ile zayıf boyanma gösteren sinsiyotrofoblast (sn), yer yer ödemli ve sitoplazmik vakuolizasyon bulguları içeren sitotrofoblast (st), zayıf boyanma gösteren bağ dokusu hücreleri (bh) görülmektedir (anti progesteron, X 200).



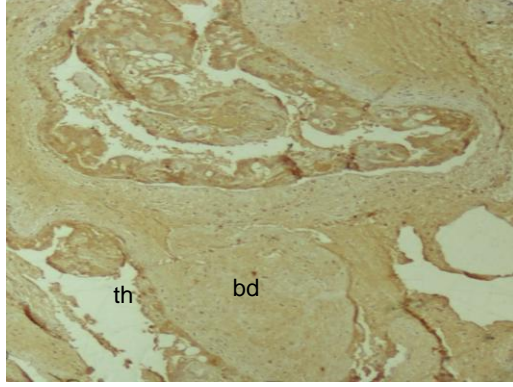
Resim 21. Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta decidua basalis bölgesinde decidua hücrelerinde (dh) zayıf progesteron reseptör boyanması gözlenmektedir (anti progesteron, X 100).



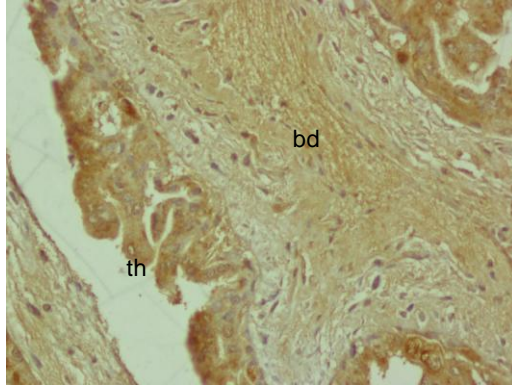
Resim 22. Normal plasenta chorion villuslarında trofoblastik hücrelerde (th) ve bağ dokusu hücrelerinde (bh) immünohistokimyasal orta derecede aktivin boyanması izlenmektedir (anti aktivin X 100).



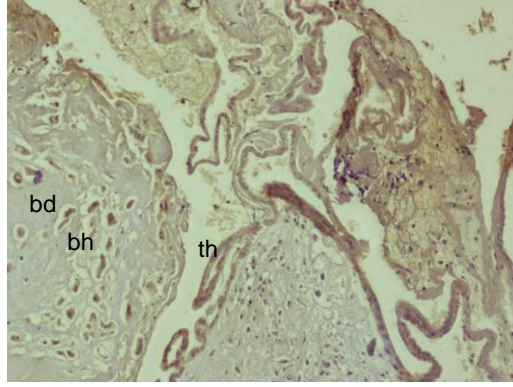
Resim 23. Normal plasenta chorion villuslarında trofoblastik hücrelerde (th) ve bağ dokusu hücrelerinde (bh) immünohistokimyasal orta derecede aktivin boyanması büyük büyütmede izlenmektedir (anti aktivin X 200).



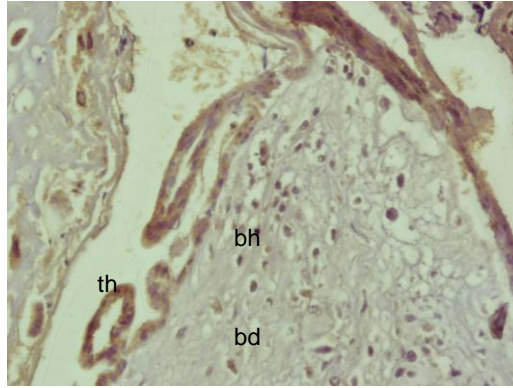
Resim 24. Komplet mol hidatiförmü olguda villus yapılarında bağ dokusu artışı (bd), düzensiz trofoblastik hücre (th) proliferasyon ve trofoblastik hücrelerde zayıf immünohistokimyasal aktivin boyanması izlenmektedir (anti aktivin X 40).



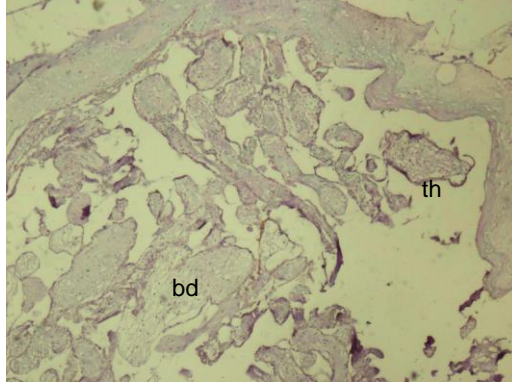
Resim 25. Komplet mol hidatiförmü olguda villus yapılarında bağ dokusu artışı (bd), düzensiz trofoblastik hücre (th) proliferasyon ve trofoblastik hücrelerde zayıf immünohistokimyasal aktivin boyanması büyük büyütmede izlenmektedir (anti aktivin X 200).



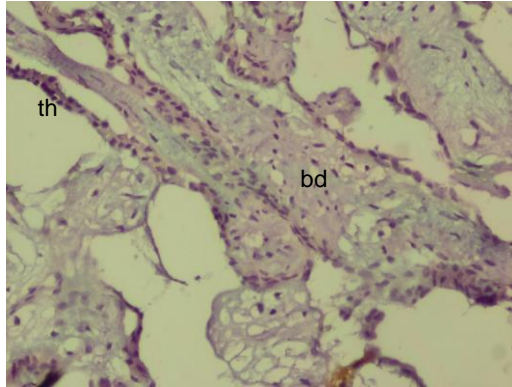
Resim 26. Parsiyel mol hidatiförmü olguda plasental villus bağ dokusunda artış (bd), trofoblastik hücrelerde (th) ve bağ dokusu hücrelerinde (bh) aktivin ile zayıf boyanma izlenmektedir (anti aktivin X 100).



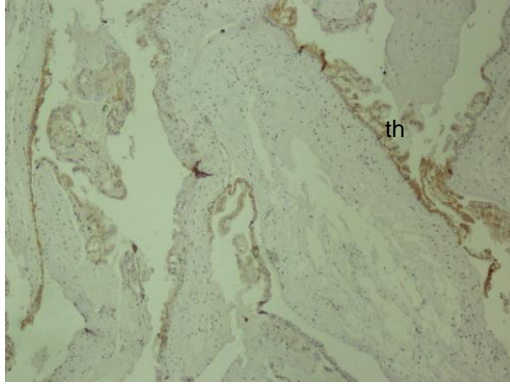
Resim 27. Parsiyel mol hidatiförmü olguda plasental villus bağ dokusunda artış (bd), trofoblastik hücrelerde (th) ve bağ dokusu hücrelerinde (bh) aktivin ile zayıf boyanma büyük büyütmede izlenmektedir (anti aktivin X 200).



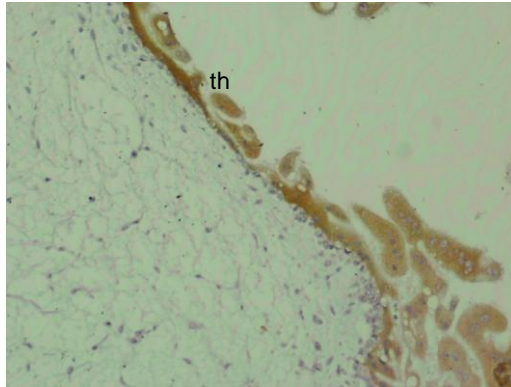
Resim 28. Normal plasentanın villus trofoblastik hücrelerinde (th) ve bağ dokusunda (bd) immunhistokimyasal inhibin boyası ile fokal ve zayıf boyanma izlenmektedir (anti inhibin X 40).



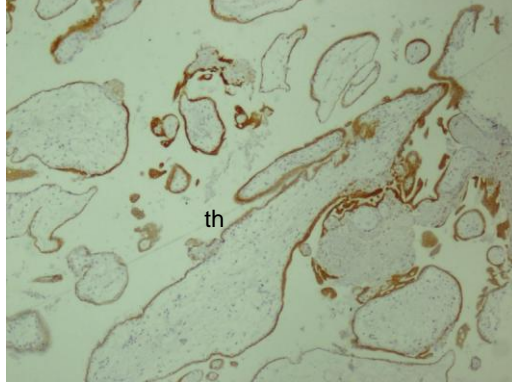
Resim 29. Normal plasentanın villus trofoblastik hücrelerinde (th) ve bağ dokusunda (bd) immunhistokimyasal inhibin boyası ile fokal ve zayıf boyanma büyük büyütmede izlenmektedir (anti inhibin X 200).



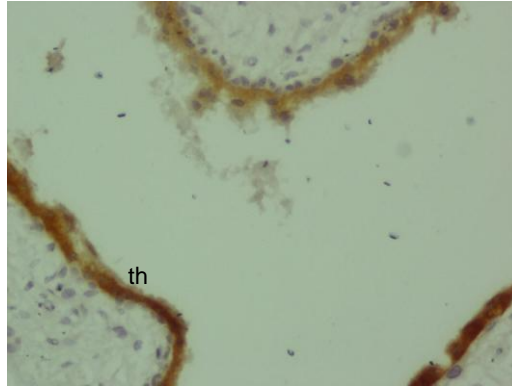
Resim 30. Komplet mol hidatiformlu olguda plasenta chorion villuslerin trofoblastik hücrelerde (th) inhibin ile zayıf ve fokal boyanma gözlenmektedir (anti inhibin X 40).



Resim 31. Komplet mol hidatiformlu olguda chorion villus yapısında fokal trofoblastik hücre proliferasyonu ve inhibin ile trofoblastik hücrelerde (th) zayıf boyanma gözlenmektedir (anti inhibin X 100).



Resim 32. Parsiyel mol hidatiformlu olguda villus trofoblastik hücrelerinde (th) inhibin ile fokal boyanan yerlerin orta derecede boyandığı gözlenmekte (anti inhibin X 40).



Resim 33. Parsiyel mol hidatiformlu olguda villus trofoblastik hücrelerinde (th) inhibin ile fokal boyanan yerlerin orta derecede boyandığı büyük büyütmede gözlenmekte (anti inhibin, X 200).

5- TARTIŞMA

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar ve plasenta karsinomları hakkında çalışmaların yeterli olduğu söylenemez.

Komplet mol hidatiformlu ve parsiyel mol hidatiformlu plasenta çalışmalarında ise genellikle birkaç hormon etkisi çalışılmıştır (18-20). Ulusal kaynaklarda ise bu konu kadın-doğum kliniğinin çalışmaları ile değinilmiştir. S.Sinan Özalp'ın "Gestasyonel trofoblastik hastalıklar sonrası gebeliklerde prognoz"(21) ile Meral Çetin ve arkadaşları tarafından "Kliniğimize başvuran mol gebelik olgularının retrospektif incelenmesi" (16) konulu araştırmalar buna örnektir.

Yapılan tüm çalışmalardan gestasyonel trofoblastik hastalıkların etyolojisi henüz tam anlamıyla netlik kazanmış değildir. Günümüzde başarıyla takip edilen bulgular geç kalınmadı ise tedavi edilme şansına sahiptir ancak fetal riskleri de taşımaktadır. Ayrıca; bu durumu çağrıştıran faktörleri; menarş, parite, ilk gebelik yaşı, önceden oluşmuş mol gebelikler, gebelikler arasındaki süre ve sosyoekonomik düzey ile ilgili olduğu söylenebilir. Literatür takibinde genel olarak 1000 gebelikte 0.7 ile 10 aralığında görülmektedir. Yirmi yaş altında ve 40 yaş üzerinde ise insidansın arttığı belirtilmektedir (7-9,16).

Şimdiye kadar ultrasonografik muayene ve gebelik testleri histopatolojik inceleme tanı yöntemi olarak kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda normal plasentaların sinsisyotrofoblastlarında hCG saptanmıştır (20, 22). Kurman ve arkadaşları sitotrofoblastlarda negatif hCG boyanması izlemişler (20).

Bizim yaptığımız çalışmada normal plasentada chorion villus trofoblastik hücrelerinde diffüz ve kuvvetli immünohistokimyasal hCG boyanması izlendi (Resim 2,3).

Yapılan bir çalışmada 15 komplet molde hCG, sinsisyotrofoblastlarda aşırı pozitif, sitotrofoblastlarda negatif izlenmiştir (23). Başka bir çalışmada mol hidatiformlarda sitotrofoblastların hCG'den yoksun olduğunu belirtilmiştir (24). Lösch ve arkadaşlarının yaptığı komplet mol hidatiformlu plasenta çalışmasında hCG ile boyama güçlü (25), Cheah ve arkadaşı Looi diffüz tutulumlu izlemişlerdir (26).

Yaptığımız çalışmada komplet mol hidatiformlu olguda chorion villuslarda belirgin ve düzensiz trofoblastik proliferasyon, sitotrofoblastik hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon ve şişme, bağ dokusu hücrelerinde orta dereceli hCG boyanması gözlenmektedir. Chorion villuslarda hCG ile sinsisyotrofoblastlarda zayıf boyanma,

sitotrofoblastik hücrelerde hCG ile zayıf boyanma, bağ dokusu hücrelerinde orta dereceli nükleer hCG boyanması gözlenmektedir (Resim 4,5). Komplet mol plasentaların histolojik görünümü normale göre farklılık göstermekteydi. Düzensiz trofoblastik proliferasyon immünohistokimyasal reaksiyona cevabında farklılık yaratmıştır.

Cheah ve arkadaşı bir çalışmada hCG'nin parsiyel mol de % 63.6 diffüz ve % 36.4'sinin ise fokal olarak tutulduğunu izlemişler (26).

Yaptığımız çalışmada parsiyel mol hidatiformlu olgularda chorion villus trofoblastik hücrelerinde orta derecede, bağ dokusu hücrelerinde zayıf hCG boyanması gözlemlendi. Ayrıca bazı villuslarda bağ dokusunda artış (stromal fibrozis), chorion villus trofoblastik fokal proliferasyon ve stromal ödem izlendi (Resim 6,7).

hPL ile yapılan normal plasenta çalışmasında sinsisyotrofoblastlarda pozitif olan hPL tutulumu sitotrofoblastlarda negatif izlenmiştir (20).

Çalışmamızda normal plasenta olgularında villus trofoblastik hücrelerinde immünohistokimyasal hPL ile yaygın ve güçlü boyanma gözlemlendi (Resim 8,9).

Danihel ve arkadaşlarının 15 komplet mol ile yaptıkları hPL ile immünohistokimyasal boyamada sinsisyotrofoblastlarda orta derecede boyanma, sitotrofoblastlarda negatif boyanma göstermişlerdir (23). Cheah ve arkadaşı hPL'nin focal boyandığını yayınlamışlardır (26).

Yaptığımız çalışmada komplet mol hidatiformlu olguda chorion villus yapılarında fokal düzensiz trofoblastik hücre proliferasyonu, stromal ödem, trofoblastik hücrelerde zayıf hPL boyanması izlenmektedir. Chorion villus sinsisyotrofoblastlarda hPL zayıf boyanması, sitotrofoblast hücrelerinde sitoplazmik vakuolizasyon gözlenmektedir (Resim10,11).

Cheah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parsiyel molde hPL ile boyanmada %27.3 diffüz ve %72.7 fokal boyanma görülmüştür (26).

Yaptığımız çalışmada parsiyel mol hidatiformlu olgularda chorion villus sinsisyotrofoblastlarında hPL ile zayıf boyanma, villus bağ dokusunda yer yer artış, sitotrofoblastlarda sitoplazmik vakuolizasyon görülmektedir (Resim 12,13). Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta maternal komponenti (decidua basalis) immünohistokimyasal hPL boyanmasında decidua hücrelerinde zayıf boyanma olduğu görülmektedir. (Resim 14).

Wang ve arkadaşlarının normal plasentalarının incelenmesinde progesteron ile boyamada decidua hücrelerinde pozitif boyanma olduğu tesbit edilmiştir (27).

Yaptığımız çalışmada normal plasenta chorion villus trofoblastik hücrelerinde progesteron ile diffüz ve kuvvetli bir boyanma, villus bağ dokusunda nükleer boyanma izledik (Resim 15,16).

Shalakany ve arkadaşları yaptıkları parsiyel mol hidatiformlu çalışmada chorion villus trofoblast hücrelerinin progesteron ile boyamada % 16.7 negatif, % 66.7 zayıf pozitif ve % 16.7 kuvvetli pozitif izlemişler, komplet mol hidatiformda % 44.4 negatif, % 27.8 zayıf pozitif ve %27.8 kuvvetli pozitif tutulum olduğunu göstermişlerdir (28).

Yaptığımız araştırmada komplet mol hidatiformlu olgu plasentalarında villus trofoblastik hücrelerinde çok zayıf progesteron reseptör boyanması ve bağ dokusunda belirgin ödem görülmektedir (Resim 17,18). Parsiyel mol hidatiformlu olguda ise plasenta villus trofoblastik hücrelerde yer yer proliferasyon kaybı ve hafif immünohistokimyasal progesteron reseptör boyanması, bazı villusların bağ dokusunda da fokal boyanma görülmektedir (Resim 19,20). Plasentada düzensiz mikrovillusları progesteron reseptör boyası ile zayıf boyanma gösteren sinsisyotrofoblast, yer yer ödemli ve sitoplazmik vakuolizasyon bulguları içeren sitotrofoblast, zayıf boyanma gösteren bağ dokusu hücreleri görülmektedir (Resim 19,20). Parsiyel mol hidatiformlu olguda plasenta decidua basalis bölgesinde decidua hücrelerinde zayıf progesteron reseptör boyanması izlenmektedir (Resim 21).

Minami ve arkadaşlarının yaptığı normal plasenta çalışmalarında aktivini sinsisyotrofoblastlarda tesbit etmişlerdir (19). Jianping ve arkadaşı chorion villus sitotrofoblast tabakasında aktivin boyanmasının olduğunu yazmışlardır (29). Başka iki çalışmada ise aktivini sinsisyotrofoblast ve sitotrofoblast hücrelerinde pozitif tesbit etmişlerdir (30,31).

Bizim çalışmada normal plasenta chorion villusları trofoblastik hücrelerinde ve bağ dokusu hücrelerinde immünohistokimyasal orta derecede aktivin boyanması izlenmektedir (Resim 22,23).

Mylonas ve arkadaşları mol hidatiformlu dokularda aktivinin pozitif boyandığını belirtmişlerdir (32).

Biz yaptığımız çalışmada mol hidatiformlu komplet ve parsiyel mol gruplarını ayrı ayrı çalıştık. Komplet mol hidatiformlu olguda villus yapılarında bağ dokusu artışı, düzensiz trofoblastik proliferasyon ve trofoblastik hücrelerde zayıf immünohistokimyasal aktivin boyanması izledik (Resim 24,25). Parsiyel mol hidatiformlu olguda ise plasental

villus bağ dokusunda artış, trofoblastik hücrelerde ve bağ dokusu hücrelerinde aktivin ile zayıf boyanma gözledik (Resim 26,27).

Normal plasentaların inhibin ile yapılan çalışmalarında plasentaların inhibin reaksiyonu sinsisyotrofoblastlarda pozitif tutulumu izlenmiş (19,33,34). Shih ve arkadaşı sitotrofoblastlarda tutulumun olmadığını belirtmişler (35). Başka bir çalışmada ise inhibin trofoblastik hücrelerde güçlü pozitif decidua da negatif görülmüştür (32).

Yaptığımız çalışmada normal plasentanın villus trofoblastik hücrelerinde ve bağ dokusunda immunhistokimyasal inhibin boyası ile fokal ve zayıf boyanma izlenmektedir (Resim 28,29).

Yapılan çalışmalarda mol hidatiformda inhibinin sinsisyotrofoblastlarda pozitif, sitotrofoblastlarda ise negatif tutulum olduğudur (36-38). Shih ve arkadaşı inhibinin mol hidatiformlu plasentlarda sinsisyotrofoblastlarda sınırlı olduğunu kaydetmişlerdir (35). Mylonas ve arkadaşları ise inhibinin komplet mol de daha fazla olmak üzere parsiyel molde de tutulum olduğunu göstermişlerdir (18).

Yaptığımız literatür taramalarında komplet ve parsiyel ayırımının çok az olduğunu gördük. Biz çalışmamızda komplet mol hidatiformlu olguda placent chorion villuslarının trofoblastik hücrelerinin inhibin ile zayıf ve fokal boyanma ve chorion villus yapısında fokal trofoblastik proliferasyon gözlemledik (Resim 30,31). Parsiyel mol hidatiformlu olguda ise villus trofoblastik hücrelerinin inhibin ile fokal ve orta derecede boyandığı izlendi (Resim 32,33).

Ülkemizde bu konudaki araştırmaların yetersizliği, verilerin genellikle hastanelerle sınırlı kalması, kırsal kesimlerde erken gebelik düşüklerinin kayda girmemesi sebebi ile bir yüzde vermek mümkün olamamaktadır. Bagshawe ve Mazzati'nin gebe kadınlarda yaptığı çalışmada 25- 29 yaş gebeliklerindeki göre 50 yaş üzerindeki kadınlardaki gebeliklerde mol hidatiform insidansın 400 kat arttığı görülmüştür (39,40). Sand ve arkadaşları ise bir kez mol gebelik geçiren kadınlarda hastalığın tekrarlama oranı 10 kat arttığını tesbit etmişlerdir (41). Marquez- Monter ve Hsu'nun yaptığı çalışmada ise sosyoekonomik durumu iyi olmayan toplumlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (42,43).

Türkiye de etkili aile planlaması yöntemleri toplumun tüm katmanlarına inmiş değildir. Genetik düzeyde takibin de yapıldığı söylenemez.

Ülkemizde hCG'nin β subünitinin hassas olarak ölçülmesi, kontrole göre farklılığının belirtilmesi tümör belirleyici rol üstlenmesine sebep olmuştur. Malign potansiyelin görülmesi

ise kemoterapiye imkan vererek plasentanın daha iyi tanınmasına yol açmıştır. Bu çalışmamızda histolojik olarak normal plasentalarla trofoblastik hastalıklı plasentalar arasında da farklılık görülmüş olup, immünohistokimyasal olarak da nerelerde tutulduğu gözlenmiştir. Literatür de rastlanan bir ile üç arasındaki hormon çalışmasını beş hormonla değerlendirerek histolojik olarak daha ayrıntılı bilgiler elde ettiğimizi düşünüyoruz.

Bütün bu hormonları (hCG, hPL, progesteron, aktivin ve inhibin) plasenta çalışmalarında kendi içinde tutarlılık ve uygunluk göstermesine rağmen gestasyonel trofoblastik hastalıkların tamamını içine alacak şekilde çalışma yapılması ve örnek sayısını arttırarak tanı ve tedaviye yönelik uygulamaların daha pozitif netice vereceğine inanmaktayız. Böylece plasentalar arasındaki farklar yeni bulguların ortaya çıkmasına, ayrıca özelliklerin belirlenmesine sebep olacaktır.

Trofoblastik hastalıklı plasenta chorion villus epitelinin ince olması sitotrofoblast ile sinsisyotrofoblast hücre sırasının ayrılmasını zorlaştırmıştır. Ancak sitotrofoblastların hücrelerinde vakuolizasyon ve şişmenin görülmesi kolay ayırt edilmesini sağlamıştır. Ayrıca, komplet ve parsiyel mol hidatiformlu plasentaların, decidua hücrelerinin ayrıntılı çalışılması gerektiğine inanmaktayız. Bilindiği gibi decidua hücreleride birkaç plasenta hormonlarının kaynağıdır. Bu bakımdan da önemli role sahiptir. Prolaktin, relaxin, somatostatin ve CRF (chorionik relasing faktör) içerirler. Ayrıca aktivin plasenta- decidual haberleşmede ve fonksiyonda rol oynar.

Normal ve gestasyonel hastalıkların plasentalarının ayırımında deciduanın cevabının ne olacağı merak konusudur. Böylece immünohistokimyasal çalışmaların kontrol ve gestasyonel trofoblastik hastalıkların plasentaları arasında önemli farklar oluşturması açısından izlenmesinin gerektiğine inanmaktayız.

6- ÖZET

NORMAL VE GESTASYONEL TROFOBlastİK HASTA PLASENTALARININ VE BUNLARIN İÇERDİKLERİ HORMONLARIN HİSTOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Fertilizasyon sonrası uterusda gelişen yapıya plasenta denir. Plasenta gebeliğin devamı için gerekli hormonları sentezler. Bu hormonlardan olan human koryonik gonadotropin (hCG), human plasental laktojen (hPL), progesteron, inhibin ve aktivin araştırmamızda kullanıldı.

Bu çalışmamızda hormonların normal ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda (komplet mol ve parsiyel mol plasentalarda) ne kadar etkili olduğu bunlar arasında morfolojik ve immünohistokimyasal farklar var mı sorularına cevap arandı.

Normal plasentaların chorion villus epitel hücreleri (sinsisyotrofoblast ve sitotrofoblast) histolojik olarak düzgün yüzeyler içermekte, immünohistokimyasal olarak da hormon etkilerine cevap vermektedir.

Komplet mol ve parsiyel mol plasentaların epitel hücreleri düzensiz yüzeyli olup, yer yer kalınlaşma, incelme ve erime gösterirken, bağ dokusu artışı ile de histolojik farklılıklar ortaya koymaktaydı. Ayrıca, hormonların etkisinin de yetersiz ve zayıf kalırken sitotrofoblastlarda şişme ve balonlaşma vardır.

İmmünohistokimyasal boyama; normal, komplet mol ve parsiyel mol plasentalar arasındaki farkları belirlemektedir. Normal plasenta ile mol hidatiformlu plasentalar arasındaki ayırıcı özellikler çocuk sağlığı için önemli olduğunu vurgulamaktadır. Plasentanın erken tanısı tedavi imkanı vereceği ve fetus kayıplarının azalacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel trofoblastik hastalık, hCG, hPL, progesteron, inhibin, aktivin.

İletişim Adresi: drtboylu66@yahoo.com

7- SUMMARY

HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF NORMAL AND GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASED PLACENTAS AND THE HORMONES THEY INCLUDE

The structure that develops in uterus after fertilisation is called placenta. Placenta synthesizes the hormones which are necessary for the continuation of pregnancy. Human chorionic gonadotropin (hCG), human placental lactogen (hPL), progesterone, inhibin and activin which are among these hormones, were used in our study.

We tried to find out the morphological and immunohistochemical differences between these hormones and display their effect on gestational trophoblastic diseases in complete moles and partial mole placentas.

In our study, eight cases of partial molar and complete molar pregnancy, and ten cases of normal placenta are enrolled. The difference from the tissues that were stained immunohistochemically with five hormones was introduced. It is found that all of these five hormones were held regularly on the epithelium in the control placenta. Irregularities and poor staining were detected in the epithelial cells of the complete and partial moles. Dilatation in connective tissues of complete mole and partial mole was observed. Bubbling was detected in cytotrophoblast when complete mole was stained immunohistochemically with hCG and hPL. Bubbling was observed also in partial mole during immunohistochemical staining with hCG, hPL and progesterone. When partial mole was stained with hCG and hPL, the decidua cells were also stained.

With these differences between the subjects, we consider they will be helpful in differential diagnosis.

Key Words: Gestational trophoblastic diseases, human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, progesterone, inhibin, activin.

8- KAYNAKLAR

- 1- Gürsoy E, Koptagel E. Embriyoloji Atlası. 1. Baskı Sivas: Esnaf ofset matbaacılık, 1997; 98- 4.
- 2- Demir R. İnsan Gelişimi ve İmplantasyon Biolojisi. 1. Baskı Ankara: Palme Yayıncılık, 1995; 209-179.
- 3- Gürsoy E, Ergin K. Dişi Üreme Sistemi. 1 Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 13- 3
- 4- Moore K, Persaud T.V.N. İnsan Embriyolojisi. 1. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 139- 30
- 5- Drewes U. Renkli Embriyoloji Atlası. 1.Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 128-18.
- 6- Junqueira L. C, Carneiro J, Kelley R. O. Temel Histoloji. 1. Baskı İstanbul: Barış Kitabevi, 1998; 441- 38.
- 7- Çiçek M.N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1.Baskı Ankara: Güneş kitapevi, 2004; 491- 87 , 155-4, 153-49.
- 8- Bektaş S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Maternal- Fetal Tıp & Perinatoloji. 1. Baskı İstanbul: Nobel tıp kitapevi, 2001; 60- 58.
- 9- Creasy R.K, Resnik R. Maternal- Fetal Medicine. 4. Baskı Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders, 1999: 1140-35.
- 10- Kumar V, Cotran R, Robins S. Temel patoloji. 7. Baskı İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2003: 703- 1. Çeviri edi. Prof. Dr. Uğur Çevikbaş.
- 11- Kumar V, Cotran R, Robins S. Pathologic Basis of Disease. 5. Baskı Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders, 1994; 1086- 1.
- 12- Özen E. Endometrial Biopsi ve Küretaj Materyalinin Değerlendirilmesi. 1. Baskı İzmir: Ege Patoloji Derneği. 1999; 50- 42.
- 13- T.Matsuda, N. Wake. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. Best practice and Research. 2003; 17: 827- 836.
- 14- F. Debieve, S. Pampfer and K. Thomas. Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured in vitro. Molecular Human Reproduction 2000; 6: 749- 43.

- 15- Guyton A, Hall J. Tıbbi Fizyoloji. 10. Baskı: Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders, 2001; 950- 48.
- 16- M. Çetin, Ö. Balta, B. Duran, T. Güvenal, O.Yanar. Kliniğimize Başvuran Mol Gebelik Olgularının Retrospektif İncelenmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 26 (1): 18 – 22
- 17- Katsuyoshi Seki, Hideo Matsui, Souei Sekiya. Advances in the clinical laboratory detection of gestational trophoblastic disease. Elsevier, Clinica Chimica Acta 2004; 349: 1-13
- 18- Mylonas I, Shabani N, Vogl J, Makovitzky J, Kunze S, Kuhn C, Schulze S, Friese K, Jeschke U. Inhibin/activin subunits are immunohistochemically expressed in complete and partial hydatidiform moles. 2007; 27(4A): 1995-2000.
- 19- Minami S, Yamoto M, Nakano R Immunohistochemical localization of inhibin/activin subunits in human placenta Obstet Gynecol. 1992; 80(3): 410-4.
- 20- Kurman RJ, Young RH, Norris HJ, Main CS, Lawrence WD, Scully RE Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. : Int J Gynecol Pathol. 1984; 3(1): 101-21.
- 21-S.Özalp. Gestasyonel trofoblastik hastalıklar sonrası gebelerde prognoz. TJOD - Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler 2005; 2: 1- 6
- 22- Barros JS, Baptista MG, Bairos VA. Human chorionic gonadotropin in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. Arch Gynecol Obstet. 2002; 266(2): 67- 71.
- 23- Danihel L, Porubský J, Zaviacic T, Vojtassák J, Breitenecker G. Trophoblastic disease. I. Use of immunohistochemistry in the diagnosis of complete hydatidiform moles. Cesk Patol. 1994; 30(3): 76 -9.
- 24- Wang MQ. Immunohistochemical study on distribution of human chorionic gonadotropin (HCG) and placental lactogen (HPL) in trophoblastic tumors. 1990; 19(2): 125-7.
- 25- Lösch A, Kainz C. Immunohistochemistry in the diagnosis of the gestational trophoblastic disease. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996; 75 (8): 753-6.
- 26- Cheah PL, Looi LM. Expression of placental proteins in complete and partial hydatiform moles. Pathology. 1994; 26(2): 115-8.

- 27- Wang JD, Fu Y, Shi WL, Zhu PD, Cheng J, Qiao GM, Wang YQ, Greene GL. Immunohistochemical localization of progesterone receptor in human decidua of early pregnancy. 1992; 7(1): 123- 7.
- 28- A. H. El- Shalakany, K. M. Kamel, A. M. Ismail, L. Salah, S.S. El- Deen Fahmy, E. El- Deen Ammar. Estrogen and progesterone receptors and telomerase enzyme immunohistochemical detection in gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Cancer* 2006; 16: 1918-1926.
- 29- Jianping QU and Karl Thomas. Inhibin and Activin Production in Human Placenta. *The Endocrine Society*. 1995; 16(4): 485-507.
- 30- M.E. Schneider-Kolsky, U. Manuelpillai, K. Waldron, A. Dole, E.M. Wallace. The Distribution of Activin and Activin Receptors in Gestational Tissues Across Human. *Pregnancy and During Labour* 2002; 23 (4): 294- 302.
- 31- Jaron Rabinovici, Paul C. Goldsmith, Cliff L. Librach and Robert B. Jaffe. Localization and Regulation of the Activin- A Dimer in Human Placental Cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 75 (2): 576-71.
- 32- Mylonas I, Makovitzky J, Vogel M, Shabani N, Jeschke U, Friese K Expression of inhibin/activin subunits, sialyl-lewis A (CA 19-9, sLea) and sialyl-Lewis X (sLex) carbohydrate antigens in a hydatidiform mole with persistent polymorphic trophoblastic hyperplasia. *Anticancer Res*. 2005; 25(3A): 1725-30.
- 33- Mylonas I, Schiessl B, Jeschke U, Vogl J, Makrigiannakis A, Kuhn C, Schulze S, Kainer F, Friese K. Expression of inhibin/activin subunits alpha (-alpha), betaA (-betaA), and betaB (-betaB) in placental tissue of normal, preeclamptic, and HELLP pregnancies. *Endocr Pathol*. Spring. 2006;17(1): 19-33.
- 34- Mylonas I, Schiessl B, Jeschke U, Vogl J, Makrigiannakis A, Kuhn C, Schulze S, Kainer F, Friese K . Expression of inhibin/activin subunits alpha (-alpha), betaA (-betaA), and betaB (-betaB) in placental tissue of normal and Intrauterina growth restricted (IUGR) pregnancies. 2006; 37(1-2): 43-52.
- 35- Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localization of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. : *Int J Gynecol Pathol*. 1999; 18(2):144-50.
- 36- McCluggage WG, Ashe P, McBride H, Maxwell P, Sloan JM. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998; 32: 252-6.

- 37- Pelkey TJ, Frierson HF Jr, Mills SE, Stoler MH. Detection of the alpha-subunit of inhibin in trophoblastic neoplasia. *Hum Pathol.* 1999; 30(1): 26- 31.
- 38- Kommos F, Schmidt D, Coerdts W, Olert J, Müntefering H. Immunohistochemical expression analysis of inhibin-alpha and -beta subunits in partial and complete moles, trophoblastic tumors, and endometrial decidua. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20 (4): 380-385
- 39- Bانشawe KD, Dent J, Webb J. Hydatiform mole in England and Wales 1973- 83. *Lancet.* 1986; 20;2 (8508): 673- 7.
- 40- Mazzanti P, La Vecchia C, Parazzini F, Bolis G. Frequency of hydatidiform mole in Lombardy, Northern Italy. *Gynecol Oncol.* 1986 Jul;24(3):337- 42
- 41- Sand PK, Lurain JR, Brewer JI. Repeat gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1984; 63(2): 140- 4.
- 42- Márquez-Monter H, De la Vega GA, Ridaura C, Robles M. Gestational choriocarcinoma in the General Hospital of Mexico. Analysis of forty cases. *Cancer.* 1968; 22(1): 91- 8.
- 43- Hsu CT, Chen TY, Chiu WH et al. Some aspects of trophoblastic diseases peculiar to Taiwan. *Am J Obstet Gynecol,* 1964; 90: 308- 16.