

İnsan Tuba Uterina Mukoza Epitelinde Menstrüel Siklus Süresince Meydana Gelen Histolojik ve Histometrik Değişikliklerin Işık Mikroskopunda İncelenmesi

Dr. Oya Evirgen*

ÖZET

Bu çalışma yaşları 25-45 arasında normal genital siklusu olan ve endoskopik cerrahi yöntemiyle tüp bağlanması yapılan üreme çağındaki altı kadından elde edilen tuba uterina materiyali üzerinde mukoza epitelinin menstrüel siklus süresince gösterdiği değişiklikleri incelemek üzere tasarlandı. Vakaların ikisi proliferasyon, dördü sekresyon evreleriyle uyumluydular.

Işık mikroskobu düzeyinde organın lümenini döşeyen mukoza epitel hücrelerinin östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi altında menstrüel siklus süresince siklik değişiklikler gösterdiği, bütün tuba bölgelerinde kinosiliyalı hücre sayısının ve mukoza epiteli hücre boyunun proliferasyon evresinde sekresyon evresine kıyasla daha yüksek olduğu izlendi ve siklus evreleri arasında istatistik olarak anlamlı fark saptandı. Epitel boyunda en şiddetli değişim fimbriyadaydı. Salgı hücrelerindeki salgı granülü yapımının proliferasyon evresinde arttığı, sekresyon evresinde azaldığı hatta durduğu gözlemlendi. Epitelin değişik kesimlerinde izlenen bazal hücre olarak isimlendirilen üçüncü tip hücrelerin immunperoksidad yöntemiyle LCA (leucocyte common antigen) pozitif reaksiyon vermeleri, bu hücrelerin lamina propriyadan epitele göç eden lenfositler olduğunu düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: tuba uterina, mukoza epiteli, menstrüel siklus, ışık mikroskobu

GİRİŞ:

Tuba uterina mukoza epitelinin, endojen ve eksojen östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi altında morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler gösterdiği insan ve hayvan materiyali üzerinde yapılan çalışmalar sonucu pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Östrojen hormonuna bağlı olarak epitel boyu ve kinosiliyalı hücre sayısı artmakta, progesteron ise epitelde hücre yüksekliğinde ve kinosiliyalı hücre sayısında azalmaya neden olmaktadır.

Bu çalışmada kadın üreme fonksiyonlarında çok önemli rolü olan tuba uterina mukoza epiteli hücrelerinin menstrüel siklus evrelerinde gösterdiği morfolojik değişiklikler ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir.

SUMMARY

HISTOLOGIC and HISTOMETRIC OBSERVATIONS OF CYCLIC CHANGES IN HUMAN TUBAL EPITHELIUM DURING MENSTRUAL CYCLE. A LIGHT MICROSCOPIC SURVEY

This study was carried out on six fertile women in active reproductive period who had regular ovulatory cycles, so as to detect the submicroscopic variations of tubal epithelia throughout the cycle.

In the regions of fimbria, ampulla and isthmus the percentages of ciliated cells were detected as higher during proliferative phase than have been stated in secretory phase. Ciliated cell percentages were also significantly different during the phases of proliferation and secretion of tubal epithelia in the regions mentioned above. Number of the ciliated cells more distinctly increased throughout the fimbria.

Epithelial height significantly changed from proliferative to secretive phases of reproductive cycle, among the parts of tuba uterine. The height of the epithelium of fimbria region varied mostly when compared with the others parts.

Secretive materials of the epithelia stained with periodic acid-Schiff dye during proliferation. When secretive phase occurs, it has been stated that the PAS reactivity has almost disappeared. Immunoperoxidase positive staining-using leucocyte common antigen-clearly individualized that the cells defined as lymphocyte like cells or basal cells are real lymphocytes

Key Words: Tubal epithelium, menstrual cycle, light microscopy

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma materiyali yaşları 25-45 arasında normal genital siklusu olan ve endoskopik cerrahi yöntemiyle tüp bağlanmaları yapılan üreme çağındaki altı kadından elde edildi. Vakaların endometriyum siklus günlemeleri operasyon sırasında alınan endometriyum küretaj materyalinin patolojik incelenmesi esas alınarak yapıldı. Buna göre vakaların ikisi

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji A.B.D.

Tablo I:

ENDOMETRİYUM SIKLUSU

TUBA UTERİNA BÖLGELERİ	Proliferasyon evresi	Sekresyon evresi	P
Fimbriya bölgesi hücre boyu	27,5 µm, (SD±3)	16,8 µm, (SD±3)	<0,001
Ampulla bölgesi hücre boyu	21,0 µm, (SD±3)	15,7 µm, (SD±3)	<0,001
İstmus bölgesi hücre boyu	18,1 µm, (SD±3)	13,3 µm, (SD±3)	<0,001
(P>0,001)	(P>0,001)		

Tablo II:

ENDOMETRİYUM SIKLUSU

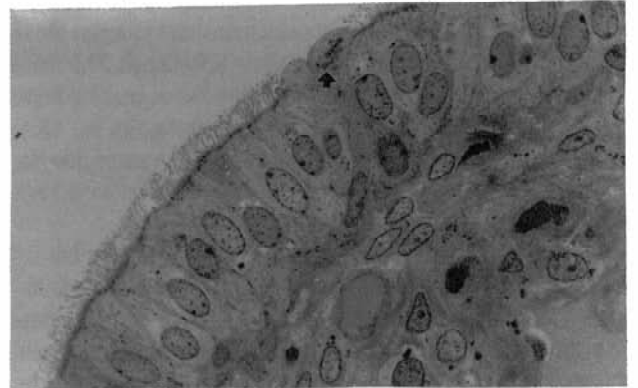
TUBA UTERİNA BÖLGELERİ	Proliferasyon evresi	Sekresyon evresi	P
Fimbriya bölgesi kinosilyalı hücre oranı	% 74,2	% 68,4	<0,001
Ampulla bölgesi kinosilyalı hücre oranı	% 64,3	% 59	<0,01
İstmus bölgesi kinosilyalı hücre oranı	% 57,8	% 37,1	<0,001
(P>0,001)	(P>0,001)		

proliferasyon, dördü sekresyon evreleri ile uyumluydu.

Endoskopik cerrahi yöntemiyle tek taraflı olarak bütünüyle çıkarılan tuba uterinaller ışık mikroskobu doku izleme yöntemlerine göre fimbriya, ampulla ve istmus bölgelerine ayrılarak bir kısmı % 10 formalin bir kısmı da Bouin solüsyonunda oda ısısında tespit edildiler. Parafin bloklardan 6 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak sırasıyla hematoxilen-eozin, trikrom Masson ve PAS boyaları ile boyandılar. % 10 formalinde tespit edilen parafin bloklardan alınan kesitler mukoza epiteli içinde bulunan ve bazal hücre olarak tanımlanan üçüncü hücre tipinin tanımlanması için immunperoksizad tekniği ile bir lenfosit belirleyicisi olan Leucocyte common antigen) LCA reaksiyonu uygulanarak boyandılar (11, 12).

Yarı ince kesit elde edebilmek için aynı organ bölgelerinden alınan doku örnekleri 0,1 M fosfat tamponlu % 3 lük glutaraldehit çözeltisi ve % 1 lik OsO₄ çözeltisi ile tespit edilerek elektron mikroskobu takibine alındılar. LKB-III ultramikrotomunda cam bıçakla 1 mikrometre kalınlığında yarı ince kesitleri alındı ve toluidin mavisi-Azür II bileşik boyası ile boyandılar. Elde edilen kesitler Carl-Zeiss 7082 Oberkochen axioskop fotomikroskobuyla incelenerek fotoğrafları çekildi.

Işık mikroskobu için hazırlanarak hematoxilen-eozin ile boyanan kesitlerde X 10 oküler ve immersiyon objektifi altında fimbriya, ampulla ve istmus bölgelerinden beşyüz hücre sayılarak kinosilyalı ve salgı hücresi oranları saptandı. Aynı kesitlerde hücre çekirdeğinin hücrenin uzun eksenine paralel yerleşim gösterdiği otuzar epitel hücresi seçilerek sitomorfometrik yöntemle oküler mikrometreyle hücre boyları ölçüldü ve



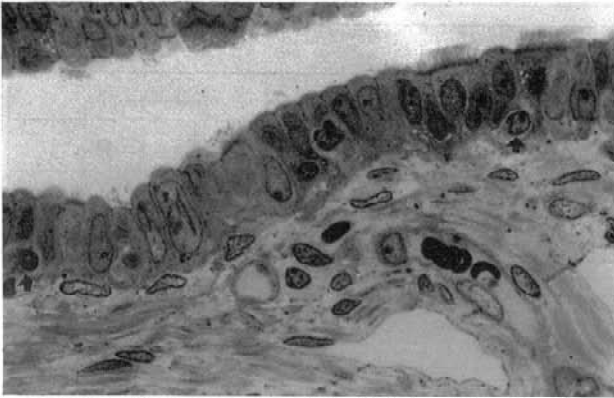
Resim: 1 Proliferasyon evresi fimbriya bölgesi kinosilyalı hücreler arasında görülen salgı hücrelerinin apikal sitoplazmalarında (ok) yoğunlaşan salgı granülleri görülüyor.

Boya: Toluidin mavisi-Azür II X 250

ortalamaları alınarak hücre yükseklikleri hesaplandı (10), İstatistik analizleri yapıldı.

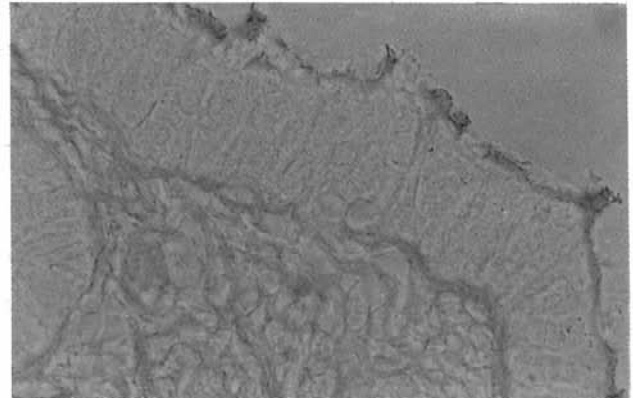
BULGULAR

Işık mikroskobu için hazırlanan ve hematoxilen-eozin ile boyanan kesitlerde ve yarı ince kesitlerde tuba uterina lümenini döşeyen epitelin tek katlı prizmatik hücrelerden oluştuğu görüldü. Açık renk sitoplazmalı kinosilyumlu hücrelerin uzun eksene paralel yerleşimli ökromatinli çekirdekleri oval biçimliydi; çekirdek içinde bir bazen iki adet çekirdekçik seçildi. Hücrenin apikal yüzünde kinosilyumların sonlandıkları taban cisimcikleri kesintili seyreden koyu bir çizgi oluşturmıştı (Resim: 1). Taban cisimciklerinden çıkan kinosi-



Resim: 2 Sekresyon evresinde fimbriya bölgesi epite boyunun kısa olduğu ve kinosiliyalı hücre sayısının azaldığı görülüyor. (ok) kaynak hücresi.

Boya: Toluidin mavisi-Azür II x 250



Resim: 3 Proliferasyon evresinde ampulla bölgesi epitelinin apikal kısmında PAS pozitif boyanma görülüyor.

Boya: PAS X 250

liyumların lümene doğru uzandıkları görüldü. Salgı hücreleri kinosiliyalı hücreler arasında kümeler yapacak şekilde bulunmaktaydı. Sitoplazmaları daha koyu boyanmış bu hücrelerin oval biçimli heterokromatinli çekirdekleri bazal yerleşim göstermekteydi, lümene doğru kubbe biçiminde çıkıntılar yapan apikal sitoplazmalarında salgı granülleri topluca bulunmaktaydı. Salgı hücrelerinin lümene bakan apikal yüzlerinde mikrovilluslar gözlemlendi (Resim: 1). Oküler mikrometreyle yapılan hücre boyu ölçümleri sonucu menstrüel siklusun proliferasyon evresinde fimbriya bölgesinde epitel boyu 27,5 mikrometre idi. Epitel yüksekliği istmus bölgesine doğru gidildikçe alçalmaktaydı. Ampulla bölgesinde 21,0, İstmusta ise 18,1 mikrometre olarak bulundu. Siklusun sekresyon evresindeyse fimbriya bölgesinde 16,8, ampullada 15,7 ve istmusta ise 13,3 mikrometre idi (Tablo: I).

Kesitlerde yapılan hücre sayımıyla tuba uterinanın her üç bölgesinde de menstrüel siklusun proliferasyon evresinde kinosiliyalı hücreler daha fazla sayıdaydı, sekresyon evresinde ise sayıları azalmıştı (Resim: 2). Buna göre kinosiliyalı hücrelerin salgı hücrelerine oranı siklusun proliferasyon evresinde fimbriya bölgesinde % 74,2 ampulla bölgesinde % 64,3 ve istmus bölgesinde % 57,8 iken sekresyon evresindeyse fimbriyada % 68,4 ampullada % 59 ve istmusta % 37,1 olarak bulundu (Tablo: II).

Tuba uterinanın her üç bölgesinde de PAS boyasıyla siklusun proliferasyon evresinde salgı hücrelerinin lümene doğru çıkıntı yapan kubbe biçimli apikal sitoplazmaları, lümen içinde de salgı materyalinin PAS pozitif olduğu görüldüğü (Resim: 3). Siklusun sekresyon evresindeyse salgı hücreleri PAS pozitif boyanma göstermediler. Yarı ince kesitlerde de siklusun proliferasyon evresinde salgı hücrelerinin apikal sitoplazmalarında salgı granüllerinin biriktiği görüldü (Şekil: 1). Sekresyon evresindeyse salgı granülü birikimi gözlenmedi (Resim: 2).

Tuba uterinanın her üç bölgesinde ve farklı siklus evrelerinde kinosiliyumlarla ilgili ışık mikroskobu düzeyinde dikkati çeken bir değişim gözlenmedi. Ayrıca mukoza epitel hücrelerinde mitoz sık olarak rastlanmadı. Üçüncü bir hücre

tipi olarak bildirilen mukoza epitelinin değişik seviyelerinde ve sıklıkla bazal kısımlarında, epitel altındaki bağ dokusunda gözlenen lenfosit benzeri hücrelerin immünperoksidaz yöntemiyle (leucocyte common antigen) LCA pozitif reaksiyon verdikleri görüldü.

TARTIŞMA

Tuba uterina mukoza epitelinde kinosiliyalı hücrelerin salgı hücrelerine oranı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda bulunmuştur. Critoph ve Dennis kinosiliyalı hücre oranını proliferasyon evresinde fimbriyada % 80, ampullada % 71, istmusta % 59 sekresyon evresindeyse fimbriyada % 82 ampullada % 72, istmusta % 58 olarak bildirmiştir (2). Donnez ve arkadaşlarının erken ve geç proliferasyon, erken ve geç sekresyon evreleri olarak ayırdıkları materyalde elde ettikleri sonuçların ortalamaları çıkarıldığında, kinosiliyalı hücre oranını proliferasyon evresinde; fimbriyada % 62, ampullada % 47,4 istmusta % 30, sekresyon evresindeyse fimbriyada % 60,5 ampullada % 47, istmusta % 32 olarak bildirmişlerdir (3). Verhage ve arkadaşları geç proliferasyon döneminde fimbriya ve ampulla bölgelerinde kinosiliyalı hücre oranını fimbriyada % 57, ampullada % 42 olarak bildirmişlerdir (10).

Bu çalışmada da kinosiliyalı hücre oranı proliferasyon evresinde fimbriyada % 74,2 ampullada % 64,3 istmusta % 57,8 sekresyon evresindeyse fimbriyada % 68,4 ampullada % 59 istmusta % 37,1 olarak bulundu. Bulguların istatistik değerlendirilmesinde hem aynı bölgenin proliferasyon ve sekresyon evreleri arasında ve hem de tuba uterinanın fimbriya, ampulla ve istmus bölgelerinde kinosiliyalı hücre oranlarında anlamlı fark olduğu görüldü.

Kinosiliyalı hücre oranıyla ilgili olarak elde edilen sonuçlar arasında büyük farklılıklar vardır. Tartışmalı olmakla beraber kinosiliyalı hücre oranının belirli sınırların altına düşmesinin kısırlık nedeni olabileceğini ileri süren çalışmalar vardır (13). Ovulasyonla atılan sekonder ovositin tutulmasında ve tuba içerisinde uterusu doğru taşıyımında kas katının peristaltik kasılmaları yanısıra kinosiliyalı hücreler de önemli bir rol oynar.

maktadır (2, 14, 15). Brosens ve Vasquez insanlarda yaptıkları çalışmalarda normal fertil kadınlarda kinosiliyalı hücre oranının fimbriya bölgesinde % 54-70 arasında ortalam olarak % 62,1 olduğunu ve bu oranın siklusun evreleri arasında farklılık göstermediğini, kinosiliyalı hücre oranının % 54 ün altında olması halinde fertilité ile bağdaşmadığını bildirmişlerdir (13). Buna karşın immotil siliya sendromu olarak tanımlanan Kartagener sendromlu kadınların gebe kalıp doğurabileceğini gösteren örnekler tek başına kinosiliya hareket bozukluğunun her zaman kısırılık (infertilite) nedeni olmayacağını göstermektedir (16, 17).

Mukoza epitelinin salgı hücreleriyle ilgili yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre ampulla ve infundibulum bölgelerinde bulunan salgı hücrelerinde proliferasyon evresinde salgı granüllerinin sürekli arttığı ve ovulasyon döneminde üst düzeye ulaştığı, sekresyon dönemindeyse projesteronun yükselen seviyesine bağlı olarak salgı yapımının gerilediği ve salgı granüllerinin kaybolduğu ortaya çıkarıldı (18). Bu çalışmada, salgı granüllerinin proliferasyon evresindeki salgı hücrelerinin sitoplazmalarında ve daha yoğun olarak lümene doğru uzanan apikal sitoplazma çıkıntıları içinde kuvvetli boya alan küçük granüller halinde gözlenmesi salgı yapımının proliferasyon evresinde arttığını gösterdi. Sekresyon evresinde salgı granüllerinin az olarak izlenmesi salgı hücrelerinin bu evrede boşaldıklarını ortaya koydu. PAS boyasıyla boyanan kesitlerde proliferasyon evresinde salgı hücrelerinin apikal çıkıntılarına uyan bölgelerde PAS pozitif reaksiyon vardı. Sekresyon evresindeyse tüm tuba uterinanın mukozasında salgı aktivitesinin azaldığı hatta tamamen durduğu saptandı.

Tuba uterina mukozası epitel hücrelerinin boyları tuba uterina bölgelerine ve menstrüel siklus içinde hormon düzeylerine göre farklılıklar göstermektedir. Epitel boyu fimbriyadan uterus doğru gidildikçe alçalmaktadır.

Verhage ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tuba uterina epitelinin ampulla ve fimbriyada maksimum yüksekliğe siklus

sun geç proliferasyon evresinde ulaşarak 30 mikronmetre, menstrüasyon kanamasına dek boylarının kısalarak 24 mikronmetre olduğunu, gebelik söz konusuysa epitel hücre boyunun azalmaya devam ederek birinci trimester sonunda 20 mikronmetreye düştüğünü bildirdiler (10). Bu çalışmada yapılan epitel boyu ölçümleri tablo: I'de özetlendiği gibi proliferasyon evresinde fimbriyada 27,5 ampullada 21.0 istmusta 18,1 mikrometre, sekresyon evresindeyse fimbriyada 16,8 ampullada 15,7 istmusta 13,3 olarak bulundu. Epitel boyu ölçümlerinin değerlendirilmesinde aynı bölgenin proliferasyon ve sekresyon evreleri arasında ve tuba uterinanın fimbriya, ampulla ve istmus bölgeleri arasında anlamlı istatistik fark olduğu ortaya çıktı. Buna göre proliferasyon ve sekresyon evrelerinde epitel boyundaki değişimlerin en belirgin fimbriyada olduğu sonucuna varıldı.

Tuba uterina mukoza epitel hücrelerinde mitozun normal koşullarda çok seyrek olarak gözleendiği, mitoz sıklığının tümoral gelişmeye işaret ettiği bildirilmiştir. İnsan tuba uterina epitelinde yapılan bir çalışmada fimbriya ve ampulla bölgelerinde mitoz indeksinin proliferasyon evresinde sekresyon evresine göre daha yüksek olduğu, uzun süreli projesteron hormonu tedavisi görenlerde mitoz aktivitesinin belirgin olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (3). Bu çalışmada sayılan mitoz çok azdı, bu yüzden dikkate alınmadı.

Tuba uterina epitelinde üçüncü bir hücre tipi olarak bildirilen kaynak hücreleri ile ilgili olarak tavşanlarda yapılan elektron mikroskobu çalışmalarında bu hücrelerin bağ dokusundan epitale göç eden lenfositler olabileceği bildirilmiştir (19).

Bu çalışmada epitelin değişik düzeylerinde ve daha sık olarak bazal kısımlarında ve epitel altındaki bağ dokusu içinde gözlenen lenfosit benzeri hücrelerin immunperoksidaz yöntemiyle Leucocyte common antijen (LCA) pozitif reaksiyon verdiğinin saptanması sonucunda bu hücrelerin lamina propriyadan epitale göç eden lenfositler olduğuna karar verildi.

KAYNAKLAR

1. Brenner, R.M.: Renewal of oviduct cilia during the menstrual cycle of the Rhesus monkey. *Fertility and Sterility*. 1969; 20, 599-611
2. Critoph, F. N., Dennis, K.J: The cellular composition of the human oviduct epithelium. *British Journal of obstetrics and gynaecology*. 1977; 84: 219-221
3. Donnez, J., Casanas-roux, F., Caprasse, J., Ferin, J., Thomas, K.: cyclic changes in ciliation, cell height and mitotic activity in human tubal epithelium during reproductive life. *Fertility and sterility*. 1985; 43, 554-559
4. Ferenczy, A., Richart, R.M., Agate, F.J., Purkerson, M.L., Dempsey, E.W.: Scanning Electron Microscopy of the Human Fallopian Tube. *Science*. 1972; 175: 783-184
5. Fredricsson, B.: Studies on the morphology and histochemistry of the fallopian tube epithelium. *Acta Anatomica*. (Supplementum 37=2 ad). 1959; 38: 5-23
6. Fredricsson, B., Björkman, N.: Morphologic alterations in the human oviduct epithelium induced by contraceptive steroids. *Fertility and sterility*. 1973; 24, 19-30
7. Hellman, L.M., Baltimore, M.D.: The morphology of the Human Fallopian Tube in the Early puerperium. *Am. J. Obst. and Gynec.* 1949; 57, 154-164
8. Patek, E., Nilsson, L., Johansson, E.: Scanning electron microscopic study of the human fallopian tube report I. the proliferatif and secretory stages. *Fertility and sterility*. 1972; 23, 459-465
9. Seki, K., Rawson, J., Eddy, C.A., Pauerstein, C.J.: Deciliation in the puerperal fallopian tube. *Fertility and sterility*. 1978; 29, 75-83.
10. Verhage, H.G., Bareither, M.I., Jaffe, R.C. and Akbar, M.: Cyclic changes in ciliation, Secretion and cell height of the oviductal epithelium in women. *Am. J. Anat.* 1979; 156: 505-522
11. Hsu, S.M., Rdine, L., Fanger, H.: Use of Avidinebiotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem cytochem.* 1981; 29: 577-80
12. Silliphant, W.M.: Manual of histologic and special staining technics. 2nd ed. Mc Graw-Hill Book company inc. 1960; 129-149, pp: 55-97
13. Brosens, I.A., Vasquez, G.: Fimbrial micro biopsy. *The Journal of reproductive Medicine*. 1976; 16:171-178
14. Critoph, F.N.: Ciliary activity in the human oviduct. *British Journal of obstetrics and gynaecology*. 1977; 84:216-218.
15. Pauerstein, C.J., Eddy, C.A.: The role of the oviduct in reproduction; our knowledge and our ignorance. *J. Rep-rad. Fert.* 1979; 55:223-229
16. Afzelius, B.A., Cammer, P., Mosberg, B.: On the function of cilia in the female reproductive tract. *Fertility and sterility*. 1978; 29, 72-74
17. Mc Comb, P., Longley, L., Villaton, M., Verdugo, P.: The oviductal cilia and kartagener's syndrome. *Fertility and sterility*. 1986; 46, 412-416
18. Bareither, H.L., Verhage, H.G.: Control of the secretory cell cycle in cat oviduct by estradiol and progesteron. *Am. J. Anat.* 1981; 162: 107-118
19. Odor, D.L.: The question of "Basal" cells in oviductal and endocervical epithelium. *Fertility and sterility*. 1974; 25, 1047-1062