

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM SERVİS ŞEFLİĞİ

**EKTOPIK (DIŞ) GEBELİK, ABORTUS (MISSED,
KOMPLET VEYA İNKOMPLET) VE TERAPÖTİK
KÜRETAJ OLGULARINDA ENDOMETRİAL ADHEZYON
MOLEKÜLLERİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hüseyin ŞAHİN
Dz. Tbp.Yzb

Gülhane Askeri Tıp Adademisi
Haydarpaşa EĞitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Kadın Hastalıkları ve Doğum Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak HazırlanmıŐtır

İSTANBUL
2007

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM SERVİS ŞEFLİĞİ

**EKTOPIK (DIŞ) GEBELİK, ABORTUS (MISSED,
KOMPLET VEYA İNKOMPLET) VE TERAPÖTİK
KÜRETAJ OLGULARINDA ENDOMETRİAL ADHEZYON
MOLEKÜLLERİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Hüseyin ŞAHİN
Dz.Tbp.Yzb

Gülhane Askeri Tıp Adademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'nın
Kadın Hastalıkları ve Doğum Programı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıőtır

TEZ DANIŞMANI
Ali Rüştü ERGÜR
Doç. Tbp. Kd. Alb.

İSTANBUL
2007

ONAY SAYFASI

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı'na:

" Ektopik (dış) gebelik, abortus (missed, komplet veya inkomplet) ve terapötik küretaj olgularında endometrial adezyon moleküllerinin immunohistokimyasal yöntemle karşılaştırılması " konulu bu çalışma Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Tbp. Kd. Alb. Ali Rüştü ERGÜR

Üye: Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. M.Vedat ATAY

Üye: Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. İskender BAŞER

Üye: Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb. Cüneyt İŞERİ

Üye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet YILDIZ

Üye: Prof. Tbp. Kd. Alb. Güner DAĞLI

ONAY:

Dz. Tbp. Yzb. Hüseyin ŞAHİN'in 18.10.2006 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

“Ektopik (dış) gebelik, abortus (missed, komplet veya inkomplet) ve terapötik küretaj olgularında endometrial adezyon moleküllerinin immunohistokimyasal yöntemle karşılaştırılması ” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servis Şefliği tarafından Ocak 2004 yılında verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince bize her zaman engin bilgi ve deneyimi ile önderlik eden sayın hocam Prof. Tbp. Tuğgeneral Yusuf Ziya YERGÖK’ e şükran ve saygılarımı sunuyorum. Tezimin hazırlanmasında bana yol gösterip üstün bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam Doç.Tbp.Kd.Alb. Ali Rüştü ERGÜR’ e, bilgi ve becerimin artması ve yetişmemde büyük katkıları ve emeği olan servis şefimiz Doç. Dz. Tbp.Kd. Alb. Vedat ATAY’a ve değerli hocalarım servisimizin sayın öğretim üyeleri Doç. Svl. Tbp. Ercüment MÜNGEN’ e, Doç.Tbp. Yb. Levent TÜTÜNCÜ’ ye, Yrd. Doç.Hv. Tbp. Bnb. Murat MUHCU’ ya, Yrd. Doç.Tbp. Bnb. Özgür DÜNDAR’ a, ayrıca çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Patoloji Servis Şefi Prof.Tbp.Kd.Alb.Hüseyin BALOĞLU ve Dr.Ufuk BERBER’e teşekkürlerimi arz ederim.

Birlikte çalıştığım süre içerisinde her zaman yardımlarını gördüğüm GATA HEH Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi’ndeki sayın meslektaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeli tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hüseyin ŞAHİN
Dz. Tbp. Yzb.

ÖZET

Ektopik (dış) gebelik, abortus (missed, komplet veya inkomplet) ve terapötik küretaj olgularında endometrial hücre adezyon moleküllerinin varlığının ve yerleşimlerinin immunohistokimyasal yöntemle karşılaştırılması.

Hücresel adhezyon molekülleri (CAM) , hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Adhezyon moleküllerinin, histolojik ve embriyolojik gelişim, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olayların düzenlenmesinde görev aldıkları belirlenmiştir. Üreme fizyolojisinde çeşitli aşamalarda hücre adhezyon moleküllerinin rolü olduğu saptanmıştır. Adezyon molekülleri fonksiyonlarına ve yapılarına göre dört ayrı sınıfta incelenmeye başlanmıştır. Bunlar; selektinler, integrinler, immünoglobülin süper ailesine ait adezyon molekülleri ve cadherinlerdir. Ayrıca, adezyon işlevinde görev aldığı bilinmekle beraber yukarıda sayılan gruplardan birine dahil edilemeyen bir grup molekül sınıflandırılmayan adezyon molekülleri olarak adlandırılır.

Artık, implantasyonun endometrial integrin, cadherin ve selektinleri içeren tüm hücre adhezyon molekülleri yardımıyla başladığı kabul edilmektedir. İmplantasyon, genetik olarak farklı olan embriyonik ve maternal dokular arasında gelişen başarılı bir kaynaşmadır. Gelişen embriyodaki trofoblast hücreleri, anneden fetüse oksijen ve besinlerin taşınması yanında, implantasyon süreci esnasında blastokistin endometriyuma tutunmasından başlayarak gebeliğin başından sonuna kadar diğer işlevlerin yerine getirilmesinde de görevli hücrelerdir. Gebeliğin devamını sağlayan bu işlevler; uterus dokusuna düzenli invazyon, çoğalma, farklılaşma ve immuno-endokrin fonksiyonlardır.

Adhezyon araştırmaları, adhezyonun sadece hücreleri birbirine bağlamanın çok ötesinde etkileri olduğunu göstermiştir. Son on yılın önemli gelişmelerinden biri, adezyon moleküllerinin sinyal iletiminde de görev

aldığının tespit edilmesidir. Bu durum sağlıklı bir embriyo gelişiminde ve implantasyonda çok gereklidir.

Endometrial tutunma ve implantasyonu takiben, trofoblastlarca interstisyel ve intravasküler maternal doku invazyonu maternal-plasental-fetal sirkülasyonun gelişimine ihtiyaç duymaktadır ve bu yeni CAM'ların sunum çeşitliliğini gerektirmektedir. Gebelikte adhezyon moleküllerinin aldığı rol çok önemlidir, çünkü pre-eklampsi, fetal gelişim geriliği, düşük ve infertilite problemlerini içeren bazı gebelikte ilişkili rahatsızlıklar CAM'ların ve/veya onların bağlaçlarının sunumundaki anormalliklerle ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda gebeliğin biyolojik ve patolojik durumlarında hücre adhezyon moleküllerinin fonksiyonlarını araştırdık. Ektopik gebelik, düşük ve terapötik küretaj nedeniyle gözlemlenen üç hasta grubunda, P-cadherin ve E-selektin içeren immunohistokimyasal boyama ile parafin bloklarda CAM'ları karşılaştırdık.

Anahtar Kelimeler: Hücre Adhezyon Molekülleri (CAM), implantasyon, P-cadherin, E-selektin, immunohistokimya.

Destekleyen Kuruluşlar: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Yazar: Dz. Tbp. Yzb. Hüseyin ŞAHİN

Danışman: Doç. Tbp. Kd. Alb. Ali Rüştü ERGÜR

SUMMARY

Comparison the expression and localization of the endometrial cell adhesion molecules among the ectopic pregnancy, miscarriage (missed, complete or incomplete) and therapeutic curettage cases with immunohistochemical staining procedures.

Cellular adhesion molecules (CAM) found on the surface of cells are protein molecules which provide cell-cell and cell-extracellular matrix interaction. It has been shown that adhesion molecules play an important role on histogenic and embryogenic development, tissue regeneration, cell growth and differentiation and inflammation. Cellular adhesion molecules have been identified in virtually all tissues associated with reproductive physiology. Adhesion molecules are classified into four different groups by their functions and structures; integrins, selectins, cadherins and immunoglobulin super family. A group of molecule playing a role in cell adhesion and not being classified in the groups mentioned above are called unclassified adhesion molecules.

Today, implantation involves a whole collection of adhesion molecules, including integrins, cadherins and selectins. Implantation is a successful fusion between embryonic and maternal tissues which are genetically different. Trophoblast cells of the developing embryo are employed not only for transporting oxygen and nutrients from the mother to the fetus but also for their array of other functions throughout the pregnancy beginning from the attachment of the blastocyst to the endometrium during the process of implantation. The functions which subsequently maintain the pregnancy are; regular invasion to the uterine tissue, proliferation, differentiation and immuno-endocrine functions.

The outcome of cell adhesion research has been the discovery that adhesion has profound effect on cells that go far beyond merely sticking them together. A fundamental advance in the past decade has been the demonstration that cell adhesion molecules transduce signals. It is necessary for a good embryo development and implantation.

Following attachment and implantation, interstitial and intravascular invasion of maternal tissue by trophoblast is required to develop the maternal-placental-fetal circulation and this too requires a new repertoire of CAM expression. Understanding the part played by adhesion molecules in pregnancy is paramount because several pregnancy associated disorders including pre-eclampsia, fetal growth retardation, miscarriage and infertility problems have been linked to abnormalities in expression of particular CAMs and/or their ligands.

In our study, we have aimed to investigate functions of cellular adhesion molecules in biological and in pathological states in human pregnancy. At the three groups of patients keeping under observation with ectopic pregnancy, miscarriage and therapeutic curettage , we compared CAMs with immunohistochemical staining at the paraffine blocks including P-cadherin and E-selectin.

Keywords: Cell Adhesion Molecules (CAMs) , implantation, P-cadherin, E-selectin, immunohistochemistry.

Supported by: GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Author: Dz. Tbp. Yzb. Hüseyin ŞAHİN

Counseller: Doç. Tbp. Kd. Alb. Ali Rüştü ERGÜR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	x
TABLolar VE ŞEKİLLER	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spontan Abortuslar.....	3
2.2. Ektopik Gebelik.....	14
2.3. İmplantasyonda Moleküler Etkileşimler.....	23
2.4. Adhezyon Molekülleri.....	29
2.5. Adhezyon Moleküllerinin Üreme Fizyolojisindeki yeri.....	49
GEREÇ VE YÖNTEM	51
BULGULAR.....	55
TARTIŞMA.....	60
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR.....	64
EK-A : Hasta Onam Formu Örneği.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAM: Hücre adhezyon molekülü

DAB: *Diaminebenzidine*

DIC: Dissemine intravasküler koagülopati (Yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu)

ECM: Ekstrasellüler matriks

ELAM–1: Endotelyal Lökosit Adhezyon Molekülü–1

GIFT: Gamet intra-fallopian transfer

GPI: Glikozilfosfatidilinositol

IVF: İn vitro fertilizasyon

JAM: *junctional* (kavşak) adhezyon molekülü

kDa: Kilo dalton (moleküler ağırlık birimi)

LE: Luminal epitelyum

LFA–1: *Leukocyte Function Associated Antigens-1*, lökosit fonksiyonları ile ilişkili molekül -1

LFD: Luteal faz defekti

LPS: Lipopolisakkarit

Mg: Magnezyum

Mn: Mangan

PBS: *Phosphate Buffered Saline*

SCR: Kısa tekrarlayan diziler (*short consensus repeats*)

TCR: T hücre reseptörü

TE: Trofoektoderm

TNF: Tümör nekroz faktör

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VLA: *Very Late Activation*

TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1 Ektopik Gebelikte Etyolojik Faktörler.....	16
Tablo 2.2: Dış Gebelik Lokalizasyonları	18
Tablo 2.3 : Dış Gebelik Prognuzu.....	19
Tablo 4.1: Hücre Adhezyon Molekülleri	32
Tablo 4.2. İmmunglobulin adhezyon molekülleri ailesi.....	36
Tablo 5.1: İmmünohistokimyasal boyama prosedürü.....	54-55
Tablo 6.1 : Belirtici istatistikler.....	56
Tablo 6.2 : Her üç gruptaki hastaların demografik özellikleri.....	56
Tablo 6.3 : Gruplar arası ortalama karşılaştırılması (anova).....	57
Tablo 6.4 : Gruplarda ortalama ve standart sapma.....	60
Tablo 6.5 : Gruplar arasındaki farklılık (Ki-kare sonuçları)	60
Tablo 6.6 : Dış gebelik ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Dış gebelik Lokalizasyonları.....	19
Şekil 3.1: İmplantasyonun erken ve geç dönemlerinde blastosist ve zona pellisuda.....	25
Şekil 3.2 : Plasentasyon Dönemi.....	28
Şekil 4.1. Hücre-hücre / hücre-matriks ilişkileri	30
Şekil 4.2. İntegrinlerin şematik gösterimi.....	34
Şekil 4.3. İmmunglobulin adhezyon molekülleri ailesi.....	37
Şekil 4.4. Cadherinlerin şematik gösterimi.....	40
Şekil 4.5. Cadherinlerin yapışma kavşaklarındaki konumu.....	41
Şekil 4.6. Klasik cadherinlerin cateninler aracılığıyla aktin filamentlerine bağlanması	42
Şekil 4.7. Klasik olmayan cadherinlerin desmozomlarda ara filamentler ile etkileşimi	42
Şekil 4.8. Selektinlerin şematik gösterimi	46
Şekil 4.9. Hemidesmozom yapısına katılan laminin molekülü.....	47
Şekil 4.10. Tüm hücre adhezyon moleküllerinin birarada şematik gösterimi..	48
Şekil 6.1 : Abortus grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 2 (iki) şiddetinde (zayıf) membranöz stoplazmik P-cadherin ekspresyonu.....	58
Şekil 6.2 : Kontrol grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 3 (üç) şiddetinde (orta) membranöz stoplazmik P-cadherin ekspresyonu	58
Şekil 6.3 : Dış gebelik grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 4 (dört) şiddetinde membranöz stoplazmik P-cadherin ekspresyonu	59
Şekil 6.4 : Endometrial glandlarda E-selektin ekspresyonu	59

GİRİŞ

Hücresel adhezyon molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Üreme fizyolojisinde çeşitli aşamalarda hücre adhezyon moleküllerinin rolü olduğu saptanmıştır. İmplantasyonun endometrial adhezyon molekülleri yardımıyla başladığı kabul edilmektedir.

Memelilerde üreme, dişi üreme organında döllenme ve üreme bölgesi içerisinde geçen erken embriyonik gelişme ile karakterize edilmektedir. Bunu konseptusun uterus duvarındaki implantasyonu izlemektedir. İmplantasyon, blastokist dış tabakası trofoektoderminin, uterusun luminal epiteli ile etkileşime girdiği genel bir birliktelik safhasını gerektirmektedir (1,2,3). Çeşitli deneysel çalışmalarda, endometriyumun implantasyon için hazırlandığı gösterilmiş ve bu dönem implantasyonun pencere dönemi olarak isimlendirilmiştir. Endometriyumda çeşitli yapısal, hücresel ve moleküler olaylar implantasyon penceresi ile kontrol edilir ve böylece endometriyal kabul edişi sağlayan gerekli elemanlar ortaya çıkabilir. Bunlar, adhezyon molekülleri, sitokinler, pinopodların oluşumu ve diğer endometriyal proteinlerin miktarlarında değişikliklerdir (1-5). İnsan uterus epitel hücre serilerinin embriyonun tutunmasını destekleyebilmesi için, cadherin, selektin ve integrin gibi bazı bazolateral hücre adezyon moleküllerinin apikal ekspresyonları gerekmektedir (5). İmplantasyonu takiben, plasantasyon olarak da isimlendirilen evrede, plasenta oluşumu ile implantasyon olayı tamamlanır ve gebelik döneminin sonuna kadar embriyonu destekleyecek olan yapı kurulmuş olur (4,5).

Hücresel adhezyon molekülleri (CAM), hücre-hücre ilişkilerinde (endotel hücreleri, monosit, düz kas, trombosit) ve hücre matriks ilişkisinde (ekstraselüler matriks ile lökosit, trombosit ve fibroblast) anahtar rol oynar. İmmünoglobulin (Ig) ailesi, integrin ailesi, selektin ailesi ve cadherinler olarak dört ana grupta incelenirler.

1. İmmünoglobülin benzeri hücre adhezyon molekülleri: ICAM-I (CD 54), ICAM-2, ICAM-3 (CD 50), nöral hücre adhezyon molekülü (NCAM),

vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) ve trombosit/endotel hücre adhezyon molekülü (PECAM)

2. İntegrinler: 1 α ve 1 β zincirine sahiptirler. Farklı β zincirlerine göre pek çok tipi vardır. Bunlar hücre-hücre ve hücre-matriks bağlantılarını sağlar ve hücre içine uyarılar gönderir. ICAM-I 'in 2 reseptörü (LFA-1 ve Mac-1) bu ailenin β 2 grubundandır.

3. Selektinler: (P, E ve L Selektin): Endotel (E), lökosit (L) ve platelet (P) hücrelerinde eksprese edilir. Lökositler ve endotel hücreleri arasında gevşek bir ilişki sağlayıp, lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanmasına yardımcı olurlar.

4. Cadherinler: Cadherin kalsiyum bağımlı hücre-hücre aracılı transmembran adhezyon molekülüdür. Cadherinler Tip I ve Tip II subgruplarına ayrılmaktadırlar. Tip I cadherinler, E-(epitelyal), N-(nöral) , P-(plasental) ve R- (retinal) olarak sınıflandırılmaktadır. Tip II cadherinler ise cadherin 5, 6, 8, 11 ve 12 olarak isimlendirilmiştir. E-cadherin ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epitelyal hücrelerde eksprese edilir, epitelyal hücreler arasında adhezyon oluşmasında ve onları bir arada tutmada anahtar role sahiptir. Cadherin ile sitoplazmik moleküller arası iletişim hücre zarı altında bulunan katenin molekülü ile gerçekleştirilmektedir. Cadherinin hücre içi bağlandığı kateninde delesyon veya fonksiyonel değişme olması E-cadherinin hücre-hücre adhezyon gerçekleştirme yeteneğini kaybettirmektedir.

Bu çalışmamızda implantasyonda bu kadar geniş kapsamlı rolleri olan hücre adhezyon moleküllerinin biyolojik ve patolojik durumlarda fonksiyonlarını ve etkinliklerini daha detaylı değerlendirmeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

1. ABORTUSLAR

Gebeliğin, fetus dış ortamda yaşayabilecek hale gelmeden ya da 500 gr.dan daha az veya 20 haftalıktan önce sonlanmasına abortus adı verilmektedir. Ülkemizde halkımız tarafından bu durum düşük olarak adlandırılmaktadır. 1977 yılına kadar düşük tarifi 28.ci haftadan önce sonlanan gebelikler için kullanılırdı. Dışarı atılan çocuğun yaşama kapasitesi bir bakıma gerek teknolojik gerekse insan faktörü açısından ona sağlanan ortama bağlıdır. Kuşkusuz bu durum abortusun meydana geldiği ülke ve sağlık kuruluşu gibi ortamların farklılıklarına göre ayrı sonuçlar ortaya koyar.

Dünya Sağlık Teşkilatı (*World Health Organization*) (WHO) 1977'de abortusu uterusdan çocuğun 500 gr. veya daha aşağıda ağırlıkta iken uterus dışına atılması veya oradan alınması durumu olarak tanımlanmıştır. 500 gr. çocuğun 20 haftalık civarında olup boyunun 25 cm olduğu kabul edilmektedir. Bu kriterler şu anda tüm dünyada abortus tanımı için kullanılan kriterlerdir.

Değişik etyolojik faktörlerin sorumlu olması ve müdahale tekniklerinin değişmesi nedeniyle abortuslar pek çok hekim tarafından erken ve geç abortus olarak ikiye ayrılmıştır. Erken ve geç abortuslar çeşitli şekillerde tarif edilmektedir. Ortak görüş, 12 haftalıktan önce gerçekleşen abortusların erken abortus, 12 haftalıktan sonra ise geç abortus olarak tanımlanmasıdır. Bu sınırı 14 veya 16 hafta kabul edenlerde vardır. Abortusları iki ana başlık altında incelemek mümkündür. Bunlar:

1. Spontan abortus
2. Provake abortus'dur.

1. Spontan Abortus

Hekimler, hastanın kendisi veya bir başkası tarafından uygulanan provoke abortusların dışında kalan bütün abortuslar, spontan abortuslar olarak adlandırılır. Özellikle etyolojilerdeki farklılık nedeniyle spontan abortusları iki başlık altında incelemek daha uygun olur. Bunlar:

A. Sporadik abortuslar

B. Habituel abortuslar'dır (tekrarlayan düşükler).

A. Sporadik Abortuslar

Sporadik abortuslar altta yatan kronik bir patolojinin olmadığı durumlardır. Spontan abortusların çok büyük bir kısmını oluştururlar (% 97-99).

İnsidans

Popülasyonda klinik olarak saptanabilen abortus oranı %10-15'dir. Yaş ilerledikçe klinik abortus oranı %20'ye yaklaşmaktadır. Ülkemizde tahmini rakamlara göre yılda 1 milyonun üzerinde spontan abortus olmaktadır. Ancak abortus oranını tam olarak söyleyebilmek mümkün değildir. Çünkü çok erken dönemde ortaya çıkan düşüklerin klinik olarak tanınma şansları yoktur. 2-3 haftalık iken kaybedilen embriyolar kadın tarafından basit bir adet düzensizliği olarak yorumlanır, bunlara menstrüel düşükler denir. Çok erken gebelikleri saptayabilen hassas gebelik testleri kullanıldığında gebeliklerin yaklaşık % 40-50'sinin abortusla sonuçlandığı iddia edilmiştir.

Bu hastalarda eğer erken dönemde hassas gebelik testleri kullanılırsa gebelik testi pozitif bulunabilir. Pek çok yazar tarafından bu gebelikler yalnızca biyokimyasal olarak saptandığından kimyasal gebelik olarak adlandırılmaktadırlar. Bu dönemdeki gebelik kayıplarını spontan abortus olarak kabul edenler olduğu gibi, bunları preimplantasyon veya erken postimplantasyon gebelikleri olarak adlandıranlar vardır.

Patogenez

Abortusların çoğu embriyo öldükten 1-3 hafta sonra gerçekleşir. Desidua bazalise kanama vardır. İmplantasyon yerinde nekroz ve inflamasyon olur. Gebelik kesesi implantasyon alanından kısmen ya da tamamen ayrılır ve bu durum uterus içinde yabancı cisim olarak algılanıp uterus kramplarına yol açar, serviks açılır, gebelik ürünü dışarıya atılır. Gebelik kesesi açılınca küçük masere bir fetus ve etrafında sıvı saptanır. Bazen de kese içinde fetus görülmez (blighted ovum – anembriyonik gebelik). Tüm abortuslarda plasental villuslarda hidropik dejenerasyon vardır. Bazen amnios sıvısı absorbe olur, fetus kurur ve bası altında kalarak parşömene benzer (fetus papiraceus) hal alır. Bu duruma daha çok ikiz gebeliklerde fetusun bir tanesi öldüğünde rastlanır.

Etyoloji

Sporadik abortuslarda etyolojiyi fetüse ait nedenler, anneye ait nedenler ve paternal nedenler olarak üçe ayırabiliriz.

Fetüse Ait Nedenler:

İlk 6-8 haftadaki spontan abortusların % 50-80'inde fetüse ait bir genetik bozukluğu ya da bir malformasyon saptanmaktadır. 8-12. haftalar arasında bu oran %25'e düşer. Ortalama olarak ilk trimester düşüklerinde kromozom anomalisi ve ona bağlı malformasyon oranı %50'dir. Erken düşüklerde atılan gebelik kesesi incelenirse sık olarak kese içinde gözle görülebilir bir embriyo bulunamaz. Buna daha önce belirtildiği gibi "blighted ovum" denilmektedir. Yapılan mikroskopik diseksiyonlarda bazen çok küçük ve anormal embriyolar tespit edilebilmektedir. Malformasyonu olan fetüsler geç gebelik haftalarında bile olsa uterus dışına atılmaya eğilimlidir.

1- Malformasyonlar

Malformasyonun nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber normal trofoblastın implantasyonunda ortaya çıkan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Maternal viral hastalıkların ve sitotoksik ilaçların

implantasyonu bozduğu iddia edilir. Ovum ve spermatozoadaki bir genetik bozukluğun malformasyonların nedeni olabileceği ileri sürölmüştür.

2- Kromozom ve Gen Bozuklukları

Canlı doğan 200 bebekten 1 tanesinde kromozom anomalisi vardır. Zigotlardaki gerçek kromozom anomalisi oranı çok daha fazladır. Ancak kromozom anomalisi olan zigotların %90'dan daha fazlası atılır. Bu doğal seleksiyonla toplumdaki anomali oranı düşürölmeye çalışılır.

Kromozom bozuklukları: Daha çok anöploid (sayı anomalisi) tipte kromozom anomalisine rastlanır. İlk trimester düşüklerinde en çok rastlanan kromozom bozukluğu trizomidir. Kromozom anomalilerinin yaklaşık %50'sini otozomal trizomi oluşturur (trizomi 13,16,18,21,22). Bunu %20 vakada monozomi-X (45 XO), %15 vakada triploidi (3n kromozom sayısı) ve %5 vakada tetraploidi (4n kromozom sayısı) izler. Trizomiye yol açan temel mekanizma "nondisjunction"dır (mayoz sırasında kromozom çiftlerinin ayrılamaması). Ayrıca anne ya da babada dengeli translokasyon veya dengeli kromozomal inversiyon da otozomal trizomiye yol açabilir. Trizomi riski annenin yaşı arttıkça artar.

Triploidi de ise neden genellikle ovumun iki sperm ile döllenmesidir. Burada plasentada hidropik dejenerasyon (molar değişim) görülür. Bu olay anne yaşından bağımsızdır. Ancak kromozom bozukluklarının nasıl abortusa yol açtığı henüz kesin bilinmemektedir. Mitozun bazen durumu bozduğu iddia edilmektedir. Embriyo, trofoblast ve desiduada hızla artan hücre kitlesinin nükleik asidinin yapımında gerekli olan maddelerin eksikliğine neden olduğu ileri sürölmüştür (folik asit ve protein eksikliği, vitamin B-12 vb.).

Gen bozuklukları : İzole bir mutasyon ya da poligenik (birden fazla sayıda genin beraberce bozuk olması) faktörler kromozom yapısını değiştirmeden genetik bozukluğuna yol açabilirler (öploid bozukluk). Bu durum daha geç haftalarda düşük yapar ve maternal yaş arttıkça risk artar.

3- Fetal anoksi

Annenin böbrek hastalıkları ve hipertansiyonu, dekolman, sirkumvallat plasenta, plasenta previa, molar hastalık ve plasentanın

infeksiyonları plasenta sirkülasyonunu bozarak fetal anoksiye yol açarlar. Umbilikal kordonda meydana gelen düğümler ani fetal kayıplara neden olur. Annenin kalp, akciğer hastalıkları ve ciddi anemisi fetal anoksi yaratır.

4- Fetal anemi: RH kan grubu uyumsuzluğu anemi ve kalp yetmezliği yaratarak 2. trimesterde düşüğe neden olabilir.

Maternal Faktörler:

Akut sistemik infeksiyonlar spontan abortusa yol açabilir. Listeria, vibrio ve salmonella ile olan infeksiyonlarda abortus oluşabileceği iddia edilir. TORCHES (Toksoplazma, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes tip 2, Sifiliz) akut infeksiyonları ilk trimesterde geçirilirse abortusa yol açabilirler. Akut infeksiyonu tanıma kriteri infektif ajana karşı spesifik immünglobulin M (Rubella IgM, CMV IgM ...) nin uygun gebelik haftasında kordon kanında yüksek olarak saptanmasıdır. Bir gebe kadında bir patojen ajana karşı immünoglobulin G'nin (IgG) saptanması ise sadece o ajanla daha önceden karşılaşmış olduğunu ve organizmanın bir yanıt oluşturduğunu gösterir. Annenin aktif infeksiyon geçirdiğinin gösterilmesi için anne kanında IgM'in titrasyonunun arttığının gösterilmesi gerekmektedir. Klamidyanın abortus yapabileceği iddia edilmiştir. Ancak bu konuda kesin bilgi yoktur. Mikoplazmaların abortus yapan kadınlarda daha fazla bulunması abortus yapabilecekleri iddiasına yol açmıştır. Ancak bu iddiayı destekleyen yeterli veri yoktur.

1- Toksik ve çevresel faktörler

Anestezik gazlar hem abortus oranını ve hem de fetal anomali riskini yaklaşık olarak 2 kat artırır. Alkol ve sigaranın abortus oranını artırdığı iddia edilir. Radyasyon belli dozda alındığında abortusa yol açabilir. Ayrıca kolşisin, antineoplastik ilaçlar, lüteolitik ajanlar (östrojen vb.) kimyasal maddeler düşük nedeni olabilirler.

2- Laparotomi :

ilk trimester içinde yapılan laparotomide %30 oranında abortus olduğu bildirilmektedir. Daha ileri haftalarda abortus oranı hızla düşmekte ve 16. hafta civarında % 4 olmaktadır.

Paternal Nedenler:

Babanın oligospermisi veya hiperspermisi, sperm DNA içeriğinin anormal miktarda azalmasına yol açarak abortusa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Yaşlı gametlerle oluşan gebeliklerde de abortus oranı artmaktadır.

B. Habitüel Abortus (Rekürren Abortus, Tekrarlayan düşükler)

Üç veya daha fazla arka arkaya spontan abortus olması halidir. Tüm gebeliklerin % 0.4- 5'i habitüel abortusla sonlanmaktadır. Üç ardışık düşükten sonra terme ulaşan bir gebelik sürdürebilme şansı %65-70 iken, 5 ardışık düşükten sonra terme ulaşan bir gebelik şansı % 40-50'ye inmektedir. Habitüel abortus nedenleri ise açıklanamayan, genetik, immünolojik, enfeksiyöz, anatomik ve endokrin faktörlere bağlı nedenler olarak sıralanmaktadır. Sıklıkla %60-70 oranında kromozom anomalileri ile ilgilidir. Etyolojide bahsedilen sebeplerden birkaçı da birarada bulunabilir.

Klinik

Spontan abortuslar şu şekilde ortaya çıkmaktadır.

- 1- Abortus imminens
- 2- Abortus insipiens
- 3- Abortus inkompletus
- 4- Abortus kompletus
- 5- Missed abortus (ölü düşük)

Septik abortus yukarıda belirtilen klinik görünümünün herhangi birisine infeksiyonun eklenmesiyle ortaya çıkar. Ülkemizde septik abortus genellikle kadının gebeliği sonlandırmak amacıyla uterus

kontraksiyonlarını uyandırmak için steril olmayan araçlar kullanması durumunda görülmektedir.

Abortus imminens :

Düşük tehdidi anlamına gelir. Gebeliğin ilk yarısında hafif uterus krampları ile birlikte olan vaginal kanamadır. Gebelerin % 20-25'inde ilk aylarda damlama tarzında vaginal kanama olur, abortus imminenslerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanır. Doku kaybı ya da membran rüptürü yoktur. Muayenede servikal os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür. Serviks silinmemiştir. Vaginal kanama yapabilen ektopik gebelik, trofoblastik hastalık, servikal lezyonlar, serviks kanseri ve desidual serviks polibine ait kanamalardan ayırtedilmelidir.

Ultrasonografi ve seri beta-hCG ölçümleri ile durum aydınlatılmaya çalışılır. Eğer gebelik 8 haftaya kadar gelebilmişse %90 normale dönecek demektir. Seri beta-hCG ölçümlerinde artış gözlenmiyorsa durum iyi değildir.

Tedavide sadece yatak istirahati yeterlidir. Progesteron vermek fetal kayıp oranını değiştirmez, yalnızca abortusun missed abortusa dönüşme şansını artırır. Kadının cinsel aktiviteden uzak kalması gereklidir. Cinsel aktivite ile erkek semeni yoluyla ulaşan prostaglandinler ve orgazm uterus aktivitesini artırır ve prognozu kötüleştirir .

Abortus insipiens:

Kaçınılmaz düşük anlamına gelir. Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks 1.5 cm veya daha fazla dilate olmuştur. Doku kaybı olmamıştır. Ancak atılan koagülumlar ile karışık doku kaybının olmadığını söyleyebilmek zordur. Prognoz kötüdür. Bu durumda bazen kanama hayatı tehlikeye atacak boyutlarda olabilir. İnkomplet abortusta olduğu gibi küretaj ile gebelik sonlandırılır.

Abortus inkompletus

Tam olmayan düşük demektir. 10. gebelik haftasından önce abortus meydana geldiğinde plasenta ve fetüs genellikle beraberce atılırken daha

sonraki haftalarda fetüs atılır fakat plasenta tamamen ya da kısmen uterin kavite de kalır. Burada doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Atılan doku parçaları dikkatle incelenmeli ve trofoblastik eleman aranmalıdır. Atılan materyalin sadece gebelik desiduası olduğu histolojik olarak tespit edilirse bu durumda ektopik gebelik düşünülmelidir (kadük atılması). Gebeliğin devamı mümkün değildir. Kanama ve infeksiyon gibi komplikasyonların önüne geçebilmek için uterus vakit geçirmeden boşaltılmalıdır. Vaginal muayenede vaginaya atılmış ya da dilate servikal kanalda gebelik ürününe ait parçalar görülür.

Abortus kompletus

Tam düşük demektir. Gebelik ürünü uterus kontraksiyonları ile tamamen atılır. Ardından vaginal kanama ve ağrı azalır. Ultrasonografi ile uterus materyal kalıp kalmadığı kontrol edilebilir. Seri beta-hCG ölçümleri yardımcı olur. Ancak gebelik ürününün tamamen atıldığından emin olmak zordur; bu nedenle kavitenin keskin küretle kontrol edilmesi önerilir.

Missed Abortus

Intrauterin fetal ölümün gerçekleştiği ancak hastada yukarıda bahsettiğimiz diğer abortus türlerinde görülen kanama ya da servikal dilatasyon gibi semptom ve bulguların görülmemesidir. Ultrasonografi ve endokrin ölçüm tekniklerinin kullanılmadığı zamanlarda missed abortus tanısının konabilmesi için fetal ölümden sonra en az 4, bazılarında göre ise de 8 haftanın geçmesi gerekiyordu. Bunun nedeni fetal ölüm tanısının ancak uterusun büyümemesi ile tanınabilmesiydi. Günümüzde ultrasonografinin yaygın kullanımıyla fetal ölüm saptanan veya β -hCG'nin yükselmediği hastalara missed abortus (ölü düşük) adı verilmektedir. Missed abortuslarda ancak gecikmiş olgularda koagülasyon bozuklukları çok nadiren de dissemine intravasküler koagülopati (DIC) görülebilmektedir.

2. Provake (İndüklenmiş) Abortus

Uterus dışında fetal viabilite oluşmadan uterus kontraksiyonlarının uyarılması ya da doğrudan vajinal yoldan müdahale edilerek gebeliğin sonlandırılmasıdır. Medikal abortus, elektif abortus ya da septik abortus tipinde olabilir.

A. Medikal Abortus (Terapötik Abortus)

Fetal viabilite oluşmadan annenin sağlığını korumak amacıyla gebeliğin sonlandırılmasıdır. Gebeliğin tecavüz ya da ensest ilişki sonucu oluşması durumunda veya gebeliğin devamına izin verildiğinde fetusun yaşamla bağdaşmayacak büyük anomalilerle veya mental retardasyonla doğması bekleniyorsa yine medikal abortus endikasyonu vardır.

Gebelikte annenin hayatını tehlikeye sokacak birçok hastalık bulunmakla beraber bunların içinde en iyi bilinenleri kardiyovasküler ve solunum sistemi ile ilgili olan rahatsızlıklardır.

B. Elektif Abortus (İsteğe Bağlı Abortus)

Doğrudan çiftin isteği üzerine fetal viabilite oluşmadan önce gebeliğin sonlandırılmasıdır. Burada fetal ya da maternal bir hastalık söz konusu değildir. Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı nüfus planlamasına dair kanun ile elektif abortus ve medikal abortus şartları belirlenmiştir. Buna göre annenin sağlığını tehdit eden bir hastalık olmadığı durumda gebeliğin 10. haftası doluncaya kadar elektif abortusa izin verilmektedir. 10 hafta üzerindeki abortus için medikal nedenler aranmaktadır.

C. Septik Abortus

Genellikle kontamine yabancı cisimle düşük yaptırma girişimini (Kriminal abortus) takiben ortaya çıkar. Ülkemizde kırsal kesimde bu amaçla ebegümeci, sabun, çivi, örgü şişi, kibrit çöpü, süpürge çöpü vb. kullanılmaktadır. 1983 yılından sonra küretaj yasası çıkmış ve septik abortus olguları daha seyrek görülmeye başlamıştır. Yaygın bir infeksiyon

tablosu vardır. Klinikte ciddi vaginal kanama, sepsis, septik şok ve akut böbrek yetmezliği tablolarından herhangi biriyle ya da birkaçı beraber olarak karşımıza çıkar. Mortalitesi % 10-50 olan çok ciddi bir klinik tablodur. Dializ öncesi dönemde mortalitesi %75 dolayında idi. Septik tablodan mikst infeksiyon sorumludur ancak anaeroblar ön plandadır. "*Clostridium perfringens*" gibi şiddetli hemolitik ekzotoksini olan bir ajan mevcutsa böbrek yetmezliği hemen hemen tüm olgularda ortaya çıkar.

Tedavide iki temel prensip uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır.

Abortus Teknikleri :

Cerrahi teknikler;

- a- Vakum küretaj: En güvenli yöntemdir. 13 haftaya dek kolaylıkla uygulanabilir. Lokal anestezi altında servikal kanal dilate edilerek negatif basınçla gebelik ürünü boşaltılır.
- b- Dilatasyon ve küretaj (D & C) : Küretaj işleminde vakum yerine keskin küret kullanılır. Komplikasyon oranı daha fazladır.
- c- Dilatasyon ve (evakuasyon) boşaltma: Genellikle 13-20 haftada kullanılır. Paraservikal blok veya genel anestezi altında vakum küretaj uygulanır. Fetusu parçalayıcı aletler gerekebilir. Servikal kanalı açması için lokal prostoglandin kullanılması önerilir.
- d- Histeretomi, histerektomi: Histeretomi prensip olarak küçük bir sezaryen ameliyatıdır. Günümüzde bir abortus yöntemi olarak kullanılmaz. Histerektomi ise tıbbi endikasyon varsa yapılır. Her iki operasyonun tek avantajı sterilizasyon yapma şansını vermesidir. Bu yöntemler postoperatif morbidite yüksekliği nedeniyle fazla kullanılmaz.

Medikal teknikler;

Abortus indüksiyonu sırasında dilatasyon nedeniyle meydana gelebilecek servikal travmaların önüne geçebilmek için serviksin önceden hazırlanması amaçlanmaktadır. Bu amaçla PG E1 (mizoprostol) kullanılması önerilmektedir.

Medikal abortus yaptırmak için kullanılan yöntemler :

a- Oksitosin perfüzyonu

b- İntraamniotik hipertonic maddeler

1- hipertonic tuz solüsyonu % 20-25 dilüsyonlu olarak hazırlanır ve 150-200 cc intraamniotik verilir. Komplikasyonları DIC, hipernatremi ve serebral ödemdir.

2- hipertonic üre % 30'luk solüsyonu 200 cc intraamniotik olarak verilir.

c- İkinci trimesterde tıbbi tahliye ve mort fetus (ölü çocuk) vakalarının sonlandırılmasında intraamniyotik ve ekstraamniyotik rivanol kullanılmaktadır. İntraamniyotik rivanol % 1 'lik olarak kullanılır. İlk defa Çin'de binlerce olguda kullanılmıştır. % 1 'lik rivanol ultrasonografi kontrolü altında 20 g iğne ile 10-50 ml amniyotik sıvıya enjekte edilebilir. Genel olarak 12-36 saat içinde spontan ağrılar başlar. Bildirilen nadir komplikasyonlar rivanolün miyometriyum veya over dokusu içine verilmesinden dolayı oluşan akut nekrozlara bağlıdır. Avantajı ucuz ve kolay uygulanabilir olmasıdır. Antiseptik solüsyon olduğu için infeksiyon çok nadir olur.

Ekstraamniyotik rivanol %0.1 'lik olarak uygulanır. Foley kateter intraservikal yerleştirilir. Kateterin balonu 30-50 ml sıvı ile şişirilir ve yaklaşık 100-120 ml binde birlik rivanol ekstraamniyotik verilir. Kateterin ucuna 500 gr'lık ağırlık asılması Ferguson refleksini uyardığı için etki süresini kısaltabilir. Genelde 12-36 saat içinde spontan ağrılar başlar. Avantajı ucuz ve kolay uygulanabilir olmasıdır. Dezavantajı ise hastayı uzun süre yatağa bağlı kılmasıdır.

d- Prostaglandinler PG E1 ve PG F2- α intraamniotik veya ekstraamniotik lokal olarak uygulanabilir.

e- RU-486 (mifepriston): Yeni bir antiprogesteron etkili maddedir. Hayvan deneylerinde erken gebelik haftalarında abortus yaptırdığı saptanmıştır.

2. EKTOPIK GEBELİK

Normal fertilitede ovum, uterus içinde endometriumda oluşmuş bulunan desiduaya yerleşir. Fertilize ovumun normal yerinden başka bir yerde implante olmasına ektopik gebelik denir. Eş anlamlı olarak kullanılan ekstrauterin gebelik terimi ise, aslında kornual dış gebelik dışındaki ektopik gebelikleri tanımlamaktadır. Ülkemizde her iki durum için de yaygın olarak dış gebelik terimi de kullanılmaktadır.

Ektopik gebelik zamanında tedavi edilmediği zaman fatal olarak sonuçlanabilmektedir. Bazı ülkelerde maternal mortalitenin önemli nedenlerinden biri olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde dış gebelikten dolayı ölüm vakası pek görülmemektedir. Çeşitli yayınlara göre tüm gebelikler içerisindeki insidansı 1/150 ve 1/1000 arasında değişmektedir. Pelvik infeksiyonların sık görüldüğü bazı az gelişmiş ülkelerde insidansın 1/28'e kadar yükselebildiği ileri sürülmüştür. Son yıllarda dış gebelik insidansının artış gösterdiği ancak maternal mortalitenin (özellikle gelişmiş ülkelerde) azaldığı bilinmektedir.

Hipotez olarak gelişmiş ülkelerde, maternal mortalite sebepleri arasında yeri olmaması gerekir. Buna rağmen ABD ve İngiltere gibi ülkelerde maternal mortalitenin % 12-15'i dış gebeliğe bağlanmaktadır. İnsidanstaki bu artış seksüel yolla geçen hastalıkların artışına, gelişen tuba cerrahisine, ovülasyon indüksiyonu ilaçlarının fazla kullanılmasına, tüp bebek teknolojisindeki gelişmeye, çok erken tanı için gelişen teknolojiye bağlanmaktadır.

Etyoloji

Normal fertilizasyon tuba uterinanın ampulla kısmında olur. Fertilize ovum, uterus kavitesine doğru ilerlerken gelişimini sürdürür ve kaviteye ulaştığında ise implantasyon olgunluğuna erişmiştir. Fertilize ovumun tubadaki yolculuğunu geciktiren herhangi bir etken, implantasyon olgunluğuna erişmiş fertilize ovumun bulunduğu yere implante olması ile sonuçlanır. Ektopik gebeliğe neden olan etkenler Tablo 2.1. 'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Ektopik Gebelikte Etyolojik Faktörler.

A) Fertilize ovumun kaviteye geçişini engelleyen ya da geciktiren durumlar.

1. Tubaya bağlı nedenler

- Konjenital tuba anomalileri
 - Aşırı kıvrımlı tuba
 - Hipoplazik tuba
 - Divertikül
 - Aksesuar ostium
- Distorsiyon
 - Komşu tümoral oluşum nedeniyle itme
 - Endometriozis nedeniyle çekilme
- Pelvik enfeksiyonlar
- Cerrahi yolla oluşan obstrüksiyonlar (tüp ligasyonu vb.)
- Geçirilmiş tubal cerrahi girişimler

2. Zigot anomalileri

- Zona pellusida anomalisi
- Bozuk spermiogram

3. Transmigrasyon bozuklukları

4. Endokrin bozukluklar

- Luteal faz defektleri (LFD)
- Geç ovülasyon

5. Kontraseptif faktörler

- İntrauterin araç
- Sadece progesteron kullanımı
- Tüp ligasyonu

6. Geçirilmiş ektopik gebelik

7. İnfertilite (Ovulasyon indüksiyon, yardımla üreme teknikleri, vb.)

B) Tubal mukozanın fertilize ovuma olan reseptivitesindeki artış.

- Ektopik endometrial elementler tubal implantasyonu artırabilirler.

Dış gebelik olgularının yaklaşık olarak yarısında daha önce geçirilmiş pelvik infeksiyonlara (tüberküloz dahil) rastlanır. Tubaya komşu tümör varlığı veya endometriozis gibi adezyonların neden olduğu tuba torsiyonları da ektopik gebelik nedeni olabilir. Nadir de olsa koitusdan sonra 48 saat içinde bilinmeden yapılan tubal ligasyon, histerektomi gibi operasyonlar sonrasında ektopik gebeliğe rastlanabilir. Burada neden, fertilize olmuş ovumun yolunun cerrahi olarak obstrüksiyonudur. Tubal cerrahi sonrasında da ektopik gebelik riski artar, bu risk %3-10 kadardır.

Ovülasyon sonrasında ovumun peritonda döllenerek, karşı taraf tubasından girmesi (transmigrasyon, ovumun eksternal migrasyonu) da bir ektopik gebelik nedeni olabilir. Ektopik gebelik olgularında tubal gebeliğin karşı tarafında korpus luteum görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Transmigrasyon bozukluğu nedeniyle ektopik gebelik oluşması sanıldığı kadar nadir değildir. Daha önce ektopik gebelik geçiren kadında tuba alınsın veya alınmasın tekrarlama riski % 10 kadardır.

Oral kontraseptifler ektopik gebelik insidansını büyük ölçüde azaltırlar. Ancak, sadece progesteron içeren oral kontraseptiflerin ektopik gebelik riskini 5 kat arttırdığı ileri sürülmüştür. Intrauterin araç kullananlarda herhangi bir gebeliğin oluşma riski % 2'dir, bu gebeliğin ektopik gebelik olma riski de % 4-17 olarak bildirilmektedir. intrauterin aracın tuba motilitesini bozması ve pelvik infeksiyon hastalıklarını arttırması yoluyla ektopik gebelik oranını arttırabildiği bilinmektedir. İntrauterin araç uterus kavitesinde 2 yıldan fazla süreyle kalırsa risk daha belirgindir, yine intrauterin aracın çıkarılmasını takip eden ilk 1 yıl içinde de risk daha yüksek olarak kabul edilmektedir. Kontrasepsiyon amacıyla yapılan tüp ligasyonu sonrasında gebelik riski %3 civarındadır, bu gebeliğin ektopik gebelik olma ihtimali de %15'dir. Tüp ligasyonu tubaya halka takarak yapılmışsa oluşan gebeliğin dış gebelik olma ihtimali %50'ye çıkmaktadır. Ülkemizde nadir kullanılan bir kontrasepsiyon yöntemi olan, ilişki sonrasında yüksek doz hormon içeren ilaçların kullanılması halinde eğer gebelik engellenemezse, dış gebelik riski 10 kat yüksek olmaktadır.

Endokrin bozukluklarda östrojen progesteron dengesinin bozukluğuna bağlı olarak tuba endotelinin silier motilite bozulması ovumun transportunu bozan bir faktördür.

İnfertilite ve ovülasyon indüksiyonu da ektopik gebelik riskini arttırmaktadır. Son yıllarda artarak kullanılan yardımla üreme yöntemleri sonucunda da ektopik gebelik oranında artış olduğu gözlenmiştir. IVF ve GIFT'de ektopik gebelik, elde edilen toplam gebeliklerin %5'ine kadar ulaşabilmektedir.

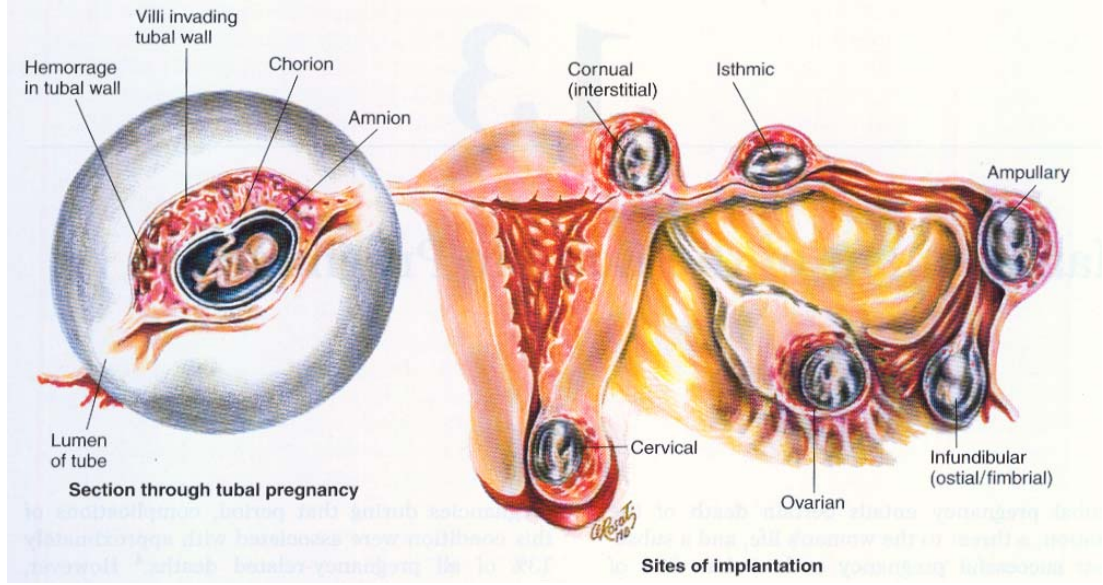
Yaş faktörü de dış gebelik riskini artıran bir faktördür. Yaşı 35'in üzerinde olan kadınlarda, 25 yaştan küçük olan kadınlara oranla dış gebelik 3 kat daha fazla görülmektedir.

Sınıflama

Ektopik gebeliğin büyük çoğunluğu tuba uterinanın ampullasında görülür. Başlıca lokalizasyonlar şekil üzerinde liste halinde belirtilmiştir (Tablo 2.2, Şekil 2.1). Buna ek olarak son yıllarda sezaryen skarında ektopik gebelik olgusu yayınlanmıştır.

Tablo 2.2. Dış gebelik lokalizasyonları.

1- Tubal (%99.4)
İnterstisyel (%2)
İstmik (%25)
Ampullar (%55)
Fimbrial (%17.4)
2- Uterin
Rudimenter horn (çok nadir)
Servikal (çok nadir)
3- İntraligamenter
4- Ovaryan (%0,5)
5- Abdominal (%0,1)



Şekil.2.1. Dış gebelik lokalizasyonları ve tubal dış gebeliğin kesitsel görünümü

Prognoz

Ovumun uterus veya tubalara yerleşmesi arasındaki farklılık iki organın yapısal farklılığına bağlıdır. Normal intrauterin gebelikte uterus kası ile trofoblast arasında daima desidua bulunur. Tubalarda ise epiteli kastan ayıran sadece ince bir bağ dokusu bulunur. Bu nedenle trofoblast kolaylıkla tuba kasına invazyon yapar. Bunun sonucunda tuba kasındaki damarlarda oluşan yıkıma bağlı olarak kanama oluşur. Ektopik gebelik prognozunu aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür (Tablo 2.3). Çok nadiren tubada hidatiform mol gelişebildiği bildirilmiştir.

Tablo 2.3. Dış gebelik prognozu.

- 1- Absorbsiyon
- 2- Tubal abortus
- 3- Tubal mol (tubal missed abortus)
- 4- Tubal rüptür
 - a) Peritona
 - b) Lig. latum yaprakları arasına
- 5- Abdominal gebelik
- 6- Pelvik hematosel

Ektopik gebeliğin sonlanması genellikle lokalizasyonu ile ilgilidir. Ampulladaki gebelikler, özellikle distal kısımda ise tubal abort ile sonlanırlar. Diğer sonlanma şekilleri ise absorbsiyon ve tubal moldur. Buna karşılık istmus gebelikleri genellikle erken ve bol kanamalı rüptür ile sonlanır. İnterstisyel gebeliklerde ise genellikle 12-14. haftalarda geç rüptür oluşur.

Tubal Abortus: Tuba duvarına yerleşmiş olan embriyo, tuba lümeninden mukoza ve bazı kas lifleri aracılığı ile ayrılır. Embriyoyu tuba lümeninden ayıran bu tabakanın rüptürü ile (intratubal rüptür) tuba lümenine oluşan kanama ostium abdominalis yolu ile periton boşluğuna akar. Bu sırada tuba kontraksiyonları ile embriyo ostium yolu ile abdomen boşluğuna atılır. Bu komplet veya inkomplet olabilir. Her iki halde de embriyo ölür. Böyle bir tubal abortus öncesinde genellikle önce tubal mole dönüşüm söz konusudur.

Tubal mol: İntratubal rüptür sonucu embriyo etrafında oluşan kanama embriyo ölümüne neden olarak kan ile çevrili bir embriyoya dönüşür. Böyle tubal mol gelişen bir hastada 3 cm. kadar tubal bir şişkinlik, pelvik ağrı, abdominal rahatsızlık hissi ve uterustan koyu renkli bir kanama görülür. Tubal mol, rüptür veya abortusla sonuçlanmazsa hasta için risk oluşturmaz, absorbe olabilir, asemptomatik hematosalpinkse yol açabilir, nadiren infeksiyon gelişebilir, fakat tuba kapalı kalır. Tanı, koryon villusu görülmesi ile konur.

Tubal rüptür: Tubal abortustan daha az görülür. Rüptür genellikle 8-10. haftalarda olur. Rüptür sonrasında karın ağrısı, servikal hassasiyet, senkop, hematokritte düşme ve şok gelişir. Rüptür sonucu oluşan klinik tablo intraperitoneal kanama sonucudur. İstmik bölge gebeliklerinde kanama daha hızlı ve boldur. Kanama olmadan önce tek taraflı lokalize ağrı, kanamadan dolayı periton iritasyonuna bağımlı olarak generalize alt kadranda ağrısına dönüşür. Kanama bolsa abdominal distansiyon ve omuza vuran ağrılar oluşur, hasta akut olarak şoka girer. Trofoblastlar tarafından tuba kasındaki damarlarda oluşan yıkıma bağımlı olarak kanama oluşur.

Bu kanama embriyo ile onu çevreleyen tuba kası arasındadır. Sonuç kanama olan ve intratubal basıncı artmış olan bu bölgenin rüptürüdür. Bu rüptür ya tuba lumenine (intratubal rüptür) veya tuba duvarını aşarak periton boşluğuna (ekstratubal rüptür) olur. Nadiren de ekstratubal rüptür lig. latum yaprakları arasında oluşur. Buna da ekstraperitoneal veya intraligamententer rüptür adı verilir. Her iki halde de embriyo ölür.

Pelvik hematosel : Tubal gebeliğin geç bir sonucu olup, genellikle tanısı atlanan olgularda ortaya çıkar. Tubal abortus veya rüptür sonucu oluşan intraperitoneal kanama rektovaginal çıkmazda birikir. Bu biriken kan miktarına bağlı olarak pelvik hematosel oluşumuna yol açar. Vaginal muayenede serviks öne ve yukarı doğru itilmiş olup, vaginal tuşede ulaşmak zorlaşır. Serviksin yukarı doğru itilmesi aşırı boyutlarda ise üretra elongasyonuna bağlı olarak idrar retansiyonu ortaya çıkabilir. Pelvik hematosel olgularında hastada ateş yükselebilir. Hasta opere edilmezse, kan zamanla yavaş yavaş absorbe olabilir. Nadiren süpürasyon olur. Kaybedilen kan miktarına bağlı olarak, hastada, baygınlık veya kollaps hali görülür. Nabız zayıf ve hızlıdır. Hastada susuzluk ve hava açlığı şikayetleri vardır. Lokalize hassasiyet olmayıp, tüm subumbilikal bölgede akut hassasiyet görülür. Kanın diyafragmaya ulaşması halinde omuza yayılan ağrılar vardır. Çok nadiren ekstraperitoneal rüptür olgularında intraligamententer hematosel görülebilir.

Semptom ve Bulgular

Ektopik gebelikte semptom ve bulgular, gebeliğin lokalizasyonuna ve gelişim dönemine göre farklılık gösterir. Ektopik gebeliğin karakteristik bulgusu yoktur. Ektopik gebelik semptomları genellikle son adetten 6-8 hafta sonra ortaya çıkar. Ektopik gebelikler klinik olarak iki gruba ayrılır:

- 1- İntakt (bozulmamış) ektopik gebelikler
- 2- Bozulmuş ektopik gebelikler (abort, rüptür, mol veya hematosele dönüşme).

Dış gebeliğin, tanısı en güç olan şekli, bozulmuş duruma geçmeden, erkenden ölüp absorbe olan şeklidir. Reprodüktif dönemdeki

bir kadında menstrüel düzensizlik, spotting tipi kanama veya ağrı varsa dış gebelik daima düşünülmelidir. Bunların yanında bir adneksiyal kitle tanımı güçlendirecektir. Ektopik gebeliğin klasik semptom üçlüsü olguların ancak %25'inde rastlanan aşağıdaki bulgulardır:

1- Adet rötari

2- Uterin kanama

3- Ağrı

Genellikle başka bir semptom görülmeden önce adet rötari ortaya çıkar. Uterin kanama desiduadan gelir ve alışılmış menstrüel kanamadan daha azdır. Koyu renkli akıntı şeklinde haftalarca devam edebilir.

Ektopik gebeliklerde ağrı hemen daima kanamadan önce ortaya çıkar. Kanama olmaması gebeliğin devam ettiğinin bir göstergesidir. Bununla beraber nadiren hızlı seyreden olgularda uterustan dışarı bir kanama olmadan intraperitoneal çok şiddetli bir kanama sonucu hasta hemoraji ve şoktan ölebilir. Birkaç haftalık gebe bir kadının bol kanama ve hafif ağrısının oluşu intrauterin, buna karşılık az kanama ve şiddetli ağrının oluşu ekstrauterin gebeliği düşündürmelidir.

Ağrının nedeni, tuba distansiyonu ve kanama nedeniyle kas tabakasının ayrılması ile periton boşluğunda kan bulunmasıdır. Ektopik gebelikte endometriumda da bazı değişiklikler olur. Bu değişiklik muhtemelen hormonal uyarılma sonucunda oluşmaktadır. Buna Arias-Stella reaksiyonu adı verilir. Arias - Stella reaksiyonu, yüksek progesteron etkisiyle oluşan desidual reaksiyon, mitoz artışı, çekirdekte kromatin artışı, glandüler hücrelerde fokal büyümeler, glandüler hücrelerin sınırlarının belirginliğinin kaybolması, sitoplazma içeriğinin artması, sitoplazmada vakuolizasyon, polarizasyon kaybı ve köpük görünümü ile, etkilenen glandlarda hipertrofik hücreler nedeniyle lümen kaybını içermektedir. Bu reaksiyon ektopik gebelik olgularının %10-15'de görülür ancak çok ciddi tanısal bir kriter değildir. Bazen embriyo ölümünden sonra yüzeyel endometrium ya uterus kavitesi şeklinde (Kadük= Desidual tabakanın atılması) ya da parça parça dışarı atılır.

Tanı:

Tanısı güç olan ektopik gebelik atlandığı takdirde sonuçları hasta için çok ağır olabilir. Dikkatli bir anamnez ve klinik muayene genellikle tanıya yardımcıdır. Bundan başka aşağıdaki laboratuvar yöntemleri ektopik gebelik tanısında önemlidir.

- Gebelik testleri (β -hCG)
- Ultrasonografi (Vaginal)
- Endometrial küretaj
- Kuldosentez
- Laparoskopi
- Diğer testler (Serum progesteron, v.b.)

Tedavi:

- 1- Genel durumunu düzeltmeye yönelik tedavi
- 2- Cerrahi tedavi (laparotomi, laparoskopi)
 - Konservatif cerrahi (salpingotomi, segmental rezeksiyon vb.)
- 3- Medikal tedavi
 - a) Spontan regresyon
 - b) Kemoterapi

3. İMPLANTASYONDA MOLEKÜLER ETKİLEŞİMLER

Memelilerde üreme, dişi üreme organında döllenme ve üreme bölgesi içerisinde geçen erken embriyonik gelişme ile karakterize edilmektedir. Bunu konseptusun uterus duvarındaki implantasyonu izlemektedir. İmplantasyon, blastokist dış tabakası trofoektoderm (TE)'inin, uterusun luminal epitel (LE)'i ile etkileşime girdiği genel bir birliktelik safhasını gerektirmektedir (1,2,3). Çeşitli deneysel çalışmalarda, endometriyumun implantasyon için hazırlandığı gösterilmiş ve bu dönem implantasyonun pencere dönemi olarak isimlendirilmiştir. Endometriyumda çeşitli yapısal, hücresel ve moleküler olaylar implantasyon penceresi ile kontrol edilir ve böylece endometriyal kabul edişi sağlayan gerekli elemanlar ortaya çıkabilir. Bunlar, adezyon molekülleri , sitokinler, pinopodların oluşumu ve diğer endometriyal proteinlerin miktarlarında değişikliklerdir (1-5).

İmplantasyonun düzenli hücresel ve moleküler olaylarını açıklayabilmek için çeşitli dönemler tanımlanmıştır:

Dönem 1: Metafaz II oosit'in fertilizasyonu ile başlar.

Dönem 2: Zigotun bölünme evresinin başlangıcını gösterir. Zigotun peşpeşe mitozla bölünmesi sonucu yeni hücrelerin oluşması olayına yarıklanma denir. İlk mitoz bölünme sonucu oluşan iki yavru hücreye blastomer denir.

Dönem 3: Zigot 12-16 blastomerlik döneme ulaştığında, görünümü duta benzediğinden morula adı verilir. Döllenmeden bu yana 3 gün geçmiştir. Morula uterusu ulaştıktan sonra yapısında değişimler başlar. Ortasında sıvı toplanır, hücreler kenara doğru itilir. Bir grup blastomer yassılaşıp kenara doğru itilirken, diğer bir grup bir noktada kitle halinde kalır. Bu yapı taşlı yüzüğe benzetilebilir. Yüzüğün halkasını oluşturan yassı hücrelere Trofoblast ya da dış hücre kümesi, yüzüğün taşını oluşturan yuvarlak hücre kümesine de embrioblast ya da iç hücre kümesi denir. Embrioblastlardan embrio, trofoblastlardan ise plasenta ve membranlar gelişecektir. 1-2 haftalık olan bu oluşuma blastosist adı verilir. Bu nedenle bu dönem blastokist implantasyonunda Faz I olarak isimlendirilir. Blastokist endometriyal kavite

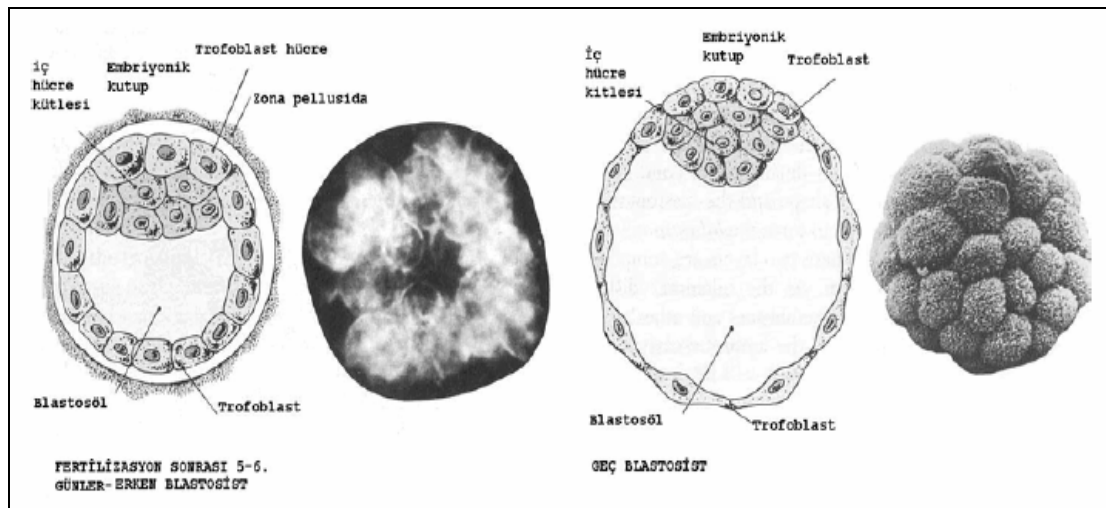
içinde serbesttir ve henüz yüzey epiteli ile temas etmemiştir. İnsanlarda morulanın uterusu ulaşması ovulasyon / fertilizasyondan yaklaşık 72-96 saat (3-4. gün) sonra olmaktadır. Zona pellisuda 5. günde (yaklaşık ovulasyon/fertilizasyondan 110-120 saat sonra) erimeye başlar.

Dönem 4: Blastokist yüzey epiteline yapışır ve daha sonra epitele ve hemen ardından stromaya penetre olur. Bu dönem blastokist implantasyonunda Faz II olarak isimlendirilir. Bu yerleşme uterusun fundus kısmının ön ya da arka duvarında olur.

Dönem 5-9: İmplantasyonun en belirgin özelliği olan plasantasyon olur. Bu dönem Faz III olarak isimlendirilir (4).

Faz 1 : (Blastosistin Kavite İçinde Serbest Olduğu Dönem)

İmplantasyon, blastokist ile endometriyumun birbirini etkilemesi sonucunda olduğundan, bu olay embriyo ile endometriyum arasında olan ilişkinin hemen arkasından başlamaktadır. Blastokist olgunlaşır ve zona pellisudasını kaybeder. Bu dönem, ovulasyondan sonraki 5. günde, penetrasyondan 1-2 gün önce olaylanır. (Şekil 3.1). Zona pellisudanın kaybindan sonra, iç hücre kütesinin dışındaki trofoblast hücreleri yüzey çıkıntıları oluşturur, bunlar da birleşerek sinsityal trofoblastları oluşturur. Endometriyum boşluğunda sıvı yokluğu nedeniyle serbest blastokist olasılıkla endometriyum yüzey epiteli ile temas etmektedir (4).



Şekil 3.1. İmplantasyonun erken ve geç dönemlerinde blastosist ve zona pellisuda

İlk İmplantasyon için Gerekenler;

Başarılı bir implantasyon, hem uterusun ovaryum steroidlerince kontrol edilen bir dizi özgün farklılaşması, hem de blastokistin kesin bir aktivasyon evresine erişmiş olmasını gerektirir (1). Örneğin, kemirici blastokistin TE'i aktif hale gelerek bir değişim sürecinden geçer. Metabolik oranı artar, LE ile etkileşme kapasitesini geliştirir, epitelyal-mesenşimal transisyonu gerçekleştirir (1,5). TE ve LE'nin adeziv etkileşim ve blastosistin stroma içine penetrasyonu için gerekli olan moleküler olayları aynı anda ortaya çıkarması gerekmektedir. Blastokistler, sadece implantasyonun pencere döneminde LE ile implantasyon etkileşimine girebilirler(1). Bunu belirleyen ise, korpus luteumdan salgılanan progesteronun endometriyumdaki etkileri ve bunları takip eden gebeliğin 4'üncü günündeki ufak bir östrojen piki (6,7,8). İnsanlarda uterusun implantasyona elverişli olduğu dönem, büyük olasılıkla standart bir menstrual devrenin 19 - 24. günleri arasındadır (7).

İmplantasyon Hazırlığında Uterusun Bağlayıcı Epitelinde Meydana Gelen Değişiklikler:

İmplantasyon öncesinde LE'de bir takım değişiklikler meydana gelir. İmplantasyon anında LE hücrelerinin apikal bazal polaritesi, apikal membrandaki laterobazal belirteçlerin ortaya çıkması ile belirginliğini kaybeder, daha silik hale gelir (8,9). Hücreler artık daha yassılaşır ve mikrovilli sayısı azalır. Birçok türde mikrovillilerin yerini pinopodlar alır. Bazal membran kalınlığı dikkat çekecek derecede azalır (10-12). Hücre yüzeyi moleküllerinin apikolateral dağılımında değişiklikler ortaya çıkar. Örneğin, sekretuar evresinde bazı integrinlerin dağılımı, bazaldan hem bazal hem de laterale doğru değişir. Bu durum, implantasyon anında LE'nin hücrelerarası etkileşimdeki değişimine işaret eder. Desmozomal proteinler, fare LE'sindeki lateral hücre yüzeyleri boyunca tekrar dağıtılır ve regüle edilirler. İnsan ve fare LE'sinde implantasyon zamanı desmozom yoğunluğu azalır (11). Bu zaman içerisinde insan da dahil bazı türlerde lateral membrandaki sıkı bağlantı (*tight junction*) dağılımı ve kompleksitesi

de değişir (12). Buna ek olarak, özğün gap junctionlar, implantasyonun olduğu epitelde açığa çıkar ve ovaryum steroidlerince sıkı bir şekilde düzenlenirler (8,12).

İnsanlarda endometriyal epitelin yeniden organizasyonu diğer memelilerdekine paralel ilave unsurları içerir. LE hücrelerindeki düzenli mikrovililer ovulasyondan yaklaşık 6 gün sonra yerlerini pinopodlar'a bırakırlar. Tekrarlayan biyopsileri içeren çalışmalar, bu pinopodların kadınlarda 48 saatten daha az bir ömre sahip olduklarını ortaya koymuştur. Pinopodlar menstrual siklusun 20 ve 22. günleri arası değişmekte ve her bireyin kendine özgü olmaktadır. Bu durum, insanın beklenen alıcılık penceresi ile uyum göstermektedir. Bunun yanında, pinopodları taşıyan hücre kümelerinin hücre katmanında bulundukları yere tutunarak yerleştikleri kaydedilmiştir. Bu yüzden bu tür pinopodlar insan embriyoları için önemli tutunma alanları olabilir (1,10).

İnsan uterus epitel hücre serilerinin embriyonun tutunmasını destekleyebilmesi için, cadherin, selektin ve integrin gibi bazı bazolateral hücre adezyon moleküllerinin apikal ekspresyonları gerekmektedir (5). Muc-1 gibi bazı anti-adeziv faktörlerin azaltılması, bu hücre serilerinin yapışkanlıklarına katkıda bulunabilir (1).

Faz 2: (Yapışma ve Zorla İeri Girme Dönemi)

Bu dönem blastokistin yüzey epiteline tutunması (apozisyon fazı) ve bunu izleyen penetrasyonunu (penetrasyon fazı) içermektedir. Endometriyum yüzey epiteli ve trofoblastlar arasındaki başlangıç teması, yüzey epitel hücrelerinin apikal plazma membranları ile trofoblastların plazma membranlarının yakınlaşması ile olur. Bu hücreler birbirlerine paralel olurlar ve aralarında 20 nm'lik bir mesafe kalır. Membran altındaki özğün filamentöz aę, bu hücreler arasındaki hücre-hücre bağlantıları ile durağan halde desteklenir. Apozisyon fazı olarak da bilinen trofoblast-endometriyal etkileşimi yüzey epiteline penetrasyon takip eder (4). İnsan blastokistleri intrusiv (zorla içeri giren) tip epitelyal penetrasyon sergilerler. Bu tip invazyon yüzey epitel hücreleri ile sinsityotrofoblastların uzantıları

kütlesi halinde genişler. Dönem 5b ve 5c'de trofoblastlar damar duvarlarına uzanır ve onların duvarlarının bir parçasını oluştururlar. Bu maternal damarlardan, trofoblastlar arasında oluşturulan ve lakuna olarak adlandırılan boşluğa kan akar (şekil 3.2).

Dönem 6. Bu dönemde sekonder plasental villuslar ve vitellus kesesi gelişir (4).

Dönem 7. Villusların dallanması ve endometriuma sıkıca tutunması, implantasyonun bu döneminde görülmektedir (4).

Dönem 8-9. Bu dönemde tersiyer villuslar gelişir (4).

Desidua: Gebe endometriumuna karşılık gelir, hamile bir kadındaki fonksiyonel endometrium tabakasıdır. İmplantе ovumun çevresini saran ve corpus luteumdan salgılanan progesteron hormonunun etkisi altında olan endometriumda , büyük değişiklikler meydana gelir. Stroma hücreleri büyür, glandlar kalınlaşır ve uzar. Gebelikte bu yapıdaki endometrium, desidua adını alır. Bu sırada trofoblast hücrelerinden proteolitik ve sitolitik enzim salgılanır. Bu enzimler gland ve stroma hücrelerini yıkarak implantasyon sürecinin devamını sağlarlar. Doğumdan sonra uterustan bu kısmın ayrılması nedeniyle desidua terimi uygun bir terimdir. İmplantasyon bölgesiyle ilişkisine göre desidua, üç tabaka halinde isimlendirilir.

Desidua bazalis, gebelik materyalinin (embriyo) dip kısmındaki anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakasıdır. Desidua kapsülaris, gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeyel tabakasıdır. Desidua paryetalis (desidua vera) ise geriye kalan desidua tabakasıdır

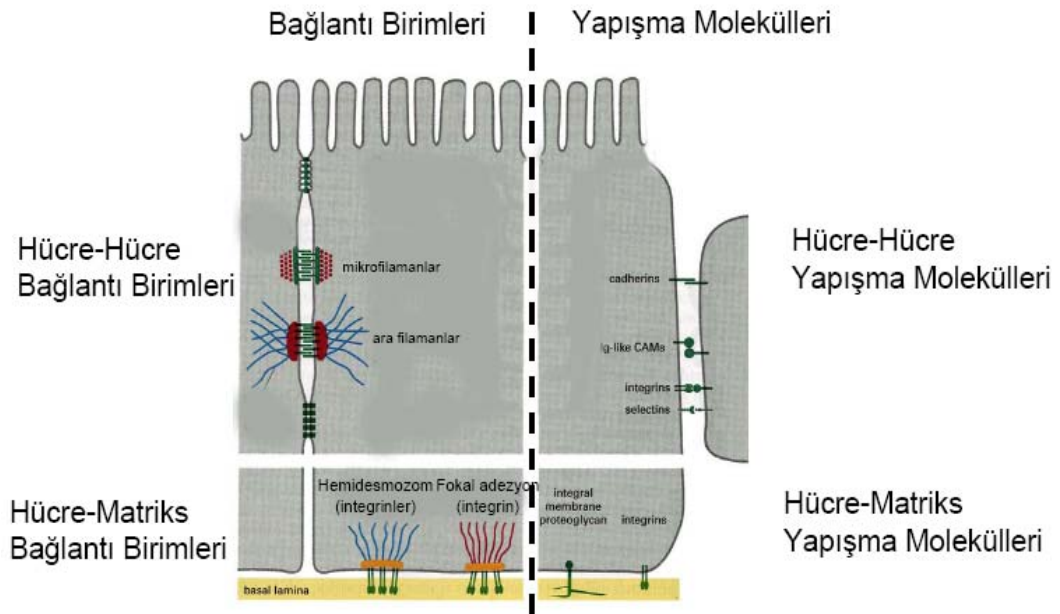
Anne kanındaki artan progesteron seviyelerine bir yanıt olarak desiduanın stromal (bağ dokusu) hücreleri, açık renkte boyanan desidua hücrelerini oluşturmak için çok büyürler. Bu hücreler sitoplazmalarında glikojen ve lipid biriktirirler. Desiduanın hücresel ve damarsal değişiklikleri, gebelikte desidual reaksiyon olarak adlandırılır. Sinsisyotrofoblastların bulunduğu koryon zarı yakınındaki pek çok desidua hücresi dejenere olur ve anne kanı ve uterus salgılarıyla birlikte embriyonun beslenmesi için zengin bir kaynak sağlar.

4. ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücreler birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse, hücre adhezyon molekülüleri (CAM) olarak adlandırılan hücre yüzey proteinleri ile bağlanırlar. Bu molekülüler transmembran adezyon proteinlerini içermektedirler. CAM'lar başlangıçta hücre yüzey molekülülerine karşı yapılan antikorlarca tanımlanabildiler ve sonrasında bir test tüpünde antikorların hücre-hücre adezyonunu engelleme yeteneğini test etme maksadıyla kullanılmışlardır.

Adhezyon molekülüleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımlarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar (13-15).

Sabit bir hücreler arası bileşke oluşabilmesi için öncelikle hücrelerin birbirlerine sıkıca tutunması gerekmektedir (Şekil 4.1). Büyük hücresel iskelet sistemi, adezyona direk aracılık eden molekülülerce oluşturulmuştur. Sonuçta, desmozom (makula adherens), hemidesmozom, fokal adezyon ya da adezyon kavşağı (zonula adherens) olarak isimlendirilen bu oluşumlar elektron mikroskop ile kolayca tanımlanabilmektedirler (11).



Şekil 4.1. Hücre-hücre / hücre-matriks ilişkileri (Prof.Dr.Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

Hücre-hücre adezyonu muhtemel 3 mekanizma ile sağlanabilmektedir;

1. Homofilik bağlama; bir hücrenin üzerindeki moleküller, yanyana duran aynı çeşit moleküller ile birbirlerine bağlanırlar (Cadherinlerin rol aldığı hücre-hücre adhezyonu).
2. Heterofilik bağlama; bir hücrenin üzerindeki moleküller, yanyana duran farklı moleküller ile birbirlerine bağlanırlar(Selektin ve integrinlerin rol aldığı hücre-hücre adhezyonları).
3. Bağlaç (aracı) bağımlı bağlama; komşu hücrelerdeki hücre yüzey reseptörleri, gizli multivalan bağlayıcı moleküller aracılığı ile bağlanırlar(Integrinlerin hücre-matriks adhezyonunda fibronektin ve laminin ile birlikteliği).

Her üç mekanizmanın hayvanlarda bulunmasına karşın cadherinler hücreleri birbirine homofilik mekanizma ile bağlarlar. İmmünglobulin süper ailesi ise hem homofilik hem de heterofilik bağlanabilirler.

Elektron mikroskopi, hücre bağlantılarının orjinal sınıflamasına temel oluşturmaktadır. Hücre bağlantı gelişiminin erken evrelerinde, hücre iskelet sistemi oluşmadan önce, hücreler sıklıkla bir başka hücreye bu karakteristik yapıları göstermeksizin bağlanırken; elektron mikroskopunda iki plazma membranının küçük bir aralıkla ayrıldığı gözlemlenebilmektedir. Fonksiyonel testler iki hücrenin birbirine yapışık olduğunu, biyokimyasal testler ise adezyondan sorumlu molekülleri ortaya koymaktadır.

Adhezyon molekülleri bugün dört sınıfta incelenmektedirler:

- integrinler,
- immünglobulin süper-ailesine dahil adezyon molekülleri,
- cadherinler ve
- selektinler.

Bir de fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri vardır.

CAM'lar hücre- hücre ya da hücre-matriks adezyon molekülleri olabilirler. Bazı CAM'lar kalsiyum bağımlı, bazıları ise kalsiyumdan bağımsızdırlar. Kalsiyum bağımlı CAM'lar primer olarak omurgalı canlıların

erken embriyolarında izlenmekte olup dokuya spesifik hücre-hücre adezyonundan sorumlu tutulmaktadır. Bu embriyoların kalsiyum bağlayıcı (şelasyon) ajanlar ile birlikteliklerinin bozulması da bunu açıklamaktadır (tablo 4.1). CAM'lar başlangıçta hücre yüzey moleküllerine karşı yapılan antikorlarca tanımlanabildiler ve sonrasında bir test tüpünde antikorların hücre-hücre adezyonunu engelleme yeteneğini test etme maksadıyla kullanılmışlardır.

Tablo 4.1. Hücrelerin birbirine ve matrikse yapışmasını sağlayan moleküller (Hücre adhezyon molekülleri)

A- Kalsiyum bağımlı olmayanlar:

-İntegrinler (Özellikle ekstrasellüler ortamla bağlantıda)

-İmmunglobulin süper ailesi (N-CAM, V-CAM, I-CAM-1 ve I-CAM-2)

B- Kalsiyum bağımlı olanlar:

-Cadherinler (özellikle diğer hücre ile bağlantıda)

-Selektinler

İNTEGRİNLER

Tüm insan hücrelerinde bulunan, hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks ilişkilerine katılan bir adhezyon molekül sınıfıdır. Son yıllarda hücreler ile onu çevreleyen ekstrasellüler matriks (ECM) protein komponentleri arası ilişki, integrin adı verilen ECM reseptörlerinin izole edilmesi ve nitelenmesinden sonra daha açık hale gelmiştir (16,17).

İntegrin denilen bu reseptörler ekstrasellüler adhezyon proteinlerinin hücre iskeletine sıkıca tutunmasını sağlayan integral membran glikoproteinleridir (17,18).

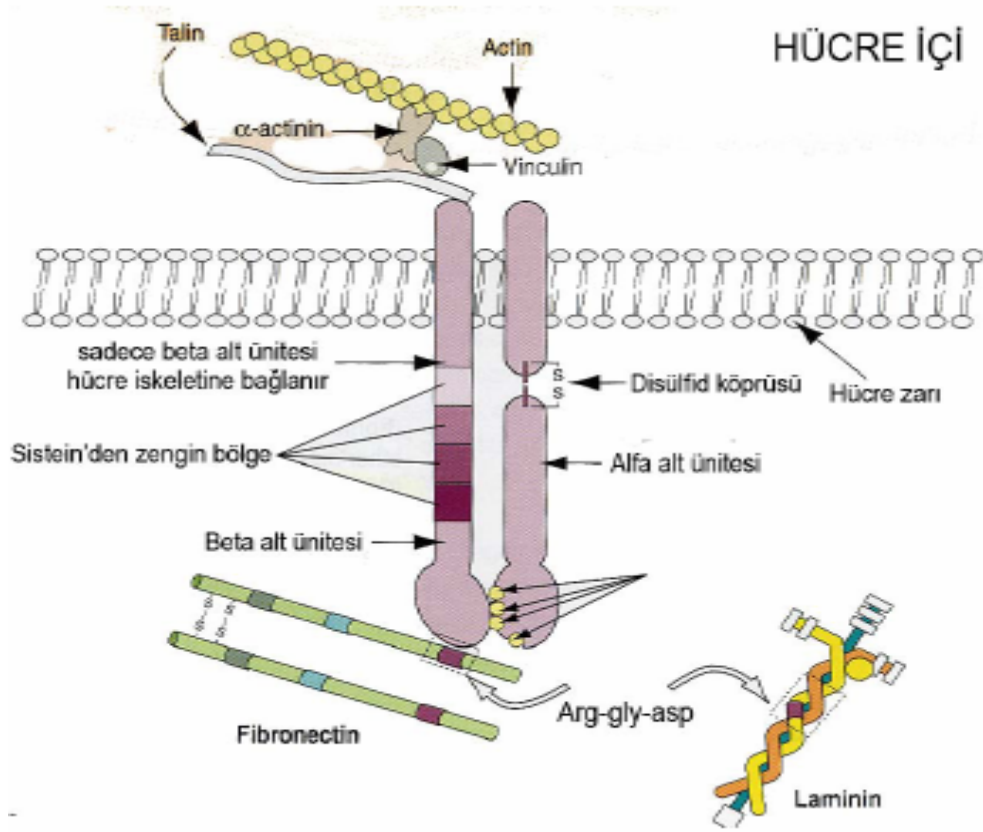
İntegrinler farklı α ve β subünitlerinden oluşan hetero-dimerlerdir ve fibronektin, kollajen, laminin, ICAM, VCAM'lar için hücre yüzey reseptörleri içerirler. İntegrinler kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlanmış olan α

ve β subunitlerinden oluşmaktadır. İntegrin ailesi en az 14 α subunit, 8 veya daha fazla β subunitinden oluşmaktadır (17,18,19)

Hücreler sıklıkla özel ECM protein ligandlarıyla ilişkili çok sayıda integrin sergilerken, bazı durumlarda, iki integrin bir ligandı, ligand molekülünün farklı noktalarından tanıyabilir veya iki farklı integrin aynı ECM protein bölgesinden bağlanabilir. Yani çoğu integrin, adhezif ligandlar için çok spesifik değildir. Bununla birlikte iki integrinin bir ligandın aynı bölgesine bağlanması mutlaka aynı fonksiyona yol açacakları anlamına gelmez (17,20,21)

Hücre ile ekstrasellüler matriksin bağlanması, matriksi hücre iskeletine bağlayan ve matriks reseptörleri olarak işlev gören transmembran hücre adezyon proteinlerini gerektirmektedir. Bazı transmembran proteoglikanlarının matriks komponentleri için ko-reseptör olarak fonksiyon gördüğünü bilmemize rağmen, kollajenleri, fibronektini ve lamininleri içeren çoğu ekstrasellüler matriks proteinlerini bağlamak için hayvan hücrelerinde asıl reseptörler integrinlerdir. Bunlar homolog transmembran hücre-matriks adezyon reseptörlerinin geniş bir ailesini oluşturmaktadırlar. Ayrıca kan hücrelerinde integrinler, hücreleri diğer hücrelere ve ekstrasellüler matrikse tutunmasına yardım eden hücre-hücre adezyon molekülleridirler.

Aktif ya da inaktif halde bulunabilen integrinler, heterodimer transmembran proteinler olup, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı alfa (α) ve beta (β) alt ünitelere sahiptirler(22). Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgüllüğünün α alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23). İntegrinler, yapılarında bulundurdıkları β alt ünitelerine göre β 1, β 2, β 3 ve β 7 integrinler olarak adlandırılırlar. β 1 yapısında olan integrinlere “*Very Late Activation (VLA)*” adı verilir. Bu ismi aktive olmuş T lenfositlerin yüzeyinde 2-4 hafta gibi uzun bir süre sonunda eksprese olmaları nedeniyle alırlar.



Şekil 4.2. İntegrinlerin şematik gösterimi (Prof.Dr.Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

β -1 ve β -3 subgrupları fibronektin, kollajen ve laminini kapsayan ECM komponentleri ile gerçekleşen adhezyondan sorumlu bulunurken, β -2 subgrubu çoğunlukla hücre-hücre adhezyonla ilişkili bulunmuştur (16,18).

β 1 integrinler özellikle lökositlerin endotel hücrelerine ve hücre-dışı matrikse bağlanmasında görev alırlar.

β 2 grubu integrinler üç homolog heterodimerden oluşur; kompleman reseptör tip 3 (CR3;CD11b/18), CR4 (CD11c/18) ve lökosit fonksiyonları ile ilişkili molekül-1 "*Leukocyte Function Associated Antigens-1* (LFA-1; CD11a/18)"(24).

Bu integrinler arasında α 3 β 1 ve α 6 β 1 integrinler ve daha zayıf şekilde α 1 β 1 ve α 2 β 1 integrinler laminin reseptörü olarak fonksiyon görür.

$\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 1$ integrinler de fibronektinin farklı serilerini tanır. $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ ve $\alpha 3\beta 1$ ise kollajen reseptörüdür (18,25,26,27).

İntegrinler arginin-glisin-asparagin aminoasit dizilerine sahip moleküllere bağlanma özelliği gösterir. Bu diziler hüce-dışı matriks glikoproteinlerinde bazı hücrelerin yüzeyinde ve bazı kompleman proteinlerinde bulunur. Sitoplazmik kısımları ile vinkulin, talin, aktin, α -aktinin, tropomiyozin gibi hücre içi iskelet yapıları ile etkileşirler (18). Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar (28). Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar (24). İntegrin adı, bu moleküllerin hücre-dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden (integre etmesi) kaynaklanır.

Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün-olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. Kardiyovasküler sistemde hücre-hücre ilişkisi dinamik bir olgudur ve ince ayarlı bir düzenleme gerektirir. Fibrinojen (2 mg/ml) varlığına rağmen trombositler agregre olmaz, kan akımına rağmen lökositler inflamasyon alanına gidebilir. Bütün bu olaylarda integrin grubu hücre yüzey molekülleri rol oynar.

İntegrinler, insan vücudunda bulunan hemen tüm hücrelerde eksprese olurlar (29). Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletildiğinde, integrinlerin hücre-dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi ligandına olan afinitesini arttırır. Bu işleme içerden-dışa (*inside-out*) sinyal iletimi denir. Bu işlem adezyon molekülleri arasında bir tek integrinlerde görülür. İntegrinlerin ligandına bağlanması ile bu kez dışardan-içeriye (*outside-in*) sinyal mekanizması çalışır; bu da hücre içerisinde apoptozisten proliferasyona kadar birçok işlevde etkili olur (30,31). İntegrinler, liganlarının aviditesi yönünden düşük ve yüksek afiniteli durumda olabilirler. İntegrinler farklı yollardan aktive edilebilirler. TCR (T hücre reseptörü) kompleksi veya protein kinazı C aktive eden

forbol esterler aracılığıyla içeriden dışarıya doğru sinyal iletimi sağlanabilir (32). CD2, CD44 veya CD43'e karşı monoklonal antikorlar da C11/CD18 aktivasyonuna neden olurlar. Mg^{2+} ve Mn^{2+} ve bazı integrin bağlayan antikorlar da (MEM83, KIM127, KIM18) hücre içi sinyali olmaksızın integrin aktivasyonu yapabilirler (32).

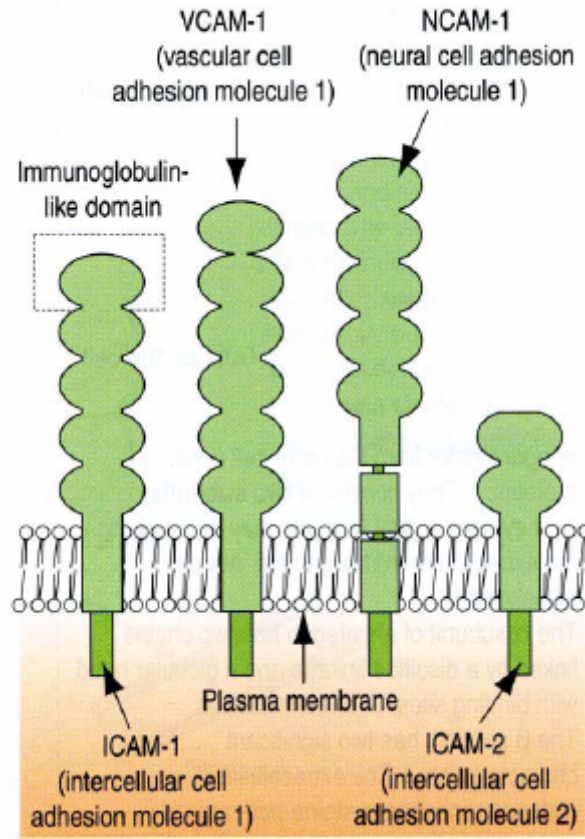
İMMÜNGLOBULİN SÜPER-AİLESİ

Omurgalıların bağışıklık sisteminde adezyon, tanıma veya bağlanma fonksiyonlarına aracılık eden birçok çözünebilir molekül ve hücre yüzey molekülü vardır. Bu moleküllerin aminoasit dizilerinin bir kısmı ve üçüncül yapıları immünglobulin hafif ve ağır zincirlerinde saptanan bazı yapılarla homoloji gösterirler. Aynı özellikleri taşıyan ve bağışıklık sistemi dışında bulunan moleküller de vardır ve benzer fonksiyonlara sahiptirler. Bu proteinler immünglobulin süper-ailesinin üyeleridir.

Tablo 4.2. İmmünglobulin adhezyon molekülleri ailesi

- İntersellüler adhezyon molekülleri; ICAM-1(CD54), ICAM-2, ICAM-3 (CD50)
- Vasküler adhezyon molekülü; VCAM-1 (VCAM-1, CD106, INCAM-110)
- Platelet /endotelyal hücre adhezyon molekülü; PECAM-1/CD31
- Nöral hücre adhezyon molekülü; NCAM-1(CD56)

Bu ailenin üyeleri büyük olasılıkla ortak bir prekürsör genden çeşitli evrimler sonucu meydana gelmiştir (33). Bu ailedeki moleküller homofilik ya da heterofilik ilişki kurabilirler. Bu gruptaki intersellüler adezyon molekülleri ICAM-1 ve ICAM-2, CD11/18 integrinlerin karşıt reseptörleridir.



Şekil 4.3. İmmunglobulin adhezyon molekülleri ailesi (Prof.Dr.Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

ICAM-1 yapısal olarak endotel hücrelerinde eksprese olur. Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve lipopolisakkarit (LPS) muamelesini takiben 24 saat içerisinde ekspresyonları artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olurlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ICAM-1'in CD8+T hücre cevabını da uyarabileceğini göstermiştir(25). CD8+T hücreleri, ICAM-1 bağımlı kositimulasyona CD4+ T hücrelerinden daha çok duyarlıdır. ICAM-1'in, CD8+ T hücrelerinden IL-2 üretiminde B7-1 kostimulasyonundan farklı ya da ona tamamlayıcı etkisi vardır. Ancak B7-1 ve ICAM-1'in oluşturduğu kostimulasyonlar arasında kalite farkı olduğu ve ICAM-1'in klonal ekspansyona neden olmadığı belirlenmiştir. ICAM-1 bağımlı B7-bağımsız kostimulasyonun, profesyonel olmayan antijen sunan hücreler tarafından MHC klas I antijeni aracılı sitotoksik T lenfosit cevabının oluşmasında önemli olabileceği düşünülmektedir (25).

ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır ve sitokin ve LPS ile uyarımdan sonra değişmez. ICAM-2'nin inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir (60).

ICAM-3, ICAM-1 ile % 48 homoloji gösterir. Endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Lökosit infiltrasyonunda görev almaz, yalnız aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur (28).

ICAM-4 (LW blood group antigen) eritrositlere, ICAM-5 (telencephalin) ise beyine özgündür(32).

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lökositlerde bulunan VLA grubu integrinler ile ilişkiye girer. Endotel hücreleri, antijen sunan hücreler, kemik iliği stromal hücreleri, embriyonik doku ve sinoviyal dokuda eksprese olurlar. İnflamasyon alanına lenfosit ve lökosit göçü ile lenfosit aktivasyonu ve kositümülasyonuna katılırlar.

Nöral hücre adezyon molekülü-1 (NCAM-1, CD56), NK hücreleri, nöral hücreler, astrosit ve miyoblastta eksprese olur. Embriyogenezde normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyonuna katılırlar.

PECAM-1 (CD31), polimorfonükleer hücreler, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücreleri üzerinde eksprese olur. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, hücre-hücre adezyonu, transendotelial nötrofil, monosit, NK hücreleri ve T hücre göçüne aracılık ederler.

CD2 (LFA-2), T-hücreleri ve NK hücreleri üzerinde eksprese olurlar. LFA-3'e bağlanarak T-hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücre aktivasyonu ve kostimülasyonuna katılırlar.

LFA-3 (CD58), lökosit, eritrosit, endotel ve epitelyal hücreler, fibroblast üzerinde eksprese olurlar. CD2'ye bağlanarak, T-hücresinin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, T-hücresinin eritrositler ile adezyonuna (rozet oluşumu) aracılık ederler.

Kısa bir süre önce immüglobülin süper-ailesine yeni bir üye daha katılmıştır: junctional (kavşak) adhezyon molekülü (JAM). JAM endotelial hücrelerde, hücreler arası kavşakta yapısal olarak bulunan bir moleküldür. JAM'ın monosit transmigrasyonunda önemli bir rol oynadığı

düşünülmektedir. İn-vitro, anti-JAM Ab'ların endotelden monosit göçünü engellediği gösterilmiştir (34,35).

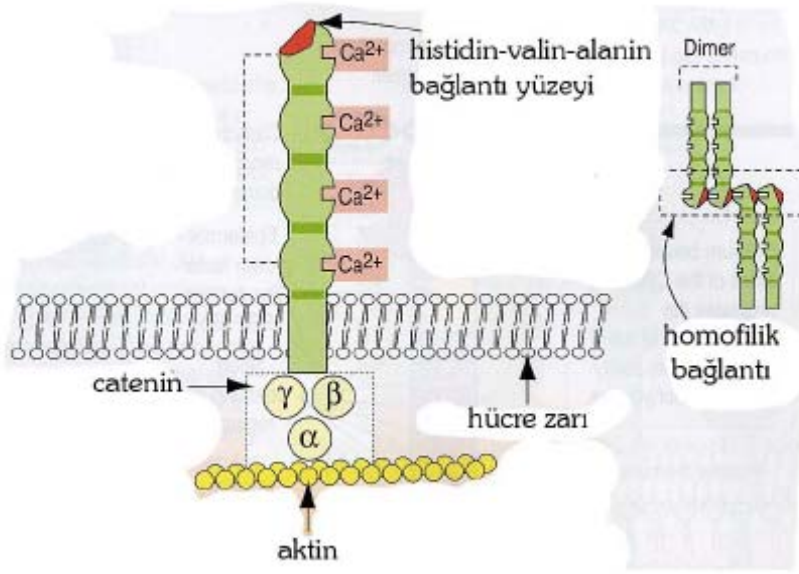
CADHERİNLER

Cadherinler, moleküler ağırlıkları 120 -140 kDa arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından kalsiyum bağımlı hücre-hücre aracılı transmembran adhezyon molekülüdürler. Cadherinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Tip I ve Tip II subgruplarına ayrılmaktadırlar. Tip I klasik olarak adlandırılan cadherinler, E-(epitelyal), N-(nöral) , P-(plasental) ve R- (retinal) olarak sınıflandırılmaktadır. Tip II klasik olmayan cadherinler ise cadherin 5, 6, 8, 11 ve 12 olarak isimlendirilmiştir. Bu klasik cadherinler intrasellüler ve ekstrasellüler alanlar ile bir sıra halinde ilişkilidirler. Ayrıca klasik olmayan çok sayıda cadherinler olup sadece beyin dokusunda 50'den fazlası gösterilmiştir. Klasik olmayan cadherinler, desmozomal cadherinler gibi adheziv fonksiyonları bilinen proteinleri içermektedirler ve ayrıca beyinde her bakımdan birbirine benzemeyen çok farklı protocadherinler bulunmuştur. Cadherinler adheziv fonksiyonları olmayan proteinler de içermektedir, örneğin T-cadherin gibi, bu ise transmembran aralığı olmayan sinir ve kas hücrelerinin plasma membranına glikozilfosfatidilinositol (GPI) yardımıyla tutunmaktadır. Klasik ve klasik olmayan cadherin proteinleri, birlikte cadherin süperailisini oluşturmaktadırlar.

Cadherinler, birçok tekrarlayan ilmikten (domain) oluşan ve kalsiyuma bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, cadherinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümle bağlantılı tek bir transmembran kısımdan oluşur. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişkilidir; bunlar α , β ve γ -katenindir (36). Bunlardan γ ve β katenin cadherinin sitoplazmik uzantılarına direk olarak bağlanır, α katenin ise bu moleküllerle hücre iskeletindeki aktin mikrofamentleri arasında bağlantı sağlar (37).

Cadherinler, ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epitelyal hücrelerde eksprese edilirler, epitelyal hücreler arasında

adhezyon oluşmasında ve onları bir arada tutmada anahtar role sahiptirler. Cadherin ile sitoplazmik moleküller arası iletişim hücre zarı altında bulunan katenin molekülü ile gerçekleştirilmektedir. Cadherinin hücre içi bağlandığı kateninde delesyon veya fonksiyonel değişme olması cadherinlerin hücre-hücre adhezyon gerçekleştirme yeteneğini kaybettirmektedir.



Şekil 4.4. Cadherinlerin şematik gösterimi (Prof.Dr. Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

Cadherinler üzerinde bulundukları dokulara göre isimlendirilirler (17):

E- cadherinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

P- cadherinler: Plasentada eksprese olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da bulundukları bildirilmiştir.

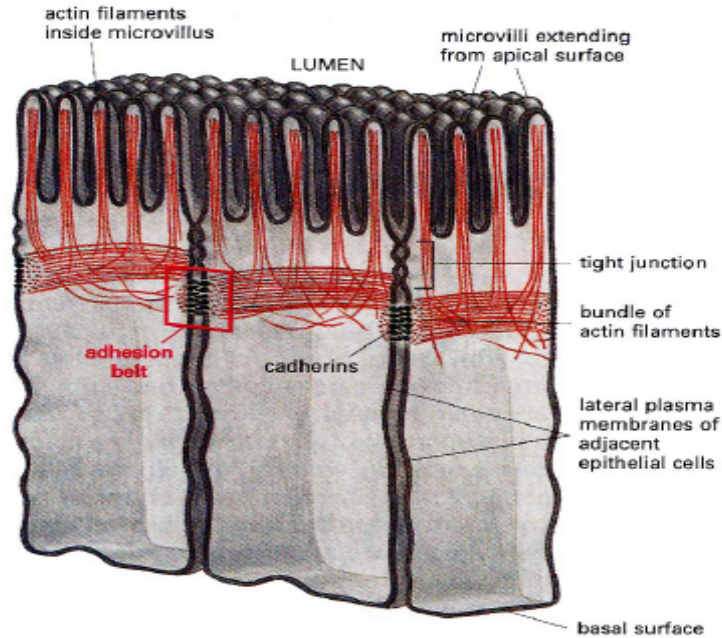
VE- cadherinler: Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

OB- cadherinler : Osteoblastlarca eksprese olurlar.

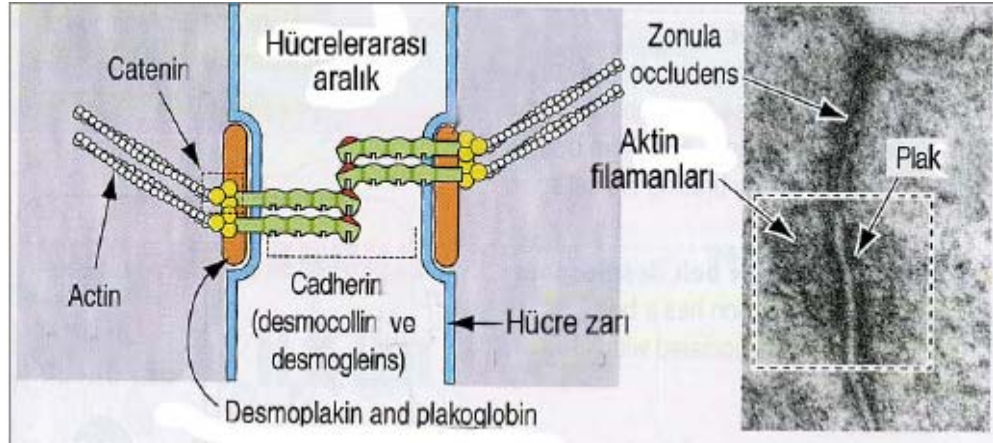
N- cadherinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar.

H- cadherinler: Kalp kasında eksprese olurlar (38).

Desmoglein, desmocollin gibi kaderin ailesi ile daha uzak ilişkili molekül de vardır (20). Cadherin/katenin haberleşmesinin cadherinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-cadherin ekspresyonunun fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlayamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi kateninlerle irtibat kurulamaması olabilir (39). Cadherinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı ya da yanyana hücrelerde bulunan aynı cadherinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Cadherinlerin bu özelliği yukarıda bahsedilen histogenetik dağılımı sağlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar (şekil 4.5, şekil 4.6). Bu grupta bulunan desmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar (şekil 4.7). Cadherinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, cadherin cDNA transfeksiyonu yapılmış, bu hücreler cadherin moleküllerini eksprese etmeye başladıktan sonra adheziv özellik de kazanmıştır (40).

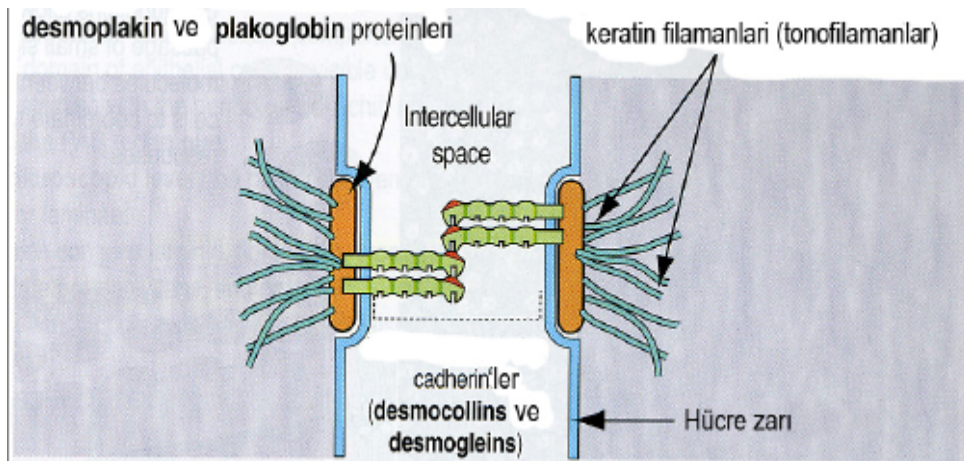


Şekil 4.5. Cadherinlerin yapışma kavşaklarındaki konumu (Prof.Dr. Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).



Şekil 4.6. Klasik cadherinlerin cateninler aracılığıyla aktin filamentlerine bağlanması (Prof.Dr. Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

Çoğu cadherinler, tüm klasik ve bazı klasik olmayanlar dahil, hücrelerin aktin iskeletine dolaylı olarak bağlanmaktadır. Bu düzenleme yapışma kavşaklarında (*zonula adherens*, ara bağlantı) gerçekleşmektedir. Bu cadherinlerin stoplazmik uzantıları, cateninler olarak isimlendirilen intrasellüler proteinler grubuyla aktin filamentleri aracılığıyla dolaylı olarak etkileşime girerler. Bu etkileşim etkin hücre-hücre adezyonu için gerekli olup stoplazmik uzantıları olmayan klasik cadherinler ise hücreleri güçlü bir şekilde birarada tutamazlar.



Şekil 4.7. Klasik olmayan cadherinlerin desmozomlarda ara filamentler ile etkileşimi (Prof.Dr. Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

Klasik olmayan cadherinler, aktin filamentleri yerine ara filamentler ile etkileşime girip desmozomları (*makula adherens*) düzenlemektedirler. Stoplazmik uzantıları, ara filamentlere bağlanan intrasellüler sabit proteinlerin farklı kurulumlarını bağlamakta görevlidirler.

Bazı hücreler cadherinlerin adeziv aktivitelerini düzenleyebilmektedirler. Bu regülasyon, hayvanların gelişimi süresince hücre tabakalarının şekil ve organizasyonunu değiştirerek hücre sel yeniden düzenlemelerin oluşumu açısından önemli olabilir. Bu düzenlemenin moleküler temeli netlik kazanmamıştır fakat cadherinlerin stoplazmik uzantılarına tutunan sabit proteinlerin fosforilasyonu ile sağlayabildiği düşünülmektedir.

Çoğu cadherinler yaklaşık 700-750 aminoasit uzunluğunda transmembran glikoproteinleridir. Yapısal çalışmalar bunların dimer ve daha büyük oligomerleri düzenlemek maksadıyla plazma membranı ile ilişkili olduklarını ortaya koymuşlardır. Polipeptid zincirin ekstrasellüler geniş parçası sıklıkla beş ya da altı cadherin tekrarı şeklinde katlanmakta, bu ise immunglobulin (Ig) iskeleti ile yapısal benzerlik göstermektedir. E ve N-cadherinlerin kristal yapıları, cadherin fonksiyonu için kalsiyum bağlanmasının önemini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Kalsiyum iyonları her bir cadherin tekrarı çiftleri arasında yer almakta, cadherin tekrarlarının sert ve bükülmez bir hal alması için bu tekrarları birbirine kilitlemektedirler. Kalsiyum iyonu ortamdan uzaklaştırıldığında ise proteinin ekstrasellüler bölümü gevşeyip sarkık bir hal almakta ve proteolitik enzimlerce hızla yıkılmaktadırlar.

Cadherinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için gereklidir. Cadherinler erken embriyonik dokularda hücreleri birarada tutan temel adezyon molekülleridir. Kültür ortamında, ekstrasellüler kalsiyum akışı ya da anti-cadherin antikorların uygulamasıyla embriyonik dokularda bozulma ve eğer cadherin aracılıklı adezyon sağlam kalmış ise diğer

adezyon moleküllerine karşı oluşan antikorlar az miktarda etki gösterebilmektedirler. E-cadherin fonksiyonunu inaktive eden mutasyonlar fare embriyolarında parçalanmaya ve gelişimin erken dönemlerinde ölümlerine yol açmaktadırlar.

Ayrıca, Na⁺-K⁺-ATPase gibi bazı moleküllerin de hücrenin basolateral kısımda birikmeye başlaması kaderinlerin epitele benzer bir polarite de sağladığını, sinyal iletiminde de rol alabileceğini göstermiştir. Böylece, iki cadherinin ilişkisi bir dizi biyokimyasal olaya neden olarak doğru pozisyon, tanıma ve hücreler arası haberleşmeyi sağlamaktadır (17). Tümör oluşumunda, cadherinlerin azaldığı belirlenmiştir(38). Buradan E-cadherinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (21).

Bazı cadherinler hücre içerisine sinyallerin iletimine yardım edebilmektedirler. Örneğin vasküler-endotelyal cadherin (VE-cadherin), sadece endotelyal hücreler arasında adezyona aracılık etmez, bununla birlikte endotelyal hücrelerin canlılığı için de gerekmektedir. VE-cadherin eksprese etmeyen bazı endotelyal hücreler ise N-cadherine bağlı olmalarına rağmen canlılığını koruyamadıkları izlenmiştir. Canlılıkları, VE-cadherini ko-reseptör olarak kullanıp tirozin kinaz reseptörünü bağlayan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olarak isimlendirilen ekstrasellüler sinyal proteinine dayanmaktadır.

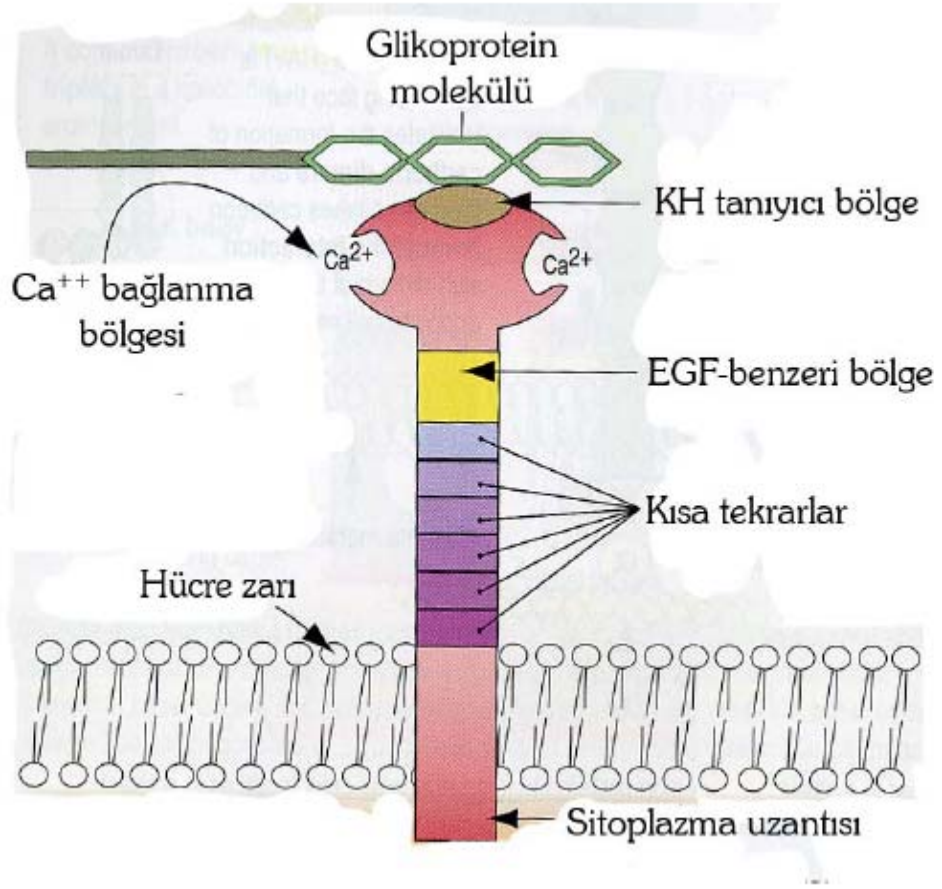
SELEKTİNLER

Beyaz kan hücreleri dokular ve kan akımı arasında hareket ederek göçebe bir hayat sürerler ve bu durum özel adeziv nitelikler gerektirmektedir. Bu nitelikler selektinlere dayanmaktadır.

Selektinler kan akımında geçici, kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon etkileşimlerinin çeşitliliğine aracılık eden hücre yüzeyinde karbohidrat bağlayıcı proteinlerdir (lectinler). Her bir selektin, başka bir hücredeki spesifik oligosakkaridi bağlayan büyük miktarda lektin proteinini içeren transmembran proteinidir.

Selektinler kan damarlarını döşeyen endotel hücrelere beyaz kan hücrelerinin bağlanmasında önemli bir rol oynarlar. Aynı zamanda kan hücrelerinin kan akımından doku içine kaçışını önlerler. Lenfoid organlarda endotel hücreler, lenfositleri olgunlaştırmak amacıyla, lenfositler üzerinde L-selektin olarak tanınan oligosakkaridleri sunarlar. Selektinler yalnız olarak etkileşime girmezler, kan hücrelerinin endotele yapışmasını güçlendiren integrinler ile birlikte hareket ederler. Hem selektinler hem de integrinler aracılı hücre-hücre adezyonları heterofilik olup selektinler glikoproteinler ve glikolipidler üzerindeki spesifik oligosakkaridlere, integrinler ise spesifik proteinlere bağlanmaktadır.

Selektinlerin yapılarında hücre-dışı bölümde bulunan bir lektin kısmı, bunun hemen yanında epidermal büyüme faktörüne (EGF) benzer bir bölüm ve bunun yanında da kompleman regülatuar proteinlerinde bulunan 60 aminoasitlik tekrarlayan diziler (*short consensus repeats*, SCR) vardır. Bunları membranı geçen kısım ve sitoplazmik kısım izler (41). Lektin kısmı ligand ile bağlanan bölümdür. EGF'e benzer bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir; bu bölümün çıkartılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldırır (42). Ayrıca selektinlerin ve ligandlarının ekspresyon paterni dokuya ve cinse göre de farklılık gösterebilir. Etkili bir immün cevap için temel şart T ve B lenfositlerin ikincil lenfoid organlarda sürekli dolaşıyor olmalarıdır. Lenfositlerin dolaşımdan sekonder lenfoid organlara geçişi lenf nodüllerindeki postkapiller damarlarda bulunan özelleşmiş endotel hücrelerinden sağlanır. L-selektinlerin monoklonal antikorlarla bloke edilmesi lenf nodüllerindeki endotel hücrelerine bağlanmayı durdurmuştur. Bu deneyler L-selektinlerin lenf nodüllerine geçiş için tek olmasa da temel molekül olduğunu göstermiştir (42). Bu gereklilik nedeniyle L-selektin T ve B lenfositleri üzerinde daimi olarak eksprese olmaktadır.



Şekil 4.8. Selektinlerin şematik gösterimi (Prof.Dr. Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

Selektinlerin yapısında bulunan kısa ardışık tekrarlayan dizilerin (SCR) tam fonksiyonu bilinmese de, bu bölümün delesyonu fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Selektinler lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki karbohidrat ligandlarına bağlanarak lökosit trafiğinin düzenlenmesine katılırlar. Selektinler de cadherinler gibi üzerinde bulundukları dokulara göre isim alan üç ana grupta incelenir:

L-selektinler, hemen tüm nötrofiller ve monositlerde, T ve B lenfositlerin büyük bölümünde ve NK hücrelerinin bir alt grubunda eksprese olurlar. T ve B hücreleri üzerinde eksprese olan L-selektinler tüm aktif hücrelerde bulunurken bazı hafıza hücrelerinde eksprese olmazlar (42).

E-selektinler, endotelial hücrelerde ve plasental yatakta bulunurlar ve ekspresyonları IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar uyaranlara cevaben artar (43). Ayrıca ELAM-1 olarak da bilinirler.

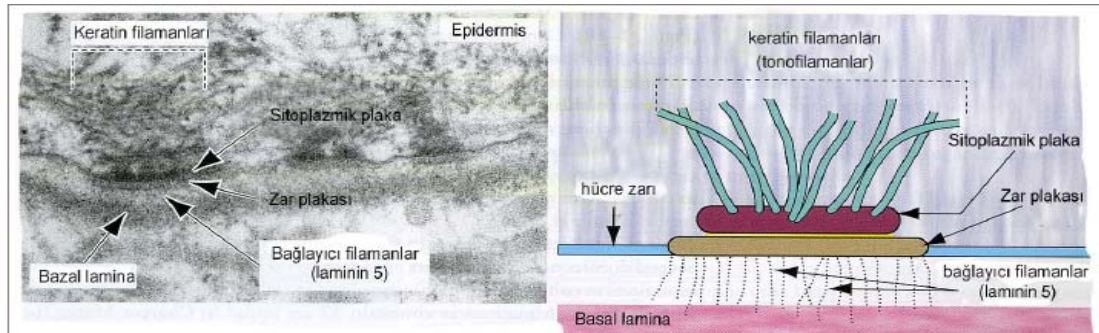
P-selektinler, inflamatuvar yanıtta lokal olarak aktive olan trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. Bu gruptaki selektinler trombin, histamin, protein kinaz C, kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilir. Ancak endotel hücrelerine özgün *Weibel-Palade* cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α granüllerde P-selektinler hazır olarak da bulunur (42). Böylece, bu granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler çok hızlı şekilde eksprese olma özelliği gösterirler.

Her üç grup selektin, lökositlerin endotele yapışarak yuvarlanmasında rol alır. Her selektin yuvarlanmaya farklı hız karakterlerinde aracılık eder. L-selektin, akım halindeki hücrelerin yakalanmasında en etkili rol oynarken, E-selektinin durağan yuvarlanmada etkili olduğu, P-selektinin ise her ikisini de başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebildiği gösterilmiştir (43). Ancak, selektinlerin ve ligandlarının ekspresyon kinetiklerinin farklı olması nedeniyle, farklı selektinler, inflamasyonun farklı zamanlarında rol oynarlar.

Sınıflandırılmayan adezyon molekülleri

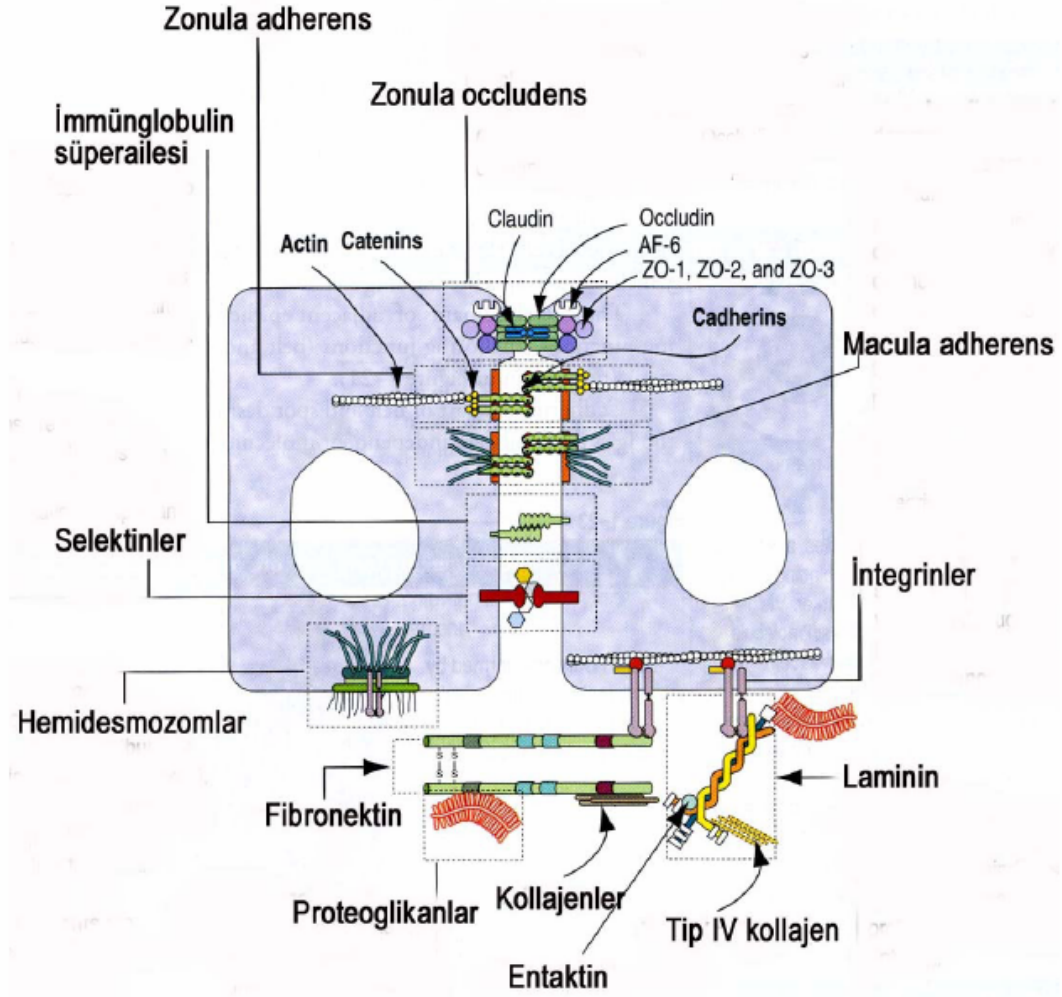
Adezyon fonksiyonuna katılan ancak yukarıda bahsedilen dört grup içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleridir.

Laminin, dokular arasında geniş dimerler oluşturur. Bazal membran mimarisi için önem taşır (şekil 4.10). Epitel hücrelerinin basal membrana tutunmasında hemidesmosom yapısına katılırlar. Embriyogenez, gelişim ve dokuların yeniden şekillenmesi için gereklidir.



Şekil 4.9. Hemidesmozom yapısına katılan laminin molekülü(Prof.Dr.Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.) .

Fibronektin, glikozaminoglikana, jelatine, fibrin, heparin ve hücre yüzey integrinlerine bağlanır. Embriyogenez, angiogenez, trombozis, hemostaz, inflamasyon ve yara iyileşmesi sırasında adeziv ve migratuvar olaylara aracılık eder (44) .



Şekil 4.10. Tüm hücre adhezyon moleküllerinin birarada şematik gösterimi (Prof.Dr.Alp CAN'ın izniyle kullanılmıştır.).

Vitronektin, reseptörü spesifik bir integrin olup ($\alpha v\beta 3$), menstürel siklusun 19. günü endometrial epitelde belirlemektedir. Bu ekspresyonun başlangıcı varsayılan açık implantasyon penceresine denk gelmektedir, bu da bu integrinin implantasyonda önemli rol oynadığı sonucunu göstermektedir (45).

Bu alışılmamış epitelyal integrin, birbirleriyle benzer yüzey integrinleri taşıyan hücreler arasında yaygın ligandlara bağlanarak hücre-hücre arası ilişkiye katılır.

Trofinin bir intrensek membran proteinidir ve homofilik kendi kendine bağlanma olayına aracılık eder. **Tastin** ise bir tip sitoplazmik proteindir ve trofininin hücresel adhezyon molekülü olarak fonksiyon görmesi için gereklidir. Trofinin ve tastin normal olarak her tip insan hücresinde bulunmaz, maymun blastokistlerinin trofoektodermal yüzeylerinde güçlü ekspresyonu görülmüştür. Ayrıca insan endometriumunda implantasyon penceresine uyan erken sekretuar fazda bu moleküllerin ekspresyonu izlenmiştir (46).

Hermes (CD44), Hücre-dışı matriks reseptörü III olarak da bilinir. Membran glikoproteinidir. İnsan dokularında variant izoformları yaygın olarak eksprese olur. T ve B lenfositler, timositler, granülosit, monosit, epitelyal hücreler, fibroblastlar bunlardan bazılarıdır. Hücre-hücre ve hücre, hücre-dışı matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücresi üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasına, hücre göçüne ve hematopoetik hücrelerin diferansiyasyonunun uyarılmasına aracılık eder (37).

CD36, platelet glikoprotein VI ve GP IIIb olarak da bilinir. Apoptozise giden hücrelerin fagositoz kapasitesi ile ilgili rolü olabilir. Monositlerdeki gen düzenlenmesinin adezyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir (47).

OX40, aktif T-hücrelerinin vasküler endotel hücrelerine ligandı olan gp34 aracılığı ile adezyonunda rol alır. T hücre kostimülasyonuna katılır (48).

5. ADHEZYON MOLEKÜLLERİNİN ÜREME FİZYOLOJİSİNDEKİ YERİ

İnsan endometriumu farklı hücrelerden oluşur (Endometrial bezler, stromal hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, lenfoid hücreler, endometrium duvarını çevreleyen düz kas hücreleri). Endometriumun bu kompleks yapısı kuşkusuz hücre dağılımına, hücre trafiğine ve hücreler arası iletişime katkıda bulunan farklı hücrelerin düzenlenişini sağlayan fibronektin, laminin vb. başka molekülleri gerektirir (49-51).

Menstrüel siklus sırasında endometrium implantasyona hazırlanmak için bir seri dikkate değer değişiklikler gösterir ve bu değişiklikler erken gebelik döneminde de devam eder. Siklik endometrial yenilenme, implantasyon, gebelik ve doğum, spesifik hücre-hücre veya hücre-ekstrasellüler matriks arası etkileşime gerek duyabilir. Cadherin epitelyal hücrelerde intersellüler birleşimin sağlanmasında çoğu organda majör role sahiptir. E-cadherin ve onun mRNA'sı periimplantasyon fazında endometriumda eksprese olur (52).

P-cadherin, α ve β -katenin mRNA'sının proliferatif endometriumdaki düzeyi sekretuar fazla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Sonuçta endometriumun adhezif fonksiyonu ovulasyon sonrası aktive oluyor gibi gözükmemektedir ve en azından nidasyon olayının bir parçasını oluşturduğu Fujimoto ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür (53).

MacCalman ve arkadaşlarının çalışmasında, kadherin-6 ve kadherin-11'in menstrüel siklus boyunca endometrial stromada değişken şekilde eksprese olduğu ve maksimum cadherin-11 mRNA düzeyinin erken gebelik desiduasında gözlemlendiği, fakat termde azaldığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada plasentada cadherin-11'in sinsityotrofoblast ve ekstravillöz sitotrofoblast sütunlarında eksprese olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, cadherin-6 yüksek derece invazif ekstravillöz sitotrofoblastlarda predominant kadherin subtipi olarak bulunmaktadır. Cadherin-11 ve cadherin-6'nın insan endometriumu ve plasentasının

formasyon ve organizasyonunda merkezi rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (54).

Yakın zamanlarda bazı integrinlerin siklik tarzda ortaya çıkışlarının hücresel adhezyon molekülleri ailesinin implantasyon aşamasında moleküler olaylar silsilesine katılabileceği ifadeleri yoğun spekülasyonlara yol açmıştır (45,55,56). Alfa ve beta integrin subünitleri menstrüel siklusun farklı devrelerinde farklı dağılım gösterirler, işte bu dağılım paternindeki değişiklikler, infertilitenin bazı tiplerinden sorumlu olabilir (45,55,56).

Beta-1 integrinlerin insan endometriumunda bulunduğu ve menstrüel siklusla ilişkili olduğu gösterilmiştir (45,55). Beta-1 integrinlerin ekspresyonu sekretuar fazda belirgindir. Beta-1 integrinler erken proliferatif fazda sadece glandüler epitelde sınırlı iken, midsekretuar fazda stromal hücreler de β -1 integrin eksprese etmektedir. Yeni çalışmalarda β -1 integrin ekspresyonunun insan endometriumunda implantasyona uyan zamanda arttığı gösterilmiştir (45,57,58).

İmplantasyon sırasında, trofoblastlar uterin luminal epitel hücre apikal yüzeylerine temas eder. Moleküler anatomik çalışmalarda, insanlardan, farelerden ve diğer eksperimental modellerden elde edilen datalarda birkaç adhezyon molekülünün bu süreçte rol alabileceği ileri sürülmüştür. Beta-1 integrinlerin implantasyonun geç fazında ve plasantasyon sırasında önemli rolü vardır (59).

Sonuç olarak, üreme fizyolojisinde hücre adhezyon moleküllerinin çeşitli aşamalarda rolü olduğu saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine Şubat 2005 ile Haziran 2006 tarihleri arasında başvuran ektopik (dış) gebelik, abortus (missed, komplet veya inkomplet) ve terapötik küretaj olgularında endometrial adhezyon moleküllerinin immunohistokimyasal yöntemle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (28.02.2007 / 1491-370-07-1539-139).

Hastaları çalışma grubuna dahil etmeden önce hastanın yaşı, gebelik sayısı, paritesi, daha önceki gebeliklerindeki abort sayısı, sistemik hastalık varlığı (diabet, hipertansiyon, kalp hastalığı vb.), sigara-alkol-kafein-ilaç vs kullanımı, kan grubu uyumsuzluğu, son adet tarihinin ilk günü öyküsü sorgulandı. Sistemik hastalık öyküsü olan, özgeçmişinde rekürren abortus için etyolojik faktör öyküsü bulunan, son adet tarihinin ilk gününe göre hesaplanan gestasyonel yaş ile ultrasonografi ölçümlerine göre belirlenen gestasyonel yaş arasında fark bulunan ve çiftler arasında Rh uyumsuzluğu bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Materyaller üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Bu üç hasta grubu arasındaki farkı vurgulamak ve grupları daha kolay ifade edebilmek için isteğe bağlı gebelik tahliyesi nedeniyle onamı alınan terapötik küretaj hastalarını kontrol grubu, spontan abortus yapmış hastaları abortus grubu ve dış gebelik nedeniyle takip edip opere ettiğimiz hastaları ektopik grubu olarak adlandırdık. Kontrol grubundaki adhezyon molekülerinin varlığı, abortus ve ektopik gruplarındakiler ile immünohistokimyasal yöntem kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda 3 ayrı gruba ait materyaller, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisinden kaynaklanabilecek farkları azaltmak için tek bir patolog tarafından hastaların hangi gruptan olduğu belirtilmeden değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamada, özellikle parafin

bloklarda uygulanabilen kalsiyum bağımlı cadherin ve selektinlerden P-cadherin ve E-selektin seçilmiştir.

UYGULANAN YÖNTEM VE İŞLEMLER:

Şubat 2005 ve Haziran 2006 tarihleri arasındaki arşiv olgularından seçilen parafin bloklar kullanılmıştır. Her bir bloktan alınan kesitler hematoxilen-eozin ile boyanıp incelenerek, seçilen bloklardan P-cadherin ve E-selektin uygulamalarının her biri için 1 negatif kontrol ve 1 test olmak üzere, pozitif yüklü lamlara 3 µm kalınlıkta ikişer kesit alındı. Kesitler 18 saat 56 C°de inkübe edilerek standart deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemleri sonrasında; P-cadherin Ab-1 clone 56C1 (Neomarkers, Fremont Ca, USA - Kat. No: MS-1479-S1) ve E-selektin (P2H3) (Santa Cruz-sc-18840) primer antikolar ile önerilen prosedürler ile tablo 5.1’de gösterildiği şekliyle immünohistokimyasal boyama tamamlanmıştır.

Materyaller ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Kesitlerdeki kenar boyanmaları artefakt olarak değerlendirilip dikkate alınmamıştır. Koryon villusu saptanamayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Koryon villusu saptanan olgularda ise koagülasyon nekrozuna uğrayan plasenta alanları değerlendirmeye alınmamıştır. Hücrelerin pozitif boyanma tanımları, membranöz boyanma olup olmaması esasına göre değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 13 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya ait veriler değerlendirilirken belirtici istatistiklerden ortalama ve standart sapmalardan yararlanılmıştır. Kanıtlamasal istatistiklerden 2’den fazla bağımsız grup karşılaştırması (anova) kullanılmıştır. Ayrıca P-cadherin değerlerinin gruplar arası farklılığı Ki-Kare analizine göre yapılmıştır. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

TABLO 5.1: İmmünohistokimyasal boyama prosedürü.

SIR A	İŞLEM	SÜRE
1.	3 µm kesitlerin pozitif şarjlı lama alınması	
2.	56°C etüv	18 saat
3.	60 etüv	1 saat
4.	Ksilen, oda ısısı	10 dakika x 2
5.	Dehidrasyon (dereceli etanol)	3 dakika x 3
6.	Distile su	Yıkama
7.	%10 Citra (90-100 °C) antijen retrieval	35 dakika
8.	Oda ısısında soğutma	20 dakika
9.	Distile su	Yıkama
10.	PBS	5 dakika
11.	%3 Hidrojen Peroksid	10 dakika
12.	PBS (pH 7,4)	3 dakika x 2
13.	Protein Blok	10 dakika

TABLO 5.1- Devam: İmmünohistokimyasal boyama prosedürü.

14.	Primer antikor (P-cadherin / E-selektin)	30 dakika / 18 saat
15.	PBS yıkama	3 dakika x 2
16.	Bağlayıcı antikor (biyotinize sekonder antikor)	10 dakika
17.	PBS yıkama	3 dakika x 2
18.	Label (streptavidin – hidrojen peroksit)	10 dakika
19.	PBS yıkama	3 dakika x 2
20.	Kromojen (DAB)	3 dakika
21	Distile su	Yıkama
22	Mayer Hematoksilen	3 dakika
23	Çeşme suyu	15 dakika
24	Dereceli etanol	3 dakika x 3
25	Ksilen, oda ısısı	5 dakika x 2
26	Kapama	

BULGULAR

Hastaları çalışma grubuna dahil etmeden önce hastaların yaşı, gebelik sayıları, pariteleri ve daha önceki gebeliklerindeki abort sayıları değerlendirildi (Tablo 6.1 ve 6.2). Çalışmamızda her üç hasta grubu arasında yaş, gebelik, canlı doğum ve önceki abort sayıları arasında anlamlı fark izlenememiştir (Tablo 6,3).

Tablo 6,1: Belirtilen istatistikler

	MIN	MAK	ORT	STD.SAPMA	N
YAŞ	20,00	44,00	30,9571	6,38485	140
GRAVİDA	1,00	8,00	3,6143	1,51603	140
PARİTE	,00	5,00	1,9000	1,14398	140
ÖNCEKİ ABORT SAYISI	,00	2,00	,7143	,68404	140
GEBELİK HAFTASI	5,00	9,00	6,8000	1,28085	140

Tablo 6.2: Her üç gruptaki hastaların demografik özellikleri

		N	ORTALAMA	STANDART SAPMA
YAŞ	Abortuslar	60	30,6000	5,88159
	Dış gebelik	34	30,5882	6,19535
	Kontrol grubu	46	31,6957	7,31396
GRAVİDA	Abortuslar	60	3,4333	1,38174
	Dış gebelik	34	3,5294	1,46277
	Kontrol grubu	46	3,9130	1,72977
PARİTE	Abortuslar	60	1,6333	,96431
	Dış gebelik	34	2,1176	1,21873
	Kontrol grubu	46	2,0870	1,27611
ÖNCEKİ ABORT SAYISI	Abortuslar	60	,8000	,71438
	Dış gebelik	34	,4118	,50730
	Kontrol grubu	46	,8261	,71682
GEBELİK HAFTASI	Abortuslar	60	6,7333	1,38796
	Dış gebelik	34	6,7059	,91956
	Kontrol grubu	46	6,9565	1,39734

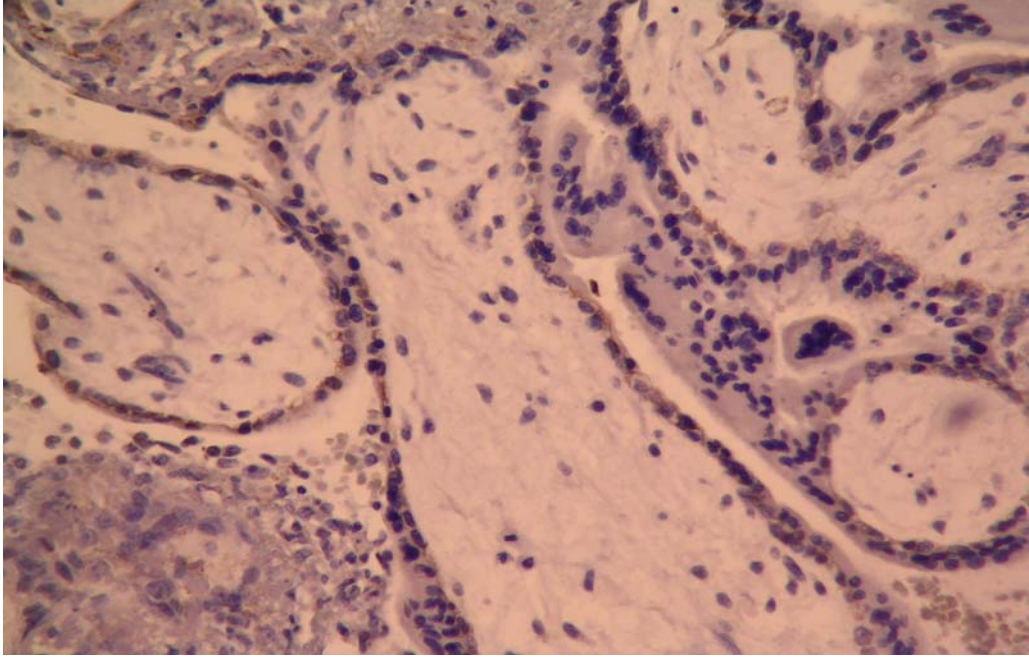
Tablo 6. 3: Gruplar arası ortalama karşılaştırılması (anova)

	P DEĞERİ	SONUÇ
YAŞ	(0,800) >0,05	Gruplar arasında yaşların ortalama değeri <u>istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.</u>
GRAVİDA	(0,510) >0,05	Gruplar arasında gravida ortalama değeri <u>istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.</u>
PARİTE	(0,242) >0,05	Gruplar arasında parite ortalama değeri <u>istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.</u>
ÖNCEKİ ABORT SAYISI	(0,109) >0,05	Gruplar arasında abort sayısı ortalama değeri <u>istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.</u>
GEBELİK HAFTASI	(0,777) >0,05	Gruplar arasında gebelik haftası ortalama değeri <u>istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.</u>

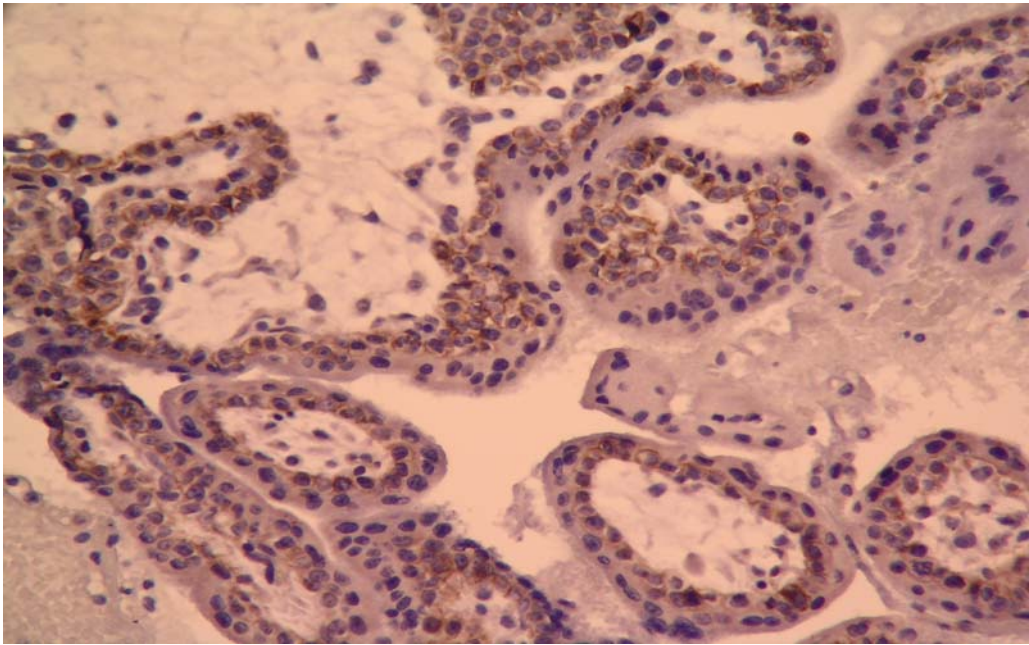
P-cadherin ile yapılan immunohistokimyasal boyamalar; 1: negatif, 2: zayıf, 3: orta ve 4: şiddetli boyanma olarak sonuçlandırılmıştır (87).

E-selektin immünreaktivitesi izlem alanındaki endometrial glandlar ve tuba döşeyici epitelinde değişen derecelerde mevcut olduğu saptanmıştır.

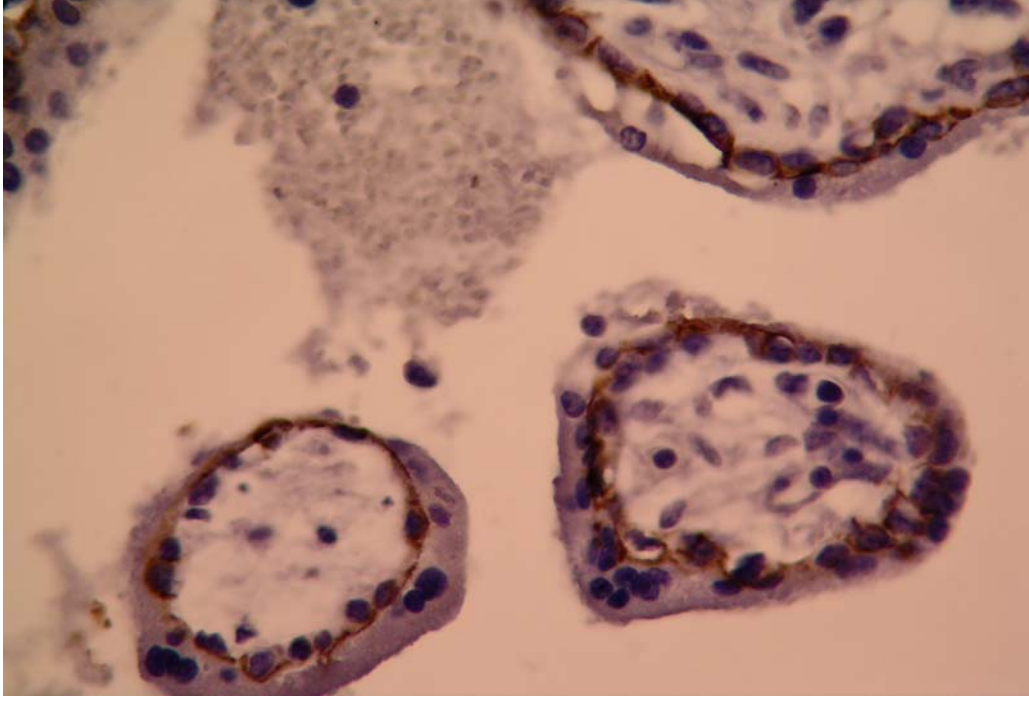
Ancak ne kontrol grubunda ne de test gruplarında plasental villus örneklerinde E-selektin immünreaktivitesi görülmemiştir. Bu nedenle istatistiksel analiz yapılamamıştır.



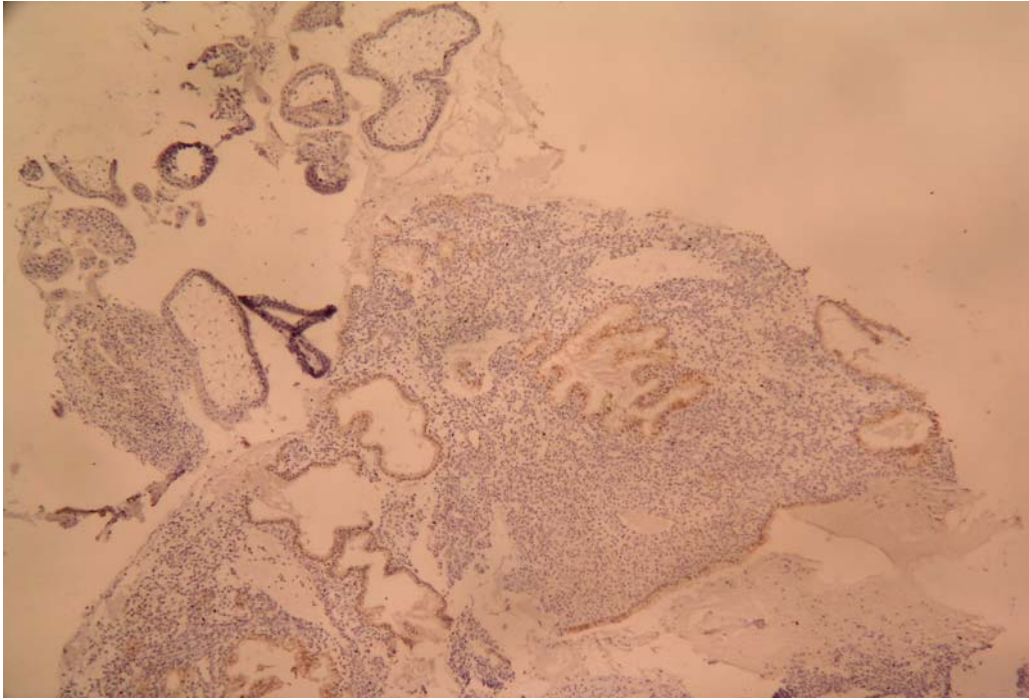
Şekil 6.1: Abortus grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 2 şiddetinde (zayıf) membranöz stoplazmik P-cadherin ekspresyonu.



Şekil 6.2: Kontrol grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 3 şiddetinde (orta) membranöz stoplazmik P-cadherin ekspresyonu.



Şekil 6.3: Dış gebelik grubunda plasental villuslardaki trofoblastlarda 4 şiddetinde membranöz stoplazmik P-cadherin ekspresyonu.



Şekil 6.4: Endometrial glandlarda E-selektin ekspresyonu. Koryonik villuslarda ekspresyon izlenmemiştir.

Tablo 6.4: Gruplarda ortalama ve standart sapma

		N	ORTALAMA	STANDART SAPMA
P-CADHERİN	Abortuslar	60	2.0333	0,80872
	Dış gebelik	34	2,8824	0,78121
	Kontrol grubu	46	2,7826	0,79524

Tablo 6.5 : Gruplar arasındaki farklılık (Ki-kare sonuçları)

	P DEĞERİ	SONUÇ
P- CADHERİN	0,001<0.005	Gruplar arasında P –cadherin ile boyanma değerleri arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılık, dış gebelik ve kontrol grubu değerlerine göre abortus değerinde düşük bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 6.6: Dış gebelik ve kontrol gruplarının karşılaştırılması (Ki-kare sonuçları)

	P değeri	Sonuç
Dış gebelik	0,0023 < 0.05	Dış gebelik ve kontrol grubu verileri değerlendirildiğinde <u>dış gebelikte değerlerin yüksek bulunuşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.</u> İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.
Kontrol grubu		

TARTIŞMA

Endometrial reseptivite, implantasyon penceresi olarak tanımlanan sınırlı bir zaman dilimi olup, östrojen ve progesteron ile regüle edilmektedir (1–3). Uterin epitelyum reseptivitesi ve trofoblastların invaziv fenotip sergilemeleri, epitelyal-mezenkimal değişimi ve hücre-hücre adhezyon moleküllerinin etkileşimini içermektedirler. İmplantasyon penceresi süresince adhezyon moleküllerinin çeşitli sunumu, implantasyon başarısına öncülük eden embriyo ve uterus arasındaki karışık hücre iletişim işleminde önemli bir rol oynar (1–5). Hücresel adhezyon molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Üreme fizyolojisinde çeşitli aşamalarda hücre adhezyon moleküllerinin rolü olduğu saptanmıştır. İmplantasyonun endometrial adhezyon molekülleri yardımıyla başladığı kabul edilmektedir.

İmplantasyonda önemi artan bu adhezyon moleküllerinin fizyolojik ve patolojik durumlarda ekspresyonlarını karşılaştırmak maksadıyla yaptığımız çalışmamızda, endometrial reseptivitenin önemli bileşenlerinden olan P-cadherin ve E-selektin moleküllerinin plasental epitel hücrelerindeki immünreaktivitelerini araştırdık. Bu ekspresyonun kontrol grubuna göre abortus ve ektopik grubunda farklı olup olmaması durumunu irdeledik.

Yapılan çalışma ve değerlendirmelerin çoğunda, embriyolardan izole edilen endometriumun gözlemlenmesi sonrasında insan endometrial epitelyumdaki adhezyon moleküllerinin önemi ortaya konmaktadır.

Cadherinler kalsiyum bağımlı hücre-hücre aracılı transmembran adhezyon molekülüdürler ve embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonu hücre göçü ve doku diferansiyasyonu

için gereklidir. Cadherinler erken embriyonik dokularda hücreleri birarada tutan temel adezyon molekülleridirler. Kültür ortamında, ekstrasellüler kalsiyum akışı ya da anti-cadherin antikörlerin uygulamasıyla embriyonik dokularda bozulma ve eğer cadherin aracılıklı adezyon sağlam kalmış ise diğer adezyon moleküllerine karşı oluşan antikörler az miktarda etki gösterebilmektedirler.

Önceki çalışmalarda, endometrium ile ilişkisinde insan trofoblast hücrelerinde P-cadherin varlığını gösterilememiş iken (64) ; başka çalışmalarda ise, insan endometriumunda glandüler epitelde ve stromada cadherin moleküllerinin varlığı gösterilmiştir (61-63). Bizim bulgularımız da bu son iki çalışmayı destekleyen immunohistokimyasal boyanma ile endometriumdaki varlıklarını ortaya koymuştur. Çalışmamızda, P-cadherin molekülünün plasental villuslardaki dağılımı kontrol ve ektopik gruplarına göre abortus grubunda daha az boyanma, ektopik grubunda ise en fazla boyanma olduğunu göstermiş bulunmaktayız.

Adhezyon molekülleri ile ilgili yaptığımız çalışmada, her üç gruptan özellikle abortus grubunda daha az P-cadherin immünreaktivitesi izlenmiş olması, sıklıkla etyolojisinde kromozomal anomaliler izlenen spontan abortuslarda vücudun endometrial adhezyon molekülü ekspresyonunu azaltarak sergilemiş olduğu bir savunma sistemi olarak düşünülebilir. Ektopik grubunda ise daha fazla P-cadherin immünreaktivitesi izlenmiş olması, etyolojisinde belirttiğimiz üzere tubal mukozanın fertilize ovuma olan reseptivitesindeki artışa bağlı adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda bozulma olarak açıklayabiliriz.

Son yapılan çalışmalarda adhezyon moleküllerinin hücresel değişim, gen aktarımı, angiogenezis, apoptozis ve hücre sinyalleşmesinin düzenlenmesinde de fonksiyonu olduğu sanılmaktadır (66–67). *Damsky* ve arkadaşları, hücre-hücre adhezyonunun ve sinyalleşmenin erken implantasyonda ve embriyo-endometrium ilişkisinde kritik bir rol aldığını ortaya koymuşlardır (68).

Mac Calman ve arkadaşları, implantasyon döneminde endometriumda desidualize hücrelerle ilişkide bulunan plasental sinsityal trofoblastlarda ve

ekstravillöz sitotrofoblastlarda cadherin lokalizasyonunu ortaya koymuşlardır (73). *Fujimoto* ve arkadaşları, cadherinlerin ve yapışma kavşaklarının ovülasyonu takiben, muhtemel nidasyon hazırlığı için aktive olduklarını göstermişlerdir (53).

Nose ve arkadaşları, takiben *Campbell* ve arkadaşları E ve P-cadherinin endometriumda embriyo implantasyonunda önemli bir rol oynayabileceğini bildirmişlerdir (69,71). Farklı olarak, *Damjanov* ve arkadaşları, erken implantasyon süresince özellikle trofoblast invazyonu esnasında insan ve fare trofoblast hücrelerinde cadherinlerin *down* regülasyona uğradığını ortaya koymuşlardır (70). *F. Goffin* ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intrauterin ve tubal implantasyon alanlarında villöz trofoblastlarda ve vasküler endotelde adhezyon moleküllerinin varlığı tespit edilmiştir.

Birçok araştırmacı, gebelik ve doğum eyleminin, hücre adhezyon moleküllerinin önemli rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyon oluşturduğunu savunmaktadırlar. Bununla ilişkili olarak, E-selektin molekülü, sitokin uyarımlı endotelial hücrelerden sunulmakta ve nötrofil, monosit ve lenfositlerin aktivasyonuna aracılık etmektedir (72). Selektinler kan akımında geçici, kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyon etkileşimlerinin çeşitliliğine aracılık eden hücre yüzeyinde karbohidrat bağlayıcı proteinlerdir. Endotel (E), lökosit (L) ve platelet (P) hücrelerinde eksprese edilirler. Lökositler ve endotel hücreleri arasında gevşek bir ilişki sağlayıp, lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanmasına yardımcı olurlar.

Çalışmamızda irdelediğimiz E-selektin molekülünün plasental villusları döşeyen trofoblastik hücrelerde immünreaktivitesi görülmemiştir. Endometrial glandüler/stromal hücrelerde ise E-selektin immünreaktivitesi mevcut idi. İncelenen tüm parafin bloklarda, villus epitelinde yani trofoblastik hücrelerde E-selektin immünreaktivitesinin saptanmaması, bu moleküllerin geçici ve inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıktığı gerçeğini bizlere düşündürmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Adhezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönlenmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar (13-15). Bu fonksiyonlar, adhezyon moleküllerinin implantasyondaki önemini açıkca ortaya koymaktadır.

2. Uterusta erken embriyonun implantasyonu, uterusun reseptif döneme ulaşmasına ve eş zamanlı olarak trofoblastların invaziv döneme ulaşmasına gereksinim duyar. Uterin reseptivite, uterin epitelyal hücrelerinin genel epitelyal fenotipinde kayıp ve/veya değişiklik sunmakta ve yeni hücre yüzey yapışma proteinlerinin biyosentezini gerektirmektedir. Bu durum ise adhezyon moleküllerinin çeşitliliğini gerektirmekte ve önemlerini artırmaktadır.

3. Uterin reseptiviteyi oluşturmadaki başarısızlık, bayanlarda açıklanamayan infertilite olgularının önemli bir bölümünde sorun teşkil etmektedir. Yardımcı üreme tekniklerindeki artan tecrübeye rağmen, İVF (*in vitro fertilizasyon*) hastalarının çoğu, implantasyon yetersizliği nedeniyle başarısız olmaktadır. Bu durum bir kez daha adhezyon moleküllerinin implantasyondaki yeri ve önemini ortaya koymaktadır.

4. Çalışmamızda kontrol grubuna oranla P-cadherin immünreaktivitesinin abortus grubunda düşük, ektopik grubunda ise yüksek düzeyde saptanması öncelikle adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda bozulmanın ya da tam aksine bu patolojik durumlara karşı vücudun aldığı bir önlemin bu duruma neden olabileceğini düşünülebilir.

5. İncelenen tüm parafin bloklarda, fetal villuslarda E-selektin immünreaktivitesinin saptanmaması, bizlere bu moleküllerin geçici ve inflamatuvar reaksiyon sonucu ortaya çıktığını doğrulamakta ve bu nedenle fetal yapıların aksine desidua ve endometrial dokuda mevcudiyeti izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Susan, J.K., Molecular Interactions at the Maternal-Embryonic Interface During the Early Phase of Implantation. *Sem Reproductive Med*; 18 (3): 237-253, 2000.
2. Paria B.C., Huet-Hudson Y.M., Dey S.K., Blastocyst's state of activity determines the 'window' of implantation in the receptive mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 90:10159-10162, 1993.
3. Sarani S.A., Ghaffari-Novin M., Warren M.A., Dockery P., Cooke I.D., Morphological evidence for the 'implantation window' in human luminal endometrium. *Hum Reprod*; 14: 3101-3106, 1999.
4. Parr E.L., Parr M.B., Epithelial cell death during rodent embryo implantation. In: Yoshinago K, ed. *Blastocyst Implantation*. Boston: Serono Symposia USA Adams Publishing Group; 105-115,1989.
5. Duc-Goiran P., Mignot T.M., Bourgeois C., Ferre F., Embryo- Maternal Interactions at the Implantation Site: A Delicate Equilibrium. *Gynecology and Reproductive Biology*; 83 (1): 85–100,1999.
6. Moore K.L., Persaud T.V.N., İnsan Embriyolojisi. In: Yıldırım M, Okar I, Dalçık H, ed. *Blastosist Oluşumu*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 40-42, 130-135, 2002.
7. Paria B.C., Lim H., Wang X-N., Liehr J., Das S.K., Dey S.K., Coordination of different effects of primary estrogen and catecholesterogen on two distinct targets mediates embryo implantation in the mouse. *Endocrinology*; 139: 5235-5246, 1998.
8. Sunder S., Lenton E., Endocrinology of the Peri-implantation Period. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 14 (5): 789–800, 2000.
9. Paria B.C., Lim H., Das S.K., Reese J., Dey S.K., Molecular signalling in uterine receptivity for implantation. *Semin Cell Dev Biol*; 11: 67-76, 2000.

10. Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilsson L., Hamberger L., Larsen J.F., Horn T. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod*; 14: 515–520, 1999.
11. Illingworth I.M., Kiska I., Bagley S., Ireland G.W., Garrod D.W., Kimber S.J. Desmosomes are reduced in the Mouse uterine luminal epithelium during the pre-implantation period of pregnancy: a mechanism for facilitating implantation. *Biol Reprod*; 63: 1764–1773, 2000.
12. Murphy C.R., Rogers P.A.W., Hosie M.J., Leeton J., Beaton L. Tight junctions of human uterine epithelial cells change during the menstrual cycle: a morphometric study. *Acta Anat*; 144: 36–38, 1992.
13. Frenette P.S., Denisa D., Wagner D.D.: Adhesion molecules Part I, *N Engl J Med*;334:1527-9, 1996.
14. Holtfreter J: Significance of the cell membrane in embrionic processes, *Ann NYAcad Sci* ;49:709-60,1948.
15. Steinberg M.S.: Does differential adhesion govern self-assembly process in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embrionic cells, *J Exp Zool*;173:395–434, 1970.
16. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S.: Molecular basis of T-cell antigen recognition and activation,“Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed.“ kitabında s.136-64, WB Saunders Company, London ,1994.
17. Alattia J.R., Tong K.I., Takeichi M., Ikura M.: Cadherins, *Methods Mol Biol*;172:199-210, 2002.
18. Aydın A.O., Hücre adezyon molekülleri ve immün sistem, *MN Klinik Bilimler*;1:16-21.,1995
19. Barth A.I., Nathke I.S., Nelson W.J., Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes in signalling pathways, *Curr Opin Cell Biol* ;9:683-90, 1997.

20. Behrens J: Cadherins as determinants of tissuemorphology and supressors of invasion, *Acta Anat (Basel)*;149:165-9, 1994.
21. Behrens J., Mareel M.M., Van Roy F., Brichmeir W.: Dissecting tumor cell invasion: Epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin mediated cell-cell adhesion, *J Cell Biol*;108:2435-47, 1998.
22. Shimizu Y., Rose D.M., Ginsber M.H.: Integrins in the immune system, *Advanc Immunol*;72:325-81, 1999.
23. Hynes R.O.: Integrins, versatility, modulation and signalling in cell adhesion, *Cell*;69:11-25, 1992.
24. Petty H.R., Todd R.F.: Integrins as promiscuous signal transduction devices, *Immunol Today* ;17:209-11, 1996.
25. Deeths M.J., Mescher M.F.: ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD 8+ T cells, while CD 4+ Tcells are poorly costimulated by ICAM-1, *Eur J Immunol*;29:45-53,1999.
26. Etzioni A.: Adhesion molecules-Their role in health and disease, *Ped Res* ;39:191-8,1996.
27. Evans R.D., Perkins V.C., Henry A., Stephens P.E., Robinson M.K., Watt F.M.: A tumor associated $\beta 1$ integrin mutation that abrogates epithelial differentiation control, *J Cell Biol* ;169:589-96, 2003.
28. Malik A.B., Lo S.K.: Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation, *Pharmacol Rev* ;48:213-29,1996.
29. Luscinskas F.W., Lawler J.: Integrins as dynamic regulators of vascular function, *FASEB J* ;8:929-38,1994.
30. Frenette P.S., Denisa D., Wagner D.D.: Adhesion molecules-Part II, *N Engl J Med* ;335:43-5,1996.
31. Frenette P.S., Denisa D., Wagner D.D.: Adhesion molecules-Part I, *N*

Engl J Med ;334:1527-9,1996.

32. Kotowori A., Pessa-Morikawa T., Kotovori P., Nortamo P., Gahmber C.G.: ICAM-2 and a peptide from its binding domain are efficient activators of leukocyte adhesion and integrin affinity, J Immunol ;162:6613-20,1999.
33. Hayashi Y.K., Chou F.L., Engvall E. et al: Mutation in the integrin alpha-7 gene cause congenital myopathie, Nature Genet ;19(1): 94-7, 1998.
34. Martin-Padura I., Lostaglio S., Schneeman M., Williams M. et al: Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin super family that distrubutes at intercellular junction and modulates monocyte transmigration, J Cell Biol ;142:117-23,1998.
35. Ozaki H., Ishii K., Horivchi H., Arai H. et al: Combined treatment of TNF and IFN-gamma causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells, J Immunol ;163:553-7,1999.
36. Kemler R.: Classical cadherins, Stem Cell Biol ;3:149-55,1992.
37. Galluzzo E., Albi N., Fiorucci S.: Involvement of CD 44 variant isoform in hyaluronate adhesion by human activated T cells, Eur J Immunol ;20:2932-9,1995.
38. Lee S.W.: H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer, Nature Med ;2:776-82,1996.
39. Ozawa M., Ringwald M., Kemler R.:Uvomorilin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule, Proc Natl Acad Sci, USA;87:4246-50,1990.
40. Nagafuchi A., Shirayoshi Y.,Okazaki K.,Yasuda K., Takeichi K.: Transformation of cell adhesion properties by exogeneously introduced E-cadherin cDNA, Nature ;329:341-3,1987.
41. Springer T.A.:Adhesion receptors of the immune system, Nature ; 346:425-34,1990.

42. Kansas G.S.: Selectins and their ligands: Current concepts and controversies, *Blood* ;88:3259-87,1996.
43. Jung U., Ley K.: Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin, *J Immunol* ; 162:6755-62,1999.
44. French-Constant J.: Alternative splicing of fibronectin, many different proteins but few different functions, *Exp Cell Res* ; 222:261-71,1995.
45. Lessey B.A., Damjanovich L., Coutifaris C., Castelbaum A., Albelda S.M., Buck C.A. Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* ;90:188-95,1992.
46. Fukuda M.N., Sato T., Nakayama J., Klier G., Mikami M., Aoki D., Nozawa S. Trophinin and tasin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation. *Genes Dev* ;9:1199-210,1995.
47. Ren Y., Silverstein R.L., Allen T., Savill J.: CD36 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis, *J Exp Med* ;181:1857-62,1995.
48. Imura A., Hori T., Imada K.: The human OX 40 / gp34 system directly mediates adhesion of activated T cells to vascular endothelial cells, *J Exp Med* ;183(5):2185-95, 1996.
49. Wewer U.M., Damjanov A., Weiss J., Iliotta L.A., Damjanov I. Mouse endometrial stromal cells produce basement-membrane components. *Differentiation* ;32:49-58,1986.
50. Tabibzadeh S. Distinct subsets of stromal cells confined to unique microenvironments in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* ; 26:5-10,1991.

51. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* ;12:272-90,1991.
52. Dawood M.Y., Lau M., Khan-Dawood F.S. E-cadherin and its messenger ribonucleic acid in periimplantation phase human endometrium in normal and clomiphene-treated cycles. *Am J Obstet Gynecol* ;178:996-1001,1998.
53. Fujimoto J., Ichigo S., Hori M., Tamaya T. Alteration of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNA expression in human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* ;10:187-91,1996.
54. MacCalman C.D., Getsios S., Chen G.T. Type 2 cadherins in the human endometrium and placenta: their putative roles in human implantation and placentation. *Am J Reprod Immunol* ;39:96-107,1998.
55. Shiokawa S., Yoshimura Y., Nagamatsu S., Sawa H., Hanashi H., Oda T. et al. Expression of beta 1 integrins in human endometrial stromal and decidual cell. *Human Reprod* ;81:1533-40,1996.
56. Yoshimura Y., Shiokawa S., Nagamatsu S., Hanashi H., Sawa H., Koyama N. et al. Effect of beta 1 integrins in the process of implantation. *Horm Res* ;44:36-41,1995.
57. Klentzeris L.D., Bulmer J.N., Trejdosiewicz L.K., Morrison L., Cooke I.D. Beta-1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile woman. *Hum Reprod* ;8:1223-30,1993.
58. Lessey B.A., Castelbaum A.J., Buck C.A., Lei Y., Yowel C.W., Sun J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* ;62:497-506,1994.
59. Hu Aplin J.D. Adhesion molecules implantation. *Rev Reprod* ;2:84-93, 1997.
60. Expression of intercellular adhesion molecules ICAM-1 and ICAM-2 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* ;5:64-70,1999.

61. Van der Linden P.J.Q., De Goeij A.F.P.M., Dunselman G.A.J., Arends J.W., Evers J.L.H. P-cadherin expression in human endometrium and endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*;38:183–185, 1994.
62. Tabizadeh S., Babaknia A. Signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Mol. Human Reprod.*;1:1579–1602, 1995
63. Tabizadeh S., Babaknia A., Kong Q.F., Kapur S., Zupi E., Marconi D., Romanini C., Satyaswaroop P.G. Menstruation is associated with disordered expression of desmoplakin I/II and cadherin/catenins and conversion of F-actin to G-actin in endometrial epithelium. *Human Reprod.* ;10:776–784, 1995.
64. Shimoyama Y., Nagafuchi A., Fujita S., Gotoh, M., Takeichi M., Tsukita S. and Hirohashi S. Cadherin dysfunction in a human cancer cell line: possible involvement of loss of α -catenin expression in reduced cell-cell adhesion. *Cancer Res.* 52, 5770-5774, 1992.
65. Cavenagh J., Cahill M., Kelsey S. Adhesion molecules in clinical medicine. *Crit Rev Clin Lab Sci*;34:415–59, 1998.
66. Gumbiner B. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell* ;84:345–57, 1996.
67. Bischoff J. Cell adhesion and angiogenesis. *J Clin Invest* ;99: 373–6, 1997.
68. Damsky C., Sutherland A., Fisher S. Extracellular matrix 5: adhesive interactions in early mammalian embryogenesis, implantation, and placentation. *FASEB J* ;7:1320-9, 1993.
69. Campbell S., Swann H.R., Seif M.W., Kinber S.J., Alpin J.D. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod* ;10:1571-8, 1995.

70. Damjanov I., Damjanov A., Damsky C.H. Developmentally regulated expression of the cell-cell adhesion molecule cell-CAM 120/80 in peri-implantation mouse embryos. *Dev Biol* ;116:194-202, 1986.
71. Nose K., Takeichi M. A novel cadherin cell adhesion molecule: its expression pattern associated with implantation and organogenesis of mouse embryos. *J Cell Biol* ;103:2649-58, 1986.
72. Bevilacqua M. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* ;11:767– 804, 1993.
73. MacCalman C.D., Furth E.E., Omigbodun A., Bronner M., Coutifaris C., Strauss III J.F. Regulated expression of cadherin-11 in human epithelial cells: a role for cadherin-11 in trophoblast-endometrium interactions? *Dev. Dyn.*;206:201–211, 1996.

AYDINLATILMIŞ HASTA ONAYI BELGESİ

Sayın hastamız,

Önümüzdeki birkaç gün içerisinde kadın hastalıkları ile ilgili probleminiz nedeniyle ameliyat olacaksınız. Hastanemizde düşük, küretaj veya dış gebelik nedeniyle opere olacak hastaların dahil edildiği bir çalışma yürütülmektedir.

Çalışmada normalde uyguladığımız cerrahi yöntemler dışında herhangi bir yöntem kullanılmayacaktır. Çalışmanın amacı ektopik (dış) gebelik, missed abortus, komplet - inkomplet abortus ve terapötik küretaj olgularında işlem sonrası alınan patoloji örneklerinde adezyon moleküllerinin varlığını immunohistokimyasal boyama yöntemi ile tespit edip karşılaştırılmasını sağlamaktır. Sayın hastamız isterseniz bu çalışmayı kabul etmeyebilirsiniz. Bu çalışmayı kabul etmediğiniz takdirde size uygulanacak ameliyat ve tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır.

Yapılacak çalışma ile ilgili bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında sorduğum sorulara sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu çalışmaya dahil olmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum / etmiyorum.

Hastanın;

ADI SOYADI :

İMZASI :

ADRESİ :

TELEFON :

Açıklamaları yapan araştırmacının adı, soyadı, imzası:

Dr. Hüseyin ŞAHİN