

İlk Organ, Bol Gizem

PLASENTA

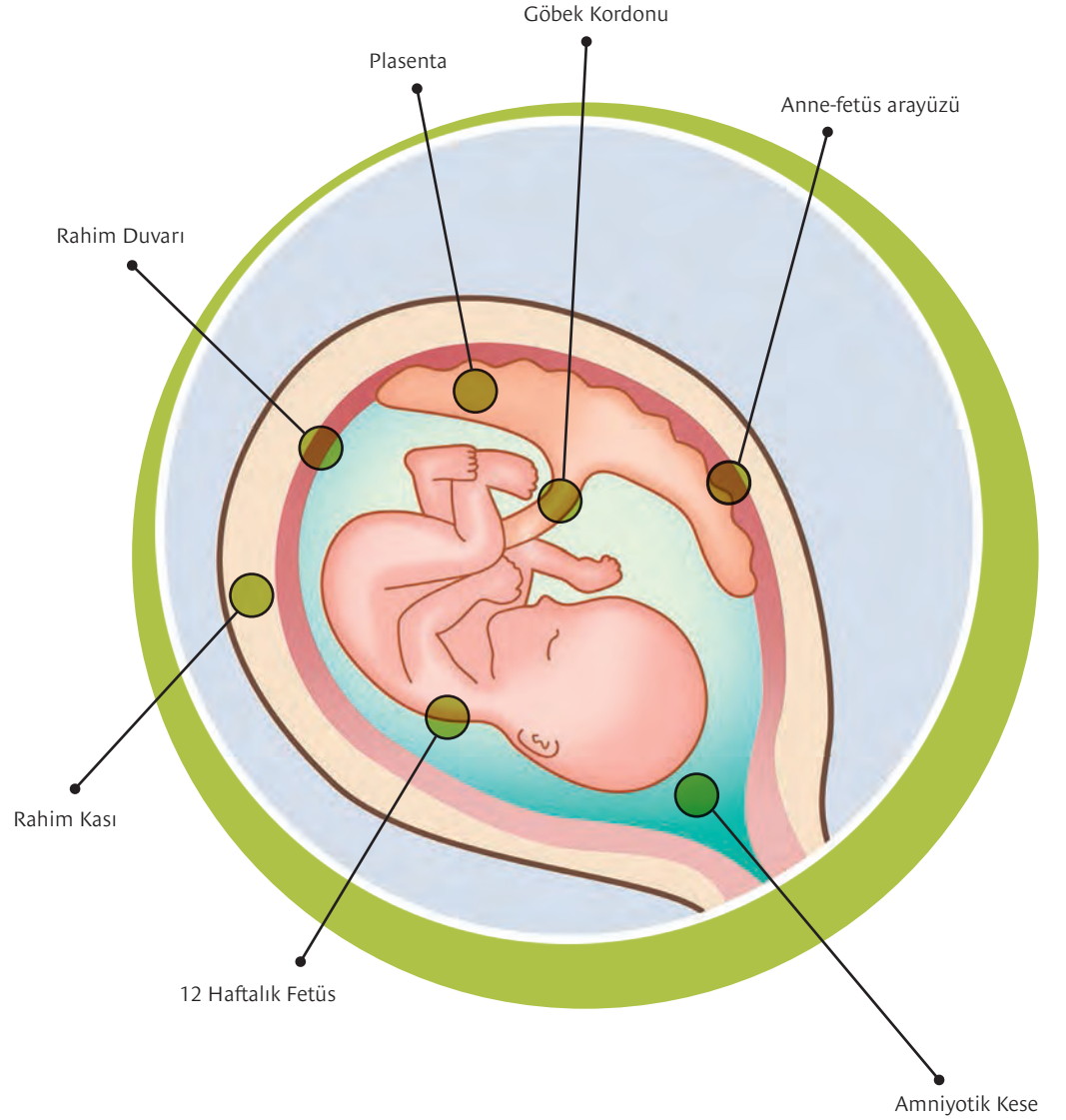
Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Halk sağlığı yetkilileri Zika virüsünün 2015'te Brezilya'da başlayan salgına kadar insanda nispeten daha hafif bir hastalığa neden olduğunu düşünüyordu. Ancak görüldü ki virüs hamile anneden bebeğe geçiyor, bazı bebekler anne karnında ölüyor ya da beyinlerinde oluşan hasar nedeniyle mikrosefali denilen hastalıkla doğuyorlar. Virüsün anne karnından bebeğe ulaşması için plasentayı geçmesi gerekiyor.

Plasenta, sivrisinekle yoluyla yayılan virüslerin (örneğin dang ve sarı humma virüsleri) anneden bebeğe ulaşmasını engelleyebiliyor, ama Zika virüsü söz konusu olduğunda bu kural bozuluyor.

Son bir kaç yılda ortaya çıkan bu ve benzeri sorular, bebekte ilk gelişen ve en büyük organ olan plasentanın araştırmacıların dikkatini çekmesini sağladı.





Plasenta anne karnındaki bebeği anneye bağlayan yassı, disk şeklinde bir organ olarak tanımlanıyor. Bebeğe besin ve oksijen sağlarken atık maddeleri bebekten uzaklaştırıyor. Hamilelikte kritik rolü olmasına rağmen, insan vücudunda en az araştırılmış dolayısıyla da en az anlaşılacak organ. Zika virüsüne karşı gösterdiği tolerans plasenta hakkındaki tek bilmece değil. Araştırmacılar uzun zamandır annenin bağışıklık sisteminin plasentaya ve cenine nasıl olup da tepki göstermediğini merak ediyor. Çünkü cenin genetik olarak anne vücuduna yabancı. Normal koşullarda bağışıklık sistemi vücuda yabancı olarak algıladığı her şeye karşı saldırıya geçer. Ancak söz konusu plasenta ve cenin olunca annenin bağışıklık sistemi kendini kontrol altında tutmakla kalmıyor aynı zamanda plasentanın doğru gelişmesine ve işleyişine de yardımcı oluyor.

Araştırmacılar bir kaç yıl önce plasentanın annenin kanına bebeğin DNA'sını bıraktığını keşfetti. Bu da doğum öncesi yapılacak genetik testlerin anneden alınan kan örneğiyle yapılmasını mümkün kılıyor.

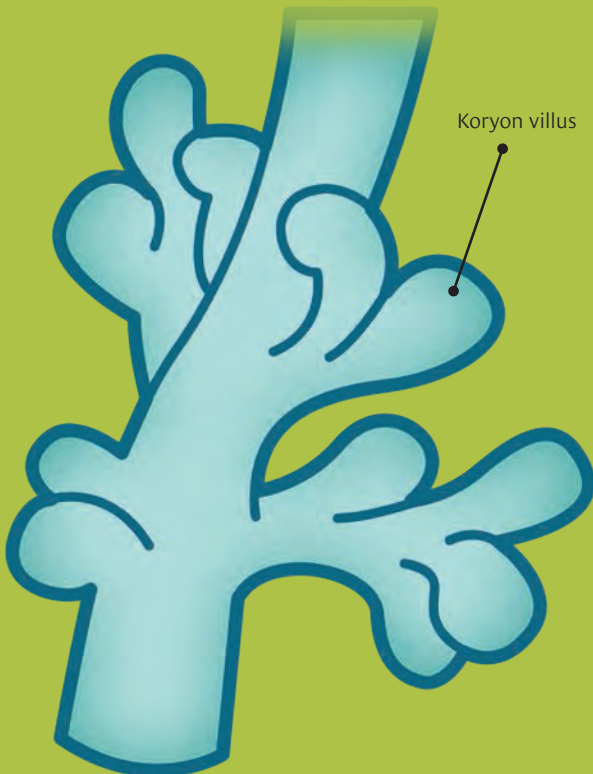
Bu test, koryon villus örneklemesinin ve amniyosentez gibi daha önceki testlerin yerini hızla alıyor.



Zamana Karşı Yarış

Plasenta ile ilgili pek çok sır bulunsa da organın yapısının ve gelişiminin ana basamakları hayli iyi anlaşılmış. Doğumdaki ağırlığı 500 gram kadar olan plasentanın iki bölümü var. Doğumdan önce annenin rahim duvarına bağlı olan kana batırılmış sünger görünümlü bölüm ve bebeğe bağlı olan, göbek bağına çevreleyen, kan damarları bakımından zengin bölüm. Plasenta bebeğin diğer organları gelişip işlevsel oluncaya kadar onların da görevlerini yerine getiriyor. Örneğin tıpkı karaciğer gibi besin maddelerini metabolize ediyor, akciğer gibi oksijen alışverişi yapıyor, böbrek gibi atıkları uzaklaştırıyor. Tüm bu işlevleri yerine getirebilmek için de kendi gelişimini mümkün olduğunca hızlı tamamlıyor. Gelişim, yumurtanın döllenenin üzerinden bir hafta geçmeden trofoblast denilen özelleşmiş hücrelerin embriyonun yüzeyinde yerini almasıyla başlıyor. Ürettiği hormonlarla annenin vücudunu embriyonun varlığından da haberdar eden bu hücrelerin ilk görevi embriyonun rahim duvarına tutunmasını sağlamak. Burada hızla bölünen trofoblast hücreler rahime doğru yayılıyor. Bir tabaka sitotrofoblast denilen hücrelerden oluşurken, sinsityotrofoblastlar denilen hücrelerin oluşturduğu diğer tabaka plasentanın yüzeyini oluşturur. Böylece plasenta dallanan yapılarla rahim duvarına bağlanan bir disk şeklini alır.

Döllenmenin ikinci ve üçüncü haftalarında dallanmış bu yapılar destek hücreleri ve kan damarlarıyla dolar. Bu yapıların olgunlaştığı ve koryon villus adını aldığı günlerde de anne hamile olduğunu öğrenir. Plasenta hamileliğin erken dönemlerinde mümkün olduğunca hızlı olarak tamamen işlevsel hale ulaşmak için zamanla yarışır. Çünkü bir an önce annenin kan akışını kendisine doğru yönlendirmesi gerekir. Tam da bu noktada en büyük görev sitotrofoblastlara düşer. İlk önce sitotrofoblastlar rahim duvarına bağlanır ardından da daha ileriye doğru hareket ederler. Bu süreçte sitotrofoblastlar kan damarlarında değişim geçirerek tipik kan damarı hücrelerine benzer. Bu benzerlik sitotrofoblastların annenin oksijenle dolu atardamarlarından yararlanmasını sağlar. Damar içinde ilerledikçe de damarların iç yüzeyine yerleşirler. Ardından taşıyabilecekleri kan miktarının sınırlanmaması için annenin rahim damarları genişler. İlk üç aylık dönemin sonunda damarlar koryon villus arasındaki bölüme doğru açılır böylece bebek için gereken besini ve oksijeni taşıyan çok miktarda anne kanı bebeğe ulaşır. Sitotrofoblastlar aynı zamanda rahim damarlarını işgal ederek kanın plasentadan anneye dönmesini sağlar. Karbondioksit ve atık maddeler bu yolla bebekten uzaklaştırılır. Bu döngü hamilelik süresince devam eder.



Plasentanın koryon villüsünün büyüklüğü ve karmaşıklığı dallanma çoğaldıkça ve geliştikçe artar. Oluşan dallar hızlıca mikro dallarla kaplanır ve yüzey alanı genişler. Plasenta hücrelerinin sadece ince bir tabakası koryon villüs arasındaki boşluklara gönderilen anne kanını, koryon villüs damarlarındaki bebeğin kanından ayırır. Bu da anne ve bebek arasındaki oksijen, besin maddeleri, hormonlar ve atık maddelerin değişimini en üst düzeye çıkarır. Plasentaya kan akışı başlamadan önce fetus rahim duvarı tarafından salgılanan materyalden beslenir.



Müthiş Bir İşbirliği

Son 20 yılda yapılan araştırmalar sağlıklı bir hamileliğin, rahim dokusundaki anneye ait hücrelerle plasenta arasındaki alışverişe bağlı olduğunu gösterdi. Plasenta ile rahmin birleştiği ve anne-fetüs arayüzeyi denilen alanda, annenin kanından geçen çeşitli tipte lökositler bulunuyor. Fetüsün trofoblast hücreleri bu lökositlerle iletişim halindeyken diğer rahim hücreleri plasentanın işlevini uygun bir şekilde sürdürmesini sağlıyor. Bu noktada anneye ait bağışıklık hücrelerinin tutumu hayli şaşırtıcı. Genlerinin yarısı babadan gelen plasenta normalde anneye yabancı. Bu durumda plasenta annenin bağışıklık sisteminden nasıl korunuyor? Plasenta normal koşullarda uygun bir organ naklinde bile tepki gösteren bağışıklık sisteminden nasıl kaçıyor? Araştırmacılar artık bu sorunun yanıtını biliyor: Annenin bağışıklık sisteminde meydana bazı değişiklikler plasentayı koruyor. 2012'de farelerde yapılan bir araştırmaya göre bir organ nakli sonrasında tepki gösteren bağışıklık sistemi hücrelerindeki lökositler plasentaya yakın rahim duvarında birikmiyor.

1980'lerde araştırmacılar bir lökosit türü olan doğal katil hücrelerin anne-fetüs arayüzeyi denilen alanın rahim tarafında çok fazla olduğunu keşfetti. Genel kural olarak bu doğal katil hücreler vücutta tümörleri ve virüs bulaşmış hücreleri öldürüyor. Fakat şu an Ontario Queens Üniversitesi'nde görev yapmakta olan B. Anne Croy 1990'larda yaptığı çalışmada ilk bakışta çok da mantıklı görünmeyen bir keşif yaptı: Doğal katil hücreler plasenta gelişimini özellikle sitotrofoblastlar tarafından rahim damarlarının yeniden şekillendirilmesi aşamasında da destekliyordu. Buna göre muhtemelen rahimdeki doğal katil hücrelerin ürettiği bir madde anneye ait damarlardaki hücrelerin kaybını kolaylaştırarak damarlarda plasentaya ait hücrelerin yerleşmesini sağlıyor.



Plasentanın nasıl geliştiği ve işlevleri hakkında bilinmeyen birçok ayrıntı var. En büyük soru doğumu neyin tetiklediği ve başlattığı? Rahime ve rahim damarlarına sıkı bir şekilde bağlı olan plasenta nasıl doğumdan hemen sonra ayrılıyor?

Diğer bir gizem ise Zika ve başka bazı virüsler ve yangıya neden olan bazı ajanlar, normalde hastalık yapan mikroorganizmaların ve toksinlerin geçişini önleyen plasentayı nasıl geçebiliyor ve bebeğe ulaşarak anomalilere neden olabiliyor?

Arayüzeydeki Problemler

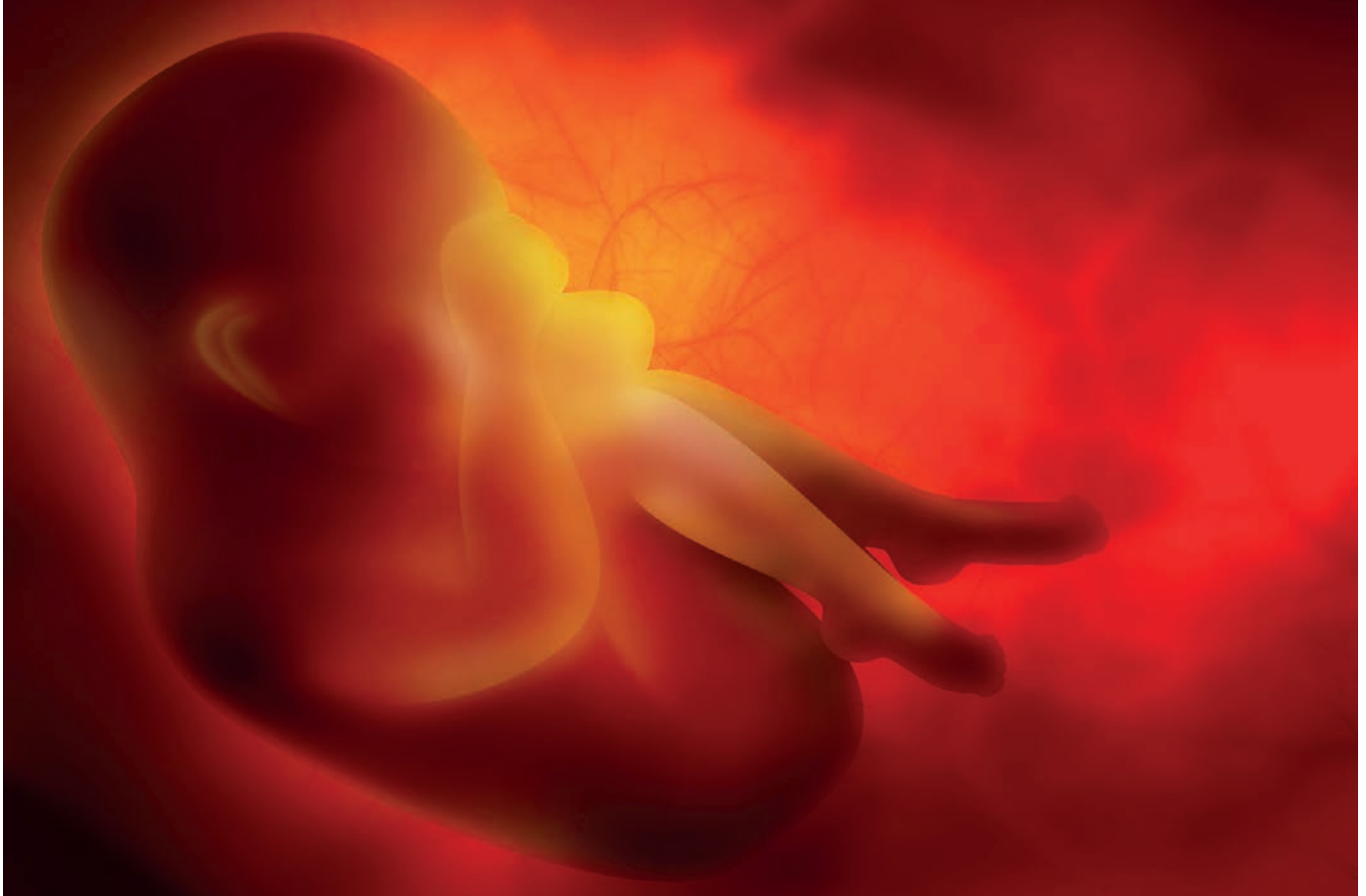
Hamileliğin ilk günlerinde plasenta gelişimini hızla tamamlamaya çalışırken, anne-fetüs arayüzeyi oluşumu sırasında hataların ortaya çıkması karşılaşılan durumlardan.

Bu hatalar hamilelikte bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olabiliyor. Erken doğum (37 haftadan önce doğumun gerçekleşmesi), bebeğin beklenenden küçük olması yani gelişiminin kısıtlanmış olması, annede hamileliğin 20. haftasından sonra görülen yüksek tansiyon, elde, ayaklarda ve yüzde şişlik ve idrarda protein bulunması gibi belirtilerle ortaya çıkan preeklampsi yani gebelik zehirlenmesi görülen sorunlardan bazıları. Plasenta ile ilgili yapılan son araştırmalarla bu sorunların bazılarının altında yatan neden açığa kavuşturuldu. Doktorlar örneğin preeklampsinin plasentadan annenin kanına toksin geçmesi nedeniyle ortaya çıktığını düşünüyordu.

İlk gebeliklerin yaklaşık %8'ini etkileyen preeklampsiye neden olan kesin mekanizmalar hâlâ tam bilinmemekle birlikte, araştırmacılar anne-fetüs arayüzeyindeki alandaki yapısal bozulmalarla ilişkili olduğunu bulmuş.

Şu sıralar ise uzmanlar preeklampsiyi hamileliğin ilk yarısında rahim damarlarında yeterli miktarda sitotrofoblast bulunmayışına bağlıyor. Yetersiz kan akışı bebeğin gelişimini kısıtlıyor. Sonunda normal gelişimini tamamlayamayan plasenta annenin dolaşım sistemi için zehirli olabilecek maddeler salgılıyor. Ancak bu önceden sanıldığı gibi temel neden değil. Tedavi edilmediği takdirde preeklampsi hem anneye hem de çocuğa ciddi hatta ölümcül zarar verebilir. Preeklampsi vakalarında plasentanın neden doğru çalışmadığı hâlâ gizemini koruyor.

Son zamanlarda daha sık olarak görülen erken doğuma rahim içi enfeksiyonun da neden olabileceği düşünülse de erken doğumu tetikleyen şeyin kesin olarak ne olduğu açıklanamıyor. Aslında bilim insanları normal bir hamileliğin sonunda da doğumu neyin tetiklediğini hâlâ tam olarak anlamış değil. Bu, insan biyolojisine dair cevabı henüz tam olarak bulunamamış sorulardan biri. Ortalama 280 günün sonunda doğumu tetikleyen bebek mi, plasenta mı, rahim mi?



Hamilelikteki Koşullar Bebeğin Tüm Yaşamında Etkili

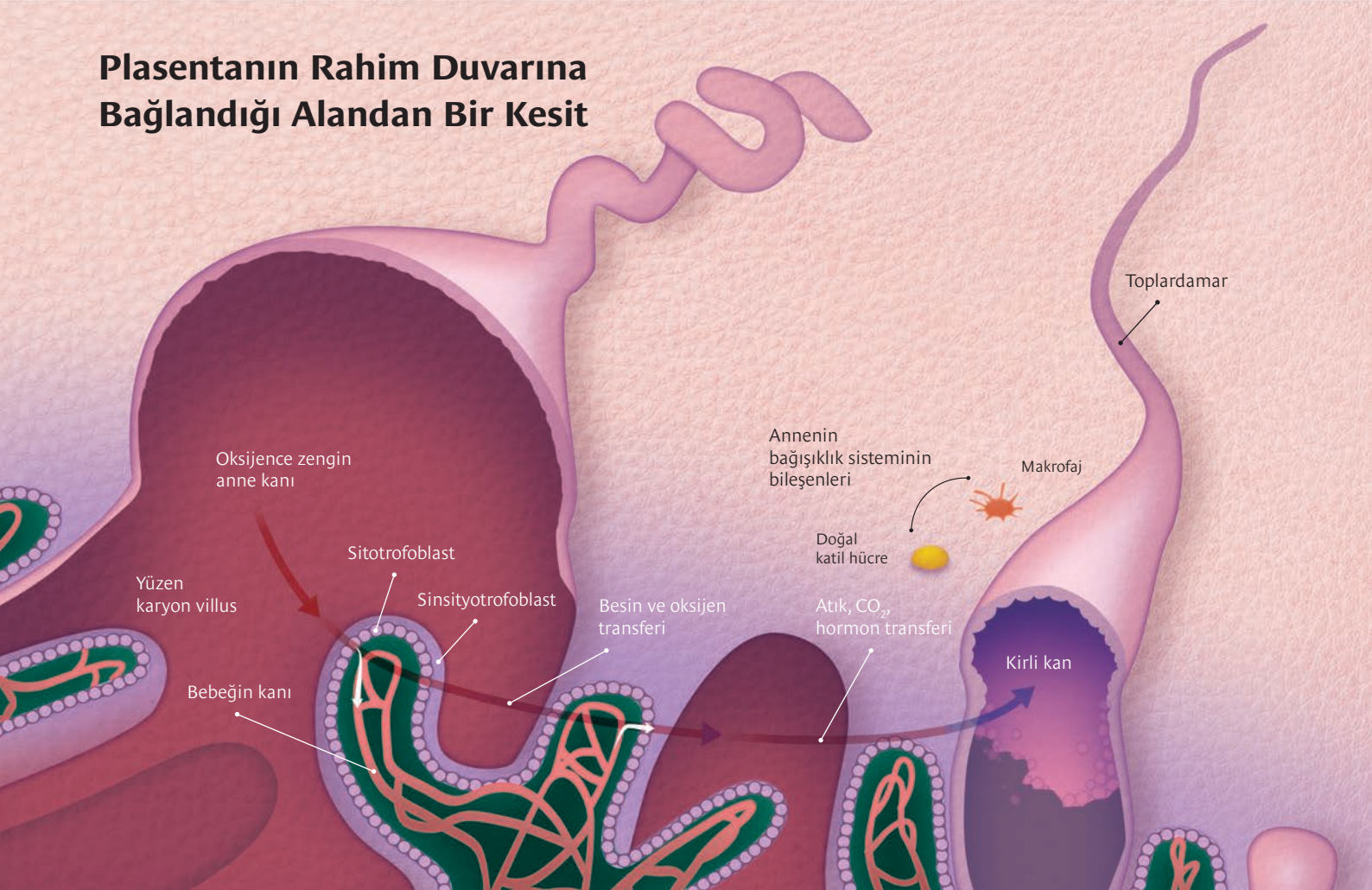
Hamilelikte yaşanan sorunlar yenidoğanlara zarar verebiliyor. Bu, bebeğin doğduktan sonra yenidoğan ünitesinde tedavi görmesini gerektiren bir zarar olabileceği gibi kalıcı nörolojik bozukluklar da oluşabiliyor. Bebeğin anne karnındayken gelişmesi için uygun koşulların olmayışının etkileri, bebeklik döneminde ortaya çıkmasa da yıllar sonra bir yetişkin hastalığı olarak ortaya çıkabiliyor. Plasentadaki fonksiyonel bir sorunun bunda payı olduğunu düşünmek için pek çok sebep var.

Anne karnındayken karşı karşıya kaldığı koşulların ileride bebeğin sağlığını etkileyebileceği fikri, ilk kez 1980'lerde İngiltere'nin az gelişmiş bölgelerinde yüksek

oranda kalp-damar hastalıkları ve diyabet görülmesinin nedenini açıklamak için İngiliz epidemiyoloji uzmanı David Barker tarafından ileri sürülmüş. Barker bu sağlık sorunlarını yaşayan yetişkinlerin genellikle normalden daha düşük kiloda doğduğunu tespit etmiş ve bunu anne karnında yetersiz beslenmenin bir sonucu olarak değerlendirmiş.

Bazı araştırmacılar hamilelik sırasında bebeğin yetersiz beslenmesinin ve plasentanın işlevini doğru olarak yerine getirmemesinin bebeğin gelişimini yönlendiren genleri bir şekilde etkileyebileceğini düşünüyor. Ancak bu durumun altında yatan mekanizma henüz çözülebilmemiş değil. Epidemiyolojik kanıtlar hamilelik sırasında, örneğin influenza virüsü taşıyan annenin dünyaya getirdiği bebekte otizm, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi nöro-gelişimsel ve psikolojik bozukluklar görülme riski olduğunu gösteriyor.

Plasentanın Rahim Duvarına Bağlandığı Alandan Bir Kesit

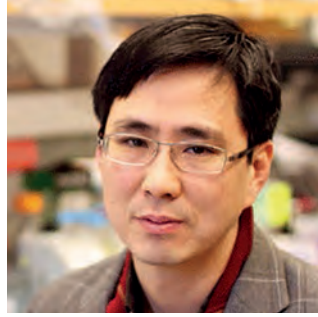




NICHHD için çalışan bir ekip



Dan R. Littman



Jun R. Huh

New York Üniversitesi'nden immünolog Dan R. Littman ve Massachusetts Tıp Fakültesi'nden immünolog Jun R. Huh hamile bir fare üzerinde yaptıkları ve 2016'da yayımladıkları çalışmada, grip enfeksiyonunun yavrunun beyin gelişim seyrini nasıl değiştirdiğini araştırdı. Bilim insanları hamile farelerde yangıya neden olan virüs benzeri ajanların yavru farelerde otizm gibi davranışlara neden olduğunu biliyordu. Littman, Huh ve meslektaşları yangıyı tetikleyen ajanın annenin bağışıklık hücreleri tarafından üretilen interlökin-17 (IL-17) olduğunu gösterdi. Araştırma ekibi gelişmiş görüntüleme tekniklerini kullanarak proteinin yavru farenin beyinde meydana gelen değişikliklerden doğrudan sorumlu olduğunu tespit etti. Fakat benzer büyüklükteki moleküller plasentayı geçemezken annenin IL-17'si plasentayı nasıl geçiyor ve yavru farenin beyine ulaşıyordu? Araştırmacılar plasentanın aktif taşıma yöntemiyle IL-17'yi anne kanından yavru farenin dolaşım sistemine geçirerek beyne ulaşmasını sağladığını düşündüler. Akıllarına gelen diğer bir ihtimal ise IL-17'yi annenin hücrelerinin plasentadan geçirip bebeğe ulaştırdığıydı.

Plasentanın Zika Toleransı

Araştırmacıların Zika virüsünün bebeğe nasıl ulaştığı ve sebep olduğu sağlık problemleri hakkında cevaptan çok sorusu var. Bu soruların en başında da Zika virüsünün anne karnındaki bebeğe nasıl ulaştığı geliyor? Zika virüsü plasentadan bebeğe ilerken yolu üzerindeki tüm hücreleri enfekte ediyor mu? Ya da sadece belirli hücreleri, örneğin annenin bağışıklık hücrelerini mi enfekte ediyor? Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ndeki moleküler patoloji uzmanlarına göre Zika virüsü aylarca plasentada kalabiliyor ve doğumdan sonra da bebeğin beyinde çoğalmaya devam ediyor. Plasentayı geçebilen ve bebeğe zarar veren tek patojen Zika virüsü değil. Örneğin dünyada her yıl 100.00 bebek sağırlığa, göz bozukluğuna, kalp hastalıklarına ya da başka sağlık sorunlarına neden olabilen kızamıkçığa yakalanmış olarak doğuyor. Sıtma, herpes ve Ebola virüsleri de hamilelik sırasında ölümcül zararlar verebiliyor ve hepsinin de anne karnındaki bebeği enfekte etme mekanizmaları araştırılıyor. Ancak bazı patojenler erken hamilelik döneminde plasentanın trofoblast hücrelerini enfekte etmek konusunda daha yetenekli. Bunun anne-fetüs arayüzeyindeki bağışıklık savunma mekanizmasının erken hamilelikte yeterince koruyucu olmamasından kaynaklandığı düşünülüyor.

Plasenta ve hamilelikle ilgili yanıtlanmayı bekleyen pek çok soru olunca Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü üç yıl önce İnsan Plasentası projesini başlattı. Projenin amacı sadece hamilelikte annenin ve bebeğin sağlığını değil her ikisinin de hayat boyu sağlığını etkileyen plasentanın gizemini çözebilmek. ■

Kaynak

Maltepe, E., Fisher, S. J., "Placenta: The Forgotten Organ", *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, Cilt 31, s. 523-552, 2015.

Erlebacher, A., Fisher, S. J., "Development of Baby's First Organ", *Scientific American*, Ekim 2017.