



Özgün Araştırma / Original Article

Normal Plasenta ve Plasenta Perkreata Vakalarında E ve P Kaderinin Dağılımı

Mesut Kaplan¹, M. Aydın Ketani¹, Elif Agaçayak²

1 Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 30.01.2025; Revizyon: 21.05.2025; Kabul Tarihi: 22.05.2025

Öz

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

Yöntemler: Çalışmamıza; Temmuz 2023 - Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran normal plasenta yerleşimi olan 22 hasta ve plasenta perkreatata spektrumu olan 22 hastanın, doğum sonrası elde edilen plasentalarından histolojik takip için küçük parçalar alındı. Plasenta perkreatata spektrumu olan hastaların tanısı USG ile konulduktan sonra sezaryen sonrası plasentanın histopatolojik incelenmesi ile konfirme edildi. Alınan doku örnekleri rutin histolojik doku işleme sonrasında parafinde bloklandı. Parafin bloklardan seri kesitler alındı. Parafin kesitlere E- ve P-Kaderin proteinleri için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı.

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

Sonuç: E kaderin immünaktivitesinin düşüklüğüne bağlı olarak, perkreatalı plasentalarda koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini, bir belirteç olarak gözlenmesine karşın P kaderin immün aktivitesi normal ve perkreatalı plasentalarda önemli bir ayırt edici farklılığı ortaya koymamıştır.

Anahtar kelimeler: Kaderin, plasenta, perkreatata

DOI: 10.5798/dicletip.1723203

Yazışma Adresi / Correspondence: M. Aydın Ketani, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye e-mail: maketani@gmail.com

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

Abstract

Objective: In this study, we investigated the localization and expression of cadherins (E- and P-cadherins), cell adhesion molecules believed to have important functions in pregnancy, in both normal and perforated human placentas and whether these factors play a role in tissues involved in placentation.

Methods: In our study, small pieces were taken for histological follow-up from 22 patients with normal placenta placement and 22 patients with placenta percreta spectrum who were admitted to University of Dicle, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between July, 2023 and September, 2023 and whose placentas were not viable, had no connection with the body, would not be sent to pathology as a sample, and were obtained after delivery. The diagnosis of patients with placenta percreta spectrum was made by USG and confirmed by histopathologic examination of the placenta after cesarean section. The tissue samples were blocked in paraffin following routine histological tissue processing (dehydration, transparency, polishing) and then serial sections with a thickness of 5 micrometers and 100 micron intervals were taken from the blocks. E- and P-Cadherin proteins were stained on paraffin sections. Paraffin sections were immunohistochemically stained for E- and P-Cadherin proteins.

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

Conclusion: Although the immunoactivity of E cadherin was observed as a marker that may affect chorionic villus morphological structures and trophoblastic invasion in perforated placentas due to low immunoactivity of E cadherin, the immune activity of P cadherin did not reveal a significant difference between normal and perforated placentas.

Keyword: Cadherin, placenta, percreata.

GİRİŞ

Çalışmamızın amacı; hücre adezyonu ile doku organizasyonunda ve morfogenezinde önemli role sahip olan transmembran proteinlerinden E ve P kaderinin insanların normal ve perkreatalı plasentadaki immueksprasyonunu belirlemektir.

Normal yerleşimli plasenta ve Plasenta perkreat spektrumu olan hastaların plasenta numunelerinde bulunduğu düşünülen E ve P-kaderin proteinlerinin ekspresyonlarını ortaya koymayı amaçlanmıştır. Plasenta perkreat spektrumu olan hastalarda bu proteinlerin normal plasenta olan hastalara göre daha yüksek bulunması, bu proteinlerin plasenta perkreatanın patogenizinde rol oynayabileceklerini ve plasentanın farklı bölgelerinde immün aktivitesi incelenmiştir. Normal yerleşimli plasenta olan kişiler ile plasenta perkreatası olan hastalardan alınan

plasenta örneklerinde E- ve P- kaderin ekspresyonlarının bulunup bulunmadığını ortaya koyarak, E- ve P- kaderinin doku ve hücrelerdeki olası rolleri dikkate alındığında, insanlarda plasenta perkreatanın patolojisindeki mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik temel bilgilerin elde edilmesi açısından önem arz etmektedir.

Plasentanın oluşumunda herhangi bir düzensizlik, aksaklık, intrauterin büyüme kısıtlaması, preeklampsi gibi plasentasyon sonucunda gibi sorunlu hamileliklere neden olmaktadır. Bu sorunlardan kaynaklı olarak hem annenin hem de fötüsün yaşam boyu sağlığını olumsuz yönde etkilenebilmektedir¹.

Bu düzensizliklerden biri olan yapışık plasenta, genellikle plasentanın uterusu anormal yapışmasını tanımlamak için kullanılan terminolojidir. Plasental adezyonun derinliğine bağlı olarak yapışık plasenta akreata, inkreata

ve perkreata olarak tanımlanır. Yapışık plasenta, maternal endometriyum ve göç eden trofoblastlar arasındaki etkileşim bozulduğunda ve uteroplasental dolaşım kesintiye uğramasından şekillenmektedir². Plasenta akreata tablosunda, plasenta uterusun yüzeysel miyometriyumunu istila etmiştir. Plasenta increatada ise plasenta uterusun derin miyometriyumunu istila eder, plasenta perkreata (PP) da da, plasenta uterus duvarına nüfuz eder ve uterusun seröz tabakasına ulaşır ve hatta uterusu yakın organları bile istila edebilmektedir³.

E ve P-kadherinlerin çeşitli dokularda lokalizasyonları ve dağılımları immunohistokimya da dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler ile ortaya konulmuştur. Ayrıca, meme bezinde alveolar ve duktual tümör hücrelerinde ve kolon kanserlerinin epiteliyal ve stromal hücrelerinde kaderinlerin yoğun ekspresyonları görülmüştür⁴. Plasental trofoblastlarda P-kadherin immün reaktivitesinin azalmasının spontan abortusun etiyopatogenezinde rol aldığı da rapor edilmiştir⁵.

Koryon villuslarının myometriuma hatta perimetriuma kadar olan yapışıklığına plasenta perkreata vakaların da izlenebilir. Villuslar normaldir ve trofoblastik herhangi bir çoğalma göstermezler. Üçüncü trimestir kanamaları bu plasenta anomalilerinin yaygın bir bulgusu olarak izlenmiştir⁶.

Plasental adeziyon anormalliklerinin en az görülen alt tipi olan plasenta perkretada plasentanın tüm uterusun miyometriyum ve komşu organlara invazyonu ile karakterize olup, bu olguların şekillenmesinde trofoblastik invazyon önemli etkenlerdendir⁷.

Ayrıca antenatal dönemde plasental adeziyon anormalliklerinin öntanısının koyulması; hastaların peripartum histerektomi, kan transfüzyonu gereksinimi, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi gibi muhtemel

süreçler hakkında bilgilendirilmeleri açısından da çok önemli olgudur. Özellikle öyküsünde geçirilmiş sezaryen sekiyo, myomektomi, metroplasti gibi nedenlerle uterin skarı olan her gebe plasenta miyometriyum ilişkisi açısından detaylı olarak incelenmelidir⁸.

YÖNTEMLER

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

Çalışmamıza; Mayıs 2023 -Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran normal plasenta yerleşimi olan 22 hasta ve plasenta perkreta spektrumu olan 22 hastanın canlılığı olmayan, vücut ile bağlantısı bulunmayan, patolojiye örnek olarak gönderilmeyecek olan, doğum sonrası elde edilen plasentalarından histolojik takip için küçük parçalar alındı.

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

İnvazyon tespit edilen olgular doppler USG aracılığı ile tespit edilen hastalardan operasyon öncesi aktif kanama ve ağrı şikâyeti olanlar hastaneye yatırılırken, diğer hastalar haftalık kontrollere çağrılarak, ayaktan takip işlemi yapıldı. Şikayet olgusuna sahip ve doppler USG aracılığı ile tespit edilen hastalar 37. gebelik haftasından sonra elektif sezaryana alındılar. Tüm cerrahi operasyonlar, jinekologlar ve kadın doğum uzmanları tarafından yapıldı. Koruyucu cerrahi isteyen hastalara da öncelikle ameliyatın riskleri anlatılarak ve sonrasında uterus koruyucu cerrahi için onamları alındı. Ameliyatlar esnasında konservatif cerrahi

planlanan hastalara spinal anestezi, spinal anestezi için kontrendike olan veya sezaryen histerektomi yapılacak hastalara da genel anestezi işlemleri yapıldı. Histerektomi uygulanan hastalara da öncelikle Pf annenstiel insizyonu tercih edilmiş ve umbilikal median insizyon işlemleri yapılmıştır. Konservatif tedavi hedeflenen hastalarda plasenta tamamen alınarak ve invazyon bulunmasına göre göre hemostatik sütür kullanıldı. Bazı hastalarda hipogastrik arter bağlanmış veya balon tamponad uygulandı. Postoperatif olarak hastalar 1. ve 6. aylarda kontrole çağrılarak, gerekli kontrolleri yapıldı. Sezaryen operasyonunu takiben hastaların plasentanın histopatolojik incelenmesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ya , gravida, parite, abortus sayıları, küretaj öyküleri, ek hastalıkları, aile öyküleri, sigara öyküleri not edildi.

Alınan doku örnekleri rutin histolojik doku işleme sonrasında (dehidrasyon,  effa la tırma, parlatma)parafinde bloklandı. Paraffin bloklarından 5 mikrometre kalınlığında ve 100 mikron aralıklarla seri kesitler alındı. E ve P-Kaderin proteinleri için immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulandı.

 mmunohistokimyasal Boyama Metodu

Çalışmada kullanılan olan E ve P-Kaderin primer antik rları Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I:  mmunohistokimyasal çalışmada kullanılan Antik rlar

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

Dokularda  ekillenmi  olan antijen-antikör reaksiyonlarını göstermek amacıyla da kromojen olarak 3'3-diaminobenzidine hidrokloride (DAB) substrat ile 5-10 dakika inkübasyona tabi tutuldu. Zıt boyama için Gill hematoksileni kullanıldı. Hazırlanan

preparatlar entellan ile kapatılıp ve ışık mikroskopu altında reaksiyonların yerleşim yerleri ve şiddeti değerlendirildi.  mmunohistokimyasal boyamada kullanılan antik rların ekspresyonlarının doğruluklarını göstermek için negatif kontrollerden faydalanılmıştır. Negatif kontrol için dokulara primer antik rlar yerine normal tav an ya da fare serum IgG'si eklenerek prosedür tamamlandı.

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

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

 mmunohistokimyasal boyanma sonuçlarındaki skora ı leme aşağıdaki gibi yapıldı.

Yoğunluk skoru

0: Negatif (yüksek büyütmede hiçbir hücrede boyanma yok)

1: Zayıf (sadece yüksek büyütmede görülen boyanmış hücreler)

2: Orta (düşük büyütmelerde kolaylıkla görülen boyanmış hücreler)

3: G   l  ( ok düşük büyütmelerde görülen boyanmış hücreler)

Oransal skor

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

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

Tablo II: İmmunohistokimyasal boyanma sonuçların semikantitatif değerlendirilmesi

Parametreler	Doku bölümleri	Doku katmanları	Normal	Perkreat a
E Kaderin	Plasenta	Desidua hücreleri	++/++ +	++
		Sinsityotrofoblastlar	++/++ +	++
		Hofbauer hücreleri	N	N
		Koryon mezenşimi	++	+
		Villus kapillar endoteli	++	+
	Göbek kordonu	Kordon epiteli	+	+
		Arteria umblikalis endoteli	-+	-+
		Vena umblikalis endoteli	-+	-+
		Arteria umblikalis mediasi	N	N
		Vena umblikalis mediasi	N	N
		Wharton peltesi	N	N
P Kaderin	Plasenta	Desidua hücreleri	+	N
		Sinsityotrofoblastlar	+	+
		Hofbauer hücreleri	N	N
		Koryon mezenşimi	N	N
		Villus kapillar endoteli	+	+
	Göbek kordonu	Kordon epiteli	N	N
		Arteria umblikalis endoteli	N	N
		Vena umblikalis endoteli	N	N
		Arteria umblikalis mediasi	N	N
		Vena umblikalis mediasi	N	N
		Wharton peltesi	N	N

BULGULAR**İmmunohistokimyasal Bulgular****E- Kaderin Normal Plasenta Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi**

Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında E kaderin immün ekspresyonu kuvvetli, normal plasentanın fotal yarımına ait koryon mezenşim hücrelerinde de orta düzeyde boyandığı görüldü(Şekil-1A).

Koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde orta düzeyde, Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde E- kaderin immün ekspresyonu izlenmedi(Şekil-1B).

Normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde gözlemlendi (Şekil-1C).

E- Kaderinin Normal Göbek Kordonu Dokusundaki İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Normal vakalara ait göbek kordonlarının arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında zayıf E- kaderin immunekspresyonu tespit edildi, Arteria / Vena (a./v.) umblikalis mediasında ise boyama negatifti (Şekil-1D).

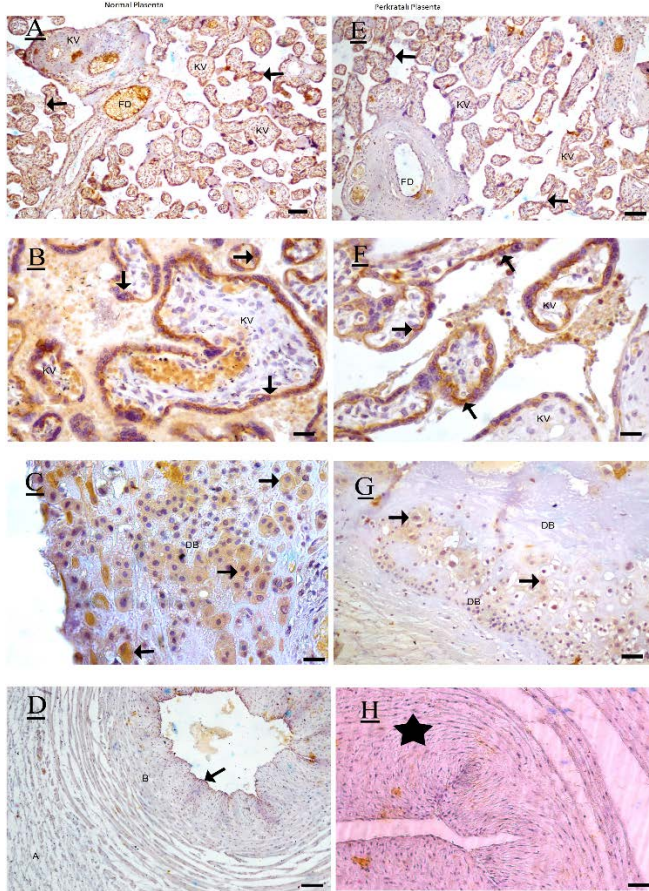
E- Kaderinin Perkreatal Plasentalarda İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda orta düzeyde boyanma izlendi. Perkreatal vakaların plasentanın fotal yarımına ait koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde zayıf, buna karşılık hofbauer hücrelerinde E- kaderin immün ekspresyonu gözlenmedi (Şekil-1E,F).

Perkreatal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi (Şekil-1G).

E- Kaderinin Perkreatalı Plasentalara ait Göbek Kordonu Dokusundaki İmm nohistoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Perkreatalı plasentaların göbek kordonunda E - kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde, arteriya ve vena umblikalislerin endotel tabakalarında v m k z bağ dokusunda zayıf düzeyde boyama gözlemlenirken göbek kordonlarının a./v.umblikalis media tabakasında ise boyama negatif idi ( ekil-1H).



Şekil 1 A:Plasenta F talıs . E- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:100  m, B:Plasenta F talıs.E- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 25 m., C:Plasenta maternalis. E- kaderin imm n ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar:25 m., D: G bek Kordonu. E- kaderin imm n ekspresyonu. Arteria Umbicalis. A: M k z bağdoku (Wharton peltesi), Ok: endotel tabakası, B:Damarın media tabakası. Bar:100 m, E: Plasenta F talıs.E- kaderin imm n ekspresyonu. KV:koryon villusu, FD: villusa ait kapiller, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 100 m, F: Plasenta F talıs.E- kaderin imm n ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok:

Sinsityotrofoblastlar. Bar:25 m, G: Plasenta maternalis. E- kaderin imm n ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar:25 m, H: G bek Kordonu. E- kaderin imm n ekspresyonu. Arteria Umbicalis. yildiz:umbicalisin media tabakası. Bar: 50  m.

P- Kaderinin Normal Plasenta Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastlarında, koryon villuslarındaki kan damarlarının endotel hücrelerinde P kaderin immün ekspresyonu zayıf olduğu izlendi( ekil-2A). Bu gruba ait vakalarda Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde P- kaderin immün ekspresyonu negatif olarak izlendi( ekil-2B).

Normal vakaların plasentasının desidua bazalise aitdesidua hücrelerinin çoğunluğunda P-kaderin immunoreaktivitesizayıf düzey olarak değerlendirildi ( ekil-2C).

P- Kaderinin Normal Göbek Kordonunda İmmünohistokimyasal Değerlendirilmesi

Göbek kordonunda, kordon epitelin hücrelerinde, müköz bağ dokusunda, Arteri Umblikalis ve Vena Umblicalise ait kapiller damar endotel h crelerindeP kaderin ekspresyonu izlenmedi ( ekil-2D).

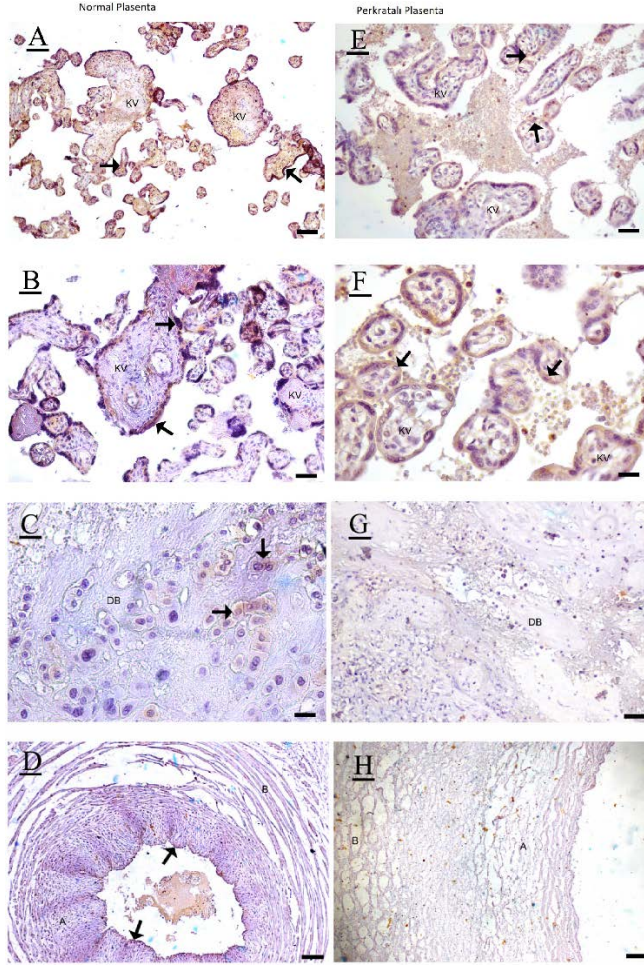
P- Kaderinin Perkreatalı Plasentalarda İmmünohistokimyasal Lokalizasyonun Değerlendirilmesi

Perkreatalı vakaların plasentanın f tal yarımına ait koryon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde ve mezenşim hücrelerinde ve hofbauer hücrelerinde P- kaderin immün ekspresyonu gözlenmedi ( ekil-2E,F).

Perkreatalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda P-kaderin immunoreaktivitesizayıf düzeyde izlendi ( ekil-2G).

P-Kaderinin Perkreatalı Gruba Ait Göbek Kordonu Dokusunda İmmünoaktivitesinin Değerlendirilmesi

Perkreatalı plasentaların göbek kordonunda P-kaderin immüno ekspresyonu kordon epitelin hücrelerinde, a./v umblikalislerin endotel tabakalarında ve müköz bağ dokusunda ve göbek kordonlarının a./v. umblikalis media tabakasında ise boyama negatif olarak izlendi (Şekil-2H).



Şekil 2 A:Plasenta Föalis . P- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:50µm, **B:**Plasenta Föalis . P- kaderin immün ekspresyonu . KV: koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:50µm, **C:** Plasenta maternalis. P- kaderin immün ekspresyonu. DB: Desidua bazalis, ok: Desidua hücreleri. Bar:25µm, **D:** Göbek Kordonu. P- kaderin immün ekspresyonu. Arteria Umbicalis. B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi), Ok: endotel tabakası. Bar:50µm, **E:** Plasenta Föalis.P- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar:50µm, **F:** Plasenta Föalis.P- kaderin immün ekspresyonu. KV:koryon villusu, ok: Sinsityotrofoblastlar. Bar: 50µm, **G:** Plasenta maternalis. E- kaderin immün ekspresyonu. DB: Desidua bazalis. Bar: 100µm, **H:** Göbek Kordonu. P- kaderin immün ekspresyonu. Arteria Umbicalis. A: Damarın media tabakası, B: Müköz bağdoku (Wharton peltesi) Bar: 50µm.

TARTIŞMA

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

Plasental trofoblastlarda P-kadherin immünreaktivitesinin azalmasının spontan abortusun etiopatogenezinde rol aldığı da bildirilmiştir⁵.

E ve P-kaderinlerin çeşitli dokularda lokalizasyonları ve dağılımları immunohistokimya da dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler ile ortaya konulmuştur⁹.

Erken gebelik döneminde, ekstrasvillöz sitotrofoblast (EVT) hücreleri plasental villusun ucundan ayrılarak desidua, myometrium ve uterin venleri istila eder¹⁰. EVT'lerin maternal dokuya bu göçü geçicidir ve hücresel adezyon molekülleri ve kemokinler tarafından düzenlenir¹¹.

Anormal plasenta yapışma olayı olan plasentaperkreta (PP), koryonik villusların miyometrium, uterus serozası ve komşu organlara invazyonu ile karakterize ciddi bir gebelik komplikasyonlarından birisidir¹².

Hamilelik döneminde plasenta hızlı değişimlere uğramakta ve dinamik bir büyüme gözlenir, aynı zamanda hücresel yapısında değişiklikler şekillenir. Plasental büyümeden ağırlıklı olarak sorumlu olan sitotrofoblast, kademeli olarak farklı anatomik konumlara ve farklılaşmış işlevlere sahip çeşitli hücrelere sahiptir¹³.

Sinsityotrofoblastlar çok çekirdekli hücreler olup, koryon villuslarının en dışında yer alırlar.

Fetal kompartman ile anne arasındaki birincil hücresel bariyerdir. Doğrudan anne kanı ile temas halinde olduğu için anne kanından metabolik alışverişin yanında aynı zamanda her iki organizmanın immünolojik işbirliği için de gereklidir¹⁴.

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

Kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, E- Kaderin'in bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğünü ve E-kaderin işlevindeki bir azalmanın kanserin ilerlemesine ve uzak organ metastazına yol açabileceğini göstermiştir¹⁵.

E- kaderin immun ekspresyonu hem birinci hemde ikinci trimester koryonik villus sitotrofoblastlarında gözlemlenmiştir¹⁶.

Çalışmamızda; Plasentanın fetal yarımına ait onkoryonik villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında E kaderin immün ekspresyonu kuvvetli olarak boyanmış olduğu gözlemlenmiştir, aynı şekilde normal plasentanın fetal yarımına ait koryon mezenşim hücrelerinde de orta düzeyde E kaderin immün aktivitesine sahip olduğunu gözlemledik, bu bulgular önceki çalışmalar ile uyumlu göstermekte idi. Ancak perkreatal vakalarda, normal vakalara ait plaseenta fetalislerin E- kaderin immün ekspresyonu ile karşılaştırdığımızda; koryon villuslarının sinsityotrofoblastlarda orta düzeyde boyanma izlendi. Normal ve perkreatal plasentalardaki immunohistokimyasal bulgularımız, Büyük ve Arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmalara paralellik göstermektedir. Büyük ve Arkadaşları, trofoblastik E-cadherin ekspresyonu PP etiopatogenezinde önemli bir role sahip olabileceği, PP hastalarında negatif TGF- β ekspresyonu oranı düşük olmasına

rağmen, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır¹⁷.

Plasentada e- kaderin ana kaderin olması muhtemeldir, buna karşın P kaderin ana molekülünden değildir. İnsanlarda P-kaderin ekspresyonu ve kanser ilerlemesi, tümörjenez modellerinde iyi bir şekilde belgelenmiştir¹⁸. Ancak bunun yanında P kaderin ekspresyonuna yönelik kötü prognoz için yararlı bir belirteç olup olamayacağı konusunda bazı spekülasyonlar olsa da, bu ilişkiyi düzenleyen mekanizma henüz tam olarak açıklanmamıştır. Çalışmamızda; normal plasentalarda ve perkreatal plasentalarda P- kaderin immunaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi. Bu bulgu trofoblastik invazyonda bir belirteç durumunu ortaya koyamadık.

Kaderinin plasental sinsityal trofoblastlarda ve implantasyon sırasında endometriyumdaki desidualize hücrelerle ilişkiye giren ekstrasvillöz sitotrofoblastlarda lokalizasyonu tespit edilmiş, Klasik kaderin grubu arasında, çok düşük oranda P-kaderin varlığı moleküllü önceki araştırmalarda da sadece insan plasentasında gösterilebilmiştir¹⁹.

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

P-kaderin ekspresyonu birçok dokuda geçicidir ve kalıcı ekspresyonu epidermis, mezotelyum ve korneal endoteli gibi belirli dokularla sınırlıdır²⁰.

Çalışmamızda göbek kordonuna ait yapılarda E ve P-kaderin immün ekspresyonunu inceledik ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Li ve Arkadaşlarının çalışmalarında; trofoblastların maternal dokuya invazyonundaki yetersizliğin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarına, aşırı invazyonun ise PP gibi plasental yapışma anomalilerine yol açabileceğini ifade etmişlerdir²¹.

P-kaderin, çeşitli dokuların lokal bölgelerinde E-kaderin ile birlikte eksprese edilmiş ve P-kaderinin ekspresyonunun başlangıcı veya sona ermesi, diğer kaderinlerde olduğu gibi hücre katmanlarının bağlanması veya ayrılması ile yakından ilişkili olduğu gözlemlenmiştir²².

Embriyoda özgün adeziyon moleküllerinin ekspresyonu, hücre göçü ve doku diferansiyasyonu için kaderinler gereklidir. Kaderinler, morfogenez ve farklılaşmayı hızlandıran moleküllerdir. Embriyo henüz morula safhasındayken, blastomerler arasında bağlantının kurulması ve hücresel bütünlüğün sağlanması özellikle E-kaderin tarafından gerçekleştirilir²³.

Epitel hücreleri başta olmak üzere ektoderm veya endoderm kaynaklı proliferen olan tüm epiteliyal hücrelerden E- kaderin eksprese edilir. E-kaderin; embriyonun preimplantasyonu döneminde morula ve blastosist ile hücre-hücre bağlanma bölgelerinde yoğun olarak izlenmektedir. Epitel bütünlüğünü sağlayan interselüler bir yapıştırıcı olarak işlev gördüğü rapor edilmiştir²⁴.Elde ettiğimiz bulgular literatür bilgileri ile uyum içindedir.

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

Kaderinlerin ekspresyonu ve yerleşimi, plasenta gelişiminin farklı aşamalarındaki trofoblast gelişimi ile yakın ilişki altındadır. Örneğin; E-kaderin villöz sitotrofoblasttan eksprese edilir ve sinsityotrofoblasta

farklılaşma olduğunda kaybolur²⁵. Çalışmamızda; normal vakaların sinsityotrofoblastların çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının sinsityotrofoblastlarında çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde idi. Söz konusu durum 37. haftadaki plasenta fetalise ait sinsityotrofoblastların E- kaderin immun aktivitesi önceki çalışmalardan farklılık göstermiştir.

Babawale ve arkadaşlarının ilk trimester plasenta villuslarını ve desidua parietalisi in vitro değerlendirdikleri çalışmalarında da migratuvar trofoblastların E-kaderin down-regulasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir²⁶. Çalışmamızda; normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesiorta düzeyde izlendi. Bulgularımız, Babawale ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaları²⁷ destekler niteliktedir. Ancak normal ve perkratalı plasentaların desidual hücrelerinde P kaderin immun aktivitezisini zayıf olarak gözlemledik.

Duzyj ve arkadaşlarının 2015 yılında E-kaderin ve plasenta akreata arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında plasenta-miyometrium ara yüzeyine yakın ekstrasvillöz trofoblastların, derin myometriumdakilere oranla E-kaderin immunekspirasyonu daha zayıf olduğunu bildirmişlerdir²⁸. Çalışmamızda; normal vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda e-kaderin immunoreaktivitesi kuvvetli düzeyde izlenirken, Perkratalı vakaların plasentasının desidua bazalise ait desidua hücrelerinin çoğunluğunda E-kaderin immunoreaktivitesi orta düzeyde izlendi. Bulgularımız Duzyj ve arkadaşlarının²⁸ çalışmaları ile uyum göstermektedir.

Durmaz G.'nin 2020 yılında hazırlamış olduğu Tıpta Uzmanlık Tezinde, P-kaderinin plasenta previa ve plasenta akreata spektrumu olan olgulardaki ekspresyon seviyesini belirlemek üzere bir araştırma yapmıştır. Araştırmasında; plasenta invazyon ve migrasyon anomalileri ile kontrol grubunun p-kaderin açısından boyanma skor ve gradelerinin hasta grubu ile karşılaştırmalarda immünekspresyonu zayıf tespit etmişlerdir. Bunun yanında çalışmalarında hem plasenta migrasyon ve invazyon bozukluğu olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve P-kaderinin plasenta bozuklukluğu tespit edilen olgularda ekspresyonunun azaldığını tespit etmişlerdir²⁹.

Yapmış olduğumuz çalışmada; Plasentanın fetal yarımına ait villusların sinsityotrofoblastların apikal kısımlarında, koriyon villuslarında bulunan kan damarlarının endotel hücrelerinde P kaderin immün ekspresyonu hem kontrol hemde perratalı plasenta vakalarında zayıf olduğu tespit ettik. Ayrıca Hofbauer hücreleri ve mezenşim hücrelerinde P- kaderin immün ekspresyonu negatif idi. Ancak Durmaz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada²⁹, P kaderin ekspresyonunun invazyon ve migrasyon olan plasenta previa, plasenta akreata fazla olduğu raporlamışlardır. Bizim çalışmamızda normal plasenta ve perkrate plasentalarına ait sinsityotrofoblastların aynı boyanmasında, invazyonu tetikleyen faktörlerin uterus kaynaklı faktörler olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

SONUÇ

E- kaderin immünaktivitesi normal plasentanın sinsityotrofoblast ve desidual hücrelerinde kuvvetli olmasına karşın perkrateal plasentada bu immünaktivitenin düşük olduğu, buna bağlı olarak koryon villus morfolojik yapılarında bozulma ve trofoblastik invazyonu etkileyebileceğini gözlemledik. E kaderinin immünaktivitesi perkratea olgularında belirteç olabileceği buna karşın normal plasentalarda ve perkrateal

plasentalarda P- kaderinin immünaktivitesi e- kaderine göre zayıf olarak izlendi.

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

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

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (DÜBAP) tarafından Veteriner.23.09 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Dicle University Scientific Research Projects Coordinatorship (DÜBAP) with the project numbered Veteriner.23.09.

KAYNAKLAR

1. Yawei L, Xiaoying F, Rui W, et al. Single-cell RNA-seq reveals the diversity of trophoblast subtypes and patterns of differentiation in the human placenta. *Cell Research*.2018;28:819–32.
2. Alev Ö, Aslı Y, Sezen K. The Role of Osteopontin in the Pathogenesis of Placenta Percreta. *Ginekologia Polska*.2018; 89, 8, 437–41.
3. Qingyuan J, Lei DNC, Junshu LY, Gao JZ. Integrative Analysis Provides Multi-Omics Evidence for the Pathogenesis of Placenta Percreta. *J Cell Mol Med*. 2020;24:13837–52.
4. Sağsöz H, Liman N, Akbalık ME, et al. Expression of cadherins and some connective tissue components in cow uterus and placenta during pregnancy. *Research in Veterinary Science*.2022;151: 64-79.
5. Şahin H, Akpak YK, Berber U, et al. Expression of P-cadherin (cadherin-3) and E-selectin in the villous trophoblast of first trimester human placenta. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*.2014;15(1): 13-7.

6. Persaud TVN, Moore KL Çeviren: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul. 2002; s: 131-46.
7. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* .2006;107(4):927-41.
8. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG* 2019;126(1):e1-e48).
9. Sağsöz H, Akbalık ME, Ketani MA, et al. Expression of cadherins and some connective tissue components in cow uterus and placenta during pregnancy. *Research in Veterinary Science*.2022;151: 64-79.
10. Borbely AU, Sandri S, Fernandes IR. et al. The term basal plate of the human placenta as a source of functional extravillous trophoblast cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:7-19.
11. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, et al. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy. *Cell and Tissue Res* 2007;329:1-11.
12. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national casecontrol study. *PLoS One* 2012;7:52893.
13. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(9):479-494; DOI:10.1038/s41574-020-0372-6.).
14. Ander SE, Diamond MS, Coyne CB. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4(31):eaat6114; DOI:10.1126/sciimmunol.aat6114.).
15. Zhong YC, Zhang T, Di W, Li WP. Thrombin promotes epithelial ovarian cancer cell invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition. *J Gynecol Oncol* 2013;24:265-72.
16. Zhou Y, Damsky C, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest* 1997;99:2152e64.
17. Bıyık I, Metineren H, Ozturk E, et al. Placental T-Cadherin Correlates With Trophoblastic Invasion Anomalies: Placenta Percreta and Fetal Growth Restriction. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;1:42(3):293-300.
18. Knudsen KA, Wheelock MJ. Cadherins and the mammary gland. *J Cell Biochem* 2005;95:488e96.
19. Shimoyama Y, Yoshida T, Terada M, et al. Molecular cloning of a human Ca²⁺-dependent cell-cell adhesion molecule homologous to mouse placental cadherin: its low expression in human placental tissues. *J Cell Biol* 1989; 109: 1787-94.
20. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod* 1995; 10: 1571-8.
21. Li CM, Hou L, Zhang H, Zhang WY. CCL17 induces trophoblast migration and invasion by regulating matrix metalloproteinase and integrin expression in human first-trimester placenta. *Reprod Sci* 2014; 10:1177/1933.
22. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 789-800.
23. Crockard AD, Boylan MT. Corticosteroids effects on neutrophil adhesion molecules. *Int. J. Clin. Lab. Res.*,1998; 28, 110-5.
24. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre adezyon molekülleri. *T. Klin. Tıp. Bil.*, 1999; 19, 362-5.
25. Boer DCJ, DE Van, KH Van. Changing roles of cadherins and catenins during progression of squamous intraepithelial lesions in the uterine cervix. *Am J Pathol* 1999;155:505-15.
26. Babawale MO, Van NS, Pignatelli M, et al. Morphological interactions of human first trimester placental villi co-cultured with decidual explants. *Hum Reprod* 1996;11: 444-50.
27. Babawale MO, Mobberley MA, Ryder TA, Elder MG, Sullivan MH. Ultrastructure of the early human fetal-maternal interface co-cultured in vitro. *Hum Reprod* 2002;17(5):1351-7.
28. Duzyj CM, Buhimschi IA. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin *Placenta* 2015;36- 645-51.
29. Durmaz G. Plasenta Yapışma anomalilerinde adezyon molekülü olan P- kaderinin rolü. *Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2020.