

MESUT KAPLAN	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	YÜKSEK LİSANS TEZİ	DIYARBAKIR-2024
--------------	------------------------------------	--------------------	-----------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mesut KAPLAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

1.DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

2. DANIŞMAN

Prof. Dr. Elif AĞAÇAYAK

DİYARBAKIR-2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doğum Sonrası İnsan Plasentasında E- Ve P- Kaderinlerin Dağılımı

Mesut KAPLAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

1.DANIŞMAN

Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

2. DANIŞMAN

Prof. Dr. Elif AĞAÇAYAK

DİYARBAKIR-2024



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

İlgi : 31/05/2022 tarihli ve E- 76588460-100-295217 sayılı yazısı.

Anabilim Dalınız Yüksek Lisans öğrencilerinden; Mesut KAPLAN'ın "Doğum Sonrası İnsan Plasentasında E- Ve P- Kaderinlerin Dağılımı" Tez Konusu Önerisi Formların Yönetim Kurulumuzun 14.06.2022 tarih ve 11/6 sayılı kararıyla uygun görülmüştür. Bilgilerinizi, ilgililere tebliğini ve gereğini rica ederim.

Birinci Danışman: Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Elif AĞAÇAYAK

Jüri Üyeleri:

Jüri Başkanı:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 14/06/2022 tarih ve 11/6 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Dicle Üniversitesi Sağlık

Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

06/05/2024

Mesut KAPLAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinin aktarımı ile beni yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. M. Aydın KETANİ'ye, ikinci danışman hocam Prof. Dr. Elif AGAÇAYAK'a, tavsiye ve bilgileri ile her türlü konu ve durumda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Berna GÜNEY SARUHAN, Prof. Dr. Hakan SAĞSÖZ, Prof. Dr. M. Erdem AKBALIK, Doç. Dr. Uğur TOPALOĞLU ve Dr. Öğretim Üyesi Bayram BAYRAM'a

Çalışmamın laboratuvar aşamasında desteğini esirgemeyen ve doktora eğitimi sürecini paylaşmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşım Dr. Nurşin AYDIN'a

Hayatım boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm başta annem, babam, eşim ve kızım olmak üzere canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından **Veteriner.23.09** numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
1. ÖZETLER	1
1.1. Türkçe Özet	1
1.2. Abstract	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ	4
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. Plasenta	7
3.1.1. Plasental Dolaşım	9
3.1.2. Plasenta Perikreata	9
3.1.3. Plasenta Perikreatanın Klinik Önemi	10
3.2. Kaderinler	11
3.2.1. E Kaderinler (Epitelyal Kaderin)	12
3.2.2. P Kaderinler (Plasental Kaderinler)	12
4. GEREÇ ve YÖNTEMLER	13
4.1. İmmünohistokimyasal Boyama ve Metodu	14
4.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	15
5. BULGULAR	17
5.1. İmmünohistokimyasal Bulgular	17
5.1.1. E Kaderinin Normal Plasenta Dokusundaki İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi	19

5.1.2. E Kaderinin Normal Göbek Kordonu Dokusundaki İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi	21
5.1.3. E Kaderinin Normal Plasentalarda İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi	23
5.1.4 E Kaderinin Perkreatalı Plasentalara ait Göbek Kordonu Dokusundaki İmmünohistoaktivitesinin Değerlendirilmesi	24
5.1.5 P Kaderinin Normal Placenta Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi	25
5.1.6 P Kaderinin Normal Göbek Kordonunda İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi	27
5.1.7. P Kaderinin Perkreatalı Plasentalarda İmmünohistokimyasal Lokalizasyonunun Değerlendirilmesi	27
5.1.8. P Kaderinin Perkreatalı Gruba ait Göbek Kordonu Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi	29
6. TARTIŞMA	31
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
8. KAYNAKÇA	38
9. ÖZGEÇMİŞ	43
10. EKLER	44
EK-1. Etik Kurul Raporu	44
EK-2. Sunulan Sözlü Bildiri Bilgisi	45
11. ORJİNALLİK RAPORU	49

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

PP	Plasenta perkreata
USG	Ultrasonografi
E Kaderin	Epitelyal Kaderin
P Kaderin	Plasental Kaderin
Ca	Calsiyum
EVT	Extravillöz Sitorofoblast
CS	Sezaryen
kDa	Kilodalton
PBS	Fosfatlı Tuz Çözeltisi
DAB	Diaminobenzidine Hidrokloride
SPSS	Statistical Package the Social Sciencess
IgG	Bağıışıklık Antikoru
VK	Koryon Villusu
DB	Desidua Bazalı1
FD	Villusa ait Kapiller
HCG	Plasenta korionik gonadotropin
TGF-b	Transforming Growth Faktör

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Koryon villusları negatif kontrol.....	18
Şekil 2. Göbek Kordonuna ait negatif kontrol.....	18
Şekil 3. Normal Vakalara Ait Plasenta Föetalis . E- kaderin immun ekspresyonu....	21
Şekil 4. Normal Vakalara Ait Plasenta Föetalis. E- kaderin immun ekspresyonu.....	22
Şekil 5. Normal Vakalara Ait Plasenta Föetalis. E- kaderin immun ekspresyonu....	22
Şekil 6. Normal vakalara ait plasenta maternalis. E- kaderin immun ekspresyonu...	23
Şekil 7. Normal Vakalara ait Göbek Kordonu. E- kaderin immun ekspresyonu.....	24
Şekil 8. Normal Vakalara ait Göbek Kordonu. E- kaderin immun ekspresyonu.....	25
Şekil 9. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Föetalis. E- kaderin immun ekspresyonu.....	26
Şekil 10. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Föetalis. E- kaderin immun ekspresyonu.....	26
Şekil 11. Perkreatalı vakalara ait plasenta maternalis. E- kaderin immun ekspresyonu.....	27
Şekil 12. Perkreatalı Vakalara ait Göbek Kordonu. E- kaderin immun ekspresyonu.....	28
Şekil 13. Normal Vakalara Ait Plasenta Föetalis . P- kaderin immun ekspresyonu...	29
Şekil 14. Normal Vakalara Ait Plasenta Föetalis . P- kaderin immun ekspresyonu...	29
Şekil 15. Normal vakalara ait plasenta maternalis. P- kaderin immun ekspresyonu.	30
Şekil 16. Normal Vakalara ait Göbek Kordonu. P- kaderin immun ekspresyonu....	31
Şekil 17. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Föetalis. P- kaderin immun ekspresyonu.....	32
Şekil 18. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Föetalis. P- kaderin immun ekspresyonu.....	32
Şekil 19. Perkreatalı vakalara ait plasenta maternalis. E- kaderin immun ekspresyonu.....	33
Şekil 20. Perkratalı Vakalara ait Göbek Kordonu. P- kaderin immun ekspresyonu..	34

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: İmmunohistokimyasal Çalışmada kullanılan antikorlar	16
Tablo 2: Normal ve perkreatalı plasentalar ile göbek kordonlarında E- Kaderin ve P- Kaderin immün ekspresyonlarına ait yoğunluk skor sonuçları.....	20



1.ÖZETLER

Normal Plasenta ve Plasenta Perkreata Vakalarında E ve P Kaderinin Dağılımı

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Mesut KAPLAN

1.Danışmanı: Prof.Dr. M. Aydın KETANİ

2.Danışmanı: Prof.Dr. Elif Ağaçayak

Anabilim Dalı: Veteriner Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

1.1.Türkçe Özet

Amaç: Hamilelikte önemli fonksiyonlar üstlendiğine inanılan hücre adezyon moleküllerinden olan kaderinler (E- ve P-kaderin) hem normal hem perkreatalı insan plasentalarındaki lokalizasyonları ile ekspresyonlarını ve plasentasyona katılan dokularda bu faktörlerin rollerinin bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza; 01 Temmuz 2023 - 30 Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran normal plasenta yerleşimi olan 22 hasta ve plasenta perkreatata spektrumu olan 22 hastanın canlılığı olmayan, patolojiye örnek olarak gönderilmeyecek olan, doğum sonrası elde edilen plasentalarından histolojik takip için küçük parçalar alındı. Normal plasentaya sahip olan hastaların plasentaları servikal ostian 2 cm uzaklıkta ve myometriyal, serozal invazyon bulgusu olmayan ve öykülerinde plasenta invazyon anomalisi olmayan hastalar oldu. Hastaların gestasyonel haftaları son adet tarihlerine göre ya da ilk trimester ultrasonografiye göre hesaplandı. Plasenta perkreatata spektrumu olan hastaların tanısı USG ile konulduktan sonra sezaryen sonrası plasentanın histopatolojik incelenmesi ile konfirme edildi. Alınan doku örnekleri rutin histolojik prosedürleri takiben parafinde bloklandı. Parafin kesitlere E- ve P-Kaderin proteinleri için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı.

Bulgular: E- kaderin immunoaktivitesi normal plasentanın sinsityotrofoblast ve desidual hücrelerinde kuvvetli olmasına karşın perkreatalı plasentada bu immunoaktivitenin düşük olduğu, buna bağlı olarak koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini gözlemledik. E kaderin immunoaktivitesi Perkrata olgularında belirteç olabileceği buna karşın normal plasentalarda ve perkreatalı plasentalarda P- kaderin immunoaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi.

Sonuç: Bu bulgular ışığında; Perkreata vakalarında E ve P kaderin gibi faktörlerin rolünü göstermek için uzun vadeli detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kaderin, plasenta, perkreatata, adezyon.



Distribution of E and P Cadherin in Normal Placenta and Placenta Percreata

Student's Surname and Name: Mesut KAPLAN

Advisor of Thesis: Prof.Dr. M. Aydın KETANİ

Department: Veterinary Histology and Embryology

1.2. Abstract

Objective: To investigate the localization and expression of cadherins (E- and P-cadherins), which are cell adhesion molecules believed to have important functions during pregnancy, in both normal and perforated human placentas and whether these factors play a role in tissues involved in placentation.

Material and Methods: In our study, small pieces were taken for histological follow-up from 22 patients with normal placenta placement and 22 patients with placenta percreta spectrum who were admitted to Dicle University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between July 01, 2023 and September 30, 2023 and whose placentas were not viable, would not be sent to pathology as a sample, and were obtained after delivery. The placentas of the patients in the control group were 2 cm away from the cervical ostia and had no evidence of myometrial or serosal invasion and no history of placental invasion anomaly. Paraffin sections were immunohistochemically stained for E- and P-Cadherin proteins.

Results: We observed that E-cadherin immunoactivity was strong in syncytiotrophoblast and decidual cells of normal placenta, but this immunoactivity was low in placenta with perforated placenta, which may affect chorionic villus morphologic structures and trophablastic invasion. E-cadherin immunoactivity may be a marker in percreta cases, whereas P-cadherin immunoactivity was weaker than E-cadherin immunoactivity in normal placentas and placentas with percreta.

Conclusion: In the light of these findings; long-term detailed studies are needed to show the role of factors such as E and P-cadherin in percreta cases.

Key Word: Cadherin, placenta, percreata, adhezyon.

GİRİŞ ve AMAÇ

Hücre adezyonu ile doku organizasyonu ve morfogenezinde önemli role sahip olan transmembran proteinlerinden E- ve P- kaderinin insanların normal ve perkreatalı plasentadaki lokalizasyonunu belirlemektir. Kaderinlerin genital sisteme ait dokularda yapısal bileşenler olduğu ve dişi üreme fizyolojisinde çeşitli aşamalarda (seksüel siklus, follikülogenezis, vb.) rolleri olduğu bilinmektedir. Çalışma, insan plasentasının yapısal özellikleri ile bu özelliklere bağlı olarak hücre adezyon moleküllerinin plasentadaki lokalizasyonlarının immunohistokimyasal yöntemle belirlenmesini ve bu moleküllerin ekspresyonlarındaki gebelik sürecine bağlı değişikliklerin uygun imaj analiz yöntemleriyle ölçümünü kapsar. Ayrıca, plasenta perkreat spektrumu olan hastalarda E- ve P- kaderin lokalizasyonu ve ekspresyonlarının bulunup bulunmadığını ortaya koyan çalışmaların olmaması bu tez projesinin planlanmasında etkili olmuştur.

Çalışmamız, normal yerleşimli plasenta ve Plasenta perkreat spektrumu olan hastaların plasenta numunelerinde bulunduğu düşünülen E- ve P-kaderin proteinlerinin ekspresyonlarını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Plasenta perkreat spektrumu olan hastalarda bu proteinlerin normal plasenta olan hastalara göre daha yüksek bulunması, bu proteinlerin plasenta perkreatanın patogeneğinde rol oynayabileceklerini ve plasentanın farklı bölgelerinde immun aktivitesi olduğunu ortaya koyacaktır.

Normal yerleşimli plasenta olan kişiler ile plasenta perkreatası olan hastalardan alınan plasenta örneklerinde E- ve P- kaderin ekspresyonlarının bulunup bulunmadığını ortaya koyarak, E- ve P- kaderinin doku ve hücrelerdeki olası rolleri dikkate alındığında, insanlarda plasenta perkreatanın patolojisindeki mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik temel bilgilerin elde edilmesi açısından önemlidir.

Plasentanın normal büyümesi ve gelişmesi bu nedenle normal fetal büyüme ve gelişme için hayati önem taşımaktadır. Tüm memeli ve insan plasentaları koryoalantoik membrandan oluşmaktadır. Koryon epitelinin uterus epiteline birleşmesine veya allantoisden koryona doğru yayılan damarlardan oluşan bir yapıdır. Bundan kaynaklı olarak memelilerde çeşitli plasenta tipleri ve yapıları şekillenmektedir.

İnsan plasenta tam plasenta (fulterm) grubu içerisinde bulunmaktadır. Plasenta “plasenta hemokoriyalis, desidua ve villosa diskoid” olarak adlandırılır. Bu plasenta tipinde koryon

villusları kesenin belirli bir yerinde disk şeklinde topluluk şekillendirmiştir. Uterus mukozasının villuslar karşısında bulunan epiteli, bağdokusu ve kan damarlarının bütün katmanları erimiş olduğundan, koryon villuslarının serbest bir halde anne kanıyla temas halinde olduğu gözlenir. Bu ilişkiye “hemo-koryal ilişki” denir. Maternal kan, koryon villuslarının şekillendirdiği koryon villuslarının arasında dolaşır. Maternal kan bu bölgelerden uterus venleri aracılığı ile drene olmaktadır. İnsan plasentası, gebelik süresince anne ile fetüs arasında her türlü bağlantıyı sağlayan tek organdır. Başlıca görevi, anne ile fetüs arasında gaz ve besinlerin taşınması, bazı hormonların sentezi ve salgılanması ile fötüsün korunması olarak sıralanabilir. Sağlıklı bir hamileliğin devamı, normal yapıya sahip plasenta ile yakından ilişkilidir(1). Hamilelik gerçekleşmesiyle başlayan plasantasyon, embriyonun canlılığın devamı ve sağlığı için gerekli olan plasental yapının tam ve sağlıklı olarak gelişmesi ile mümkün olmaktadır (2).

Plasentanın oluşumunda herhangi bir düzensizlik, aksaklık, intrauterin büyüme kısıtlaması, preeklampsi gibi plasantasyon sonucunda sorunlu hamileliklere neden olmaktadır. Bu sorunlardan kaynaklı olarak hem annenin hem de fetüsün yaşam boyu sağlığı etkilenebilmektedir (3).

Bu düzensizliklerden biri olan yapışık plasenta, genellikle plasentanın uterusu anormal yapışmasını tanımlamak için kullanılan terminolojidir. Plasental adezyonun derinliğine bağlı olarak yapışık plasenta akreata, inkreata ve perkreata olarak tanımlanır. Yapışık plasenta, maternal endometriyum ve göç eden trofoblastlar arasındaki etkileşim bozulduğunda ve uteroplasental dolaşım kesintiye uğradığında şekillenir (4). Plasenta akreata tablosunda, plasenta uterusun yüzeysel miyometriyumunu istila etmiştir. Plasenta increatada ise plasenta uterusun derin miyometriyumunu istila eder, plasenta perkreata (PP)’da da, plasenta uterus duvarına nüfuz eder ve uterusun seröz tabakasına ulaşır ve hatta uterusu yakın organları bile istila edebilmektedir (5).

Son yıllarda, bir dizi hücre döngüsü veya hücre proliferasyonu ile düzenlenen proteinlerin fare embriyogenezi sırasında spesifik zamansal ve dokuya özgü ekspresyon modellerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, memeli gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmaların doğası kadar, bu proteinlerin olası in-vivo işlevi hakkında da bize bilgi sunmaktadır (6).

Genel olarak en çok bilinenleri E-kaderin epitelyal orjinli ve P-kaderin ise plasental orjinlidir’dir (7). Bu yapıların molekül ağırlıkları 120.000–140.000 kDa arasında değişebilmekte , bunlar yapı ve fonksiyonları bakımından Ca^{+2} ’a ilişkili, genel olarak 110 aminoasitten şekillenen transmembran glikoproteinlerdir. Bu molekküller hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşimine bağlı mekanizmalarda aksamalar oluşturduğunda, fonksiyonel olarak çeşitli olumsuzluklar şekillenmektedir (8).

E ve P-kaderinin çeşitli dokularda lokalizasyonları ve dağılımları immunohistokimya da dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler ile ortaya konulmuştur. Ayrıca, meme bezinde alveolar ve duktual tümör hücrelerinde ve kolon kanserlerinin epitelial ve stromal hücrelerinde kaderinlerin yoğun ekspresyonları görülmüştür (9,10). Plasental trofoblastlarda P-kaderin immünreaktivitesinin azalmasının spontan abortusun etiyopatogenezinde rol aldığı da rapor edilmiştir (11).



GENEL BİLGİLER

3.1 Plasenta

Miyadında insan plasentası disk biçimli 15-25 cm. çapında ortalama 3 cm. kalınlığında ve 500-600 gram ağırlığında bir yapıya sahiptir. Doğumda uterus duvarından ayrılır ve bebeğin doğumundan 30 dakika kadar sonra uterustan atılmaktadır. Dördüncü ayın başında plasenta iki parçadan oluşur. Koryon frondoum tarafından oluşturulan fetal parça, desidua basalisten oluşan kısım ise maternal plasentadır. Fetüsün sürekli büyümesi ve uterusun genişlemesiyle birlikte plasenta da büyür. Plasentanın yüzey alanındaki artış uterusun genişlemesiyle paraleldir. Gebelik süresince plasenta uterusun iç yüzeyinin ortalama %15-30'unu kaplar. Villusların dallanması plasentanın kalınlığının artmasına neden olur. Plasentanın temel işlevleri maternal ve fetal dolaşım arasında metabolik atılımı, gaz değişimini sağlamak ve hormon salgılamaktır. Oksijen karbondioksit ve karbonmonoksit gibi gazların değişimi basit diffüzyonla gerçekleşmektedir. Doğuma yakın fetüs anne kanından dakikada 20-30 ml kadar oksijen alır bu nedenle oksijenin kısa bir zaman için de olsa kesilmesi, fetüsün ölümüne yol açabilir. Aminoasitler serbest yağ asitleri, karbonhidratlar gibi besin maddeleri ile elektrolit ve vitaminler plasentadan hızla geçerler. Eritrosit antijenleri ile ilişkili olarak ortaya çıkan Rh uyuşmazlığı da önemli konulardan biridir. Fetüsün Rh-pozitif, annenin Rh-negatif olduğu durumlarda maternal dolaşıma geçen fetal eritrositlerin antijenlerine karşı annede oluşan antikorlar, daha sonra fetüse dönerek bebeğin eritrositlerinin yıkılmasına yol açarlar. Fetüsle anne arasındaki bu antijen antikor ilişkisine, villusların yüzeyindeki ufak kanama odaklarının neden olduğu tahmin edilmektedir. Fetal eritrositlerin yıkımı fetüsün hemolitik hastalığı olarak bilinir ve fetüsün intrauterin ölümüne yol açabilir. İntrauterin kan transfüzyonu veya doğumdan sonra kanın değiştirilmesi ile bebeğin hayatı kurtarılabilmektedir. Plasenta progesteron dışında başta estriol olmak üzere östrojenik hormonlar da salgılar. Plasenta korionik gonadotropin (HCG) ve somatomammotropin de salgılamakta ve bazı ilaçların detoksifikasyon işlevini de yürütmektedir. Salgıladığı hormonların miktarı gittikçe artarak gebeliğin sonunda maksimum düzeye ulaşır. Yüksek düzeydeki östrojen uterusun büyümesinde ve meme bezlerinin gelişmesinde rol oynar. Plasental bariyeri genellikle fetüsü zararlı etkenlere karşı koruyan bir engel olarak kabul edilirse de kızamıkçık(rubella), çiçek(variola), su çiçeği(varicella), kızamık, poliomiyelit gibi bazı virüsler plasentayı kolayca geçerler. İlaç ve ilaç metabolitlerinin pek çoğu plasentayı kolayca geçip embriyoda ciddi hasarlara yol açmaktadır. Eroin, kokain gibi

ilaçlara bağımlı annelerin çocuklarında fetal ilaç bağımlılığı oluşabilmektedir(12).

Plasenta özellikle erken gebelik döneminde embriyo ve fetus için besin ve enerji kaynağını oluşturan glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler. Plasenta iki elemanı bulunan anne ve fetüse ait bir organdır. Plasenta fetalis koryon frondoumdan gelişen bölüm fetal kısım, endometriumdan köken veya desidua bazalisten gelişen kısım plasenta maternalistir. Plasenta ve göbek bağı, anne ve fetus arasında madde değişimini sağlayan taşıyıcı bir sistem görevi yapar. Besleyici maddeler ve oksijen plasentayı geçerek anne kanından fetus kanına, artık maddeler ve karbonmonoksit ise plasentayı geçerek fetus kanından anne kanına geçerler.

Desidua bazalis: Embriyonun dip kısmındaki anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakasıdır.Desidua kapsülaris: gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeyel tabakasıdır.Desidua paryetalis: geriye kalan desiduyu oluşturur. Fetus ve anne dolaşımının karşılaştığı çok ince bir zar olan plasenta zarında madde değişimi yapılır ve çok sayıda koryon villus dalları bu bölgede geniş bir yüzey sağlarlar. Normalde fetus ile anne kanı hiçbir zaman birbirine karışmaz, ancak bazen çok az miktarda fetal kan maternal dolaşıma plasenta zarında ortaya çıkan küçük defektlerle karışabilir. Fetus kapillerindeki bol oksijenli fetal kan, göbek bağına tutunduğu koryon arterlerini izleyen ince duvarlı venlere geçer bu venler de birleşerek umblikal veni oluştururlar. Bu büyük damar da fetüse oksijence zengin kan taşır. Plasenta zarı gaz değişimi için akciğerlerin etkinliğiyle yakından ilişkilidir. Fetusün oksijene ulaşabilme kapasitesi diffuzyondan çok kan akımına bağlıdır; bu yüzden fetal hipoksi hem uterus hem de fetus kan akımını azaltan faktörlerden ortaya çıkar. Solunum yoluyla alınan anestezi maddeler keza plasenta zarından geçebilir ve eğer doğum sırasında kullanılıyorsa fetus solunumunu etkileyebilir

Plasenta anomalileri; parsiyel veya total desidua bazalis yokluğu ile birlikte uterus duvarının tümüne ya da bir kısmına ve özellikle de süngerimsi bir kısmına koryon villuslarının anormal yapışıklığıyla oluşan duruma plasenta acreata adı verilir. Koryon villuslarının myometriuma hatta perimetriuma kadar olan yapışıklığına plasenta perkreat denir, villuslar normaldir ve trofoblastik herhangi bir çoğalma göstermezler. Üçüncü trimestir kanamaları bu plasenta anomalilerinin yaygın bir bulgusudur. Plasenta acraeatalı pek çok hasta gebelik ve doğumu normal seyreder. Doğumdan sonra plasenta uterustan ayrılmakta yetersiz kalır ve ortadan kaldırılmaya çalışılırsa kontrol edilmesi çok zor kanamalara yol açabilmektedir. Plasenta, hamileliğin başlangıcından yaklaşık 7-10 gün sonra, zigotun uterusu implantasyonu ile gelişmeye başlar. Bebeğin büyüme ve gelişmesi için gebelik süresince plasenta da aynı paralelde büyüme gösterir (13).

3.1.1. Plasental Dolaşım

Plasenta iki elemanı bulunan anne ve fetüŖe ait bir organdır, koryon kesesinden gelişen bir fetal kısım, endometriumdan köken alan maternal kısımdan oluşur. Plasenta ve göbek bağı; anne ve fetüs arasında madde değişimini sağlayan taşıyıcıyı oluşturur. Besleyici maddeler ve oksijen plasentayı geçerek anne kanından fetüs kanına, artık maddeler ve karbonmonoksit ise plasentayı geçerek fetüs kanından anne kanına geçer. Desidua gebe endometriumuna karşılık gelir, hamile bir kadındaki fonksiyonel endometrium tabakasıdır. Desidua bazalis: Embriyonun dip kısmındaki anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakasıdır, maternal plasentayı oluşturur.

Desidua kapsülaris: gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeysel tabakasıdır. Desidua paryetalis: geriye kalan desiduai oluşturur. Fetüs ve anne dolaşımının karşılaştığı çok ince bir zar olan plasenta zarında madde değişimi yapılr ve çok sayıda koryon villus dalları bu bölgede geniş bir yüzey sağlarlar. Normalde fetüs ile anne kanı hiçbir zaman birbirine karışmaz, ancak bazen çok az miktarda fetal kan maternal dolaşıma plasenta zarında ortaya çıkan küçük defektlerle karışabilir. Fetüs kapillerindeki bol oksijenli fetal kan, göbek bağına tutunduğu koryon arterlerini izleyen ince duvarlı venlere geçer bu venler de birleşerek vena umblikalisi oluşturur. Bu büyük damar da fetüŖe oksijenden zengin kan taşır. Plasenta gaz değişimi için akciğerlerin etkinliğiyle yakından ilişkilidir. Fetüsün oksijene ulaşabilme kapasitesi diffuzyondan çok kan akımına bağlıdır; bu yüzden fetal hipoksi hem uterus hem de fetüsün kan akımını azaltan faktörlerden ortaya çıkar. Solunum yoluyla alınan anestezi maddeler keza plasenta zarından geçebilmektedir ve eğer doğum sırasında kullanılıyorsa fetüsün solunumunu etkileyebilir (12,13).

3.1.2. Plasenta Percreata

Koryon villuslarının myometriuma hatta perimetriuma kadar olan yapışıklığına plasenta percreata vakalarında izlenebilir. Villuslar normaldir ve trofoblastik herhangi bir çoğalma göstermezler. Üçüncü trimestır kanamaları bu plasenta anomalilerinin yaygın bir bulgusudur (13).

Plasental adezyon anomaliliklerinin en az görülen alt tipi olan plasenta perkretada plasantanın tüm uterusu, miyometriuma ve komşu organlara invazyonu ile sonuçlanabilmektedir, bu olguların şekillenmesinde trofoblastik invazyon önemli etkenlerden birisidir (14).

Son yıllarda, plasenta anomali oranlarında artış gözlenmektedir, bu oran yaklaşık olarak 189/100 000'dir. Gerek plasenta previa gerekse plasenta previaya eşlik eden perkreta maternal perinatal ölüm oranı yüksek olan, hayatı tehdit edecek ölçüde maternal kanamaya ve buna bağlı çoklu organ yetmezliklerine ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Plasenta previa ve perkreta, ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilen, % 2-7 oranında maternal mortalite ile sonuçlanan bir durumdur. Plasenta perkreta ile plasenta previa arasında yakın ilişki bulunmakta olup previa, perkreta için önemli bir risk faktörüdür. Plasental yapışma anormalliklerinin tanısının gebelik takipleri sırasında koyulmuş olması, preoperatif dönemde olası istenmeyen durumlara hazırlıklı olmak açısından önem taşımaktadır(14).

Ayrıca antenatal dönemde plasental adezyon anormalliklerinin öntanısının koyulması; hastaların peripartum histerektomi, kan transfüzyonu gereksinimi, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi gibi muhtemel süreçler hakkında bilgilendirilmeleri açısından da çok önemli olgudur. Özellikle öyküsünde geçirilmiş sezaryen seksiyon, myomektomi, metroplasti gibi nedenlerle uterin skarı olan her gebe plasenta-miyometrium ilişkisi açısından detaylı olarak incelenmelidir (15).

Plasenta akreata plasenta yapışma anomalilerindendir. Birleşik plasenta olarak da isimlendirilmektedir. Plasenta akreata, inkreata, perkreata şeklinde değişik invazyonları bulunmaktadır. Akreat plasenta plasentanın uterus duvarına adezyonudur. Plasenta perkreatada bazen idrar kesesine dahi yapışabilmektedir. Bu olgunun yaklaşık görülme sıklığı 2500-3500 hamilelikte bir görülür. Olguların dağılımı %75'i akreat plasenta, %15'i plasenta inkreata, %10'u ise plasenta perkreata şeklindedir. Yapışık plasenta durumunda doğumda plasentanın ayrılmaması durumu ile kaçınılmaz olmaktadır. Plasentanın çıkartılması sürecinde şiddetli kanamalar kaçınılmaz olmaktadır.(<https://jinekologankara.com/plasenta-akreata-inkreata-ve-perkreata-nedir/> 01.11.2023)

3.1.3. Plasenta Perkreatanın Klinik önemi

Nadir görülen bir olay olmasına rağmen doğum sonrası gibi yaşamı tehdit eden çeşitli komplikasyonlara, kanamaya, büyük hacimli kan transfüzyonuna, sezaryen histerektomisine, bağırsak-mesane yaralanmasına, koagülopati ve amniyotik sıvı embolisi gelişimine sebebebiyet verir (3,5).

Çeşitli vakalarda değişik faktörlere rağmen plasenta previa, multiparite, ileri anne yaşı ve CS, etiyojisinde düşünüldüğünde, kesin nedeni hala bilinmemektedir (1). Erken gebelik sırasında, ektravillöz sitotrofoblast (EVT) hücreleri plasental villusun ucundan ayrılarak

desidua, myometrium ve uterin venleri istila etmektedir. İnsan plasentası, plasenta hücrelerinin anne-fetal dönem boyunca oksijen ve besin alışverişi dolaşımı gereklidir. Hücre tiplerinden biri olan EVT'lerin invazyon plasentayı oluşturan, uterus desiduasına ve myometriuma başarılı bir hamilelik gelişimi için gereklidir. Maternal trofoblast invazyonunda eksiklik dokusunun gebelik komplikasyonlarına yol açtığı düşünülmektedir. Örnek olarak; preeklampsi ve intrauterin büyüme geriliği olarak görülmekte ve bu durumda aşırı invazyonun plasental adezyona yol açtığı düşünülmektedir (16).

3.2. Kaderinler

Moleküler ağırlıkları 120.000–140.000 kDa arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{+2} 'a bağımlı, genellikle 110 aminoasitten oluşan transmembran glikoproteinleridir (Behrens, 1994). Yapılarında bulundurdıkları Ca^{+2} 'dan dolayı bu adı alırlar. Hem adezyon bölgesi, hem de Ca^{+2} bağlayıcı bölgeler içermektedirler (10).

Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenez ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücre bütünlüğünün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilir. Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler.

Kaderinler üzerinde bulundukları yere göre isimlendirilirler ve sınıflandırılırlar. Günümüzde bilinen 5 kaderin grubu vardır. E kaderinler, epitel hücrelerde eksprese olurlar . P kaderinler plasentada eksprese olmaktadır. V kaderinler ise endotel hücrelerinde ekspresyonu gözlemlenir. N kaderinler nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar. H kaderinler kalp kasında eksprese olduğu gözlemlenmiştir. Kaderinler yanyana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlamaktadırlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar, kaderinler birbiri ile genellikle homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak, hücre-hücre adezyonunu sağlarlar (17).

Kaderinler embriyoda morfogenezde erişkin organizmada seçici hücre taşınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir (10,17).

3.2.1. E-kaderinler (Epitelyal, Uvomorulin)

Epitel hücreleri başta olmak üzere ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epitelyal hücrelerden eksprese edilir. E-kaderin; embriyonun preimplantasyonu döneminde morula ve blastosist ile hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev görürler (10,11). Uvomorulin de denilen E-cadherin embriyonun preimplantasyonu döneminde morula ve blastosist, hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev görür. E-cadherin ekspresyonu pek çok kötü kanserin kötü prognozu ile bağlantılıdır. Mesela boyun, özefagus, mide, kolon, karaciğer, over, meme vb. E-cadherin ekspresyonu azalan epitelyum hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir. Buradan E-cadherinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu metastazı baskılayıcı bir görev yaptığı sonucuna ulaşılmıştır (18).

3.2.2. P-kaderinler (Placental Kaderin)

Embriyogeneziste görev alan P kaderinler, embriyonik dokulardan, plasenta ve epitelden, belirli dönemlerde trofoblast, kalp, akciğer ve sindirim kanalı hücrelerinden salındığı bildirilmiştir. P-kaderinler normal meme dokusunda myoepitelyal hücrelerde eksprese olurlar. Agresif ostrojen-negatif meme kanserlerinde P-kaderinin ekspresyon seviyesindeki artış ile histolojik evre ve kötü prognoz arasında korelasyonun olduğu rapor edilmiştir (19).

P-kaderinin'in ekspresyonu birçok dokuda geçicidir ve kalıcı ekspresyonu epidermis, mezotelyum ve kornea endoteli gibi belirli dokularla sınırlıdır. Bu çalışmada, P-kaderin plasental villuslarda gözlemlendi. P kaderin, çeşitli dokuların lokal bölgelerinde E-kaderin ile birlikte eksprese edilmiş ve P-kaderinin ekspresyonunun başlaması veya sonlanması, diğer kaderinlerde olduğu gibi hücre katmanlarının bağlanması veya ayrılması ile yakından ilişkilendirilmiştir. Bu çalışma ayrıca endometriyal glandüler hücrelerin ve stromal P-kaderin (kaderin-3) antikörlerinin varlığı da tespit edilmiştir. Plasental villuslarda; P-kaderinin boyanma oranı, özellikle abortus materyallerinde hem ektopik gebelik hem de kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur, bu da abortusun etiyojisinde potansiyel bir role sahip olduğunu ifade etmektedir (11).

İnsan da dahil olmak üzere memeli hayvanlarda plasantasyonla ilgili komparatif çalışmalar implantasyonun türler arasında farklı olduğunu göstermiştir. Özellikle, endometriumdaki çeşitli moleküller arasındaki farklılıklar yeni yeni keşfedilmeye başlanmıştır. İnsan plasentası tam plasenta grubu içerisinde değerlendirilir ve plasenta hemokorialis, desidua ve villosa diskoide olarak tanımlanır. Bu plasenta tipinde koryon villusları kesenin belirli bir yerinde disk şeklinde topluluk oluşturmaktadır. Uterus mukozasının villuslar karşısında bulunan epiteli,

bağdokusu ve kan damarlarının bütün katmanları erimiş olduğundan, koryon villusları serbest bir halde anne kanıyla temas eder (12,13).

İnsanlarda plasental hücreler ile dokuların biyolojisi ile ilgili bilgiler nispeten sınırlıdır. Birçok türde adezyon molekülleri ile ekstraselüler matriks etkileşimlerinin embriyo gelişimi, etkili hücre büyümesi, hücre göçü ve farklılaşması süresince önemli roller oynadıkları açık bir şekilde gösterilmiştir.

Sunulan çalışma gebelikte önemli fonksiyonlar üstlendiğine inanılan hücre adezyon moleküllerinden olan kaderinler (E- ve P-kaderin) hem normal hem perkreatalı insan plasentalarındaki lokalizasyonları ile ekspresyonlarını göstereceğinden ve plasentasyona katılan dokularda bu faktörlerin rollerinin bulunup bulunmadığını ortaya koyacağından dolayı önem taşımaktadır. Ayrıca, plasenta perkreat spektrumunda henüz ortaya konulmamış olan bu proteinlerin varlığının gösterilmesi var olan literatür bilgisine katkı sağlayacaktır. Yine, plasenta perkreat spektrumunun etyolojisinde bu proteinlerin rol alıp almadığının gösterilmesi, bu tarz hastalıkların erken tanısını koymayı kolaylaştıracaktır.

4.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının 17.05.2023 tarih ve 144 sayılı kararı ile etik onay almıştır.

Çalışmamıza; 15 Mayıs 2023 - 30 Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran normal plasenta yerleşimi olan 10 hasta ve plasenta perkreat spektrumu olan 10 hastanın canlılığı olmayan, vücut ile bağlantısı bulunmayan, patolojiye örnek olarak gönderilmeyecek olan, doğum sonrası elde edilen plasentalarından histolojik takip için küçük parçalar alındı.

Kontrol grubunda (normal plasenta yerleşimi) olan hastaların plasentaları servikal ostian 2 cm uzaklıkta ve myometriyal, serozal invazyon bulgusu olmayan ve öykülerinde plasenta invazyon anomalisi olmayan hastalar incelendi. Hastaların gestasyonel haftaları son adet tarihlerine göre ya da ilk trimester ultrasonografiye göre hesaplandı.

Hastaların gestasyonel haftaları son adet tarihlerine göre ya da ilk trimester ultrasonografiye göre hesaplandı. Plasenta perkreat spektrumu olan hastaların tanısı transabdominal ultrason (General Electric Voluson 730 Pro) ile doğrulandı. Fındık ve Arkadaşlarının yapmış oldukları (20) çalışmalarına benzer şekilde, İnvazyon varlığı doppler USG ile değerlendirilen hastalardan ameliyat öncesi aktif kanaması veya ağrısı olan vakaların

hastaneye yatışları yapılır iken, diğer hastalar haftalık kontrolleri ile ayaktan takibi yapılmıştır. Ağrı ve kanaması olmayan hastalara 37. gebelik haftasından sonra elektif sezaryen uygulanırken, ağrı ve kanaması olan hastalara yatışlarının aynı haftasında sezaryen uygulanmış plasentalar morfolojik olarak değerlendirilmiştir.

Tüm cerrahi operasyonlar, jinekologlar ve kadın doğum uzmanları tarafından yapıldı. Koruyucu cerrahi isteyen hastalara da öncelikle ameliyatın riskleri anlatılıp sonrasında uterus koruyucu cerrahi için onamları alındı. Ameliyatlar esnasında konservatif cerrahi planlanan hastalara spinal anestezi, spinal anestezi için kontrendike olan veya sezaryen histerektomi yapılacak hastalara da genel anestezi işlemleri yapıldı. Histerektomi uygulanan hastalara da öncelikle Pfannenstiel insizyonu tercih edilmiş ve umbilikal median insizyon işlemleri yapılmıştır. Konservatif tedavi hedeflenen hastalarda plasenta tamamen alınarak ve invazyon bulunmasına göre hemostatik suture kullanıldı. Bazı hastalarda hipogastrik arter bağlanmış veya balon tamponad uygulandı. Postoperatif olarak hastalar 1. ve 6. aylarda kontrole çağrılarak, gerekli kontrolleri yapıldı. Sezaryen operasyonunu takiben hastaların plasentanın histopatolojik incelenmesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida, parite, abortus sayıları, küretaj öyküleri, ek hastalıkları, aile öyküleri, sigara öyküleri not edildi.

Alınan doku örnekleri rutin histolojik prosedürleri (dehidrasyon, şeffaflaştırma, parlatma) takiben parafinde bloklandı ve sonrasında bloklardan 5 mikrometre kalınlığında ve 100 mikron aralıklarla seri kesitler alındı E- ve P-Kaderin proteinleri için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı.

4.1. İmmunohistokimyasal Boyama Metodu

Elde edilen parafin kesitlere E- ve P-Kaderin ekspresyonlarını belirlemek için streptavidin peroksidaz yöntemi uygulandı. Seri kesitlere deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerini takiben, antijen retrieval (Antijenlerin açığa çıkarılması) işlemi için dokular 30 dk. 95°C kaynatılıp ardından 40°C'ye kadar soğutuldu. Daha sonra, dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için metanolde hazırlanmış % 3'lük H₂O₂'de 15 dk. inkübe edilip takiben fosfat buffer salin (PBS) ile 2x5 yıkandı. Kesitler özgün olmayan bağlanmaları önlemek üzere protein blocking çözeltisi (Ultra V Block) ile oda ısısında 5 dakika. inkübasyona bırakıldı. Daha sonra, çalışmada kullanılacak olan E- ve P-Kaderin primer antikorları ile +4°C'de 1 gece inkübe edildi (Tablo 1).

Tablo 1: İmmunohistokimyasal Çalışmada kullanılan Antikorlar

Antikoru Adı	Sulandırma oranı	Firma
Anti-E Cadherin antibody Polyclonal	IgG Rabbit 1:50 1/ 500	Abcam (ab15148)
Anti-P cadherin antibody Polyclonal	IgG Rabbit 1:100 1/ 1000	Abcam (ab137729)

Preparatlar, PBS ile yıkandıktan (4x5 dakika) sonra biotinlenmiş sekonder antikor ve streptavidin peroksidaz enzim kompleksi ile muamele edildi. Dokularda şekillenmiş olan antijen-antikor reaksiyonlarını göstermek amacıyla da kromojen olarak 3'3-diaminobenzidine hidrokloride (DAB) substrate ile 5-10 dk. inkübasyona tabi tutuldu. Zıt boyama için Gill hematoxileni kullanıldı. Hazırlanan preparatlar entellan ile kapatılıp ışık mikroskobu altında reaksiyonların yerleşim yerleri ve şiddeti değerlendirildi. İmmunohistokimyasal boyamada kullanılan antikorların ekspresyonlarının doğruluklarını göstermek için negatif kontrollerden faydalanılmıştır. Negatif kontrol için dokulara primer antikorlar yerine normal tavşan ya da fare serum IgG'si eklenerek prosedür tamamlandı.

Boyamalar sonrası preparatlar, Nikon-Eclipse 400 DSRI Nikon dijital fotoğraf makinesi (NIS Elements Imaging Software-version 3.10) ataçmanlı araştırma mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

4.2 İmmunohistokimyasal boyanma sonuçlarının değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal boyanma, yoğunluk (intensity score) ve oransal skordan (proportional score) oluşan total skor (Quick score) olarak isimlendirilen ikili derecelendirme yöntemi kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirildi. Yoğunluk skorunda (I), hücrelerdeki pozitif boyanma yoğunlukları değerlendirilirken, oransal skorda (P) ise pozitif boyanan hücrelerin yüzde oranı belirlendi. Seri kesitlerde, 10x, 20x ve 40x objektif büyütmede gelişmiş güzel seçilen üç farklı bölgede ortalama 100 adet trofoblast (sito- ve sinsityotrofoblast) ve fetal mezenşimal hücreler sayıldı. Daha sonra elde edilen değerlerin ortalaması alınarak her bir örnek için tek bir değer elde edildi.

İmmunohistokimyasal boyanma sonuçlarındaki skortama işlemleri aşğıdaki gibi yapıldı.

Yoğunluk skoru

- 0: Negatif (yüksek büyütmede hiçbir hücrede boyanma yok)
- 1: Zayıf (sadece yüksek büyütmede görülen boyanmış hücreler)
- 2: Orta (düşük büyütmelerde kolaylıkla görülen boyanmış hücreler)
- 3: Güçlü (çok düşük büyütmelerde görülen boyanmış hücreler)

Oransal skor

0: 0	%11-33: 3
%1<: 1	%34-66: 4
%1-10: 2	%67-100: 5

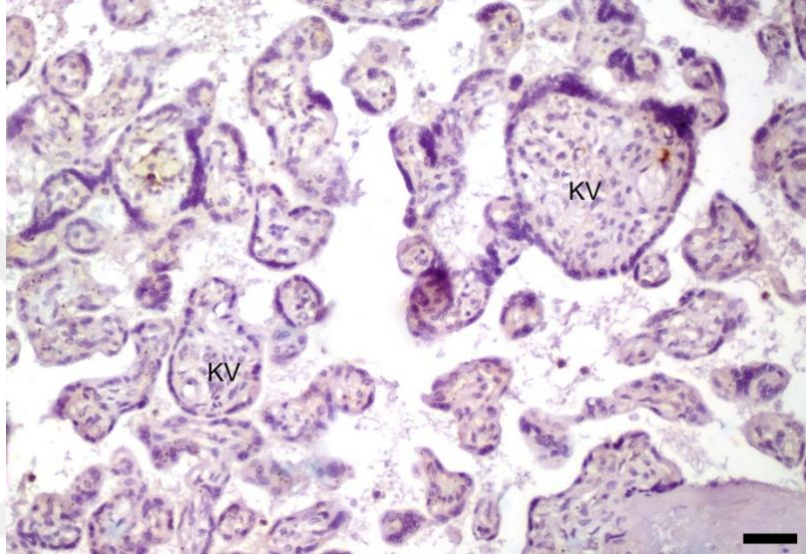
Yoğunluk skoru ve oransal skor toplandığında 0-8 arasındaki “Quick score-total skor” elde edilen veriler Tablo 2’de verilmiştir.

Boyamalar sonrası preparatlar, Nikon-Eclipse 400 DSRI Nikon dijital fotoğraf makinesi (NIS Elements Imaging Software-version 3.10) ataçmanlı araştırma mikroskobunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

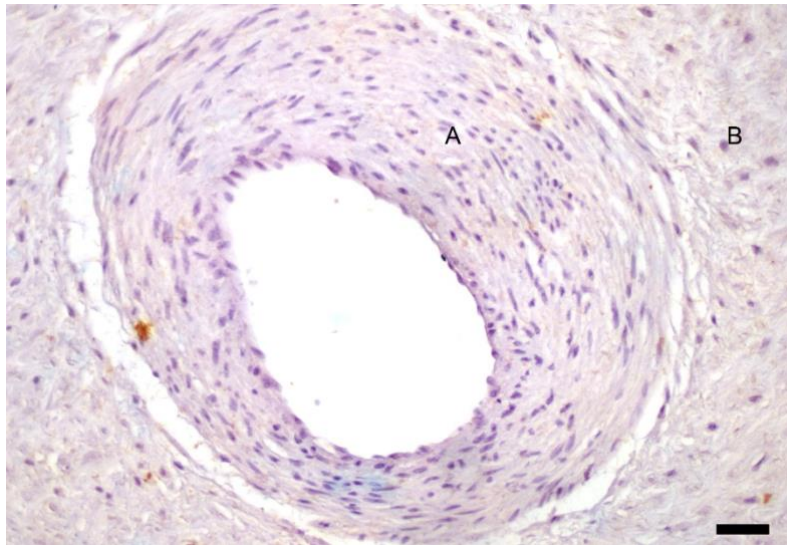
5. BULGULAR

5.1. İmmunohistokimyasal Bulgular

Negatif kontrol için dokulara primer antikorlar yerine normal tavşan ya da fare serum IgG'si eklendi. Plasentaya ait bölümlerde ve göbek kordonlarında negatif kontrol boyamalarında herhangi bir immun boyamaya rastlanmadı (Şekil 1,2).



Şekil 1. Koryon villusları negatif kontrol. KV: koryon villusu. Bar: 50 μ m



Şekil 2. Göbek Kordonuna ait negatif kontrol. A: Arteri Umbilicalis, B: Müköz bağdoku. Bar: 50 μ m

İmmunohistokimyasal boyanma sonuçları gereç ve yöntemler bölümünde belirtildiği gibi skora işleme yapıldı. Yoğunluk skoru ve oransal skor toplandığında 0-8 arasındaki “Quick score-total skor” elde edilerek, istatistiksel değerlendirilmesi yapılarak Tablo-2’de sunulmuştur.



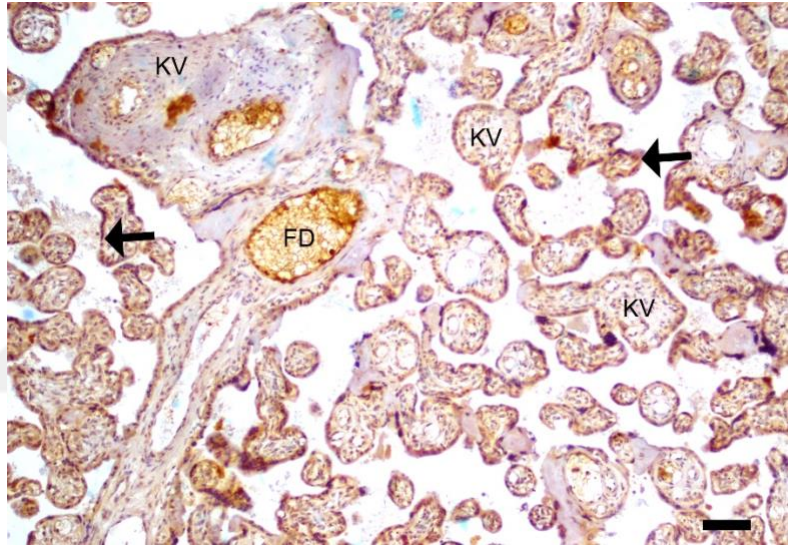
Tablo 2: Normal ve perkreatalı plasentalar ile göbek kordonlarında E- Kaderin ve P-Kaderin immün ekspresyonlarına ait yoğunluk skor sonuçları.

Parametreler	Doku bölümleri	Doku katmanları	Normal	Perkreat
E Kaderin	Plasenta	Desidua hücreleri	++/+++	++
		Sinsityotrofoblastlar	++/+++	++
		Hofbauer hücreleri	N	N
		Koryon mezenşimi	++	+
		Villus kapiller endoteli	++	+
	Göbek kordonu	Kordon epiteli	+	+
		a. umblikalis endoteli	-+	-+
		v. umblikalis endoteli	-+	-+
		a. umblikalis mediası	N	N
		v. umblikalis mediası	N	N
		Wharton peltesi	N	N
P Kaderin	Plasenta	Desidua hücreleri	+	N
		Sinsityotrofoblastlar	+	+
		Hofbauer hücreleri	N	N
		Koryon mezenşimi	N	N
		Villus kapiller endoteli	+	+
	Göbek kordonu	Kordon epiteli	N	N
		a. umblikalis endoteli	N	N
		v. umblikalis endoteli	N	N
		a. umblikalis mediası	N	N
		v. umblikalis mediası	N	N
		Wharton peltesi	N	N

Normal plasenta dokusu ile perkreatalı plasentalara ait doku ve bunlara ait göbek kordonlarında E-kaderin ve P-kaderin immünoaktivitesinin bölgelere göre değerlendirilmesi yapıldı.

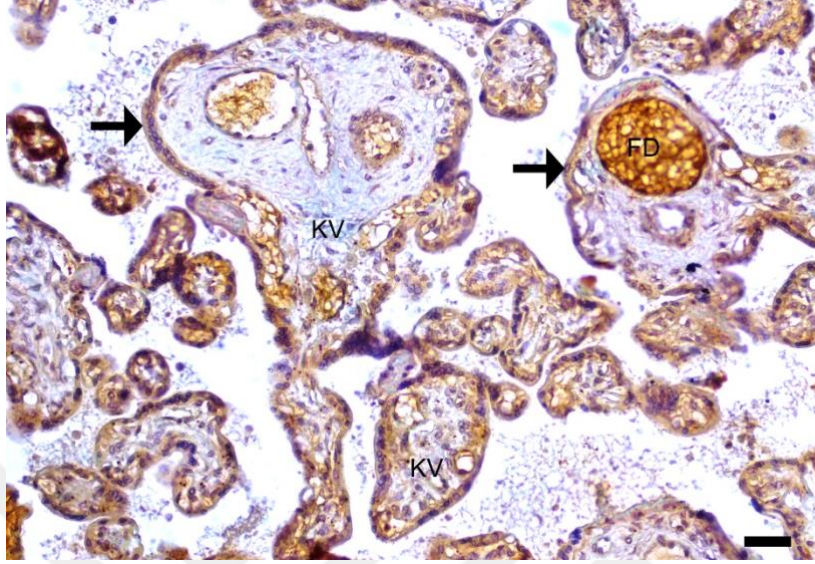
5.1.1. E- Kaderinin Normal Plasenta Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında E kaderin immün ekspresyonunun kuvvetli olarak boyanmış olduğu izlendi. Normal plasentanın fetal yarımına ait koryon mezenşim hücrelerinde de orta düzeyde E kaderin yönünden immün aktivitesine sahip idi (Resim-3).

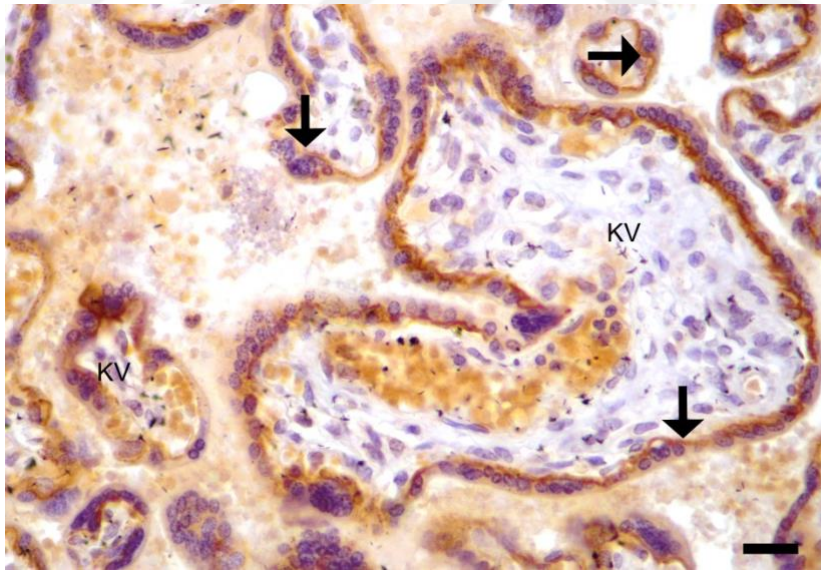


Şekil 3. Normal Vakalara Ait Plasenta Fetalis . E- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:100 µm

Koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde orta düzeyde, Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde E- kaderin immun ekspresyonu izlenmedi (Şekil 4,5).

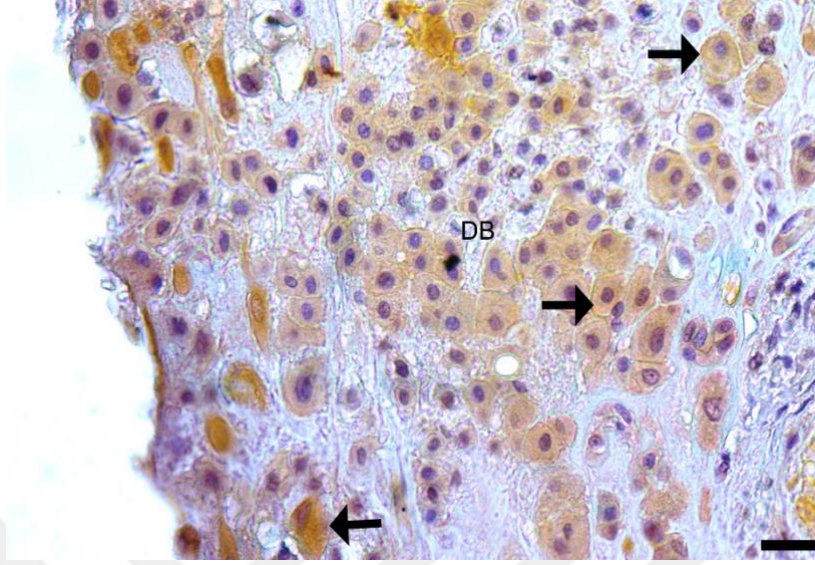


Şekil 4. Normal Vakalara Ait Plasenta Föalis. E- kaderin immun ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm



Şekil 5. Normal Vakalara Ait Plasenta Fetalis. E- kaderin immun ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 25µm

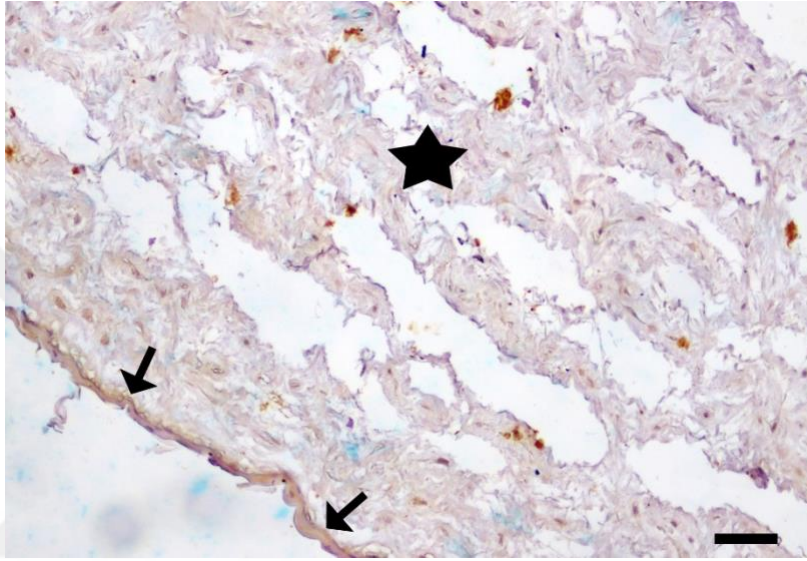
Normal vakaların plasentalarının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde gözlemlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Normal vakalara ait plasenta maternalis. E- kaderin immun ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar: 25µm

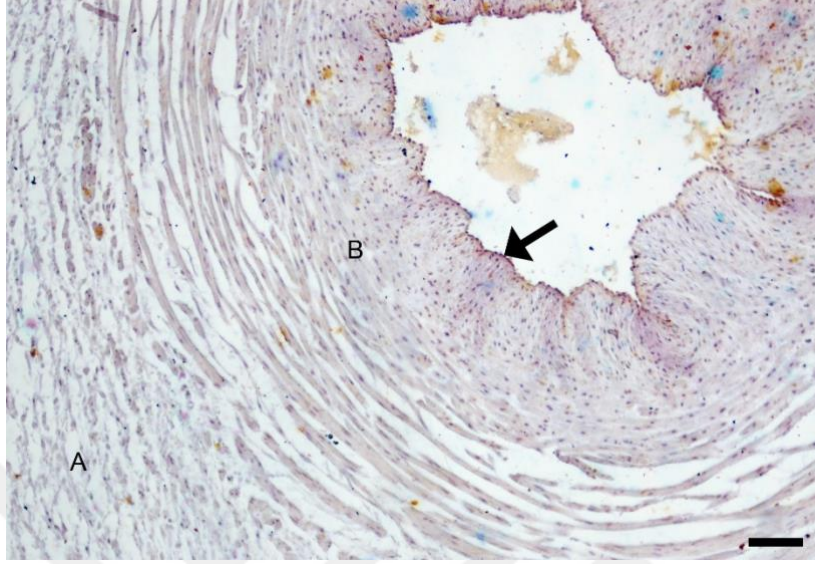
5.1.2. E- Kaderinin normal göbek kordonu dokusundaki immünoaktivitesinin değerlendirilmesi

Göbek kordonunda E -kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde ve müköz bağ dokusunda (Wharton peltesi) zayıf düzeyde immün boyama gözlenmedi (Şekil 7).



Şekil 7. Normal Vakalara ait Göbek Kordonu. E- kaderin immün ekspresyonu Ok:Kordon epiteli, yıldız: Müköz bağdoku (Wharton peltesi). Bar: 50µm

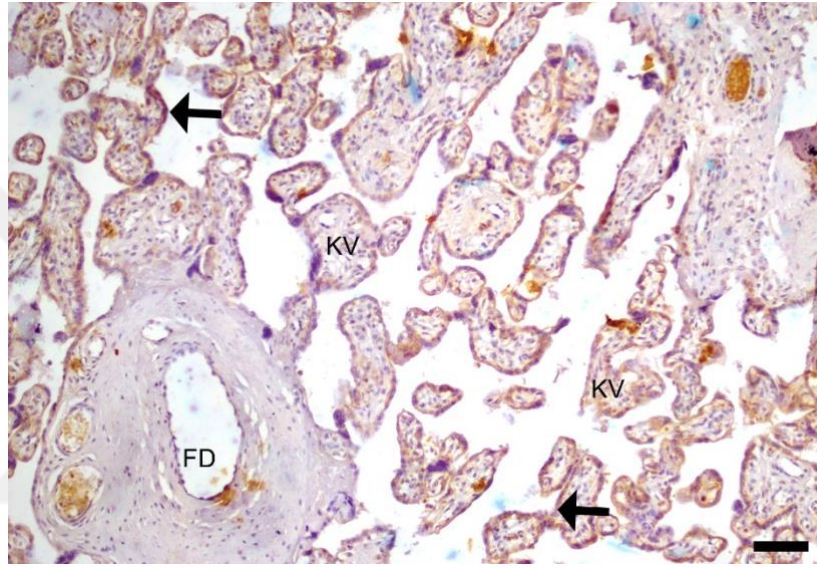
Normal vakalara ait göbek kordonlarının Arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında zayıf E- kaderin immunekspresyonu tespit edildi, a./v. umblikalis mediasında ise boyama negatif idi (Şekil 8).



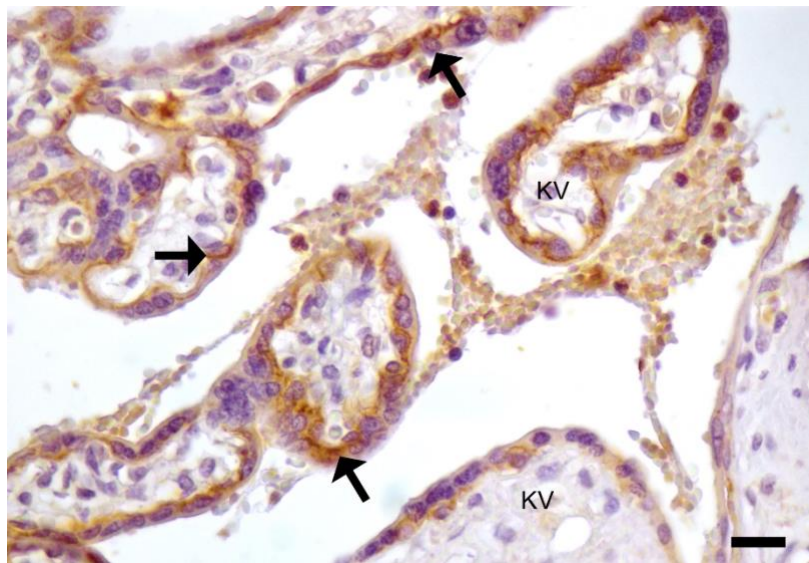
Şekil 8. Normal Vakalara ait Göbek Kordonu. E- kaderin immun ekspresyonu. Arteria Umblicalis. A: Müköz bağdoku (Wharton peltesi), Ok: endotel tabakası, B:Damarın media tabakası. Bar: 100µm

5.1.3. E- Kaderinin perkreatalı plasentalarda immünohistokimyasal değeriendirilmesi

Normal vakalara ait plasenta fetalislerin E-kaderin immün ekspresyonu ile karşılaştırdığımızda; koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda orta düzeyde boyanma izlendi. Perkreatalı vakaların plasentanın fetal yarımına ait koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde zayıftı, buna karşılık Hofbauer hücrelerinde E- kaderin immün ekspresyonu gözlenmedi (Şekil 9,10).

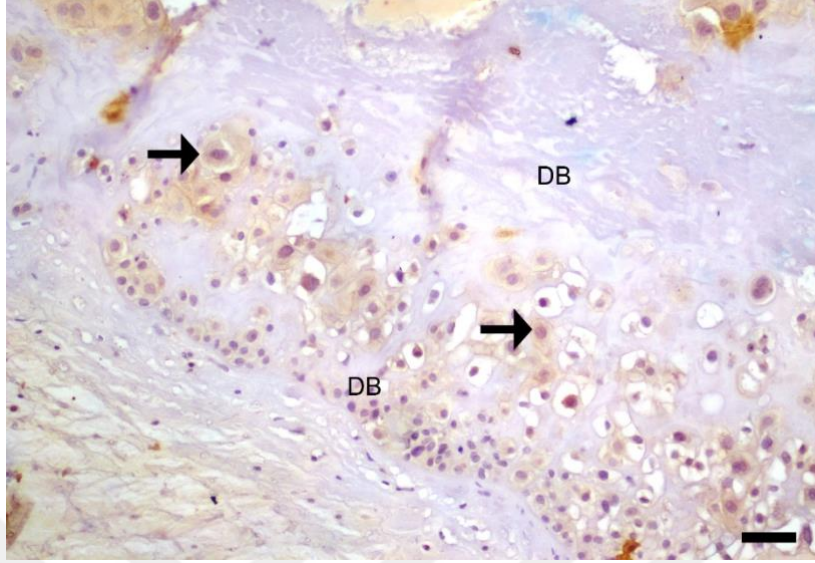


Şekil 9. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Fetalis. E- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 100µm



Şekil 10. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Fetalis. E- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 25µm

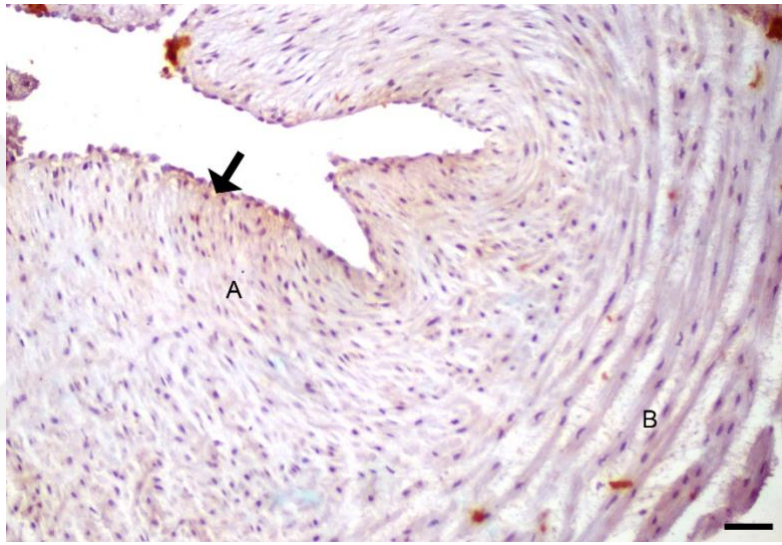
Perkreatalı vakaların plasentalarının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi (Şekil 11).



Şekil 11. Perkreatalı vakalara ait plasenta maternalis. E- kaderin immun ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar: 25µm

5.1.4. E- kaderinin perkreatalı plasentalara ait göbek kordonu dokusundaki immünohistoaktivitesinin değerlendirilmesi

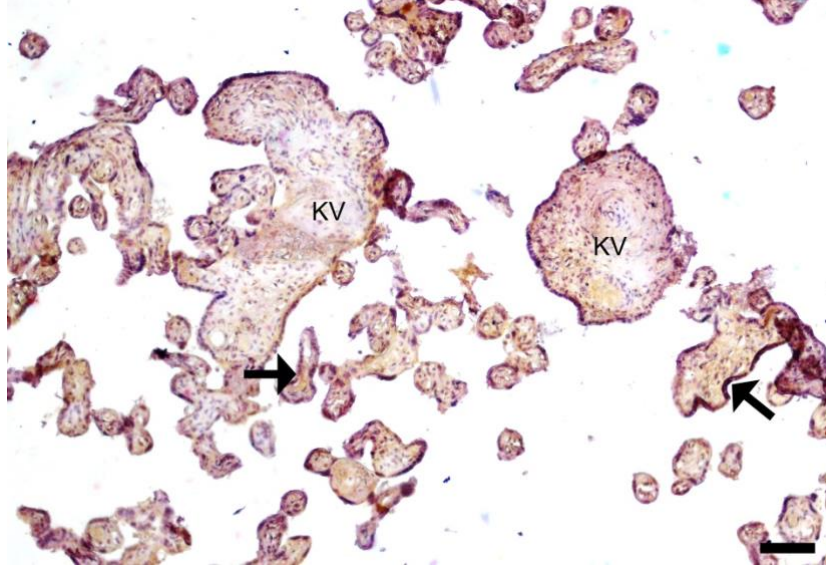
Perkreatalı Plasentaların göbek kordonunda E -kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde, Arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında ve müköz bağ dokusunda (Wharton peltesi) zayıf düzeyde immun boyama gözlemlenir iken göbek kordonlarının a./v. umblikalis media tabakas ında ise boyama negatif idi (Şekil 12).



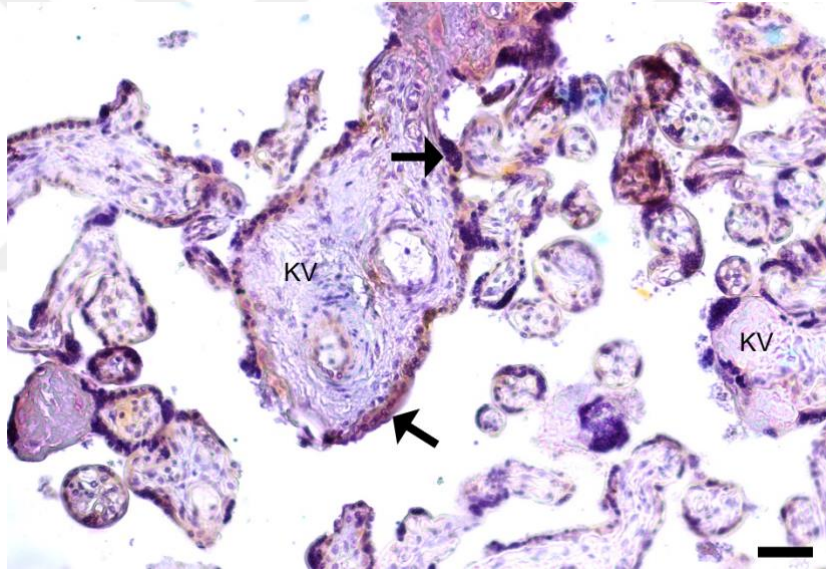
Şekil 12. Perkreatalı Vakalara ait Göbek Kordonu. E- kaderin immun ekspresyonu. Arteria Umblicalis. yıldız: a. umblicalisin endotel tabakası, A: media tabakası, B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi), Bar: 50µm

5.1.5. P- kaderinin normal plasenta dokusunda immünoaktivitesinin değerlendirilmesi

Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında, Koriyon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde P kaderinin immün ekspresyonu zayıf olduğu izlendi(Resim-13). Bu gruba ait vakalarda Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde P- kaderin immun ekspresyonu negatif idi (Şekil 14).

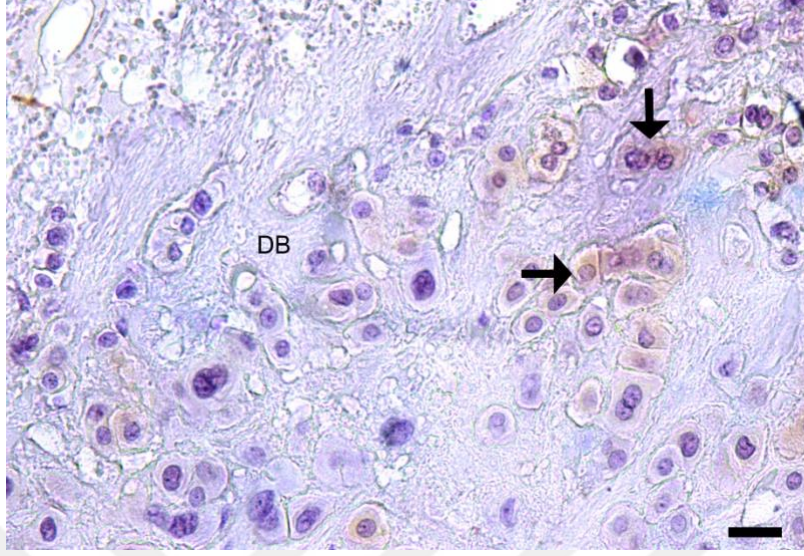


Şekil 13. Normal Vakalara Ait Plasenta Fetalis . P- kaderin immun ekspresyonu . KV: koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm



Şekil 14. Normal Vakalara Ait Plasenta Fetalis. P- kaderin immun ekspresyonu. KV: koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm

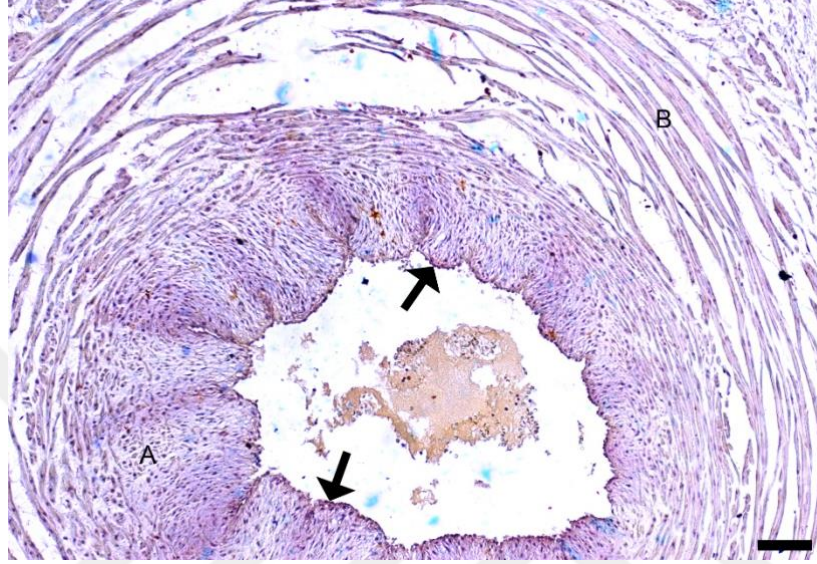
Normal vakaların plasentalarının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda P-kaderin immunoreaktivitesi zayıf düzeyde idi (Şekil 15).



Şekil 15. Normal vakalara ait plasenta maternalis. P- kaderin immun ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar: 25µm

5.1.6. P- kaderinin normal göbek kordonunda immünohistokimyasal değerlendirilmesi

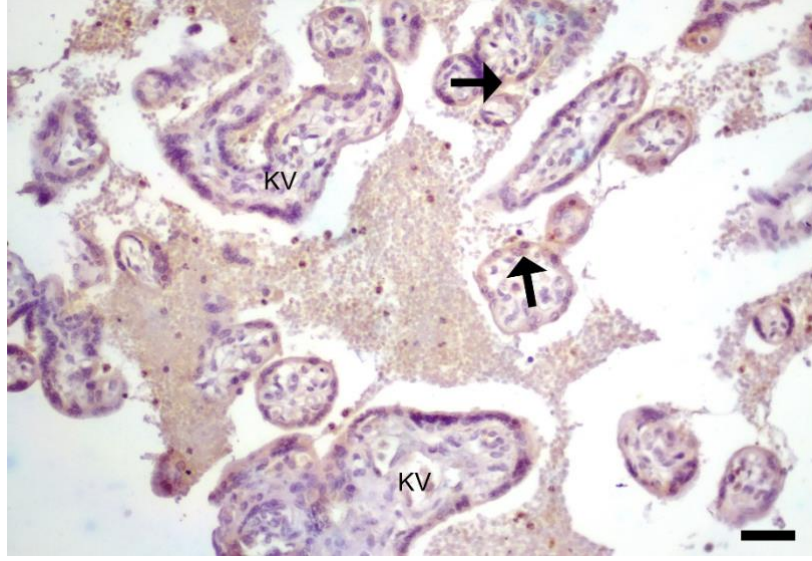
Göbek kordonunda, kordon epitelin hücrelerinde, müköz bağ dokusunda (Wharton peltesi), Arteri Umblikalis ve Vena Umblicalise ait kapiller damar endotel hücrelerinde P kaderin ekspresyonu izlenmedi (Şekil 16).



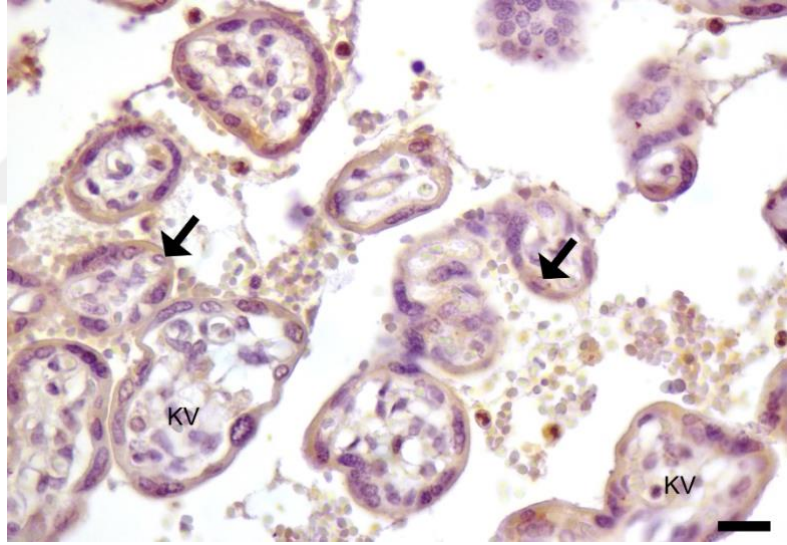
Şekil 16. Normal Vakalara ait Göbek Kordonu. P- kaderin immun ekspresyonu. Arteria Umblicalis. B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi), Ok: endotel tabakası. Bar: 50µm

5.1.7. P- kaderinin perkreatal plasentalarda immünohistokimyasal lokalizasyonunun değerlendirilmesi

Normal vakalara ait plasenta fetalislerin E-kaderin immun ekspresyonu ile karşılaştırdığımızda; koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda zayıf düzeyde boyanma izlendi. Perkreatal vakaların plasantanın fetal yarımına ait Koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde ve Hofbauer hücrelerinde P-kaderin immun ekspresyonu gözlenmedi (Şekil 17,18).

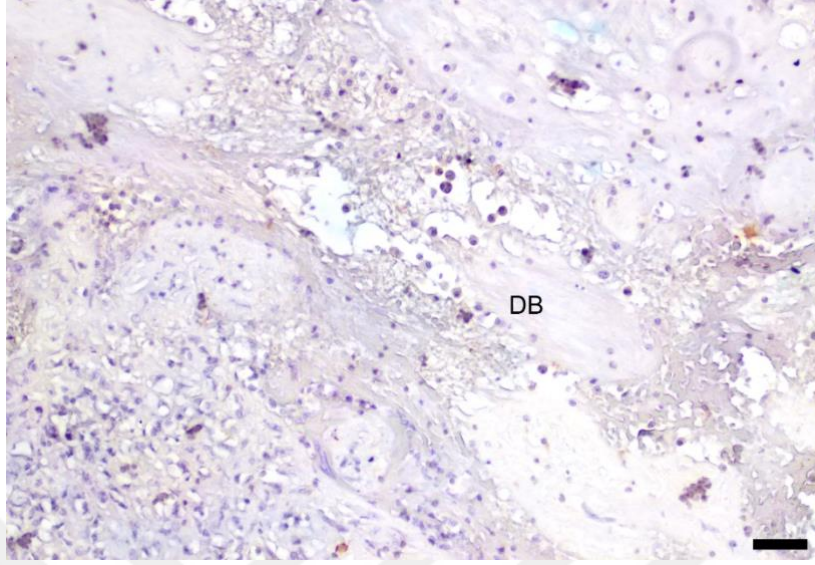


Şekil 17. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Fetalis. P- kaderin immun ekspresyonu.
KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm



Şekil 18. Perkreatalı Vakalara Ait Plasenta Fetalis. P- kaderin immun ekspresyonu.
KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm

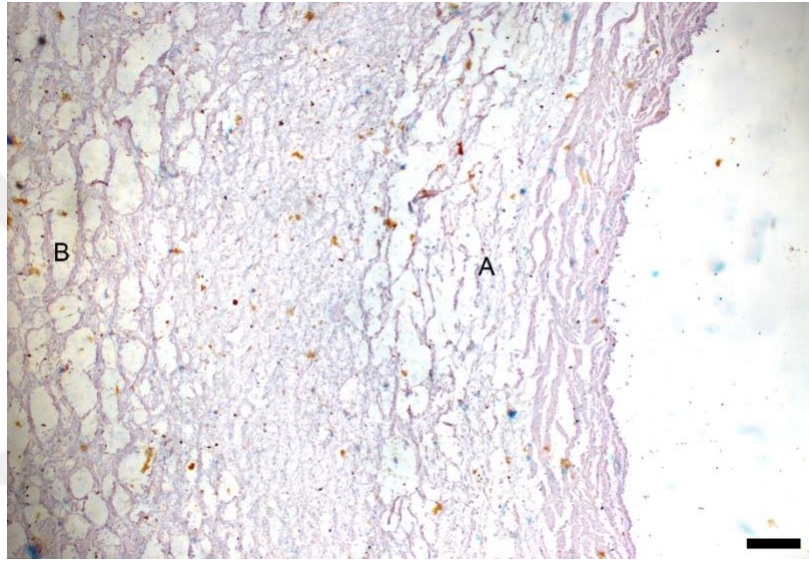
Perkreatalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda P-kaderin immunoreaktivitesi zayıf düzeyde izlendi (Şekil 19).



Şekil 19. Perkreatalı vakalara ait plasenta maternalis. E- kaderin immun ekspresyonu. DB: Desidua bazalis. Bar: 100µm

5.1.8. P-kaderinin perkreatalı gruba ait göbek kordonu dokusunda immünoaktivitesinin değerlendirilmesi

Perkreatalı plasentaların göbek kordonlarında P-kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde, arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında ve müköz bağ dokusunda (Wharton peltesi) ve göbek kordonlarının a./v. umblikalis media tabakasında ise boyama negatif idi (Şekil-20).



Şekil 20. Perkratalı Vakalara ait Göbek Kordonu. P- kaderin immun ekspresyonu. Arteria Umbilicalis. A: Damarın media tabakası, B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi). Bar: 50µm

6.TARTIŞMA

Tez çalışmamızın tasarlanmasında; insan plasentasının yapısal özellikleri ile bu özelliklere bağlı olarak hücre adezyon moleküllerinin plasentadaki lokalizasyonlarının immunohistokimyasal yöntemle belirlenmesini ve bu moleküllerin ekspresyonlarındaki gebelik sürecine bağlı değişiklikleri ve plasenta perkreat vakalı hastalarda E- ve P-kaderin lokalizasyonu ve ekspresyonlarının bulunup bulunmadığını ortaya koyan yeterli araştırma bulunmaması etkili olmuştur.

Plasentasyondaki herhangi bir yapsal bozukluk, intrauterin büyüme kısıtlaması, preeklampsi, düşük ve plasentasyon bozuklukları gibi sorunlu gebeliklere yol açabilmekte ve hem annenin hem de fetüsün yaşam boyu sağlığını etkileyebilmektedir(3). Bu yapsal bozukluklardan biri olan yapışık plasenta, genellikle plasentanın uterusu anormal yapışmasını tanımlamak için kullanılan terimdir. Plasental adezyonun derinliğine bağlı olarak yapışık plasenta klinik olarak; akreata, inkreata ve perkreat olarak tanımlanabilmektedir. Yapışık plasenta, maternal endometriyum ve göç eden trofoblastlar arasındaki etkileşim bozulduğunda ve uteroplasental dolaşım kesintiye uğradığında oluşmaktadır (4).

E ve P-kadherinlerin çeşitli dokularda lokalizasyonları ve dağılımları immunohistokimya da dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler ile ortaya konulmuştur. Ayrıca, meme bezinde alveolar ve duktal tümör hücrelerinde ve kolon kanserlerinin epitelyal ve stromal hücrelerinde kaderinlerin yoğun ekspresyonları görülmüştür (9,10). Plasental trofoblastlarda P-kaderin immünreaktivitesinin azalmasının spontan abortusun etiyopatogenezinde rol aldığı da bildirilmiştir (11).

Koryon villuslarının myometriuma hatta perimetriuma kadar olan yapışıklığına plasenta perkreat denir, villuslar normaldir ve trofoblastik herhangi bir çoğalma göstermezler. Üçüncü trimestir kanamaları bu plasenta anomalilerinin yaygın bir bulgusudur. Plasenta acreatalı pek çok hasta gebelik ve doğumu normal seyreder. Doğumdan sonra plasenta uterusu ayrılmakta yetersiz kalır ve ortadan kaldırılmaya çalışılırsa kontrol edilmesi çok zor kanamalara yol açabilir(13).

Erken gebelik döneminde, ekstravillöz sitotrofoblast (EVT) hücreleri plasental villusun ucundan ayrılarak desidua, myometrium ve uterin venleri istila eder (21). EVT'lerin maternal dokuya bu göçü geçicidir ve hücresel adezyon molekülleri ve kemokinler tarafından düzenlenir (22).

Anormal plasenta yapışma olayı olan plasenta perkreat (PP), koryonik villusların miyometriyum, uterus serozası ve komşu organlara invazyonu ile karakterize ciddi bir gebelik komplikasyonudur (23,24).

Hamilelik döneminde plasenta kendini hızlı değişimlere uğratar ve plasentada dinamik bir büyüme gözlenir, Aynı zamanda hücresel yapısında değişiklikler oluşur. Placentel büyümeden ağırlıklı olarak sorumlu olan sitotrofoblast, kademeli olarak farklı anatomik konumlara ve farklılaşmış işlevlere sahip çeşitli hücrelere sahiptir (25).

Sinsityotrofoblastlar çok çekirdekli hücreler olup, koryon villuslarının en dışında yer alırlar. Fetal kompartman ile anne arasındaki birincil hücresel bariyerdir. Doğrudan anne kanı ile temas halinde olduğu için anne kanından metabolik alışverişin yanında aynı zamanda her iki organizmanın immünolojik işbirliği için de gereklidir (26).

Saji ve ark. 1999; Lyden ve ark., Hofbauer hücreleri bilinen fetal makrofajlardır. Birden fazla FC reseptörünü ifade etmek için kullanılır (27,28).

Çalışmamızda, Normal ve Perkreatal vakaların koryon villuslarında yer alan Hofbauer hücrelerinde gerek e- kaderin ve gerekse P- kaderin immun ekspresyonu izlenmedi. Bu olgu çalışmamızın spesifik bulguları arasında yer almaktadır.

E-cadherin, kalsiyum bağımlı hücre adezyonunda rol oynayan 120kDa'lık bir membran proteinidir (29).

Kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, E-Kaderin'in bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü ve E-kaderin işlevindeki bir azalmanın kanserin ilerlemesine ve uzak organ metastazına yol açabileceğini göstermiştir (29,30).

E- kaderin immun ekspresyonu hem birinci hemde ikinci trimester koryonik villus sitotrofoblastlarında gözlemlenmiştir (31).

Çalışmamızda; Plasantanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında E kaderin immün ekspresyonu kuvvetli olarak boyanmış olduğu izlendi, aynı şekilde normal plasentanın fetal yarımına ait koryon mezenşim hücrelerinde de orta düzeyde E kaderin yönünden immün aktivitesine sahip olduğunu gözlemledik, bu bulgular önceki çalışmalar ile uyumluydu. Ancak perkreatal vakalarda, normal vakalara ait plasenta fetalislerin E-kaderin immün ekspresyonu ile karşılaştırdığımızda; koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda orta düzeyde boyanma izlendi. Perkreatal vakaların plasentanın fetal yarımına ait koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde zayıf immün ekspresyonunu tespit ettik. Normal ve perkreatal placentadaki immunohistokimyasal bulgularımız, Bıyık ve Arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmalara

paralellik göstermektedir. Bıyık ve Arkadaşları, trofoblastik E-cadherin ekspresyonu PP etiyopatogenezinde önemli bir role sahip olabileceği, PP hastalarında negatif TGF-b ekspresyonu oranı düşük olmasına rağmen, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır (32).

Plasentada e- kaderinin ana kaderin olması muhtemeldir, buna karşın P kaderin ana molekülünden değildir. İnsanlarda P-kaderin ekspresyonu ve kanser ilerlemesi, tümörjenez modellerinde iyi bir şekilde belgelenmiştir (33). Ancak P kaderin ekspresyonuna yönelik kötü prognoz için yararlı bir belirteç olup olamayacağı konusunda bazı spekülasyonlar olsa da, bu ilişkiyi düzenleyen mekanizma henüz tam olarak açıklanmamıştır. Çalışmamızda; normal plasentalarda ve perkreatal plasentalarda P- kaderin immunaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi. Bu bulgu trofoblastik invazyonda bir belirteç durumunu ortaya koyamadık.

Kaderinin plasental sinsityal trofoblastlarda ve implantasyon sırasında endometriyumdaki desidualize hücrelerle ilişkiye giren ekstravillöz sitotrofoblastlarda lokalizasyonu tespit edilmiş, Klasik kaderin grubu arasında, çok düşük oranda P-kaderin varlığı molekülü önceki araştırmalarda da sadece insan plasentasında gösterilebilmiştir (34).

Normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde iken perkreatal plasentalarda boyamayı orta düzeyde gözlemledik. Buna karşın P kaderin desidual hücrelerinde immunekspresyonu normal ve perkreatal vakalarında zayıf olarak izlendi.

P-kaderin ekspresyonu birçok dokuda geçicidir ve kalıcı ekspresyonu epidermis, mezotelyum ve korneal endoteli gibi belirli dokularla sınırlıdır (35).

Çalışmamızda göbek kordonuna ait yapılarda E ve P-kaderin immunekspresyonunu inceledik ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Normal ve perkreatal plasentaların göbek kordonu epitel hücrelerinde ve damarlarında E- ve P- kaderin immunoreaktivitesi ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Li ve Arkadaşlarının çalışmalarında; trofoblastların maternal dokuya invazyonundaki yetersizliğin preeklamps ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarına, aşırı invazyonun ise PP gibi plasental yapılaşma anomalilerine yol açabileceğini ifade etmişlerdir. (36).

P-kaderin, çeşitli dokuların lokal bölgelerinde E-kaderin ile birlikte eksprese edilmiş ve P-kaderinin ekspresyonunun başlangıcı veya sona ermesi, diğer kaderinlerde olduğu gibi hücre katmanlarının bağlanmasıyla veya ayrılması ile yakından ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (37).

Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenezi ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücresel bütünlüğün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilir(38,39).

Kaderin yapısı, N ve C terminali içeren iki bölgeden oluşur. Ancak C terminalinin bulunduğu bölgesi; diğer adezyon moleküllerinden farklı olarak kateninlerle ilişkisini sağlayacak şekilde özelleşmiştir (39). Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α , β ve γ katenindir (40,41). E-kaderinin sitoplazmik uzantılarına direk olarak bağlanırken; α katenin bu moleküllerle hücre iskeletindeki aktin mikroflamentleri arasındaki bağlantıyı sağlar (42).

Epitel hücreleri başta olmak üzere ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epitelyal hücrelerden E- kaderin eksprese edilir. E-kaderin; embriyonun preimplantasyonu döneminde morula ve blastosist ile hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev görür (43) .

Embriyogeneizde görev alan P-kaderinlerin embriyonik dokulardan, plasenta ve epitelden, belirli dönemlerde trofoblast, kalp, akciğer ve sindirim kanalı hücrelerinden salındığı bildirilmiştir. (43).

E-kaderinin immunekspresyonu siklusun erken foliküler fazında insan endometriumunda ve daha az oranda endometriotik dokularda gösterilmiştir (43). Çalışmamızda, 37 haftalık plasentaların desidual hücrelerinde de E kaderin immunaktivitesini gözlemlememiz, E kaderin immunekspresyonu siklusun erken dönemlerinde olabileceği gibi üçüncü trimesterin sonlarına kadar varlığını sürdürmekte olduğunu göstermiştir.

Linden ve arkadaşları tarafından da 1994 yılında yaptıkları çalışmada P-kaderinin ilk defa, E-kaderine benzer şekilde menstrüel siklusun erken foliküler fazında insan endometriumunda ve endometriotik lezyonlarda eksprese olduğu gösterilmiştir (45).

Terminolojik olarak P kaderin plasental kaynaklı kaderin olarak isimlendirilmesine karşın çalışmamızda normal ve perkratalı plasenta bölümlerinde zayıf bir immunaktivite göstermiştir.

Plasenta oluşumunda sitotrofoblastlarda farklılaşma ve sinsityotrofoblast füzyonu sonucu sinsityumda büyüme ve hasarlı alanların onarımı gerçekleşir. Kaderinlerin ekspresyonu ve yerleşimi, plasenta gelişiminin farklı aşamalarındaki trofoblast gelişimi ile yakın ilişki altındadır. Örneğin; E-kaderin villöz sitotrofoblasttan eksprese edilir ve sinsityotrofoblasta farklılaşma olduğunda kaybolur (46). Çalışmamızda; normal vakaların sinsityotrofoblastların

çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının sinsityotofoblastlarında çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde idi. Söz konusu durum 37. Haftadaki plasenta fetalise ait sinsityotrofoblastların E-kaderin immun aktivitesi önceki çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

Plasenta invazyon anomalileri ile kaderinlerin arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Duzyj ve arkadaşlarının 2015 yılında E-kaderin ve plasenta akreata arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında plasenta-miyometrium ara yüzeyine yakın ekstrasillöz trofoblastların, derin myometriumdakilere oranla E-kaderin ile daha zayıf boyandığı gösterilmiştir (47). Çalışmamızda; normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkreatalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi. Bulgularımız Duzyj ve arkadaşlarının (47) çalışmaları ile uyum göstermektedir.

Babawale ve arkadaşlarının ilk trimester plasenta villuslarını ve desidua parietalisi in vitro değerlendirdikleri çalışmalarında da migratuvar trofoblastların E-kaderin down-regulasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (48,49). Çalışmamızda; normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkreatalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi. Bulgularımız, Babawale ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaları destekler niteliktedir(48) Ancak normal ve perkreatalı plasentaların desidual hücrelerinde P kaderin immun aktivitezisini zayıf olarak gözlemledik.

P-kaderinler ile plasenta perkrata vakalarını değerlendiren çalışmalar bulunmamaktadır. Durmaz G.'nin 2020 yılında hazırlamış olduğu Tıpta Uzmanlık Tezinde, P-kaderinin plasenta previa ve plasenta akreata spektrumu olan olgulardaki ekspresyon seviyesini belirlemek üzere bir araştırma yapmıştır. Araştırmasında; plasenta invazyon ve migrasyon anomalileri ile kontrol grubunun p-kaderin açısından boyanma skor ve gradelerinin hasta grubu ile karşılaştırmalarında immunekspresyonu zayıf tespit etmişlerdir. Ayrıca plasenta previa ve plasenta akreata spektrumu arasında p-kaderin boyanması karşılaştırıldığında, plasenta previa grubunda boyanmanın akreata immun boyamanın fazla olduğunu ifade edilmiştir. Bunun yanında çalışmalarında plasenta migrasyon ve invazyon bozukluğu olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve P-kaderinin plasenta bozuklukluğu tespit edilen olgularda ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir. (50).

Yapmış olduğumuz çalışmada; Placentanın fetal yarımına ait villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında, koriyon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde P kaderin immün ekspresyonu hem kontrol hem de perkreaatalı plasenta vakalarında zayıf olduğunu izledik. Ayrıca Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde P-kaderin immün ekspresyonu negatif idi. Ancak Durmaz ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada (50), p kaderin ekspresyonunun invazyon ve miğrasyon olan plasenta pervina, plasenta akreata fazla olduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda normal plasenta ve perkreaata plasentalarına ait sinsityotrofoblastların aynı boyanmasında, invazyonu tetikleyen faktörlerin uterus kaynaklı faktörler olabileceği düşüncesini bizde uyandırmaktadır.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

E- kaderin immünaktivitesi normal plasentanın sinsityotrofoblast ve desidial hücrelerinde kuvvetli olmasına karşın perkreatalı plasentada bu immünoaktivitenin düşük olduğu, buna bağlı olarak koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini gözlemledik. E kaderinin immünaktivitesi perkreatada olgularında belirteç olabileceği buna karşın normal plasentalarda ve perkratalı plasentalarda P- kaderinin immünaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi.

Bu bulgular ışığında; Perkreatada vakalarında E ve P kaderin gibi faktörlerin rolünü gösterebilmek için uzun vadeli detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



8. KAYNAKLAR

1. Demir R, Soygür GB. Normal ve Diyabetik İnsan Plasentalarında Syncytin Proteininin Dağılımı ve Muhtemel Görevleri. **ENSTİTÜ**, Yüksek Lisans Tezi, 2013, **ŞEHİR (dANIŞMAN)**
2. Yıldız SE, Nazlı M. Glikoproteinlerin Yapısal Özellikleri ve Fetal Fibronektinler. **Caucasion Journal of Science**.2015; **CİLT**: 44-50.
3. Yawei L, Xiaoying F, Rui W, Xiaoyin L, Yan-Li D, Huiying W, et al. Single-cell RNA-seq reveals the diversity of trophoblast subtypes and patterns of differentiation in the human placenta. **Cell Research**. 2018; 28: 819–832
4. Alev Ö, Aslı Y, Sezen K. The Role of Osteopontin in the Pathogenesis of Placenta Percreta. **Ginekologia Polska**. 2018; 89(8): 437–441.
5. Qingyuan J, Lei DNC, Junshu LY, Gao JZ. Integrative Analysis Provides Multi-Omics Evidence for the Pathogenesis of Placenta Percreta. **J Cell Mol Med**. 2020; 24: 13837–13852.
6. Shintaro N, Alan JW, Dylan RE, John K. Heath, R, Brigid L, et al. Developmental Expression of 2ar (Osteopontin) and SPARC (Osteonectin) RNA as Revealed by In Situ Hybridization. **The Journal of Cell Biology**. 1988; 106: 441-450.
7. Özkara G, Öztürk O, Aydoğan HY. Kanser ve Metastaz: Hücre Adezyon Molekülleri ve Hücreler Arası Bağlantıların Önemi. **Experimed**. 2020; 10(1): 38-48.
8. Şensoy E, Öznurlu Y. Hücre adezyon molekülleri. **Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi**. 2009; 4(1): 63-64.
9. Sağsöz H, Liman N, Akbalık ME, Alan E, Saruhan BG, Ketani MA, et al. Expression of cadherins and some connective tissue components in cow uterus and placenta during pregnancy. **Research in Veterinary Science**. 2022; 151: 64-79.
10. Nose A, Nagafuchi A, Takeichi M. Isolation of placental cadherin cDNA: identification of a novel gene family of cell-cell adhesion molecules. **The EMBO Journal**. 1987; 6(12): 3655-3661.
11. Şahin H, Akpak YK, Berber U, Gün İ, Demirel D, Ergür AR. Expression of P-cadherin (cadherin-3) and E-selectin in the villous trophoblast of first trimester human placenta. **Journal of the Turkish German Gynecological Association**. 2014; 15(1): 13.
12. Sadler TW. **LANGMAN's Medical Embryology**. Çeviren: Başaklar AC. Medikal Embriyoloji. 6. Baskı. Palme Yayın Dağıtım Ltd. Şti., Ankara. 1993; s: 93-107.

13. Persaud TVN, Moore KL. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. Çeviren: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. 1. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., İstanbul; 2002, s: 131-146.
14. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(4): 927-41.
15. Jauniaux E, Alfırevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG* 2019;126(1):e1-e48.
16. İncebiyık A, Kocarslan S, Camuzcuoglu A, Hilali NG, Incebiyık H, Camuzcuoglu H. Trophoblastic E-cadherin and TGF-beta expression in placenta percreta and normal pregnancies, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016; cilt(sayı): s-s.
17. Şensoy E, Öznurlu Y. Hücre Adezyon Molekülleri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. Yıl: 2009; 4(1): 57-68.
18. Sert E. Meme Kanserinde β -Catenin'in Prognostik Rolü. A.Ü. Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2007, Erzurum (Danışman: Prof. Dr. Mahmut BAŞOĞLU).
19. Paredes J, Correia AL, Ribeiro AS, Milanezi F, Cameselle J, Teijeiro J, et al. Breast carcinomas that co-express E- and P- cadherinare associated with p120-cathenin cytoplasmatic localisationand poor patient survival. *Journal Clin Pathol.* 2008; 61: 856-62.
20. Fındık FM, İçen MS, Tunç Yaman S, Ağaçayak E, Evsen MS, Yalinkaya A. Geçirilmiş C/S + Plasenta Previa Totalis Olan Hastaların Değerlendirilmesi. *Dicle Med J.* 2020; 47 (3): 630-637.
21. Borbely AU, Sandri S, Fernandes IR. et al. The term basal plate of the human placenta as a source of functional extravillous trophoblast cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 7–19.
22. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, et al. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy. *Cell and Tissue Res.* 2007; 329: 1–11.
23. Shim JY, Hong SY, Won HS, et al. Conservative multidisciplinary management of placenta percreta following in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Sci.* 2013; 56: 194–7.

24. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national casecontrol study. *PLoS One*. 2012; 7: 551-56.
25. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020; 16(9): 479-494.
26. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019; 4(31): 1-22.
27. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Rev Reprod*. 1999; 4: 81–89.
28. Lyden TW, Robinson JM, Tridandapani S, Teillaud JL, Garber SA, Osborne JM, et al. The Fc receptor for IgG expressed in the villus endothelium of human placenta is Fc gamma RIIb2. *J Immunol*. 2001; 166: 882–889.
29. Zhong YC, Zhang T, Di W, Li WP. Thrombin promotes epithelial ovarian cancer cell invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition. *J Gynecol Oncol*. 2013; 24: 265–72.
30. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J Pathol*. 2006; 208: 535–42.
31. Zhou Y, Damsky C, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest*. 1997; 99: 2152-64.
32. Bıyık I, Metineren H, Ozturk E, Simsek S, Oztas E, Guldur ME, et al. Placental T-Cadherin Correlates With Trophoblastic Invasion Anomalies: Placenta Percreta and Fetal Growth Restriction. *Int J Gynecol Pathol*. 2023; 1: 42(3): 293-300.
33. Knudsen KA, Wheelock MJ. Cadherins and the mammary gland. *J Cell Biochem*. 2005; 95: 488-96.
34. Shimoyama Y, Yoshida T, Terada M, Shimosato Y, Abe O, Hirohashi S. Molecular cloning of a human Ca²⁺-dependent cell-cell adhesion molecule homologous to mouse

- placental cadherin: its low expression in human placental tissues. *J Cell Biol.* 1989; 109: 1787-94.
35. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod.* 1995; 10: 1571-8.
36. Li CM, Hou L, Zhang H, Zhang WY. CCL17 induces trophoblast migration and invasion by regulating matrix metalloproteinase and integrin expression in human first-trimester placenta. *Reprod Sci.* 2014; [10.1177/1933719113519170](#)
37. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14: 789-800.
38. Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1998; 28: 110–115.
39. Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T. Klin. J. Med. Sci.* 2002; 22: 313–327.
40. Kemler R. Classical cadherins. *Stem Cell. Biol.* 1992; 3: 149–155.
41. Güç D. Adezyon molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji.* 2004; 2: 95–102.
42. Wijnhoven BPL, Dinjens WN, Pignatelli M. E-cadherin/catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br. J. Surg.* 2000; 87: 992–1005.
43. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2006; 11: 39-47.
44. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14: 789-800.
45. Paul JQ, Van DL, Anton FPM. de Goeij P-Cadherin Expression in Human Endometrium and Endometriosis gynecol obstet. *Invest.* 1994; 38: 183-185.
46. Boer DCJ, van Dorst E, van Krieken H, Jansen-van Rhijin CM, Warnaar SO, Fleuren GJ et al. Changing roles of cadherins and catenins during progression of squamous intraepithelial lesions in the uterine cervix. *Am J Pathol.* 1999; 155: 505–15.
47. Babawale MO, Van NS, Pignatelli M, Stamp GW, Elder MG, Sullivan MH. Morphological interactions of human first trimester placental villi co-cultured with decidual explants. *Hum Reprod.* 1996; 11: 444-50.

48. Duzyj CM, Buhimschi IA, Motawea H, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, et al. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin. *Placenta*. 2015; 36(6): 645-651.
49. Babawale MO, Mobberley MA, Ryder TA, Elder MG, Sullivan MH. Ultrastructure of the early human feto-maternal interface co-cultured in vitro. *Hum Reprod*. 2002; 17(5): 1351-7.
50. Durmaz G. Plasenta Yapışma anomalilerinde adezyon molekülü olan P- kaderinin rolü. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2020, Bursa (Danışman: Doç. Dr. Emin ÜSTÜNYURT).



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
-----	--	--------	--

Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Telefon	
E-posta			

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezuniyet	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans		
Lisans		
Lise		

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre

Yabancı Dil Sınavı								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

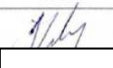
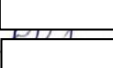
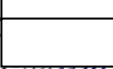
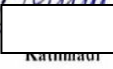
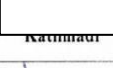
Yıl:2019	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	75,82843	71,88419	66,33460

10. EKLER

EK-1. Etik Kurul Raporu

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

144

KARAR					
Prof. Dr. Muzaffer Aydın KETANİ, Prof. Dr. Elif AĞAÇAYAK, Yüksek Lisans Öğrencisi, Mesut KAPLAN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Normal ve plasenta perkreatali vakalarda E- ve P-kaderinlerin dağılımı" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Distribution of E- and P- Cadherin in the normal and percreatic placenta" planned by Muzaffer Aydın KETANİ, Elif AĞAÇAYAK, Mesut KAPLAN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number):		Tarih (Date): 17.05.2023		Saat (Hour):10:00-12:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. İbrahim KAPLAN			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
2	Doç. Dr.	Fikret SALIK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
3	Doç. Dr.	Mehmet TURE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
4	Doç. Dr.	Seyfettin ERDEM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göz Hastalıkları	
5	Doç. Dr.	Muhammed Akif DENİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	Katılmadı
6	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	
7	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	Katılmadı
8	Dr. Öğretim Üyesi	Gülray AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	Katılmadı
9	Dr. Öğretim Üyesi	Mehmet Fatih AKKOÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Plastik Cerrahi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	Abdullah ŞEN	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Acil Tıp	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Zeynep ERDOĞMUŞ ÖZGEN	Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Farmakoloji	
12	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Rektörlük	Hukuk Müşavirliği	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

EK-2. Sunulan Sözlü Bildiri Bilgisi

EK-2.1.



MEMELİLERDE OVULASYON ve OVULASYONUN HİSTOFİZYOLOJİSİ

OVULATION and HISTOPHYSIOLOGY OF OVULATION IN MAMMALS

Meşur Kaplan

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır, Türkiye mesurkaplan01@gmail.com (0545)139440
ORCID NO: 0000-0001-6403-3491

Prof. Dr. M. Aydın KETANLI

Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır, Türkiye maketanli@gmail.com (0505)962267
ORCID NO: 0000-0002-1546-9747

ÖZET

Tuzu olmayan yemeyin, tadı olmayan eğlenenin, oksijeni olmayan havanın, toprağı olmayan tohumun ve dişi olmayan erkekün hiçbir kıymeti yoktur. Canlılığın devamlılığının sağlanması için ila ki dişiye ihtiyaç vardır. Bu sadece üremede değil, sosyal olan canlıların bedensel, ruhsal ve sosyal yönden iyi olabilmeleri için de gereklidir. Yaşadığımız bu çağa dişiün erkeğe erkeğin de dişiye ilgi duyması, yakınlaşması yaşamın devamlılığını sağlamaktadır. Yaşamda her canlı doğar, yaşar ve ölür. Doğum ile başlayan yaşam, öncesinde dişi bireyin uterusun da başlar. Canlı organizmalarda hayvanlar alemi, hayvanlar aleminde de memeli hayvanlar en çok merak edilen türlerdir. Bunun da kuşkusuz sebebi insanların da memeli hayvanların sistematiği içinde yer almasıdır. Dişi memelilerde puberti ile birlikte genital siklus adı verilen bir döngü başlar. Dişi canlı önce doğar sonra lürene göre değişim göstererek puberteye girer ve erişkin bir birey olur. Dengeli hormon salgılanması ile ovaryumda folliküller üretilir, gelişimi tamamlayan folliküller ovulasyon denilen bir mekanizma ile tuba uterinaya atılır ve dişi canlı artık üremeye hazır hale gelmiş olur. Bu bildiride, memelilerdeki ovulasyonun histofizyolojisinden, ovulasyondan, folikül üretiminden ve folikül atılım aşamalarından bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: fertilizasyon, graaf folikülü, genital siklus, oosit, ovulasyon

ABSTRACT

Food without salt, entertainment without taste, air without oxygen, seed without soil, and man without woman are of no value. A female is absolutely necessary for the continuity of life. This is necessary not only for reproduction but also for the physical, mental and social well-being of social creatures. Since our creation, the female's interest in the male and the male's interest in the female and their intimacy ensure the continuity of life. Every living being is born, lives and dies. The life that begins with birth starts in the uterus of the female individual. In living organisms, the animal kingdom and mammals in the animal kingdom are the most curious species. This is undoubtedly because humans are also part of the mammalian system. With puberty in female mammals, a cycle called the genital cycle begins. The female is first born and then, depending on the species, goes through puberty and becomes an adult. With balanced hormone secretion, follicles are produced in the ovary, the follicles that have completed their development are expelled into the tuba uterine by a mechanism called ovulation and the female is ready to reproduce. In this paper, the histophysiology of ovulation in mammals, ovulation, follicle production and follicle excretion stages will be discussed.

Key words: fertilization, graaf follicle, genital cycle, oocyte, ovulation

1. Dişi Üreme Sistemi (Genital Sistem): Oyumu üretilmesi erkek ve dişi eşey hücrelerinin fertilizasyon için taşınması gelişen organizmanın yerleşmesi ve beslenmesi uygun zamanda hormonların salgılanması doğumun gerçekleşmesi gibi fonksiyonları olan bir sistemdir bu sistem içerisinde yer alan organlar; ovaryum ,ovidukt uterus, vagina ve vulvadır.

1.A) Ovaryum : Ovaryum ürettikleri hormonlar östrojen ve progesteron ile diğer genital organlar üzerine etkili olurlar. Memeli hayvanlarda ve insanlarda ovaryum genellikle oval şekildedir ancak kısırta fasulye biçiminde bir yapıya sahiptir . Ovaryum hilus bölgesinden mezovaryumla astılır.Damar ve sinirlerin girip çıktığı bölge olan hilus mezovaryum olarak isimlendirilir. Bu dokusu ile bazı bağlarla pelvis duvarına ve uterusu tutunur . Mezovaryumu peritonun visseral yaprağı (mezotel ve bağ dokusu) örter ,ovaryumun geri kalan kısmı germinatif epitelile kaplıdır. Bu epitelium gelişimin başlangıcında tek katlı kübiktr yağın ilerlemesi ile yassı epitele dönüşür. Altında fibröz bağ dokudan oluşan tunika albuginea bulunur.Kısırta dışındaki memeli hayvanlarda içte medulla(zona vaskulosa) dışta korteks(zona parenkimatoza) bulunur.Kısırta durum tam tersi olarak gözükmektedir. Kısırta ovulasyon fossa ovulasyonisten olur diğer hayvanlarda ovaryum yüzeyinden ovulasyona katılır (1).

1.A.a) Ovaryum korteksi (Zona Parenkimatoza) : Organın fonksiyon gören bölümüdür bu yüzden zona parenkimatoza olarak da adlandırılır . Germinatif epitelium (doğurucu epitelium) geliyemekte olan canlıda kübik prizmatik , erişkin canlıda prizmatiktir ancak yaşlılıkta bu epitel yassılaşır .

1.A.b.) Medulla (Zona Vaskulosa) : Büyük kan lenf damarları ,sinir telleri ,embriyonik kalıntıları ile karakterizedir.Gevşek bağ doku elastik ve retikulum ipiliklerinden zengindir ovaryum arterleri organa hilus bölgesinden girerek medullaya dağılır .

1.A.c) Folliküller : Folikül epiteli tek katlı ya da çok katlı olanlar primer, boşluk (antrum) içerenler sekonder folliküllerdir; Graaf follikülleri de (tersiyer) olgun folliküllerdir. Folliküllerin hepsinde bir oosit (çok yavru doğuranlarda birden fazla) ve oositi saran folikül epiteli hücreleri bulunur. Genellikle her folikül bir oosit içerirken karnivor, domuz ve koyunda folliküller 5-6 oosit içerebilir (2) Folikül Gelişimi : primordiyal folliküller oosit I çevresini kuşatan tek katlı yassı epitelyum hücrelerinin oluşturduğu folliküldür. Puberteye kadar korteksi doldurur puberte ile birlikte hipofizden salgılanan FSH hormonunun etkisiyle bu folliküller gelişmeye başlar. Primer foliküller primordiyal folliküllerin gelişimi ile ortaya çıkan folliküllerdir folikül epitelini tek katlı kübiktir, giderek prizmatikleşir. Sekonder folikül ovaryum yüzeyinden daha derinde yer alır büyüyen oositi saran folikül epitelini çok sıralıdır. Hücreler sitoplazmadan çok fakir oldukları için taneli bir görüntü verirler bu yüzden granuloza olarak da adlandırılır oosit ile folikül epitelini arasında homojen camı görünüşte bir kalınlaşma dikkat çeker. Hiyaluronik asit ve glikoprotein içeren PAS pozitif boyanmış bu yapıya membrana pellusida veya zona pellusida adı verilir. Antrum içerisindeki sıvı likör folikülü olarak adlandırılır bu sıvı folikül epitelinden salgılanan steroid hormonlar (östrojen progesteron androjen) hiyaluronik asit ve proteolitik enzimler içerir folikül bu aşamada iken teka interna hücrelerinden ve interstisyel hücrelerden östrojen salgılanır ovulasyon uyarılır. Graaf folikülü Oositin çevresindeki folikül epitelinin oluşturduğu sıvısal bığimli katmana korona rayata adı verilir. Korona radiyata ve oositin birlikte antruma doğru yarımda şeklinde yaptığı oluşum kumulus ooforusdur. Folikül epitelini stratim granulozum katmanını oluşturur. Teka folikülünün diğer foliküllere göre daha fazla geliştiği görülür. (3) foliküllerden yalnızca bir tanesi tümüyle olgunlaşır ve ovulasyonla ovaryumdan dışarıya atılır. Oosit ovulasyondan sonra, sperm tarafından döllenirse mayoz bölünmesini tamamlar ve böylece olgun bir gamet olur. Döllenme olmazsa, mayoz bölünme tamamlanmaz ve oosit 2 olarak menstrual kanama ile dışarı atılır (4)

1.A.d) Ovulasyon siklusu : İnsan siklusu ortal. 28 gün. Ovulasyon 14 günde olur (13.gün-15. gün) Spermatozoonun yaşam ömrü 48 saatir. Evcil Memeli Hayvanlarda Genital Siklus = Östrus siklusu 1. Proöstrüs 2. Östrüs – Kazımlık 3. Metöstrüs (ovulasyon) 4. Diöstrüs 5. Anöstrüs : Hayvanlarda östrus siklusu Sığır-keçi-domuzlarda 20-21 gün koyunlarda 16-18gün kısırlıklarda 19-23 gün köpeklerde 6 ay puberteye ulaşma yaşı İnsanlarda ortalama 15 yıl, inek ve koyunlarda 4 ay köpeklerde 6 ay (5).

1.A.e) Ovulasyon : Graaf folikülü germinatif epitele basıncı yapmasıyla kanda LH ve östrojenin artmasıyla germinatif epitelin zayıflayan bir noktadan patlamasına ve iç basıncı iyice artmış olan folikülün de patlayarak oositin ovaryum yüzeyinden infundibulumu doğru taşınması olayı ovulasyonu oluşturur. Ovulasyon kısaca ovaryumdan folikül atılmasıdır. Korpus luteum Ovulasyondan sonra yırtılan graaf folikülünün duvarında kalan granuloza hücreleri ve teka folikülü kollapse olur. Çevrelerindeki damarlar tarafından vaskülarize edilir ve polihedral bir yapı şeklini alır. Luteinizen hormonun etkisiyle hücrelerin sitoplazmalarında san bir pigment birikmeye başlar ve luteal hücrelere dönüşür. Bu hücrelerin oluşturduğu yapıya korpus luteum denir. Korpus luteum progesteron ve az miktarda da östrojen salgılar. Bu hormonlar, özellikle progesteron, uterus mukozasını (endometriyum) blastosistin implantasyonuna hazır duruma getirir. Endometriyal bezlerin salgılamaya yapmasını ve döngünün sekretuar evresinin başlamasını sağlar (6). Fertilizasyon gerçekleşirse korpus luteum gelişir ve gebelik boyunca aktivitesine devam eder, korpus luteum graviditatis şekillenir. Çiftleşme sonucunda tuba uterina'ya kadar ulaşan spermiumlar, ovulasyonla atılan oosit il'yi yakalayabilirlerse döllenme olur. Zona reaksiyonu sonucunda zona pellusida bir bariyere dönüşerek spermiumların oosit girmesini engeller. Bu yüzden memelerde polispermii yoktur (7)

1.B.) Tuba Uterina : Dişi genital boşaltma yollarından ovaryuma en yakın ve derinde olan bölümdür. Dişi ve erkek gametlerini taşıy. Infundibulum, ampulla ve isthmus bölümlerinden oluşur. Tuba uterinanın tabakaları : Tunika mukosa ovumun beslenmesini sağlar, tunika muskularis düz kaslardan oluşmuştur, tunika serosa peritonun visseral yaprağından oluşmuştur.

1.C.) Uterus : Embriyo ve fetus için gelişim yeridir. Korpus, kornu ve serviksten oluşur. Uterusun şekli hayvan türüne göre değişir. Çoğu evcil memelide bir gövde iki kornu bir serviksten oluşan iki kornulu uterus vardır. Primatlarda belirgin bir gövde, iki küçük kornu ve tek bir serviksten ibaret basit bir uterus yapısı görülür. Tavşanlar, monotrem (ayakları perdeli Avustralya kanguru ve marsupial'lar (kanguru gibi keseller) dupleks uterusu sahiptir. Döllenmenin gerçekleşmesi için uterusun da tuba uterinolar gibi kapasiteye sahip olması gerekir. Uterus duvarı endometriyum, myometriyum ve perimetriyumdan oluşur. Endometriyum katmanında östrus siklusu ile senkronize değişiklikler olur domuz ve inekte yalnızca çok katlı prizmatik yer yer tek katlı kübiktir. Lamina epitelyalisten kalan alan bezler lamina propria ve submukozaya kadar uzanır. Epitel ve bez hücreleri, mukus, lipid, glikojen ve protein içerirler. Myometriyum (tunika muskularis): İkte sirküler düz kas katmanından oluşmuştur kas katmanları arasında damardan zengin bir bölge tunika vaskulare vardır. Perimetriyum (Tunika Serosa): Peritonun visseral yaprağından oluşur bazal membran üzerine oturan mezotel hücrelerinden ibarettir.

1.D.) Serviks Uteri : Uterus ile vagina arasında kapakçık fonksiyonu yapan bölümdür. Lamina epitelyalı tek katlı prizmatiktir lamina propria ve insan ve etillerde mukus salgılayan bezler vardır. Diğer hayvan türlerinde tek katlı prizmatik epitel hücreleri holokrin salgılamaya ve servikal mukosa döndürür. Mukosa lumenine doğru uzanan dallanmış plikolara sahiptir. Tunika muskularis güçlü bir kas katmanından oluşur. İnekte özellikle iyi gelişmiştir ve elastik liflerle desteklenmiştir. Gebelik sırasında kaslar ve servikal mukus kitlesi fetal gelişimin güvenliğini sağlar.

1.E.) Vagina : Çiftleşmenin gerçekleştiği organdır. Duvarı iç tabakadan ibarettir. Tunika mukosa, tunika muskularis, tunika adventitia. Vaginanın lamina epitelyalı çok katlı yassı keratinize epitel ile örtülü ve bezlidir. İnekte yer yer goblet hücreleri, köpekte östrus süresince intraepitelyal bezler vardır. Bu durum evcil hayvanlarda özellikle östrus ve anöstrus döneminde görülür. Ayrıca östrus döneminde yüzlek hücrelerde keratinleşme olur. Gebelik döneminde yüzlek hücreler kübik veya prizmatiktir. Özellikle gebeliğin son dönemlerinde lamina epitelyalisin kalınlığı azalır. Evcil hayvanlarda vaginadan hazırlanan froti ve biyopsi preparatları ile seksüel siklus evreleri belirlenebilir. Lamina propria kompakt, submukozaya gevşek bağ doku yapısındadır. Tunika muskularis içte güçlü ve sirküler, dışta daha zayıf ve düz kas hücreleri oluşturur. Tunika adventitia ise fibröz bağ dokudan oluşur. Artan yaşla birlikte, dişi ratlarda düzensiz östrus döngüleri görülebilir. Ömürlerinin yarısına ulaşan ratlarda östrus sikluslarının süresi uzamaya başlar. Zamanla uzayan proöstrus ve östrus, devamında kalıcı östrus ve anöstrusa neden olur. Buna bağlı olarak da yalnızca gebelik denen durum şekillenir. (8)

KAYNAKLAR

- 1) Reproduction in Farm Animals. Editor: E.S.E. Hafez (2000). 2. Applied Animal Reproduction. Bearden, H. Joe (2003)
- 2) <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=14794>
- 3) <https://dergiipark.org.tr/en/download/article-file/25382>
- 4) (Prof. Dr. Şahin A. SIRMALI, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD., 2015 sayfa no:4)
- 5) <https://cukistanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?file=genital-siklus.pdf>
- 6) Prof. Dr. Şahin A. SIRMALI, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD., 2015 sayfa no:8
- 7) <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=14794>

8) Hvid H, Thorup I, Sjogren I, Oleksiewicz MB, Jensen HE. (2012).
*Mammary Gland Proliferation in Female Rats: Effects of the
Estrous Cycle, Pseudo-Pregnancy and Age. Exp Toxicol Pathol.*
64(4): 321-332.

11. ORJİNALLİK RAPORU



Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Mesut Kaplan
Assignment title: Quick Submit
Submission title: NORMAL PLASENTA ve PLASENTA PERKREATALI VAKALRDA E ...
File name: Mesut_Tez_02.05.2024_2.doc
File size: 8.26M
Page count: 55
Word count: 8,970
Character count: 63,946
Submission date: 03-May-2024 11:50PM (UTC+0300)
Submission ID: 2370217003



NORMAL PLASENTA ve PLASENTA PERKREATALI VAKALRDA E ve P KADERİNİN DAĞILIMI

ORJİNALLİK RAPORU

% **1**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **1**

İNTERNET KAYNAKLARI

%

YAYINLAR

% **0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikerisim.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleştirmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat