T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CHORDA UMBILICALIS'İN PLASENTA INSERTIO'SUNDAKİ DAMARLARIN PIGF VE VEGF-A PROTEİN DÜZEYLERİ VE PLASENTAL DAMAR VARYASYONLARI İLE MATERNAL-FETAL ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif AKSU

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

KOCAELİ
2021

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CHORDA UMBILICALIS'İN PLASENTA INSERTIO'SUNDAKİ DAMARLARIN PIGF VE VEGF-A PROTEİN DÜZEYLERİ VE PLASENTAL DAMAR VARYASYONLARI İLE MATERNAL-FETAL ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif AKSU

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Anatomi Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi Tarafından 2020/2050 Proje Numarası ile Desteklenmiştir.
Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Proje Numarası 2018/195

KOCAELİ
2021

ÖZET

Chorda Umbilicalis'in Plasenta Insertio'sundaki Damarların PIGF ve VEGF-A Protein Düzeyleri ve Plasental Damar Varyasyonları ile Maternal-Fetal Özellikler Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Normal fetal gelişim büyük ölçüde yeterli plasental ve umbilikal kan dolaşımına bağlıdır. Plasental ve umbilikal damarların oluşmasında ve gelişmesinde önemli rol oynayan anjiyogenik faktörler vardır. VEGF-A ve PIGF endotelyal hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip kuvvetli anjiyogenik faktörlerdir. Çalışmamızda, umbilikal damarların plasentanın koryonik tabakasındaki dallanma paternleri incelenerek, chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan umbilikal damarlardaki VEGF-A ve PIGF protein düzeyleri ile fetal ve maternal özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda chorda umbilicalis insertio'su ile birlikte alınan 67 plasenta kullanılmıştır. Plasentaların vasküler dallanma paternleri belirlendikten sonra, chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıkları ölçülerek, umbilikal damarlarda immünohistokimyasal boyama yöntemi ile PIGF ve VEGF-A protein yoğunluğuna bakılmıştır.

Bulgular: Umbilikal damarlara ait VEGF-A ve PIGF protein yoğunlukları ile maternal yaş, bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Maternal VKİ grupları (VKİ: 18,5-24,9 normal; VKİ: 25-29,9 kilolu; VKİ: 30 ve üzeri obez) arasında vena umbilicalis PIGF protein düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Plasental vasküler dallanma paterni ile umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıkları, bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Dispers ve majistral dallanma paternleri arasında vena umbilicalis PIGF protein düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda plasentaların vasküler dallanma paterni incelendiğinde dispers dallanma paterninin daha yaygın olduğu görülmüştür. Chorda umbilicalis'in insertio bölgesinden alınan umbilikal damarlara ait PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları ile bebeğe ait özellikler

arasında bir ilişki tespit edilmemiş olup, vena umbilicalis'e ait PIGF protein yoğunluklarının maternal VKİ'ne ve plasental dallanma paternine bağlı olarak değişebileceği görülmüştür. Bu bağlamda düşük PIGF protein yoğunluğunun feto-plasental vaskülariteyi ve kan akımını etkileyebileceği ve yenidoğanlarda bu durumun dikkate alınmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Umbilikal damarlar, PIGF, VEGF-A, Plasental vasküler patern

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Maternal-Fetal Characteristics and PIGF and VEGF-A Protein Levels along with Placental Vessel Variations of the Vessels in Placenta Insertion of Umbilical Cord

Objective: Normal fetal development substantially depends on sufficient placental and umbilical blood circulation. There are angiogenic factors that play important role on the formation and development of the placental and umbilical vessels. VEGF-A and PIGF are strong angiogenic factors which have stimulant effect on endothelial cell proliferation and migration. In our study, by examining branching patterns of umbilical vessels in the chorionic layer of the placenta, it was aimed to investigate VEGF-A and PIGF protein levels in umbilical vessels taken from the placenta insert of umbilical cord and fetal and maternal characteristics.

Method: 67 placenta with umbilical cord insertion were used in our study. After determining the vascular branching patterns of the placentas, the thickness of the tunica media layer of the umbilical vessels taken from the placenta insertion of the umbilical cord was measured, and the PIGF and VEGF-A protein intensity were examined by immunohistochemical staining in the umbilical vessels.

Results: There was no statistically significant relationship ($p>0,05$) between VEGF-A and PIGF protein intensity of umbilical vessels and maternal age, baby's gender, birth weight, birth height and head circumference measurements. There was a statistically significant difference ($p<0,05$) in the PIGF protein level of the vena umbilicalis between maternal BMI groups (BMI: 18.5-24.9 normal; BMI: 25-29.9 overweight; BMI: 30 and above obese). No statistically significant difference was found ($p>0,05$) between the placental vascular branching pattern and the thickness of the tunica media layer of the umbilical vessels, baby's birth weight, birth height and head circumference measurements. A statistically significant difference was found ($p<0,05$) between disperse and magistral branching patterns at the level of umbilical vein PIGF protein.

Conclusions: When the vascular branching pattern of the placentas was examined in our study, it was seen that the disperse branching pattern was more common. No relationship was found between PIGF and VEGF-A protein densities of umbilical vessels taken from the insertion region of umbilical cord and infant characteristics, and it was observed that PIGF protein intensities of umbilical vein may vary depending on maternal BMI and placental vascular pattern. In this context, it was thought that low PIGF protein intensity might affect feto-placental vascularity and blood flow, and it would be appropriate to consider this situation in newborns.

Keywords: Umbilical vessels, PIGF, VEGF-A, Placental vascular pattern

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktararak eğitimime çok önemli katkıda bulunan, tezimin planlanması, gerçekleşmesi, düzenlenmesi ve yorumlanmasında yoğun katkıda bulunarak bana yol gösteren ve desteğini her zaman hissettiren değerli hocam, danışmanım, Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bana aktararak eğitimime çok önemli katkılarda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Belgin BAMAÇ'a,

Engin bilgisinden faydalandığım ve ilham aldığım değerli hocam Prof. Dr. Aydın ÖZBEK'e,

Tez çalışmalarım için gerekli desteği sağlayan Prof. Dr. Gülcan TÜRKER, Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI ve Prof. Dr. Fatma Süreyya CEYLAN hocalarıma,

Histoloji çalışmalarım için Arş. Gör. Hümeyra Selenay Furat RENÇBER'e, tezimin istatistik analizlerinde her türlü yardım ve desteği sağlayan Arş. Gör. İsmail SİVRİ'ye ve tezimde yer alan anatomik çizimler için Arş. Gör. Mehtap ERDOĞAN'a

Bu süreçte yanımda olan ve tüm içtenlikleriyle beni destekleyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman olduğu gibi en zor anlarımda beni yalnız bırakmayarak yanımda olan ve bana her türlü destek ve sabrı gösteren sevgili ailem ve kıymetli eşim ve canım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Chorda Umbilicalis'in Plasenta İnsertio'sundaki Damarların PIGF ve VEGF-A Protein Düzeyleri ve Plasental Damar Varyasyonları ile Maternal-Fetal Özellikler Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin vb.) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

17/05/2021

ELİF AKSU



İÇİNDEKİLER

ÖZET iv
ABSTRACT vi
TEŞEKKÜR viii
ORİJİNALLİK BİLDİRİMİ ix
İÇİNDEKİLER x
SİMGELER VE KISALTMALAR xii
ŞEKİLLER xiii
TABLOLAR xv
1. GİRİŞ 1
1.1. İmplantasyon 1
1.2. Plasentanın Gelişimi 4
1.3. Plasentanın Anatomisi 6
1.4. Plasentanın Fonksiyonu 8
1.5. Plasental Dolaşım 9
1.6. Chorda Umbilicalis'in Gelişimi 10
1.7. Chorda Umbilicalis'in Anatomisi 11
1.7.1. Arteria Umbilicalis 13
1.7.2. Vena Umbilicalis 15
1.8. Chorda Umbilicalis'in Fonksiyonu 16
1.9. Prenatal Dolaşım 17
1.10. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Ailesi 18
1.10.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A (VEGF-A) 19
1.10.2. Plasental Büyüme Faktörü (PIGF) 20
2. AMAÇ 22
3. YÖNTEM 23
3.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Grubu 23
3.2. Morfolojik Değerlendirme ve Doku Alımı 23
3.3. Histolojik Yöntemler 28
3.3.1. Hematoksilen-Eozin Boyaması 29
3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyama 29
3.4. İstatistiksel Analiz 31

4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇ 66
KAYNAKLAR 68
ÖZGEÇMİŞ 76
EKLER 80

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMI: Body Mass Index

C/S: Cesarean Section

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

H&E: Hematoxylin and Eosin

NSD: Normal Spontan Doğum

PIGF: Placental Growth Factor

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF-A: Vascular Endothelial Growth Factor-A

VEGFR-1: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. İlk plasental yapıların gelişimi 2
Şekil 1.2. Fetal zarlar ve uterus duvarının ilişkisini gösteren şematik çizimler 3
Şekil 1.3. Miyadında bir plasentanın enine kesitinin şematik çizimi 5
Şekil 1.4. Chorda umbilicalis insertio'su ile birlikte plasenta 6
Şekil 1.5. Plasentanın koryonik tabakasındaki damarların dallanma paternini gösteren çizim. . 7
Şekil 1.6. 5 haftalık embriyoda primitif umbilikal halkadan geçen yapıları gösteren şematik resim 10
Şekil 1.7. Marjinal kord insertio'suna sahip plasenta. 13
Şekil 1.8. Yaklaşık 21 günlük bir embriyoda primordial vasküler sistemin sol yandan görünümü 14
Şekil 1.9. Prenatal dolaşım 18
Şekil 3.1. Morfolojik değerlendirme için ılık suyla yıkanarak hazırlanmış plasenta. 24
Şekil 3.2. Renkli boya enjeksiyonu ile birlikte ortaya çıkan plasental vasküler ağaç 25
Şekil 3.3. Chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundaki arteria umbilicalis'ler ve vena umbilicalis. 26
Şekil 3.4. Hematoksilen-Eozin boyaması ve immünohistokimyasal boyama için chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan örnekler. 27
Şekil 3.5. Chorda umbilicalis içerisindeki iki adet arteria umbilicalis (AU) ve bir adet vena umbilicalis (VU). 28
Şekil 3.6. Arteria umbilicalis örneklerinde VEGF-A (A) ve PIGF (B) immünreaktivitesini gösteren fotomikrograflar 30
Şekil 4.1. Umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıkları 33
Şekil 4.2. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X). 40
Şekil 4.3. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (A, B, D, E 400X; C 200X) 41

Şekil 4.4. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X)..... 42
Şekil 4.5. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (400X)..... 43
Şekil 4.6. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X)..... 44
Şekil 4.7. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (400X)..... 45
Şekil 4.8. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X) 46
Şekil 4.9. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (400X) 47
Şekil 4.10. Dispers (dikotom) dallanma paterni gösteren plasenta örneği..... 49
Şekil 4.11. Majistral (monopodial) dallanma paterni gösteren plasenta örneği 49
Şekil 4.12. Majistral dallanma paterni (A, B, C) ve dispers dallanma paterni (D, E, F) gösteren gruplara ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (A, D 100X; B, E 200X; C, F 400X) 51
Şekil 4.13. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis yapılarını gösteren fotomikrograf..... 54
Şekil 4.14. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis yapılarını gösteren fotomikrograf 55

TABLOLAR

Tablo 4.1. Anne ve bebeğe ait demografik özellikler 32
Tablo 4.2. Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis'e ait tunica media tabakası kalınlık ölçümleri ortalamaları ve p değeri 33
Tablo 4.3. Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri 33
Tablo 4.4. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda arteria umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 34
Tablo 4.5. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda vena umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 34
Tablo 4.6. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda arteria umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 35
Tablo 4.7. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda vena umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 35
Tablo 4.8. VKİ gruplarında arteria umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 36
Tablo 4.9. VKİ gruplarında vena umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 36
Tablo 4.10. VKİ gruplarında arteria umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 37
Tablo 4.11. VKİ gruplarında vena umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri 37
Tablo 4.12. GHT grubu ile kontrol grubunda arteria umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri 37
Tablo 4.13. GHT grubu ile kontrol grubunda vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri 38
Tablo 4.14. GDM grubu ile kontrol grubunda arteria umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri 38
Tablo 4.15. GDM grubu ile kontrol grubunda vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri 39

Tablo 4.16. Bebeğe ait özellikler ile PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları arasındaki korelasyonu gösteren p değerleri 48
Tablo 4.17. Plasental vasküler dallanma paterni dağılımı 48
Tablo 4.18. Dallanma paternine göre vena umbilicalis'e ait PIGF protein yoğunlukları ve p değeri 50
Tablo 4.19. Dallanma paternine göre arteria umbilicalis'e ait PIGF protein yoğunlukları ve p değeri 50
Tablo 4.20. Dallanma paternine göre arteria umbilicalis'e ait VEGF-A protein yoğunlukları ve p değeri 52
Tablo 4.21. Dallanma paternine göre vena umbilicalis'e ait VEGF-A protein yoğunlukları ve p değeri 52
Tablo 4.22. Dallanma paternine göre bebeğe ait ölçümlerin ortalama değerleri ve istatistikleri 52
Tablo 4.23. GHT, GDM ve kontrol gruplarında arteria ambilicalis ve vena umbilicalis'e ait tunica media tabakası kalınlık ölçümü ortalama değerleri 53

1. GİRİŞ

Plasenta ve chorda umbilicalis, anne ve fetus arasında madde değişimini sağlayan taşıyıcı bir sistem görevi yapar. Plasenta fetusün gelişiminin sürdürülmesinde ve korunmasında kritik bir rol oynar. Chorda umbilicalis fetus ile plasenta arasındaki ilişkiyi sağlayan fetomaternal organdır. Fetal kan chorda umbilicalis içerisindeki iki arteria umbilicalis ile plasentaya taşınır ve tek vena umbilicalis yolu ile fetuse geri döner (Moore ve Persaud, 2002; Peker ve ark., 2006).

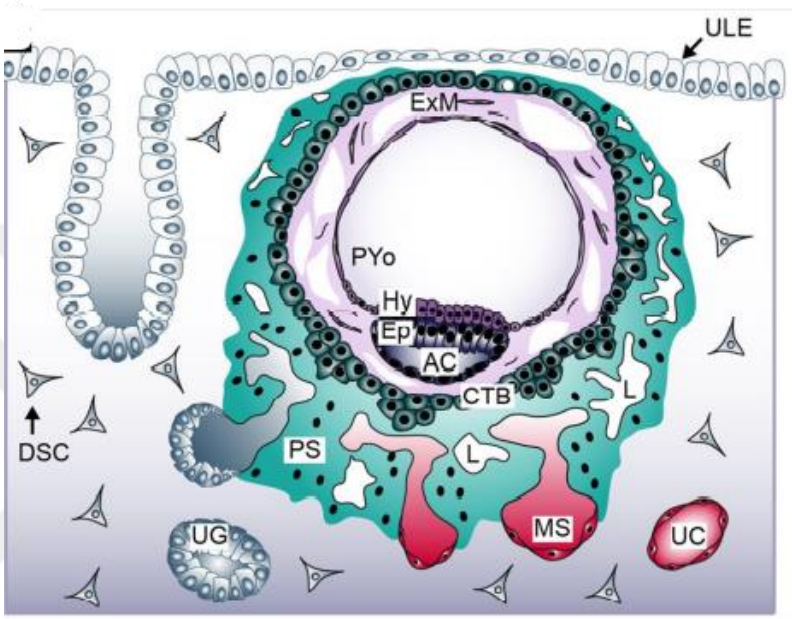
Vena umbilicalis koryonik tabakadaki venlerin birleşmesi ile oluşur (Oszukowski, 1997). Arteria umbilicalis'ler, chorda umbilicalis'ten plasentaya girerken koryonik tabakada pek çok dal verir ve bu dallara koryonik arterler adı verilir. Koryonik damarlardan çıkan daha küçük dallar plasentaya girer ve intraplasental damarlar olarak adlandırılır. Bu damarlar kotiledonların perfüzyonunu sağlar (Gordon ve ark., 2007a).

Fetusün normal büyüme ve gelişimi için gerekli oksijen ve besin maddelerinin sağlanması ve oluşan metabolik atıkların fetusten uzaklaştırılması yeterli ve uygun fetomaternal kan dolaşımına bağlıdır. Ayrıca plasenta ve chorda umbilicalis'in oluşumu, histolojik ve anatomik özellikleri ile anneye ait özellikler de fetal gelişimin yeterliliği için oldukça önemlidir (Cunningham ve ark., 2016).

1.1. İmplantasyon

Zigotun mitoz bölünmeleri ile blastomer adı verilen daha küçük hücreler oluşur. Bu bölünme normalde zigot tuba uterina'lardan uterus'a doğru yol alırken olur. Blastomerlerin bölünmeye devam etmesi ile morula adı verilen hücre topluluğu oluşur. Morula fertilizasyondan yaklaşık 3 gün sonra uterus'a gelir. Morulanın uterus'taki gelişimi devam ederken fertilizasyondan sonraki 4-5. günlerde bu oluşuma blastosist adı verilir (Moore ve Persaud, 2002). Blastosist bu aşamada 2 kısma ayrılır: iç hücre kitlesi ya da embriyoblast (embriyoya dönüşecek kısım) ve dış tabaka trofoektoderm (trofoblastları oluşturacak olan kısım). Trofoektoderm, fertilizasyondan sonra yaklaşık 5. günde oluşur ve implantasyon öncesi embriyonun yani blastosistin dış tabakasını oluşturur. Plasenta trofoektodermden gelişir

(Turco ve Moffett, 2019). İç hücre kitlesine komşu trofoektoderm polar trofoektoderm olarak adlandırılır ve uterus'un endometriyal luminal epiteline tutunur. Bu tutunma yaklaşık olarak fertilizasyondan sonraki 6-7. günlerde gerçekleşir ve bu olaya implantasyon adı verilir. Böylece plasenta gelişiminin ilk adımları başlamış olur (Knöfler ve ark., 2019) (Şekil 1.1).



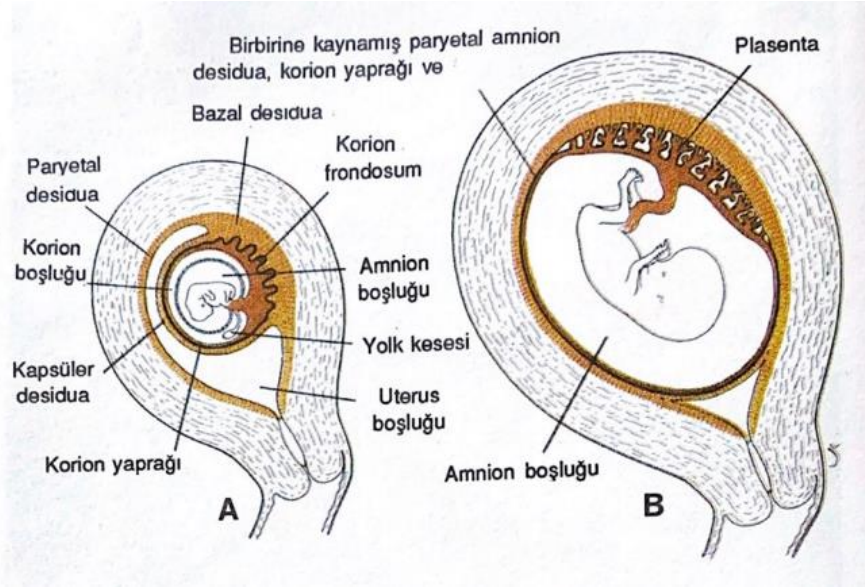
Şekil 1.1. İlk plasental yapıların gelişimi. ULE: Uterus luminal epiteli, ExM: Ekstraembriyonik mesoderm, PYo: Primitif yolk kesesi, Hy: Hipoblast, Ep: Epiblast, AC: Amniyotik kavite, CTB: Sitotrofoblast, PS: Primitif sinsityum, L: Lakünalar, MS: Maternal kan sinuzoidleri, UC: Uterus kapilleri, UG: Uterus bezleri, DSC: Desidual stroma hücrleri. Knöfler ve ark. (2019)'dan alınmıştır.

İmplantasyondan sonra trofoektoderm kök hücreleri ilk trofoblast soylarını oluşturarak sitotrofoblastlar (içte) ve sinsityotrofoblastlar (dışta) olmak üzere iki tabakaya farklılaşırlar. Daha sonra sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar önce endometrium yüzey epiteline, devamında da endometriyal stroma içine penetre ve invaze olur (Cunningham ve ark., 2016). Eş zamanlı olarak iç hücre kitlesi de, sırasıyla embriyo ve primitif yolk kesesine dönüşecek olan, epiblast ve hipoblasttan ibaret bilaminar bir epitel yapısına dönüşür. Hipoblasttan ayrıca koryonik villusun mezenkimal bölümü ve umbilikal kord köken alır (Knöfler ve ark., 2019).

İmplantasyon sinsityotrofolastların maternal vasküler endoteli ve glandular epiteli erozyonu ile devam eder. Embriyo büyüdükçe embriyonun beslenmesini sağlayan içinde

maternal kanın biriktiği sinsityotrofoblast lakünaları oluşur. Endometrium'da bulunan spiral arterlerden gelen oksijenize kan lakünalara geçer ve deoksijene kan da endometriyal venler ile alınır. Bu alışveriş uteroplasental dolaşımın başlangıcıdır. Yine sinsityotrofoblastlar bu lakünalarda, döllenmeden on gün sonra anne idrarında tespit edilebilen ve erken gebelik testlerinin temelini oluşturan insan koryonik gonadotropini (hCG) hormonunu salgılar (Moore ve Persaud, 2002).

İmplantasyon devam ederken endometrium desidual reaksiyon (desidualizasyon) denilen bir dönüşüm geçirir. Hamilelikte desidua olarak bilinen endometrium gelişen embriyoya uygun bir yuva olabilmek için kalınlaşır. Desidual farklılaşma implantasyonun erken evrelerinde belirgin değildir. Endometrium'un stromal hücreleri genişler ve poligonal şekil kazanarak desidual hücreleri oluştururlar. Desidual hücreler prolaktin ve insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) gibi bir dizi salgı ürünü üretir. İmplantasyon tamamlandıktan sonra desidua anatomik yerleşimine göre üç bölüme ayrılır. Embriyo ve uterus'ın kas duvarı arasındaki kısım desidua bazalis (daha sonra plasentanın maternal kısmının gelişeceği bölüm), embriyoyu çevreleyen kısmı desidua kapsülaristir. Uterus gövdesinin geri kalan kısmı ise desidua parietalis ile çevrilidir (Junqueira ve Carneiro, 2009; Standring, 2016) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Fetal zarlar ve uterus duvarının ilişkisini gösteren şematik çizimler. 2. ayın sonu (A); 3. ayın sonu (B). Sadler (2005)'ten alınmıştır.

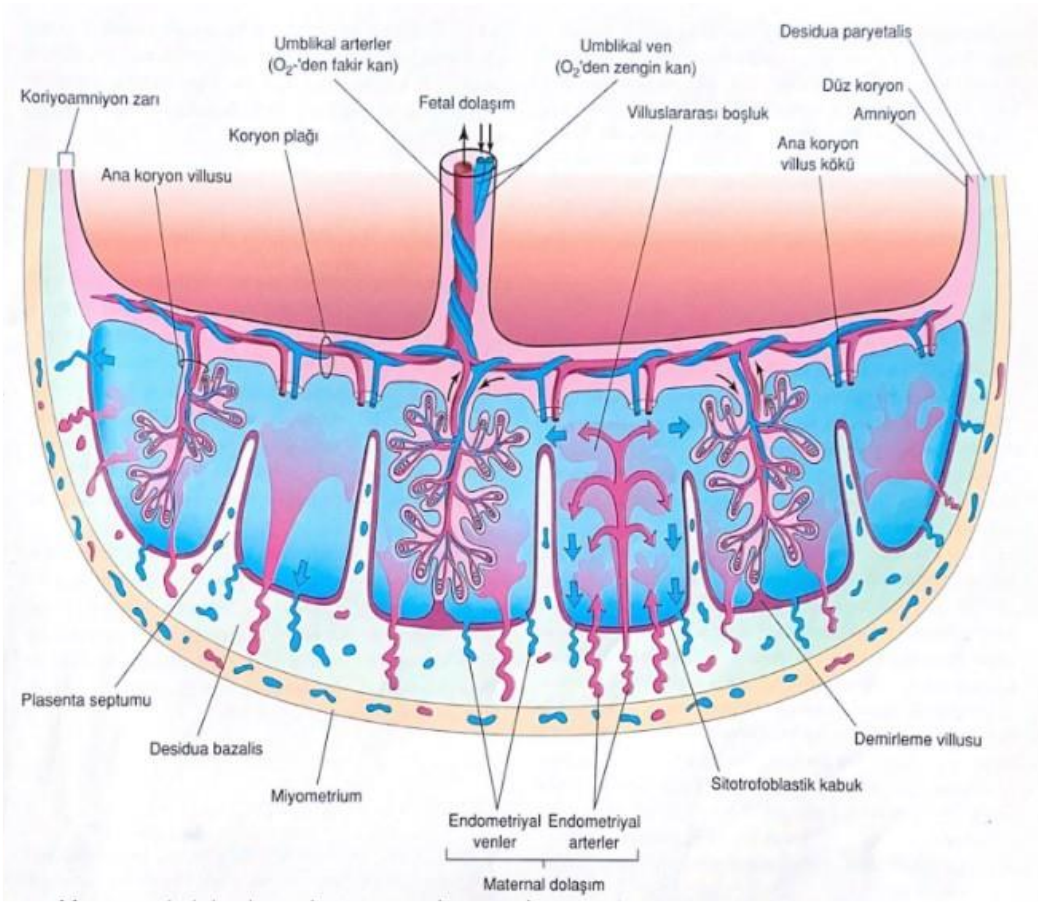
1.2. Plasentanın Gelişimi

Embriyonik kalp atışının başlaması ile birlikte, embriyo ve sekonder yolk kesesi arasında primitif bir dolaşım oluşur. Embriyonik plasental dolaşım gebeliğin 8. haftasında başlar ve 40 haftalık süreçte plasenta oldukça vasküler bir organa dönüşür (Standring, 2016).

İleride fetal plasentanın büyük bölümüne dönüşecek olan koryon, ekstraembriyonik somatik mezoderm ve trofoblasttan oluşur (Waschke, Böckers ve Paulsen, 2016). Primer koryonik villuslar, sinsityotrofoblastların maternal desidua içersindeki projeksiyonudur. Sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblastların içine doğru büyür. Yaklaşık 13-15. günlerde ekstraembriyonik mezoderm primer villusların içine uzanarak sekonder villusları oluşturur. Üçüncü haftada villus mezenkiminde kapillerlerin belirmesiyle tersiyer villuslar oluşur. Villus içindeki sitotrofoblastların büyümeye devam ederek desidua basalis ile direk temas kurmasıyla çapa villus (anchoring villi) oluşur (Günalp ve Yüce, 2014).

Desidua bazalis ile temas halinde olan koryonik villuslar çoğalarak koryon frondozumu (villöz koryon) oluştururlar (Moore ve Persaud, 2002). Desidua kapsülarisin yakın komşuluğundaki koryonik villuslar bir süre sonra dejenere olur ve koryonun bu kısmı düz koryon adını alır. Daha sonra düz koryon amniyon ile birleşir ve amniyokoryon oluşur (Cunningham ve ark., 2016).

Plasentanın iki bölümü bulunur: Plasentanın fetal kısmı koryon frondozumdan (villöz koryon) oluşur. Plasentanın maternal kısmı desidua bazalis tarafından oluşturulur. Villöz koryon, desidua bazalise sitotrofoblastik kabuk aracılığı ile tutunur. Her bir villöz sapı (stem); koryona bağlı tek bir gövde ve bu gövdeden çıkan iki-üç daldan (terminal villuslar) oluşur. Koryon kesesi çapa villusları (anchoring villi) ile desidua bazalis'e tutunur. Koryonik villuslar anne ve fetus arasındaki alışverişte yer alan temel yapılardır (Moore ve Persaud, 2002; Standring, 2016) (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Miyadında bir plasentanın enine kesitinin şematik çizimi. Moore ve Persaud (2002)'den alınmıştır.

Bir grup ekstravillöz trofoblast (interstisyel trofoblast) maternal desiduaya infiltre olarak maternal spiral arterlerin lümenine girerler. Spiral arterlerin düz kas tabakasını ve bağ dokusunu değişikliğe uğratarak yerini fibrinoid birikintilerin almasına neden olurlar. Damar lümenine ulaşmayı başaran bu hücrelere endovasküler ekstravillöz trofoblast adı verilir. Bu hücreler ilk trimesterin sonuna kadar maternal spiral arterleri tıkarlar ve damar lümeni boyunca maternal kan akımına karşı ters yönde ilerleyebilirler (Lala ve Hamilton, 1996).

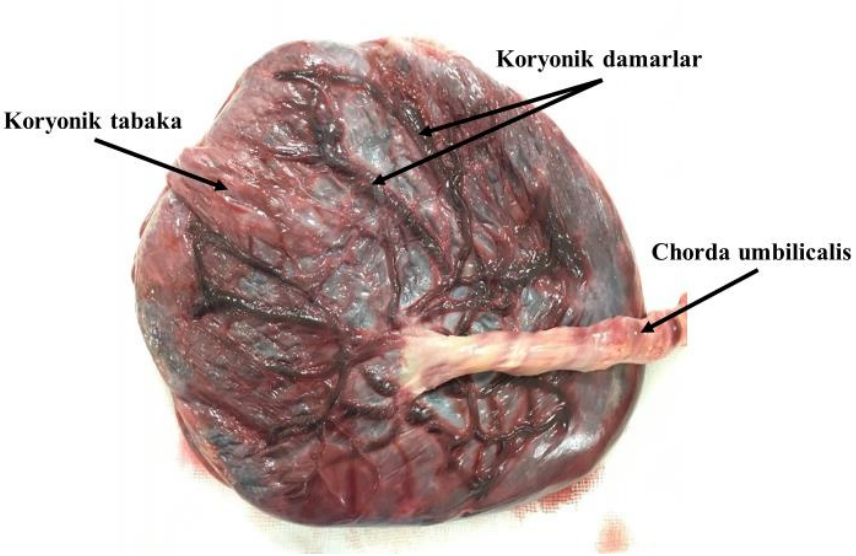
Birinci trimesterin sonunda endovasküler ekstravillöz trofoblast tıkaçları yerinden çıkmaya başlar ve bu durum maternal kanın intervillöz aralığa aşamalı olarak daha serbest ve sürekli olarak akmasına izin verir. 10-14 haftalık gebelikte primitif plasentanın üçte ikisi kaybolur, amniyotik kesenin büyümesiyle koryonik kavite yok olur ve maternal kan artan bir şekilde plasentanın her yerine akar (Jauniaux, Gulbis ve Burton, 2003). Bu olaylar maternal

kanı fetal dokulara yakınlaştırarak, maternal ve fetal dolaşım arasındaki besin ve gaz alışverişini kolaylaştırır (Gutierrez-Marcos, Constancia ve Burton, 2012).

1.3. Plasentanın Anatomisi

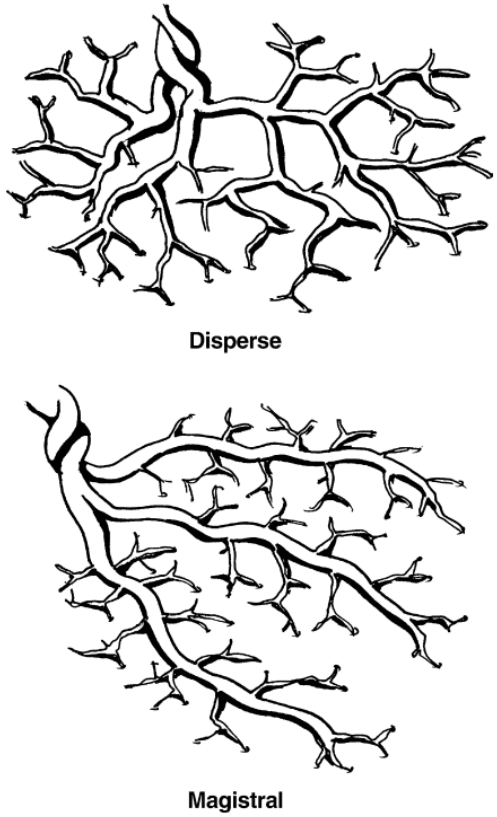
Plasenta yaklaşık 200-220 mm çapında, ortalama 25 mm kalınlığında, miadında 400-650 gr ağırlığında ve total villöz yüzey alanı 12-14 m^2 olan bir disktir. Ancak şekil ve büyüklüğünde önemli varyasyonlar gösterir. Uteroplasental dolaşım dakikada yaklaşık 600 ml anne kanı taşır. Plasentada lenf damarı ve lenfoid hücre yoktur (Roescher, Timmer, Erwich ve Bos, 2014). Plasenta; fetal yüzünde koryonik tabaka, maternal yüzünde desidua bazalis ve bu iki tabaka arasında dalları anne kanı ile temasta olan villus gövdeleri içeren intervillöz bir aralık olmak üzere üç katmandan oluşur (Jarzembowski, 2014).

Koryonik tabaka fetal yüzünde amniyotik epitel ve amniyotik mezenkimden oluşan amniyon ile kaplıdır. Chorda umbilicalis, koryonik tabakaya çoğunlukla merkezi olarak insertio yapar. Koryonik mezenkim umbilikal kordun damarları ile devam eden koryonik damarlar içerir. İki umbilikal arterden derive olan koryonik arterler, villöz ağacı besleyen son dallarına kadar merkezden çevreye doğru olarak dallanırlar. Koryonik venler ise villöz ağacın venlerinin doğrudan devamıdır ve tek bir umbilikal ven oluştururlar (Huppertz, 2008) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Chorda umbilicalis insertio'su ile birlikte plasenta

Koryonik arterlerin dallanma paterni ‘dispers-dikotom’ ya da ‘majistral-monopodial’ olabilir. Dispers dallanma paterninde, her bir umbilikal arter bir dizi bölünmeyle plasentanın bir yarısını çapı giderek azalan ışınsal dallarla doldurur ve genel olarak merkezi kord insertio’su ile birlikte görülür. Majistral dallanma paterninde ise umbilikal arterin dallarının çapı plasentanın karşı ucuna kadar neredeyse aynı kalır ve genellikle marjinal kord insertio’sunda görülür (Kishore ve Sarkar, 1967; Gordon ve ark., 2007a; Verma ve ark., 2014) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Plasentanın koryonik tabakasındaki damarların dallanma paternini gösteren çizim. De Paepe, DeKoninck ve Friedman (2005)’ten alınmıştır.

Plasentanın maternal yüzünü bazal tabaka temsil eder. Bazal tabaka fetal ekstravillöz trofoblastlar ve maternal desidual hücrelerin (desidual stroma hücreleri, makrofajlar, natural killer hücreleri ve diğer immün hücreler) bir karışımıdır. Ayrıca ekstrasellüler matriks ve fibrinoid içerir. Desidua intervillöz aralıklara üçgen şeklinde plasental septalar gönderir. Plasental septalar, plasentanın fetal kısmını kotiledonlar adı verilen loblara ayırır. Bu loblar plasentanın maternal yüzünden görülebilir ve sayıları 15-30 arasındadır. Her kotiledon bir ya

da iki ana stem villusu ve onun çok sayıdaki terminal villuslarını içerir (Moore ve Persaud, 2002; Huppertz, 2008; Günalp ve Yüce, 2014; Standring, 2016).

İntervillöz aralıkta stem villusların ana gövdeleri ve bunlardan dallanan orta ve terminal villuslar yer alır. Bu tabaka kahverengi-kırmızı renkli ve süngerimsidir. Bir villöz gövde ve dalları gelişmekte olan plasentanın yapısal, fonksiyonel ve büyüme birimi olarak kabul edilebilir. Plasentanın villöz yapısı için bir ağacın kök sistemi benzetmesi yapılabilir. Umbilikal kord gövdedir, koryonik tabaka damarları ise yerin üzerinde şişen ve ince kök kıllarını andıran terminal villuslara kadar sürekli dallanan en büyük köklerdir. Bu kök sistemi her tarafı sitotrofoblastlar ile sınırlanmış bir maternal kan gölü içerisinde yüzer ve desidua basalise tutturulmuştur (Jarzembowski, 2014).

Plasenta zarı (plasental bariyer), maternal intervillöz aralıktaki anne kanı ile fetal dolaşımı ayırarak plasental transportun oranı ve seçiciliğini düzenlemekten sorumlu bir yapıdır. Başlangıçta bu çok katmanlı membranöz yapı sinsityotrofoblast, sitotrofoblast, villusun bağ dokusu ve fetal kapiller endoteli ve olmak üzere dört tabakadan oluşur. Yaklaşık yirminci haftadan sonra bir çok villusun sitotrofoblast tabakası zayıflar ve kaybolur. Bundan sonra koryonik villusların çoğunda zar üç katmandan oluşur ve bazı bölgelerde sinsityotrofoblastlar ve fetal kapiller endoteli doğrudan temas eder. Bu bölgelerde anne ve fetusun kanı birbirine çok yaklaşır (Gude, Roberts, Kalionis ve King, 2004). Plasenta zarı anne ve fetus arasındaki endojen ve ekzojen materyellerin değişimini düzenler. Plasenta zarının yapısı ve işlevindeki anormal değişiklikler preeklampsi ve intrauterin gelişim geriliği gibi çeşitli gebelik komplikasyonlarına neden olabilir (Blundell ve ark., 2016).

1.4. Plasentanın Fonksiyonu

Plasentanın temel işlevleri taşıma, metabolizma ve endokrin salgılama başlıkları altında toplanabilir. Plasentanın bu kapsamlı fonksiyonları gebeliğin devamı ve normal fetus gelişiminin sağlanabilmesi için oldukça önemlidir. Plasenta fetus için enerji ve besin kaynağı olan glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler ve bu maddeleri fetusa taşır. Solunum gazları, besin maddeleri ve atık ürünler plasenta zarı boyunca maternal kan ve plasenta

arasında iki yönlü olarak taşınır. Bu taşınma; diffüzyon, aktif taşıma ve pinositoz yolu ile gerçekleştirilir (Moore ve Persaud, 2002).

Plasenta zarı oksijen ve karbondioksite yüksek derecede geçirgendir. Solunum gazları basit diffüzyon yolu ile plasenta zarını geçerler. Diffüzyon yolu ile oksijen anne kanından fetal kana, karbondioksit ise fetal kandan maternal kana geçer. Fetusün beslenmesi için gerekli olan su, glikoz, serbest yağ asitleri, kolesterol, trigliserit ve vitaminler, protein sentezi için gerekli aminoasitler, hormonlar, elektrolitler, anneye ait antikorlar anneden fetuse taşınan maddelerdir (Gude ve ark., 2004). Bununla beraber fetusde enfeksiyona ve doğumsal anomaliye neden olabilecek bir çok ilaç ve ilaç metaboliti, kızamık, su çiçeği ve çocuk felci gibi virüsler de plasenta zarını geçebilir (Günalp ve Yüce, 2014).

Plasentanın endokrin fonksiyonu hamileliğin sürdürülmesi ve fetal gelişim için önemlidir. Plasental hormonların ana kaynağı sinsityotrofoblast hücreleridir. Östrojen, progesteron, koryonik gonadotropin (hCG), plasental laktojen, plasental büyüme hormonu, koryonik tirotropin ve koryonik kortikotropin plasentadan sentezlenen hormonlardır. Gebelikle ilgili en önemli hormonlardan biri olan hCG fertilizasyondan sonraki sekizinci günden itibaren maternal serumda tespit edilebilir. Seviyesi gebeliğin onuncu haftasında pik yapar, sonra giderek azalır (Costa, 2016).

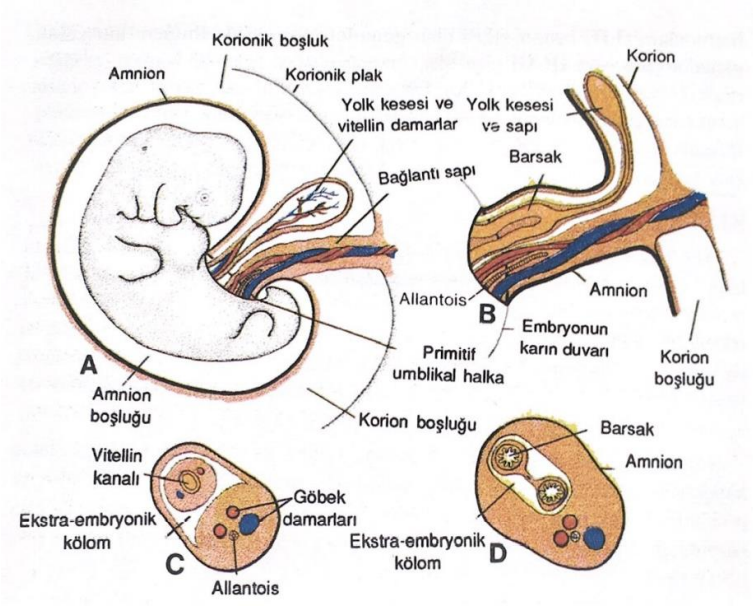
1.5. Plasental Dolaşım

Plasental ve fetal kan akımı, fetusun hayatta kalabilmesi, büyümesi ve gelişmesi için gereklidir. Plasenta oksijenize kanı tek umbilikal ven ile fetuse, deoksijenize kanı iki umbilikal arter ile fetusten plasentaya geri taşıyan düşük dirençli bir devredir. Umbilikal arterler koryonik tabakada çok sayıda dala ayrılır ve bu dallara koryonik arterler adı verilir. Daha sonra koryonik arterler dallanarak koryon villuslarına girerler. Koryon villusları içinde yoğun bir arterio-venöz kapiller ağ oluşur. Burada fetal ve maternal kan akımları arasında besin, oksijen ve atık ürünlerin değişimi gerçekleşir. Fetal kapiller ağdaki oksijenize kan, koryonik arterlere eşlik eden koryonik venlere geçer. Koryonik venlerde birleşerek umbilikal veni oluştururlar. Sonuç olarak umbilikal venle fetuse oksijenden zengin kan taşınmış olur (Blackburn, 2006).

Maternal kan uterus duvarındaki spiral arterlerden intervillöz aralığa fıskiye gibi fışkırır tarzda akar. Spiral arterlerden gelen kan villusların çevresindeki kandan daha basınçlı olduğu için koryon plağına çarpar. Basınç dağılırken villuslarda fetal kan ile maternal kan arasındaki alışveriş sağlanmış olur. Venöz kan endometrium içindeki venler aracılığı ile maternal dolaşıma geri döner ve maternal plasental dolaşım gerçekleşmiş olur (Burton ve Fowden, 2015). Maternal kan akımının azalması ya da bozulması fetusü olumsuz etkileyen durumların (ölü doğum, preeklampsi) ortaya çıkmasına neden olur (Ernst, 2018).

1.6. Chorda Umbilicalis'in Gelişimi

Chorda umbilicalis'in gelişimi disk şeklindeki trilaminar embriyonun gestasyonun dördüncü haftasında kıvrılması ile başlar. Embriyo koryona ekstraembriyonik mezodermden oluşan bağlantı sapı ile tutturulmuştur. Embriyonun kranio-kaudal kıvrılması bağlantı sapı ve yolk kesesinin birbirine yaklaşmasına neden olur. Bu sırada amnion, yolk kesesi ve bağlantı sapının oluşturduğu ilk umbilikal halka dışındaki tüm embriyoyu kaplayacak şekilde genişler (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. 5 haftalık embriyoda primitif umbilikal halkadan geçen yapıları gösteren şematik resim (A); 10 haftalık embriyoda primitif umbilikal kord (B); Umbilikal halka düzeyinden geçen transvers kesit (C); Primitif umbilikal korddan geçen transvers kesit (D). Sadler (2005)'ten alınmıştır.

Embriyonun kıvrılması yolk kesesini iki bölüme ayırır: bağırsakları oluşturacak iç bölüm ve embriyo gövdesinin dışında kalan bölüm (vitellus kesesi). İki bölüm birbiriyle ductus vitellinus (omfalomezenterik kanal) aracılığı bağlantılıdır. Yolk kesesinin arka bağırsağının bağlantı sapının içine doğru oluşturduğu divertiküle ductus allantois adı verilir. Primitif umbilikal kord ductus allantois'i içeren beden sapı (body stalk), ductus vitellinus ve bunların damarları ile umbilikal sölomdan meydana gelir (Moore ve Persaud, 2002; Hegazy, 2016). Ductus vitellinus'ta iki arter (arteriae vitellinae) ve iki ven (venae vitellinae) bulunur. Beden sapı (body stalk); ductus allantois ile birlikte iki umbilikal arter ve iki umbilikal ven içerir (sağ umbilikal ven daha sonra kaybolur) (Standring, 2016).

6-8. haftalarda allantois geriler ve allantoik damarlar umbilikal damarları oluşturur (allantoisin intraabdominal kalıntısı urakus ve ligamentum umbilicale mediana'dır). Bununla birlikte genişleyen amniyon, umbilikal sölom ve ductus vitellinus'u sarar. Umbilikal kord uzarken ductus vitellinus daralır ve vitellus kesesi küçülür. Ekstraembriyonik sölom ile intraembriyonik sölomu bağlayan umbilikal kord içindeki umbilikal sölom kaybolur. Altıncı hafta boyunca orta bağırsak umbilikal korda çıkıntı yapan bir herni oluşturur. Bu fizyolojik herni 10-12. haftalarda orta bağırsağın genişleyen abdominal boşluğa geri dönmesi ile düzelir. Beden sapının (body stalk) ekstraembriyonik mezodermi Wharton jeline farklılaşır (Sadler, 2005; Spurway, Logan ve Pak, 2012). Termde chorda umbilicalis Wharton jeli içine gömülü iki umbilikal arter ve bir umbilikal venden oluşan amniyotik epitel tabakası ile kaplı bir yapıdır (Hegazy, 2016).

1.7. Chorda Umbilicalis'in Anatomisi

Chorda umbilicalis gelişen fetus ile plasenta arasındaki tek bağlantıdır. Amniyotik sıvı, Wharton jeli ve kordun sarmal yapısı umbilikal kordu koruyan faktörlerdir (Ma'ayeh, 2018). Normalde umbilikal kord Wharton jeli ile çevrelenmiş iki umbilikal arter ve bir umbilikal venden oluşan ve amniyotik epitel tabakası ile kaplı bir yapıdır (Reddy, Geetha ve Nim, 2012). Amniyotik epitel bir geçiş hücresi ve/veya yığılmış görünüm sergileyebilir ve kordun insertio yerine yakın bölgede nonkeratinize skuamöz metaplazi görülebilir (Jarzembowski, 2014).

Leonardo da Vinci umbilikal kordun genellikle bebekle aynı boyda olduğunu önermiştir (Fahmy, 2018). Tam gelişmiş chorda umbilicalis genellikle 1-2 cm çapında ve ortalama 50 cm uzunluğundadır. Uzunluğu 20 cm ile 120 cm arasında değişiklik gösterir. Kord uzunluğunun belirlendiği kesin fizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da anormal kısa ya da anormal uzun kordlar patolojiktir (Standring, 2016). Kısa umbilikal kordlar bebekte hareket bozukluklarının görülmesine, ektremitelerinin anormal şekilde oluşmasına veya konumlanmasına sebep olabilir. Ayrıca doğumda plasentanın erken ayrılması riskini artırabilir. Uzun kordlar ise cervix uteri'den sarkma (prolapsus) veya fetusun boynuna ya da bir ekstremitesine dolanma eğilimindedir (Jarzembowski, 2014).

Umbilical kord tipik olarak beyaz-krem renkli ve yarı saydamdır. Umbilical kordun büyük kısmı mukopolisakkarit ve kolajen karışımı olan Wharton jeli'nden oluşur. Wharton jeli bu yapısı sayesinde fetusün titreşimini, bükülmesini, gerilmesini ve dönmesini tolere edebilir. Ayrıca umbilikal damarları bir arada tutarak kan akışının düzenlenmesine yardımcı olur. Umbilical damarlar bu ortamda merkezi olarak seyreder (Fahmy, 2018).

Umbilikal arterler umbilikal venin etrafında kıvrılarak kordu bükerler ve umbilikal kord sarmal hale gelir (Jarzembowski, 2014). Sarmalın nasıl meydana geldiği tam olarak bilinmemekle birlikte umbilikal kord ekseni boyunca fetal hareket ve rotasyon, korddaki farklı vasküler büyüme oranları ve arter duvarının musküler düzenlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Fidan ve ark., 2016). Umbilikal kordda ortalama 10 sarmal bulunur. Umbilikal sarmal indeks; sarmal sayısının cm cinsinden kord uzunluğuna bölünmesi ile hesaplanır. Sarmal sayısının azalması (hypocoiling) ya da artması (hypercoiling) fetal patolojiler ile ilişkilidir (Jessop, Lees, Pathak, Hook ve Sebire, 2014; Ma'ayeh, 2018).

Umbilikal kordun distal ucu genellikle plasentanın ortasına (santral/parasantral) insertio yapar (tutunur) (Standring, 2016). Ancak eksantrik, marjinal, velamentöz ve ayrık (furcate) insertio'lar olabilir (Reddy ve ark., 2012). Umbilikal kordun, plasental kenardan 3 cm'den az uzaklıkta lateral olarak tutunması eksantrik insertio olarak tanımlanır (Luo ve Redline, 2013). Marjinal insertio en yaygın varyanttır ve kord plasentaya kenarından tutunmuştur (Cunningham ve ark., 2016) (Şekil 1.7). Velamentöz insertio'da umbilikal damarlar plasental kenara gelmeden fetal membranlar içinde dağılırlar (O'Quinn, Cooper, Tang ve Wood, 2020).

Nadir görülen ayrık (furcate) insertio'da ise umbilikal damarlar plasentaya ulaşmadan dallanırlar ve Wharton jeli'ni kaybederler (Cohen, Wilson, Cohen ve Yum, 2020).



Şekil 1.7. Marjinal kord insertio'suna sahip plasenta.

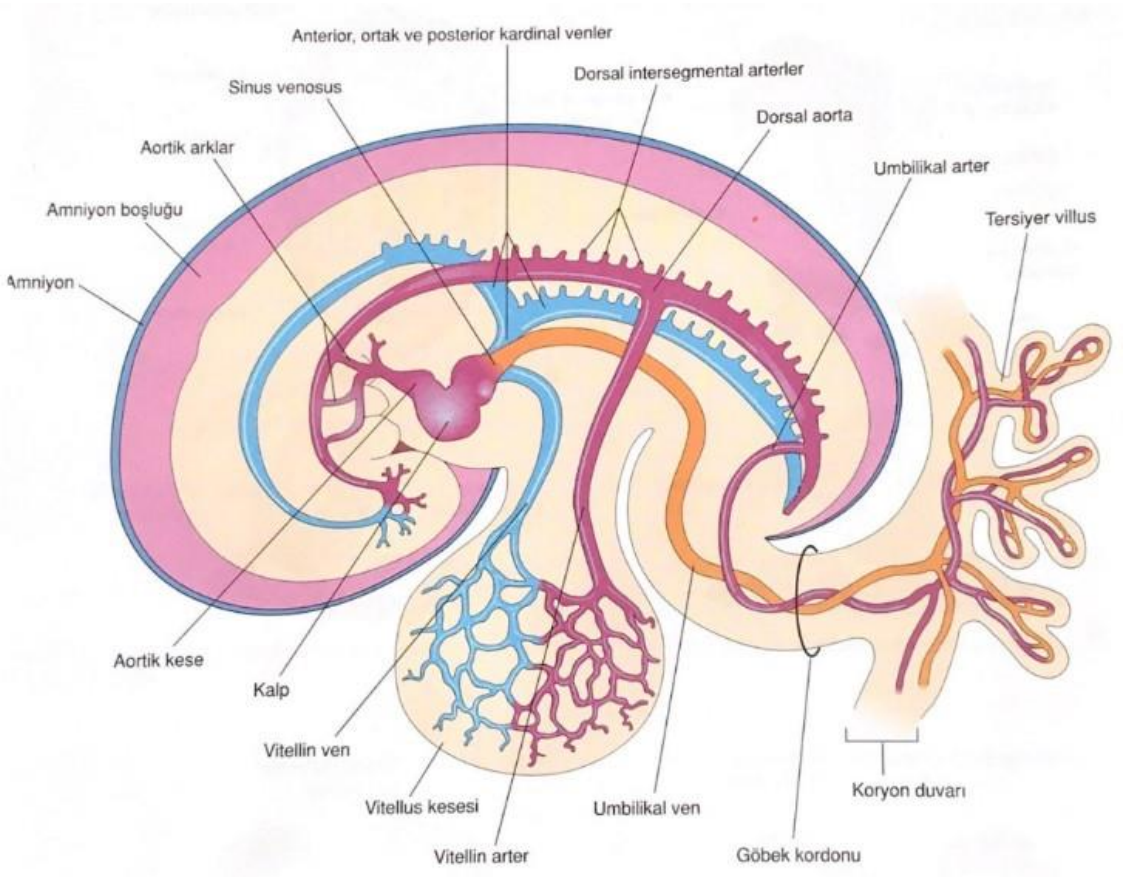
Yapılan çalışmalarda doğumdan sonra chorda umbilicalis'in kesilme zamanı araştırılırken erken klemplemenin neonatal anemi ve demir eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Umbilikal kordun doğumdan 2-3 dk sonra ya da korddaki pulsasyon durduğunda bağlanması dört aylık bebeklerde demir eksikliği prevalansını azaltır ve ferritin seviyelerinde iyileşme ile sonuçlanır (Andersson, Hellström-Westas, Andersson ve Domellöf, 2011; McDonald, Middleton, Dowswell ve Morris, 2013).

1.7.1. Arteria Umbilicalis

Embriyoda; endotelyal kalp tüpleri, dorsal aorta, erken umbilikal ve vitellin damarlar vaskülogenezis ile ortaya çıkar. Daha ileri damar gelişimi ise anjiyogenez süreci ile gerçekleşir (Standring, 2016). Yaklaşık otuz sekiz günlük embriyoda ductus vitellinus ve ductus allantois'te vasküler sistem gelişir. Gestasyonun erken dönemlerinde embriyonun dolaşımından asıl sorumlu olan vitellin damarlar (ductus vitellinus içindeki iki vitellin arter ve

iki vitellin ven) daha sonra görevi ductus allantois'teki damarlara bırakırlar (Persutte ve Hobbins, 1995).

Başlangıçta erken umbilikal arterler primitif dorsal aortanın kaudele doğru beden sapına (body stalk) giren direk devamıdır (Şekil 1.8) ancak bir kaç revizyonun sonunda arteria iliaca interna'dan çıkarlar. Doğumdan sonra umbilikal arterlerin proksimal bölümleri arteria iliaca interna ve arteria vesicalis superior'a dönüşür, oblitere olan distal bölümleri ise ligamentum umbilicalis medialis'i oluşturur (Spurway ve ark., 2012).



Şekil 1.8. Yaklaşık 21 günlük bir embriyoda primordial vasküler sistemin sol yandan görünümü. Moore ve Persaud (2002)'den alınmıştır.

Yaklaşık dördüncü haftada kalpte kan akımının başlamasıyla umbilikal arterler fetusün deoksijenize kanını plasentaya taşır (Moshiri ve ark., 2014). Başlangıcında lümeninin çapı 2-3 mm iken umbilicus'a doğru daralır (Standring, 2016). Arteria umbilicalis'lerde tunica adventitia, internal ve eksternal elastik laminalar ve vaso vasorum yoktur. Ancak umbilikal

damarlar bir çeşit tunica adventitia sayılabilecek çapraz spiral kolajen lif demetleri ile çevrilidir (Fahmy, 2018). Tunica media'ları kalındır ve düz kas liflerinden oluşur. Bu musküler tabaka dışta sirküler içte longitudinal olmak üzere çift katmanlıdır. Tunica intima ise ince ve dalgalı olup, endotel tabakası ve subendotelyal tabakadan oluşur. Arteria umbilicalis'lerin lümeni yıldız şeklindedir (Thomas, Bhatia, Kumar ve Boruah, 2020).

Umbilikal arterler Hyrtl anastomuzu adı verilen küçük anastomozlarla sıklıkla birbirleri ile bağlantılıdır (Jarzembowski, 2014). Hyrtl anastomozları plasentaya girmeden umbilikal arterler arasındaki basıncı dengelemeye yardımcı olur. Ayrıca umbilikal arterden birinin tıkanması durumunda bir güvenlik kapakçığı görevi görür (Gordon, Eytan, Jaffa ve Elad, 2007b).

Doğumdan önce damar duvarındaki konnektif dokuda çoğalma olur. Umbilikal damarlar dokunma, germe, soğuk ve değişen oksijen ve karbondioksit seviyelerine cevap olarak daralır. Umbilikal damarlar muskülerdir ancak abdomenin dışındaki seyirlerinde innervasyonları yoktur. Umbilikal kord kesildikten sonra kan kaybını önlemek için umbilikal arterler kasılır ve genellikle arterlerin distal uçlarında trombüs oluşur ve doğumdan sonra distal kısımları oblitere olur (Standring, 2016).

Chorda umbilicalis'te genellikle iki tane arteria umbilicalis bulunur. Umbilikal arterlerden birinin oblitere olması ya da oluşmaması durumu tek umbilikal arter sendromu olarak adlandırılır ve görülme insidansı yaklaşık %1'dir (Hua ve ark., 2010).

1.7.2. Vena Umbilicalis

Umbilikal venler ekstraembriyonik allantoisi drene eden venüllerin birleşmesi ile oluşur. Başlangıçta sağ ve sol umbilikal ven vardır ve sinus venosus'un sağ ve sol boynuzlarına (horn) açılırlar. Yaklaşık altıncı haftanın sonunda sağ umbilikal ven oblitere olurken sol umbilikal ven devam eder ve karaciğerde gelişmekte olan ductus venosus ile bağlantı kurar (Spurway ve ark., 2012; Moshiri ve ark., 2014; Hegazy, 2016).

Vena umbilicalis oksijenize kanı plasentadan fetuse taşır. Vena umbilicalis ince duvarlıdır. Umbilikal venin, umbilikal arterlere göre lümen çapı daha geniştir ve sirküler

şekillidir. Tunica media ve tunica intima'sı arteria umbilicalis'lere göre daha incedir ve internal elastik laminası vardır (Blanco ve ark., 2011; Thomas ve ark., 2020).

Umbilikal ven yeni doğanda 2-3 cm uzunluğunda 4-5 mm çapındadır. Ligamentum falciforme hepatis'in içinde umbilicus'tan geçer ve porta hepatis'e ulaşır. Burada karaciğere birkaç intrahepatik dal verir ve daha sonra vena porta hepatis'in sol dalına ve ductus venosus'a katılır (Standring, 2016).

Umbilikal kord kesildiğinde vena umbilicalis kasılır fakat kasılma arteria umbilicalis'ler kadar şiddetli değildir. Kord klemplendikten sonra umbilikal vendeki basıncın hızlı düşüşünün sebebi umbilikal halkadaki elastik liflerin damar boyunca herhangi bir geriye akışı durdurmak için yeterli olmasıdır. Doğumdan önce subintimal konnektif dokuda bir çoğalma olur. Doğumdan sonra tunica media'daki kolajen liflerin kontraksiyonu ve artmış subintimal konnektif doku umbilikal venin ligamentum teres hepatis'e dönüşmesine katkıda bulunur. Obliterasyon umbilikal halkadan hepatik uca doğru olur. Obliterasyon sürecinde trombüs oluşumu yoktur. Birçok yetişkinde venin original lümeni ligamentum teres hepatis boyunca devam eder (Spurway ve ark., 2012; Standring, 2016).

1.8. Chorda Umbilicalis'in Fonksiyonu

Chorda umbilicalis'in ana fonksiyonu gelişen fetus ve plasenta arasında kan taşıyan umbilikal damarlara ev sahipliği yapmaktır. Umbilikal ven yoluyla fetuse oksijen ve besin açısından zengin kan taşınır. İki umbilikal arter yoluyla da karbondioksit, üre ve atık ürünler fetusden uzaklaştırılır (Jarzembowski, 2014).

Amniyotik kavitenin genişlemesi ve umbilikal kordun uzamasıyla fetusün hareketi ve büyümesi için geniş bir alan oluşur. Umbilikal kord fetusü plasentaya bağlayarak fetusün amniyotik sıvının içinde yüzmesine izin verir, ekstremitelerini hareket ettirerek kaslarının gelişmesine yardımcı olur. Umbilikal damarların çevresindeki koruyucu Wharton jeli sayesinde kan akımı bozulmadan fetus hareket edip dönebilir (Damasceno ve Lima, 2013; Jarzembowski, 2014).

1.9. Prenatal Dolaşım

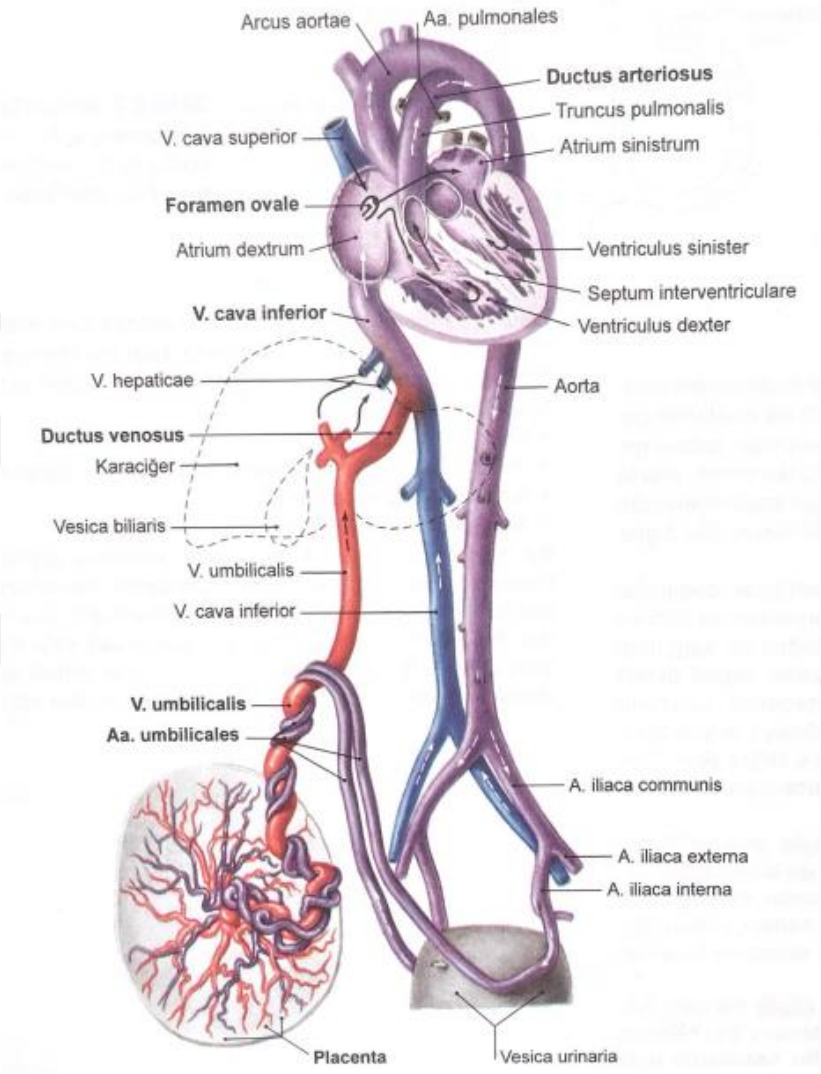
Oksijen ve besin maddelerinden zengin kan taşıyan vena umbilicalis fetusün umbilicus'undan girerek ligamentum falciforme hepatis içinde karaciğere ulaşır. Porta hepatis'e ulaşan vena umbilicalis iki dala ayrılır. Bir dalı vena porta hepatis ile birleşip karaciğerin sağ lobuna gider. Diğer dal ise ductus venosus olarak vena cava inferior'a ulaşır (Arıncı ve Elhan, 2016). Vena porta hepatis, vena hepatica'lar ile vena cava inferior'a açılır. Vena cava inferior'da ductus venosus ve vena hepatica'lar ile plasentadan gelen kanla vücudun alt yarısından gelen venöz kan karışır ve vena cava inferior sağ atrium'a açılır. Baş, boyun ve üst ekstremiteden gelen venöz kan da vena cava superior yolu ile sağ atrium'a taşınır (Waschke ve ark., 2016).

Sağ atrium'a gelen kanın izlediği iki ayrı yol vardır. Sağ atrium oksijen içeriğine göre gelen kanı sağ ventrikül ya da sol atrium'a yönlendirir. İlk yolda; ductus venosus ile gelen iyi oksijenlenmiş kan vena cava inferior'un ortasından akarak foramen ovale'den geçme eğilimindedir. Foramen ovale'den sol atrium'a, oradan da sol ventrikül ve aorta ascendens'e geçerek kalp, baş, boyun ve üst ekstremitede dağılır ve bu dokuları besledikten sonra vena cava superior ile sağ atrium'a geri döner (Kiserud ve Acharya, 2004; Cunningham ve ark., 2016).

İkinci yolda; vena cava inferior ve vena cava superior'un taşıdığı daha az oksijenli kan sağ atrium'dan triküspit kapakla sağ ventrikül'e geçer. Daha sonra sağ ventrikül'den truncus pulmonalis ve ductus arteriosus ile aorta descendens'e geçer. Aorta descendens'e geçen kanın bir bölümü (%35) alt ekstremite ile abdomen ve pelvis'teki organlara dağılır. Büyük bölümü (%65) ise iki umbilikal arter ile fetus'un umbilicus'undan çıkarak plasentaya gönderilir (Kiserud ve Acharya, 2004; Waschke ve ark., 2016) (Şekil 1.9).

Doğumdan sonra akciğerlerin devreye girmesiyle, akciğerlerden sol atrium'a dönen kan miktarı artar. Sol atrium'daki kan basınıcının artmasıyla foramen ovale kapanır ve sağ atrium'a gelen tüm venöz kan sağ ventriküle geçer. Yine doğumdan sonra solunumun başlamasıyla birlikte ductus arteriosus kapanır ve ligamentum arteriosum olarak kalır. Ductus venosus kapanarak ligamentum venosum'u, vena umbilicalis kapanarak ligamentum teres

hepatis'i ve arteria umbilicalis'ler oblitere olarak distal kısımları ligamentum umbilicale mediale'yi oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2016; Waschke ve ark., 2016).



Şekil 1.9. Prenatal dolaşım. Waschke ve ark. (2016)'dan alınmıştır.

1.10. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Ailesi

Embriyogenez için vasküler sistemin oluşumu ön koşuldur ve iki temel süreç içerir: vaskülogenez ve anjiyogenez. Vaskülogenez, endotelyal hücre progenitörlerinin farklılaşması ve primer kapiller pleksusları oluşturmalarıdır. Anjiyogenezis ise daha önce var olan damarlardan yeni kapillerlerin filizlenmesidir. Yetişkinlerde anjiyogenez hamilelik sırasında,

doku büyümesi ve onarımında gereklidir. Kanser dahil olmak üzere birçok major hastalığın patogenezinde temelde yatan anahtar bir süreçtir (Holmes ve Zachary, 2005). Vaskülogenez ve anjiyogenezde önemli rol oynayan vasküler endotelyal büyeme faktörü (VEGF) ailesi yaklaşık 25 yıl önce tanımlanmış, izole edilmiş ve klonlanmıştır. VEGF'nün; esas olarak endotel hücrelerini hedef alırken, başka hücre tiplerinde de çok sayıda etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Apte, Chen ve Ferrara, 2019). VEGF ailesi, VEGF/PDGF (Platelet kaynaklı büyüme faktörü) süper ailesinin bir üyesidir. VEGF protein ailesinin üyeleri VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörü (PIGF)'dür (Yazır, Gonca, Filiz ve Dalçık, 2004). VEGF-B, VEGF-C ve PIGF dahil olmak üzere birçok ilgili gen olmasına rağmen, homeostaz ve hastalık sırasında anjiyogenezin düzenlenmesindeki anahtar rolü nedeniyle en çok ilgi VEGF-A'ya odaklanmıştır (Apte ve ark., 2019). VEGF-A, VEGF ailesinin prototip üyesidir ve başlangıçta vasküler geçirgenliği artırma konusundaki güçlü yeteneği ile keşfedilmiştir (Nagy, Dvorak ve Dvorak, 2007). Vasküler endotelyal büyüme faktörleri, tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır. 3 tip VEGF reseptörü vardır: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-3 (VEGFR-3). VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri ağırlıklı olarak vasküler endotelyal hücrelerde eksprese edilirken, VEGFR-3 özellikle endotelyal lenfatik hücrelerde eksprese edilir (Melincovici ve ark., 2018). VEGF'nün çeşitli hücre ve dokularda fizyolojik vasküler homeostaz için gerekli olması ile birlikte, tümör büyümesi ve metastazı ile diyabetik ve hipertansif retinopatinin moleküler patogenezinde de önemli olduğu gösterilmiştir (Apte ve ark., 2019).

1.10.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A (VEGF-A)

VEGF-A, VEGF olarak da adlandırılır. İlk kez Senger ve ark. (1983) tarafından vasküler permiabilite faktörü (VPF) olarak tanımlanmıştır. Anjiyogenezin en önemli ve güçlü uyarıcısıdır. Hücre proliferasyonuna, apoptoz inhibisyonuna, artmış vasküler permiabiliteye, vazodilatasyona, inflamatuar hücrelerin yara bölgesine toplanmasına neden olur. VEGF-A sadece endotel hücrelerinde değil, oksijen deprivasyonuna cevap olarak tümör hücrelerinde, makrofajlarda, plateletlerde, keratinositlerde, lökositlerde, aktive T hücrelerinde, dendritik hücrelerde, retinadaki Müller hücrelerinde, astrositlerde, osteoblastlarda da gösterilmiştir (Rosen, 2002). Gebelikte endokrin korpus luteumun gelişmesi, yara iyileşmesi, doku onarımı

ve yeni kan damarı oluşumu ile ilgili hastalıklar gibi bazı fizyolojik süreçlerde VEGF-A ekspresyonu artırılarak düzenlenir (Holmes ve Zachary, 2005). Oksijen basıncı VEGF-A gen ekspresyonu için anahtar fizyolojik regülatördür. VEGF-A geni hipoksiye yanıt veren güçlendirici elementler içerir (Shweiki, Itin, Soffer ve Keshet, 1992). VEGF-A proteininin $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$, $VEGF_{189}$ ve $VEGF_{206}$ şeklinde izoformları bulunur. $VEGF_{165}$ dokularda en çok eksprese olan ve vaskülogenezdeki en aktif izoformudur (Takahashi ve Shibuya, 2005). VEGF-A hem VEGFR-1 hem de VEGFR-2 reseptörüne bağlanır (Pajusola ve ark., 1992). VEGF-A'nın embriyonik vasküler gelişimdeki temel rolü, farelerdeki VEGF-A geninin inaktive edildiği bir çalışmada embriyonun 11-12. günler arasında ölmesi ile sonuçlanan ölümcül bir anjiyogenez bozukluğu ile gösterilmiştir (Ferrara ve ark., 1996). VEGF-A kaynaklı anjiyogenez kanser, göz hastalıkları ve romatoid artrit gibi bazı hastalıkların patogenezinde oldukça önemli rol oynar (Carmeliet ve Jain, 2000).

Plasental vaskülogenez ve anjiyogenez, gelişmekte olan fetuse besin ve oksijen iletimi için kritik olan plasental vasküler gelişime aracılık eder. Bu süreçler özellikle VEGF ve anjiyopoietin ailelerindeki mediatörler tarafından düzenlenir. Bu faktörlerin düzensizliği yetersiz plasental vaskülarizasyonla ilişkilidir ki; bu da hemodinamik plasental yetmezliğe, fetuse oksijen ve besinlerin yetersiz taşınmasına ve dolayısıyla olumsuz doğum sonuçlarına yol açar (Weckman, Ngai, Wright, McDonald ve Kain, 2019).

1.10.2. Plasental Büyüme Faktörü (PIGF)

Plasental büyüme faktörü (PIGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesinin bir üyesidir. Vaskülogenez ve anjiyogenezde önemli role sahiptir (Albonici ve ark., 2020). Trofoblast büyümesi ve farklılaşması, trofoblast invazyonu ve blastosist implantasyonunda görev alır (Melincovici ve ark., 2018). Ağırlıklı olarak plasentada eksprese olmasına rağmen kalp, akciğer, tiroid, karaciğer, iskelet kasları ve kemik dokularda da düşük seviyelerde gösterilmiştir (Chau, Hennessy ve Makris, 2017). Farklı moleküler yapı ve biyolojik özelliklere sahip dört izoformu (PIGF1-4) bulunur. Tüm izoformları VEGFR-1 reseptörüne bağlanabilir (Yamazaki ve Morita, 2006). Sağlıklı birinde birçok dokudaki PIGF ekspresyonu oldukça düşüktür. Fakat hipoksi, inflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri ve hormanlar, implantasyon ve plasenta gelişimi gibi çeşitli uyaranlarla PIGF ekspresyonu yukarı yönlü

regüle edilir. Gebelikte PIGF'nün ana kaynağı plasental trofoblastlardır. İmplantasyondan sonra erken gestasyonel dönemde ekspresyonu önemli derecede artar (Albonici ve ark., 2020). Gebelikte PIGF konsantrasyonu ilk trimesterde düşüktür, 11-12. haftadan itibaren artmaya başlar. Seviyesi 30. haftada pik yapar, ardından azalır. PIGF'nin görevi plasental vasküler sistemin gelişip olgunlaşmasını sağlamaktır (Chau ve ark., 2017). Gebelikte PIGF'nin anormal ekspresyonu trofoblast fonksiyonunu ve dolayısıyla plasental vaskülariteyi etkiler (Holme, Roland, Henriksen ve Michelsen, 2016). Plasental büyüme faktörü olmayan mutant farelerde, feto-plasental damarlarda dallanmanın azalması, artmış lakünite ve damar oluşumunun tek tip olmaması gibi anormal plasental vasküler durumlar görülmüştür (Rätsep, Carmeliet, Adams ve Croy, 2014). İmmünohistokimyasal çalışmalar göstermiştirki; şiddetli preeklampsisi olan kadınlarda PIGF seviyeleri orta derece preeklampsisi olan ve normotansif kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Ali, Salih, Elhassan, Mohmmed ve Adam, 2019). Bununla birlikte PIGF-1'in özellikle uterin arterlerde güçlü bir vasodilator olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle gebelikte PIGF-1 blokajı preeklampside görülen vasküler tonusun artmasına ve sonucunda hipertansiyona neden olacaktır (Osol ve ark., 2008).

2. AMAÇ

Plasenta fetusün intrauterin durumunu yansıtan bir aynadır ve eşsiz fetal-maternal iletişim sistemine aracılık eder. Chorda umbilicalis fetusün umbilicus'undan plasentanın fetal yüzüne yani koryonik tabakasına kadar uzanan, termde normalde iki umbilikal arter ve bir umbilikal ven içeren fetus ve plasenta arasındaki tek bağlantıdır (Verma ve ark., 2014; Cunningham ve ark., 2016; Ma'ayeh, 2018).

İmplantasyon ve plasentasyon süresince vasküler büyüme ve gelişme, başarılı bir gebelik için kritiktir. Plasentasyon sırasındaki vasküler yetersizliklerin gebelikle ilgili bir dizi komplikasyona neden olduğu düşünülmektedir. Plasentasyonun düzenlenmesi oldukça karmaşıktır ve birbirleriyle bağlantılı önemli biyolojik süreçler içerir. İmplantasyon ve plasentasyonun başarılı olabilmesi için anjiyogenez gereklidir (Torry, Hinrichs ve Torry, 2004).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A (VEGF-A) ve plasental büyüme faktörü (PIGF), endotelyal hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde uyarıcı etkiye sahip kuvvetli anjiyogenik faktörlerdir. İmplantasyon ve embriyonun gelişimi sırasında vaskülogenez ve anjiyogenezde oldukça önemli rol oynarlar (Sezer ve ark., 2013; Olaya-C ve ark., 2018). Bu bilgiler çerçevesinde çalışmamızda, chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan umbilikal damarlardaki VEGF-A ve PIGF protein düzeyleri ile fetal (doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, cinsiyeti) ve maternal özellikler (yaş, vücut kitle indeksi, klinik durumların varlığı) arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak hedeflenmiştir.

Normal fetal gelişim yeterli plasental kan dolaşımına bağlı olduğundan plasentanın vasküler paterni önemli bir konudur (Veerabhadrappa, 2013). Bu kapsamda çalışmamızda, umbilikal damarların plasentanın koryonik tabakasındaki dallanma paternleri incelenmiştir. Dallanma paterninin bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi ile umbilikal damarlardaki VEGF-A ve PIGF protein düzeyleri ve tunica media kalınlıkları üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

3. YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Grubu

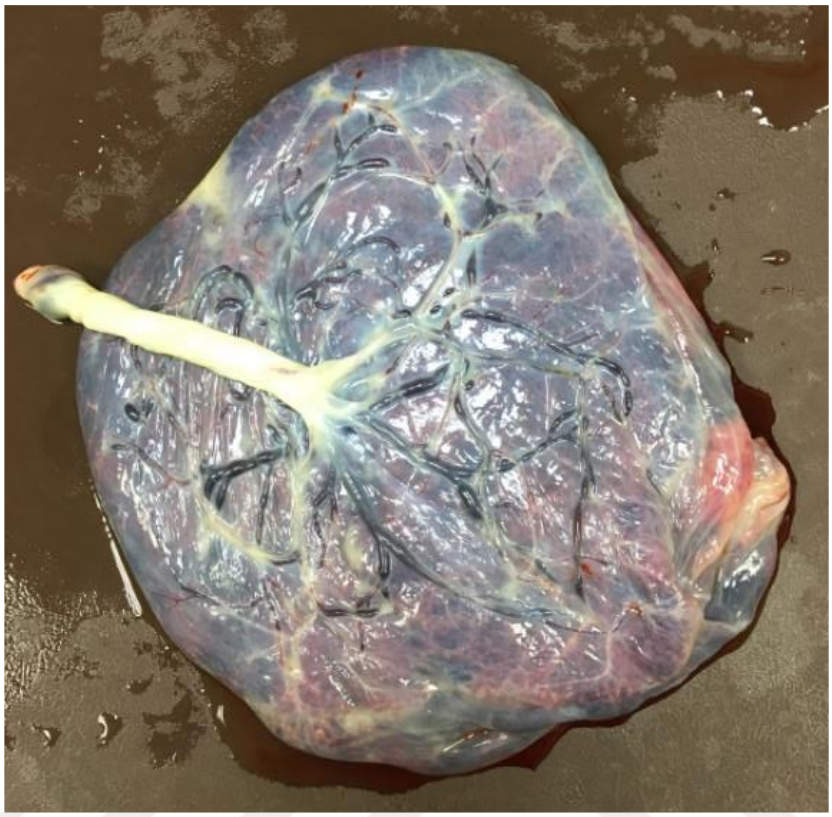
Çalışmamızın etik kurul onayı Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.05.2018 tarihinde 2018/195 sayılı proje numarası ile alınmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm gebelere gerekli bilgilendirme yapılarak, çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır (Ek-2). Çalışmamız, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından 2020/2050 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum Bölümü'nde Prof. Dr. Aydın Çorakçı gözetiminde doğum yapmış gebelerden, chorda umbilicalis insertio'su ile birlikte, alınan 67 plasenta kullanılmıştır. Annenin yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), özgeçmişi, son adet tarihi, gebelik haftası, klinik durumların varlığı ve doğum şekli ile bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi bilgileri kaydedilmiştir. Toplanan plasentalar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda bulunan Anatomi Laboratuvarı'na getirilmiştir.

3.2. Morfolojik Değerlendirme ve Doku Alımı

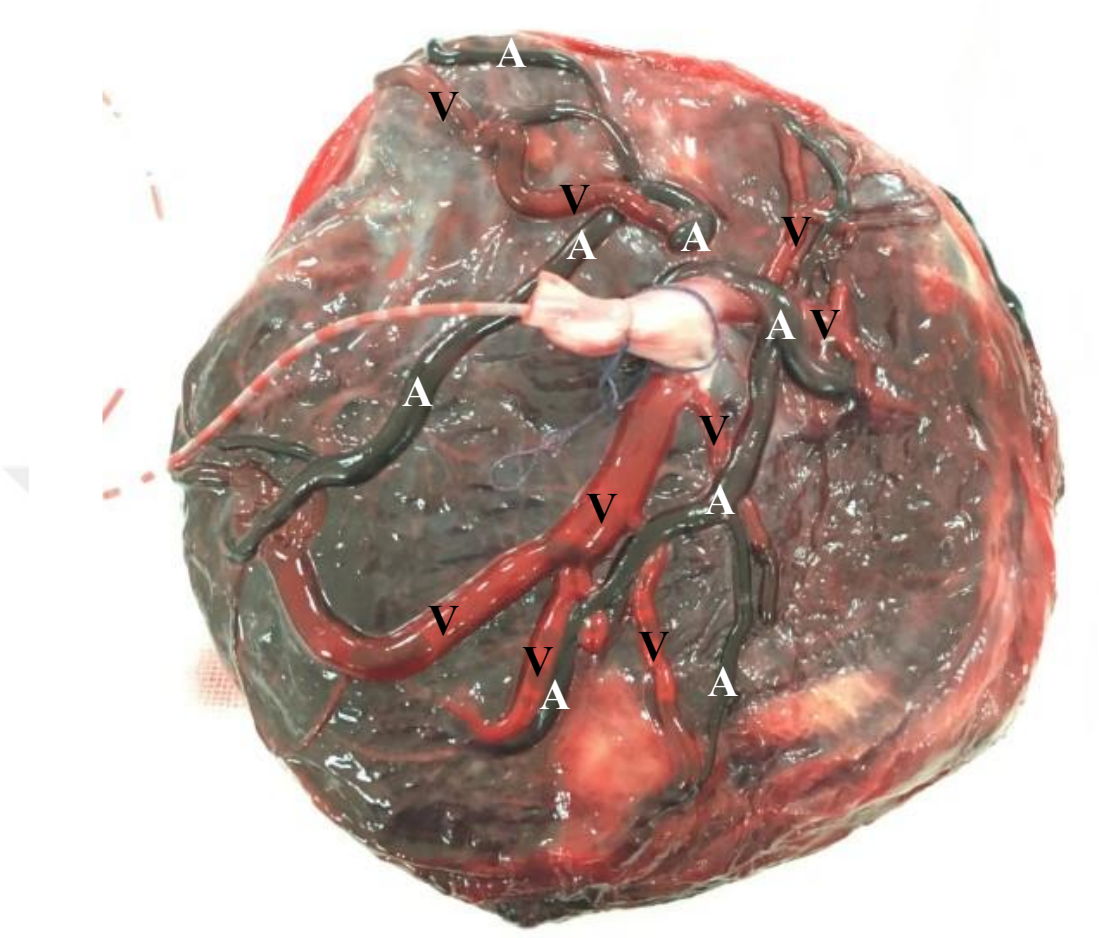
Çalışmamızın morfolojik değerlendirme ve doku alımı aşamaları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda bulunan Anatomi Laboratuvar'ında yapılmıştır. Bu aşamada umbilikal damarların plasental dalları morfolojik olarak değerlendirilmiş ve sonrasında histolojik ve immünohistokimyasal çalışmalar için chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan doku örnekleri alınmıştır.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda bulunan Anatomi Laboratuvar'ına getirilen plasentalar periferden merkeze doğru masaj yapılarak mümkün olduğu kadar kanı uzaklaştırmak için ılık suyla iyice yıkanmıştır (Şekil 3.1.).



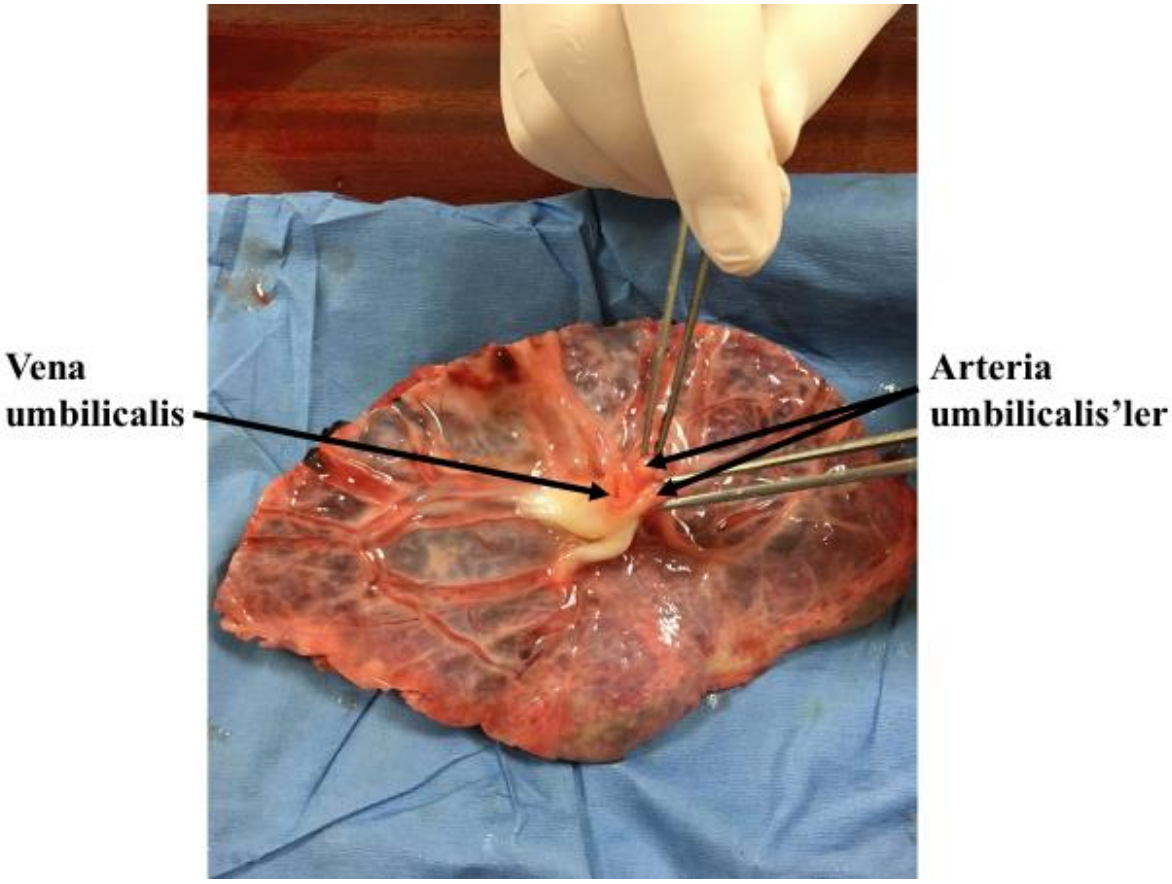
Şekil 3.1. Morfolojik değerlendirme için ılık suyla yıkanarak hazırlanmış plasenta.

Umbilikal kordun uzunluğunun fazlası kesilip, umbilikal damarlardaki kan pıhtıları nazikçe sıkılarak uzaklaştırılmıştır. Chorda umbilicalis içerisinde arteria umbilicalis'ler ve vena umbilicalis tespit edilmiştir. Umbilikal venin çapı umbilikal arterlere göre daha geniş olduğu için kolay ayırt edilmiştir. Daha sonra umbilikal damarlar uygun boyutta bir kataterle dikkatli bir şekilde kanüle edilmiştir. Renkli boya enjeksiyonu sırasında boyanın damardan geri akışını önlemek için umbilikal kordun etrafı iplikle bağlanmıştır. Renkli boya dolu enjektör katetere bağlanarak renkli boya nazikçe ve düşük başınçla damarlara enjekte edilmiştir. Plasental vasküler ağaç ortaya çıkana kadar tüm koryonik damarlar boya ile doldurulmuştur. Renkli boya enjeksiyonundan sonra koryonik damarların dallanma paternine karar verilerek ortaya çıkan plasental vasküler ağaç fotoğraflanmıştır (Şekil 3.2.) (Lopriore ve ark., 2011; Verma ve ark., 2014).



Şekil 3.2. Renkli boya enjeksiyonu ile birlikte ortaya çıkan plasental vasküler ağaç. A: Arteria umbilicalis'lerin koryonik tabakadaki dalları, V: Vena umbilicalis'in koryonik tabakadaki dalları.

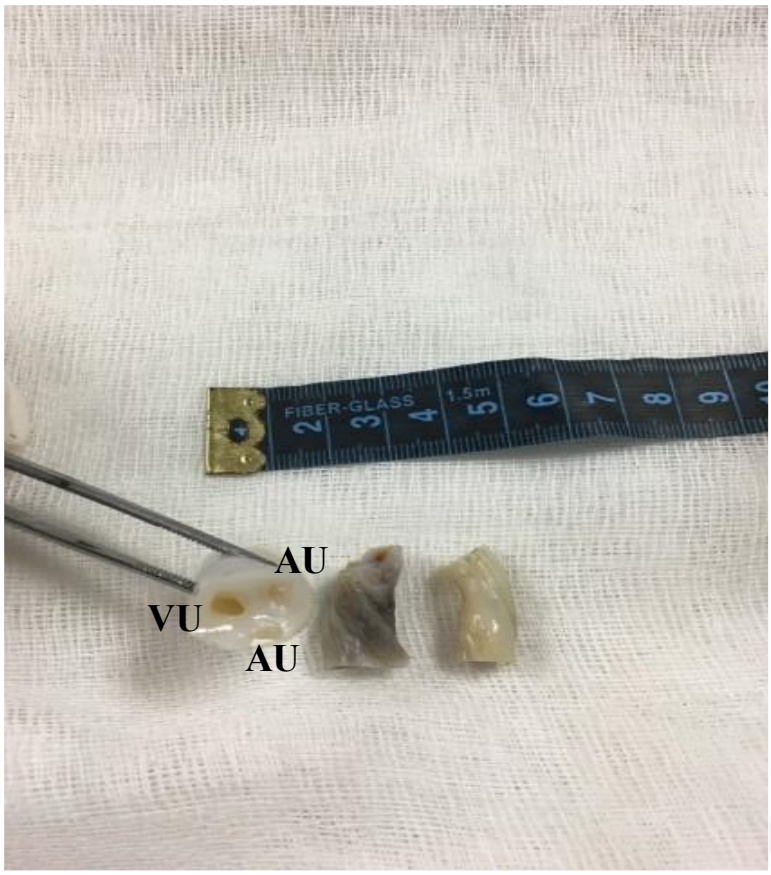
Fotoğraflama işleminden sonra plasentalar tekrar suyla yıkanarak renkli boyalar dokudan uzaklaştırılmıştır. Arteria umbilicalis'ler ve vena umbilicalis plasental dallarına ayrılmadan hemen önce chorda umbilicalis'in plasentaya insertio yaptığı yerden doku örnekleri alınmıştır (Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5). Elde edilen doku örnekleri, histolojik ve immünohistokimyasal analizler için tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.3. Chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundaki arteria umbilicalis'ler ve vena umbilicalis.



Şekil 3.4. Hematoksilen-Eozin boyaması ve immünohistokimyasal boyama için chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan örnekler.



Şekil 3.5. Chorda umbilicalis içerisindeki iki adet arteria umbilicalis (AU) ve bir adet vena umbilicalis (VU).

3.3. Histolojik Yöntemler

Histolojik çalışmalar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan doku örnekleri %10' luk nötral tamponlanmış formaldehit solüsyonu içerisine alınmıştır ve 48 saat boyunca immersiyon yöntemiyle fiksasyonu sağlanmıştır. Daha sonra dokular akan çeşme suyunda yıkanarak fiksatifin dokudan uzaklaştırılması sağlanmıştır. Dehidrasyon işlemi için dokular kademeli olarak artan etil alkol serilerinden (sırasıyla %70, %90, %96, %100) (Merck) geçirilmiştir. Toluen (Merck) (30 dk) ile şeffaflandırma işleminin ardından dokular 58°C'lik etüvde 30 dk boyunca 1:1 oranında hazırlanmış toluen-parafin karışımında bekletilmiştir. Ardından saf parafin içerisinde 2 saat kadar tutulan dokular, oda sıcaklığında parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan mikrotom (Leica SM 2000R) ile 4 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Alınan kesitlerde, umbilikal arter ve umbilikal ven morfoloji

ve histomorfometrisini değerlendirmek üzere Hematoksilen-Eozin boyaması yapılırken; immünohistokimyasal inceleme için VEGF-A ve PIGF ekspresyonlarına bakılmıştır. Boyanan tüm kesitler Leica DM 1000 model ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

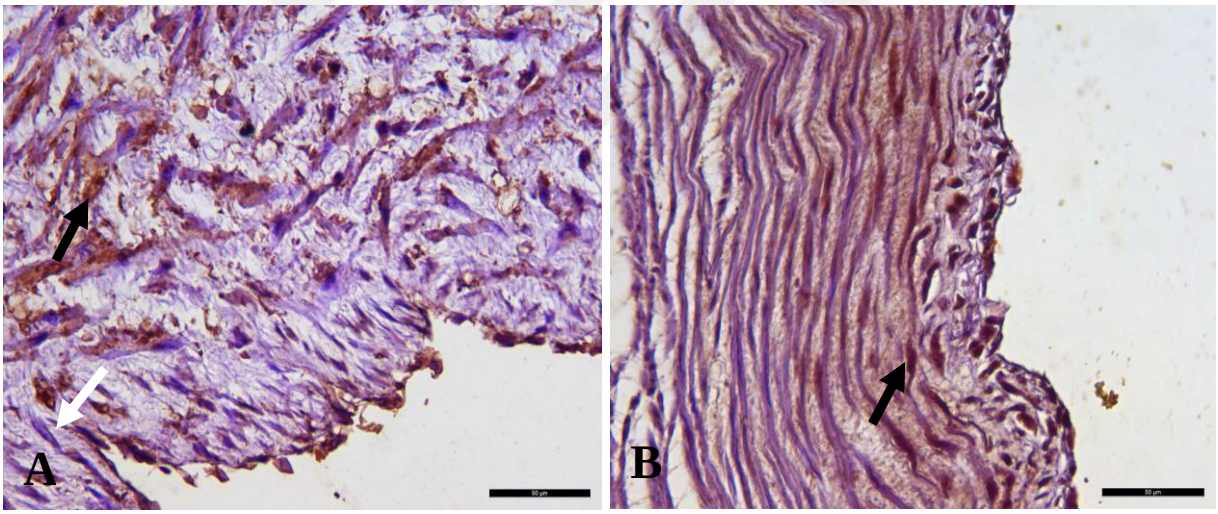
3.3.1. Hematoksilen-Eozin Boyaması

56°C'lik etüvde deparafinize edilen kesitler toluen içerisine alınarak parafinden iyice arındırılmıştır. Ardından, kademeli olarak azalan etil alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70) geçirilen kesitler distile suya kadar indirgenerek rehidrasyon işlemi sağlanmıştır. Mayer hematoksilen ile 5 dakika boyanmanın ardından 2 kez distile su ile yıkanan kesitler 10-15 saniye bluing reagent ile inkübe edilmiştir. 2 kez distile sudan geçirilen örnekler absolut etanole daldırılmıştır. Daha sonra 2-3 dakika Eosin Y (modifiye alkolik) solüsyonunda inkübe edilen kesitler absolut alkolde yıkanarak dehidre edilmiştir. Son olarak toluende yaklaşık 30 dakika bekletilen dokular Entellan (Merck) aracılığıyla lamel ile kapatılmıştır. Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis'e ait tunica media tabakalarının ölçümü her bir örnekte, 5 farklı alanda Leica LasX programı kullanılarak yapılmış ve bu ölçümlerin ortalama değeri tunica media kalınlığı olarak alınmıştır (Kaya, Nergiz ve Turgut, 2019).

3.3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Parafin bloklardan polilizinli lamlar üzerine alınan 4 µm'lik kesitlerin 1 gece 56 °C'lik etüvde tutularak parafini giderilmiş ve toluende 3'er kez 5 dakika bekletilerek parafinden iyice arındırılmıştır. Ardından, sırasıyla 2x5 dakika 100º alkolde, 1x5 dakika 96º alkolde, 1x5 dakika 90º alkolde, 1x5 dakika 70º alkolde ve son olarak 2x5 dakika distile su içinde bekletilmiştir. Fosfat tamponlu serum fizyolojik (PBS)-Tx solüsyonu içerisinde 5 dakika bekletilen kesitler antigen retrieval işlemi için sitrik asit solüsyonuna alınarak mikrodalgada 10 dakika kaynatılmış ve soğuması için 20 dakika bekletilmiştir. Hidrofobik bir havuz oluşturmak amacıyla Pap-pen ile çevrelenen kesitlere endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için H_2O_2 solüsyonu (ab236466, Abcam) damlatılarak 10 dakika bekletilmiştir. Ardından PBS'de yıkanan kesitlere özgül olmayan antikor bağlanmalarını bloklamak üzere protein blok solüsyonu (ab236466, Abcam) 10 dakika süre ile uygulanmıştır. Tekrar PBS ile yıkanan kesitlere ayrı ayrı VEGF-A (ab1316, Abcam) ve PIGF (ab196666, Abcam) primer

antikorları damlatılmış ve +4°C'de 1 gece/overnight bekletilmiştir. PBS ile yıkanan doku kesitleri biyotinli goat antipolyvalent solüsyonu (ab236466, Abcam) ile 10 dakika inkübe edildikten sonra tekrar PBS ile yıkanmış ve streptavidin peroksidaz solüsyonu (ab236466, Abcam) kesitler üzerine eklenmiştir. 10 dakikalık inkübasyonun ardından PBS'ten geçirilen kesitlerde VEGF-A ve PIGF ekspresyonunun olduğu bölgeler diaminobenzidin (DAB) adı verilen kromojen ile kahverengi renkte gözlemlenmiştir (Şekil 3.6). Mayer hematoksilen (ab128990, Abcam) ile zıt boyama yapılan dokular dehidrasyon işleminin ardından (artan alkol serilerinden geçirilerek) toluen içerisine alınmış ve Entellan ile lamel yardımıyla kapatılmıştır. Her kesitteki umbilikal arter ve umbilikal vende 10'ar alanda VEGF-A ve PIGF ekspresyonu boyanmanın yoğunluğuna göre semikantitatif olarak skorlanmıştır. Buna göre; 0: boyanma yok; 1: hafif boyanma; 2: orta şiddette boyanma; 3: şiddetli boyanma şeklinde skorlama sistemi kullanılmıştır (Ali ve ark., 2019).



Şekil 3.6. Arteria umbilicalis örneklerinde VEGF-A (A) ve PIGF (B) immünreaktivitesini gösteren fotomikrograflar (400X) (Siyah oklar pozitif hücreleri; beyaz oklar ise negatif hücreleri ifade etmektedir).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bütün veriler ortalama±standart sapma ve sayı (%)'yi içeren tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde gruplar arası karşılaştırma için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorize veriler gruplar arasında Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon için normal dağılıma uyan verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Doğum Bölümü'nde doğum yapmış gebelerden, chorda umbilicalis insertio'su ile birlikte alınan 67 plasenta kullanılmıştır. Anne ve bebeğe ait özellikler ve bilgiler alınarak kaydedilmiştir. Chorda umbilicalis'in plasenta insertio'undan alınan umbilikal damarların doku örneklerinin morfometrik özellikleri için Hematoksilen-Eozin boyaması, PIGF ve VEGF-A proteinlerinin gösterilmesi için immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Anne ve bebeğe ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir.

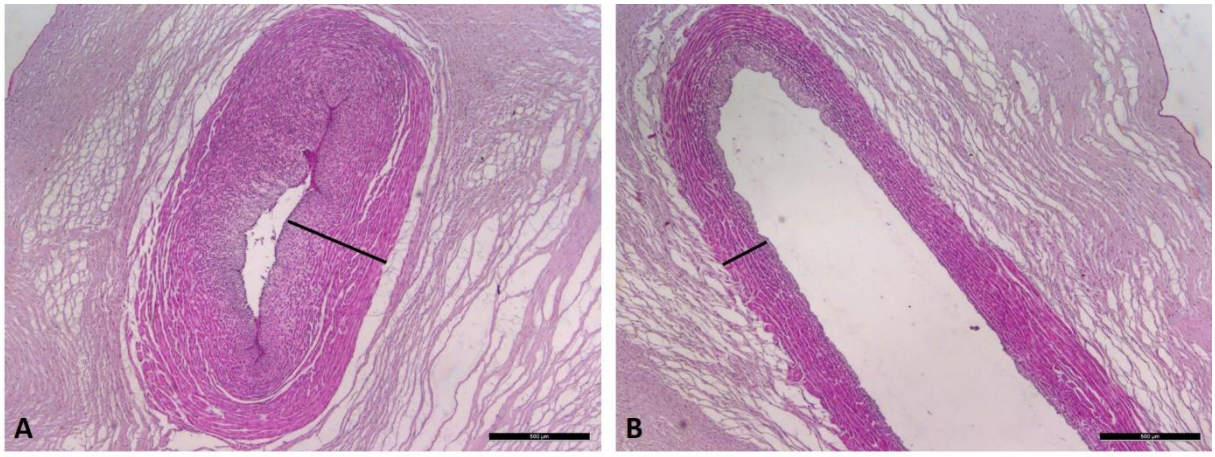
Tablo 4.1. Anne ve bebeğe ait demografik özellikler

Demografik Özellikler		n (%), (N=67)
Maternal Yaş (yıl)	18-34	42 (%62,7)
	35≤	25 (%37,3)
Maternal VKİ (kg/m^2)	18,5-24,9	13 (%19,4)
	25-29,9	19 (%28,3)
	30 ve üzeri	35 (%52,3)
Parite	0	12 (%17,9)
	1	28 (%41,8)
	2	10 (%15)
	3 ve üzeri	17 (%25,3)
Gestasyonel Yaş (hafta)	37>	19 (%28,3)
	37-40	46 (%68,7)
	40<	2 (%3)
Doğum Şekli	C/S	58 (%86,5)
	NSD	9 (%13,5)
Bebeğin Cinsiyeti	Kız	22 (%32,8)
	Erkek	45 (%67,2)

Arteria ve vena umbilicalis'lerin tunica media tabakaları karşılaştırıldığında arteria umbilicalis'in tunica media tabakasının daha kalın olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.2) (Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis'e ait tunica media tabakası kalınlık ölçümleri ortalamaları ve p değeri

	Arteria Umbilicalis	Vena Umbilicalis	p değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
Tunica media (µm)	552,779±130,460	247,983±88,836	**<0,001**



Şekil 4.1. Umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıkları. A. Arteria umbilicalis; B. Vena umbilicalis. (H&E, 40X).

Arteria ve vena umbilicalis PIGF ve VEGF-A protein ekspresyonları arasında fark olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri

Protein boyanma yoğunluğu*		Arteria Umbilicalis (n=51)	Vena Umbilicalis (n=51)	p değeri
PIGF	0	20 (%39,2)	17 (%33,3)	0,406
	1	29 (%56,8)	34 (%66,7)	
	2	2 (%4)	0	
	3	0	0	
VEGF-A	0	1 (%2)	1 (%2)	0,188
	1	21 (%41,2)	24 (%47)	
	2	26 (%51)	26 (%51)	
	3	3 (%5,8)	0	

*: Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü anneler arasında PlGF protein yoğunlukları hem arteria umbilicalis hem de vena umbilicalis'te karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.4, Tablo 4.5). Ayrıca anne yaşı ile PIGF protein yoğunlukları arasında bir korelasyon olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.4. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda arteria umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

PIGF	35 yaş altı (n=29)	35 yaş ve üstü (n=22)	p değeri
0	12 (%41,4)	8 (%36,4)	0,931
1	15 (%51,7)	14 (%63,6)	
2	2 (%6,9)	0	
3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.5. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda vena umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

PIGF	35 yaş altı (n=29)	35 yaş ve üstü (n=22)	p değeri
0	15 (%51,7)	2 (%9,1)	0,079
1	14 (%48,3)	20 (%90,9)	
2	0	0	
3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

VEGF-A protein yoğunlukları; 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü anneler arasında hem arteria umbilicalis hem de vena umbilicalis'te karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.6, Tablo 4.7). Anne yaşı ile VEGF-A protein yoğunlukları arasında bir korelasyon olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.6. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda arteria umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

VEGF-A	35 yaş altı (n=27)	35 yaş ve üstü (n=24)	p değeri
0	1 (%3,7)	0	0,992
1	11 (%40,7)	10 (%41,7)	
2	14 (%51,9)	12 (%50)	
3	1 (%3,7)	2 (%8,3)	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.7. 35 yaş altı ile 35 yaş ve üstü kadınlarda vena umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

VEGF-A	35 yaş altı (n=27)	35 yaş ve üstü (n=24)	p değeri
0	1 (%3,7)	0	0,080
1	14 (%51,9)	10 (%41,7)	
2	12 (%44,4)	14 (%58,3)	
3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Annelerin vücut kitle indeksleri (VKİ), boy uzunluklarının metre cinsinden karesinin vücut ağırlıklarına bölünmesiyle hesaplanmış (kg/m^2) ve üç gruba ayrılmıştır. Vücut kitle indeksleri 18,5-24,9 arası olanlar normal, 25-29,9 arası olanlar kilolu, 30 ve üzeri olanlar ise obez kabul edilmiştir (Morais, Ide, Morgan ve Surita, 2017). Bu sınıflamaya göre; VKİ grupları arasındaki PIGF ekspresyonları hem umbilikal arterde hem de umbilikal vende karşılaştırılmıştır. Vena umbilicalis'te gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkarken ($p<0,05$), arteria umbilicalis'te gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.8, Tablo 4.9).

Tablo 4.8. VKİ gruplarında arteria umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

PIGF	18,5-24,9 (n=7)	25-29,9 (n=11)	30 ve üzeri (n=33)	p değeri
0	1 (%14,3)	4 (%36,4)	15 (%45,5)	0,090
1	5 (%71,4)	7 (%63,6)	17 (%51,5)	
2	1 (%14,3)	0	1 (%3)	
3	0	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.9. VKİ gruplarında vena umbilicalis'e ait PIGF protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

PIGF	18,5-24,9 (n=7)	25-29,9 (n=11)	30 ve üzeri (n=33)	p değeri
0	1 (%14,3)	5 (%45,5)	11 (%33,3)	**0,030*** **0,019****
1	6 (%85,7)	6 (%54,5)	22 (%66,7)	
2	0	0	0	
3	0	0	0	

*: 18,5-24,9 grubu ile 25-29,9 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

**: 18,5-24,9 grubu ile 30 ve üzeri grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

VKİ grupları arasındaki VEGF-A ekspresyonları hem arteria umbilicalis'te hem de vena umbilicalis'te karşılaştırılmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10, Tablo 4.11). Vücut kitle indeksi ile VEGF-A protein düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. VKİ gruplarında arteria umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

VEGF-A	18,5-24,9 (n=6)	25-29,9 (n=11)	30 ve üzeri (n=34)	p değeri
0	0	0	1 (%2,9)	0,492
1	1 (%16,7)	5 (%45,5)	15 (%44,1)	
2	5 (%83,3)	6 (%54,5)	15 (%44,1)	
3	0	0	3 (%8,9)	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.11. VKİ gruplarında vena umbilicalis'e ait VEGF-A protein boyanma yoğunluğu ve p değeri

VEGF-A	18,5-24,9 (n=6)	25-29,9 (n=11)	30 ve üzeri (n=34)	p değeri
0	0	0	1 (%2,9)	0,779
1	3 (%50)	7 (%63,6)	14 (%41,2)	
2	3 (%50)	4 (%36,4)	19 (%55,9)	
3	0	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Gestasyonel hipertansiyon (GHT) tanısı almış anneler ile normotansif annelerin (kontrol grubu) PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları hem arteria umbilicalis hem de vena umbilicalis için karşılaştırılmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.12, Tablo 4.13).

Tablo 4.12. GHT grubu ile kontrol grubunda arteria umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri

Protein		GHT (n=9)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
PIGF	0	4 (%44,4)	3 (%30)	0,356
	1	5 (%55,6)	6 (%60)	
	2	0	1 (%10)	
	3	0	0	
VEGF-A	0	1 (%11,1)	0	0,905
	1	3 (%33,3)	3 (%30)	
	2	4 (%44,5)	7 (%70)	
	3	1 (%11,1)	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.13. GHT grubu ile kontrol grubunda vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri

Protein		GHT (n=9)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
PIGF	0	3 (%33,3)	5 (%50)	0,702
	1	6 (%66,7)	5 (%50)	
	2	0	0	
	3	0	0	
VEGF-A	0	1 (%11,1)	0	0,720
	1	3 (%33,3)	6 (%60)	
	2	5 (%55,6)	4 (%40)	
	3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı almış anneler ile kontrol grubundaki annelerin PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları hem arteria umbilicalis hem de vena umbilicalis için karşılaştırılmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.14, Tablo 4.15).

Tablo 4.14. GDM grubu ile kontrol grubunda arteria umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri

Protein		GDM (n=10)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
PIGF	0	4 (%40)	3 (%30)	0,315
	1	6 (%60)	6 (%60)	
	2	0	1 (%10)	
	3	0	0	
VEGF-A	0	1 (%10)	0	0,529
	1	4 (%40)	3 (%30)	
	2	5 (%50)	7 (%70)	
	3	0	0	

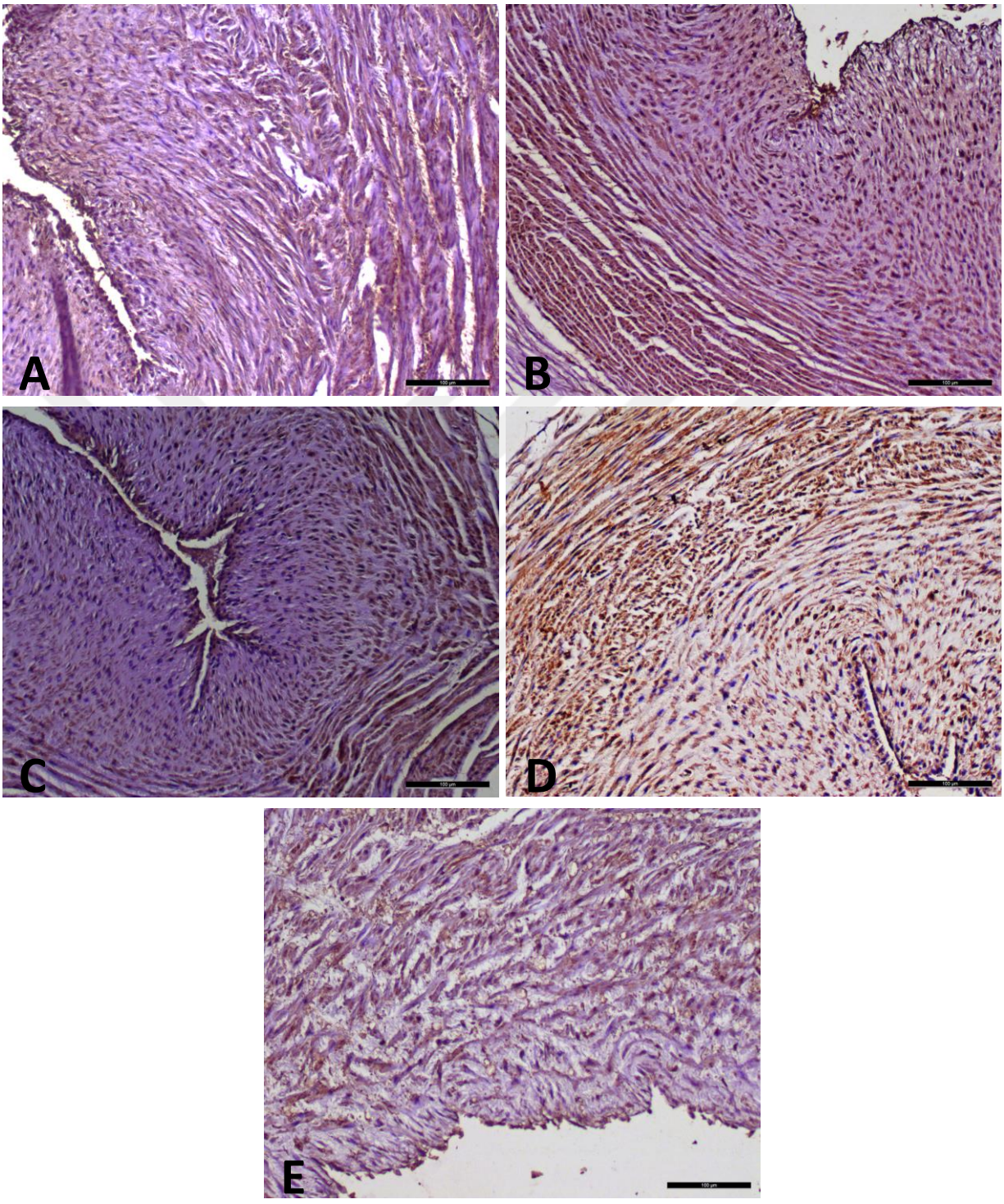
Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.15. GDM grubu ile kontrol grubunda vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A proteinlerinin boyanma yoğunluğu ve p değerleri

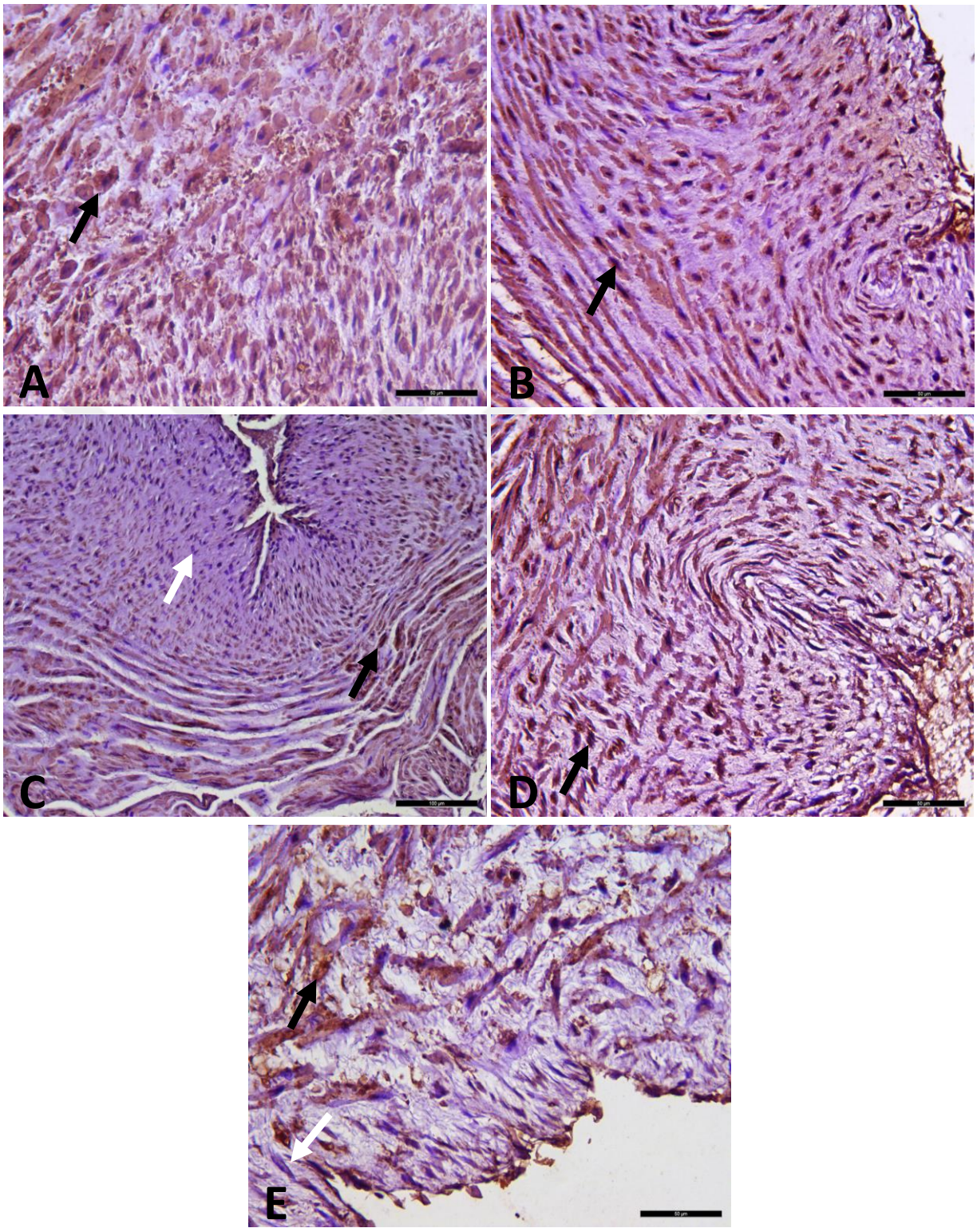
Protein		GDM (n=10)	Kontrol grubu (n=10)	p değeri
PIGF	0	2 (%20)	5 (%50)	0,095
	1	8 (%80)	5 (%50)	
	2	0	0	
	3	0	0	
VEGF-A	0	1 (%10)	0	1,000
	1	3 (%30)	6 (%60)	
	2	6 (%60)	4 (%40)	
	3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

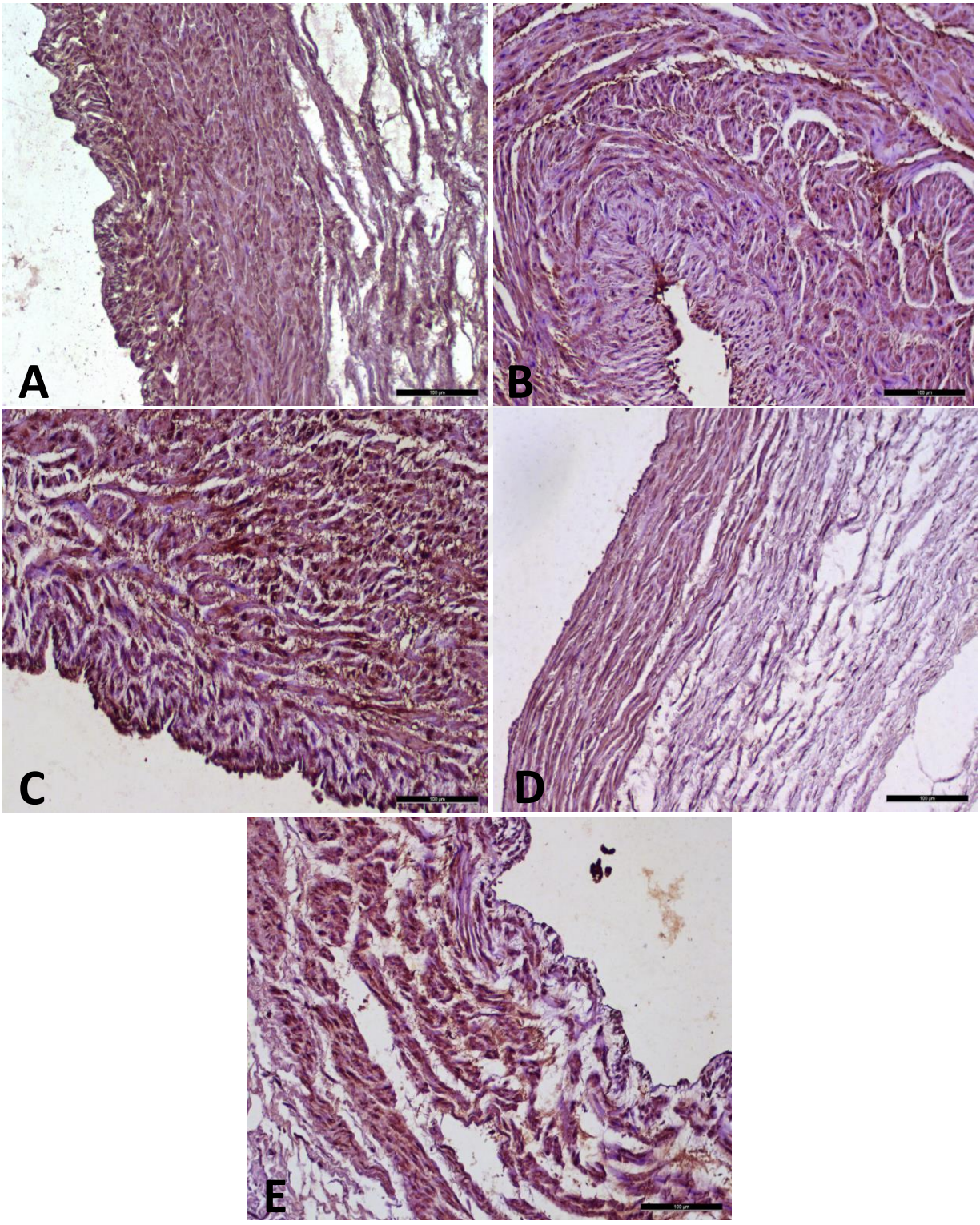
35 yaş ve üzeri grupta, VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri olan grupta, GHT'lu grupta, GDM'lu grupta ve sağlıklı (kontrol) grupta yer alan annelere ait umbilikal damarların (hem arteria umbilicalis hem de vena umbilicalis) VEGF-A ve PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograflar Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6., Şekil 4.7, Şekil 4,8 ve Şekil 4.9'da verilmiştir.



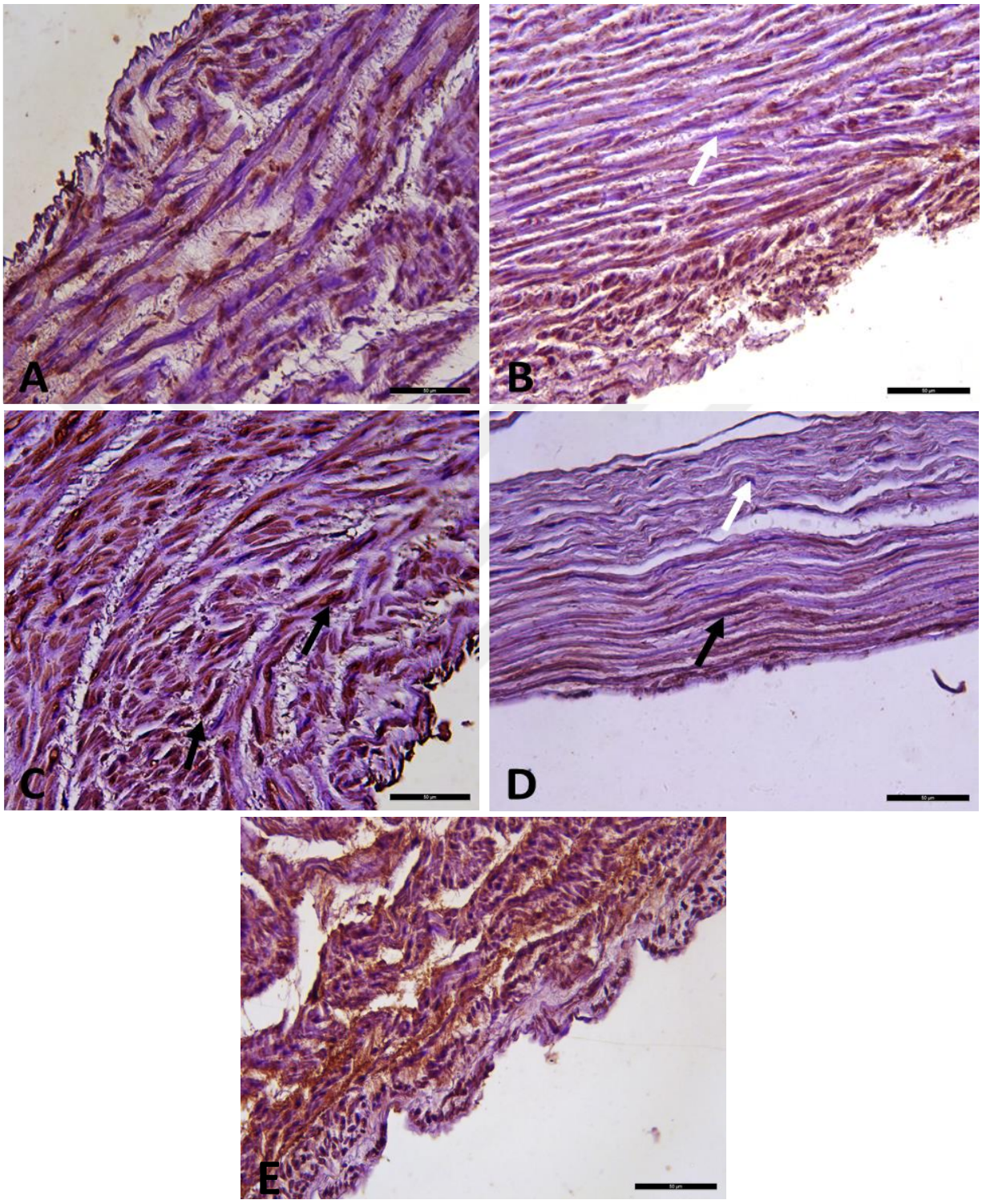
Şekil 4.2. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X).



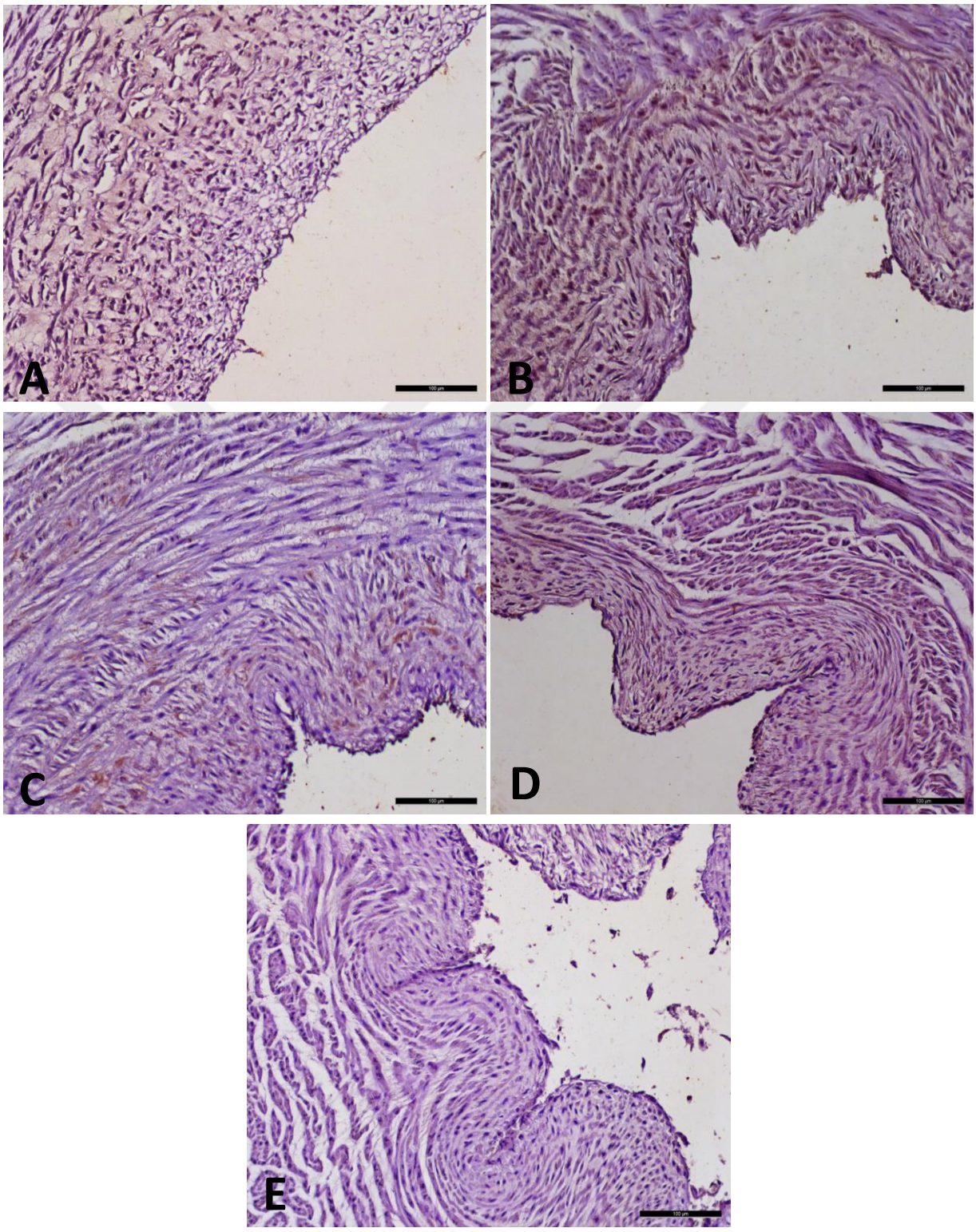
Şekil 4.3. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (A, B, D, E 400X; C 200X) (Siyah oklar VEGF-A pozitif hücreleri; beyaz oklar ise VEGF-A negatif hücreleri ifade etmektedir).



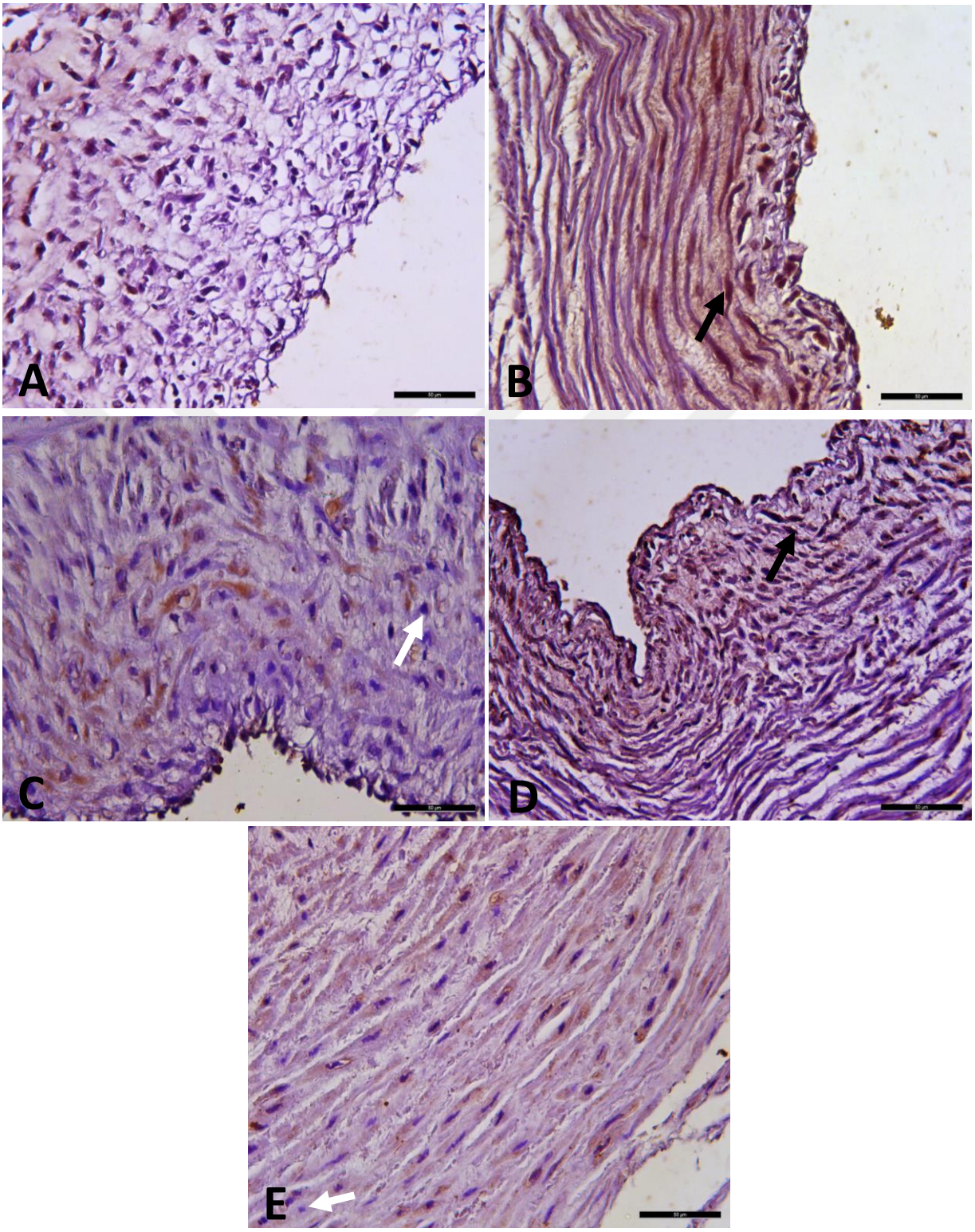
Şekil 4.4. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X).



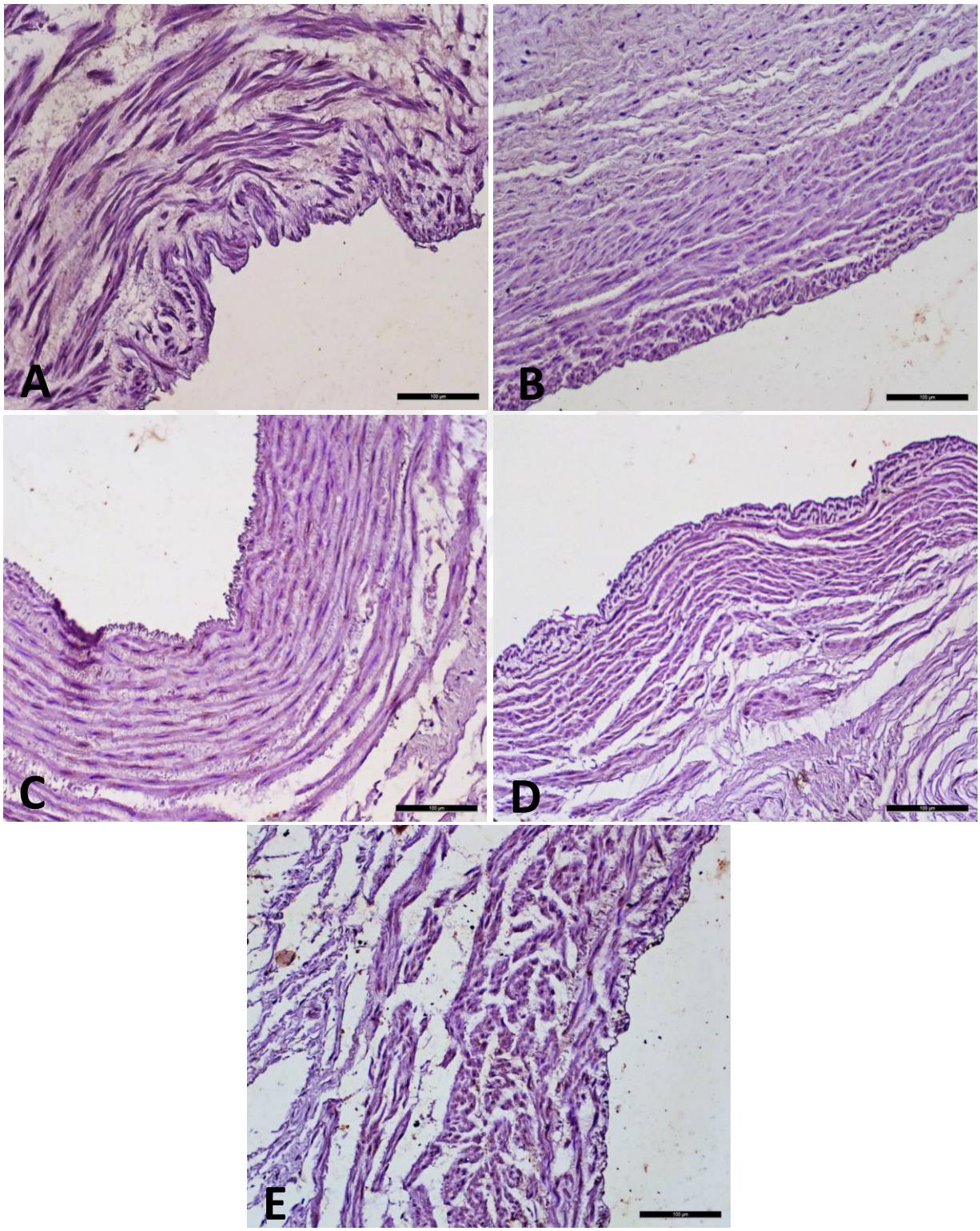
Şekil 4.5. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde VEGF-A immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (400X) (Siyah oklar VEGF-A pozitif hücreleri; beyaz oklar ise VEGF-A negatif hücreleri ifade etmektedir).



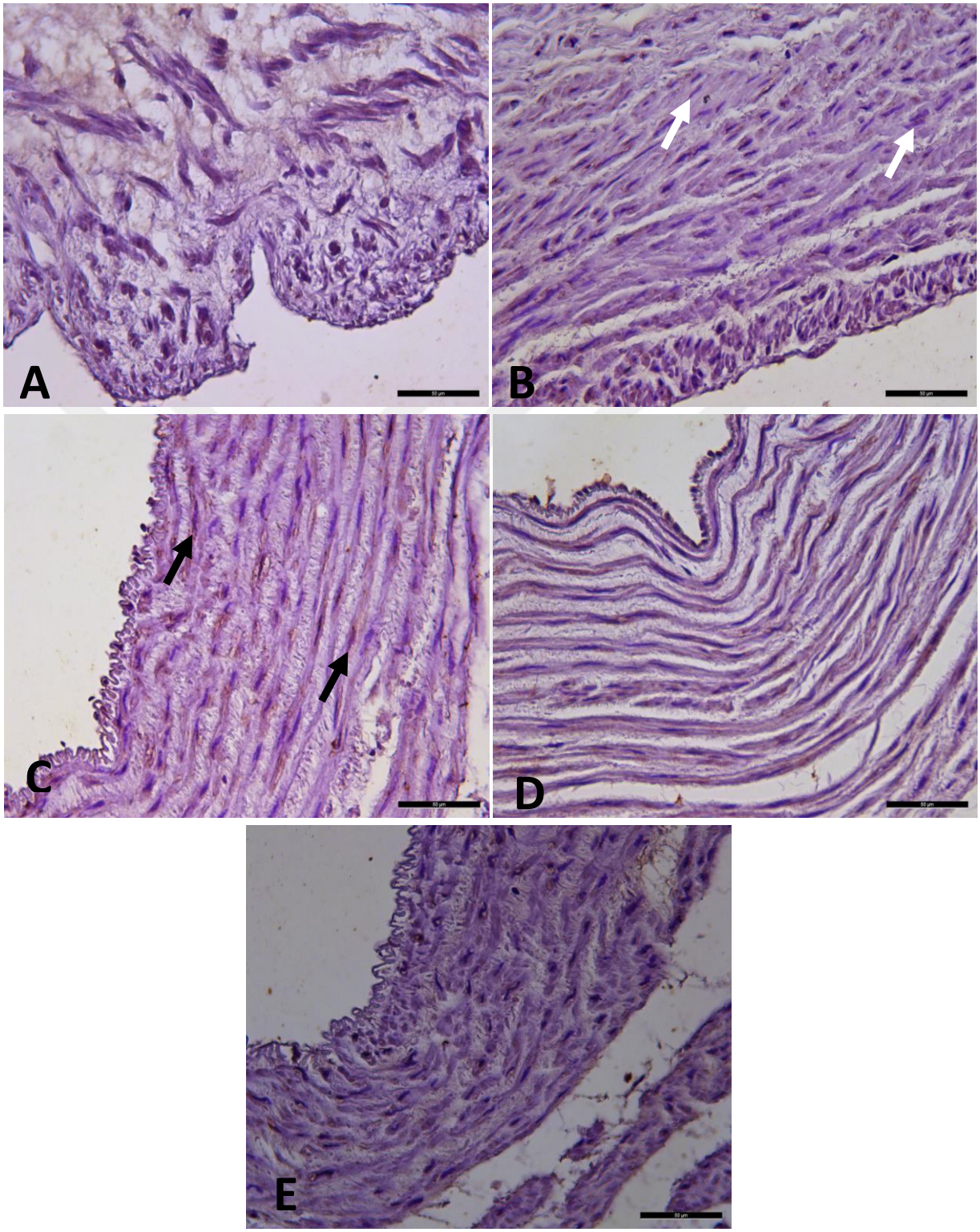
Şekil 4.6. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X).



Şekil 4.7. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (400X) (Siyah oklar PIGF pozitif hücreleri; beyaz oklar ise PIGF negatif hücreleri ifade etmektedir).



Şekil 4.8. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (200X).



Şekil 4.9. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (400X) (Siyah oklar PIGF pozitif hücreleri; beyaz oklar ise PIGF negatif hücreleri ifade etmektedir).

Kız ve erkek bebekler arasındaki PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları hem umbilikal arter hem de umbilikal ven için karşılaştırıldığında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Bebeğe ait özelliklerden olan doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi değerleri ile PIGF ve VEGF-A protein ekspresyonları arasında korelasyon olup olmadığı bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.16).

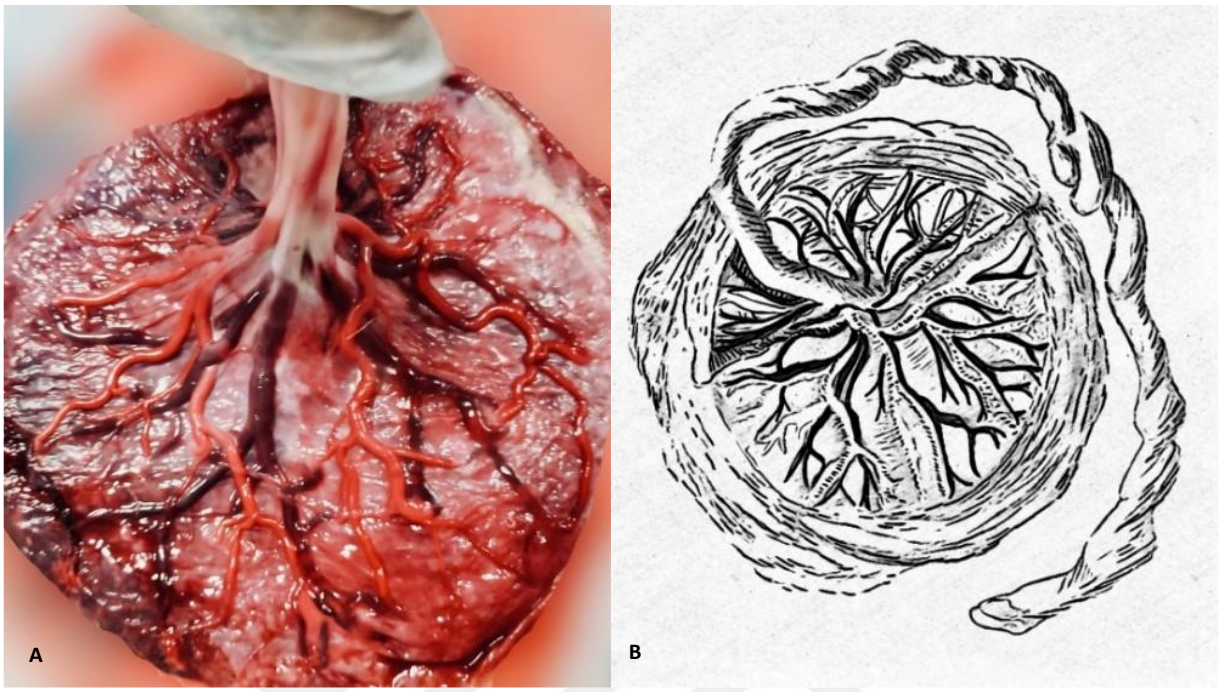
Tablo 4.16. Bebeğe ait özellikler ile PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları arasındaki korelasyonu gösteren p değerleri

Bebeğe ait özellikler	Arteria umbilicalis		Vena umbilicalis	
	PIGF protein yoğunluğu	VEGF-A protein yoğunluğu	PIGF protein yoğunluğu	VEGF-A protein yoğunluğu
Doğum ağırlığı	0,910	0,423	0,085	0,247
Doğum boyu	0,791	0,224	0,663	0,922
Baş çevresi	0,914	0,080	0,984	0,344

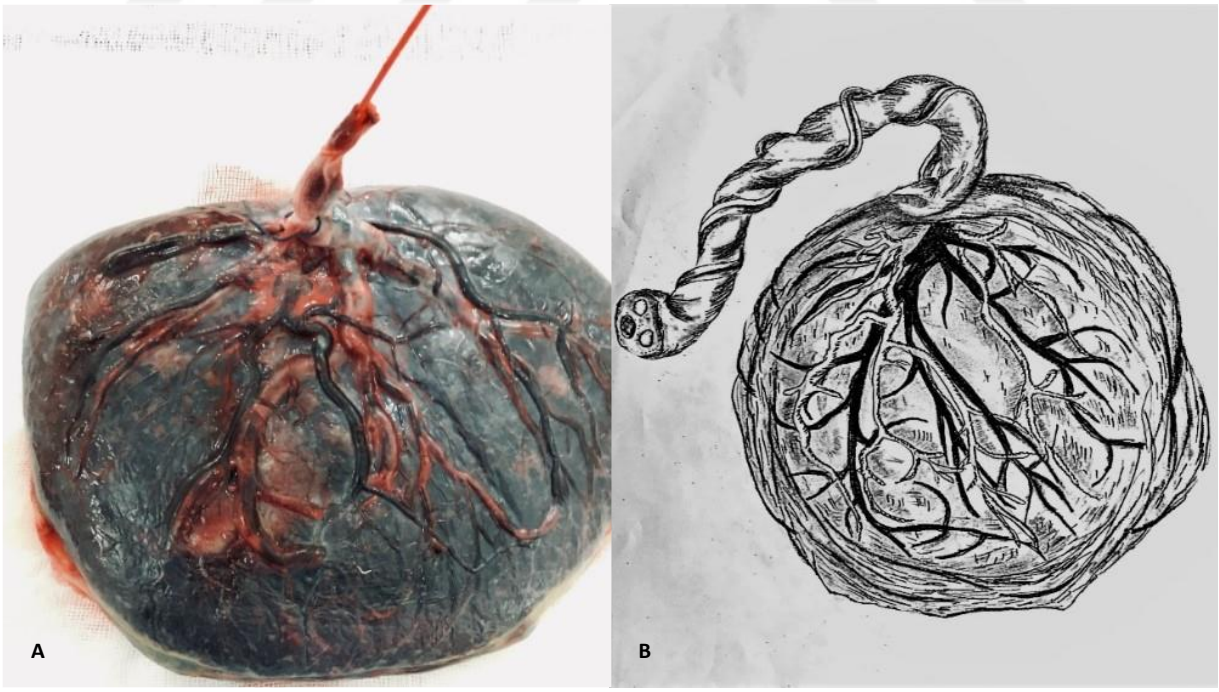
Chorda umbilicalis plasentaya insertio yaptıktan sonra içerisindeki iki adet arteria umbilicalis ve tek vena umbilicalis plasentanın koryonik tabakasında pek çok dal verir ve bu dallara koryonik damarlar adı verilir. Yani koryonik tabakadaki damarlar umbilikal damarların dallarıdır. Umbilikal damarların koryonik tabakadaki dallanma paterni dispers (dikotom) ya da majistral (monopodial) dallanma şeklindedir. Çalışmamızda umbilikal damarların plasentanın koryonik tabakasındaki dallanma paterni incelendiğinde 67 plasentadan 43 (%64,2) tanesinin dispers, 24 (%35,8) tanesinin majistral dallanma paterni gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 4.17) (Şekil 4.10, Şekil 4.11).

Tablo 4.17. Plasental vasküler dallanma paterni dağılımı

Dispers dallanma paterni n (%)	Majistral dallanma paterni n (%)
43 (%64,2)	24 (%35,8)



Şekil 4.10. Dispers (dikotom) dallanma paterni gösteren plasenta örneği (A); temsili çizimi (B)



Şekil 4.11. Majistral (monopodial) dallanma paterni gösteren plasenta örneği (A); temsili çizimi (B)

Dikotom dallanma paterni gösteren grupta vena umbilicalis PIGF protein yoğunluğu, monopodial dallanma paterni gösteren grubun vena umbilicalis PIGF protein yoğunluğundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.18). Arteria umbilicalis PIGF yoğunluklarında ise fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. Dallanma paternine göre vena umbilicalis'e ait PIGF protein yoğunlukları ve p değeri

PIGF	Dikotom (n=31)	Monopodial (n=20)	p değeri
0	7 (%22,6)	10 (%50)	**0,029**
1	24 (%77,4)	10 (%50)	
2	0	0	
3	0	0	

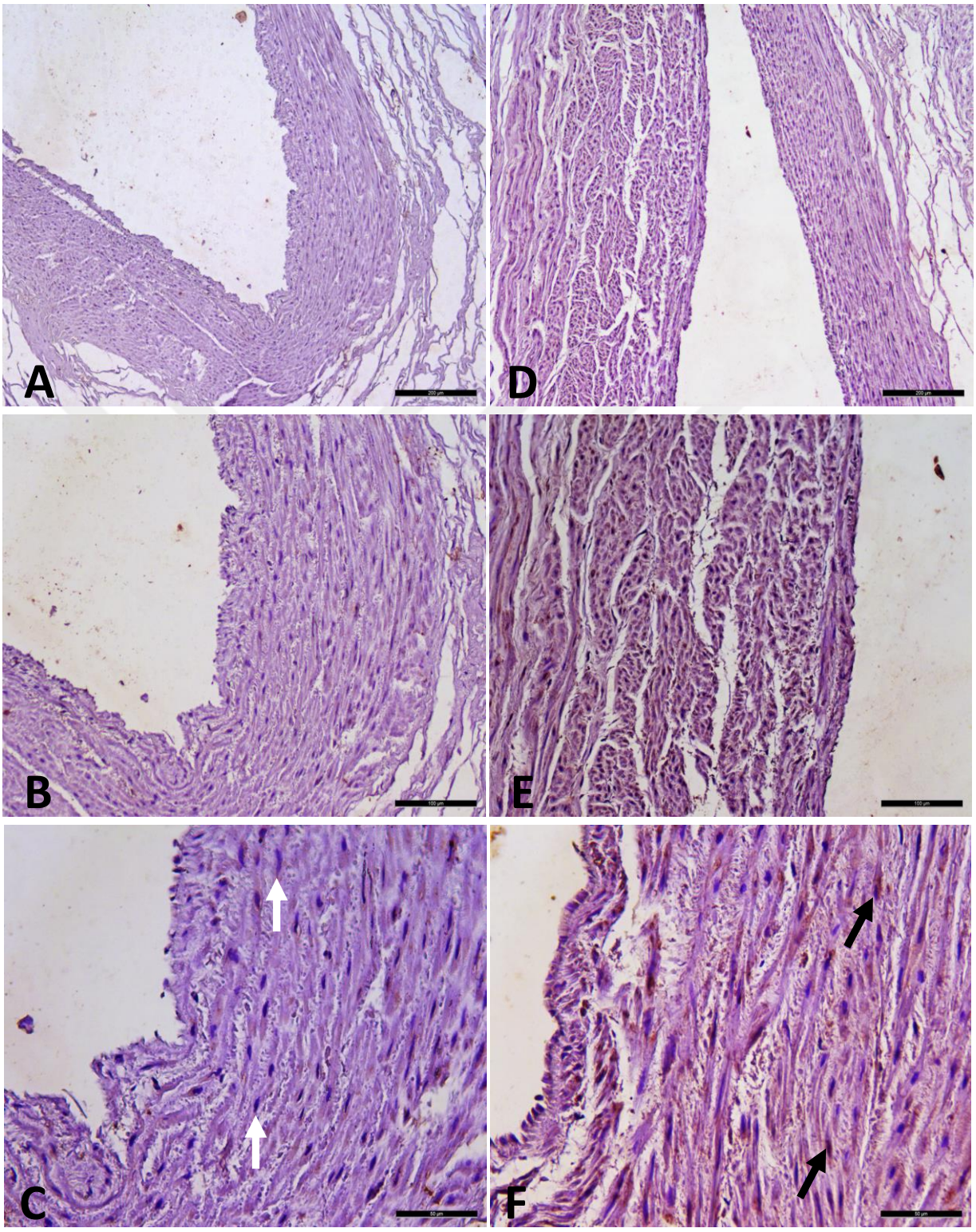
Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.19. Dallanma paternine göre arteria umbilicalis'e ait PIGF protein yoğunlukları ve p değeri

PIGF	Dikotom (n=31)	Monopodial (n=20)	p değeri
0	10 (%32,3)	10 (%50)	0,226
1	20 (%64,5)	9 (%45)	
2	1 (%3,2)	1 (%5)	
3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Majistral ve dispers dallanma paterni gösteren gruplara ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograflar Şekil 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.12. Majistral dallanma paterni (A, B, C) ve dispers dallanma paterni (D, E, F) gösteren gruplara ait vena umbilicalis örneklerinde PIGF immünreaktivitesini gösteren fotomikrograf (A, D 100X; B, E 200X; C, F 400X) (Siyah oklar PIGF pozitif hücreleri; beyaz oklar ise PIGF negatif hücreleri ifade etmektedir).

Dikotom ve monopodial dallanma paterni gösteren gruplar arasında hem arteria umbilicalis hem de vena umbilicalis'te VEGF-A protein yoğunlukları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.20, Tablo 4.21).

Tablo 4.20. Dallanma paternine göre arteria umbilicalis'e ait VEGF-A protein yoğunlukları ve p değeri

VEGF-A	Dikotom (n=32)	Monopodial (n=19)	p değeri
0	0	1 (%5,3)	0,639
1	13 (%40,6)	8 (%42,1)	
2	18 (%56,3)	8 (%42,1)	
3	1 (%3,1)	2 (%10,5)	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Tablo 4.21. Dallanma paternine göre vena umbilicalis'e ait VEGF-A protein yoğunlukları ve p değeri

VEGF-A	Dikotom (n=32)	Monopodial (n=19)	p değeri
0	0	1 (%5,3)	0,061
1	12 (%37,5)	12 (%63,1)	
2	20 (%62,5)	6 (%31,6)	
3	0	0	

Boyanma yoğunluğu; 0=boyanma yok, 1=hafif boyanma, 2=orta şiddette boyanma, 3=şiddetli boyanma.

Dikotom ve monopodial dallanma paterni gösteren gruplar arasında bebeklerin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Dallanma paternine göre bebeğe ait ölçümlerin ortalama değerleri ve istatistikleri

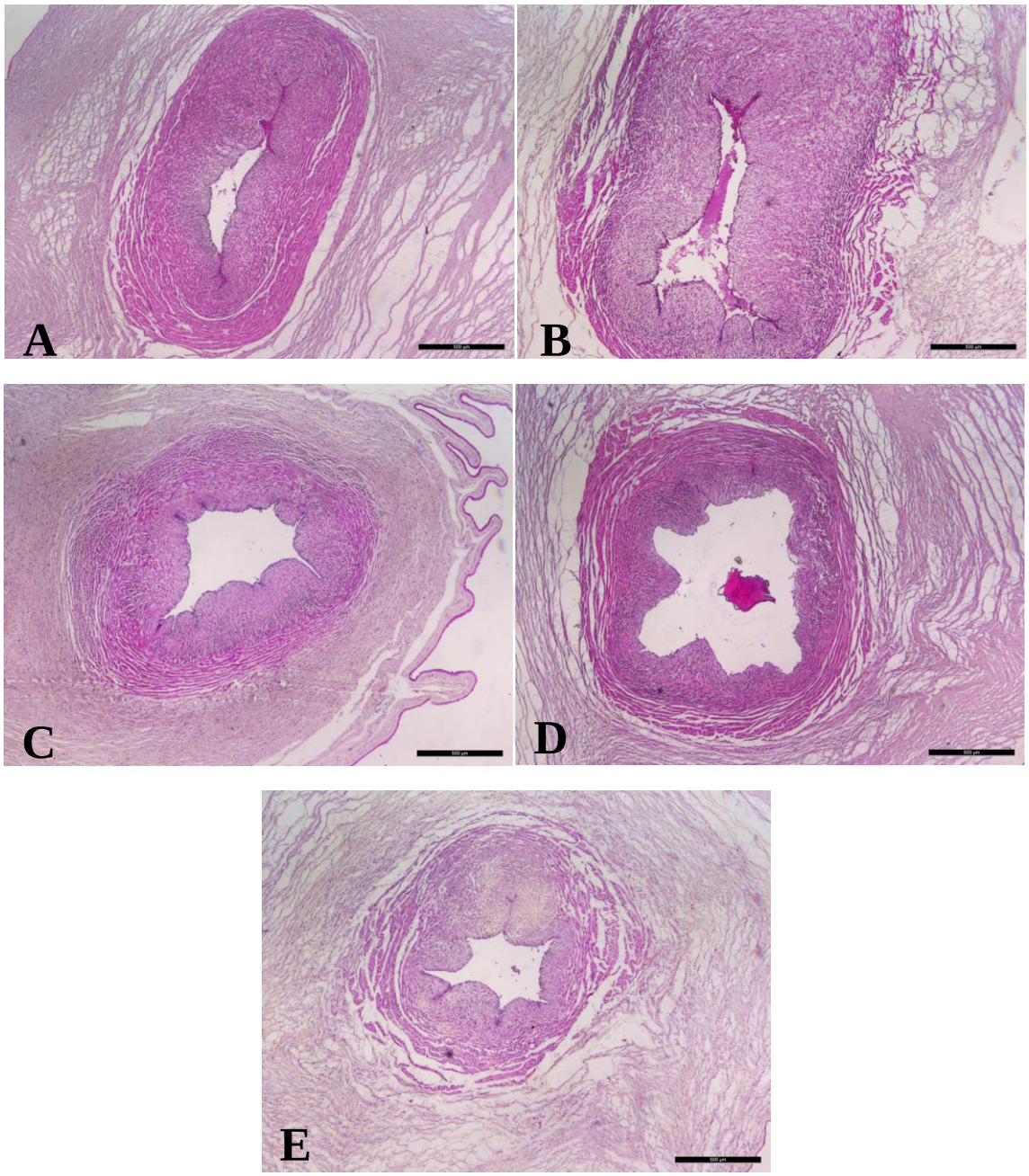
Bebeğe ait özellikler	Dikotom (n=43)	Monopodial (n=24)	p değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
Doğum ağırlığı (gr)	3035,37±402,49	3085,83±430,26	0,633
Doğum boyu (cm)	49,60±2,53	49,17±1,61	0,251
Baş çevresi (cm)	34,78±1,62	34,56±1,22	0,765

Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis'e ait tunica media tabakası kalınlık ölçümleri ile annenin yaşı, vücut kitle indeksi, bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında bir korelasyon olup olmadığı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ayrıca GHT'lu ve GDM'lu annelerin arteria ve vena umbilicalis tunica media tabakası kalınlık ölçümleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bununla birlikte 35 yaş ve üstü gruptaki, VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri olan obez gruptaki, GHT'lu ve GDM'lu gebelerin tunica media tabakası kalınlık ölçümü ortalamalarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.23).

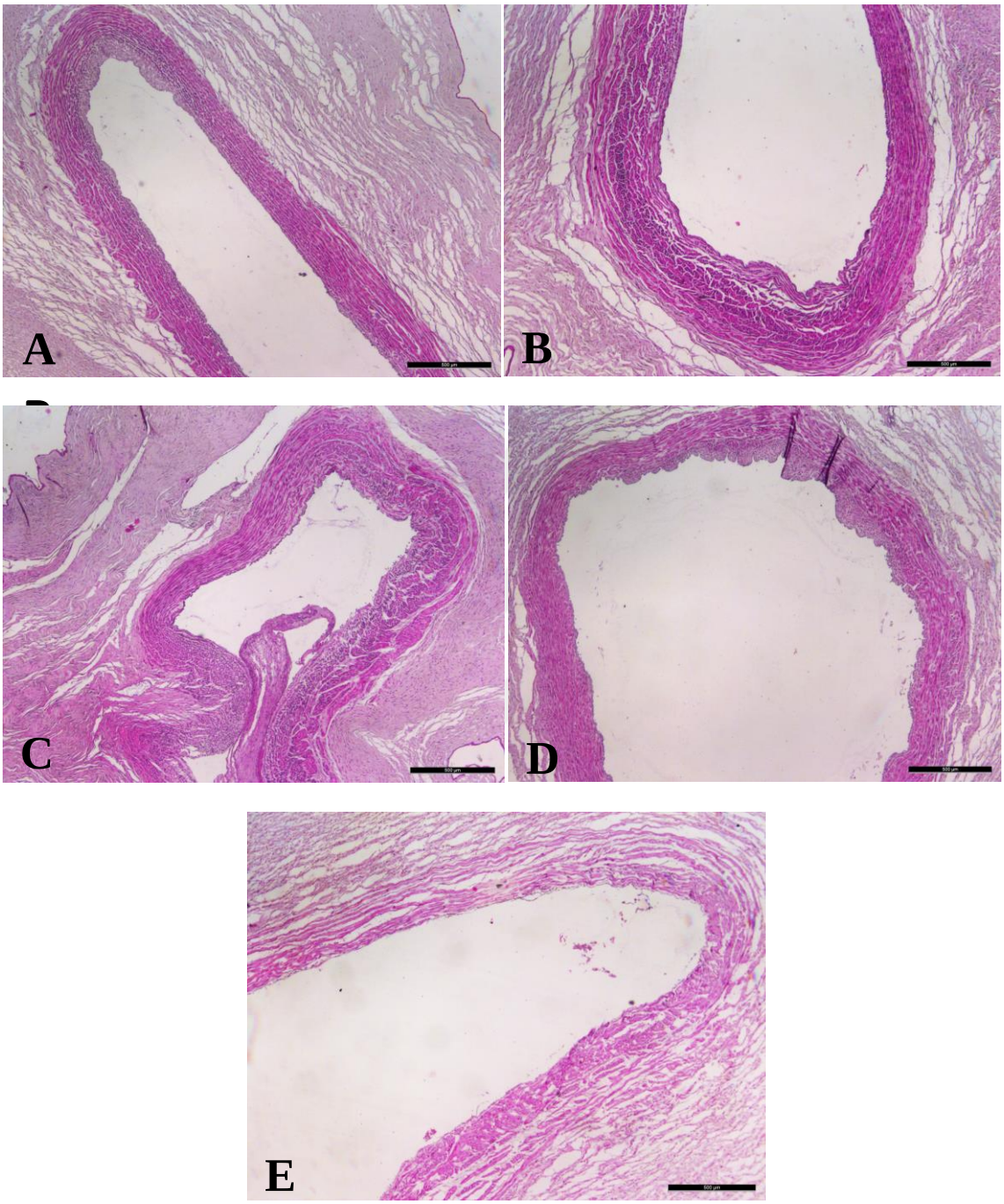
Tablo 4.23. GHT, GDM ve kontrol gruplarında arteria ambilicalis ve vena umbilicalis'e ait tunica media tabakası kalınlık ölçümü ortalama değerleri

Maternal özellik	Tunica media tabakası kalınlığı (µm)	
	Arteria umbilicalis Ort±SS	Vena umbilicalis Ort±SS
GHT	549,621±170,392	243,576±79,648
GDM	566,482±89,007	277,239±72,102
VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri	573,337±140,827	253,263±86,759
35 yaş ve üzeri	554,338±118,228	246,679±99,294
Kontrol grubu	483,278±119,788	236,430±76,635

35 yaş ve üzeri grupta, VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri olan grupta, GHT'lu grupta, GDM'lu grupta ve sağlıklı (kontrol) grupta yer alan annelere ait arteria ve vena umbilicalis yapılarını gösteren fotomikrograflar Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de verilmiştir.



Şekil 4.13. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait arteria umbilicalis yapılarını gösteren fotomikrograf (H&E, 40X).



Şekil 4.14. Kontrol (A); VKİ 30 kg/m^2 ve üzeri (B); GDM (C); 35 yaş ve üstü (D) ve GHT (E) gruplarına ait vena umbilicalis yapılarını gösteren fotomikrograf (H&E, 40X).

5. TARTIŞMA

Chorda umbilicalis ve plasenta, maternal ve fetal sistem arasında solunum gazlarının, besin maddelerinin, metabolik atıkların ve biyolojik olarak aktif maddelerin değiş tokuş edildiği önemli organlardır. Gebelikteki umbilikal ve plasental dolaşım bozuklukları fetal intrauterin mortaliteyi ve postpartum sağ kalımı etkiler (Chrusciel, Ziecik ve Andronowska, 2011). Plasenta ve umbilikal kord gebeliği etkileyen klinik durumların ve/veya fetuse ait hastalıkların etkisinin değerlendirilmesine izin verir (Almasry, Elfayomy ve Hashem, 2016).

Anjiyogenez, önceden var olan damarlardan yeni kan damarlarının oluşma sürecidir. Hamilelik boyunca anjiyogenez ve vasküler yeniden şekillenme plasentanın yapılanması ve işleyişinde kritik öneme sahiptir (Faupel-Badger ve ark., 2011). Anjiyogenik moleküllerden olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi hem plasentasyondan fetal ve plasental gelişime uzanan süreçlerde hem de bu süreçlerden biri bozulduğunda veya anormal olduğunda majör rol oynar (Chehroudi, Kim, Wright ve Collier, 2019). Bu moleküller plasental vasküler değişiklikler ve plasental büyüme ile ilişkilendirilmiştir. Tüm aile VEGF-A, PIGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E üyeleri ile bunların reseptörleri (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) ve koreseptörlerinden (nöropilin-1 ve nöropilin-2) oluşur (Olaya-C, Michael, Fabian, Silva ve Bernal, 2019). Bu proteinlerin bir kısmı özellikle VEGF-A ve PIGF vaskülogenez, anjiyogenez ve plasental gelişimin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Ayrıca hem VEGF-A hem de PIGF endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve aktivasyonunu uyarır ve böylece vasküler permiabilitenin indüksiyonuna ve yeni oluşan kan kapillerlerinin bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur (Papapostolou ve ark., 2013). VEGF moleküllerinin ekspresyonu ile ilgili anormallikler gestasyonel diyabet, hipertansiyon, intrauterin gelişim geriliği, preeklampsi, erken doğum ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilidir (Chehroudi ve ark., 2019).

Gebelik sırasında chorda umbilicalis'in oluşumu ve gelişiminin plasentaya benzer şekilde VEGF ailesi tarafından uyarıldığı üzerinde duran çalışmalar mevcuttur (Chrusciel ve ark., 2011, Olaya-C ve ark., 2019). Plasental vasküler yapının oluşumunda ve gelişiminde anjiyogenik faktörlerin rolü iyi bilinmekle birlikte; umbilikal kord ve plasentanın damarları arasındaki yapısal bağlantı göz önüne alındığında, umbilikal kordun oluşumu, gelişimi ve

normal fonksiyon görebilmesi için de VEGF ailesinin uyarıcı etkisinin varlığının önemli olabileceği düşünülmektedir. Umbilikal korddaki anjiyogenik ve inflamatuar değişiklikler umbilikal damarlardaki vasküler tonusu değiştirerek vasküler permiabilitenin artmasına neden olabilirler (Chehroudi ve ark., 2019).

Chorda umbilicalis fetal büyüme ve gelişmenin belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Chorda umbilicalis'teki değişiklikler fetal sonuçları etkileyebilir. Umbilical kord gelişimini ve büyümesini düzenleyen moleküler mekanizmalar hakkında az bilgi vardır. Umbilikal kord üzerinde yapılan bir çalışmada umbilikal arter ve ven endotel hücreleri ile düz kas hücrelerine ek olarak umbilikal kordun stromal hücrelerinde de VEGF ekspresyonu tespit edilmiş olup, umbilikal kordun gelişiminde VEGF ailesinin yer aldığı olasılığının arttığı bildirilmiştir (Olaya-C ve ark., 2019). Bu bilgiler kapsamda çalışmamızda VEGF ailesinden; VEGF-A ve PIGF proteinlerinin chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundan alınan arteria ve vena umbilicalis'teki ekspresyonlarına immünohistokimyasal boyama yöntemi ile bakılmıştır. Elde edilen protein boyanma yoğunlukları ile anne ve bebeğe ait özellikler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gebelikte anjiyogenik faktörlerin rolü ile ilgili yapılan literatür taramasında plasenta ile yapılan çalışmalara özellikle de preeklampsili gebelerin plasentası ve maternal serumla yapılmış çalışmalara yoğunlaşıldığı görülmüş olup, anjiyogenik faktörlerin umbilikal korddaki ekspresyonları ile ilgili olarak sınırlı çalışmaya rastlanmıştır. Umbilikal kord ile yapılan çeşitli çalışmalarda; gestasyonel hipertansiyona cevap olarak VEGF ekspresyonunda düşüş (Bhavina, Radhika ve Pandain, 2014), preeklampside artmış VEGF ve VEGF reseptör seviyeleri (Almasry ve ark., 2016), erken doğum ve düşüklerde yüksek VEGF seviyeleri (Krukier ve Pogorelova, 2006) bildirilmiştir.

Olaya-C ve ark. (2018)'nın yaptıkları bir çalışmada umbilikal kordların üçte birinde umbilikal damarların düz kas hücrelerindeki VEGF-A protein boyanma yoğunluğu skorunu 2 (orta şiddette boyanma) olarak bildirmişlerdir. Umbilikal damarların düz kas hücrelerindeki PIGF protein yoğunluğu skorunu ise zayıf (1) ya da yok (0) olarak açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda ise arteria ve vena umbilicalis'lerin %51'inde VEGF-A protein yoğunluğu skoru 2 (orta şiddette boyanma) olarak bulunmuştur. PIGF boyanma yoğunluğu arteria umbilicalis'lerin %4'ünde 2 (orta şiddette boyanma), %56,8'inde 1 (hafif boyanma),

%39,2'sinde 0 (boyanma yok); vena umbilicalis'lerin %66,7'sinde 1, %33,3'ünde 0 olarak skorlanmıştır.

Umbilikal damarlardaki anjiyogenez ile ilişkili proteinlerin ekspresyonu intrauterin ortamdan etkilenebilir ve umbilikal damarlar fetusten kaynaklandığı için bu ekspresyon fetal duruma ışık tutabilir. Preeklampsili gebeler ile kontrol grubundan alınan umbilikal damarlarda anjiyogenik faktörlerin ve inflamatuar sitokinlerin ekspresyonuna bakıldığı bir çalışmada, preeklampsili grupta umbilikal damarlarda VEGF ekspresyonunun kontrol grubuna göre artmış olduğu görülmüştür (Taki ve ark., 2012).

Chrusciel ve ark. (2011) domuz chorda umbilicalis'i ile yaptıkları bir çalışmada, RT-PCR, immunohistokimya ve western blot sonuçlarına dayanarak umbilikal kordun oluşumu ve gelişiminde VEGF-A proteininin anahtar rol oynadığını duyurmuşlardır. Ayrıca mRNA'daki artmış VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptör ekspresyonunu göstererek, VEGF-A'nın rolünü VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri ile gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.

Preeklampsili gebeler ile kontrol grubunun umbilikal kordlarında VEGF, VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin immünohistokimyasal olarak ekspresyonlarına bakıldığı bir çalışmada; preeklampsili annelerde VEGF ve VEGFR-1'in umbilikal korddaki ekspresyonunun kontrol grubuna göre arttığı ve bu durumun endotelyal disfonksiyona ve vasküler yeniden şekillenmede başarısızlığa neden olduğu açıklanmıştır. Yine aynı çalışmada preeklampsili gebelerde umbilikal kordda VEGFR-2'nin ekspresyonunun azaldığını ve bunun endotelyal hücre migrasyonunu ve vasküler permiabiliteyi etkilediğini duyurmuşlardır (Almasry ve ark., 2016).

Umbilikal kord dokularında inflamatuar sitokinler ile VEGF-A, C ve D düzeylerine bakıldığı bir çalışmada, VEGF molekülleri ile anne yaşı, gestasyonel yaş, bebeğin doğum ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (Chehroudi ve ark., 2019). Staff ve ark. (2009) ve Anto ve ark. (2018) yaptıkları çalışmalarda maternal yaş ile maternal serum PIGF düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Papapostolou ve ark. (2013) maternal yaş, kilo, doğum şekli ve bebeğin cinsiyeti ile amniyotik sıvı PIGF konsantrasyonları arasında ilişki olmadığını ancak bebeğin doğum ağırlığı ile amniyotik sıvı PIGF seviyesi arasında pozitif

korelasyon olduğunu duyurmuşlardır. Basu ve ark. (2020)'nin yaptıkları başka bir çalışmada plasental VEGF protein ekspresyonu ile doğum şekli, annenin ırkı ve bebeğin cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Staff ve ark. (2009) maternal serum PIGF seviyeleri ile bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi arasında ilişki olmadığını açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak, umbilikal damarlardaki VEGF-A ve PIGF protein yoğunlukları ile maternal yaş, bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Preeklampsili kadınlar ile kontrol grubu arasında plasental PIGF ve VEGF protein ekspresyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, PIGF ekspresyonu preeklampsili kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. VEGF ekspresyonu ise tam tersi olarak preeklampsili kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (Ali ve ark., 2019). Bununla birlikte preeklampsili kadınlarda kontrol grubuna göre daha düşük VEGF ekspresyonu bildiren çalışmalar da vardır (Sezer ve ark., 2013; Weel ve ark., 2016; Travaglino ve ark., 2019). Bu iki anjiyogenik faktör ve onların reseptörleri arasındaki optimum denge erken plasenta gelişimi sırasında etkili vaskülogenez ve anjiyonegez için oldukça önemlidir.

İntrauterin gelişim geriliği, preeklampsi ve kontrol grubundan oluşan bir çalışmada immünohistokimyasal olarak plasental VEGF ve PIGF protein ekspresyonlarına bakılmış ve gruplar arasında VEGF ekspresyonunda anlamlı fark çıkmazken, intrauterin gelişim geriliği olan grupta PIGF ekspresyonunun diğer gruplara göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (Alahakoon, Zhang, Arbuckle, Zhang ve Lee, 2018). Bununla birlikte Bosco ve ark. (2010) preeklampsi ve intrauterin gelişim geriliğinde plasentada yüksek VEGF ekspresyonu rapor etmişler ve hipoksik ortamda plasentanın VEGF eksprese ettiğini açıklamışlardır.

2025 yılına kadar üreme çağındaki her beş kadından birinin obeziteye sahip olacağı öngörülmektedir (Vieira ve ark., 2018). Üreme çağındaki aşırı kilolu ve obez kadınların sayısı arttıkça gestasyonel diyabetes mellitus, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve erken doğum gibi olumsuz doğum sonuçları oranında da önemli bir artış olduğu görülmüştür. Obezitenin ayrıca anjiyogenik faktörlerdeki değişiklikler ile ilgili olduğu bilinmektedir (Siervo ve ark., 2012; Andraweera ve ark., 2012). Maternal obezitenin altında yatan etyopatolojik mekanizma tam olarak belirli olmasada, bozulmuş endotelyal fonksiyon, yüksek kan basıncı

ve artmış inflamasyon sıklıkla bildirilmektedir (Ramsey ve ark., 2002). Son yıllarda maternal obezitenin plasentada maternal-fetal alışverişi bozan zayıf damarlanma gibi anormal yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Loardi, Falchetti, Prefumo, Facchetti ve Frusca, 2016). Endotelyal disfonksiyonda temel özellik, düşük PIGF seviyesi gibi olumsuz bir anjiyogenik profildir (Jääskeläinen ve ark., 2019). Bu sebeple araştırmacılar plasental vaskülogenez ve anjiyogenezin altında yatan mekanizmalarda önemli rol oynayan VEGF ailesi üyelerine odaklanmışlardır (Janbakhishov, Çağlayan, Acet, Altunyurt ve Özer, 2020). Maternal obezitede düşük plasental VEGF seviyeleri dallanmayan plasental anjiyogenez ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (Dubova ve ark., 2011). Janbakhishov ve ark. (2020)'nin obez gebelerle (VKİ>30) yaptıkları bir çalışmada umbilikal korddan alınan kesitlerde immünohistokimyasal olarak VEGF protein seviyelerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda obez grupta kontrol grubuna (VKİ<30) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış VEGF protein skoru rapor etmişlerdir. Maternal obezitedeki azalmış VEGF ekspresyonunun endotel disfonksiyonunu ve inflamasyonu harekete geçirerek olumsuz maternal-fetal sonuçlara yol açabileceği sonucunu desteklemişlerdir. Mijal ve ark. (2011) ile Vieira ve ark. (2017) yaptıkları çalışmalarda VKİ ile serum PIGF düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Her iki çalışmada da VKİ kategorileri arasında obez gebelerde (VKİ 30 ve üzeri olan) en düşük serum PIGF seviyeleri rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada ise Jääskeläinen ve ark. (2019) VKİ gruplarında (VKİ<25: normal; VKİ: 25-29,99 kilolu; VKİ≥30: obez) serum PIGF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda anneler vücut kitle indekslerine göre üç gruba ayrılmıştır. VKİ: 18,5-24,9 kg/m^2 arası normal (n=7), VKİ: 25-29,9 kg/m^2 arası kilolu (n=11), VKİ: 30 kg/m^2 ve üzeri olanlar obez (n=33) olarak gruplandırılmıştır. Gruplar arasında umbilikal damarların VEGF-A protein yoğunluğu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Gruplar arasında umbilikal damarların PIGF protein yoğunluğu karşılaştırıldığında ise arteria umbilicalis'te gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), vena umbilicalis'te gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). İstatistiksel olarak anlamlı farkın hem normal grup ile kilolu grup arasından (p=0,030), hem de normal grupla obez grup arasından (p=0,019) kaynaklandığı görülmüştür. Normal grubun vena umbilicalis PIGF protein yoğunluğu hem kilolu hem de obez gruba göre daha yüksek bulunmuştur. PIGF'nin görevi plasental vasküler sistemin gelişip

olgunlaşmasını sağlamaktır (Chau ve ark., 2017). Gebelikte PIGF'nin anormal ekspresyonu plasental vaskülariteyi etkiler (Holme ve ark., 2016). Bu bağlamda maternal obezitedeki düşük PIGF protein yoğunluğunun endotel disfonksiyonunu tetikleyerek feto-plasental vaskülarite ve kan akımını etkileyebileceği bununla birlikte obez annelerin bebeklerinde bu durumun dikkate alınmasının uygun olacağı düşünülmüştür. Ayrıca PIGF protein yoğunluğunun özellikle vena umbilicalis'te düşük çıkmasının, vena umbilicalis'in plasentadan fetuse oksijen ve besin maddelerinden zengin kan taşıyan damar olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Gebelikte sık görülen komplikasyonlardan biri olan gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), anne ve bebek için olumsuz doğum sonuçları (makrozomi, aşırı amniyotik sıvı ve gestasyonel hipertansiyon gibi) ile yakından ilişkili kompleks metabolik bir bozukluktur (Dong, 2019). Maternal diyabetin umbilikal kord serum PIGF seviyeleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada, gestasyonel diyabetli, tip 1 diyabetli ve normal gebeler arasında serum PIGF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark rapor edilmemiştir. Aynı çalışmada umbilikal kord serum PIGF seviyeleri ile doğum ağırlığı arasında bir korelasyon olmadığı da belirtilmiştir (Loukovaara, Leinonen, Teramo ve Andersson, 2005). Bizim çalışmamızda benzer olarak; umbilikal damarlardaki PIGF ekspresyonu GDM'lu gebeler ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

GDM'lu gebeler ile kontrol grubunun maternal serum VEGF seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum VEGF ekspresyonun GDM'lu grupta anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Dong, 2019). Plasental VEGF ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak bakıldığı başka bir çalışmada ise, normal gebelerin plasentalarında VEGF boyanma yoğunluğu skoru orta ve şiddetli olarak görülürken, GDM'lu gebelerin VEGF boyanma yoğunluğu skoru boyanma yok, zayıf ve orta olarak bildirilmiştir (Bhattacharjee ve ark., 2017). Bizim çalışmamızda umbilikal arter ve vendeki VEGF-A ekspresyonu GDM'lu gebeler ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Gestasyonel hipertansiyon (GHT), 20. gebelik haftasından sonra proteinüri olmaksızın hipertansiyon geliştiren kadınları tanımlar (Nadarajah, Min, Judson, Jegasothy ve Ling, 2009). GHT gebeliklerin %5-10'nunda görülür ve komplikasyonları preeklampsiye göre daha az şiddetlidir (Shen 2017). Gestasyonel hipertansiyonlu ve normotansif gebelerin maternal

plazma PIGF seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, GHT'lu gebelerin normotansif gruba göre anlamlı derecede düşük plazma PIGF seviyesine sahip oldukları bildirilmiştir (Nadarajah ve ark., 2009). Bununla birlikte gebeliğin hipertansif durumlarında (preeklampsi, eklampsi, GHT) plasenta PIGF ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendiren bir çalışmada; preeklampsili gebelerle kontrol grubu karşılaştırıldığında PIGF ekspresyonunun preeklampsili grupta anlamlı derecede düşük çıktığı belirtilirken, GHT'lu grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (Hongling ve ark., 2006).

Gebeliğinde hipertansif bozukluklar görülen kadınlar ile kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada, hipertansif gebelerin umbilikal damarlarındaki VEGF-A ve vena umbilicalis PIGF protein yoğunlukları kontrol grubuna göre zayıf ya da yok olarak bildirilmiştir (Olaya-C ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda gestasyonel hipertansiyonlu gebelerin PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları normotansif gebeler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Arteria umbilicalis VEGF-A protein yoğunluğu: GHT: 1,57±0,76, normotansif: 1,64±0,43; arteria umbilicalis PIGF protein yoğunluğu: GHT: 0,56±0,40, normotansif: 0,75±0,40).

Hipertansif gebelerde VEGF ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak umbilikal kordda incelendiği diğer bir çalışmada, hipertansif grubun VEGF protein boyanma yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma bildirilmiştir (Bhavina ve ark., 2014). Konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında gebelikteki hipertansif bozuklukların (GHT, hafif preeklampsi, şiddetli preeklampsi, kronik hipertansiyon) şiddetine göre VEGF-A ve PIGF protein ekspresyonlarının değişiklik gösterdiği görülmektedir.

Chorda umbilicalis içerisindeki arteria umbilicalis'ler ve vena umbilicalis fetal dolaşımın önemli bir bölümünü oluşturur (Thomas ve ark., 2020). Umbilikal damarlar birçok nedenden ötürü vücuttaki aynı çapa sahip büyük damarlardan farklıdır. Bu damarlarda sıvı transüdasyonu meydana gelir ve amniyotik sıvının oluşumuna katkıda bulunur. Umbilikal damarların vasa vasorum'ları yoktur ve kendi oksijen kaynaklarına bağlı olmak onları hemodinamik durumlardaki değişiklilere daha duyarlı hale getirir (Almasry ve ark., 2016).

Histolojik olarak arteria umbilicalis'lerin lümeni dallanmış, vena umbilicalis'in lümeni sirküler ya da üçgen şekillidir. Umbilikal arterlerin tunica media tabakası kalındır ve çift

katmanlı düz kas liflerinden oluşur. Vena umbilicalis'in tunica media tabakası daha incedir (Thomas ve ark., 2020). Çalışmamızda arteria ve vena umbilicalis tunica media kalınlıkları histolojik olarak değerlendirildiğinde arteria umbilicalis tunica media tabakası kalınlığının vena umbilicalis tunica media tabakası kalınlığından istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ancak arteria ve vena umbilicalis tunica media kalınlıkları ile maternal yaş, maternal VKİ, bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gebelikteki hipertansif bozukluklarda, yüksek dirençli plasentanın bir sonucu olarak umbilikal damarlardaki kan akımı azalır. Düşük kan akımına uyum sağlamak için umbilikal damarlar duvar kalınlığını artırarak yapısını değiştirir (Bhavina ve ark., 2014). Gebelikte hipertansif bozukluk yaşayan kadınlar ile kontrol grubu arasında umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; gruplar arasında arteria umbilicalis tunica media tabakası kalınlığında fark tespit edilmezken, vena umbilicalis tunica media tabakası kalınlığının hipertansif gebelerde anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (Koech, Ndungu ve Gichangi, 2008). Bizim çalışmamızda GHT'lu gebeler ile kontrol grubuna ait tunica media tabakası kalınlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (GHT arteria umbilicalis: 549,621±170,392, GHT vena umbilicalis: 243,576±79,648; kontrol grubu arteria umbilicalis: 483,278±119,788, kontrol grubu vena umbilicalis: 236,430±76,635).

Chorda umbilicalis plasentaya tutunduktan sonra içerisindeki umbilikal damarlar koryonik tabakada dallanarak çevreye doğru yayılır ve amniyondan kolayca görülebilir. Venler arterlerden daha geniştir ve daha derindedir (Udainia ve Mehta, 2013). Arteria umbilicalis'ler end (terminal) arter olarak kabul edilir (Peker ve ark., 2006).

Plasentanın vasküler paterni 1900'lü yılların başından beri incelenmiş ve birbirinden çok farklı iki model ortaya çıkmıştır: dispers (dikotom) ve majistral (monopodial) (Bacsich ve Smout, 1938; Bhargava, 1966; Kishore ve Sarkar, 1967). Majistral dallanma paterninde, umbilikal damarlar çaplarında belirgin bir azalma olmadan plasentanın ucuna uzanır ve plasental uca doğru giden ana damardan küçük dallar çıkar. Dispers dallanma paterninde ise umbilikal damarlar çevreye doğru kademeli olarak azalan çaplarla ardışık bölünmelere uğrar (Basu ve ark., 2020). Genellikle dispers dallanma paterninde umbilikal kord koryonik

tabakaya merkezi olarak tutunurken, majistral dallanmada umbilikal kord koryonik tabakanın kenarına yakın olarak tutunur (Gordon ve ark., 2007a).

Plasentanın vasküler paterni ile ilgili yapılan literatür taramasında dispers dallanma paterninin görülme insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kishore ve Sarkar, 1967; Verma ve ark., 2014; Basu ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak 67 plasentadan 43 tanesinin (%64,2) dispers dallanma paterni, 24 tanesinin (%35,8) majistral dallanma paterni gösterdiği belirlenmiştir.

Verma, Prasad, Mishra ve Kaul (2012), plasental vasküler patern ile bebek doğum ağırlığı arasında bir ilişki olduğunu ve majistral dallanma paterninde daha yüksek doğum ağırlığı görüldüğünü bildirmiştir. Diğer taraftan Divya Jayan, Naik ve Udyavar (2018), majistral dallanma paterninde dispers dallanma paternine göre daha düşük doğum ağırlığı rapor etmişlerdir. Bununla birlikte Kishore ve Sarkar (1967), plasental vasküler patern ile bebeğin doğum ağırlığı arasında bir ilişki olmadığını açıklamıştır. Bizim çalışmamızda vasküler dallanma paterni ile bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Yine arteria ve vena umbilicalis'e ait tunica media kalınlıkları ile vasküler dallanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Al-Mamori (2014) majistral dallanma paterninin GDM'lu gebelerde daha yaygın olduğunu, Udainia ve Mehta (2013) ise gebelikte hipertansif bozukluk yaşayan kadınlarda majistral dallanmanın daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise GDM'lu ve GHT'lu kadınların vasküler dallanma paterni kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında dispers ve majistral dallanmanın benzer dağılım gösterdiği görülmüştür.

Yapılan literatür taramasında incelenen çalışmaların büyük çoğunluğunun normal ve komplike gebeliklerde anjiyogenik faktörlerin maternal serum, plasenta ve chorda umbilicalis'teki ekspresyonlarını ve olumsuz doğum sonuçları ile ilişkisini incelediği görülmektedir. Basu ve ark. (2020) yaptıkları bir çalışmada, plasentanın vasküler paterni ile plasentadaki VEGF protein ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda dispers ve majistral dallanma paterni ile VEGF-A protein yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken ($p>0,05$), majistral dallanma

paterninde vena umbilicalis PIGF protein yoğunluğunun istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Chorda umbilicalis içerisindeki umbilikal damarların plasentaya insertio açısı koryonik damarlardaki kan akım hızını ve geçişini etkileyebileceğinden, PIGF protein yoğunluğu değerlerinin dispers ve majistral dallanma paterninde farklılığa neden olabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda plasenta çıkarıldıktan sonra dallanma paternine bakılması ve PIGF protein yoğunluğunun plasental dallanma paternine göre farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurularak majistral dallanma paternine sahip annelerin bebeklerinde bu durumun dikkate alınmasının uygun olacağı görüşüne varılmıştır.

6. SONUÇ

Chorda umbilicalis'in plasenta insertio'sundaki umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıkları, PIGF ve VEGF-A protein düzeyleri ve plasental vasküler dallanma paternleri ile anne ve bebeğe ait özellikler arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızdan elde veriler çerçevesinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis tunica media tabakası kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Arteria umbilicalis ve vena umbilicalis PIGF ve VEGF-A protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

35 yaş ve üstü gebeler ile 35 yaş altı gebelerin arteria ve vena umbilicalis PIGF ve VEGF-A protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Maternal yaş ile PIGF ve VEGF-A protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

VKİ grupları (VKİ: 18,5-24,9 arası normal; VKİ: 25-29,9 arası kilolu; VKİ: 30 ve üzeri obez) arasında arteria ve vena umbilicalis VEGF-A protein düzeyleri ile arteria umbilicalis PIGF protein düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). VKİ grupları (VKİ: 18,5-24,9 arası normal; VKİ: 25-29,9 arası kilolu; VKİ: 30 ve üzeri obez) arasında vena umbilicalis PIGF protein düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı farkın hem normal grup ile kilolu grup arasında, hem de normal grupla obez grup arasında olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,030$; $p=0,019$).

GHT'lu gebeler ile kontrol grubu tunica media tabakası kalınlıkları ile arteria ve vena umbilicalis PIGF ve VEGF-A protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

GDM'lu gebeler ile kontrol grubu tunica media tabakası kalınlıkları ile arteria ve vena umbilicalis PIGF ve VEGF-A protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi ölçümleri ile umbilikal damarlara ait tunica media tabakası kalınlıkları ve PIGF-VEGF-A protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Plasentanın vasküler dallanma paterni incelendiğinde 67 plasentadan 43 (%64,2) tanesinin dispers (dikotom), 24 (%35,8) tanesinin majistral (monopodial) dallanma paterni gösterdiği belirlenmiştir. Dispers ve majistral dallanma paternleri arasında arteria ve vena umbilicalis VEGF-A protein düzeyinde ve arteria umbilicalis PIGF protein düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Dispers ve majistral dallanma paternleri arasında vena umbilicalis PIGF protein düzeyleri karşılaştırıldığında, majistral dallanma paterninde vena umbilicalis PIGF protein yoğunluğunun istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Plasental vasküler dallanma paterni ile umbilikal damarların tunica media tabakası kalınlıkları, bebeğin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızdan elde edilen veriler kapsamında; plasentaların vasküler dallanma paterni incelendiğinde dispers dallanma paterninin daha yaygın olduğu saptanmıştır. Chorda umbilicalis'in insertio bölgesinden alınan arteria ve vena umbilicalis'e ait PIGF ve VEGF-A protein yoğunlukları ile bebeğe ait özellikler arasında bir ilişki tespit edilmemiş olup, vena umbilicalis'e ait PIGF protein yoğunluğunun maternal VKİ'ne ve plasental dallanma paternine bağlı olarak değişebileceği görülmüştür. Bu bağlamda düşük PIGF protein yoğunluğunun feto-plasental vaskülariteyi ve kan akımını etkileyebileceği ve yenidoğanlarda bu durumun dikkate alınmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

Alahakoon, T. I., Zhang, W., Arbuckle, S., Zhang, K., & Lee, V. (2018). Reduced angiogenic factor expression in intrauterine fetal growth restriction using semiquantitative immunohistochemistry and digital image analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *44*(5), 861-872. doi:10.1111/jog.13592.

Albonici, L., Benvenuto, M., Focaccetti, C., Cifaldi, L., Miele, M. T., Limana, F., ... & Bei, R. (2020). PlGF Immunological Impact during Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(22), 8714. doi:10.3390/ijms21228714.

Ali, L. E., Salih, M. M., Elhassan, E. M., Mohmmed, A. A., & Adam, I. (2019). Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1α in the placentas of women with pre-eclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *32*(16), 2628-2632. doi:10.1080/14767058.2018.1443066.

Al-Mamori, R. H. L. (2014). Morphopathology of human placenta in diabetic pregnancy. *J. Biol. Agricult. Healthcare*, *4*(3), 99-104.

Almasry, S. M., Elfayomy, A. K., & Hashem, H. E. (2016). Ultrastructure and histomorphometric analysis of human umbilical cord vessels in preeclampsia: a potential role of VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2. *Romanian journal of morphology and embryology= Revue roumaine de morphologie et embryologie*, *57*(2 Suppl), 681-689.

Andersson, O., Hellström-Westas, L., Andersson, D., & Domellöf, M. (2011). Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *Bmj*, *343*. doi:10.1136/bmj.d7157.

Andraweera, P. H., Dekker, G. A., Thompson, S. D., North, R. A., McCowan, L. M., & Roberts, C. T. (2012). The interaction between the maternal BMI and angiogenic gene polymorphisms associates with the risk of spontaneous preterm birth. *Molecular human reproduction*, *18*(9), 459-465. doi:10.1093/molehr/gas016.

Apte, R. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2019). VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, *176*(6), 1248-1264. doi:10.1016/j.cell.2019.01.021.

Arıncı, K., Elhan, A. (2016). *Anatomi* (6. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Bacsich, P., & Smout, C. F. V. (1938). Some observations on the foetal vessels of the human placenta with an account of the corrosion technique. *Journal of anatomy*, *72*(Pt 3), 358.

Basu, J., Encalada, D. M., Wu, Y., Oraee, S., Mishra, A., & Mikhail, M. (2020). Effect of Placental Tissue Sampling Site on Placental Protein Expression Outcome. *Gynecol & Reprod Health*, *4*(4), 1-6.

Bhargava, P. (1966). Anatomy of foetal blood vessels of placenta. *J Obstet Gynecol India*, *16*, 672-5.

Bhattacharjee, D., Mondal, S. K., Garain, P., Mandal, P., Ray, R. N., & Dey, G. (2017). Histopathological study with immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in placentas of hyperglycemic and diabetic women. *Journal of laboratory physicians*, *9*(4), 227. doi:10.4103/JLP.JLP_148_16.

Bhavina, K., Radhika, J., & Pandian, S. S. (2014). VEGF and eNOS expression in umbilical cord from pregnancy complicated by hypertensive disorder with different severity. *BioMed research international*, *2014*:982159. doi:10.1155/2014/982159. Epub 2014 May 14.

Blackburn, S. (2006). Placental, fetal, and transitional circulation revisited. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*, *20*(4), 290-294. doi:10.1097/00005237-200610000-00006.

Blanco, M. V., Vega, H. R., Giuliano, R., Grana, D. R., Azzato, F., Lerman, J., & Milei, J. (2011). Histomorphometry of umbilical cord blood vessels in preeclampsia. *The Journal of Clinical Hypertension*, *13*(1), 30-34. doi:10.1111/j.1751-7176.2010.00384.x.

Blundell, C., Tess, E. R., Schanzer, A. S., Coutifaris, C., Su, E. J., Parry, S., & Huh, D. (2016). A microphysiological model of the human placental barrier. *Lab on a Chip*, *16*(16), 3065-3073. doi:10.1039/c6lc00259e.

Bosco, C., Buffet, C., Diaz, E., Rodrigo, R., Morales, P., Barja, P., ... & Parra-Cordero, M. (2010). VEGF in the muscular layer of placental blood vessels: Immuno-expression in preeclampsia and intrauterine growth restrictrion and its association with the antioxidant status. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, *8*(2), 87-95. doi:10.2174/187152510791170951.

Burton, G. J., & Fowden, A. L. (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1663), 20140066. doi:10.1098/rstb.2014.0066.

Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *nature*, *407*(6801), 249-257. doi:10.1038/35025220.

Chau, K., Hennessy, A., & Makris, A. (2017). Placental growth factor and pre-eclampsia. *Journal of human hypertension*, *31*(12), 782-786. doi:10.1038/jhh.2017.61.

Chehroudi, C., Kim, H., Wright, T. E., & Collier, A. C. (2019). Dysregulation of inflammatory cytokines and inhibition of VEGFA in the human umbilical cord are associated with negative pregnancy outcomes. *Placenta*, *87*, 16-22. doi:10.1016/j.placenta.2019.09.002.

Chruściel, M., Zięcik, A. J., & Andronowska, A. (2011). Expression of the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A) and its Receptors in the Umbilical Cord in the Course of Pregnancy in the Pig. *Reproduction in domestic animals*, *46*(3), 434-443. doi:10.1111/j.1439-0531.2010.01686.x.

Cohen, B., Wilson, M., Cohen, A., & Yum, M. (2020). Prenatal diagnosis of a furcate placenta. *Obstetrics & Gynecology*, *135*(4), 960-963. doi:10.1097/AOG.0000000000003744.

Costa, M. A. (2016). The endocrine function of human placenta: an overview. *Reproductive biomedicine online*, *32*(1), 14-43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.

Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C. Y., Dashe, J., Hoffman, B. L., Casey, B. M. & Sheffield, J. S. (2016). *Williams Obstetrik*. G, Yıldırım. (Çev), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Damasceno, E. B., & de Lima, P. P. (2013). Wharton's jelly absence: a possible cause of stillbirth. *Autopsy & case reports*, *3*(4), 43-47. doi:10.4322/acr.2013.038.

De Paepe, M. E., DeKoninck, P., & Friedman, R. M. (2005). Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta*, *26*(6), 471-475. doi:10.1016/j.placenta.2004.06.014.

Divya Jayan, A., Naik, R., & Udyavar, A. (2018). PLACENTAL MORPHOLOGY AND FETAL OUTCOME IN PRE-ECLAMP-TIC PREGNANCIES. *Int J Anat Res*, *6*(3.2), 5515-19. doi:10.16965/ijar.2018.265.

Dong, P. P. (2019). Association of vascular endothelial growth factor expression and polymorphisms with the risk of gestational diabetes mellitus. *Journal of clinical laboratory analysis*, *33*(2), e22686. doi:10.1002/jcla.22686.

Dubova, E. A., Pavlov, K. A., Borovkova, E. I., Bayramova, M. A., Makarov, I. O., & Shchegolev, A. I. (2011). Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of pregnant women with obesity. *Bulletin of experimental biology and medicine*, *151*(2), 253-258. doi:10.1007/s10517-011-1302-3.

Ernst, L. M. (2018). Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *Apmis*, *126*(7), 551-560. doi:10.1111/apm.12833.

Fahmy, M. (2018). Anatomy of the umbilical cord. *Umbilicus and umbilical cord*, 47-56. doi:10.1007/978-3-319-62383-2_11.

Faupel-Badger, J. M., Staff, A. C., Thadhani, R., Powe, C. E., Potischman, N., Hoover, R. N., & Troisi, R. (2011). Maternal angiogenic profile in pregnancies that remain normotensive. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *158*(2), 189-193. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.05.001.

Ferrara, N., Carver-Moore, K., Chen, H., Dowd, M., Lu, L., O'Shea, K. S., ... & Moore, M. W. (1996). Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*, *380*(6573), 439-442. doi:10.1038/380439a0.

Fidan, U., Ulubay, M., Keskin, U., Karaca, R. E., Bodur, S., Ergün, A., & Topçu, S. (2016). Fetal umbilikal kord sarmal indeksinin kord uzunluğu, nukal kord ve fetal ağırlık ile ilişkisi. *Gulhane Medical Journal*, *58*(2). doi:10.5455/gulhane. 166635.

Gordon, Z., Elad, D., Almog, R., Hazan, Y., Jaffa, A. J., & Eytan, O. (2007a). Anthropometry of fetal vasculature in the chorionic plate. *Journal of anatomy*, *211*(6), 698-706. doi:10.1111/j.1469-7580.2007.00819.x.

Gordon, Z., Eytan, O., Jaffa, A. J., & Elad, D. (2007b). Hemodynamic analysis of Hyrtl anastomosis in human placenta. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *292*(2), R977-R982. doi:10.1152/ajpregu.00410.2006.

Gude, N. M., Roberts, C. T., Kalionis, B., & King, R. G. (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis research*, *114*(5-6), 397-407. doi:10.1016/j.thromres.2004.06.038.

Günalp, S., Yüce, K. (Ed.) (2014). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* (3. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Gutierrez-Marcos, J. F., Constância, M., & Burton, G. J. (2012). Maternal to offspring resource allocation in plants and mammals. *Placenta*, *33*, e3-e10. doi:10.1016/j.placenta.2012.08.006.

Hegazy, A. A. (2016). Anatomy and embryology of umbilicus in newborns: a review and clinical correlations. *Frontiers of medicine*, *10*(3), 271-277. doi:10.1007/s11684-016-0457-8.

Holme, A. M., Roland, M. C., Henriksen, T., & Michelsen, T. M. (2016). In vivo uteroplacental release of placental growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase-1 in normal and preeclamptic pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, *215*(6), 782.e1-782.e9. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.056.

Holmes, D. I., & Zachary, I. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome biology*, *6*(2), 1-10. doi:10.1186/gb-2005-6-2-209.

Hongling, S., Hongyu, L., Hanping, C., Yuzhen, G., Ming, Z., Xiaoyan, X., & Wenpei, X. (2006). Analysis of placental growth factor in placentas of normal pregnant women and women with hypertensive disorders of pregnancy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, *26*(1), 116-119. doi:10.1007/BF02828055.

Hua, M., Odibo, A. O., Macones, G. A., Roehl, K. A., Crane, J. P., & Cahill, A. G. (2010). Single umbilical artery and its associated findings. *Obstetrics & Gynecology*, *115*(5), 930-934. doi:10.1097/AOG.0b013e3181da50ed.

Huppertz, B. (2008). The anatomy of the normal placenta. *Journal of clinical pathology*, *61*(12), 1296-1302. doi:10.1136/jcp.2008.055277.

Jääskeläinen, T., Heinonen, S., Hämäläinen, E., Pulkki, K., Romppanen, J., & Laivuori, H. (2019). Impact of obesity on angiogenic and inflammatory markers in the Finnish Genetics of Pre-eclampsia Consortium (FINNPEC) cohort. *International Journal of Obesity*, *43*(5), 1070-1081. doi:10.1038/s41366-018-0217-8.

Janbakhishov, T., Çağlayan, E., Acet, F., Altunyurt, S., & Özer, E. (2020). Effect of vascular endothelial growth factor on fetal vessels among obese pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *151*(2), 231-236. doi:10.1002/ijgo.13346.

Jarzembowski, J. A. (2014). Normal Structure and Function of the Placenta. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*, 2308-2321. doi:10.1016/B978-0-12-386456-7.05001-2.

Jauniaux, E., Gulbis, B., & Burton, G. J. (2003). The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the foetus–a review. *Placenta*, *24*(17), 86-93. doi:10.1053/plac.2002.0932.

Jessop, F. A., Lees, C. C., Pathak, S., Hook, C. E., & Sebire, N. J. (2014). Umbilical cord coiling: clinical outcomes in an unselected population and systematic review. *Virchows Archiv*, *464*(1), 105-112. doi:10.1007/s00428-013-1513-2.

Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2009). *Temel Histoloji.* S, Solakoğlu, Y, Aytekin. (Çev), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Kaya, S., Nergiz, Y., & Turgut, A. K. (2019). Histopathological Changes Of The Umbilical Cord In Complicated Pregnancies. *International Journal of Health Services Research and Policy*, *4*(1), 43-54. doi:10.23884/ijhsrp.2019.4.1.05.

Kiserud, T., & Acharya, G. (2004). The fetal circulation. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, *24*(13), 1049-1059. doi:10.1002/pd.1062.

Kishore, N., & Sarkar, S. C. (1967). The arterial patterns of placenta. A postpartum radiological study. *J. Obstet. Gynaecol. India*, *17*, 9-13.

Knöfler, M., Haider, S., Saleh, L., Pollheimer, J., Gamage, T. K., & James, J. (2019). Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *76*(18), 3479-3496. doi:10.1007/s00018-019-03104-6.

Koech, A., Ndungu, B., & Gichangi, P. (2008). Structural changes in umbilical vessels in pregnancy induced hypertension. *Placenta*, *29*(2), 210-214. doi:10.1016/j.placenta.2007.10.007.

Krukier, I. I., & Pogorelova, T. N. (2006). Production of vascular endothelial growth factor and endothelin in the placenta and umbilical cord during normal and complicated pregnancy. *Bulletin of experimental biology and medicine*, *141*(2), 216-218. doi:10.1007/s10517-006-0131-2.

Lala, P. K., & Hamilton, G. S. (1996). Growth factors, proteases and protease inhibitors in the maternal-fetal dialogue. *Placenta*, *17*(8), 545-555.

Loardi, C., Falchetti, M., Prefumo, F., Facchetti, F., & Frusca, T. (2016). Placental morphology in pregnancies associated with pregravid obesity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *29*(16), 2611-2616. doi:10.3109/14767058.2015.1094792.

Lopriore, E., Slaghekke, F., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J., van Lith, J. M., Walther, F. J., & Oepkes, D. (2011). Accurate and simple evaluation of vascular anastomoses in monochorionic placenta using colored dye. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (55), e3208. doi:10.3791/3208.

Loukovaara, M., Leinonen, P., Teramo, K., & Andersson, S. (2005). Concentration of cord serum placenta growth factor in normal and diabetic pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *112*(1), 75-79. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00337.x.

Luo, G., & Redline, R. W. (2013). Peripheral insertion of umbilical cord. *Pediatric and Developmental Pathology*, *16*(6), 399-404. doi:10.2350/13-05-1337-OA.1.

Ma'ayeh, M., McClennen, E., Chamchad, D., Geary, M., Brest, N., & Gerson, A. (2018). Hypercoiling of the umbilical cord in uncomplicated singleton pregnancies. *Journal of perinatal medicine*, *46*(6), 593-598. doi:10.1515/jpm-2017-0034.

McDonald, S. J., Middleton, P., Dowswell, T., & Morris, P. S. (2013). Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD004074. doi:10.1002/14651858.CD004074.pub3.

Melincovici, C. S., Bosca, A. B., Susman, S., Marginean, M., Mihu, C., Istrate, M., ... & Mihu, C. M. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, *59*(2), 455-467.

Mijal, R. S., Holzman, C. B., Rana, S., Karumanchi, S. A., Wang, J., & Sikorskii, A. (2011). Midpregnancy levels of angiogenic markers in relation to maternal characteristics. *American journal of obstetrics and gynecology*, *204*(3), 244-e1. doi:10.1016/j.ajog.2010.10.001.

Moore, K. L., Persaud, T. V. N. (2002). *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi*. M, Yıldırım, İ, Okar, H, Dalçık. (Çev), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Morais, S. S., Ide, M., Morgan, A. M., & Surita, F. G. (2017). A novel body mass index reference range-an observational study. *Clinics*, *72*(11), 698-707. doi:10.6061/clinics/2017(11)09.

Moshiri, M., Zaidi, S. F., Robinson, T. J., Bhargava, P., Siebert, J. R., Dubinsky, T. J., & Katz, D. S. (2014). Comprehensive imaging review of abnormalities of the umbilical cord. *Radiographics*, *34*(1), 179-196. doi:10.1148/rg.341125127.

Nadarajah, V. D., Min, R. G., Judson, J. P., Jegasothy, R., & Ling, E. H. (2009). Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor levels as biochemical markers of gestational hypertension for Malaysian mothers. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *35*(5), 855-863. doi:10.1111/j.1447-0756.2009.01037.x.

Nagy, J. A., Dvorak, A. M., & Dvorak, H. F. (2007). VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annual Review of Pathology Mech. Dis.*, *2*, 251-275. doi:10.1146/annurev.pathol.2.010506.134925.

Odame Anto, E., Owiredu, W. K., Sakyi, S. A., Turpin, C. A., Ephraim, R. K., Fondjo, L. A., ... & Acheampong, E. (2018). Adverse pregnancy outcomes and imbalance in angiogenic growth mediators and oxidative stress biomarkers is associated with advanced maternal age births: A prospective cohort study in Ghana. *PloS one*, *13*(7), e0200581. doi:10.1371/journal.pone.0200581.

Olaya-C, M., Garrido, M., Hernandez-Losa, J., Sesé, M., Ayala-Ramirez, P., Somoza, R., ... & y Cajal, S. R. (2018). The umbilical cord, preeclampsia and the VEGF family. *International journal of women's health*, *10*, 783-795. doi:10.2147/IJWH.S174734.

Olaya-C, M., Michael, F., Fabian, G., Silva, J. L., Bernal, J. E., & Garzon, A. L. (2019). Role of VEGF in the differential growth between the fetal and placental ends of the umbilical cord. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, *12*(1), 47-56. doi:10.3233/NPM-1795.

O'Quinn, C., Cooper, S., Tang, S., & Wood, S. (2020). Antenatal diagnosis of marginal and velamentous placental cord insertion and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, *135*(4), 953-959. doi: 10.1097/AOG.0000000000003753.

Osol, G., Celia, G., Gokina, N., Barron, C., Chien, E., Mandala, M., ... & Kublickiene, K. (2008). Placental growth factor is a potent vasodilator of rat and human resistance arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *294*(3), H1381-H1387. doi:10.1152/ajpheart.00922.2007.

Oszukowski, P. (1997). Venous segments of human placenta. *Medical Science Monitor*, *3*(6), 784-788.

Pajusola, K., Aprelikova, O., Korhonen, J., Kaipainen, A., Pertovaara, L., Alitalo, R., & Alitalo, K. (1992). FLT4 receptor tyrosine kinase contains seven immunoglobulin-like loops and is expressed in multiple human tissues and cell lines. *Cancer research*, *52*(20), 5738-5743.

Papapostolou, T., Briana, D. D., Boutsikou, M., Iavazzo, C., Puchner, K. P., Gourgiotis, D., ... & Malamitsi-Puchner, A. (2013). Midtrimester amniotic fluid concentrations of angiogenic factors in relation to maternal, gestational and neonatal characteristics in normal pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *26*(1), 75-78. doi:10.3109/14767058.2012.728646. Epub 2012 Oct 4.

Peker, T., Ömeroglu, S., Hamdemir, S., Çelik, H., Tatar, I., Aksakal, N., & Turgut, H. B. (2006). Three-dimensional assessment of the morphology of the umbilical artery in normal and pre-eclamptic placentas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *32*(5), 468-474. doi:10.1111/j.1447-0756.2006.00433.x.

Persutte, W. H. & Hobbins, J. (1995). Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *6*(3), 216-229. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06030216.x.

Ramsay, J. E., Ferrell, W. R., Crawford, L., Wallace, A. M., Greer, I. A., & Sattar, N. (2002). Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(9), 4231-4237. doi:10.1210/jc.2002-020311.

Rätsep, M. T., Carmeliet, P., Adams, M. A., & Croy, B. A. (2014). Impact of placental growth factor deficiency on early mouse implant site angiogenesis. *Placenta*, *35*(9), 772-775. doi:10.1016/j.placenta.2014.07.006.

Reddy, V. M., Geetha, S. P., & Nim, V. K. (2012). Variations in placental attachment of umbilical cord. *Journal of Anatomical Society of India*, *61*(1), 1-4. doi:10.1016/S0003-2778%2812%2980002-5.

Roescher, A. M., Timmer, A., Erwich, J. J. H., & Bos, A. F. (2014). Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PloS one*, *9*(2), e89419. doi:10.1371/journal.pone.0089419.

Rosen, L. S. (2002). Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer control*, *9*(2 suppl), 36-44. doi:10.1177/107327480200902S05.

Sadler, T. W. (2005). *Langman's Medikal Embriyoloji*. C, Başaklar. (Çev), Ankara: Palme Yayıncılık.

Senger, D. R., Galli, S. J., Dvorak, A. M., Perruzzi, C. A., Harvey, V. S., & Dvorak, H. F. (1983). Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, *219*(4587), 983-985. doi:10.1126/science.6823562.

Sezer, S. D., Küçük, M., Döger, F. K., Yüksel, H., Odabaşı, A. R., Türkmen, M. K., ... & Kınaş, M. G. (2013). VEGF, PIGF and HIF-1α in placentas of early-and late-onset pre-eclamptic patients. *Gynecological Endocrinology*, *29*(8), 797-800. doi:10.3109/09513590.2013.801437.

Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., & Keshet, E. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, *359*(6398), 843-845. doi:10.1038/359843a0.

Siervo, M., Ruggiero, D., Sorice, R., Nutile, T., Aversano, M., Iafusco, M., ... & Ciullo, M. (2012). Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition*, *28*(3), 262-266. doi:10.1016/j.nut.2011.06.007.

Spurway, J., Logan, P., & Pak, S. (2012). The development, structure and blood flow within the umbilical cord with particular reference to the venous system. *Australasian journal of ultrasound in medicine*, *15*(3), 97-102. doi:10.1002/j.2205-0140.2012.tb00013.x.

Staff, A. C., Harsem, N. K., Braekke, K., Hyer, M., Hoover, R. N., & Troisi, R. (2009). Maternal, gestational and neonatal characteristics and maternal angiogenic factors in normotensive pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *143*(1), 29-33. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.11.003.

Standring, S. (Ed.) (2016). *Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* (41. Baskı). Elsevier Health Sciences.

Takahashi, H., & Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical science*, *109*(3), 227-241. doi:10.1042/CS20040370.

Taki, A., Abe, M., Komaki, M., Oku, K., Iseki, S., Mizutani, S., & Morita, I. (2012). Expression of angiogenesis-related factors and inflammatory cytokines in placenta and umbilical vessels in pregnancies with preeclampsia and chorioamnionitis/funisitis. *Congenital anomalies*, *52*(2), 97-103. doi:10.1111/j.1741-4520.2012.00359.x.

Thomas, M. R., Bhatia, J. K., Kumar, S., & Boruah, D. (2020). The histology and histomorphometry of umbilical cord cross section in preeclampsia and normal pregnancies: a comparative study. *Journal of histotechnology*, *43*(3), 109-117. doi:10.1080/01478885.2020.1734741.

Torry, D. S., Hinrichs, M., & Torry, R. J. (2004). Determinants of placental vascularity. *American journal of reproductive immunology*, *51*(4), 257-268. doi:10.1111/j.1600-0897.2004.00154.x.

Travaglino, A., Raffone, A., Saccone, G., Migliorini, S., Maruotti, G. M., Esposito, G., ... & D'Armiento, M. (2019). Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *234*, 200-206. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.039.

Turco, M. Y., & Moffett, A. (2019). Development of the human placenta. *Development*, *146*(22). doi:10.1242/dev.163428.

Udainia, A., & Mehta, C. D. (2013). Study of Umbilical Cord in Pregnancy Induced Hypertension. *Nat J Med Res*, *3*, 66-69.

Veerabhadrappa, H. C. (2013). Study of the Vascular Organization of the Placenta. *International Journal of Health Sciences and Research*, *3*(4), 32-35.

Verma, R., Prasad, R., Mishira, S., & Kaul, J.M. (2012). Vascular pattern of chorionic blood vessels of placenta and its correlation with the birth weight of neonate. *Int. J. Morphol*, *30*(3), 952-955. doi:10.4067/S0717-95022012000300031.

Verma, S., Garg, S., Kulshreshta, V., Gupta, A., Prakash, V., & Singh, R. (2014). Study Of Arterial Pattern Of Normal Placenta By Corrosion Cast Method And To Correlate It With Its Surface Area. *J. Anat. Sciences*, *22*(2), 1-4.

Vieira, M. C., Begum, S., Seed, P. T., Badran, D., Briley, A. L., Gill, C., ... & UPBEAT Consortium. (2018). Gestational diabetes modifies the association between PlGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity. *Pregnancy hypertension*, *13*, 267-272. doi:10.1016/j.preghy.2018.07.003.

Vieira, M. C., Poston, L., Fyfe, E., Gillett, A., Kenny, L. C., Roberts, C. T., ... & SCOPE Consortium. (2017). Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity. *Obesity*, *25*(2), 460-467. doi:10.1002/oby.21715.

Waschke, J., Böckers, T. M., Paulsen, F. (2016). *Sobotta Anatomi Konu Kitabı* (1. Baskı). M, Sargon. (Çev), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.

Weckman, A. M., Ngai, M., Wright, J., McDonald, C. R., & Kain, K. C. (2019). The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Frontiers in microbiology*, *10*, 1924. doi:10.3389/fmicb.2019.01924.

Weel, I. C., Baergen, R. N., Romão-Veiga, M., Borges, V. T., Ribeiro, V. R., Witkin, S. S., ... & Peraçoli, M. T. (2016). Association between placental lesions, cytokines and angiogenic factors in pregnant women with preeclampsia. *PloS one*, *11*(6), e0157584. doi:10.1371/journal.pone.0157584.

Yamazaki, Y., & Morita, T. (2006). Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Molecular diversity*, *10*(4), 515-527. doi:10.1007/s11030-006-9027-3.

Yazır, Y., Gonca, S., Filiz, S., & Dalçık, H. (2004). Endotel Hücreleri İçin Önemli Bir Protein Ailesi; Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (Vegf), Ailenin Üyeleri, Yapısı ve Sentezi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *26*(4), 181-184.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Elif AKSU
Doğum Yeri ve Tarihi	Karabük, 15.10.1984
İletişim Adresi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Umutepe Kampüsü, İzmit, Kocaeli
Telefon	
E-posta	
Eğitim Bilgileri (Tarih Sırasına Göre)	Lise: Safranbolu Anadolu Lisesi, Safranbolu Lisans: Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu, Ankara Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı, Ankara Yüksek Lisans: Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Kocaeli Doktora: Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Kocaeli (Devam ediyor)
Mesleki Deneyim/İşyeri Bilgileri	Fizyoterapist, Özel Enerji Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi, Ankara (2007-2011)

	Fizyoterapist, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2011-2013) Fizyoterapist, Kocaeli Seka Devlet Hastanesi (2013) Araştırma Görevlisi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı (2013-)
Yabancı Dil Bilgileri	İngilizce
Bilimsel Etkinlikler	
Makaleler*	Çolak, T., Tekin Orha, A., Tavas, O., Aksu, E., Güzelordu, D., Sivri, İ., Bamaç, B., Çolak, S. (2021). A New Method in Anatomical Education of Medical Faculty: Storytelling. Journal Of The Anatomical Society Of India, vol.70, no.2, 1-6. (İndeks: SCI Expanded) Bamaç, B., Yener, M. D., Çolak, T., Taşdemir, R., Elif, A. K. S. U., Güzelordu, D., Sivri, İ., Örs, A., & Çolak, S. (2018). Evaluation of attitudes and knowledge of Kocaeli University medical students on dissection, brain death and organ donation. Anatomy, 12(1), 45-48. (İndeks: Copernicus). doi:10.2399/ana.18.021.
Bildiriler	Aksu, E., Çolak, T., Selekler, H. M., Çolak, E., Mülayim, S., Son, M., Bamaç, B., Çolak, S. (2018). "Investigation of nerve conduction velocity of tibial nerve, sural nerve and common fibular nerve in soccer players". International Symposium on Morphological Sciences (ISMS), PRAG, Czech Republic, 5-7 July 2018. Çolak, T., Tekin Orha, A., Tavas, O., Aksu,

	E., Güzelordu, D., Sivri, İ., Bamaç, B. (2018). Effect of the Storytelling Technique in the Anatomical Education of Medical Faculty. International Conference on Lifelong Educatıon and Leadershıp for All, ICLEL 2018. Wroclaw, Poland, 3-5 July 2018. Sivri, İ., Çolak, T., Bamaç, B., Tavas, O., Aksu, E., Özbek, A., Çolak, S. (2018). "Investigation Of Evaluations Of The 2nd Class Students In The School Of Medicine On Kahoot Platform About Anatomy Education". INTE International Conference On New Horizons In Education, Paris, France, 18-20 July 2018. Aksu E., Yener M.D., Colak T., Tasdemir R., Bamac B., Colak S., Güzelordu D., Sivri I., Ors A. "The evaluation of attitudes of nursing students about cadaver and organ donation" International Conference On New Horizons In Education (INTE). Berlin, Germany, 17-19 July, 2017. Ors A., Colak T., Bal E., Colak S., Sivri İ., Taşdemir R., Yener M.D., Güzelordu D., Aksu E., Bamaç B. "Determining the relationship between anthropometric, physical and muscle strength parametres of the amateur boxing athletes." ASSA-AVSA Congress, Cape Town, South Africa, 23-26 April 2017. Aksu, E., Çolak, T., Güzelordu, D., Yener, M. D., Çolak, S., Bamaç, B., Çolak, E. (2017). The Investıgatıon of The Relationship Between Anthropometrıc Measurements and Muscle Strengths of Upper Extremıty in Football Players. 9. International Physical Education Teachers and Sports Instructors Congress, Antalya, Turkey, 19-22 October

	2017. Sivri I, Colak T, Yener MD, Guzelordu D, Aksu E, Tasdemir R, Bamac B, Ors A, Colak S. "The Effect of Publishing Anatomy Laboratory Videos Online on Success of The Students at School of Medicine." International Conference On New Horizons In Education (INTE). Berlin, Germany, 17-19 July, 2017.

EKLER

EK.1. Etik Kurul Onayı

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	Chorda Umbilicalis'in Plasenta Insertio'sundaki Damar Morfolojisi ve Varyasyonları ile Maternal ve Fetal Özellikler Arasındaki İlişkinin Araştırılması			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2018/195			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Anatomi			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD			
	Destekleyici				
	Araştırmanın Türü	**Doktora Tezi**			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli ☒	Çok Merkezli ☐	Ulusal ☒	Uluslararası ☐

	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
Değerlendirilen Belgeler	Başvuru Dilekçesi	☐	☐	
	Başvuru Formu	☐	☐	
	Araştırmanın Türü	☒	☐	Rutin Muayene Sırasında Elde Edilmiş Materyallerle Yapılacak Araştırma
	Araştırma Protokolü	☐	☐	
	Kullanılacak Form Örnekleri	☐	☐	
	Aydınlatılmış Onam Formu	☐	☐	
	Araştırma Bütçesi	☐	☐	
	Literatür Örneği	☐	☐	
	Taahhütname	☐	☐	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	☐	☐	
	İzin Belgeleri	☐	☐	
	Başhekimlik Onayı	☐	☐	
	Özgeçmişler	☐	☐	
	Değişiklik Bilgi Formu	☐	☐	
	Proje Sonuç Formu	☐	☐	
	Diğer	☐	☐	

EK.2. Aydınlatılmış Onam Formu

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

ONAM FORMU (D^2)

(Araştırmacı nüshası ve Katılımcı nüshası olmak üzere iki nüsha halinde basılmalı ve imzalı araştırmacı nüshası saklanmalıdır. Gerekli olduğunda Etik Kurul tarafından onam formları istenebilir)

Araştırmanın Adı: CHORDA UMBILICALIS'İN PLASENTA INSERTIO'SUNDAKİ DAMAR MORFOLOJİSİ VE VARYASYONLARI İLE MATERNAL VE FETAL ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	☐	☐
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	☐	☐
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	☐	☐
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	☐	☐
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	☐	☐
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	☐	☐
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	☐	☐
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6'da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?	☐	☐
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı: Elif AKSU
Tarih:	Tarih: