

BİRİNCİ TRİMESTİR SPONTAN ABORTUSLARININ HISTOPATOLOJİK VE MORFOMETRİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. D. Sema ARICI*, Prof. Dr. Handan AKER*, Prof. Dr. Şeyda KARAVELİ**, Doç. Dr. Reyhan EĞİLMEZ*

ÖZET: Bu çalışma spontan abortus olgularında görülen histopatolojik değişikliklerin tek başına veya histokimyasal ve morfometrik yöntemlerle birlikte değerlendirildiğinde etyolojiye yönelik yorum yapmada katkısını belirlemek amacı ile yapılarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen birinci trimestira ait 71 spontan abortus ve kontrol grubu olarak 30 istemli abortus olgusu incelendi. İncelemede araştırma grubu Rushton'a göre sınıflandırıldı. Histopatolojik olarak koryon villus, desidua, koryon ve amniyon zarındaki değişiklikler incelendi. Yangı saptanan 35 olguya gram boyama yapıldı. Morfometrik yöntemlerle tüm olguların koryon villus uzunluğu hesaplandıktan sonra, nokta sayma metodu ile sinsityal düğüm, damar ve nükleuslu eritrosit, Hofbauer hücresi sayılarak değerlendirildi. Rushton sınıflamasına göre grup I ve II'de 34'er olmak üzere toplam 68 olgu yer alırken 3 olgu parsiyel mol hidatiform olarak değerlendirildi. Yangı saptanan olguların 5'inde gram (+) bakteri saptanırken, 8 olguda enfarktüs tespit edildi. Ayrıca endovasküler trofoblast araştırma grubunda kontrol grubuna oranla daha az olarak saptandı. Morfometrik ölçümlerde sinsityal düğüm, damar ve nükleuslu eritrositlerde her iki grup arasında sayısal olarak farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen koryon villus uzunluğu ve Hofbauer hücrelerinde farklılık saptanmadı. Bu çalışma sonucunda Rushton sınıflamasının etyolojik faktörleri saptamada yetersiz olabileceği, morfometrenin verileri standardize etme ve objektifliği sağlaması açısından yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği düşünüldü. Histopatolojik incelemenin ise ancak kültür, karyotip analizi ve klinik işbirliği varlığında spontan abortus etyolojisini aydınlatmada anlamlı sonuçlar doğurabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Spontan Abortus, Histopatoloji, Morfometri.

SUMMARY: EVALUATING FIRST TRIMESTER SPONTANEOUS ABORTIONS BY HISTOPATHOLOGIC AND MORPHOMETRIC METHODS: This study is conducted to determine whether histopathologic findings are diagnostic with or without histochemical and morphometric methods for evaluating spontaneous abortion etiology. By means of histopathologic, histochemical and morphometric methods 71 spontaneous and 30 elective abortion cases are belong to first trimester investigated. Histopathologically spontaneous abortion cases are classified according to Rushton classification. Inflammation found in spontaneous abortion yetersiz stained with gram. Using morphometric method the length of chorion villus, and numbers of syncytial knot, vascularisation, nucleated erythrocyte and Hofbauer cells are counted by point counting method. According to Rushton classification there were 68 cases totally and each group as 34 cases. Histopathologic investigation revealed 3 cases as partial mole hidatiform. Gram positive bacterium were found only in 5 cases which showed inflammatory reaction and 8 cases were evaluated as infarction. There were endovascular trofoblast in control group. By morphometric methods significant differences found in syncytial knot, vascularization and nucleated erythrocyte among two groups but there were no differences in chorion villus length and Hofbauer cells. Finally, it is concluded that because of morphometric methods' providing objective results, it could be used as a auxiliary method. As a result etiology of spontaneous abortion could be estimated more accurately when histopathological findings are supported with culture, karyotype analyze and clinical history.

KEY WORDS: Spontaneous Abortion, Histopathology, Morphometry.

GİRİŞ

Spontan abortus sık görülen bir gebelik komplikasyonu olup %90'ına yakını birinci trimestirda görülmektedir. Spontan abortusun etyolojisi hakkında histopatolojik yorum yapmak ve o etyolojik ajanı abortustan sorumlu tutmak oldukça güç hatta bazen olanaksız olması nedeniyle bu konu klinik yönden gözardı edilmektedir (1,2,3). Son yıllarda teknik imkanların artışı ile birlikte fetus ve plasenta hakkında detaylı bilgilerin yorumu sayesinde maternal ve fetusa ait bilgiler yanısıra gelecekteki gebeliklere ilişkin prognostik bilgilerin de elde edilebilmesi erken gebelik patolojisine olan ilgiyi artırmıştır (1,3,4). Histopatolojik inceleme ile ektopik gebelik ya da gestasyonel trofoblastik hastalık olup olmadığı belirtilebilmekte ve gebeliğin teyidi mümkün olabilmektedir. Bu nedenle histopatolojik incelemenin katkısının küçümsememesi ve her spontan abortus olgusunun incelenmesinin gerekliliği belirtilmektedir (5-9). Spontan abortusa fetal ve maternal faktörler neden olabilmekte, genellikle fetal sebepler bi-

rinci trimestir, maternal olanlar ise ikinci trimestir spontan abortuslarından sorumlu tutulmaktadır (1,4,10,11).

Spontan abortuslar ile ilgili ilk yapılan sınıflamalarda embriyo veya fetus içeren gebelik ürünlerinin makroskopik özellikleri ön planda tutulmuştur. Bu sınıflamalarda plasental morfoloji gözardı edildiğinden 1978 yılında Rushton plasentanın histopatolojik değişikliklerini kapsayan bir sınıflama geliştirmiştir (1,3,12,13). Gerek normal gebeliklerde gerekse abortuslarda plasentada meydana gelen histopatolojik değişiklikler değerlendirilirken subjektifliği ortadan kaldırmak için verileri standardize edebilmek için ise morfometrik yöntemler kullanılmaktadır (14,16).

Bu çalışma spontan abortus olgularında görülebilen histopatoloji özelliklerinin tek başına veya histokimyasal ve morfometrik yöntemlerle birlikte değerlendirildiğinde etyolojiye yönelik yorum yapıp yapılamayacağını bilerlemek amacı ile yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 1991-Mayıs 1995 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalında histopatolojik incelemesi yapılan birinci trimestira ait spontan ve istemli abortusa ait 276 materyal yeniden incelendi. Ol-

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD SİVAS

** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD ANTALYA

gular arasında anne yaşı, gestasyon yaşı, klinik ön tanısı olan 71 spontan abortus ile 30 istemli abortus olgusu çalışma kapsamına alındı. Yangı saptanan olgulara gram boyama yapıldı. Araştırma grubundaki olgular Rushton sınıflamasına göre değerlendirildi. Buna göre gestasyon yaşı 9.5 hafta ve altı Grup I, 9.5 hafta üzeri Grup II olarak kabul edildi. Ayrıca Grup I, plasental dokuda hidropik villus hakimiyeti var ise Ia, fibrotik hakimiyetinde Ic, her ikisini birden içeriyorsa Ib şeklinde sınıflandırılırken, Grup II'de daha çok plasentanin retansiyonuna bağlı gelişen sekonder değişiklikler değerlendirilerek embryonun varlığında IIa yokluğunda IIb olarak gruplandırıldı. Çalışmanın birinci trimestire sınırlı tutulması nedeniyle Grup III'ün çalışma kapsamına alınmadı. Histopatolojik olarak olgular sinsityotrofoblast, sinsityal düğüm, sitotrofoblast proliferasyonu, hidropik villus, damar ve nükleuslu eritrosit, Hofbauer hücreleri, psödöinklüzyon, kalsifikasyon, endovasküler trofoblast, yangı ve dolaşım bozuklukları varlığı veya yokluğu yönünden değerlendirildi. Yangı saptanan 35 olguya Gram boyama yapıldı. Dolaşım bozukluğu açısından olgular enfarktüs, perivillöz fibrinoid madde birikimi, intervenöz trombüs, subkoryonik hematoma varlığı yönünden değerlendirildi. Fibrinoid madde birikimi % 10'dan az koryon villusunu çevreliyorsa hafif, % 10-50 villusu çevreliyorsa orta, %50'den fazla koryon villusunu çevrelemiş ise ağır perivillöz fibrinoid madde birikimi şeklinde tanımlandı.

Morfometrik yöntemle olgular koryon villus uzunluğu hesaplandıktan sonra Gunderson ve arkadaşları ile Gunderson ve Osterby'nin tanımlayıp kullandığı noktasayma sayma metodu kullanılarak toplam 50 koryon villusunda sinsityal düğüm, damar, nükleuslu eritrosit, Hofbauer hücreleri sayılarak miktarları tesbit edildi (17-19). Saptanan ortalama değerlere epi info 5.0 istatistik programı kullanıldı. Bu programda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile ki kare testi uygulandı. Verilerin homojen dağılmadığı olgularda Kruskal Wallis testi, homojen dağılan olgularda ise Anova testi tercih edildi.

BULGULAR

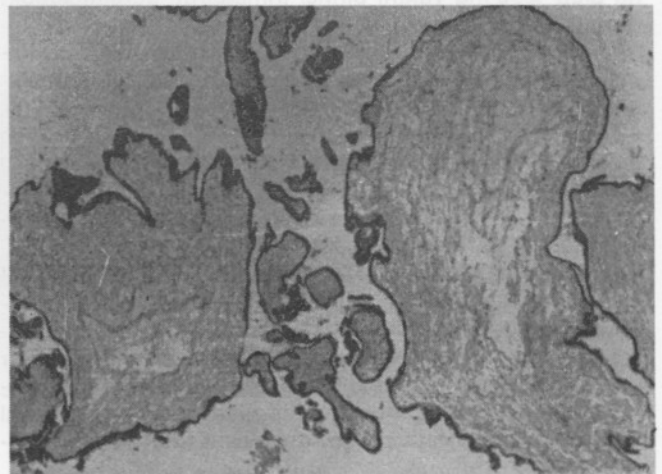
Çalışma kapsamına alınan 71 olgu içeren spontan abortus grubunda annelerin en genci 19, en yaşlısı 43 yaşında idi (yaş ortalaması 28.9). Kontrol grubunda ise annelerin en genci 22, en yaşlısı 40 yaşında idi (yaş ortalaması 31.8). Kontrol grubunun tamamı istemmeyen gebelikler nedeniyle sonlandırılmıştı. Araştırma grubunu oluşturan spontan abortuslarda gebelik haftası 5-14, kontrol grubunu oluşturan istemli abortus olgularında ise 3-12 hafta arasında değişiyordu. Klinikte spontan abortus olarak kabul edilen olgulardan 34'üne (%48) "missed abortus", 35'ine (%49.2) "inkomplet abortus" tanısı verilmişti. 2(%2.8) olguda "blighted ovum" ön tanısı vardı. Hiçbir olguda anneye ait sistemik hastalık öyküsü belirtilmiyordu. Olguların Rushton sınıflamasına göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Buna göre Grup Ia'da 2(%2.8), Ib'de 31(%43.7), Ic'de 1(%1.4), Grup IIa'da 4(%5.6), IIb'de 30(%42.3) olgu yer almaktadır. Grup I ve II'de toplam 68 olgu olmak üzere 34'er olgu vardı. Kalan 3(%4.2) olgu ise kist oluşumu belirgin hidropik villus, sitotrofoblast proliferasyonu ve fibrotik villus içermesi nedeniyle parsiyel mol hidatiform olarak değerlendirildi.

Araştırma ve kontrol grubundaki olgularda sinsityotrofoblastlar, sitotrofoblastlar, sinsityal düğümü, sitotrofoblast proliferasyonu, villöz stromada hidropik ve fibrotik değişiklikler damar, nükleuslu eritrosit, Hofbauer hücresi, psödöinklüzyon,

TABLO 1. OLGULARIN RUSHTON SINIFLAMASINA GÖRE DAĞILIMI

Rushton		Olgu (n:68)		Görülme sıklığı
		Sayı	%	
Grup I	1a	2	2.8	%50
	1b	31	43.7	
	1c	1	1.4	
Grup II	2a	4	5.6	%50
	2b	30	42.3	

kalsifikasyon ile maternal komponenti temsil eden desidua lokalize endovasküler trofoblastlar (intermediate trofoblast) ile yangının, enfarktüs, perivillöz fibrinoid madde birikimi, intervillöz trombüs, subkoryonik hematoma varlığı veya yokluğu yönünden histopatolojik olarak incelenmesi sonucu pozitif olgu sayısı Tablo 2'de gösterildi. Ayrıca olgularda morfometrik yöntemle de değerlendirilmesi sonucu elde edilen morfometrik değerlerin ortalamalarının araştırma ve kontrol grubundaki dağılımı tablo 3'de gösterildi. Histopatolojik (Tablo 2) ve morfometrik (Tablo 3) özellikler birarada değerlendirildiğinde; Koryon villus uzunluğu araştırma koryon villus uzunluğu, sinsityal düğüm, damar, nükleuslu eritrosit, hofbauer hücre sayısının grubunda ortalama $182.1 \pm 5.4 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ortalama $165.3 \pm 3.42 \mu\text{m}$ idi ($p > 0.05$). Sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast araştırma grubunda enfarktüs ve perivillöz fibrinoid madde birikiminin ağır olduğu olgular dışında belirgin idi. Kontrol olgularının tamamında her iki tip trofoblast normal görünümünde idi. Sinsityal düğüm araştırma grubunda 55(%7), kontrol grubunda 7(%23) olguda izlendi ($p < 0.01$). Morfometrik sayımlarda ortalama sinsityal düğüm sayısı araştırma grubunda 0.19 ± 0.02 , kontrol grubunda 0.02 ± 0.01 olarak tesbit edildi ($p < 0.001$). Araştırma grubunda sitotrofoblastlarda 15(%21) olguda proliferasyon saptandı. Bu olgularından 3'ü sitotrofoblast proliferasyonu ile birlikte ortalarında kist bulunan hidropik villus ve fibrotik villus varlığı ile parsiyel mol hidatiform tanısı aldı



Resim1: Kist oluşumu ile karakterli minimal trofoblast proliferasyonu gösteren hidropik villuslar ile birlikte fibrotik görünümde koryon villusları (HE,x35)

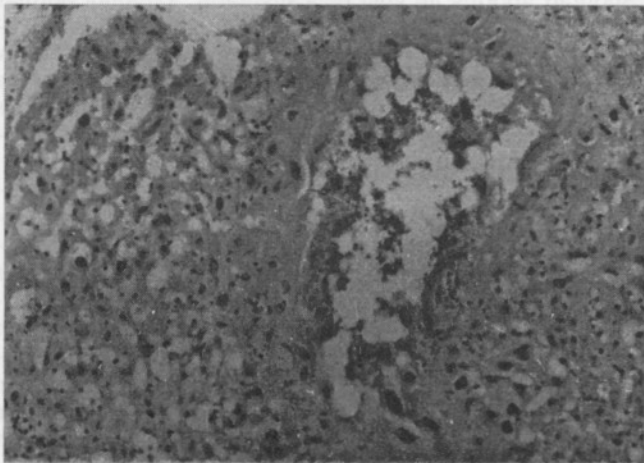
TABLO 2: ARAŞTIRMA VE KONTROL GRUBUNDAKİ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERE GÖRE POZİTİF OLGU SAYISI

	Araştırma n:71		Kontrol n:30		İstatistik Sonuçları
	Sayı	%	sayı	%	
Sinsityotrofoblast	59	83	30	100	p<0.05
Sinsityal düğüm	55	77	7	23	p<0.01
Sitotrofoblast	59	83	30	100	p<0.05
Sitotrofoblast proliferasyon	15	21	-	-	p<0.01
Hidropik villus	2	2.81	-	-	p>0.05
Fibrotik villus	35	49	-	-	p<0.01
Damar varlığı	70	98	30	100	p<0.05
Nükleuslu eritrosit	27	38	18	60	p>0.05
Hofbauer hücresi	53	74	21	70	p>0.05
Psödoinklüzyon	13	18	-	-	p<0.05
Kalsifikasyon	12	16.9	-	-	p<0.05
Endovasküler trofoblast	33	46.4	22	73	p<0.05
Yangı	35	49	-	-	p<0.01
Enfarktüs	8	11	-	-	p>0.05
Pervillöz fibrin	67	94	-	-	p<0.01
İntervillöz trobüs	2	2.8	-	-	p>0.05
Subkoryonik hematoma	2	2.8	-	-	p>0.05

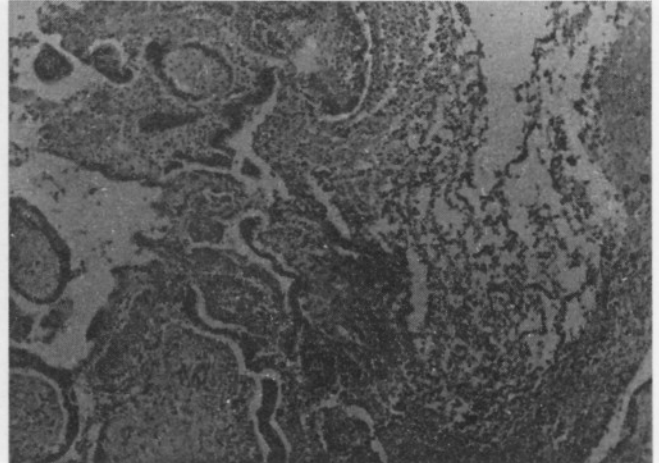
(Resim 1). Hidropik villus hakimiyeti olan 2(%2.8) olguda trofoblast tabakası yassılaştırmış idi ve damar içermiyordu. Fibrotik villus hakimiyeti olan olgu sayısı araştırma grubunda 35(%49) idi. Araştırma grubunda hem hidropik hem fibrotik villus içeren 31(%43.7) olgu saptandı. Gerek hidropik gerek fibrotik villuslarda damarlar kollabe idi. Kontrol grubunda saptanan tek tük hidropik ve fibrotik villus varlığı patolojik olarak değerlendirilmedi. Koryon villus stromasında yer alan damarlar araştırma grubunda 70(%98), kontrol grubunda 30(%100) olguda izlendi (p<0.05). Morfometrik olarak damar sayısı araştırma grubunda ortalama 1.1 ± 0.1 kontrol grubunda 1.7 ± 0.12 idi (p<0.01). Nükleuslu eritrosit ise araştırma grubunda 27(%38), kontrol grubunda 18(%60) olguda saptandı (p<0.05). Morfometrik olarak ise nükleuslu eritrosit sayısı araştırma grubunda ortalama 0.3 ± 0.14 kontrol grubunda 1.5 ± 0.16 idi (p>0.01). Hofbauer hücresi araştırma grubunda 53 (%74) olguda izlenirken kontrol

grubunda 21 (%70) olguda vardı (p<0.05). Morfometrik ölçümlerde ise Hofbauer hücre sayısı araştırma grubunda ortalama 0.75 ± 0.15 kontrol grubunda ise 0.44 ± 0.15 olarak saptandı (p>0.05). Psödoinklüzyon ve kalsifikasyon araştırma grubunda sırasıyla 13 ve 12 olguda saptanırken kontrol grubunda izlenmedi. Endovasküler trofoblast ise araştırma grubunda 33 (%46), kontrol grubunda 22(%73) olguda tesbit edildi (p<0.05). Trofoblastlar bazı olgularda damar lümeninde bazılarında damar duvarında lokalize idi (Resim 2).

Olgular yangı yönünden değerlendirildiğinde kontrol olgularının hiçbirinde yangı izlenmezken araştırma grubunda 35(%49) olguda yangı izlendi. Bunlardan 20'si (%28) sadece desidüit şeklinde iken 9'unda (%12) desidüite ek olarak intervillözit, koryoamniyonitis ve villitis saptandı (Resim 3). Diğer 6(%8.4) desidüit olgusu ise dolaşım bozuklukları ile birlikte idi. Yapılan gram boyama ile desidüit, koryoamniyonitis ve



Resim 2. Fibrinoid materyel birikimi ve endovasküler trofoblastların izlendiği damar duvarı (HE, x90).



Resim 3. Intervillöz aralıkta ve koryon villuslarında yangı (HE, x90).

TABLO 3: MORFOMETRİK DEĞERLERİN ORTALAMALARININ ARAŞTIRMA VE KONTROL GRUBUNDAKİ DAĞILIMI

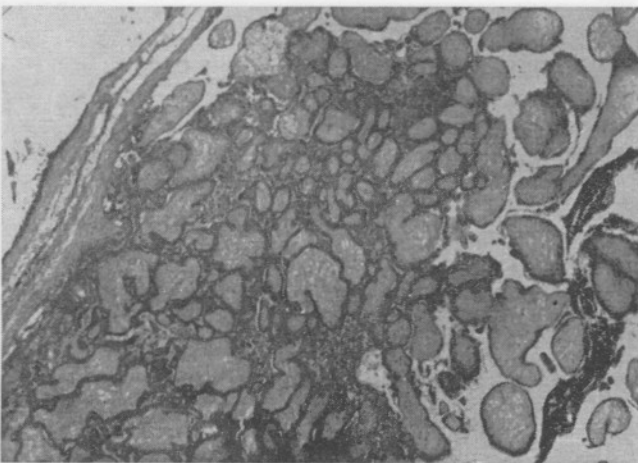
	Araştırma (Ort.±SD)	Kontrol (Ort. ±SD)	İstatistik
Koryon villus uzunluğu	182.1±5.40	165.3±3.42	KWH=2.402p>0.05
Sinsityal düğüm	0.19±0.02	0.02±0.001	KWH=26.017p<0.01
Damar sayısı	1.1±0.106	1.7±0.127	F=12.137p<0.01
Nükleuslu eritrosit	0.3±0.14	1.5±0.16	KWH=8.079p>0.01
Hofbauer hücresi	0.75±0.15	0.44±0.15	KWH=1.121p>0.05

villitis olan 2 olguda, desidüit ve intervillözit olan 2 olgu ve sadece desidüit olan 1 olguda yani toplam 5 olguda gram (+) bakteri saptandı.

Dolaşım bozukluklarından enfarktüs araştırma grubunda biri diffüz 7'si fokal olmak üzere toplam 8(%11) olguda izlendi (Resim 4). Kontrol olgularının hiçbirinde enfarktüs izlenmedi. Perivillöz fibrin birikimi kontrol grubunda görülmezken araştırma grubunda 23(%32) olguda hafif, 33(%46) olguda orta, 11(%15) olguda ağır olmak üzere toplam 67 olguda görüldü. Araştırma grubunda intervillöz trombüs ve subkoryonik hematoma 2'ser (%2.8) olguda izlenirken trombüs birlikteliği söz konusu idi.

TARTIŞMA

Embriyo veya fetus ve plasenta ile ilgili bilgiler 1902 yılından günümüze dek ilerlemeler göstermiştir. Erken gebelik patolojisi konusunda ve klinikteki gelişmeler özellikle genetik danışmanlık servisleri ve prenatal tanı tekniklerin gelişimi ile birlikte bireylerde de daha bilinçli hale gelmeleri erken gebelik komplikasyonlarına olan ilgiyi de artırmıştır. Klinisyen spontan abortusun nedenini ebeveynlere açıklama durumunda kalmaktadır. Bu konuda yeterli bilgi ve tavsiye ancak morfolojik yorumla birlikte olduğunda anlam kazanmaktadır (1,3,9,13). Birinci trimestir spontan abortuslarının histopatolojik değerlendirilmesinin önemi tam belirginlik kazanmış olmamakla birlikte kişiyi etiyolojiye yönlendirmedeki katkıları küçümsememelidir (5,7-9).



Resim 4. Bir kenarda hidropik villuslar ve kuagülasyon nekrozu gösteren koryon villusları (HE,x35).

Spontan abortuslarda anne yaşının önemli olduğu belirtilmektedir. Genellikle 14-41 yaşlar arasında olmakla birlikte, daha sık 28-29 yaşlara görülmektedir (20-23). Çalışmada en genç anne yaşı 19, en yaşlı anne yaşı 43 olup yaş 28.9 idi. Kontrol grubunda anne yaşı 22-44 olup yaş ortalaması 31.8 idi. Kontrol grubunda yaş ortalamasının spontan abortuslardan biraz daha yüksek olması istemli sonlandırılan gebeliklerin ileri yaşlarda daha fazla olduğunu düşündürmekte idi.

Klinik olarak teyid edilen gebeliklerde %15 oranında tespit edilen birinci trimestir spontan abortus olguları genellikle 7-14 hafta arasında görülmektedir. Bu çalışmada olgular 5-14 hafta arasını kapsamaktadır. Klinikte tüm spontan abortus kapsamındaki olgular birbirine dönüşebilmektedir. Örneğin "abortus iminens" veya "missed abortus" şeklinde iken "inkomplet abortus" şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (4,10). Çalışmada olguların % 48'ine "missed abortus" % 59.2'sine "inkomplet abortus" oluşturmaktadır.

Plasental morfolojiyi temel alan Rushton sınıflamasında basit anlamda abortuslar 3 grupta incelemektedir (1, 3,13). Bu sınıflama spontan abortusun kesin etyolojisini ortaya koymada yetersiz kalsada bazı olası faktörleri düşündürebilmektedir. Grup I'de spontan abortus nedeni olarak kromozomal anomaliler, Grup III'de maternal faktörler sorumlu tutulurken Grup II'de herhangi bir faktör sorumlu tutulamamaktadır (1,3,13). Çalışmada grup I ve II'de eşit sayıda olgu yer aldı. Karyotip analizi yapılamadığından Grup I'e giren olguların kromozal anomalileri ile ilgisi saptanamadı.

Koryon villusunun her komponenti gestasyon süresi ile ilgili olarak değişiklik göstermektedir (9,15,16). Bu değişikliği histopatolojik olarak değerlendirmek subjektif olmakta, objektif verilerin elde edilebildiği morfolojik ölçümler plasental fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (15-17). Normal gebeliklerde koryon villus uzunluğunda artış lineer olarak gerçekleşmekte böylece fetusun beslenmesi için villöz alan artmaktadır (17,24). Spontan abortus ile ilgili bir çalışmada, karyotipi normal ve anormal gebeliklerde koryon villus uzunluğunda farklılık saptanmamıştır (17). Çalışmada morfolojik ölçüm sonucu araştırma ve kontrol grubu arasında koryon villus uzunluğu bakımından farklılık saptanmadı. Bu nedenle spontan abortuslarda bu parametrenin değişikliğe uğramadığı düşünüldü.

Koryon villusunun önemli komponentlerinden sinsityotrofoblast tüm villusların dış yüzeyini çevreleyen tabakadır(23,25,26). Çalışmada araştırma grubunda enfarktüs ve perivillöz fibrinoid madde birikiminin ağır olduğu olgular dışında, kontrol grubunun tamamında sinsityotrofoblastlar belirgin idi. Sinsityotrofoblastlar ise mitotik olarak aktif hücreler olup bu özelliklerini son trimestire kadar sayıca azalmakla birlikte sürdürebildikleri bildirilmektedir (1,23,27). Yapılan bir çalışmada spontan abortuslarda trofoblastlarda değişiklik olmadığı bu nedenle abortusun meydana gelmesinde katkılarının olmadığı belirtilmektedir (8). Çalışmada sinsityotrofoblastlar hem araştırma hemde kontrol grubunda belirgin idi.

Sinsityal düğüm koryon villuslarının yüzeyinde izlenen sinsityotrofoblastların birleşmesiyle oluşan nükleus gruplarıdır (23,25,26). Bunlar normal gebeliklerde terme doğru artan miktarlarda görülebileceği gibi, uzamış gebeliklerde, fetal hipoksi durumlarında ve fetusun uterus içinde ölümü sonrası retansiyona bağlı postmortem değişiklik olarak da görülebileceği bildirilmektedir (5,23,28). Çalışmada gerek histopatolojik gerek morfometrik ölçümlerde sinsityal düğüm ortalama sayısı araştırma grubunda kontrol grubuna göre daha fazla idi. Araştırma grubunda 5 olguda enfarktüsün varlığı, bu olgularda sinsityal düğüm artışının fötal hipoksiye bağlı olduğunu düşündürmekle birlikte, plasenta retansiyonuna bağlı olarak da gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Sitotrofoblastik proliferasyon maternal uteroplasental kan akımını azaltan sistemik hastalıklar yanı sıra gestasyonel trofoblastik hastalıklarda da izlenebilen bir değişiklik olup, uteroplasental iskeminin göstermesi olarak kabul edilmektedir (23,25,28). Çalışmada araştırma grubunda 15(%21) olguda sitotrofoblast proliferasyon izlenirken kontrol grubunda izlenmedi. Uteroplasental iskemiye bağlı gelişebilmesi nedeniyle kontrolde izlenmemesi bu düşüncüyü destekler nitelikte idi. Sitotrofoblast proliferasyonu belirgin 3 olgu parsiyel mol hidatiform tanısı almıştı.

Klinik olarak spontan abortus materyallerinin incelenmesinin en önemli amacı komplet ve parsiyel mol hidatiformun saptanmasıdır(13). Parsiyel mol hidatiformun ise en önemli özelliği kromozom anomalilerinde triploidi ile birlikteliğidir (12,13,21). Triloidili plasentaların en büyük özelliği ise koryon villus çapını en çok artıran kromozom anomalisi olmasıdır (29,30). Yapılan bir araştırma sonucunda normal ve anormal plasentaların koryon villus çaplarında farklılık saptanmaz iken, triploidili plasentalarda villus çaplarında belirgin artış saptanmıştır(17). Çalışmada 3 olguda kist oluşumu belirgin hidropik villus, sitotrofoblast proliferasyonu ve fibrotik villus varlığı nedeniyle bu olguların parsiyel mal hidatiform olabileceği düşünüldü. Her 3'ünde koryon villus uzunluğu morfometrik ölçüm sonucu tüm olgular arasında en yüksek değerlerde idi ancak bu olgulara çalışmanın retrospektif olması nedeniyle karyotip analizi yapılamadı. Spontan abortuslarda hidropik villus sık görülen bir değişiklikler ve fetal hipoksiye yol açabilecek etkisinin damarlarda kollapsa neden olabilmesine bağlanmaktadır (23,31). Fibrotik villuslar ise azalmış fetal perfüzyona veya postmortem retansiyona bağlı olarak gelişebilmektedir ve bu villuslarda da damarların kollabe olmasına bağlı relatif hipovasküler görünüm oluşabilmektedir(23,25,31). Çalışmada 31 olguda hidropik ve fibrotik villus birlikte idi. Bu villuslarda damarlar kollabe idi ve net seçilemiyordu. Kontrol grubunda ise tek tük hidropik ve fibrotik villus varlığı patolojik olarak kabul edilmedi.

Villöz stromada yer alan damarlar özellikle 6 ve 15'inci gebelik haftaları arasında sayı ve hacimce artmaktadır ki bu gelişim gebeliğin artan kan akımına verilen cevap olarak değerlendirilmektedir(16,23-25). Meegdes'in yaptığı bir çalışmada spontan abortuslarda istemli abortuslara kıyasla daha az damar varlığının saptandığı bildirilmektedir(32). Çalışmada morfometrik olarak araştırma grubunda ortalama damar sayısı kontrole oranla daha düşük idi. Araştırma grubunda hidropik ve fibrotik villuslarda damar sayısının azalması nedeniyle araştırma grubunda ortalama damar sayısının az saptanması anlamlı idi.

Embryonik gelişimin bir başka bulgusu damarlardaki nükleuslu eritrositlerdir. Nükleuslu eritrositlerin hem varlığı hem miktarı spontan abortusun zamanını tanımlamak açısından önem-

lidir. Birinci trimestırda özellikle 5-7 haftalarda belirgin iken, birinci trimestır sonunda kaybolmaları beklenmektedir(4,6,7,11). Çalışmada araştırma grubunda nükleuslu eritrosit sayısı kontrole oranla daha düşük idi. Damar sayısındaki azlığa paralel olarak araştırma grubunda nükleuslu eritrositlerin az görüldüğü düşünüldü. Spontan abortuslarda damar ve nükleuslu eritrositlerin bir diğer önemi ise embryonun varlığı göstermesidir. Klinikte embryonun olmadığı, intakt gebelik sak ile karakterli olgular "blighted ovum" olarak adlandırılır. Morfolojik olarak ise hidropik villus varlığı, damar ve nükleuslu eritrosit yokluğu bu olgular için karakteristiktir(1,13). Yapılan bir çalışmada erken abortusların çoğunluğunun "blighted ovum" şeklinde olduğu savunulmaktadır(8). Çalışmada iki olguda "blighted ovum" ön tanısı vardı, ancak her ikisinde de embryonun varlığını gösteren damar ve nükleuslu eritrosit tesbit edildiğinden klinik ön tanı teyid edilmedi. Bir başka iki olgu ise hidropik villus varlığı yanı sıra damar ve nükleuslu eritrosit içermemesi nedeniyle klinik ön tanısı olmadığı halde "blighted ovum" tanısı aldı.

Hofbauer hücreleri plasentada fetal doku makrofajı olarak kabul edilir. Villöz stromanın sıvı dengesinden sorumludur, birinci trimestırda ve özellikle hidropik villuslarda belirgin-dir(23,25,33). Çalışmada araştırma grubu ve kontrol arasında Hofbauer hücre sayısı açısından fark yoktu. Bu nedenle bu hücrelerin spontan abortuslarda etkilenmediği düşünüldü.

Psödoinklüzyon varlığı ile plasental fonksiyonlar arasında ilgi henüz tam olarak belirlenmiş değildir. Kromozom anomalilerinde görüldükleri gibi normal gebeliklerde de görülebilir(34,35). Çalışmada 13 olguda psödoinklüzyon saptandı. Karyotip analizi yapılamadığından kromozom anomalisi ile ilgisi belirlenemedi. Kontrol olgularında psödoinklüzyon tesbit edilmedi.

Plasentanin fonksiyonunu bozmayan bir lezyonu olan kalsifikasyonun daha çok ikinci trimestırda görüldüğü ve fetusun gelişimi veya fetomaternal dolaşımı etkilemediği bildirilmektedir(27). Çalışmada 13 olguda kalsifikasyon saptandı. Kontrol grubunda izlenmedi.

Spontan abortuslarda desiduada damarsal komponent değişikliğe uğrayabilmektedir. Normal gebeliklerde intradesidual kısımda spiral arterler ve desiduya "endovasküler trofoblastların" göçü sonucu damar duvarları esnekleşerek kanın plasentaya akışının arttığı ileri sürülmektedir(28,36,37). Bu çalışmalar bu göçün yetersizliğinin spontan abortusa neden olabileceğini ortaya koymuştur (28,34,38). Çalışmada endovasküler trofoblastlar kontrol grubunda daha fazla idi. Bu sonuç endovasküler trofoblastların plasantasyon yetersizliği nedeniyle spontan abortusa neden olabilecek önemli bir parametre olduğunu destekler nitelikte idi.

Spontan abortuslarda etyolojik faktör olarak sorumlu tutulan bakteriyel ve viral enfeksiyonların birinci trimestır spontan abortuslarındaki etkisi henüz tam açık değildir(8,13,23). Bu dönemde enfeksiyonun rolünün %3'lük bir paya sahip olduğu ileri sürülmektedir(39). Ayrıca intrauterin ölüm sonrası retansiyona bağlı yangısal reaksiyonun gelişebileceği belirtilmektedir(23,40). Spontan abortuslarla ilgili yapılan bir çalışmada, yangısal reaksiyonun, inkomplek abortuslarda oldukça sık görülebildiği ancak bu olguların serolojik ve bakteriyolojik olarak incelenmesi sonucu enfeksiyon varlığının ortaya konulabileceği vurgulanmaktadır(8). Çalışmada 35 olguda yangı saptanırken bunlardan ancak 5'inde gram pozitif bakteri tesbit edildi. Bu olgularda abortusa enfeksiyonun yol açmış olabileceği düşünülmekle birlikte çalışmanın retrospektif olması nedeniyle mikroorganizmanın izolasyonu mümkün olmadı.

Maternal faktörler aracılığı ile gelişen ve plasentayı etkileyen dolaşım bozukluklarında fetal hipoksi ile spontan abortus neden olabilmektedir(1,13,28). Plasental enfarktüsde villöz parankimin %10'undan fazlası etkilendiğinde fetal hipoksinin arttığı ileri sürülmektedir(1). Maternal faktörlere bağlı nedenlerle gelişebilmesi ve sonraki gebeliklerde tekrar etme riski dolayısıyla enfarktüs önem taşımaktadır(1,13). Çalışmada 8 olguda enfarktüs saptandı. Ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle maternal faktörler tespit edilemedi.

Perivillöz fibrinoid madde depolanması ise fetal distres ile ilişkisi belirlenemeyen bir dolaşım bozukluğudur. Çok fazla miktarda olması intervillöz aralığı daraltması açısından önemlidir. Ayrıca etkilenen villuslarda fibrozis ve damar sayısında azalmaya neden olabilmektedir(1,25,39). Çalışmada araştırma grubunda 67 olguda perivillöz fibrinoid madde birikimi saptanırken kontrol grubunda izlenmedi. Birikimin ağır olduğu villuslar fibrotik olup damarlar sayıca azalmıştı.

Intervillöz trombüs, gelişim sebebi belli olmayan bir dolaşım bozukluğudur. Fetomaternal kanama nedeniyle veya intervillöz alana gelen kan akımında bozukluğuna bağlı gelişebilmektedir(11,25). Çalışmada 2 olguda intervillöz trombüs saptandı. Bunlardan biri enfarktüs ile birlikte idi. Subkoryonik hematoma ise embriyonik ve fetal ölüm sonrası görülebilmekle birlikte her zaman fetal ölümler nedeni olarak sorumlu tutulmamaktadır(1,41). Çalışmada 2 olguda subkoryonik hematoma tespit edildi. Her ikisi de enfarktüs ile birlikte idi.

Spontan abortuslarla ilgili sadece histopatolojik bulgulara dayanarak yapılan çalışmaların azlığı ve çalışmanın retrospektif verilere dayanması olgularımızda etyolojiye yönelik yorum yapılmasını güçleştirdi. Histopatolojik bulguların sonucunda sinsit- yal düşüm artışının hipoksiyi ve postmortem retansiyonu gösterebilmesi, sitotrofoblast proliferasyonunun uteroplasental iskemiyi veya hidropik villus ile birlikte olduğunda gestasyonel trofoblastik hastalığı düşündürülebilmesi, damarların gelişimi ve nükleuslu eritrosit varlığı ile embriyo veya fetusun varlığı saptanabilmesi, endovasküler trofoblastların spontan abortuslarda dolaşım yetliliğini göstermede yardımcı olabilmesi, yangi ve enfarktüsün maternal sistemik hastalıkları gösterebilmesi nedeniyle spontan abortuslarda bu parametrelerin önemli oldukları kanısına varıldı. Morfometrinin verileri standardize etme objektifliği sağlaması açısından yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak spontan abortus materyallerinde gestasyonel trofoblastik hastalık ve ektopik gebelik ekarte edilebilmekte. Ayrıca etyolojiyi aydınlatmada, maternal ve fetal faktörler kısmen tanımlanabilmektedir. Ancak histopatolojik incelemenin katkısının kültür ve karyotip analizi ile desteklendiğinde daha anlamlı olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Rushton DI. Pathology of Abortion In: Fox H ed. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. 3 rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:959-971.
- Fox H. Histological classification of tissue from spontaneous abortions: a valueless exercise? Histopathology 1993;22:599-600.
- Rushton DI. Simplified classification of spontaneous abortions. J Med Genet, 1978;1
- Cunningham, McDonald, Glant eds: Williams Obstetrics 18 th ed. USA: Prentice-Hall International Inc, 1986:1-50.
- Kaplan C. Placental pathology for the nineties. Pathol Ann 1993;28(1):15-72.
- Salafia C, Maeier D, Vogel C, Pezzullo J, Burns J, Silberman L. Placental and desidual histology in spontaneous abortion: Detailed description and correlations with chromosome number. Obstet Gynecol 1993;82:295-303.
- Fujikoro T, Ezaki K, Nishimura H. Chorionic villi and syncytial sprouts in spontaneous and induced abortions. Am J Obstet Gynecol 1971;110:547-555.
- Stranz V und Schrodt U. Stelenwert. Der routinemahistologischen untersuchung beim spontanabort. Zbl Gynakol 105 1983;1542-1545.
- Novak R, Malone J, Robinson H. The role of the pathologist in the evaluation of first trimester abortions. Pathol Ann 1990;25:297-311.
- Drfee R. Obstetric complications of pregnancy. In Pernal M, Benson R. eds. Current obstetric and Gynecology Diagnosis and Treatment. 6th ed. US: Prentice Hall International, 1987:255-276.
- Macherson T, Szulman A. The placenta and Products of Conception. In: Silverberg S, eds. Principles and Practice of Surgical Pathology. 2nd ed. New York. Churchill Livingstone, 1990;1825-1857.
- Kalousek, Naeave C. Embryonic and Fetal Wastage. In: Stocker, JT, Dehner LP, eds. Pediatric Pathology. Philadelphia: Lippincott Company, 1992:15-39.
- Rushton DI. Examination of products of conception from previable human pregnancies. J Clin Pathol 1981;34:819-835.
- Bacon BJ. et al. Regional anatomy of the term human placenta. 1986;7(3):233-241.
- Akherne V. Morphometry. In Gruenwald P. eds. The placenta USA: Univ. Park Press, 1975;80-90.
- Jauniaux E, Burton G, Moscoso G, Hustin J. Development of the early human placenta: A morphometric study. Placenta 1991;12:269-276.
- Lijnshoten V, arends JW, Thunnissen FB JM, Geadts JPM. Morphometric approach to the relation of karyotype, gestational age and histological features in early spontaneous abortions. Placenta 1994;15:189-190.
- Gundersen HJ, Boysen M, Reith A. Comparison of semiautomatic digitizer tablet and simple point counting performance in morphometry. Virch Arch B Cell Pathol 1981;37:317-325.
- Gundersen HJ, Osterby R. Optimizing sampling efficiency of stereological studies in biology, or. Do more or less well? J Micros 1981;121(1):65-73.
- Jong H, Bruinse H. Eekes TKAB, Mantigh A, Termijtelen A, Koymen C. D. Early recurrent miscarriage histology of conception products. Br J Obstet Gynecol 1990;97:533-535.
- Rehder H, Coenat W, Eggers R, Klink F, Schuwingen E. Is there a correlation between morphological and cytogenetic findings in placental tissue from early missed abortions? Hum genet 1989;82:377-385.
- Minguillon C, Eieben R, Porsch S, Vogel M, and Hansman I. The predictive value of chorionic villus histology for identifying chromosomally normal and abnormal spontaneous abortion. Hum genet 1989;2:373-376.
- Fox H. ed. Pathology of placenta. London: WB Saunders, 1978:1-323.
- Jackson MR, Mayhew TM, Boyd PA. Quantitative description of the and maturation of villi from 10 weeks of gestation to term. Placenta 1992;13:357-370.
- Ustay K, Erden C, Çiçek N eds. Normal ve patolojik placenta Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları 1981:9-40.
- Benirschke K, Kaufmann P eds. Pathology of the human placenta. New York: Springer Verlag, 1990:13-79.
- Ramsey EM. Development and Anatomy of Placenta. In: Fox H, eds Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology 3 rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:959-971.
- Fox H. Pathology of the Placenta, In: Chard T ed. The Human Placenta. Philadelphia, London; Toronto: WB Saunders, 1986:501-517.
- Lijnshoten V, Arends JW, Fuente AA, Schouten HJ, Geraedts JPM. Intra and inter-observer variation in the interpretation of histological features suggesting chromosomal abnormality in early abortion specimens. Histopathology 1993;22:25-29.
- Genest D, Roberts D, Boyd T, Bieber F. Fetoplacental histology as a predictor of karyotype: A controlled study of of spontaneous first trimester abortions. Hum Pathol 1995;26:201-209.
- Eckman T, Carw L. Placental lesions in spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 1962;222-228.
- Meegdes B, Ingenhous R, Pestors L, Exalto N. Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. Fertil and Steril 1988;49:216-220.
- Schwarz SS, Ruchelli E, brown D. Villous Oedema of the placenta. A clinicopathological study. Placenta 1989:297-307.
- Lage JM. The placenta. In: Gompel C, Silverberg S, eds. Pathology in gynecology and obstetrics. Philadelphia. Lippincott Company, 1994:448-509.
- Fox H. eds Haines and Taylor. Obstetrical and Gynaecological pathology: general pathology of placenta. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:972-996.
- Robertson WB. Pathology of pregnant uterus In. Fox H, eds. Haines and Taylor. Obstetrical and Gynecological pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:1149-1174.
- WellisM, Bulmer JN. The human placental bed: Histology immunohistochemistry and pathology. Histopathology, 1988(13):483-498.
- Khog TY, Liedell HS, Robertson WB. Defective naemochorial placentation as a cause of miscarriage: a preliminary, study. Br J Obstet Gynecol 1987;94:694-655.
- Hustin J, Jauniaux EK, Schaaps Histological Study of the materna embryonic interface in spontaneous abortion. Placenta 1990;11:477-486.
- Driscoll SG. Placental manifestations of malformation and infection in: Gruenwald P eds. The Placenta. USA: University park Press, 1975:252-258.
- Heifetz S. The Placenta In Stocker JT, Dehner LP, eds. Pediatr Pathol. Philadelphia: Lippincott Company, 1992:387-423.