

PLASENTAL DEMİR DEPOLANMASI: FETAL ANOMALİ VE MOLAR GEBELİKTEKİ ANLAMI

Dr. Levent YILDIZ, Dr. Oğuz AYDIN, Dr. Kamile KURT, Dr. Sancar BARIŞ, Dr. Filiz KARAGÖZ, Dr. Bedri KANDEMİR

ÖZET: Plasenta histokimyası üzerine yapılan klasik çalışmalar normal ilk yarı gebelik plasentalarında lineer demir depolanmaları tanımlamıştır. Bu çalışmalarda normal üçüncü trimester plasentalarında bu tip depolanmaların kaybolduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 22 normal terimde plasenta, 15 istenmeyen gebeliğe ait birinci trimester plasenta, 11 fetal anomalili gebelik plasentas ve 17 molar gebelik plasentas ışık mikroskopunda Perl Prussian Blue boyası ile demir depolanması yönünden araştırıldı. Normal birinci trimester ve terimde gebelik plasentalarında trofoblastik bazal membranda lineer, granüler demir depolanması saptandı (sırası ile %6.60 ve %13.60; ortalama villus tutulum yüzdesi, sırası ile %5 ve %8). Fetal anomalili varlığında trofoblastik bazal membranda demir depolanmasının belirgin biçimde arttığı gözlemlendi (olguların %45.50'si). Bu olguların ortalama villus tutulum yüzdesi %42.40 idi. Molar gebeliklerde demir depolanması mevcut değildi. Trofoblastik bazal membranlarda gebeliğin gelişimi ile dereceli olarak azalan demir depolanmasının gözlenmesi normaldir. Plasentalarda artmış demir depolanması belki de fetal anomalilere eşlik eden patolojik bir bulgudur.

ANAHTAR KELİMELEER: Plasenta, demir depolanması, fetal anomaliler, molar gebelik.

SUMMARY: PLACENTAL IRON DEPOSITION AND SIGNIFICANCE IN THE FETAL ANOMALIES AND MOLAR PREGNANCIES: Classical studies on placental histoc-chemistry revealed linear iron deposits in the placenta of normal first half gestation. These studies described normal third-trimester placentas lacking this type of deposits. In this study 22 normal term placentas, 15 first trimester placentas of undesired pregnancy, 11 from pregnancies associated with fetal anomalies, and 17 placentas of molar pregnancies were examined by Perl's Prussian Blue for iron deposits in light microscope. In normal first trimester and terminal pregnancies, the placental iron deposits are present as linear granular deposits in the trophoblastic basement membrane (% 6.60 and %13.60 of cases, respectively, and average percentage of affected villi was %5 and %8 respectively). In the presence of fetal anomalies, the iron deposition is markedly increased in the trophoblastic basement membrane (%45.50 of cases). In these cases average percentage of villus involvement was %42.40. There was no iron deposits in the molar pregnancies. It is concluded that granular iron deposits in the trophoblastic basement membrane are normally present, gradually decreasing in the progress of normal pregnancies. Increased iron deposit in the placenta is a pathologic finding and may be associated with fetal anomalies.

KEY WORDS: Placenta, iron deposition, fetal anomalies, molar gestation.

GİRİŞ

Plasenta histokimyası üzerine yapılan klasikleşmiş çalışmalarda normal bir gebeliğin ilk yarısı boyunca görülebilen demir depolanmalarının üçüncü trimestere ulaşıldığında kaybolduğu bildirilmiştir (1,2). Bu durum, plasental demir içeriğinin normal gebelik seyri sırasında artan fetal ihtiyaçları karşılamaya yönelik olarak dereceli bir düşme gösterdiğini düşündürmektedir. Terminal gebelik plasentalarında demir depolanmalarının anensefali, hidramnios, hemoglobino-pati gibi değişik patolojik durumlarda düşüş göstermediği bildirilmiştir (3,4). Bu noktadan hareketle plasental demir depolarında olması beklenen fizyolojik düşüşün izlenemediği durumların neler olabileceği ve plasental demir boyanma paterni ve yaygınlığının fetal anomalilerin antenatal tanısında bir yöntem olup olamayacağı literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivleri taranarak rastlantısal yöntem ile saptanan toplam 65 plasenta örneği çalışmaya alındı. 65 olgu:

- Grup I: 11 adet fetal anomalilerin eşlik ettiği plasentalar;
- Grup II: 15 istenmeyen gebelik nedeniyle sonlandırılan gebeliklere ait 1. trimester plasentalar;
- Grup III: 22 miyadında normal doğum plasentaları;
- Grup IV: 17 molar gebelik plasenta örnekleri olarak gruplandırıldı.

Grup II plasenta örneklerinin tümü küretaj materyali olup bunun dışında kalan plasenta örnekleri doğurtularak (halas) elde edilen plasenta örnekleriydi.

Gruplara ait plasenta örnekleri 48 saat ve kürete materyal örnekleri ise 24 saat tamponlanmış nötral formalinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrası hazırlanan parafin blok-

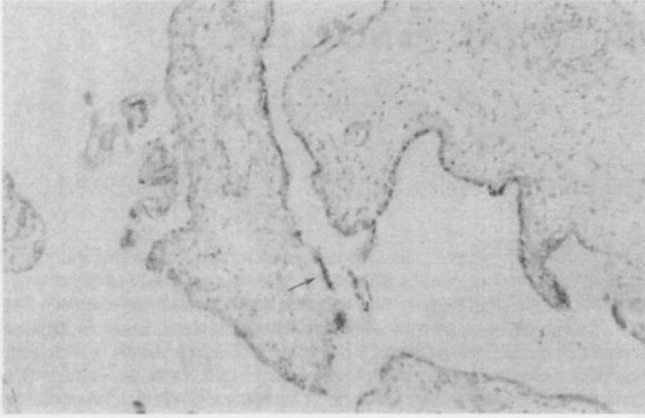
lardan 4-6 µm'lik kesitler elde edildi. Bu kesitler H-E ile boyanarak en az 200 villus içeren kesitler seçildi ve demir için Perl Prussian Blue boyası yapıldı. Demir boyası kullanılarak yapılan incelemede pozitif boyanan olgu sayısı (yüzdesi), pozitif boyanan olgulardaki villus tutulum yüzdesi, boyanmanın (demir depolanmasının) dağılımı ve bunun oluşturulan çalış-ma gruplarındaki dağılımı incelendi. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığı Mann-Whitney U ve Fisher testleri ile değerlendirildi.

BULGULAR

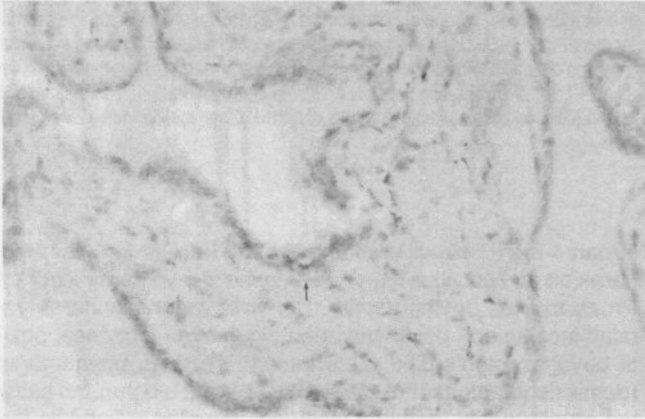
Çalışmaya alınan 65 olgunun 11'i (%21.5) fetal anomalili ile birlikte olan plasentalara (grup I), 15'i (%29.4) istenmeyen gebelik nedeniyle sonlandırılan I. trimester erken gebelik olgularına (grup II), 22'si miyadında sonlanmış normal fetal bulgulara sahip plasenta örneklerine (grup III) ve 17 olgu ise (%33.3) molar gebeliklere ait plasental örnekler aitti (grup IV).

Demir depolanması olgularda genellikle trofoblastik bazal membran altında granüler tarzda lineer, ya da villus stroması içerisindeki Hofbauer hücre sitoplazmalarında parlak mavimsi renkte gözlemlendi (Resim 1 ve Resim 2). Olguların hiçbirinde depolanma, nekroz ya da eski-yeni kanama alanları gibi değişiklikler ile birliktelik göstermiyordu.

Grup I'i oluşturan olgularda anne yaşları 18-29 arasında değişmekteydi, ortalama anne yaşı ise 23.5 olarak hesaplandı. Bu grupta olguların tamamı üçüncü trimester gebeliğe ait plasenta örnekleriydi. On bir olgunun 9'unda (%82) fetal anomalili olarak nöral tüp defekti ve anensefali, birinde (%9) yarı damak-yarık dudak ile ekstremite defekti ve 1 olguda da sakral agenezi (kaudal regresyon sendromu) tespit edildi. Bu grupta demir boyası ile 5 olguda (%46) demir depolanması saptandı. Demir depolanması gösteren olguların ortalama villus tutulum yüzdesi ise %43 olarak hesaplandı. Sadece nöral tüp defekti ve anensefali olguları alınarak oluşturulan alt grupta plasentaların %80'inde (4 olgu) demir depolanma-



Resim 1: Anomalili fetus olgusunda plasenta trofoblastik bazal membranda granüler ve lineer demir depolanması (ok, Perl Prussian Blue, x100)



Resim 2: Anomalili fetus olgusunda trofoblastik bazal membranda granüler ve lineer demir depolanması (ok, Perl Prussian Blue, x200)

şı saptanırken ortalama villus tutulum yüzdesi de %52.2 olarak saptandı.

İstenmeyen birinci trimester gebeliklerine ait 15 olgudan oluşan grup II'de anne yaşları 21-35 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 30.5 olarak saptandı. Bu olgularda ortalama gebelik yaşı 6 hafta idi. Sadece 1 olguda (%6.60) demir depolanması saptanırken söz konusu olguda villusların sadece %5'inde tutulum olduğu görüldü.

Normal miyadında doğum olgularına ait 22 plasenta örneğinden oluşan Grup III' de anne yaşı 23-35 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 25.5 olarak saptandı. Demir depolanması 3 olguda (%13.60) gözlemlendi, ortalama villus tutulum yüzdesi ise %8 olarak tespit edildi.

Molar gebeliklere ait 17 olgudan oluşan grup IV'de ise demir depolanmasına hiçbir olguda rastlanmadı. Bu olgularda anne yaşı 21-51 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27 olarak saptandı.

Fisher testinde I. ve II. gruplar arasında (+) olgu yüzdele-ri arasındaki farkın $p < 0.05$, I ve III. gruplar arasındaki farkın ise $p < 0.01$ seviyesinde anlamlı olduğu, Grup II ve III birleştirilerek Mann-Whitney U testi uygulandığında ise yine $p < 0.01$ seviyesinde anlamlı fark olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Plasenta, elementer demir için transport görevi üstlenen hemokoryal bir membrandır (5). Fletcher ve ark. ölü infant

gebeliği sürdüren kadınlar üzerinde radyonüklid işaretleme yapılmış demir kullanarak yaptıkları çalışmada, demirin önemli bölümünün plasenta tarafından hızla fetal karaciğere transfer edildiğini, buna karşılık küçük bir orandaki demirin ise plasentada depolandığını göstermişlerdir (6).

Drachenberg ve ark. yaptıkları çalışmada, gebeliğin ilk yarısı boyunca trofoblastik bazal membranda lineer demir depolanmalarının olduğunu ve görülen bu demir varlığının, normal gebeliklerde gebeliğin sonuna doğru ortadan kalktığını ya da nadiren ve az miktarlarda kaldığını göstermişlerdir. Gebelik boyunca önemli miktarlardaki demirin, plasenta üzerinden fetusa transfer edildiği düşünülürse, termdeki plasentada gözlenen bu demir miktarı ihmal edilebilir değerlerdedir ve ortalama 26 mg olarak ölçülmüştür (7). Ölçülen değer, plasental dokuya ait ortalama demir miktarıdır ve bu değer fetal veya maternal demir depoları ile korele olabilir ya da daha büyük olasılıkla fetus uptake'i sonrası kalan rezidüel demir miktarını yansıtır olabilir (7).

Maternal serum transferrini, fetal demirin özel bir kaynağıdır. Maternal transferrin sinsisyotrofoblastik sitoplazmik membranlarda bulunan transferrin reseptörlerine yapışır. Transferrinden ayrılan demir fetal ferritine bağlanır. Fetal ferritini plasental sinsisyotrofoblastlarda, özellikle de bunlara ait fırça kenarlarda göstermek mümkündür. Maternal transferrin tarafından sinsisyotrofoblast fırça kenarlarda serbestleştirilen demir atomları, bu lokalizasyonda bulunan fetal ferritine bağlanır. Sitoplazmik ferritin, demirin bazal sitoplazmik membrana transportunu gerçekleştirir ve bu lokalizasyonda demir fetal transferrine aktarılır (8). Hızlı demir transportuna daha uyumlu olan asidik ferritin, gebelik yaşı ile doğru orantılı biçimde plasentada arttığı gösterilmiştir (7). Danzeisen ve ark. yaptıkları hücre kültürü çalışmasında, serum serüloplazmini ile aynı fonksiyona sahip ve anti-serüloplazmin antikoruna ile çapraz reaksiyon veren endojen bir ferrokسيدazin varlığını göstermişler ve bu endojen ferrokسيدazin demirin fetal dolaşıma transportu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (9).

Hayvan çalışmalarında, fetusun alınması sonrası demir ve kalsiyumun aşırı biçimde plasentada depolandığı gösterilmiştir (10). Drachenberg ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 2-3. trimester normal gebelik plasentaları ile fetal gelişim anomalisine sahip fetus plasentaları arasında demir depolanmasının yaygınlığı ve dağılım şekli arasında belirgin farklar olduğu gösterilmiştir (5). Buradan hareketle plasentanın fetal ihtiyaçların karşılanmasında düzenleyici bir rol oynamadığı, fetal demir ihtiyacı çok azalsa, hatta fetus ortadan kalksa dahi plasental demir absorpsiyonunun devam ettiği sonucuna varılabilir. Ayrıca fetal demir transportu tek yönlü çalışan biyolojik bir olaydır ve plasenta tarafından depolanan ya da absorbe edilen demir maternal dolaşıma tekrar dönmemektedir (11).

Bizim çalışmamızda birinci ve üçüncü trimester normal ve fetal anomalili gebelik plasentaları arasında, gerek demir depolanması gösteren olgu yüzdesi bakımından, gerekse de depolanma görülen plasentalardaki etkilenmiş villus yüzdele-ri bakımından anlamlı farklılıkların mevcut olduğu görülmüştür. Anomalili gebeliklere ait plasentalarda olguların %46'sında demir depolanması gözlenmiştir. Bu oran normal birinci trimester plasentalarında %6.6 ve üçüncü trimester plasentalarında ise %14'dür. Villus tutulum yüzdesi anomalili gebelik plasentalarında %43 olurken birinci ve üçüncü trimester olgularında sırası ile %5 ve %8 olarak bulunmuştur. Drachenberg çalışmasında, plasental demir depolarının gebeliğin ilk yarısı boyunca lineer bir artış gösterdiğini bildirmiştir. İlk trimester plasentalarında daha yaygın tutulum olması beklenmesine karşın, bizim benzer dönem olgularımızda düşük plasental demir tutulum yüzdeleri gözlenmiştir. Bu du-

rum, ilk trimester olgularının ortalama altı haftalık gebelik yaşına sahip, oldukça erken sayılabilecek döneme ait gebelik materyalleri arasından seçilmesine bağlanabilir.

Molar gebeliklere ait olguların hiçbirisinde demir depolanmasının saptanamaması ise, bu olgularda plasental membrandaki yapısal bozukluğa bağlanabilir. Vaskülarizasyon defektleri ve trofoblastik proliferasyonun varlığını plasantanın demir transportu ve depolanması ile ilgili görevini yerine getirememesinin nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Bu sonuçlar ve literatürdeki çalışmaların sonucunda plasental demir depolanmasının fetal anomalilerin antenatal tanısında bir yöntem olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wislocki GB, Dempsey EW. Histochemical age-changes in normal and pathological placental villi (hydatidiform mole eclampsia). *Endocrinology* 1946; 38:90-109.

2. McKay DG, Hertig AT, Adams EC, et al. Histochemical observations on the human placenta. *J Obstet Gynecol* 1958; 12: 39-46.
3. Tapp E. Basement membrane calcification in the placenta. *J Pathol* 1969; 99: 333-335.
4. Krohn K, Ljungqvist A, Robertson B. Trophoblastic and subtrophoblastic mineral salt deposition in hydramnios. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1967; 69: 514-520.
5. Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Placental iron deposits: Significance in normal and abnormal pregnancies. *Hum Pathol* 1994; 25: 379-385.
6. Fletcher J, Suter PEN. The transport of iron by the human placenta. *Clin Sci* 1969; 6: 209-220.
7. Wang C, Nilmann S: Inter-relationships of storage iron in the mother, the placenta and the newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 613-616.
8. Douglas GC, King BF: Uptake and processing of I-125 labelled transferrin and Fe-59 labelled transferrin by isolated human trophoblast cells. *Placenta* 1990; 11: 41-57.
9. Danzeisen R, Pannambalam S, Lea RG, et al. The effect of ceruloplasmin on iron release from placental (Be Wo) cells: evidence for an endogenous Cu oxidase. *Placenta* 2000; 21: 805-812.
10. Sorenson VW. Placental fine structure after experimental embryonic death in cows. *J Reprod Fertil* 1976; 48: 69-75.
11. van Dijk JP. Regulatory aspects of placental iron transfer -A comparative study. *Placenta* 1988; 9: 215-226.