

YAŞIN İLERLEMESİYLE ENDOMETRİYUMDA MEYDANA GELEN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER*

Esra NAS, Deniz ERDOĞAN, Gülnur TAKE, Murat TAŞ

Amaç: Bu çalışmada değişik yaş gruplarındaki sıçanların endometriyum dokularının ince yapı düzeyinde incelenmesi ve yapısal değişimlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, değişik yaş gruplarından 15 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçanlardan 5 grup oluşturuldu. 1. grup: yenidoğan (n=3), 2. grup: doğum sonrası 5. hafta (n=3), 3. grup: doğum sonrası 7. hafta (n=3), 4. grup: doğum sonrası 3. ay (n=3), 5. grup: 12 ay (n=3). Alınan uterus doku örnekleri alışımlı elektron mikroskobik izleme yöntemlerinden geçirilerek araldite gömüldü. Alınan yarı ince kesitler toluidin blue ile boyanarak Olympus foto ışık mikroskopta değerlendirilken, işaretlenen bölgelerden alınan ince kesitler Carl Zeiss EM900 mikroskopta incelenerek, resimlendirildiler.

Bulgular: Yapılan elektron mikroskobik incelemelerde yenidoğan grubunda henüz erişkin endometriyum yapısı izlenemezken, 5. haftadan itibaren yapının erişkin düzene ulaştığı saptandı. 7. hafta ve sonraki evrelerde doku genelinde apoptozisin arttığı, ayrıca bazal membran kalınlığında da artış olduğu ilgilendi.

Sonuç: Sonuç olarak; yaşa koşut endometriyum'da en belirgin değişikliklerin bazal lamina ve stromada olduğu saptanmış olup, bu değişikliklerin yaşa bağlı doğurganlık ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum, yaşlanma, elektron mikroskopi.

ULTRASTRUCTURAL EFFECTS OF AGING IN ENDOMETRIUM TISSUES

Purpose: In this study we aimed to show morphological changes in thick conformation level of endometrial tissue in different age groups of rat.

Methods: In this study, 15 Wistar albino female rat studied in 5 different groups according to their ages. 1. group: Newborn (n=3), 2. group: 5 week (n=3), 3. group: 7 week (n=3), 4.group: 3 month (n=3), 5. group: 12 month (n=3). The harvested uterus tissue samples buried in araldite following usual electron microscope preparation methods while half thick cross sections are painted with toluidin blue and examined with Olympus photo light microscope, thick cross section taken from marked areas, examined on a Carl Zeiss EM 900microscope and photographed.

Results: We show that there is no adult endometrial conformation in new born group. On the other hand starting with 5th week, endometrial conformation reached to adult level. Starting with 7th week apoptosis and also basal membran thickness increased in these tissues.

Conclusion: As a result, we show that the most definite changes occur in basal lamina and stroma, and these changes effected by fecundity related with age.

Key Words: Endometrium, aging, electron microscopy.

Yaşın ilerlemesiyle endometriyum'da bazı yapısal değişikliklerin olaylandığı bilinmektedir. Araştırmacılar yaşla olaylanan bu değişikliklerin doğurganlık üzerinde etkili olduğunu düşünmektedirler (1-4).

Son çalışmalar doğurganlıktaki azalmaya endometriyal etkenlerin de içinde bulunduğu uterus faktörlerinin neden olduğunu göstermektedir. Endometriyal işlevi değerlendirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar; stereolojik değerlendirme, histokimya, immünohistokimya, histereskopi, plazma ve endometriyal sıvıdaki protein miktarının ölçümü ve ultrasonografi ve elektron mikroskobudur (5,6).

İnce yapı çalışmalarında epitel katmanındaki silli ve mikrovilluslu hücrelerin sadece fertil dişilerde bulunduğu dikkat çekilmiştir. Bu gözlemlerden yola çıkarak endometriyum'da ki bu yapıların spermiyum aktivitesinde, oositlerin beslenmesinde ve implantasyonunda rolleri olabileceği düşünülmektedir (1).

Steroid hormonların ve gelişim etkenlerinin endometriyum'daki döngüsel çoğalma, farklılaşma ve programlı hücre ölümü olaylarını düzenlediği bilinmektedir. Hücre çoğalması ve apoptozis arasındaki dengenin hormonal, genetik ve dişi üreme sisteminin yaşlanmasıyla ortaya çıkan etkenlerce bozulması endometriyal kanser gelişiminde belirleyici rolü olabilmektedir. Bununla birlikte yaşa bağlı olarak apoptozis ve apoptozise bağlı proteinlerin oranında artış olduğu gözlenen olaylar arasındadır (6).

Yaşa bağlı endometriyumda gözlenen değişiklikler genellikle uterus'un yaşlanmış desidual hücre tepkimesi nedeniyle olduğunu savunulmaktadır (2). Yapılan çalışmalarda endometriyum yüzey epitel hücrelerinin bazal laminasında bulunan şekilsiz bir maddenin yaşlanmaya bağlı olarak geliştiği savunulmuştur. Bu sonuçlar ise şekilsiz maddenin doğurganlığın yaşla azalmasından sorumlu olduğunu düşündürmektedir (7,8).

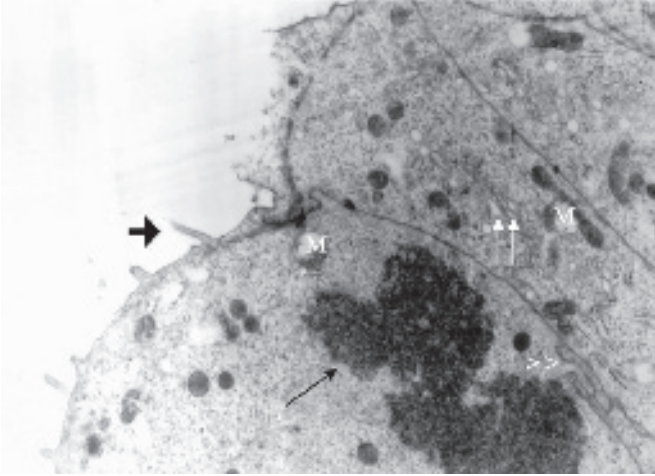
Bu çalışma yaşın ilerlemesiyle endometriyum'da olaylanan yapısal değişiklikleri ince yapı düzeyinde ortaya koyabilmek ereğiyle planlanmıştır. Bu amaçla farklı yaş gruplarından alınan endometriyum doku örnekleri elektron mikroskopta incelenmiş, elde edilen bulgular literatür verileriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

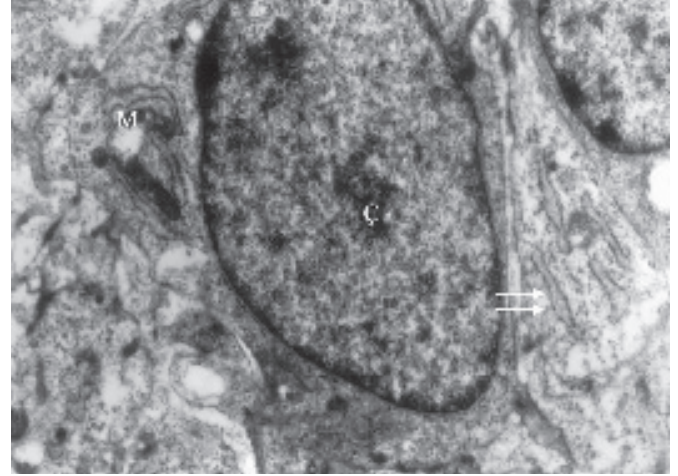
Çalışmada Ankara Üniversitesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesinden sağlanan 5 farklı yaş grubundan 15 Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı; 1. grup: Yeni doğan, 2. grup: 5 hafta (çocukluk dönemi), 3. grup: 7 hafta (puberte), 4. grup: 3 ay (yetişkin), 5. grup: 1 yaş (yaşlı)

Sıçanlar intraperitoneal ketamin (44 mg/kg) ve xylazine (5mg/kg) enjeksiyonu ile uyutularak uterus dokuları alındı ve alışımlı

* Bu çalışma 22-24 Haziran 2005 tarihinde Gebze'de yapılan 17.Ulusal Elektron Mikroskopi Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.
¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.



Resim 1a: Yenidoğan gurubunun elektron mikroskopik incelemesi. ↑: Mitoz geçiren epitel hücresi, →: Henüz olgunluğunu kazanmamış mikrovilluslar, M: Değişik şekillerde mitokondriyon, ↑↑: Aktif Golgi bölgesi, >>: Yan yüz bağlantı kompleksi (Uranil asetat- Kurşun sitrat x7000).

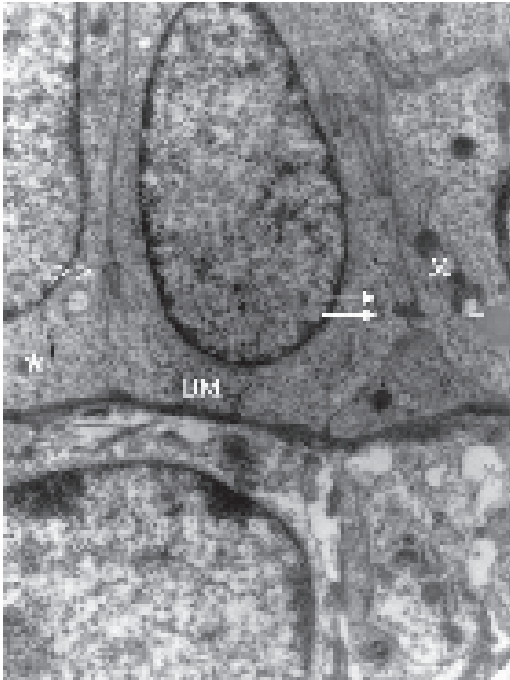


Resim 1c: Yeni doğan grubunda stromal hücre elektron mikroskop resmi. ↑↑: Aktif GER tubulusları, Ç: Çekirdek, M: Mitokondriyon (Uranil asetat- Kurşun sitrat x7000)

BULGULAR

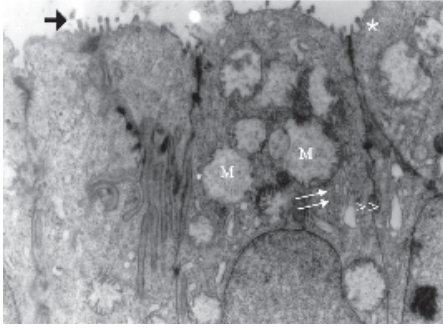
Yenidoğan grubunda epitelde yaygın mitoz erki izlenirken hücrelerin organel yönünden son derece aktif olduğu saptandı. Mitokondriyonlar yuvarlak, oval yada ince uzun şekilli idi. Matriks orta yoğunlukta idi. Golgi bölgesi oldukça gelişkin idi, kısa, dar tubuluslar örtülü ve örtüsüz veziküller yaygındı. Hücre apikal sitoplazmasında bol poli ribozomlar dikkat çekiyordu. Mikrovilluslar olgun yapılarını tam kazanmamışlardı. Seyrek, ufak çıkıntılar olarak izleniyorlardı. Hücre yan yüz bağlantıları oldukça gelişkin idi (Resim 1a). Epitel bazal sitoplazmasında yaygın poli ribozomlar, kısa granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, mitokondriyonlar, lipid damlacıkları görülüyordu. Yan yüz hücre zarlarında interdigitasyonlar dikkat çekiyordu. Bazal lamina oldukça ince ancak belirgindi (Resim 1b). Stromal hücreler oldukça gelişkin, organel kapsamları çoktu. Granüllü endoplazmik retikulum tubulusları yer yer genişlemiş ve az yoğun materyalle doluydu. Stromadaki hücrelerin birbirlerine son derece yakın yerleştiği ve arada bağ dokusu liflerinin izlenmediği belirgindi (Resim 1c).

5 haftalık grupta yüzey epitelinin tek sıralı yayılımı belirgindi. Mikrovilluslar normal yapılarını kazanmaya başlamışlardı. İri ufaklı çıkıntılar halinde yüzeyde belirgindiler. Yan yüz bağlantı birimleri gelişkin idi ve hücreler arasında bazale yakın bölgede interdigitasyonlar gözleniyordu. Apikal sitoplazmada bol, oldukça büyük mitokondriyonlar, çekirdek üstü sitoplazmada yaygın Golgi kompleksi, bol serbest ribozomlar dikkati çekiyordu (Resim 2a). Epitel hücreleri bazal sitoplazmasında iri, oldukça yoğun lipid damlacıkları ve yan yüzde interdigitasyonlar yaygındı. Bol poliribozomlar izleniyordu. Bazı hücrelerde lipid damlacıklarının şekillerinin bozulduğu, hücre içinde yer yer birbirleriyle birleştikleri ve böyle hücrelerin iri apoptotik cisimcikler kapsadıkları ilgiyi çekiyordu. Bazal lamina oldukça gelişkin idi ve yoğun bir kat halinde yayılıyordu. Lamina propriada stromal hücreler arasında gelişkin kollagen lifler dikkati çekiyordu (Resim 2b). Lamina propriada stromal hücrelerin aktif kollagen sentezi yaptıkları belirlendi ve oluşan lifler arada demetler halinde dikkat çeki-

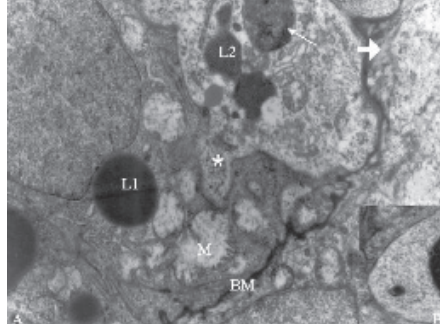


Resim 1b: Aynı grupta epitelin bazal bölgesi. *: Poliribozomlar, ↑↑: Kısa GER tubulusları, M: Mitokondriyon, L: Lipit damlacığı, >>: interdigitasyonlar, BM: Bazal membran (Uranil asetat- Kurşun sitrat x7000)

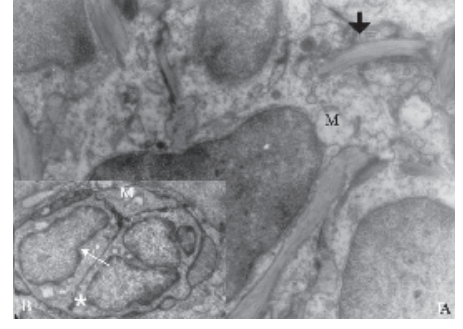
elektron mikroskop takip yöntemlerinden geçirildi. Bu amaçla dokular 1mm³'lük parçalara ayrılarak %2.5'lik gluteraldehit içinde tespit edildi. Postfiksasyon için osmium tetroksit kullanıldı. Dereceli alkol serilerinde dehidrate edilen dokular Araldit CY 212 kit ile hazırlanan gömme materyali ile bloklandılar. 1µ'luk kalın kesitler Toluidin Blue ile boyanarak incelendi. Bu kesitlerden işaretlenen bölgelerden alınan 0.5µ'luk ince kesitler Uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM900 elektron mikroskop ile incelenip, uygun görülen büyültmelerde resimlendirildi.



Resim 2a: 5 haftalık gruba ait yüzey epitelinin elektron mikroskop incelemesi. →: Mikrovillus, >>: İnterdigitasyonlar, M: Mitokondriyon, ↑↑: Golgi kompleksi, * : Serbest ribozom (Uranil asetat- Kurşun sitrat x7000)



Resim 2b: Aynı gruba ait bazal epitelin elektron mikroskop incelemesi. L1: Normal yapıdaki lipid damlacıkları, L2: Yer yer birleşme gösteren bozuk şekilli lipid damlacıkları, * : Poliribozom, BM: bazal membran, →: Kollagen lif demetleri, M: Mitokondriyon, ↑: Apoptotik cisim, küçük resim: Apoptotik hücre (Uranil asetat- Kurşun sitrat x7000)



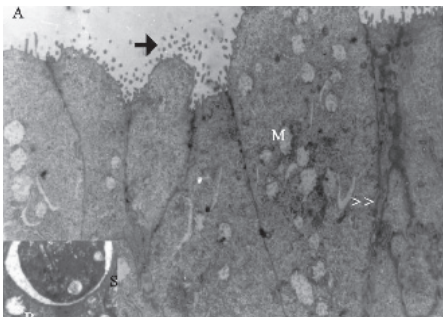
Resim 2c: Aynı grubun stromasına ait elektron mikroskop resmi. Küçük resim: yeni şekillene bez →: kollagen lif, M: Mitokondriyon, ↑: Küçük GER tubulusları, * : Serbest ribozom (Uranil asetat - Kurşun sitrat a; x7000, b; x3000)

yordu. Bezler biçimlenmişti, bez hücre sitoplazmasında granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, mitokondriyonlar ve serbest ribozomlar görülüyordu (Resim 2c)

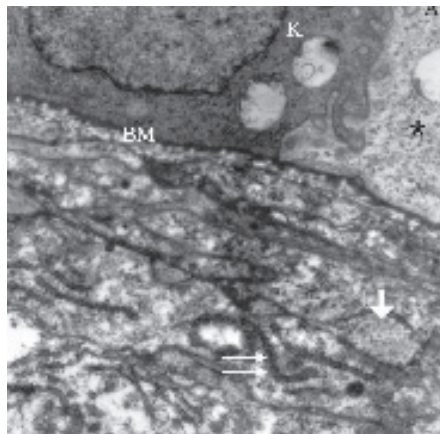
7 haftalık grubun elektron mikroskop incelemelerinde endometriyum epitelinin erişkin yapısı, hücrelerin organel dağılımı, mikrovillus kapsamı ve yan yüz bağlantılarıyla belirlendi. Yüzey epitelinde bazı hücrelerde apoptotik cisimlerin varlığı ilgi çekiciydi (Resim 3a). Epitel bazalinde hücreler koyu ve açık sitoplazmalı olarak ayırt ediliyordu. Hücre yan yüzlerinde interdigitasyonlar dikkat çekiyordu. Hücrelerde poliribozomlar çok sayıydı. Buna karşın granüllü endoplazmik retikulum tubulusları oldukça dardı. Bazal lamina ince, yoğun bir kat olarak belirgindi. Lamina propriada kollagen lifler ve oldukça belirgin stromal hücrelerin varlığı dikkat çekti. Stromal hücrelerin granüllü endoplazmik retikulum tubulusları genişlemişti ve bunların iç kısmında yoğun madde birikimi olduğu dikkat çekiyordu (Resim 3b). Lamina propriada bezlerin oldukça gelişkin ve aktif olduğu ayırt edildi. Stromada

yer yer eozinofiller ve apoptotik cisimler izleniyordu. Lamina propriada stromal hücreler, fibroblastlar ve kollagen demetler belirgindi (Resim 3c).

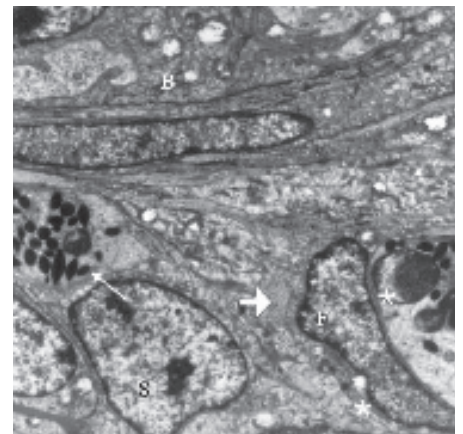
12 haftalık grubun elektron mikroskop incelemelerinde yüzey epitelinde mikrovillusların azlığı buna karşın apikal sitoplazma uzantılarında kütleleşme, hücre apikal sitoplazmasında mitokondriyon bolluğu, salgı granüllerinin artışı, granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarının yer yer lipid damlacıkları ve az yoğun salgı içeriği ile doluluk izlenirken lizozomal yapılarda artış ilgiyi çekti (Resim 4a). Yüzey epitelinin bazal sitoplazmasında yaygın poliribozomlar, granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, irili ufaklı mitokondriyonlar izlenirken, hücre yan yüz zar katlantıları oldukça belirgindi. Bazal laminanın diğer gruplara karşın oldukça kalın olduğu ilgi çekti. Stromal hücreler oldukça aktifti. Arada yer yer ince kollagen lifler ayırt ediliyordu (Resim 4b). Bazı bez hücrelerinin apoptotik cisimlerle dolu olduğu ve apoptozise gittiği belirlendi (Resim 4c).



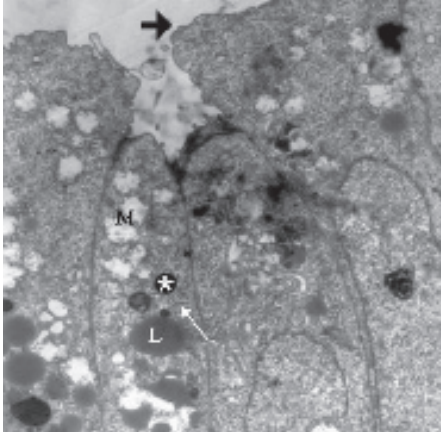
Resim 3a: 7 haftalık gruba ait yüzey epiteli elektron mikroskopik resmi. →: Mikrovillus, M: Mitokondriyon, >> : Yan yüz bağlantı birimleri, küçük resim: Apoptotik cisim (Uranil asetat - Kurşun sitrat x3000)



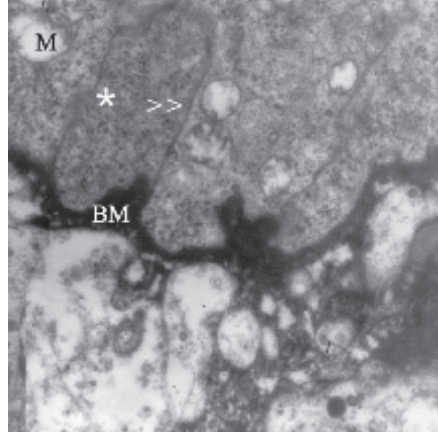
Resim 3b: Aynı gruba ait yüzey epiteli bazal bölgeleri. K: Koyu hücre, A: Açık hücre, >> : Yan yüz bağlantıları, * : Poliribozomlar, ↑: Epitel hücrelerine ait GER tubulusları, BM: Bazal membran, ↑↑: Stromal hücreye ait GER tubulusları, →: Kollagen lifler (Uranil asetat- Kurşun sitrat x7000)



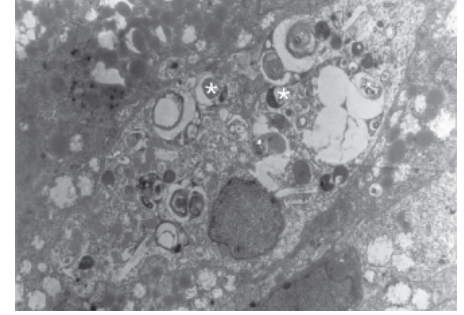
Resim 3c: 7 haftalık grupta bez ve stromaya ait elektron mikroskopik görünüm. B: Bez, ↑: Eosinofil, *: Apoptotik cisim, F: Fibroblast, S: Stromal hücre, →: Kollagen lif (Uranil asetat - Kurşun sitrat x3000)



Resim 4a: 12 haftalık grubun yüzey epiteline ait elektron mikroskop resmi. →: Kütleşmiş apikal hücre zarı, M: Mitokondriyon, L: Lipit damlacıkları, ↑: GER tubulusu, * : Lizozom (Uranil asetat- Kurşun sitrat x3000)



Resim 4b: Aynı gruba ait epitel bazal bölgesi ve stromanın elektron mikroskopik görünümü. >> : Yan yüz bağlantıları, M: Mitokondriyon, * : Poliribozomlar, ↑: GER tubulusları, BM: Bazal membran, küçük resim: aktif stromal hücre. (Uranil asetat- Kurşun sitrat a; x7000, b; x3000)



Resim 4c: Aynı gruba ait bez epitel hücresi. * : Stoplazmada çok sayıdaki apoptotik cisimcikler. (Uranil asetat- Kurşun sitrat x3000)

1 yaş sıçanların yüzey epiteline yer yer apoptotik hücreler belirgindi. Mikrovilluslar oldukça azdı (Resim 5a). Açık renkli olan bazı yüzey epitel hücrelerinde tek tük salgı granülleri, kısa granüllü endoplazmik retikulum tubulusları belirlendi (Resim 5b). Bazal laminanın diğer gruplara karşı oldukça yoğun ve kalın olduğu ayırt edildi (Resim 5c). Lamina propria collagen içeriğinin yaygın olarak arttığı stromal hücrelerin diğer gruplara karşı daha küçük olduğu ve çok sayıda iltihabi hücrenin varlığı belirgindi (Resim 5d).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Araştırmalarda, yaşın ilerlemesiyle doğurganlıktaki azalmanın farklı nedenlere dayandırıldığı belirlenmiştir. Bunların endometriyumda olaylanan yapısal değişikliklerden kaynaklandığı öne sürülmektedir (9-14).

Embriyonların implantasyonu ve gelişimlerinin sürekliliği implantasyon gerçekleşmeden önce ovaryumlardan salgılanan steroid hormonlarca denetlenen bir dizi karmaşık, hücrel ve moleküler olaylara bağlıdır (7,8,15).

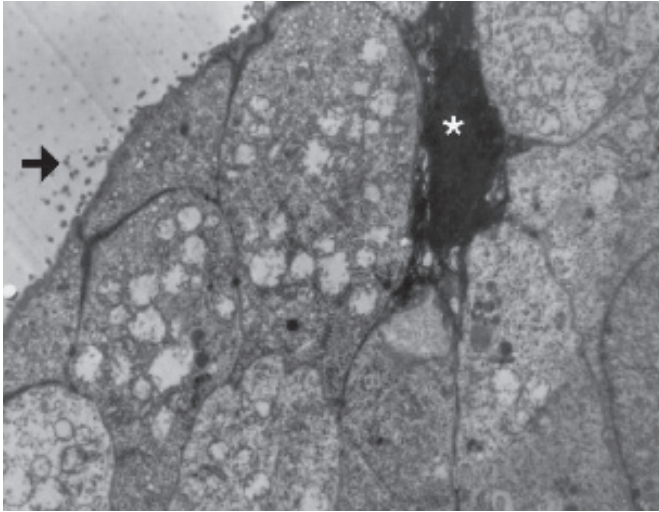
Fitzgerald ve ark. (12), dişi üreme sisteminde oluşan yaşa bağlı değişiklikleri izlemek için belli evrelerde ultrasonografik incelemeler yaptıkları çalışmalarında, yaşları 37-45 arasında değişen grupta en büyük folikül çapı 16,7 mm iken, yaşları 21-25 arası olan grupta 19,6 mm olarak bulunmuştur. Luteal evredeki endometriyum'un kalınlığı ise yaşları 37-45 olan grupta 15,9 mm, 21-25 olan grupta ise 12,1 mm olarak ölçülmüştür. Menstrüasyon sırasında serum gonadotropin yoğunluğu yaşa koşut daha yüksek saptanmıştır. FSH; yaşları 21-25 olan grupta ortalama 4,8 iu/l ve 37-45 olan grupta 8,5 iu/l bulunmuştur. LH; yaşları 21-25 arası olan grupta 4,8 iu/l ve 37-45 olan grupta 7,21 iu/l dir. Ovaryum steroid hormon yoğunlukları ise farklı yaş gruplarında değişiklik göstermemiştir. Bu veriler sonucunda hipofiz-ovaryumlar ve endometriyum kalınlığında yaşa bağlı çok önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu farklı-

rın yaşlı kadınlarda üreme ve fertilitenin denetimi açısından oldukça önemli olduğu vurgulanmıştır.

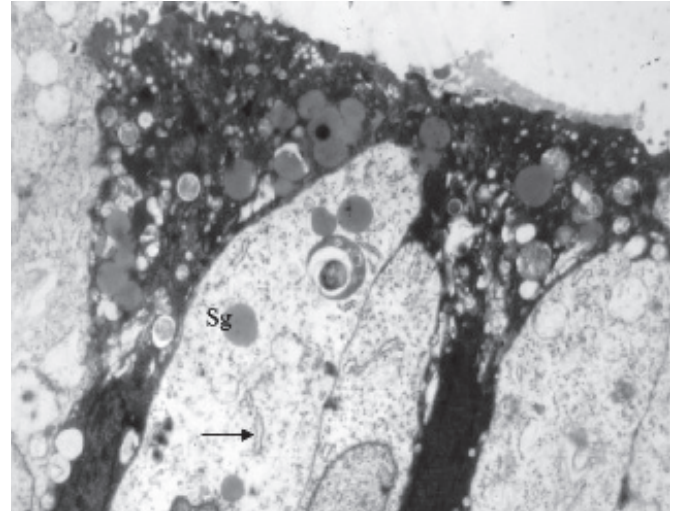
Fitzgerald'ın savusundan farklı bulgulara sahip olan Noci ve ark. (10), konu ile ilgili iki histolojik çalışma yapmışlardır; 1995 yılında insan endometriyum dokuları ile yaptıkları bir histokimyasal çalışmada, insan endometriyum reseptivitesinin yaşla ilişkili azalmasının bağlantısını belirlemeyi amaçlamışlardır. Normal menstrüasyon gören 30 yaş altı (n=13) ve 40 yaş üstü (n=17) kadınların endometriyumlarını kullandıkları ve hematoksilen eosin, periyodik asit Shiff (PAS), Mason'un üçlü boyasıyla yaptıkları incelemenin sonucunda insan endometriyum'unun döngüsel hormonal değişiklikler ve menstrüasyon sırasında yaşanmadığını bildirmişlerdir.

Aynı araştırmacıların 1996 yılında yaptıkları bir çalışma; implantasyon öncesi evrede insan endometriyum'unun yaşlanması ile lektin bağlanma düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için planlanmıştır. Çalışma normal menstrüasyon döngüsü olan genç (30 yaşından küçük, n=13) ve yaşlı (40 yaşından büyük, n=17) kadınların implantasyon öncesi endometriyum'ları üzerinde yapılmıştır. Sonuçta 30 yaşından küçük ve 40 yaşından büyük kadınların endometriyum'ları arasında glukokonjugat şeker içerikleri arasında çok önemli farklılıklar bulunmamıştır. Bulgular insan endometriyum'unun döngüsel hormonal değişiklikler ve menstrüasyon gerçekleşirken yaşanmadığını ortaya koymuştur (16).

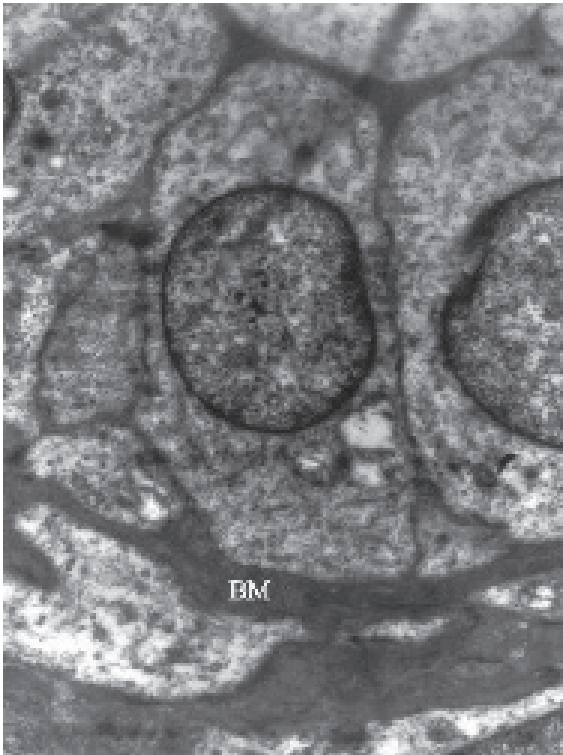
1999 yılında Kıyashı ve ark. (2), doğurganlıktaki azalmaya yönelik esas nedenin yaşlanmış uterus'taki desidual hücrelerin baskılanmış tepkimesi olduğunu bildirmişlerdir. Doğurganlığın azaldığı evrelerde, lümen epiteli ile endometriyum'un stroması arasındaki bağlantıyı engelleyen değişikliklerin gelişebileceğini savunmuşlardır. Genç ve yaşlanan farelerin endometriyumunu incelenerek farelerde doğurganlıktaki azalmaya koşut giden yapısal değişiklikleri gözlemlenmişler. 2-12 aylık fareler kullanılarak yapılan çalışmada yaş ve doğurganlık ara-



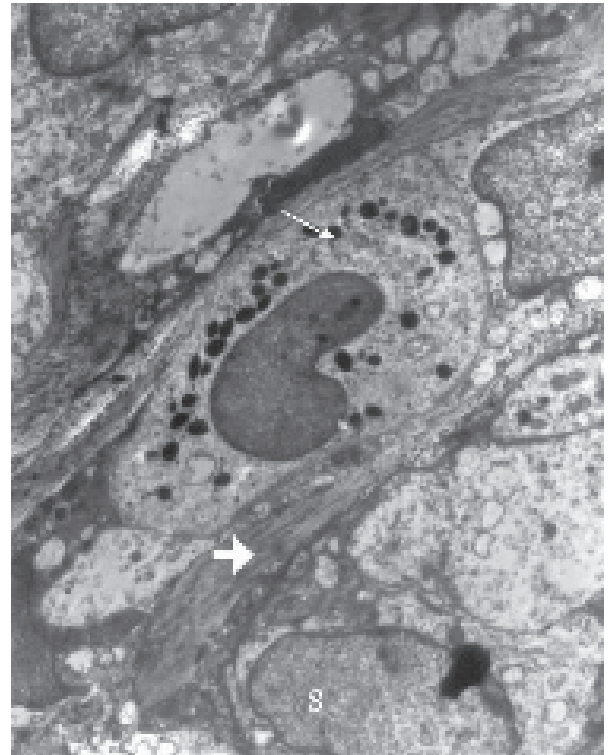
Resim 5a: 1 yaş grubunun yüzey epiteline ait elektron mikroskopik resmi. →: Az sayıda düzensiz mikrovilluslar, *: Apoptotik hücre (Uranil asetat- Kurşun sitrat x3000)



Resim 5b: 1 yaş grubu yüzey epiteli. Sg: Salgı granülü, ↑: GER tubulusları (Uranil asetat- Kurşun sitrat x3000)



Resim 5c: Aynı gruba ait bazal membran (BM) mikroskopik görünümü (Uranil asetat- Kurşun nitrat x7000)



Resim 5d: Aynı gruba ait stroma elektron mikroskopik görünümü. ↑: İltihabik hücre, →: Kollagen lif demetleri, S: Stromal hücre (Uranil asetat- Kurşun sitrat x3000)

sında belirgin bir negatif uyum saptanmıştır. Doğurganlık 2 ve 12 aylık dönemler arasında % 100' den % 13' e düşmüştür. Bu oran 7. ayda % 50 olarak bulunmuştur. 2. ve 4. aylarda, lümen epitelinin bazal laminasında şekilsiz bir madde gözlenmezken, 12. ayda yaygın olarak şekilsiz madde belirlenmiştir. Doğurganlığın % 50 olduğu 7. ayda lümen epitelinin bazal laminasında ve antimezometriyal yandaki lümen epiteli'nin altındaki fibroblastlar arasındaki bölgede amorf madde gözlemlenmiştir. Bu madde bazen bazal laminaya yapışık. İlerleyen yaşla birlikte bu şekilsiz madde artarken, doğurganlık azalmaktadır.

Böylece bu madde lümen epiteli ile endometriyumdaki stromal hücrelerin bağlantısını kesebilmektedir. Yaşa koşut bazal laminadaki kalınlaşma yaşlı fareler ile yapılan diğer bir çalışmada da bildirilmiştir (9).

Orta yaşlı (6-10 aylık) kemirgenlerde görülen yavru bo-yutlarındaki düşüşün ovaryum hormonlarındaki düşüklükten çok desidua hücre tepkimesindeki azalmadan olduğu yargısı yaygındır (17,18). Yine ilerleyen yaşla birlikte yavru sayısında azalma olmaktadır. Bu olgu da desidua hücre tepkimesindeki azalmaya bağlanmıştır (19). Şekilsiz maddenin içeriği henüz

bilinmemektedir. Bu maddenin 7. ayda görülmesi desidua hücre tepkimesinin, implantasyon oranının ve yavru boyutlarının azalması ile örtüşmektedir (20-22). Sonuçta; fare endometriyumundaki epitel hücrelerinin bazal laminasında bulunan şekilsiz madde yaşlanmayla gelişmektedir. Bu maddenin yaşla artışı ise doğurganlıkta azalmaya neden olmaktadır (2).

Bizim çalışmamızda da Kıyashı ve arkadaşlarının çalışmasına koşut olarak yeni doğan grubunda ince ancak belirgin olarak gözlenen bazal laminanın, yaşlı sıçanlarda (3 aylık ve 1 yaş grubu) gözle görülür oranda kalın ve yoğun olduğu saptanmıştır.

Craig ve ark. (4), yaşlanma sürecinde sıçanların endometriyumundaki stromal hücrelerin yoğunluğundaki değişiklikleri araştırmak için 36 günlük, 4 aylık, 10 aylık ve 20 - 24 aylık gruplar ile yaptıkları çalışmada, endometriyumun tüm bölgelerindeki stromal hücre yoğunluğunun yaşlanmayla birlikte azaldığını gözlemlemiştir. Hücre sayısındaki birim alan başına en büyük azalma orta ve derin endometriyumda belirlenmiştir. 20-24 aylık sıçanlarda orta endometriyumun 0,085 mm² içindeki ortalama hücre sayısı, aynı bölge içindeki 36 günlük deneklerdekine oranla 3'te 1 oranında azalmıştır. 20-24 aylık sıçanların derin endometriyumundaki ortalama hücre sayısı ise en az 4'te 1 oranında azalmıştır. Stromal hücrelerin yoğunluğunda yaşla birlikte oluşan azalmayı, hormona bağlı uterus hareketlerindeki azalmanın tetikleyici olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada da Craig ve arkadaşlarının çalışmasına koşut olarak yeni doğan, 5 haftalık, 7 haftalık ve 3 aylık gruplarda stromal hücreler aktif histolojik yapıda gözlemlendi. Bununla birlikte stromal hücrelerin aktif kollagen sentezi yaptıkları ve sentezlenen bu liflerin hücrelerin çevresinde düzenli dağıldıkları gözlemlendi. Yaşlı sıçanlarda ise (1 yaş grubu); lamina propria stromal hücrelerin sayıca azaldığı, buna karşın kollagen liflerin daha yaygın olduğu ayırt edildi.

Steroid hormonlar ve gelişme faktörleri endometriyumdaki çoğalma, farklılaşma ve programlı hücre ölümü olaylarını düzenlemektedir. Hücre çoğalması ve apoptozis arasındaki dengenin hormonal, genetik ve dışı üreme sisteminin yaşlanmasıyla ortaya çıkan faktörlerce bozulması endometriyal kanser oluşumunda belirleyici bir rol oynayabilir. Stareva ve Dobrovski'nin 2000 yılında yaptıkları çalışmada; 18, 24, 28 ve 32 aylık Wistar cinsi 24 sıçan ile apoptozise bağlı proteinler kullanarak endometriyum'da apoptozis oranını ve sıçan endometriyum epitel hücrelerindeki apoptozise bağlı proteinlerin ekspresyonunu yaşa ve vajinal sitolojiye bağlı olarak incelemeyi amaçlamışlardır. Çalışmada immünohistokimyasal yöntemlerle Bcl-2, Bcl-X, Bax, Bio-Strept-ALPase ve M30 CytoDEATH antikörlerinin dağılımını araştırmışlar, ayrıca ışık mikroskopu yardımıyla bez epitel hücreleri (LEC ve GLEC) sayılmışlar, apoptotik hücrelerin yüzdesini ise gelişigüzel bez epitel hücreleri arasından seçilerek hesaplamışlardır. Sonuç olarak, yüksek apoptotik indeks yaşlı sıçanların (28 ve 32 aylık) endometriyum'unda izlenmiştir. Tüm yaş gruplarında endometriyal bez epitel hücreleri apoptotik hücrelerin yüzdesi, Bcl-X ve Bax immünoekspresyonuyla uyum içinde bulunmuştur (6).

Bizim çalışmamızda da yeni doğan grubunda gözlenemeyen apoptotik cisimler, 7 haftalık deney grubundan itibaren sıçanlarda gözlenmeye başlamıştır. 12 haftalık sıçanlarda ise bazı bez hücrelerinde gözlenen apoptotik cisimler hücrelerin apoptozise gittiğini simgelemektedir. 1 yaş grubunda ise apoptotik hücreler daha fazlaydı.

Sonuç olarak yaşa koşut endometriyum'da yapısal olarak izlenen en belirgin değişikliklerin bazal lamina ve stromada olduğu, ayrıca ileri yaşla hücre apoptozisinin attığı belirlendi. Bunun, yaşın ilerlemesiyle doğurganlıktaki azalmanın göstergesi olduğu kanısına varıldı.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Deniz Erdoğan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

06500 Beşevler / ANKARA

Tlf: 0 312 202 6965

Fax: 0 312 212 4647

KAYNAKLAR

1. Baraggino E, Dalla Pria S, Cuberli C, Bortolotti S. Scanning elektron microscopy of the human normal endometrium. Clin Exp Obstet Gynecol 1980; 7: 66-70.
2. Shimuzu K, Yamada J. Relationship of decrease in fecundity with advancing age to structural changes in mouse endometrium. J Anat 2000; 196: 111-114.
3. Han Z, Kokkonen G, Roth G. Effect of aging on populations of estrogen receptor-containing cells in the rat uterus. Exp Cell Res 1989; 180: 234-242.
4. Craig S, Jollie W. Age changes in density of endometrial stromal cells of the rat. Exp Gerontol 1985; 20: 93-97.
5. Li T, Cooke I. Uterine Factors in Infertility. Curr Opin Obstet Gynecol 1992; 4: 212-219.
6. Staneva-Dobrovski L. Apoptosis and apoptosis-related proteins in the aging endometrium, Department of Neuroanatomy, Center of Anatomy and Brain Research, University of Dusseldorf, German. 2000; P 70-79
7. Greep R, Astwood E, Geiger S, Psychoyes A. Endocrine control of egg implantation. Baltimore 1973; Vol. 7, pp 187-215.
8. Cross J, Werb Z, Fisher S. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. Since 1994; 266: 1508-1518.
9. Rowlatt C. Some effects of age and castration in the epithelial basal lamina of secondary sex organs in the Mouse. Gerontologia 1970; 16: 182-196.
10. Noci I, Borri P, Chieffi O, Scarselli G, Biagiotti R, Moncini D, Paglierani M, Taddei G. Aging of the human endometrium: a basic morphological and immunohistochemical study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 199; 63: 181-185.
11. Batista M, Cartledge T, Zellmer A, Merino M, Axiotis C, Bremner W, Nieman L. Effects of aging on menstrual cycle hormones and endometrial maturation. Fertil Steril 1995; 64 : 492-499.
12. Fitzgerald C, Seif M, Killick S, Elstein M. Age related changes in the female reproductive cycle. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 229-233.
13. Tunon A, Rodriguez-Martinez H, Nummijarvi A, Magnusson U. Influence of age and parity on the distribution of cells expressing major histocompatibility complex class II, CD4, or CD8 molecules in the endometrium of mares during estrus. Am J Vet Res 1999; 60: 1531-1535.

14. Meites J, Huang H. Relation of neuroendocrine system to loss of reproductive functions in aging rats. *Neuroendocrine Regulation of Fertility* 1976; pp 246-258.
15. Matt D, Lee J, Sarrer P, Judd H. Chronological changes in fertility, fecundity and steroid hormone secretion during consecutive pregnancies in aging rats. *Biol Rep* 1986; 34: 478-487.
16. Noci I, Gheri G, Bryk S, Sgambati E, Moncini D, Pagherani M, Taddei G, Biagiotti R, Borri P. Aging of the human endometrium: peri-implantation phase endometrium does not show any age-dependent variation in lectin binding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64: 11-21.
17. Finn C. The aging uterus and its influence on reproductive capacity. *J Rep Fert* 1970; 12: 31-38.
18. Holinka C, Finch C. Age-related changes in the desidual response of the C57BL/6J Mouse uterus. *Biol Rep* 1977; 16: 385-393.
19. Lejeune B, Van Hoeck I, Leroy F. Transmitter role of the luminal uterine epithelium in the induction of desidualization in rats. *J Rep and Fert* 1981; 61: 235-240.
20. Craig S, Jollie W. The response of the uterine surface to ovarian hormones in the aged rat. *Anat Embryol* 1984; 169: 205-208.
21. Harman S, Talbert G. The effects of maternal age on ovulation, corpora lutea of pregnancy and implantation failure in mouse, *J Rep Fert* 1970; 23: 33-39.
22. Toppa B, Amao H, Aoki S, Saito T, Sugiyama M, Ogasa A. Post-implantation losses of embryos in aging female IVCS mice. *Exp Animal* 1991; 40: 33-37.