

Ovulasyon Fazında Endometriumun Ultrastrüktürü*

Dr. Türkân Küçükali**

Endometriumun ultrastrüktürü materyelin bolluğu nedeniyle birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. (Borrel³ 1959, Nilsson^{17,18} 1962, Clyman⁵ 1963, Terzakı¹⁹ 1965) Çalışmalar çoğunlukla endometrial bez epiteli üzerine yoğunlaşmıştır.

Endometrial bez epitelinde, proliferasyon ve sekresyon fazındaki elektronmikroskopik bulgular ışık mikroskobunda görülenler gibidir. Esas farklılık ovulasyon fazında görülür.^{1,2,6} Bu fazda elektronmikroskopik incelemede 3 tipik bulgu izlenir.

- 1- Bütün hücrelerde bol miktarda glikojen birikimi
- 2- Dev mitokondrialar
- 3- Nucleolar channel system (NCS) (=çekirdekcik kanalcık sistemi)

NCS'yi ilk defa 1963 de Clyman⁵ saptamış ve buna nucleolar basket-like body ismini vermiştir. Daha sonra Terzakı,¹⁹ Armstrong¹ ve arkadaşları Nucleolar channel system adını vermişlerdir.

Konunun güncelliği ve ilginçliği nedeni ile biz de yeni bir incelemenin yararlı olacağı kanısına vardık.

Gereç ve Yöntem

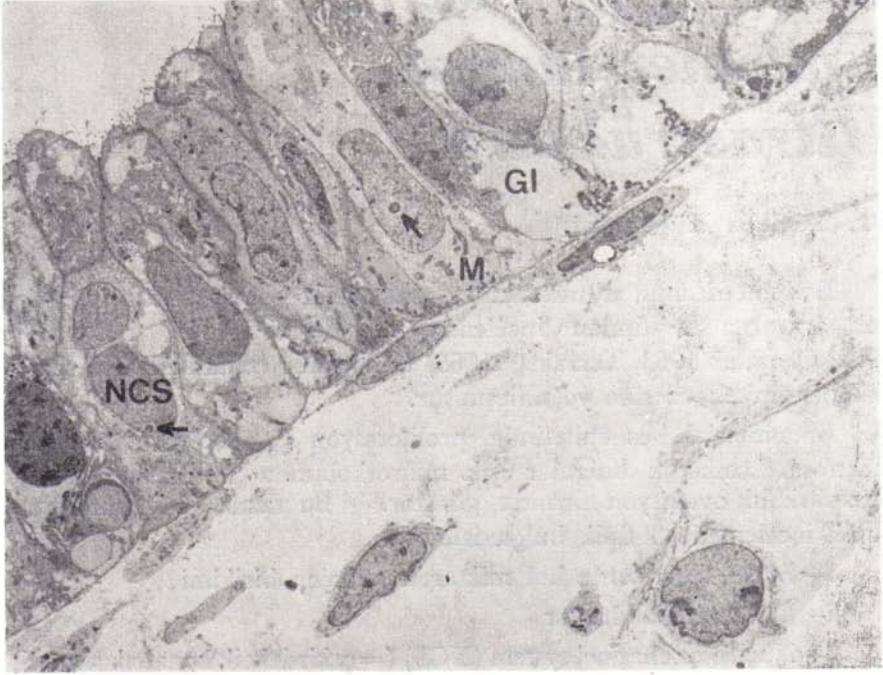
9 sağlıklı kadından normal menstrual sikluslarının 13.-21. günleri arasında küretajla alınan endometrial doku incelenmiştir. Dokular % 2 gluteraldehit ve % 1 Osmium tetroksitte tesbit edildikten sonra alkolde dehidrate edilmiştir. Araldite gömülerek bloklanmış ve kesitler LKB III ultramikrotomu ile hazırlanmıştır. Uranil asetat ve kurşun sitratla kontrastlanmış ve Philips 301 elektronmikroskobu ile incelenmiştir.

* Bu çalışma Glasgow Üniversitesi Patoloji Departmanında yapılmıştır.

** H. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

Bulgular

Ovulasyon fazında bez epitel hücreleri yüksek silindirik olup çekerde apikal tarafta izlenmiştir. Bez epitel hücrelerinde 3 önemli bulgu saptanmıştır (Şekil 1,2).



Şekil 1

Ovulasyon döneminde endometrial bezdeki değişiklikler: Subnükleer glikojen birikimi (GL), NCS ve dev mitokondri (M). X 2.205

I- Bütün hücrelerde bol glikojen birikimi görülmüştür. Erken devrede glikojen subnükleer yerleşim göstermiştir (Şekil 1,2). Bu ışık mikroskopunda görülen subnükleer vakuolizasyonun karşılığıdır. Glikojen granülleri 20-40 nm. çapında granüller şeklinde saptanmıştır. Devre ilerledikçe glikojenin hücrenin apikal kısmına göç ettiği izlenmiştir.

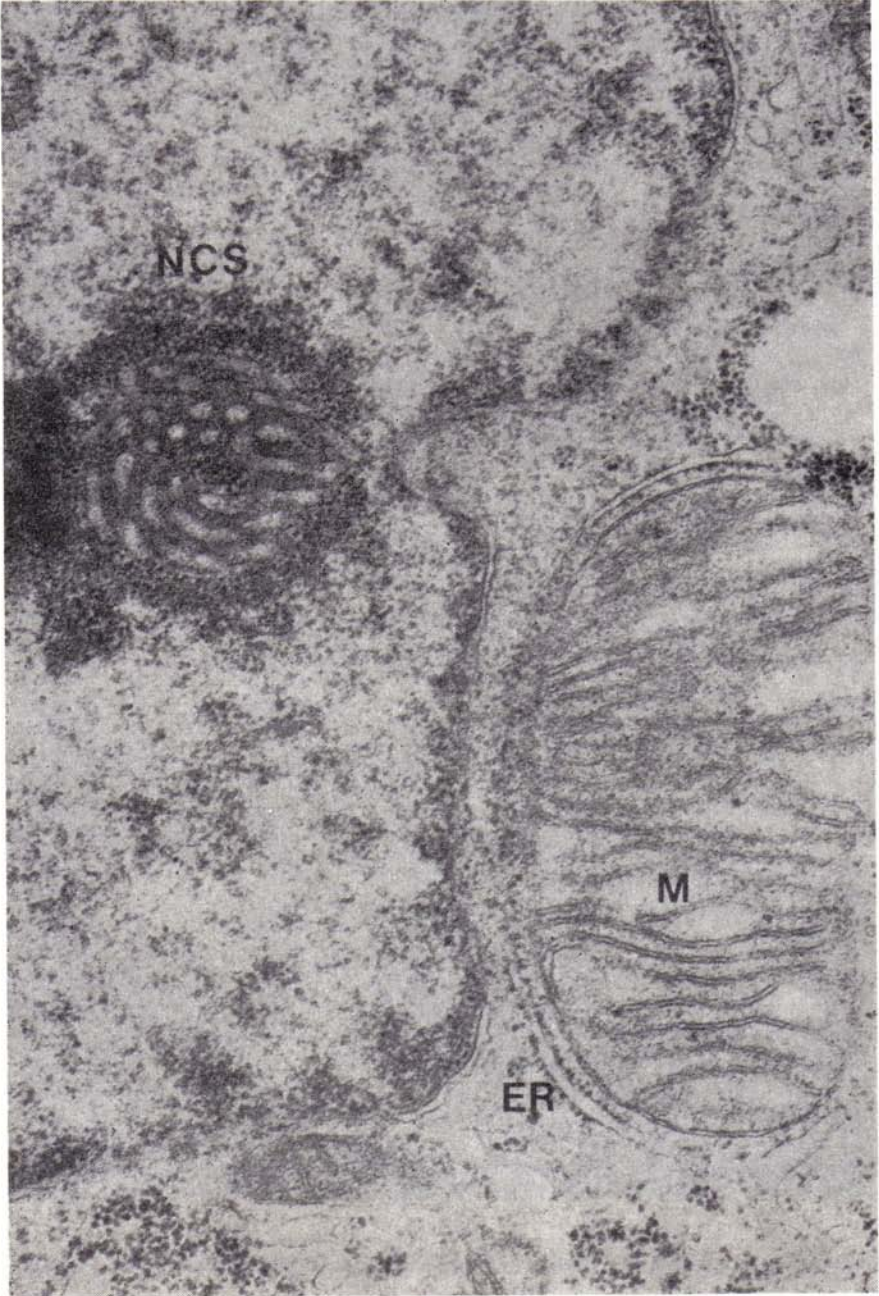
II- Dev mitokondriumların görülmesidir. Bunların 3x4 µm boyutunda, hücrenin basal kısmında ve normal boyuttaki mitokondriumlarla beraber yer aldığı dikkati çekmiştir. Her hücrede 1-4 dev mitokondri saptanmıştır. Bu mitokondriumlarda gerek hacimce gerekse krista sayısında artma görülmüştür. Kristaların parmak veya plakalar şeklinde dizilmeler gösterdiği izlenmiştir. Dev mitokondriumların endoplazmik retikulumun tek sisternası ile çevrildiği ve endoplazmik retikulumun mitokondrial yüzünde ribosomal granüllerin yer aldığı da görülmüştür. Endoplazmik



Şekil 2

Endometrium bez epitelinde glikojen (GL), NCS ve dev mitokondriler (M). X 13.000

retikulumun dış yüzünde granül görülmemiştir. Yani semi-granüler endoplazmik retikulumun dev mitokondrileri sardığı dikkati çekmiştir (Şekil 2,3).



Şekil 3

Şekil 2'nin daha büyük büyütmesi. Dev mitokondrinin (M) parmak şeklinde kristallerinde artma ve çevresinde tek semigranülerendoplazmik retikulum (ER). X 40.500



Şekil 4

Çekirdek zarının invaginasyonu (ÇZ) ve NCS ile ilişkisi. X 63.000

III- Önemli üçüncü bulgu endometrial bez epitel hücrelerinde Nucleolar channel system (çekirdekcik kanalcık sistemi) (NCS)'in görülmesidir. 1 µm çapında, çekirdek zarının iç ve dış tabakalarının invaginasyonlarının tepesinde, tubulusların yapmış olduğu, heliks şeklinde sarırlımlı küre veya sepet tarzında oluşumlar izlenmiştir. Tubuluslar daha az elektron yoğun olan bir odak çevresinde heliks şeklinde sarırlımlar yapmaktadır (Şekil 3,4). Değişik düzeylerden yapılan kesitlerden dolayı farklı resimler elde edilmiştir (Şekil 3,4). Bir vakada bir çekirdekte 2 NCS izlenmiştir. NCS ile çekirdekcik arasında bir ilişki görülmemiştir. Çekirdek içinde her iki yapı da saptanmıştır. Çekirdekcik belirgin olarak görülmüştür (Şekil 2).

Çekirdekte kromatinde diffüz dağılım izlenmiştir. Bunların dışında hücrelerde polizomlarda azalma, Golgide yuvarlak veya globüler dilatasyon görülmüştür.

Tartışma

Ovulasyon safhası menstrual siklusun en enteresan kısmıdır. Bu dönemde hücre içinde bir çok aktivite başlar. Glikojen birikimi, dev mitokondri ve NCS görülür.^{1,2} (Şekil 1,2).

İnsan endometrial bez hücrelerinde ovulasyon fazında dev mitokondriumların gelişimini Gompel⁹, Wynn ve Wooley²⁰ rapor etmişlerdir. İnsan endometriumu dışında çeşitli organlarda ve hayvan endometriumlarında da tarif edilmiştir.^{14,4,7} Normal organellerden çıktığı, bağımsız mitokondriumların fusyonu ile geliştiği kabul edilmektedir (Kimberg ve Loeb¹¹). Dev mitokondrilerin 2 önemli bulgusu dikkati çekmektedir. Bunların parmak şeklinde kristalarının bulunuşu ve semi-granüler endoplazmik retikulumla çevrili olmalarıdır (Şekil 3). Parmak şeklinde krista sadece bu duruma özgü değildir. Adrenal kortekste Long ve Jones¹⁴, Korpus Luteumda Cavazos⁴ ve plasentada da Dumpsay⁷ tarafından tarif edilmiştir. Bütün bu bölgelerde mitokondrinin steroid metabolizması ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Kadıoğlu ve Harrison¹⁰).

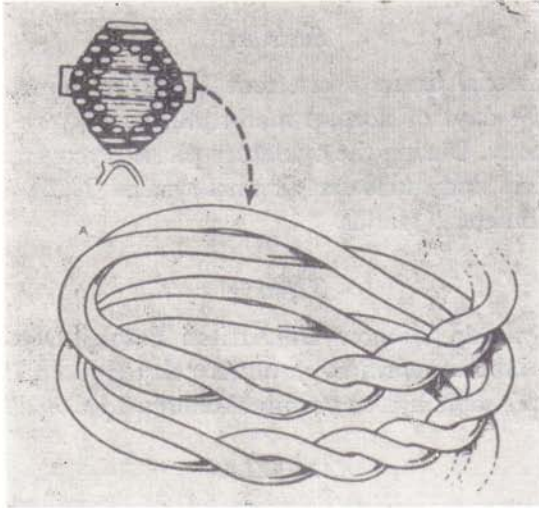
Endometrial bez hücreleri estrogen ve progesteron için hedef organdır. Bu yüzden bu dönemde bu alanda bulunması yine steroid metabolizması ile ilgisine bağlanabilir. Çevrelerinde tek semi-granüler endoplazmik retikulum tubulusünün bulunması da bunu destekler görünümüdür.

NCS dev mitokondrinin aksine insan endometriumuna spesifiktir. Hayvan endometriumlarında görülmemiştir (Clayman⁵, Terzakis¹⁹, More¹⁵ ve arkadaşları, Armstrong¹ ve arkadaşları). Sadece 17 β-acyl progesteronal steroidlerin oluşu ile ortaya çıkarlar (Kohorn, Rice ve

Gordon¹², Kohorn ve arkadaşları¹³). Bu esnada hücrenin enzimlere ihtiyacı vardır. More¹⁵ ve arkadaşlarına göre bu enzimlerin sentezi için mRNA ihtiyaç vardır. Çekirdekte kromatin diffüz dağılmıştır. Çekirdekçik de barizdir. Yine bu araştırmacılar mRNA'nın çekirdekten sitoplazmaya çabuk transferi için gerekli yolun NCS olduğunu kabul etmektedirler. Bundan dolayı dev mitokondri ve NCS, steroid hormon dengesi değişirken endometrial bez hücrelerinde birlikte görülürler.

Literatürde NCS'nin menstrual siklusun 13.-26. günleri arasında görüldüğü belirtilmektedir. En fazla 17.-20. günlerde izlendiği rapor edilmektedir. Çalışmamızda da en fazla 17.-20. günlerde saptanmıştır.

NCS, 1µm çapında çekirdek zarının iç ve dış tabakalarının invaginasyonlarının tepesinde bulunan, çekirdek iç tabakasından ayrılış şekli henüz açıklanmayan, en az 2 ve en fazla 8 tubulusun heliks şeklinde sarılımları ile oluşan sepet veya küre şeklinde oluşumlardır (Şekil 3,4). Clyman⁵ sepete benzettiği için "Nucleolar Basket Body" demiştir. Terzakis¹⁹ ise "Nucleolar Channel System" (NCS) ismini vermiştir. Tubulusların 60-100 nm çapta oldukları ve 20-35 nm çapta daha az elektron yoğun bir odak çevresinde sarılımlar yaptığını More¹⁶ ve arkadaşları göstermişlerdir (Şekil 5). Tubuluslar için 10-15 nm çapında elektron yoğun partiküller bulunduğunu bildirmişlerdir. Bazen bir çekirdekte birden fazla görülebildiği rapor edilmiştir.



Şekil 5

NCS (Nucleolar channel system)'in şematik resmi (More¹⁶ ve arkadaşlarına göre).

İlk görüldüğü zaman çekirdekcikle ilgili olduğu sanıldığından nucleolar channel System ismi verilmiştir. More ve arkadaşları ve diğer birçok araştırmacının çalışmalarında çekirdekcikle ilgili olmadığı saptanmış ve Nuclear channel system olarak isimlendirilmesi önerilmiştir. Çekirdek gibi küçük bir alanda NCS ve çekirdekcik gibi 2 oluşumun bulunması bu yanılmaya sebep olmuştur. Bizim çalışmamızda da çekirdekcikle NCS ilgisi bulunmamıştır.

Glikojen birikimi ovulasyon fazının üçüncü bulgusu olup subnükleer lokalizasyonda saptanmıştır (Şekil 1,2). Sekresyon fazında hücrenin apikal tarafına göç ettiği görülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda ovulasyon olmadan da glikojen birikiminin olabileceği gösterilmiştir. Işık mikroskopunda subnükleer vakuolizasyon görülmüş, fakat elektronmikroskopik çalışmalarda bu vakalarda NCS saptanmamıştır. Ancak NCS, dev mitokondrium ve glikojen birikiminin olması ovulasyonun olduğunu gösterir. Elektronmikroskop çalışmaları bu bakımdan önemlidir.

Özet

9 sağlıklı kadından normal menstrual sikluslarının 13.-21. günleri arasında küretajla alınan endometrial doku elektronmikroskopta incelenmiştir. Ovulasyon fazında endometrial bez hücrelerinde glikojen birikimi, dev mitokondrium ve nucleolar channel system (NCS) gözlenmiştir.

Summary

The endometrial tissues taken from 9 healthy women by curettage on their 13^d-21th days of normal menstrual cycle were examined by electronmicroscopy. During the ovulatory phase glycogen accumulation, giant mitochondria and nucleolar channel system (NCS) were observed in cells of endometrial glands.

Teşekkür

1974-1975 yılında Glasgow Üniversitesi Patoloji Departmanı Elektronmikroskobu laboratuvarında, yanında çalıştığım Dr.I.A.R. More'a, çalışmama olanak sağladığı ve yardımcı olduğu için teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Armstrong, E. M., More, I. A. R., Mc Seveney, D. and Chatfield, W. R.: Reappraisal of the ultrastructure of the human endometrial glandular cell J. Obst. Gyn. Brit. Commw., 80: 466-460, 1973.

2. Armstrong, E. M., More, I. A. R., Mc Seveney, D. and Cardy, M.: The giant mitokondrion-endoplasmic reticulum unit of the human endometrial glandular cell., *J. Anat.* **116**: 375-383, 1973.
3. Borrel, U., Nilsson, O. I. and Westman, A.: The cyclical changes occurring in the epithelium lining of the endometrial glands. *Acta Obst. et. Gynae. (Scandinav).* **38**: 364-469, 1959.
4. Cavazos, F.: Fine structural correlations and biochemical events in the corpus luteum. *Amer. J. Anat.*, **135**: 441-444, 1973.
5. Clyman, M. J.: A new structure observed in the nucleolus of the human endometrial epithelial cell. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **86**: 430-432, 1963.
6. Dallenbach-Hullweg, G.: "Histopathology of the Endometrium" Springer Verlag, Berlin, p. 23, 1975.
7. Dempsey, E. W.: The association of endoplasmic reticulum and mitokondria in placental cells. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*, **139**: 949-952, 1972.
8. Ferenczy, A. and Richart, R. M.: *Female Reproductive System: Dynamics of scan Transmission electron microscop.* John Wiley and sons, New York p. 114, 1974.
9. Gompel, C.: Structure fine des mitochondries de lacellule glandulaire endometriale humain an cours ducycle menstruel. *d. Microscopie*, **3**: 427-436, 1975.
10. Kadioğlu, D. and Harrison, R. G.: The functional relationship of mitokondria in the rat adrenal cortex. *J. Anat.* **110**: 283,296- 1971.
11. Kimberg, D. V. and Loeb, J. N.: The effects of cortisone administration on rat liver mitokondria. *J. Cell. Biol.*, **55**: 635-643, 1972.
12. Kohorn, E. I., Rice, S. I. and Gordon, M.: In vitro production of nucleolar channel system by progesterone in human endometrium. *Nature* **228**: 671-672, 1970.
13. Kohorn, E. I., Rice, S. I., Hemperly, S. and Gordon, M.: The relation of the structure of progestational steroids to nucleolar differenetitation in human endometrium *J. Clin. Endocrisn and Metab.* **34**: 257-265, 1972.
14. Long, J. A. and Jones, A. L.: The fine structure of the zona glomerulosa and the zona fasciculata of the adrenal cortex of the opossum. *Amer. J. Anat.* **120**: 463-468, 1966.
15. More, I. A. R., Armstrong, E. M., McSeveney, D. and Chatfield, W. R.: The morphogenesis and fate of the Nucleolar Channel system in the human endometrial glandular cell. *J. Ultrastructur. Res.* **47**: 74-85, 1974.
16. More, I. A. R., Armstrong, E. M. and Mc Seveney, D.: Observations on the three dimensional structure of the nucleolar channel system of the human endometrial glandular cell. *J. Anat.* **119**: 163-167, 1975.
17. Nilsson, O. J.: Ultrastructure of the glandular epithelium of the human uterus. I. Follicular phase. *d. Ultrastruct. Res.* **6**: 413-421, 1962.
18. Nilsson, O. J.: Ultrastructure of the glandular epithelium of the human uterus. II. Early and late luteal phase. *J. Ultrastruct. Res.* **6**: 422-431, 1962.
19. Terzakís, J. A.: The nucleolar channel system of human endometrium. *J. Cell. Biol.* **27**: 293-304, 1965.
20. Wynn, R. M. and Wooley, S.: Ultrastructural cyclic changes in the human endometrium. II. Normal postovulatory phase. *Fert. Steril.* **18**: 721-738, 1967.