

İnfertil hastalarda endoservikal müsinin histokimyasal olarak incelenmesi*

Dr. Selda Seçkin** Dr. Fadıl Kara*** Doç. Dr. Fehmi Aksoy** Dr. Zeynep Şenel****

ÖZET

Servikal mukusun fonksiyonunda müsin glikoproteinleri önemli rol oynar. Glikoproteinlerdeki nötral şeker/asidik şeker oranı siklusun farklı fazlarında değişiklik göstermektedir. 24 infertil hastanın 20-25. günler arasında alınmış endometrial biopsileri ile hormonal değerlendirme yapılmış, endoservikal küretaj materyalleri ise KOH/PA/Bh/Ab 2,5/PAS boyası ile nötral şeker/asidik şeker oranı bakımından incelenmiştir. 16 hastanın klinik, endometrial hormonal değerlendirme ve endoservikal müsin boyanması uyumlu iken, 8 hastada uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Endoservikal müsin glikoproteinlerindeki kimyasal değişikliğin infertiliteye etkisi olup olmadığı tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: infertilite, endoserviks, müsin glikoproteinleri.

Endoservikal yüzey ve glandüler epitel hücrelerinden salgılanan servikal mukus uterus kavitesinin sterilitasını korur ve endometrial siklusun belirli bir döneminde sperm penetrasyonuna izin verir. Uygun estrogen stimülasyonuna cevap olarak servikal mukus spermin kolaylıkla penetre olabilmesi için sulu ve geçirgen hal alır.¹ Sperm geçişine izin veren servikal mukus normalde ovulasyondan 6 gün öncesinden 2 gün sonrasına kadar bu özelliğini korur.² Kadınlarda infertilitenin %5-10 oranında nedeni servikal mukus faktörüdür.² Servikal mukustaki anormallik estrogen stimülasyonunun yetersizliğinden, endoservikal hücrelerin yetersizliğinden veya endoservikal hücrelerin fonksiyon bozukluğundan ileri gelebilir.¹ Servikal mukusun elastisitesinde glikoprotein komponentinin rol oynadığı bilinmektedir.⁴ Histokimyasal olarak bu glikoproteinlerdeki nötral şeker/asidik şeker oranının siklusun farklı fazlarında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir.⁴

* Bu çalışma X. Ulusal Patoloji Kongresinde (3-7 Kasım 1992, Kıbrıs) sunulmuştur.

** Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü

*** Zübeyde Hanım Doğumevi

**** Iskenderun Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü

SUMMARY

Mucin glycoproteins are very important in the functions of cervical mucus. The neutral sugar/acidic sugar ratio of glycoproteins differ according to the cyclic changes. The endometrial biopsy of 24 infertile women taken at 20-25; days were evaluated and endocervical curettage materials were stained by KOH/PA/Bh/Ab 2,5/PAS in order to indicate the neutral sugar/acidic sugar ratio. The clinical, endometrial status and endocervical mucin staining of 16 women were compatible, while in 8 of them the results were not. Whether the chemical changes in glycoprotein component of endocervical mucin has any effect on infertility or not were discussed.

Key words: infertility, endocervix, mucin glycoproteins.

Bu nedenle servikal mukusun glikoprotein içeriğindeki değişikliklerin beklendiği üzere gerçekleşmemesi infertilite nedenlerinden biri olabilir.

Bu çalışmada, 24 infertil hastanın endoservikal küretaj materyalleri nötral şeker/asidik şeker oranı bakımından KOH/PA/Bb 2,5/PAS boyası ile incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Anatomik olarak anomali belirlenmeyen ve klinik değerlendirme sonucu primer veya sekonder infertilite olduğu saptanan 27 hastadan 20-25. günler arasında endometrial ve endoservikal küretaj materyali elde edilmiştir. Endometrial küretaj materyalinden elde edilen kesitler HE ile boyanarak ışık mikroskopunda hormonal değerlendirme yapılmıştır. Endoservikal küretaj materyallerinden hazırlanan kesitler önce HE ile boyanarak yüzey ve glandüler epitelin yeterliliği açısından değerlendirilmiştir. 3 olgu, yeterli endoservikal epitel görülemediği için çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya alınan 24 olgunun endoservikal dokusunda hafif lenfoplazmositer infiltrasyon dışında özellik saptanmamıştır. Bu olgulara ait endoservikal dokulardan yeniden kesit hazırlanmış ve nötral şeker/asidik şeker oranının incelenmesi amacı ile KOH/PA/Bh/Ab

2,5/PAS tekniği ile boyanmıştır.^{3,4} Ab 2,5/PAS boya metodu ile sialik asit her iki boyayı da alabileceğinden müsindeki nötral ve asidik şeker oranının saptanması mümkün olamamaktadır. Selektif periodat oksidasyonu sağlayarak (PA) sialik asitlerin PAS pozitivitesi ortadan kaldırıldığında sadece nötral şekerlerin PAS ile boyanması gerçekleştirilebilmektedir. Saponifikasyon (KOH) aşaması O-acyl esterlerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar; dolayısı ile sonuçta oluşabilecek PAS reaktivitesinin nötral şekerlere ait olduğu ortaya çıkacaktır. KOH/PA/Bh/Ab 2,5/PAS boya metodu ile nötral şekerler PAS ile kırmızı-mor, asidik şekerler ise Ab 2,5 ile mavi renkte boyanma göstermişlerdir.

BULGULAR

24 hastanın endometrial küretaj materyali ile saptanan hormonal fazları şöyledir: 19 olgu sekretuar endometrium, 5 olgu proliferatif endometrium.

Sekretuar endometrium olarak değerlendirilen 19 olgunun 16'sında endoservikal dokuda boyanma asidik şekerlerde artmayı gösterecek şekilde mavi renkte gözlenmiştir. 3 olguda ise kırmızı-mor renkte boyanma elde edilmiştir, bu durum nötral müsinin tabloya hakim olduğunu vurgulamaktadır. (Tablo 1)

5 olguda endometrial biopsi 20-25. günler arasında alınmış olmasına rağmen proliferatif endometrium saptanmıştır. Bunlardan 3'ünün endoservikal dokusunda nötral müsin ağırlıkta olarak kırmızı-mor renkte boyanma izlenirken, 2 olguda endoservikal müsinin mavi boyandığı dikkati çekmiştir. (Tablo II)

TARTIŞMA

Servikal mukus spermin vajen ortamından üst reproduktif organlara geçişinde önemli bir rol oynar. Servikal mukus üretimi ve sıklık değişiklikleri henüz tam anlamı ile açıklığa kavuşmamıştır ancak yetersiz hormon stimülasyonu ya da endoservikal hücrelerin morfolojik ve fizyolojik anomalilerinden dolayı servikal mukus üretiminde bozukluk olabileceği düşünülmektedir.¹ Servikal mukustan sperm geçişinin mümkün olmamasının infertilite nedenleri arasında %5-10'luk bir yer tutması, bu konuda pek çok çalışma yapılmasına yol açmıştır. Bir çalışmada non-immün servikal faktör nedeni ile infertil oldukları belirlenen kadınlarda periovuluar dönemde mukus iplikçiklerinin makromoleküler yapısı scanning elektron mikroskop ile incelenerek, sperm penetrasyonu için uygun olmadığı belirlenmiştir.² Ancak yine de mukusun viskoelastik özellikleri, elektrolit içeriği ve diğer özelliklerinin infertilitedeki etkilerinin göz ardı edilemeyeceği vurgulanmaktadır.²

Servikal mukusun sperm penetrasyonuna izin verecek şekilde viskoelastisitesindeki değişikliğin müsin glikoprotein içeriğine bağlı olduğu bilinmektedir.⁴ Servikal mukustaki fizik değişikliklerin kimyasal değişimlerle ilişki-

Tablo 1: Sekretuar endometriumlu hastalarda endoservikal müsinde boyanma özellikleri

	Sekretuar endometrium	KOH/PA/Bh/Ab2.5/PAS
	16 3	mavi kırmızı-mor
Toplam:	19 hasta	

Tablo 2: Proliferatif endometriumlu hastalarda endoservikal müsinde boyanma özellikleri

	Proliferatif endometrium	KOH/PA/Bh/Ab2.5/PAS
	3 2	kırmızı-mor mavi
Toplam:	5	

sine bakıldığında, müsindeki protein yapısının menstrüel siklus boyunca değişmediği anlaşılmıştır. Bu nedenle servikal mukusun karbonhidrat komponentindeki sıklık değişikliklerin histokimyasal olarak belirlenmesi anlamlı sonuçlar verebilecektir.

Silier ve nonsilier 2 tip kolumnar hücreden oluşan endoservikal mukoza asit ve nötral müsin üretir.⁵ Müsin miktarı, içeriği ve özellikleri siklus boyunca değişmektedir. Endoservikal müsinin daha çok asidik ve büyük kısmının sülfatlanmış olduğunu belirten çalışmalar vardır.⁵ Geliştirilen KOH/PA/Bh/Ab 2,5/PAS boyası ile yapılan çalışmalarda selektif olarak nötral müsinlerin PAS ile asidik müsinlerin ise alcian blue ile boyanması sağlanmıştır.^{3,4} Menstrüel siklusun farklı fazlarında ve çeşitli hormonal durumlarda bulunan kadınların endoservikal materyaline uygulanan boyama ile sekretuar fazda sialik asit/O-sülfat ester oranının ve nötral şeker/asidik şeker oranının proliferatif faza göre daha düşük olduğu saptanmıştır; ayrıca O-sülfat ester miktarının yükseldiği belirlenmiştir.⁴ Buna göre sekresyon fazında müsinde mavi, proliferatif fazda ise kırmızı-mor renkte boyanma elde edilmiştir.^{3,4}

Klinik ve endometrial hormonal faz değerlendirmesi uyumlu 16 hastanın endoservikal müsinde asidik müsin yoğunluğunu gösterecek şekilde mavi renkte boyanmıştır. Endometriumu sekresyon fazında olan 3 hastanın ise endoservikal müsinde kırmızı-mor renkte nötral müsin yoğunluğuna uygun boyanma göstermiştir. Bu hastalardaki servikal mukusun glikoprotein içeriği sperm geçişine izin verecek özellikte olabilir ancak ovulasyon geçmiş olduğundan, bu durum fertilizasyon açısından anlamlı değildir.

5 hastada endometrial materyal ile ovulasyon olmadığı endometriumun proliferatif fazda bulunduğu anlaşılmıştır. Bu hastaların 3'ünde endoservikal müsin boyanması proliferatif fazda beklenene uygun olarak kırmızı-mor renkte belirlenmiştir. Her ne kadar servikal mukus periovuluar fazdaki gibi boyanıyorsa da, hastada ovulasyon olmadığı için sperm penetrasyonu fertilizasyon ile sonuçlanmayacaktır.

2 proliferatif endometriumlu hastada ise endoservikal boyanma sekresyon fazındaki gibi mavimsi olarak değerlendirilmiştir. Sekresyon fazında sülfasyon arttığı için sialik asit/O-sülfat ester oranı düşmekte, asidik şeker boyanması belirgin olmaktadır. Sülfasyonun bu hücrelerde hormonal kontrol altında olup olmadığı kesin bilinmemektedir. Sülfasyonu sekresyon hızı da etkileyebilir ve proliferatif faz mütisini hızlı sekrete edildiği için az sülfatlanıyor

olabilir.⁴ 2 proliferatif endometriumlu hastada sülfasyon beklenmediği üzere fazla olduğu için asidik mütisler yoğun olarak boyanmış olabilir. Ancak bu durumun hormonal etki ile olup olmadığı açık değildir.

Servikal mütisinin glikoprotein içeriğindeki siklik kimyasal değişiklikler fiziksel özelliklerini tayin etmede ve sperm penetrasyonuna izin vermede çok önemli rol oynuyor olabilir.

KAYNAKLAR

- 1 Check JH, Dietterich C, Lauer C, Liss J. Ovulation- Inducing Drugs Versus Specific Mucus Therapy for Cervical Factor. *Int J Fertil* 1991; 36: 108-112.
- 2 Poon WW, McCoshen JA. Variations in Mucus Architecture as a Cause of Cervical Factor Infertility. *Fertil Steril* 1985; 44: 361-365.
- 3 Gilks CB, Reid PE, Clement PB, Owen DA. Simple Procedure for Assessing Relative Quantities of Neutral and Acidic Sugars in Mucin Glycoproteins: its use in assessing cyclical changes in cervical mucins. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1021-1024.
- 4 Gilks CB, Reid PE, Clement PB, Owen DA. Histochemical Changes in Cervical Mucus-Secreting Epithelium During the Normal Menstrual Cycle. *Fertil Steril* 1989; 51: 286-291.
- 5 Wakefield EA, Wells M. Histochemical Study of Endocervical Glycoproteins Throughout the Normal Menstrual Cycle and Adjacent to Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 230-239.