

PREEKLAMPTİK VE NORMAL GEBELERDE PLASENTANIN IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBU İLE İNCELENMESİ

Sadiye EREN¹, Umur KUYUMCUOĞLU², Hülya AYDOĞMUŞ³, İrem OKAY⁵,
Akif ALKAN¹ Karsel ERTEKİN⁴

Günümüzde hala obstetrikte büyük bir sorun olmaya devam eden preeklampsinin etyopatogenezini araştırmak amacıyla Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığımız bu çalışmada 25'i preeklamptik, 5'i kontrol grubu olmak üzere 30 olgunun plasentaları ışık ve elektron mikroskopuyla incelendi. Preeklamptik olgu plasentalarında literatür ile uyumlu histopatolojik ve ultrastrüktürel farklılıklar saptandı.

Anahtar kelimeler: Plasenta, Preeklampsi, Işık Mikroskobu, Elektron Mikroskobu

LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC INVESTIGATION OF PREECLAMPTIC AND NORMAL PLACENTAS

In our study which we conducted in the Zeynep Kamil Women and Children Diseases Education and Research Hospital, in order to analyze the etiopatogenesis of preeclampsia which is a huge and continuous problem in obstetrics to this day, placentas of 30 adults, 25 with preeclampsia and 5 as a control group were observed under light and electron microscopes. In the placentas from the preeclamptic patients, histopathologic and ultrastructural differences were observed and were in accordance with the literature.

Key words: Placenta, Preeclampsia, Light Microscope, Electron Microscope

Hipertansif hastalıklar, gebelerde en sık görülen komplikasyonlar olup, maternal ve perinatal morbiditeyi ve mortaliteyi anlamlı olarak artırır. 24 üncü gebelik haftasından sonra görülme oranı %6-8 dir^{1,2,3}. Etiyolojisi günümüzde de kesin olarak bilinmemekle birlikte fetomaternal immünolojik cevaptaki bozukluğa bağlı olarak normal plasentasyon için gerekli trofoblastik invazyonun oluşmaması veya yetersiz olması sonucu ortaya çıkan faktörlerin, utero-plasental ve sistemik dolaşımında endotel hasarına neden olmaları sonucu geliştiği fikri ağırlık kazanmıştır^{1,3,4,5,6}. Sistemik bir hastalık olup, sistemik vasospazm ve birçok organda vasküler lezyonlar ile seyreder. Artmış trombosit aktivasyonu, trombositlerde yıkım ve mikrovasküler yapılarda koagülasyon görülür^{3,4,5,6}. Bütün bunlar uteroplazental sirkülasyonda önemli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere sebep olmaktadır. Birçok araştırmacı preeklampsi ile komplike olmuş gebelik plasentalarında geniş ve ciddi infarktlar olduğunda birleşmektedir. İnfarkt alanları preeklampsinin ağırlığı ile ilişkilidir, ancak bu spesifik bir bulgu değildir. Retroplasental hematoma diğer bir sık rastlanan patolojidir. Plasentalar genellikle düşük ağırlıktadır. Mikroskopik bulgular ise erken dönemde arteriosis, geç dönemde ise spiral arteriollerde erken dönem değişiklikleri fibrinoid nekroz ve lümeninde tromboza bağlı obstrüksiyon olarak tanımlanmıştır. Bu durum

plasental infarktların önde gelen sebebi olarak gösterilmiştir^{4,7}. İnfarktlar genellikle plasentanın kenarlarında görülür ve gebelik ilerledikçe bu kenarlar atrofiye uğrar^{7,8}.

Bu çalışmada etyopatogenezini araştırmak amacıyla preeklamptik ve normal gebelerden doğum sonrası alınan plasenta örneklerindeki ultrastrüktürel yapıları, ışık ve elektron mikroskopik olarak incelemek ve farklılıkları saptamak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğum yapmış 25 ağır preeklamptik ve 5 normal gebenin plasentaları değerlendirildi. Plasental doku örnekleri, doğumu hemen takiben, fetal yüzün kordon insersiyon alanının 2 cm proksimalinden alındı. Her olguda, 1-5 mm arasında değişen büyüklüklerde 5 adet doku örneği alındı. Örneklerden ikisi ışık mikroskopuyla incelenmek üzere %2 lik formalinde fikse edildi. Daha sonra %10 luk formaldehit solüsyonunda 2 saat bekletildikten sonra doku, tulip cihazında değişik alkol derecelerinde dehidrate edildi. Parafin blok hazırlandı. Reichert kızaklı mikrotomda 5 mikron kalınlığında kesilip Hematoksilin + Eosin ile boyandı, Nikon optifot ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Diğer üç örnek ise elektron mikroskobu ile incelenmek üzere, +4° derecede ve 2 saat süreyle %2.5 lik gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek fikse edildi.

Elektron mikroskopik incelemeleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Kürsüsünde yapılan olgularda daha sonra %1 lik fosfat osmium tetroksit ile, oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra %30'dan %100'e çıkan alkol serilerinde dehidrate edildi. Epon 812 ye gömülen doku örnekleri, tuluven ile temizlendi. Her olgu için 2 şer blok randomize seçilerek, Süpernova ultramikrotomda kesildi, elde edilen kesitler Uranil Asetat-Kursun Sitrat ile boyandı. Preparatlar, Jeol 1200 EX 11 Transmission elektron mikroskobu ile incelendi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olgular arasında sosyoekonomik düzey, yaş parite ve gebelik haftası yönünden anlamlı fark yoktu.

Miyadında doğum yapmış normotensif gebelerden alınan plasentaların tümünde fibrin depolanması saptandı. Bu gruptaki perivillöz fibrin birikimi fokal tipte olup, %30 dan daha az bir alanda görüldü. Preeklampitik gebelerin plasentalarının hepsinde fibrin depolanması vardı ve 15 vakada fokal tipte, 10 vakada ise masif tipte idi.

Preeklampitik hasta grubunda, 13 plasentada yaygın taze ve eski infarkt bulguları saptandı. Bu alanlarda villuslarda parsiyel veya total tromboz ve villüs kapillerlerinde konjesyon izlendi. Kontrol grubunda ise bu bulguya rastlanmadı.

Preeklampitik hasta plasentalarının hepsinde sinsisyal proliferasyon artmış olarak izlendi. Sinsisyal proliferasyon açısından infarkt alanları ve diğer alanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. 7 vakada sinsisyal proliferasyon belirgin artış göstermekte idi ancak kantitatif değerlendirme yapılamadı.

Preeklampitik hasta grubunda 5 plasentada retroplasenter hematoma alanı izlendi. Bu alanlar infarksiyon veya desidual nekroz ile birlikte idi. Kontrol grubunda bu bulguya rastlanmadı. Hiçbir olguda ablatio plasentaya rastlanmadı. Preeklampitik olgu grubunda 1 (%4) olguda korioamnionit saptandı. Ultrastrüktürel incelemede kapiller yapılarında belirgin vazokonstriksiyon saptandı. Perikapiller alanlarda ödem kapiller fonksiyonu etkileyecek oranda belirgin idi. Endotel hücrelerinde hipoksi ile birlikte olduğu düşünülen morfolojik değişiklikler izlendi. Mitokondriumlarda dejenerasyon, endoplazmik retikulumlarda dejenerasyon, nukleuslarda piknotik bozukluklar ve kromatin yapısında artış izlendi. Hücre morfolojilerinde tarif edilen bozulma ile birlikte, dizilmelerinde de düzensizlikler izlendi.

TARTIŞMA

Hipertansiyon ile komplike olmuş gebelikler, klinikte artmış fetal ve maternal mortalite ve morbidite riski ile karşımıza çıkmaktadırlar. Bu alanda pek çok

çalışma yapılmasına karşın preeklampsi etiyolojisi hala tam olarak belirlenmemiştir. Preeklampitik gebelerde plasentada meydana gelen sinsisyal proliferasyonda artış, infarksiyon ve nekroz, çeşitli yazarlar tarafından bildirilmiştir^{4,5,7,9,10}. Perivillöz alanlarda fibrin depolanması, miyadında normal gebe plasentalarında görülebilir. Lokalize formlar santralde ve korionik plak ile bazal membran arası bölgede yerleşir. Klinik önemi yoktur. Masif fibrin depolanması ise (alanın %30 undan fazla), villusları etkiler, intervillöz boşlukları doldurur, hatta makroskopik görülebilen plaklar oluşturabilir. Nelson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada masif fibrin birikimini %30 oranında bulmuş ve bunun fetal prognozu olumsuz etkilediğini, toplam alanın %20 sinden azında görülen fibrin depolanmasının ise klinikte anlamsız olduğunu bildirmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda normotensif ve preeklampitik tüm olgularda fibrin depolanması izlendi. Normotensif gebelerin plasentalarındaki perivillöz fibrin depolanmaları fokal tipte olup, %30 dan daha az bir alanda görüldü. Preeklampitik olguların 15 inde fokal tipte, 10 unda masif formda (%30-50) idi. Fibrin depolanmaları, literatürde olduğu gibi özellikle sirkülasyonun yavaş olduğu alanlardaydı. Alvarez ve arkadaşları 300 preeklampitik, 377 çeşitli obstetrik patolojili ve 100 normal gebeden alınan plasentalarda sinsisyal proliferasyon oranını inceledikleri bir çalışmada, preeklampitik gebelerde bu oranı eritroblastozisli, sifilisli, diabetli hastalardan daha fazla bulmuşlar, toksemi derecesi ile sinsisyal proliferasyon arasında lineer bir ilişki saptamamışlardır⁵. Alvarez ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında ise, ağır preeklampitik hastalardaki sinsisyal proliferasyon oranının (%19.2), hafif preeklampitik hastalardakinden (%13.1) daha fazla olduğunu bildirmişlerdir¹². Bizim çalışmamızda ise preeklampitik hasta grubunun hepsinde sinsisyal proliferasyon artmış olarak izlendi. Bu etkilenme, 7(%28) olguda belirgin ölçüde dikkat çekici idi. Sinsisyal proliferasyon açısından infarkt alanları ve diğer alanlar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular, literatür ile uyumlu bulundu. Sibai ve arkadaşları, 265 ablatio plasenta olgusunu inceledikleri bir çalışmada; normal gebelerde %1.17, preeklampside %2-3, kronik hipertansiyonda %10, eklampside ise %23.6 ablatio plasenta oranı vermişlerdir¹³. Çalışmamızda preeklampitik grupta 5(%20) olguda retroplasenter hematoma alanı izledik. Bu alanlar infarksiyon veya desidual nekroz ile birlikte idi. Kontrol grubunda ise bu bulguya rastlanmadı. Preeklampitik hastalardan alınan plasentalarda infarkt, literatürde %12-15 oranlarında bildirilmiştir. Parenkimin %10 undan daha az alanın etkilenmesi klinikte anlamsızdır. %10 dan fazla parenkim etkilenmesi ise intrauterin gelişme geriliği ve fetal mortalitede artış ile birlikte seyreder¹⁴. McDermott ve arkadaşları 50 plasentada yaptıkları bir çalışmada, plasental infarktların fetal kan akımında bozukluk ile ilişkili olduğunu, fetal kan akımındaki azalmanın nedeninin ise maternal damarlarda saptanan tromboz

olabileceğini bildirmişlerdir¹⁵. Çalışmamızda preeklampatik grupta 13(%52) vakada, kontrol grubunda ise 1(%20) vakada yaygın taze ve eski infarktler izlendi. Bu alanlarda villuslarda parsiyel veya total tromboz ve villus kapillerlerinde konjesyon izlendi. Kontrol grubunda ise bu bulguya rastlanmadı. Bu bulgular McDermott ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu bulundu. Preeklampatik bir olguda rastlanan korioamnionit anlamsız olup koincidental olarak bulunduğu düşünülmektedir.

Anderson ve arkadaşları, toksemik plasentaları elektron mikroskopuyla inceledikleri bir çalışmada Langhans tabakasında sitotrofoblastik hücrelerin sayısında belirgin artış, villusların subtrofoblastik bazal membranının kalınlaşması (özellikle fibrin depozisyon bölgelerinde), sinsitium yüzeyi üzerinde büllöz mikrovillusların sayısında artış saptamışlardır¹³. Berkowitz ve arkadaşları da benzer bir çalışmada özellikle mitokondriumlarda endotel hasarı, diffüz organel şişmesi, endotel hücrelerinde kabalaşma ve fibrin depozisyonu saptamışlardır¹⁶. Çalışma grubumuzdaki plasentaları elektron mikroskopuyla incelenmesinde de literatüre benzer şekilde endotel hücrelerinde hipoksi ile birlikte olduğu düşünülen morfolojik değişiklikler izlendi. Mitokondriumlarda dejenerasyon, endoplazmik retikulumlarda dejenerasyon, nukleuslarda piknotik bozukluklar ve kromozom yapısında artış izlendi. Kapiller yapılarında belirgin vazokonstriksiyon vardı. Perikapiller alanlarda ödem, kapiller fonksiyonunu etkileyecek oranda belirgin idi. Hücre dizilmelerinde de düzensizlikler izlendi.

Sonuç olarak çalışmamızda preeklampsi patogenezini açıklamaya yardımcı olabilecek literatür ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanmış olmakla birlikte, bunun gerçek patolojinin ne kadarı olduğu ve ne oranda etkilediği kesin olarak bilinmemektedir. Etiyopatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş serili çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kuyumcuoğlu U, Uludoğan M. Maternal plasental fetal ünite. In: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed Kişnişiçi H. Güneş Kitabevi, Ankara, 1996, 189-195.
2. Zuspan FP. New Concepts in the Understanding of Hypertensive Disease During Pregnancy. Clinics in Perinatology. 1991, 18:653-661
3. Sibai B. Immunologic Aspects of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985, 92:131-135
4. Kitzmiller JL, Watt N, Driscoll SG. Decidual Arteriopathy in Hypertension and Diabetes in Pregnancy: Immunofluorescent studies. Am J Obstet Gynecol. 1981, 141:773-777
5. Alvarez H, Benedetti WL, De Lenois VK. Syncytial Proliferation in Normal and Toxemic Pregnancies. Obstet Gynecol. 1967, 29:637-643
6. Huber CP, Carter JE, Vellios F. Lesions of the Circulatory System of the Placenta. Am J Obstet Gynecol, 1961, 81:560-573
7. Kaufmann P. Maternal Diseases Complicating Pregnancy: Diabetes, Tumors, Preeclampsia, Lupus anticoagulant. (in) Pathology of the human placenta. Benirschke K, Kaufman P (eds) Springer-Verlag, New York, 1995, 19: 486-511
8. Bartholomew RA, Colvin ED, Grimes WH, et al. Criteria by which toxemia of pregnancy may be diagnosed from unlabeled formalin-fixed placentas. Am J Obstet Gynecol. 1961, 82:276-290
9. Varol FG, Altaner S, Yardım T, Kutlu K. Placentada Fibrin Depolanması ve Obstetrik Önemi. Mn Klinik Bilimler. 1996, 2/4:18-20
10. Shanklin DR, Sibai BM. Ultrastructural Aspects of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1989;161:735-741
11. Nelson DM, Crouch EC, Curran EM. Trophoblast Interaction with Fibrin Matrix. Am J Pathol, 1990, 136:855-865
12. Alvarez H, Morel RL, Benedetti WL. Trophoblast Hyperplasia and Maternal Arterial Pressure at Term. Am J Obstet Gynecol, 1969, 105:1015-1021
13. Anderson WR, McKay DG. Electron Microscope Study of the Trophoblast in Normal and Toxemic Placentas. Am J Obstet Gynecol, 1966, 95:1135-1148
14. Abdella TN, Sibai BM, Hays JM. Relationship of Hypertensive Disease to Abruptio Placentae. Am J Obstet Gynecol. 1984, 63:365-370
15. McDermott M, Gillan JE. Chronic Reduction in Fetal Blood Flow is Associated with Placental Infarction. Placenta. 1995, 16:165-170
16. Bercowitz K, Monteagudo A, Marks F. Mitochondrial Myopathy and Preeclampsia Associated with Pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1990, 162:146-147