

Menstrüel siklus ve hiperplazilerde endometrial hücre döngüsünün morfolojik incelemesi

Dr. Emek Özen* Dr. Sülen Sarıoğlu**

ÖZET

84 olguda endometrial mitoz ve apoptoz oranlarının karşılaştırılmasıyla siklusun farklı dönemlerindeki ve hiperplazik endometriumlardaki proliferatif ve apoptotik hücre sıklığı incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda Mann Whitney Confidence and Interval Test ile $\alpha=0.05$ olarak kabul edildiğinde geç proliferatif endometrium ve hiperplaziler arasında apoptoz, mitoz ve apoptoz/mitoz oranlarında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu bulgular geç proliferatif dönemde duraklamanın yani karşılanmamış östrojen etkisinin hiperplazi gelişimiyle ilişkisini destekler özellikler olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial hiperplazi, mitoz, apoptoz.

GİRİŞ

Endometrium siklik değişiklikler gösteren, buna bağlı olarak da hücre kinetiğinin değişiklikler gösterdiği hormon bağımlı bir dokudur. Endometrial günlendirmede mitotik aktivitenin yararlı olduğu bilinmektedir.¹ Bunun yanı sıra apoptoz (programlanmış hücre ölümü) de yararlı bir morfolojik bulgu olarak öne sürülmüştür. Apoptozun sekresyon fazı sonuna doğru arttığı, bunun da menstruasyon sırasında kaybedilen endometrial doku yanısıra önemli miktarda doku kaybına neden olduğu bilinmektedir.²

Bu çalışmada ışık mikroskopi düzeyinde endometriumun epitelyal hiperplazilerinin kinetiği ile normal siklusun kinetiğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; laboratuvarımızda 1992-1993 yıllarında değerlendirilen 20 proliferatif, 20 sekresyon döneminde ve 44 epitelyal hiperplazi gösteren endometrial küretaj specimeni ile gerçekleştirilmiştir. Proliferatif ve sekretuar endometriumlar klasik bilgiler ışığında erken, mid ve geç proliferatif ve erken, mid ve geç sekretuar olarak ayrıl-

SUMMARY

Morphologic identification of cell multiplication (mitosis) and cell deletion (apoptosis) within the proliferative, secretory and hyperplastic endometrial glandular structures of 84 cases is performed in order to compare the different endometrial status. No significant difference is found in the apoptotic or mitotic rates of late proliferative and hyperplastic endometriums with Mann Whitney Confidence and Interval Test at $\alpha=0.05$. The results highlight the relation between the late proliferative arrest and hyperplastic changes.

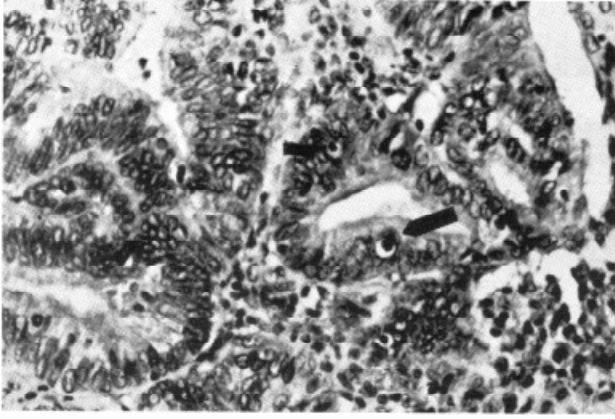
Key Words: Endometrial hyperplasia, apoptosis, mitosis.

mıştır.¹ Hiperplazik endometriumlar Kurman ve ark.³ önerdiği şekilde; basit atipili, basit atipisiz, kompleks atipisiz ve kompleks atipili hiperplazi olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama sonucunda 17 olgu basit atipisiz, 13 olgu basit atipili, 6 olgu kompleks atipisiz, ve 8 olgu kompleks atipili olarak sınıflandırılmıştır.

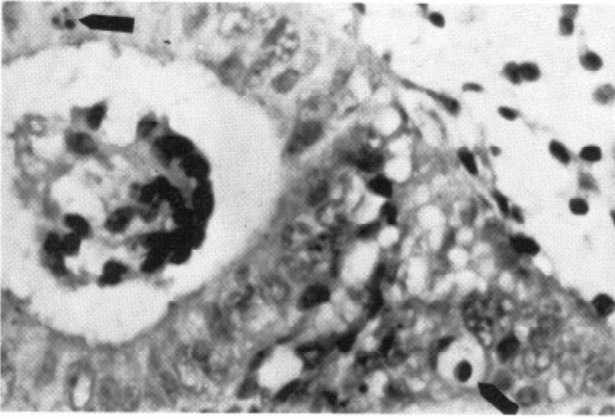
Daha sonra tüm preparatlarda hematoksilin-eozin ile boyalı kesitlerde apoptosis ve mitosis durumundaki hücreler değerlendirilmiştir. Apoptotik hücreler çevre hücrelerden ayrılmış izlenimi veren koyu eozinofilik sitoplazmalı ya piknotik tek bazofilik nükleuslu ya da çok sayıda birbirinden farklı boyutlarda nükleer fragmanlardan oluşan cisimler izlenmesi ile tanınmıştır.⁴ Apoptotik hücrelerin lümene dökülerek ya da stromaya geçerek makrofajlar tarafından fagosit edilmeleri sonucu ortadan kalktıkları bilinmektedir. Değerlendirmeye bu hücreler dahil edilmemiş ve yalnızca gland döşeyici epitelindeki değişiklikler ele alınmıştır. Bunun nedeni lümene dökülen hücrelerin kesit düzlemine ait olduğunun bilinmemesidir. Endometrial stromal apoptotik hücrelerin ve endometrial granulositlerin değerlendirme hatalarına yol açabileceği göz önünde bulundurularak yalnızca döşeyici epitel incelenmiştir. Kesitlerde bezlerden zengin sahalar seçilerek 30 büyük büyütme sahasında (30BBS) apoptoz (A) ve mitoz

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD Başkanı

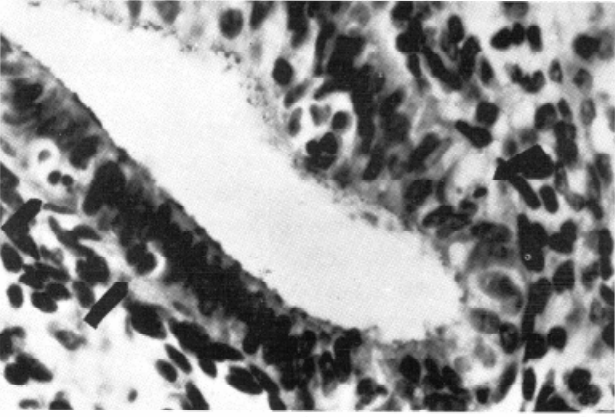
** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD Öğretim Görevlisi



Resim 1: Basit atipisiz endometrial hiperplazi olgusunda apoptotik hücreler (H&E x200).



Resim 2: Basit atipili endometrial hiperplazi olgusunda apoptotik hücreler (H&E x200).



Resim 3: Kompleks atipili endometrial hiperplazi olgusunda apoptotik hücreler (H&E x100).

(M) durumundaki hücreler sayılmıştır. Basit atipisiz (Resim 1) basit atipili (Resim 2) ve kompleks atipili (Resim 3) hiperplazi olgularında apoptoz ve mitoz durumundaki hücreler gösterilmektedir. Daha sonra bu veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve menstrüel siklus ile hiperplazik endometrium dokusu arasındaki ilişki tartışılmıştır.

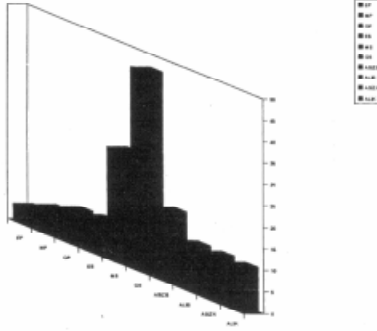
Tablo-1: 88 olgunun endometrial histopatolojiye göre 30 BBS'de, apoptoz, mitoz, apoptoz/mitoz oranlarının en fazla bulunma sayıları ve ortalama değerleri

HİSTOLOJİ	ÖLÇÜM	EN AZ	EN FAZLA	ORTALAMA (MEAN)	ORTANCA (MEDIAN)
ERKEN PRO	A	2	7	4.20	4
	M	6	14	9.40	8
	A/M	0.25	0.5833	0.4333	0.4286
MİD PRO	A	2	9	6.17	6.50
	M	6	19	14	15
	A/M	0.1538	0.6667	0.4580	0.5147
GEÇ PRO	A	2	14	7.87	8.50
	M	6	10	7.750	7.500
	A/M	0.2	0.167	1.040	1.111
ERKEN SEK	A	1	12	8.14	9
	M	1	3	1.714	1
	A/M	0.33	12	6.48	9
MİD SEK	A	22	31	26.25	26
	M	1	1	1	1
	A/M	22	31	26.25	26
GEÇ SEK	A	15	142	47	23
	M	1	1	1	1
	A/M	15	142	47	23
B. ATİPİSİZ	A	5	50	16.53	12
	M	4	19	9.353	9
	A/M	0.556	5.556	1.788	1.6
B. ATİPİLİ	A	4	29	10.92	8
	M	5	27	10.62	9
	A/M	0.455	2.417	1.146	0.857
K. ATİPİSİZ	A	5	16	10.83	12.50
	M	4	20	10.83	7.50
	A/M	0.333	3	1.488	1.389
K. ATİPİLİ	A	4	18	10.37	9
	M	4	18	10	10
	A/M	0.444	1.8	1.142	1.200

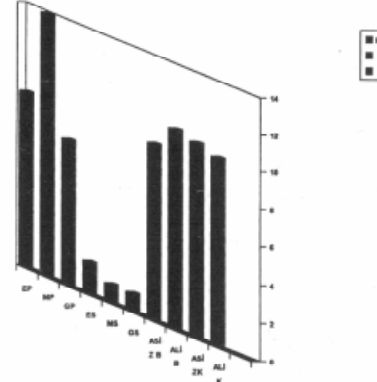
A: Apoptoz M: Mitoz Pro: Proliferatif
Sek: Sekretuar B: Basit K: Kompleks

BULGULAR

30 BBS'da bez epitelinde saptanan A, M, A/M değerlerinin en çok ve en az değerleri yanısıra aritmetik ortalama (median) ve ortanca (mean) değerleri endometrial tani ile karşılaştırılarak gösterilmektedir (Tablo 1). Farklı durumlarda apoptoz ve mitoz ortalama sayıları grafik haline



Grafik I: Apoptozun erken, mid ve geç proliferatif, erken, mid ve geç sekretuar dönemlerde ve hiperplazilerdeki izlenmesinin grafik ile gösterimi.



Grafik II: Mitozun erken, mid ve geç proliferatif ve erken, mid ve geç sekretuar dönemde ve hiperplazilerde izlenme sıklığının grafik ile gösterimi.

Tablo-II: Erken proliferatif (EP), mid proliferatif (MP), geç proliferatif (GP), erken sekretuar (ES), mid sekretuar (MS), geç sekretuar (GS) dönemlerindeki endometrial apoptoz (A), mitoz (M), apoptoz/mitoz (A/M) sayılarının basit atipili, basit atipisiz, kompleks atipili ve kompleks atipisiz hiperplazili endometriumlardaki değerlerinin Mann Whitney Confidence Interval Test ile $\alpha = 0.05$ olarak kabul edildiğinde istatistik değerlendirilmesi.

	BASİT ATİPİLİ			BASİT ATİPİSİZ			KOMPLEKS ATİPİLİ			KOMPLEKS ATİPİSİZ		
	A	M	A/M	A	M	A/M	A	M	A/M	A	M	A/M
E.P.	P	N	P	P	N	P	P	N	P	P	N	P
M.P.	N	N	P	P	P	N	N	N	P	N	N	N
G.P.	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
E.S.	N	P	P	N	P	P	N	P	P	N	P	P
M.S.	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
G.S.	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P

N: Anlamli fark bulunmayan gruplar P: Anlamli fark bulunan gruplar

getirilmiştir. (Grafik I, II).

Bu değerlerin Mann Whitney Confidence and Interval Test ile $\alpha=0.05$ olarak alındığında hiperplazi ve menstrüel siklus dönemleri arasındaki ilişki Tablo II'de gösterilmektedir.

Bu test ile basit ve kompleks atipili ve atipisiz hiperplaziler karşılaştırılmış, $\alpha=0.05$ değerinde, A, M, A/M değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Erken proliferatif dönemde A ve A/M tüm hiperplazilerde anlamlı farklılık gösterirken, M'de fark bulunmamıştır. Mid proliferatif bulguları ile hiperplaziler karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık düzensiz dağılmıştır. Geç proliferatif dönem ile hiperplaziler arasında A, M, A/M değerleri incelendiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Erken sekretuar dönemde hiperplazilerin tümü ile A ve A/P arasında anlamlı farklılık yanısıra mid ve geç sekretuar dönemde A ve A/M yanısıra M'de anlamlı farklılık göstermektedir.

TARTIŞMA

Hormon bağımlı olan endometriumun hücresel yapı-

sının menstrüel siklusun dönemlerindeki farklılığı bilinmektedir. Mitoz proliferatif dönemde belirgin olarak izlenirken, apoptoz sekresyon döneminde artmakta ve bu değişim proliferasyon fazında hücresel artışa premenstrüel ve menstrüel dönemlerde ise doku kaybına yol açmaktadır.

A, M ve birbirlerine oranları hormon bağımlı bir diğer doku olan memede yapılan çalışmalarda siklusla ilişkili olarak değerlendirilmiş ve belirgin sıklık değişiklikler saptanmıştır.⁶ Ayrıca fibrokistik hastalık ve karsinomlarda incelenmiş ve A/M oranında normale göre azalma saptanmıştır.⁶ Ancak meme dokusu hücre kinetiğinin hipotalamo-hipofize sıklık etkide bulunduğu bilinmekle birlikte,^{5,7,8} bu değişiklikler endometriumun cevabı kadar çarpıcı değildir. Bu nedenle yapılan çalışmada menstrüel siklusun farklı dönemleri ile hiperplazinin farklı türleri karşılaştırılmıştır.

Erken ve mid proliferatif dönemde mitozun hiperplazik endometriumdaki anlamlı derecede farklı olmadığı, buna karşın A ve A/M oranının anlamlı farklılık gösterdiği kabul edilebilir. Geç proliferatif dönem ile hiperplazilerin

hiçbirinin anlamlı farklılık göstermemesi dikkat çekicidir. Bu bulgular geç proliferatif dönemdeki duraklamanın hiperplazi gelişimindeki rolünü düşündürmektedir. Anovulator siklusları olan hastalarda ve premenopozal dönemde sık olarak rastlanan hiperplazi olgularının karşılanmamış östrojen etkisinin sonucu ortaya çıkışına bu bulgular da destek sağlamaktadır.

Sekretuar endometrium ele alındığında ise sadece erken sekresyon döneminde apoptoz hiperplazik endometrium dokusu ile anlamlı farklılık göstermemekte, diğer tüm değerlerde anlamlı farklılık bulunmaktadır. Bu bulgular ışığında hiperplazik endometrium ile sekretuar endometriumun farklı hücre kinetiği gösterdikleri sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

- 1 Hendrickson MR, Kempson RL. The uterine corpus. In: Sternberg SS, editors. Diagnostic Surgical Pathology. 2nd. ed (Vol. 2) New York: Raven Press, 1994; 2091-2195.
- 2 Hopwood D, Levison DA. Atrophy and apoptosis in the cyclic human endometrium. J Pathol 1976; 119: 159-166.
- 3 Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia: A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-412.
- 4 Wyllie AH, Duvall E. Cell Death. In: Mc Gee JO, Isaacson PG, Wright NA. Oxford Textbook of Pathology 1st. ed (Vol 1) Oxford, Oxford University Press, 1992; 142-147.
- 5 Ferguson DJP, Anderson TJ. Morphologic evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the "resting" human breast. Br J Cancer 1981; 44:177-181.
- 6 Allan DJ, Howell A, Roberts SA, Williams GT, Watson RJ, Coyne JD. Reduction in apoptosis relative to mitosis in histologically normal epithelium accompanies fibrocystic change and carcinoma of the premenopausal human breast. J Pathol 1992; 167: 25-32.
- 7 Ferguson DJP, Anderson TJ. Ultrastructural observations on cell death by apoptosis in the "resting" human breast. Virchows Arch. (Pathol Anat), 1981; 393: 193-203.
- 8 Anderson TJ, Ferguson TJP, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: Influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. Br J Cancer 1982; 46: 376-382.