

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**YAŞLANMAYA KOŞUT SIÇAN TUBA UTERİNA'SINDA CİNSİYET
HORMONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
BELİRLENMESİ VE ULTRASTRÜKTÜREL DEĞİŞİMLERİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şule ŞAHİN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Gülnur TAKE

ANKARA
Eylül 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**YAŞLANMAYA KOŞUT SIÇAN TUBA UTERİNA'SINDA CİNSİYET
HORMONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
BELİRLENMESİ VE ULTRASTRÜKTÜREL DEĞİŞİMLERİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şule ŞAHİN

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Gülnur TAKE

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2007-38
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Eylül 2008

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: 11/ 09/ 2008



**Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN
Gazi Üniversitesi
Jüri başkanı**



**Yrd. Doç. Dr. Gülnur TAKE
Gazi Üniversitesi**



**Doç. Dr. Meltem Bahçelioğlu
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Resimler	III
Kısaltmalar	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tuba uterinaların Gelişimi	4
2.2. Tuba uterinaların Anatomisi	9
2.3. Tuba uterinaların Histolojisi	13
2.3.a Tunika Mukoza	13
2.3.b Tunika Muskularis	18
2.3.c Tunika Seroza	18
2.4. Tuba uterinaların Fizyolojisi	19
2.5. Tuba uterinalarda bulunan hormonlar ve reseptörleri	24
2.5.a Östrojen (ER)	24
2.5.b Progesteron (PR)	26
2.5.c Follikül Uyarıcı Hormon (FSH)	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Deneysel Hayvanların Gruplandırılması	29
3.2. Işık Mikroskopik Yöntem	29
3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem	30
3.4. Elektron Mikroskopik Yöntem	33
4. BULGULAR	37
4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular	37

4.2. Elektron Mikroskopik Bulgular	60
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	78
7. ÖZET	80
8. SUMMARY	82
9. KAYNAKLAR	84
10. EKLER	91
11. ÖZGEÇMİŞ	93

ŞEKİLLER, RESİMLER

Sayfa

- Resim 1A, 1B:** Genç sıçan grubunda (22 gün) Tuba uterina dokusunda Östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 1AX200, 1BX400) 41
- Resim 2A, 2B:** Prepubertal sıçan grubunda (4-6 hafta) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 2AX200, 2BX400) 42
- Resim 3:** Prepubertal sıçan grubunda (4-6 hafta) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000) 43
- Resim 4:** Yetişkin sıçan grubunda (10 hafta) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X200) 44
- Resim 5:** Yetişkin sıçan grubunda (10 hafta) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X400) 45
- Resim 6A, 6B:** Premenapozal sıçan grubunda (8 ay) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 6AX400, 6BX200) 46
- Resim 7:** Premenapozal sıçan grubunda (8 ay) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000) 47
- Resim 8:** Yaşlı sıçan grubunda (18-20 ay) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X200) 48
- Resim 9:** Yaşlı sıçan grubunda (18-20 ay) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000) 49

Resim 10: Genç sıçan grubunda (22 gün) Tuba uterina dokusunda progesteron reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X400)	50
Resim 11: Prepubertal sıçan grubunda (4-6 hafta) Tuba uterina dokusunda progesteron reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	51
Resim 12: Yetişkin sıçan grubunda (10 hafta) Tuba uterina dokusunda progesteron reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	52
Resim 13: Premenapozal sıçan grubunda (8 ay) Tuba uterina dokusunda progesteron reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	53
Resim 14: Yaşlı sıçan grubunda (18-20 ay) Tuba uterina dokusunda progesteron reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	54
Resim 15: Genç sıçan grubunda (22 gün) Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	55
Resim 16: Prepubertal sıçan grubunda (4-6 hafta) Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	56
Resim 17: Yetişkin sıçan grubunda (10 hafta) Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000)	57
Resim 18A,18B: Premenapozal sıçan grubunda (8 ay) Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 18AX1000, 18BX400)	58
Resim 19: Yaşlı sıçan grubunda (18-20 ay) Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X400)	59

Resim 20A, 20B, 20C: Genç sıçan grubuna (22 gün) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrofi (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000)	62
Resim 21A, 21B, 21C: Prepubertal sıçan grubuna (4-6 hafta) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrofi (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000)	63
Resim 22A, 22B, 22C: Yetişkin sıçan grubuna (10 hafta) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrofi (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000)	64
Resim 23A, 23B, 23C: Premenapozal sıçan grubuna (8 ay) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrofi (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000)	65
Resim 24A, 24B, 24C: Yaşlı sıçan grubuna (18-20 ay) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrofi (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000)	66

KISALTMALAR

- PR:** Progesteron reseptörü
PR-A: Progesteron reseptörü-A
PR-B: Progesteron reseptörü-B
ER: Östrojen reseptörü
ER- α : Östrojen reseptörü- α
ER- β : Östrojen reseptörü- β
FSH: : Folikül uyaran hormon
FSHR: Folikül uyaran hormon reseptörü

1. GİRİŞ

Üremenin ilk aşaması olan dölleme (fertilizasyon) erkek ve dişi germ hücrelerinin bir araya gelmesi ile olaylanır. Tuba uterinalar, üreme işlevinde önemli rol üstlenirler; Ovaryumlardan ovulasyonla atılan ovum'un tutulması, başlangıçta dölleme erki olmayan spermium'un ovum'a ulaştırılması ve geçen sürede dölleme yeteneği kazandırılması, ayrıca dölleme için uygun yapısal bir ortama sahip olması bu görevlerden bazılarıdır. En önemlisi ise döllemenin burada gerçekleşmesidir. Tuba uterinalar oluşan zigotun ve erken dönem embriyonun uterus'a iletilmesinde de esas görevi üstlenirler.^{1,2,3,4}

Tuba uterinalar, cinsiyet hormonlarının uyarılarına yanıt olarak dögüsel değışiklikler gösterirler. Memeli tuba uterinasında hücrelerin çoğalması ve farklılaşması östrojen hormonunca düzenlenir.^{5,6,7} Östrojen hormonu, foliküler evre boyunca epitel hücrelerinin çoğalmasını, sil sayısı artışını ve boyunun uzamasını sağlar. Luteal evrede ise sil sayısı azalır ve boy kısalmır.^{5,6} Östrojen sillerin salınım hareketini uyarırken, progesteron ovulasyondan sonra, tuba uterinalardaki hareketliliği baskılar ve tubal kasların gevşemesine neden olur. Ayrıca progesteron düzeyindeki artış; salgı yapan hücrelerin uyarılmasını ve böylece üretilen salgının artmasını sağlar.

Östrojen ve progesteron hormonları düzenleyici etkilerini, hedef hücrelerde bulunan özgün reseptör proteinlerine bağlanarak gerçekleştirir.⁸ Cinsiyet hormonu-reseptör ilişkisi hedef hücrede enzimler, salgı ürünleri, yapısal proteinler ve büyüme faktörleri gibi birçok molekülün ekspresyonunu sağlar.⁹

Farelerde ER- α doğum sonrası üçüncü güne kadar artış gösterir ve 20 gün boyunca yüksek düzeyde kalırken, ER- β doğum öncesi ve sonrası gelişim sürecinde düşük düzeydedir. Doğum sonrası dönemde ER- α epitelin mikrovilluslu salgı yapan hücrelerinde ve stromada eksprese olur.^{10,11}

Progesteron reseptörleri; ER- α 'dan ayrıcalı olarak, özellikle silyalı epitel hücrelerinde eksprese edilir. Progesteron reseptörü-A (PR-A); baskın izoformdur ve hem epitelyal hem de stromal hücrelerde bulunur. Progesteron reseptörü-B ise; epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir.^{12,13,14,15}

Cinsiyet hormonlarının etkisindeki döngüsel değişikliklerin yanısıra, yaşla birlikte ince yapı düzeyinde de değişiklikler gözlenir. Doğumdan sonraki 5-10 günler arasında epitel hücreleri farklılaşmaya ve sil sayısı artmaya başlar. 23. günde de silyasız salgı yapan hücreler farklılaşmaktadır. Yaşlanmaya koşut olarak silyalı epitel hücrelerinde; organel ve silyaların korunmasına karşın, sitoplazmada geniş otofagozomlara ve vakuollere rastlanır. Salgı yapan hücrelerde ise salgı granülleri hemen hemen yok olur, granüllü endoplazmik retikulum tubulusları önemli ölçüde genişler.^{16,17}

Preimplantasyon dönemi embriyo gelişiminin tuba uterinalarda olaylanması ve gerçekleşen fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin büyük ölçüde ovaryum steroidlerinin denetiminde olması nedeniyle bu çalışmada; hormon düzeylerinde yaşa bağlı olarak gerçekleşen değişikliklerin belirlenmesi için hormon reseptörlerinin tuba uterinadaki dağılımlarının belirlenmesinin önemli olacağı düşünüldü. Bu erekle çeşitli yaş gruplarından sıçanlarda; östrojen, progesteron ve folikül uyaran hormon (FSH) reseptörlerinin dağılımı immünohistokimyasal olarak belirlenmeye çalışıldı.

Elde edilen sonuçlar ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi. Ayrıca; yaşa koşut gerçekleşen ince yapı düzeyindeki değişikliklerin elektron mikroskopunda belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TUBA UTERİNALARIN GELİŞİMİ

Embriyonun cinsiyeti ovumu dölleyen spermiyumun sahip olduğu kromozomlar ile fertilizasyon sırasında belirlenmesine karşın, erkek ve dişi yapısal özellikler, embriyonik yedinci haftada biçimlenmeye başlar.¹⁸

Cinsiyetin farklanması, otozomal ve resesif çok sayıda genin rol oynadığı karışık bir süreçtir. Seksüel farklanmanın anahtarı kısa kolunda SRY genini (Y kromozomundaki seks belirleyici bölge) taşıyan Y kromozomudur. Bu genin protein ürünü testis belirleyici faktördür (TBF). TBF, cinsiyet organlarının farklanmasını düzenleyen genlerin harekete geçirilmesini sağlar. Bu faktörün varlığıyla fötusun cinsiyeti erkek tipinde, yokluğunda ise kız tipinde gelişir.¹⁹

Genital sistem erken dönemde her iki cinste de birbirine benzer, bu nedenle genital sistemin gelişiminin başlangıç periyodu “seksüel gelişimin farklanmamış evresi” olarak isimlendirilir. Gonadlar (testisler ve ovaryumlar) üç kaynaktan köken alırlar:

- Karın arka duvarı mezoteli (mezodermal epitel)
- Mezenşimal bağ dokusu (embriyonik bağ dokusu)
- Primordial germ hücreleri.

Gonadal farklanmanın ilk belirtileri gelişimin yaklaşık 5. haftasında olaylanmaya başlar; Öncelikle mezonefroz'un mediyalinde

bulunan mezotelyal hücrelerde bir kalınlaşma olur. Mezotelyal hücreler ve altındaki mezenşimin proliferasyonu ile mezonefroz'un mediyalinde gonadal (genital) kabartı adı verilen boyuna bir kabarıklık biçimlenir. Gelişim ilerlemesiyle gonadal kabartının dış yüzünü döşeyen mezotelyal epitel hücreleri parmak şeklindeki epiteliyal kordonlarını (primer seks kordonları) oluşturarak altındaki mezenşim içerisine doğru büyürler.

Farklanmamış gonad dışta korteks ve içte medulla katmanlarından oluşur. Embriyo XX seks kromozom kompleksine sahip ise, farklanmamış gonadın korteksi ovaryum'a farklanır, medullası geriler.

İlkel seks hücreleri 4. hafta başında vitellus kesesi duvarının, allantois'e yakın endodermal hücreler arasında belirir. Embriyonun sefalokaudal katlanması sırasında, vitellus kesesinin dorsal parçası embriyo içerisine katılır. Katlanma olaylanırken, ilkel germ hücreleri, arka bağırsağın dorsal mezenteri boyunca gonadal kabartılara doğru göç ederler. Gelişimin 6. haftasında gonadal kabartılara ulaşan hücreler, altındaki mezenşim içerisine girerler ve birincil seks kordonlarına dahil olurlar.

Onuncu haftaya değin, ovaryumlar histolojik olarak ayırt edilemezler. Birincil seks kordonları belirgin değildir. Bu evrede medulla içerisine doğru sokulan bu kordonlar artık bir yapı olan rete ovarii'yi oluştururlar. Rete ovarii ve birincil seks kordonları (kortikal kordonlar), erken fetal dönemde ovaryumların yüzey epitelinden köken alarak altta bulunan mezenşim içerisine uzanırlar. Kortikal kordonların boyutları arttıkça, ilkel germ hücreleri kordonların içlerine doğru girerler. Yaklaşık 16. haftada, bu kordonlar izole hücre kümelerine ayrılır ve oluşan primordial foliküllerin her

biri, merkezlerinde, primordial germ hücrelerinden köken alan bir oogonium içerir.

Fötal yaşam sırasında, ovaryumlarda, oogoniumlarda oluşan aktif mitoz sonucu, çok sayıda primordial folikül oluşur. Mitoz bölünmeler fötal yaşamın beşinci ayına değin sürer. Bu evrede her bir ovaryum üç milyonun üzerinde oogonium içerir. Doğum sonrasında yeni oogonium meydana oluşmaz. Oogoniumların büyük çoğunluğu doğumdan önce dejenere olsa da, doğumdan sonra iki milyon civarında primer oosit kalmaktadır.^{18,20}

Erkek ve dişi embriyolarda iki çift genital kanal vardır: Mezonefrik (Wolffian) ve paramezonefrik (müllerian) kanallar.¹⁹ Mezonefrik kanallar erkek genital kanallarının gelişiminde önemli bir yer tutarken, paramezonefrik kanal dişi genital kanallarının gelişiminde rol oynar. 5.-6. haftalarda genital sistem farklılaşmış evrede olduğundan, genital kanalların her iki çifti de bulunur.

Mezonefrik kanallar, her iki cinsten de mezonefrik böbreklerden idrarın taşınmasını sağlarlar. Dişi fötuslarda, mezonefrik kanal, işlevsel olmayan birkaç kalıntı dışında, tümüyle dejenere olur.

Paramezonefrik kanallar, gonadların ve mezonefrik kanalların lateralinde gelişirler.¹⁸ Paramezonefrik kanal ürogenital sırtın ön-yan yüzeyindeki epitelin uzunlamasına invaginasyonu şeklinde ortaya çıkar.¹⁹ İnvaginasyonların kenarları birbirleriyle kaynaşır ve paramezonefrik kanallar oluşur. Bu kanalların huni şekilli kranial uçları, periton boşluğuna açılır. Paramezonefrik kanallar, embriyonun gelecekteki pelvik bölgesine

ulaşıncaya değin, mezonefrik kanallara koşut olarak, kaudal yone doğru uzanırlar. Pelvik bølgeye ulaştıklarında, mezonefrik kanalları ventralde çaprazlar ve orta hatta birleşerek “Y” biçimli, utero-vaginal primordiumu oluştururlar. Bu tübüler yapı, ürogenital sinüs’n dorsal duvarı içine uzanır ve burada bir kabartı olan, **sinüs(Müllerian) tüberkül’n** oluşturur.

Dişi embriyonlarda testesteron yokluğu nedeniyle mezonefrik kanallar gerilerken, Müllerian baskılayıcı madde (MIS) yokluğu nedeniyle de paramezonefrik kanallar gelişir. Erkek cinsiyet gelişiminin uyarılması için testesteron gerekli ise de, dişi cinsiyet gelişiminde, ovaryumların ya da hormonlarının varlığı gerekli değildir.¹⁸Bařlangıta her iki paramezonefrik kanalda da üç bölge tanımlanabilir:

- Karın boşluğuna açılan kranial vertikal parça,
- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal bölge,
- Karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal bölge.

Ovaryumların kaudale doğru yer değiştirmesiyle birlikte ilk iki bölgeden tuba uterina’lar gelişir. Paramezonefrik kanalların kaudal bölgeleri de uterus kanalını oluşturmak için birleşir. Paramezonefrik kanalların ikinci bölgelerinin medio-kaudal yonde yer değiştirmeleriyle ürogenital sırtlar giderek daha enlemesine bir düzleme otururlar. Kanallar orta hatta birleştikten sonra pelvis içinde kalın enlemesine bir kıvrım oluşur. Birleşmiş durumdaki paramezonefrik kanalların lateralinden pelvis duvarına kadar uzanan bu kıvrıma uterus’un sınırlayıcı ligamenti denir. Bu ligamentin kranial sınırında uterus tüpleri, arka yüzünde de ovaryumlar yer alır.¹⁹

Paramezonefrik kanalın kraniyal ucunun bir kısmı, tuba uterina'nın infundibulum bölümünün yapısına katılmaz ve veziküler bir yan oluşum olan Morgagni hidatiği olarak kalır.

Tuba uterina'nın gelişimsel anomalileri çok yaygın değildir, ancak birkaç tipi tarif edilmiştir. Bunlar; hidatik kistler, aksesuar ostia, tamamen veya segmental yokluk, tüp duplikasyonu, kas katmanı yokluğu ve tüpün kanalize olamamasıdır.¹⁸

2.2. TUBA UTERİNALARIN ANATOMİSİ

Latince oviductus ve Yunanca'da salpinx olarak adlandırılan tuba uterinalar, kendisini ilk isimlendiren Gabriella Fallopi'a'nın anısına Fallop tüpü olarak da tanımlanmaktadır.

Tuba uterinalar fundus uteri'nin iki köşesi ile ovarium'un üst ucu arasında uzanan bir çift boru biçimli organdır. Tuba uterina'nın uzunluğu yaklaşık 12-16 cm, çapı ise 3-8 mm'dir.²¹

Corpus uteri'nin üst ve alt yüzlerini örten periton yaprakları, uterus'un kenar bölgelerinde bir araya gelerek yanlara doğru uzanır ve pelvis'in lateral duvarındaki periton ile devam eder. Uterus ile pelvis'in lateral duvarları arasında uzanan çift yapraklı periton'a ligamentum latum uteri adı verilir. Lig. latum uteri'nin serbest kraniyal kenarında ise tuba uterina bulunur. Tuba uterina'nın infundibulum bölümü dışında diğer bölümleri lig. latum uteri'nin serbest üst kenarında yerleŐiktir. Lig. latum uteri'nin tuba uterina'ya komŐu bölgesine **mesosalpinx** denir. Mesosalpinx, lig. latum uteri'nin en hareketli bölümüdür ve buna bağlı olarak tuba uterina da hareketlidir.²² Tuba uterina'nın uterus'a yakın bölümü transvers (enine) olarak önce dıŐa, daha sonra da dorsale ve kraniyale uzanarak ovarium'un kraniyal ucuna ulaşır. Buradan i e ve kaudale yönelerek ovarium'un kraniyal kenarını sarar. Boru Şeklinde olan organın iki açıklığı vardır.

Tuba uterina'nın uterus'a açılan bölgesine **ostium uterinum tubae uterinae**, karın boşluğuna açılan bölgesine ise **ostium abdominale tubae uterinae** adı verilir.

Tuba uterina'nın anatomik özelliği farklı olan dört bölümü vardır:

1) İnfundibulum tubae uterinae

Ovarium'a yakın olan parçasıdır.²³ Huni şeklinde olup tuba uterina'nın en geniş bölümüdür. Bu bölümün çevresinde, fimbriae tubae uterinae denilen 12-15 hareketli saçak şeklinde uzantı bulunur. Bu uzantılardan en uzununa fimbria ovarica adı verilir ve bu yapı ovarium ile değinir. Fimbria ovarica'nın uzunluğu yaklaşık 2-3 cm'dir.²¹ İnfundibulum hareketli olup, olgunlaşan Graaf folikülünün çevresini sarar.²² İnfundibulum tubae uterinae'nın tabanının ortasındaki açıklık ostium abdominale tubae uterinae'dir. Bu açıklık ile tuba uterina karın boşluğuna açılır.

2) Ampulla tubae uterinae:

Kıvrımlı olup, "S" biçimli bir yapıdır. Organın 2/3'lük bölümünü oluşturur. Uzunluğu 7-9 cm, çapı ise 5-10 mm'dir. İç boşluğu geniş, duvarı ise incedir. Dikine yukarıya doğru ilerleyen bu parça önden arkaya basıktır. Fertilizasyon genellikle bu bölgede gerçekleşir. Döllenen oosit tuba uterina'yı geçip uterus'a yerleşir.

3) İsthmus tuba uterinae:

Fundus uteri'nin lateral köşelerinden tuba uterina'nın uterus'a sokulduğu bölümdür. Dış yana doğru yatay olarak ilerler. Uzunluğu 2-2,5 cm, kalınlığı ise 3-4 mm kadar olup organın en dar çapına sahip bölümüdür.

4) Pars uterina (İntramural parça):

Tuba uterina'nın uterus duvarı içinde seyreden bölümü olup 0,5 cm çapında, 1 cm uzunluğundadır.²¹ Bu parça uterus boşluğuna ostium tubae uterinae denilen bölge ile açılır.²³

Arterleri:

Tuba uterina'nın arterleri a. ovarica ile a. uterina'dan gelen ve aynı adı taşıyan ramus tubarius dallarıdır. A. uterina'dan dallanan **ramus tubarius** diğer dallardan daha kalın olmasıyla ayrılır. **Sampson arteri** olarak da adlandırılan bu arter, a. uterina ve a. ovarica'nın anastomoz yeri yakınında a. uterina'dan ayrılarak mesosalpinx'in iki yaprağı arasında tuba uterina'ya dallar vererek ilerler.²¹

Venleri:

Arterleri izleyerek hilum ovarii'den çıkar. Bu venler **pleksus pampiniformis** denilen venöz ağı oluştururlar. Bu ağı oluşturan venler, yukarı çıktıkça birbirleriyle birleşirler ve sonunda v. ovarica'yı oluştururlar. V. ovarica, a. ovarica ile birlikte seyreder. Sol tarafındaki v.renalis'e, sağ tarafındaki ise v. cava inferior'a açılır.²²

Lenfatik akım:

Lenf damarları ise ovaryum ve fundus uteri'den gelen lenfatik damarlarla birlikte **nodi lymphatici lumbales** ve daha sonra da **nodi lymphatici preaortici** ve **nodi lymphatici aortici laterales**'e açılır.²¹

Sinirleri:

Tuba uterina'nın sinirlerinin bir bölümü pleksus ovaricus, bir bölümü ise pleksus uterovaginalis'ten gelir.

Afferent lifler 11. ve 12. torakal ve 1. lomber sinirlerle medulla spinalis'e taşınır.^{22,24}

2.3. TUBA UTERİNALARIN HİSTOLOJİSİ

Tuba uterina'nın duvarı üç katmandan oluşur;

- a. Tunika mukoza,
- b. Tunika muskularis,
- c. Tunika seroza.²⁰

2.3.a. Tunika Mukoza

Tunika mukoza, epitel ve lamina propria'dan oluşur. Tunika mukoza ampulla bölgesinde kalındır. Sekonder ve tersiyer dallanmalar yapan, birçok longitudinal (boyuna) plikalar içerir. Bu nedenle transvers (enine) kesitlerde, lümen düzensiz yıldız şeklinde görülür. Ampulla'nın longitudinal mukoza plikaları, infundibulum'dan ovaryum'un yüzeyine dallanarak uzanırlar. Bunlara fimbriya (fimbriae ovaricae) denir. Fimbriyalar ovulasyonla ovaryum'dan atılan oositin tuba uterina'ya çekilmesinde rol oynar. Ampulla'dan uterus'a doğru longitudinal mukoza katlantıları alçalır ve dallanmalar azalır. İntramural parçada mukoza katlantıları oldukça alçak ve az sayıdadır, dallanma göstermezler.^{25, 26}

Epitel

Epitel tek katlı prizmatiktir. Epitelde kinosilyalı hücreler ve salgı yapan hücreler bulunur.²⁵ Epitelin boyu ampulla bölgesinde yüksek olup, uterus'a yaklaştıkça alçalır. Epiteli oluşturan bu iki hücre tipinin dağılımı ve

yoğunluğu tuba uterina'nın farklı bölgelerine ve hormon düzeylerine bağlı olarak değişir. Menstruel döngü ile ilintili olarak bu hücrelerin sayıları ve boyları değişkenlik gösterir. Kinosilyalı hücreler fimbriya ve ampulla'da yoğun olarak bulunurken isthmus ve intramural bölgelerde daha az gözlenir.²⁶

Kinosilyalı Hücreler

Kinosilyalı hücreler yükseklikleri yaklaşık 30 µm, genişlikleri 12 µm olan ve sitoplazmaları açık renk boyanan hücrelerdir. Her hücre lümeneye bakan apikal yüzünde yaklaşık 50 adet kinosilya içerir. Silya sayıları 200-300'e ulaşabilir. Kinosilyalar 7-10 mikrometre uzunluğunda, 0,2 mikrometre çapındadır ve ışık mikroskopuyla gözlemlenebilir. Silyalar eş zamanlı olarak uterus yönünde hareket eder ve ovulasyon ile atılan oositin de aynı yönde ilerlemesini sağlarlar.²⁷

Hücrelerin çekirdekleri yaklaşık 8-10 µm çapında oval yada yuvarlaktır. Hücrenin ortasında yada biraz daha apikalinde yerleşim gösterir ve ökromatiktir. Sitoplazmada granüllü endoplazmik retikulum tubulusları az, buna karşın granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları çoktur. Ayrıca çok sayıda mitokondriyon ve filamanlar içerirler. Kinosilyaların hareketleri genelde uterus'a doğrudur. Aynı zamanda az sayıda silya ovaryum'a doğru süpürme hareketi yaparak spermiyumun oosite ulaşmasını kolaylaştırır. Silyaların uterus'a doğru hareketleriyle tuba uterina lümeninde bulunan salgı, oosit yada zigot uterus'a doğru taşınır.²⁹

Silyaların boyları ve sayıları hormonlarca denetlenir. Follikülogenez evresinde östrojen hormonu düzeyindeki artışla bu hücreler

büyürler ve silyaların sayısında artış olur (silyogenez). Östrojen ayrıca silya hareketini arttırır. Böylece foliküler evrede oosit'in yada erken dönem embriyonun taşınması için gerekli ortam oluşur. Luteoliz sırasında progesteron hormonu etkisiyle silyalı hücrelerdeki kinosilyalar yok olur(desiliasyon).^{6,26}

Salgı hücreleri (Peg hücreleri)

Silyalı hücrelerden daha küçük, prizmatik hücrelerdir. Çekirdekleri oval şekilli olup hücrenin orta ya da bazal bölümüne yakın yerleşimlidir. Salgı hücrelerinin çekirdekleri Hematoksilin - eozin boyanmasıyla silyalı hücrelere karşın daha koyu boyanır. Sitoplazmalarında salgı granülleri kapsarlar, bu nedenle koyu renkte boyanır.⁶ Salgı hücreleri sitoplazmadaki salgı birikimleri nedeniyle şişerek diğer hücrelere baskı yapar. Bu nedenle armut yada fıçı gibi değişik şekiller alırlar. Özellikle luteal evrede hücrelerin bu durumları daha da belirginleşir. Şişerek fıçı şeklini alan salgı hücreleri salgı içeriklerini lümenine boşaltırlar.

Oluşturulan salgı maddesi, tuba uterina lümeninde toplanarak, bir yandan ovumun korunma ve beslenmesini, diğer yandan ise spermiyumun kapasitasyonunu sağlar.²⁵ Tuba uterina mukozasını kaplayan ince sıvı tabakanın hareketi ile birlikte kas katmanının kasılmasıyla ovum ya da zigotun uterus'a doğru taşınmasına yardım eder.²⁰ Bu sıvı akımı aynı zamanda uterus'tan periton boşluğuna mikroorganizmaların geçişine engel olur.²⁷

Hücrelerde mitokondriyonlar daha çok apikal sitoplazmada bulunurlar. Mitokondriyonlar iyi gelişmiştir ve sayıca kinosilyalı hücrelerden daha fazladır. Çekirdek üzeri bölgede iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi bulunur. Apikal sitoplazmada membranla sarılı elektron yoğun salgı granülleri vardır. Granüllü endoplazmik retikulum, düz endoplazmik retikuluma karşın daha fazladır. Ayrıca çok sayıda serbest ribozom, filamanlar ve mikrotübüller kapsar.^{3,6,16,26}

Birçok araştırmacı tarafından yapılan çalışmalarda tuba uterina mukoza epitelinin endojen ve ekzojen hormonların etkisiyle yapısal ve işlevsel değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. Östradiol silyalı ve salgı hücrelerini etkileyip çoğalmalarını ve farklılaşmalarını uyarırken; salgı erkinin artışı ve silyalı hücrelerin dejenere oluşu progesteron'un denetimi altındadır.³⁰ Tuba uterina epiteli ekzojen östrojen ve progesteron'a etkin kaldığında belirgin bölgesel farklılıklar göstermektedir.³⁰

Ovulasyon sırasında silyasız hücrelerin dağılımının; ampulla ve isthmus'ta, pre-ampullar bölgeye oranla daha fazla olduğu ve özellikle isthmus'taki epitel hücrelerinin çoğunluğunun silyasız olduğu belirlenmiştir. Elektron mikroskopik incelemelerde ise; salgı yapan Peg hücrelerinin ince yapısında bölgesel farklılıklar gözlenmiştir. Fimbriyalardaki silyasız hücrelerin lümene doğru çıkıntı yaptığı, ampulla ve isthmus'ta sitoplazmalarının bazofilik boyanmış olduğu saptanmıştır.³¹

Fimbria bölgesindeki salgı hücrelerinde, orta derecede elektron yoğun matriks içeren küçük salgı granülleri ve birçok lipid damlacığına benzer cisimcikler görülmüştür. Ampulla bölgesindeki hücrelerin apikal sitoplazmasında orta derecede elektron yoğun matrikse sahip küçük salgı

granülleri bulunmuştur. İsthmus bölgesinde ise; birçok salgı granülünde sık sık elektron yoğun bölgeler belirlenmiştir. Az yoğun maddeyle dolu veziküllere, isthmus'taki hücrelerde sıklıkla rastlanırken ampulla'da ender rastlanılmıştır. İstmus'taki salgı hücrelerinin yüzeyinden lümenine doğru uzanan çok uzun sterosilyaların bulunduğu belirtilmiştir.¹⁷

İfundibulum bölgesinde salgı hücreleri östrus döngüsünün evreleri ile bağlantılı, tipik sitolojik değişiklikler gösterirler. Değişikliğin en fazla foliküler evrede gerçekleştiği belirlenmiştir. Salgı yapan hücrelerin bu evrede iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikuluma, birçok ribozoma, çeşitli biçim, yoğunluk ve boyutlardaki salgı granüllerine sahip olduğu görülmüştür.³²

Salgı hücreleri infundibulum bölgesinde az sayıda, ampulla ve isthmus bölgelerinde daha fazla sayıda bulunur. Genel olarak salgı hücreleri kinosilyalı hücrelerin yoğun olduğu alanlarda daha az sayıdadır.³³

Lamina Propriya

Lamina propriya gevşek bağ dokusundan yapılıdır. İnce kollagen ve retiküler lifler içerir. Kollagen iplikler ince demetler yaparlar. Bağdokusu hücrelerinden fibroblastlar, histiyositler ve mast hücreleri bulunur. Lamina propriya kan damarları, lenf damarları ve sinirlerden zengindir. Kan damarları özellikle fimbriya bölgesindeki lamina propriyada boldur. Bu kan damarları arasında düz kas demetleri ağ şeklinde yerleşmiştir. Damarlara kan dolması ve düz kas demetlerinin kasılmasıyla infundibulum bölgesi ovaryum yüzeyi ile etkileşerek oositin tuba uterina lümenine alınmasını sağlar. Fimbriyaların hareketi de bu düzenek ile sağlanır.^{4, 34, 35, 36, 37}

2.3.b. Tunika Muskularis

Tunika muskularis; düz kas dokusundan yapılmıştır. Kas liflerinin farklı yönde uzandığı iki katman ayırt edilir. İç katman, sirküler (enine) yada birbiriyle dar açılar yaparak çaprazlaşan kas demetlerinden oluşur. Dış katta ise kas lifleri longitudinal (boyuna) seyir gösterir. Longitudinal kas tabakası uterus'a doğru kalınlaşır. Sirküler ve longitudinal kas katları kesin sınırlar ile ayrılmamışlardır. Sirküler kat, dış sınırına doğru longitudinal kas lifleriyle devam eder. Tunika muskularisin kas demetleri arasında gevşek bağ dokusu bulunur. Elastik liflerden zengin olan bu doku oldukça gelişkindir ve ligamentum latum ile tunika seroza içine doğru yayılır.²⁵ Kas tabakasının en kalın olduğu kısım isthmus bölgesidir. Kas katmanı dışında çok ince tunika subseroza bulunur.²¹

2.3.c. Tunika Seroza:

Tunika seroza, peritondan (peritoneum viscerale) oluşur.²⁵ Periton, intramural bölge dışında tüm tuba uterina'yı sarar ve bir periton bağ oluşturur.²¹ Seroza katmanında büyük kan damarları görülür.²⁶

2.4. TUBA UTERİNALARIN FİZYOLOJİSİ

Spermiyum, oosit ve döllenmiş yumurta için kanal işlevi gören tuba uterinalar; aynı zamanda döllenmenin gerçekleştiği yerdir.²⁷

Ovulasyondan sonra oosit yüz ya da daha çok sayıda granüloza hücresiyle birlikte periton boşluğuna atılır. Oositin uterus boşluğuna ulaşabilmesi için tuba uterina'dan geçmesi gerekir. Tuba uterinaların fimbria şeklindeki uçları, ovaryumların çevresine uzanır. Oosit tuba uterinalardan birine girer ve kanal içinde uterus'a doğru ilerlemesini sürdürür. Yapılan araştırmalar bu işlemin %98 oranında başarılı olduğunu göstermiştir.²⁸

Oositin döllenmesi için; ejakülasyonu izleyen 5-10 dakika içerisinde birkaç spermiyum tuba uterinaların ovaryum'a açılan ampulla bölgesine ulaşır. Vagina'da depolanan beşyüz milyon yakın spermiyumun yalnız birkaç bini ampulla'ya ulaşabilmektedir.

Oositin döllenebilmesi için spermiyumun önce korona radiatayı geçmesi, daha sonra oositi çevreleyen zona pellusidaya bağlanması ve penetre olması zorunludur. Spermiyumun oosite girmesiyle, baş kısmı hızla şişer ve erkek pronükleusunu oluşturur. Erkek pronükleusundaki 23 tek kromozom ile, dişi pronükleusunun 23 tek kromozomu bir araya gelerek, döllenmiş ovumun birbirini bütünleyen 46 kromozomunu yapar.

Döllenme sonrasında, ovumun tuba uterinalardan uterus boşluğuna taşınabilmesi 3-4 gün içerisinde gerçekleşir. Oluşan zigot tuba uterina'da birçok bölünme geçirir ve yaklaşık yüz hücreden oluşan blastosist uterus'a girer.²⁸

Tuba uterinalar işlevlerini üç temel faktörün etkisinde gerçekleştirir;

Tubal motilite:

Tuba uterinalar hareketlidir ve bu videografi yöntemiyle pelvis civarında gözlenebilir.

Gametlerin bir araya getirilmesi ve döllenmiş ovumun uterus'a taşınmasında tuba uterina duvarındaki düz kasların peristaltik hareketleri etkilidir. Bu hareket temel olarak üç sistem tarafından düzenlenir.

- Ovaryum hormonları
- Adrenerjik-nonadrenerjik sistem
- Prostaglandinler²⁷

Ovaryum'un hormonları, östrojenler ve progesterinler olarak iki tiptir. Östrojenlerin en önemlisi östradiyol, progesterinlerin ise progesterondur. Gebe olmayan bireylerde östrojenler büyük oranda ovaryumlardan, az olarak da adrenal korteksten salgılanırken, gebelikte östrojen sentezi büyük ölçüde

plasentadan yapılmaktadır. Ovaryumlardan salgılanan en önemli östrojen β -östradiyol'dür. Progesteron ise; gebe olmayan bireylerde, ovaryum döngüsünün ikinci yarısında korpus luteumdan salgılanır. Az orandaki progesteron ise eşit olarak ovaryumlar ve adrenal korteksde sentezlenir.²⁸

Östrojen tubal hareketliliği uyarırken, progesteronların B reseptörlerini aktive etmesiyle, tubal hareketlilik baskılanır. Ovulasyondan önce, tubal kasılmalar yavaşken, ovulasyon ile birlikte güçlenir ve fimbriya bölgesi ritmik kasılmalar ile ovaryum yüzeyini süpürür. Ovulasyondan 4-6 gün sonra progesteron düzeyi artarak tubal hareketliliği baskılar. Bu durum, tubal kasların gevşemesine öncülük eder ve sonuç olarak ovumun, tubal sil hareketiyle uterus'a geçişi sağlanır. Hormon reseptör düzeyindeki değişiklikler, tuba uterinaların işlevinde kritik öneme sahiptir.

Adrenerjik innervasyonlar, istmus bölgesinde daha belirgin olarak tüm tuba uterina'da hareketliliğin düzenlenmesinde önemlidir. İnsan tuba uterinası menstrual döngünün poliferatif ve menstruasyon evrelerinde, norepinefrin gibi a-adrenerjik bileşiklere çok duyarlıdır. Ovulasyondan sonra ve luteal evre süresince, norepinefrin'e yanıt azalır ve b-adrenerjik bileşiklerin baskılayıcı etkisi daha belirginleşir. Luteal evrede, progesteron düzeyindeki artışla birlikte, sirküler kasların gevşemesi ve istmus bölgesinde lümen çapının genişlemesi sağlanır. Böylece döllenmiş ovumun istmus'tan geçişi kolaylaşmış olur.

Doğal tubal hareketliliğin düzenlenmesinde prostaglandinlerin önemi tartışmalı olmasına karşın, prostaglandin F2 a (PGF2 a)'nın tubal kasılmaları uyardığı buna karşın PGE1 ve PGE2'nin ise baskıladığı bilinmektedir. Tubal hareketliliğe etkisinin yanında, bu üç doğal

prostaglandinin (PGF2, PGE1 vePGF2) laboratuvar ortamında sil aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir.²⁷

Sil Hareketleri:

Menstrual döngü boyunca sillerinin oranı değişkenlik gösterir. Ovulasyon öncesinde özellikle fimbriyada sillerin sayısı en yüksek düzeye ulaşır. Östrojen sil artışını uyarırken, progesteron baskılar.²⁷

Silya hücre yüzeyinde 2-4 mikrometre boyunda sivri uçlu yuvarlak bir kıl biçimindedir. Silyalar hücre membranıyla bağlı olduğu bölgeden kıvrılarak saniyede 10-20 kez ileri doğru hızlı ve ani bir hareket yapar. Sonra yumuşak, kamçıya benzer bir hareketle geriye hareket eder. İleriye doğru hızlı hareket sırasında hücrenin çevresindeki sıvı silyanın hareketi yönünde sürekli itilir. Geriye doğru yavaş hareket ise sıvıyı ilerletmez. Sonuçta sıvı sürekli olarak hızlı vuruş yönünde hareket eder. Tuba uterina'nın epitelindeki silyalı prizmatik hücrelerde çok sayıda silya olduğu ve tüm silyalar aynı yönde hareket ettiğinden tubal sıvının ve oositin bir bölgeden diğerine etkin biçimde hareket etmesi sağlanır.²⁸

Tubal Sıvı:

Fertilizasyonun ve erken embriyo gelişiminin gerçekleştiği tuba uterinalar aktif salgı yapar. Viskoz bir yapıya sahip olan tubal sıvı gametlerin olgunlaşması, dölllenme ve embriyonik gelişim için uygun bir ortam sağlar.³¹ Bu sıvı esas olarak, Peg hücrelerince salgılanırken, bir bölümünü de doku

sıvısı oluşturur.²⁰ Mukoproteinler, elektrolitler ve enzimlerden zengin olan tubal sıvının lümenindeki birikme düzeyi 1-3ml/24 saatdir ve ovulasyonda en üst düzeye ulaşır. Sonuç olarak tubal sıvı fertilizasyon ile erken gelişim döneminde önemli rol oynarken, diğer yandan spermiyumun kapasitasyonunu da sağlamaktadır.^{27, 20}

2.5. TUBA UTERİNALARDA BULUNAN HORMONLAR VE RESEPTÖRLERİ

Cinsiyet hormonları etkilerini “nükleer reseptör süperailisi'nin” üyesi olan reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Cinsiyet hormonu reseptörüyle bağlandıktan sonra, hormon - reseptör bileşkesi DNA'nın hedef bölgesindeki hormon yanıt bölgesine bağlanır ve birçok hedef genin transkripsiyonunda artış olur.⁵ Cinsiyet hormonlarının hedef hücrede ekspresyonunu düzenlediği genler; enzimleri, salgı ürünlerini, yapısal proteinleri, büyüme faktörlerini ve protoonkogenleri içerir.^{38,39,40,41,42,43,44,45, 46, 47}

2.5.a. Östrojen

17 β -östradiol, östron ve östrodiol doğal östrojenlerdir. Bunlar 18 karbonlu hormonlardır. Ovaryum foliküllerinin teka interna ve granüloza hücrelerinden, korpus luteum ve plasentadan salgılanırlar. Biyosentetik yolla androjenlerden oluşurlar. Dolaşımdaki androstenedion'un aromatzasyonu ile de sentezlenirler. Aromataz (CYP19), androstenedion'un östron'a, testosteron'un ise östradiol'e dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Dolaşımdaki östradiol'ün %2'si serbest, %60'ı albümin'e, %38'i testosteron'uda bağlayan gonadal steroid-bağlayıcı globulin'e (GBG) bağlıdır. Karaciğerde östrojenler okside edilir ya da glukuronid ve sülfat bileşiklerine dönüştürülür. Bu bileşiklerin tümü diğer metabolitlerle birlikte idrara atılır. Önemli miktarlarda safrayla salgılanır ve dolaşıma geri emilir.³⁵

Sıçanlarda; östrojen'in; östrojen reseptörü- α ve östrojen reseptörü- β olarak iki alt tipi tanımlanmıştır.^{48,49} Türler arasında yüksek

benzerlik göstermekte olan ER- β , aynı zamanda farelerde ve insanlarda da klonlanmıştır.^{50,51} Estradiol'ün ER- α 'ya bağlanma gücü ER- β ya göre yüksek olduğu ve ER- α 'nın transkripsiyonel aktivasyonunu artırdığı belirtilmiştir.^{52,53} Transkripsiyonel aktivitedeki bu farklılığın yanı sıra ER- α ve ER- β aktive edici protein-1 bölgesinde tamamen zıt transkripsiyonel etkiye sahiptir.⁵⁴ Ayrıca fare uterus'unda ER- β 'nin; ER- α 'nın negatif düzenleyicisi olarak görev üstlendiği bildirilmiştir.⁵⁵ Çeşitli sıçan dokularında değişik bağlanmaların ürünü olarak; ER- β mRNA'sının ER- β 1(ER- β), ER- β 2, ER- β 1- δ 3, ER- β 2- δ 3, ER- β 1- δ 4 olarak beş izoformu tanımlanmıştır. Yalnızca ER- β 1 ve ER- β 2 hem hormona hem de östrojen yanıt elementine bağlanma yeteneğine sahiptir. Bunun yanında ER- β 2, ER- β 1 ile karşılaştırıldığında estradiyol'e bağlanma afinitesi daha düşüktür.⁵⁶

ER- α , orta ve yüksek düzeylerde, uterus, testis, hipofiz, böbrek, epididimis ve böbrek üstü bezinde; ER- β ise, yüksek düzeylerde ovaryum, prostat, akciğer, mesane, kemik ve beyin'de eksprese olur.³⁵

Tuba uterina epitelindeki iki tip hücrenin büyüme ve gelişmesi iki cinsiyet hormonu (E2 ve P4) tarafından düzenlenir. Sıçan tuba uterina'sında ER- α ve ER- β eksprese edildiği ve doğumdan sonraki tuba uterinada ER- α ekspresyonunun daha baskın olduğu belirlenmiştir. Kantitatif analizlerde tuba uterina'da ER- α mRNA'sının doğumdan sonraki üçüncü güne kadar artış gösterdiği ve doğumdan sonraki yirmi gün boyunca yüksek sabit bir düzeyde kaldığı belirtilmiştir. Ayrıca tuba uterinalarda ER- β mRNA'sının ER- α mRNA'sıyla karşılaştırıldığında doğum öncesi ve sonrası gelişim boyunca düşük düzeyde kaldığı vurgulanmıştır.⁵⁷

Hücreye ve bölgeye özel immünohistokimyasal çalışmalarda ise; epitelde ER- α boyanmasının doğumda zayıf, doğumdan sonraki üçüncü günden yirminci güne kadar orta derecede olduğu gösterilmiştir. Ancak infundibulum/ampulla bölgesinde doğumdan on gün sonra birkaç ER- α negatif hücre belirlenmiştir. Stroma hücrelerinde ise; doğumda zayıf, doğumdan sonra 3-10'uncu günler arasında orta şiddette, doğumdan sonraki 15 ve 20. günlerde belirgin ER- α boyanması görülürken, bölgeler arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca isthmus/uterotubal bağlantı bölgesindeki kas hücrelerinde doğumdan sonraki 7. günden 20. güne kadar orta şiddette boyanma görülmüştür. Doğumdan sonraki tuba uterinalarda ER- β immünoaktivitesi ayırtedilememiş ve ER- α 'nın baskın izoform olabileceği vurgulanmıştır.⁵

2.5.b. Progesteron:

Progesteron, korpus luteum, plasenta ve az miktarlarda follikülden salınan 21 karbonlu bir hormondur. Az miktarlardaki progesteron testis ve böbreküstü bezi korteksinden de dolaşıma katılır. Dolaşımdaki progesteron'un yaklaşık %2'si serbest, %80'i albümin'e, %18'i ise kortikosteroid bağlayıcı globulin'e bağlıdır. Yarı ömrü kısa olan progesteron, karaciğerde, pregnanediol'e dönüştürüldükten sonra glukuronik asitle birleştirilip idrarla atılır.³⁵

İki ayrı promotor bölgesinde transkripsiyonla tek bir genden iki progesteron reseptörü izoformu (PR-A, PR-B) üretilir. Bir genden iki protein izoformunun eksprese edilmesi fare, sıçan, insan gibi birçok türde görülür.⁵⁸ İnsandaki PR-A izoformu PR-B'den N-terminal uçtaki 164 amino asidin yokluğuyla ayrılır. PR-A 94, PR-B 114 kilodaltondur.¹⁴ PR-A etkinleştğinde

PR-B'nin bazı etkilerini durdurabilir. Diğer yandan, iki izoformun varlığının fizyolojik anlamı bilinmemektedir.³⁵ İzoformların oranı gelişim süresince üreme sistemi dokusuna ve östrus döngüsüne bağlı olarak değişir.^{59,60}

Tuba uterina'da progesteron reseptörlerinin iki izoformu da eksprese edilmektedir. Ancak PR-A izoformunun ekspresyon düzeni PR-B izoformundan oldukça farklıdır ve ekspresyon düzeyi hücre tipine ve östrus döngüsünün basamağına bağlıdır. PR-A tuba uterina'da ampulla bölgesindeki epitel hücreleri dışında tüm hücrelerde baskın izoformdur. Ampulla ve isthmus bölgesinde epitel ve stroma hücrelerinde eksprese edilmektedir. Ampulla bölgesinde stromada, isthmus bölgesinde epitel ve stromadaki PR-A ekspresyonu östrus döngüsü boyunca eşdeştir ve yüksek düzeyde belirlenmiştir. Ancak ampulla bölgesinde epitelde östrus döngüsü boyunca düşük düzeyde kalmaktadır.

PR-A ekspresyonundan farklı olarak, PR-B ekspresyonu ampulla ve isthmus bölgesinde sadece epitel hücrelerinde gözlenir. Ampulla ve isthmusta PR-B ekspresyon düzeyi östrus döngüsü boyunca düşüktür. PR-A'nın tuba uterina hücrelerinin çoğunluğunda baskın izoform olması, progesteron'un işlevini yerine getirmesinde rol alan esas izoform olduğunu gösterir.^{15,57}

2.5.c. Follikül Uyarıcı Hormon (FSH):

FSH erkekte ve dişide salgılanan, hipofiz kökenli, glikoprotein yapısında bir hormondur. FSH iki alt birimden oluşmuştur. α ve β alt birimleri ayrı ayrı etkinlik gösterirlerse de tam fizyolojik etkinlik için iki alt birimin birlikte

bulunması gerekmektedir. İnsan FSH'unun yarı ömrü yaklaşık 170 dakikadır.³⁵

Folikül uyarıcı hormon reseptörü (FSH-R) ve luteinleştirici hormon reseptörü (LH-R) karşılıklı etkileşimle çalışır ve üreme fizyolojisinde önemli rol oynar. FSH-R temelde germ hücrelerinde bulunan hücre yüzey reseptörüdür ve G proteinleriyle etkileşim yoluyla etkisini gösterir. Hücre dışında amino terminal, hücre içinde ise karboksi terminal uca sahiptir.⁶¹

FSH-R'nin ovaryumda granüloza hücrelerinde, testislerde Sertoli hücrelerinde eksprese edildiği bildirilmiştir. Ovaryumdan salınan cinsiyet hormonlarının etkisiyle döngüsel değişiklikler gösteren tuba uterinaların, gonadotropinler için doğrudan hedef organ olduğu düşünülmemiştir. Ancak yapılan bir çalışmada; insan tuba uterina'sında hem LH-R'nin hem de reseptöre bağlanacak olan hormona ait genin eksprese edildiği bildirilmiştir. Bu durum, gonadotropinler ve reseptörlerinin tuba uterinaların fizyolojik işlevine katılma olasılığını akla getirmiştir.^{62,63}

Tuba uterinalarda FSH-R mRNA ekspresyonu epitel hücrelerinde değişken oranda gözlenirken düz kas katmanında ve bağ dokuda belirlenememiştir. FSH-R mRNA ekspresyonunda bölgesel ve döngüsel bir farklılık gözlenmemiştir.⁶¹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamızda toplam 30 Wistar tipi sıçan kullanıldı ve 6 grup oluşturuldu;

1. grup: Genç (22. gün) (n=6),
2. grup: Prepubertal (4-6 hafta) (n=6),
3. grup: Yetişkin (10 hafta) (n=6),
4. grup: Premenapozal (8 ay) (n=6),
5. grup: Yaşlı (18-20 ay) (n=6).

Uygun dönemlerde sıçanlar intraperitoneal ketamin (44mg/kg) ve xylazine (5mg/kg) enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası deneklerin pelvis bölgeleri açılarak Tuba uterinaları alındı. Sağ taraftan alınan doku örnekleri immünohistokimyasal yöntemler için %10'luk nötral formaline, sol taraftan alınan örnekler ise elektron mikroskopik inceleme için %2'lik glüteraldehit solüsyonunda bekletildi.

3.2. Işık Mikroskopik Yöntem:

İmmünohistokimyasal boyamalar için alınan doku örnekleri öncelikle alışılmış ışık mikroskop izlem yöntemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bu erekle %10'luk nötral formaldehitte 72 saat tespit edilen doku örnekleri bir gece akarsuda yıkanarak tespit maddesinden arındırıldı.

Yıkanan dokular daha sonra artan derecelerdeki (%50, %70, %80, %96, %100) alkol serilerinde geçirilerek sudan kurtarılmaları (dehidratasyon) sağlandı. Şeffaflanmaları ereğiyle 1 gece sedir yağında bekletilen dokular, sonrasında ksilolde parlatıldı. Son olarak parafin içerisinde bekletilen dokuların parafini emmeleri sağlandı ve dokular temiz parafine gömülerek bloklar oluşturuldu.

3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem

Parafin bloklardan polilizinli lamlara alınan 4µm'lik kesitler 1 gece 370C'da bekletilerek kesitlerin lama yapışması sağlandı. Deparafinizasyon için 560C'da bir saat bekletilen kesitler 2X15 dakika ksilole etkin bırakıldı. Daha sonra 10'ar dakika azalan derecelerdeki (%100, %96, %80) alkol serilerinden geçirilen kesitler 2X5 dakika distile suda bekletilerek alkolden arındırıldı.

FSH-R, Östrojen Reseptörü (ER) ve Progesteron Reseptörü (PR) immün tutulumlarının belirlenebilmesi için uygun yöntemler uygulandı.

FSH-R İmmün boyaması

FSH-R immünboyaması için kesitler ilk olarak endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi ereğiyle 10 dakika, metanol ile seyreltilmiş %3'lük hidrojen peroksit'e etkin bırakıldı.

Süre sonunda PBS (phosphate buffer saline, Zymed, Lot: 1373125) (pH 7.4) ile yıkanan camlara Zymed Histostain Plus Broad Spectrum (Lot: 1396691) kit ile immün boyama yapıldı. Bloklama solüsyonuna 10 dakika etkin bırakılan kesitler yıkanmadan anti-rabbit poliklonal FSH-R (SantaCruz, Lot: K0404) primer antikorunda +40C'de bir gece bekletildi.

PBS ile yıkanan kesitlere 10 dakika biyotinli sekonder antikor uygulandı. Süre sonunda PBS ile yıkanan kesitler son olarak HRP (horse radish peroxidase) enzime etkin bırakıldı ve 10 dakika bekletildi.

Gözle görülebilir ürünün ortaya çıkması için DAB (3.3 diaminobenzidin, Zymed, DAB Plus Substrat Kit, Lot: 40980870) uygulanarak, yaklaşık 10 dakika bekletildi. İmmünreaksiyon belirgin hale geldikten sonra distile sudan geçirilen kesitlere zemin boyası olarak 2 dakika Mayer's hematoksileni (Lab Vision, Lot: AMH70809) uygulandı.

Akarsuda yıkanan kesitler 2-3 dip amonyaklı sudan geçirilerek mordanlanmaları sağlandı. Son olarak alkol ve ksilol serilerinden geçirilen kesitler entellan (VMS, Lot: AG200) yardımı ile kapatıldı. Negatif boyama primer antikor aşamasında yapıldı.

Hazırlanan camlar bilgisayar donanımlı, kamera ataçmanlı foto-ışık mikroskopta (DM 4000 B, Leica, Weetlar, Germany, DFC280 Plus Camera, Leica) fotoğraflanarak değerlendirildi.

Östrojen ve Progesteron Reseptör İmmün boyaması

Deparafinizasyonu ve dehidratasyonu tamamlanan kesitler doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak ereğiyle 1M sitrat tamponu pH 6.0 (Cat: AP-9003-500, Lab Vision, Fremont, USA) ile mikrodalga fırında retriiver işlemi gerçekleştirildi.

Daha sonra, 15 dakika % 3 'lük hidrojen peroksit (TA-015-HP, Lab Vision, USA) ile etkin bırakılan dokulardan endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında PBS (phosphate buffer saline, Zymed, Lot: 1373125) (pH 7.4) ile camlar yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika Ultra V blok (TA-015-UB, Lab Vision, Fremont, CA, USA) uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemden sonra dokular yıkanmadan primer antikör aşamasına geçildi.

Bu amaçla kesitler Östrojen reseptörü (ER) (monoklonal anti-rabbit, Lot: 20703, Neomarkers, Fremont, USA), ve progesteron reseptörü (PR) (monoklonal anti-rabbit, Lot: 9102R706E, Neomarkers, Fremont, USA) primer antikörleri ile 60 dakika oda ısısında bekletildi.

Daha sonra PBS ile yıkanan camlara 20 dakika biyotinli sekonder antikör (TR-015-BN, Lab Vision, Fremont, USA), uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. PBS ile yıkanan camlar 20 dakika

streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (TS-015-HR, Lab Vision, Fremont, USA) etkin bırakıldı, böylece dokularda enzimin biyotine bağlanması sağlandı.

Son olarak ortama kromojen AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) (TA-015-HAS, Lab Vision, USA) eklenerek yaklaşık 10 dakika bekletildi ve gözle görülebilir immün tepkimenin ortaya çıkması sağlandı.

Zemin boyası olarak Mayer'in hematoksilin'i (OB24092, Merck) kullanıldı. Akarsuda yıkanan kesitler son olarak alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entellan (VMS, Lot: AG200) yardımı ile kapatıldı. Negatif boyama primer antikor aşamasında yapıldı.

Hazırlanan camlar bilgisayar donanımlı, kamera ataçmanlı foto-ışık mikroskopta (DM 4000 B, Leica, Weetlar, Germany, DFC280 Plus Camera, Leica) fotoğraflanarak değerlendirildi.

3.4. Elektron Mikroskopik Yöntem

Tespit:

Sorenson' un fosfat solüsyonu:

Sol. A: Potasyum fosfat monobazik (KH₂PO₄).....0.098gr
Distile su.....100ml
Sol. B: Sodyum fosfat dibazik (Na₂HPO₄·4.2H₂O).....1.188gr

Distile su.....100ml
18.2ml Sol. A + 81.8ml Sol. B = 100ml (pH: 7.4)

Gluteraldehit tespit solüsyonunun hazırlanması:

9.2cc Sorenson fosfat tamponu + 0.8cc Gluteraldehit = 10cc

Dokular, bu solüsyona 30 dakika etkin bırakılıp sertleşmeleri sağlandıktan sonra, 1mm küplük parçalara bölünüp ve 1 saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı.

Osmiyum Tetroksit tespiti:

Osmiyum tetroksit (OsO₄).....0.1gr

Distile su.....5cc

1 kısım Sorenson fosfat tamponu + 1 kısım osmiyum tetroksit

Dokular bu şekilde hazırlanmış %1 'lik osmiyum tetroksit solüsyonuna 1 saat etkin bırakıldılar. Böylece tespitleri ve boyanmaları sağlanmış oldu.

Dehidrasyon ve blok oluşturulması:

Dokular osmiyumla tespitten sonra, fazla suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki etil alkol serilerinden geçirildiler.

%50'lik alkol.....10 dakika

%60'lık alkol.....10 dakika

%70'lik alkol.....10 dakika

Uranil asetat.....30 dakika (1gr uranil asetat + 50ml %80 'lik alkol, karışım hazırlandıktan sonra süzülerek 10 dakika bekletildi)

%80 'lik alkol.....2 kez yıkandı ve 10 dakika bekletildi
%90 'lık alkol.....10 dakika
%96 'lık alkol..... 10 dakika
%100 'lük alkol.....15 dakika
Propilen oksit.....30 dakika
Propilen oksit + gömme materyali.....30 dakika (gömme materyalinin doku içine geçişi sağlandı)

Daha sonra dokular;

Araldit CY 212..... 10cc

DDSA.....10cc içinde 1 gece 40°C 'de bekletildiler.

Bir gün sonra,

Gömme materyali:

Araldit CY 212.....10cc

DDSA.....10cc

BDMA.....0.4cc

Dibütil fitalat.....1cc

Bu karışıma alınan dokular 2 saat rotatörde oda ısısında, 2 saat 40°C 'de etüvde bekletildiler. Son olarak dokular aynı karışım ile 00 numara jelatin kapsüle gömüldüler. Blok içindeki havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen kapsüller, polimerizasyon için 24 saat 45 derecede , 48 saat 60 derecede etüvde bekletildi. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerine soğumaya bırakıldılar.

Hazırlanan bloklardan LKB Leica ultramikrotom ile 1 μ 'luk kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı. Bilgisayar donanımlı foto-ışık mikroskobu (DCM 4000,Leica, Germany) ile incelenen kalın kesitlerden belirlenen bölgeler işaretlenerek formvar kaplı bakır gridler üzerine 0,2 – 0,5 μ 'luk ince kesitleri alındı. Alınan kesitler kontrast sağlamak ereğiyle, uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM 900 elektron mikroskopta değerlendirilerek resimlendirildiler.

4. BULGULAR

4.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

Östrojen Reseptörü (ER)

Genç grupta (22 gün) östrojen reseptörünün, Tuba uterina epiteli hücrelerinde çekirdekte az, apikal sitoplazmada kuvvetli tutulum gösterdiği izlendi. Bağ dokusu hücrelerinde tutulum gözlenmezken kas hücrelerine dönüşecek içsi hücrelerin bir grubunda orta dereceli tutulum ilgiyi çekti. Aynı gruba ait Tuba uterina dokusunda mukozal katlantıların diğer gruplara karşın az olduğu dikkati çekiyordu (Resim 1A-1B).

Prepubertal grupta (4-6 hafta) östrojen reseptörünün immün boyamasında büyük büyülmelere gidildikçe tutulumun apikal sitoplazmada olduğu görüldü (Resim 2A). Büyük büyülmelerde ise bazı hücre çekirdeklerinin yoğun boyandığı ilgiyi çekti (Resim 2B). Kas hücrelerinin bu grupta diğer gruba eşdeş boyandığı ilgiyi çekiyordu (Resim 2A-2B). Silyalı hücrelerin bir grubunda tutulum belirgin değilken bazılarında kuvvetliydi. Yine salgı yapan hücrelerde hücrenin apikal bölgesindeki tutulumun ortadan zayıfa değiştiği dikkati çekti (Resim 3).

Yetişkin gruba (10 hafta) ait Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü immünboyamasında, doku genelinde tutulumun tüm bölgelerde eşdeş görünüm sergilediği ancak apikal sitoplazmadaki tutulumunun yoğunlaştığı dikkati çekiyordu (Resim 4). Salgı yapan ve silyalı hücrelerde

tutulum aynı görünümdeydi. Kas katmanındaki hücrelerde ise reaktivitenin son derece zayıf olduğu belirlendi (Resim 5).

Premenapozal gruba (8 ay) ait östrojen immünboyamasında, diğer gruplardan ayrıcalıklı olarak Tuba uterina dokusunda çekirdek tutulumlarının olmadığı ancak apikal sitoplazma tutulumunun arttığı ilgiyi çekti (Resim 6A). Buna karşın kas hücrelerinde östrojen reseptörü immünboyanması saptanmadı (Resim 6B). Doku genelinde kuvvetli olarak izlenen tutulum genelde salgı yapan ve silyalı hücrelerde eşdeğer olarak izlendi (Resim7).

Yaşlı gruba (18-20 ay) ait östrojen reseptörü immünboyamasında tutulumun, genç gruba eşdeğer görünüm sergilediği bazı hücrelerde hiç tutulum olmadığı ilgiyi çekti. Bu grupta mukoza katlantılarının derin kısımlarında tutulum izleniyordu (Resim 8). Büyük büyültmeli incelemelerde bazı hücrelerde tutulum izlenirken bazılarında hiç olmadığı dikkati çekti (Resim 9).

Progesteron Reseptörü (PR)

Genç gruba (22 gün) ait progesteron reseptörü immünboyamalarında Tuba uterina dokusunda progesteron reseptörü tutulumunun çekirdek düzeyinde olduğu ayırt edildi. İmmünreaktivite silyalı ve salgı yapan hücrelerde eşit düzeydeydi. Bağ dokusu ve kasın oluşacağı bölgelerde yoğun tutulum izlendi (Resim 10).

Prepubertal grupta (4 hafta) Tuba uterina dokusunda progesteren reseptörü tutulumunun arttığı gözlemlendi. Özellikle bağ doku ve kas katmanının oluşacağı bölgelerde tutulumun son derece yoğun olduğu dikkati çekti (Resim 11).

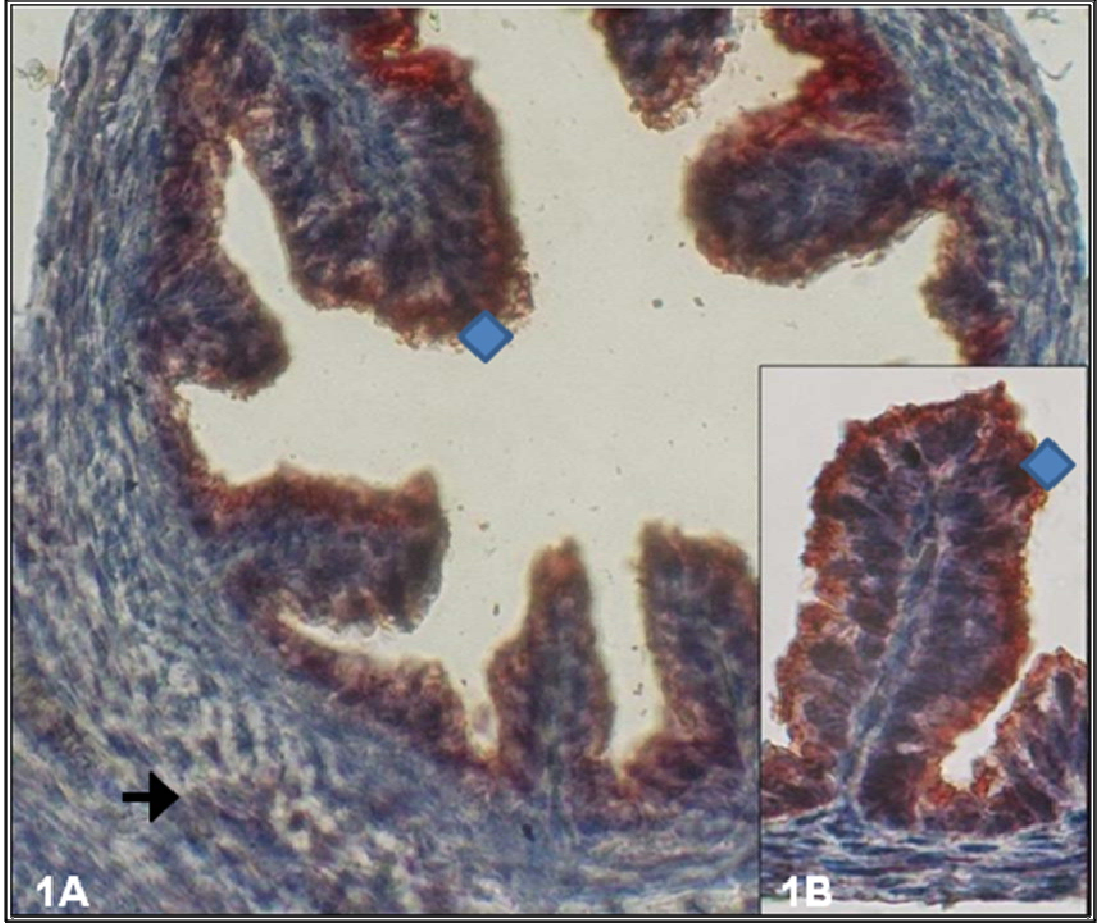
Yetişkin grupta (10 hafta) Tuba uterina dokusunda yüzey epitel hücrelerinde, tüm hücre çekirdeklerinde oldukça yoğun progesteron reseptörü tutulumu ilgi çekti. Bağ dokusu ve kas tabakasının diğer gruplara göre az yoğun boyandığı görüldü (Resim 12).

Premenapozal gruptan (8 ay) başlayarak 2 yaşındaki gruba gidildikçe progesteron reseptörü immün boyanmasının giderek azaldığı belirlendi. Epitel hücrelerinde çekirdek tutulumu genelde salgı yapan hücrelerde izlenirken silialı hücrelerin çekirdeklerinde tutulum azdı. Yine kas katmanındaki bazı hücrelerde az tutulum olduğu dikkati çekiyordu (Resim 13).

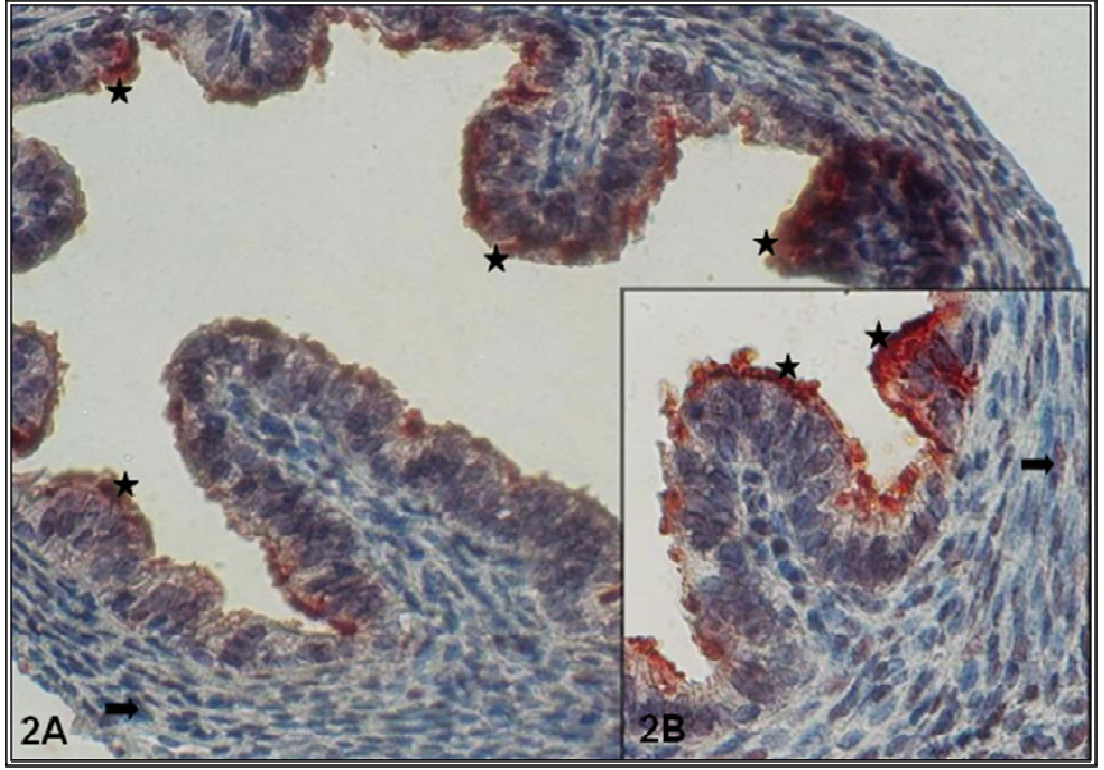
Yaşlı gruba (18-20 ay) ait progesteren reseptörü immunboyamasında Tuba uterina dokusu epitel hücrelerinde çekirdek tutulumları son derece belirgindi. Tutulumun genelde salgı yapan hücrelerde olduğu belirlendi. Kas hücrelerinde ise progesteron reseptörü immün boyanması son derece azdı (Resim 14).

Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü (FSH - R)

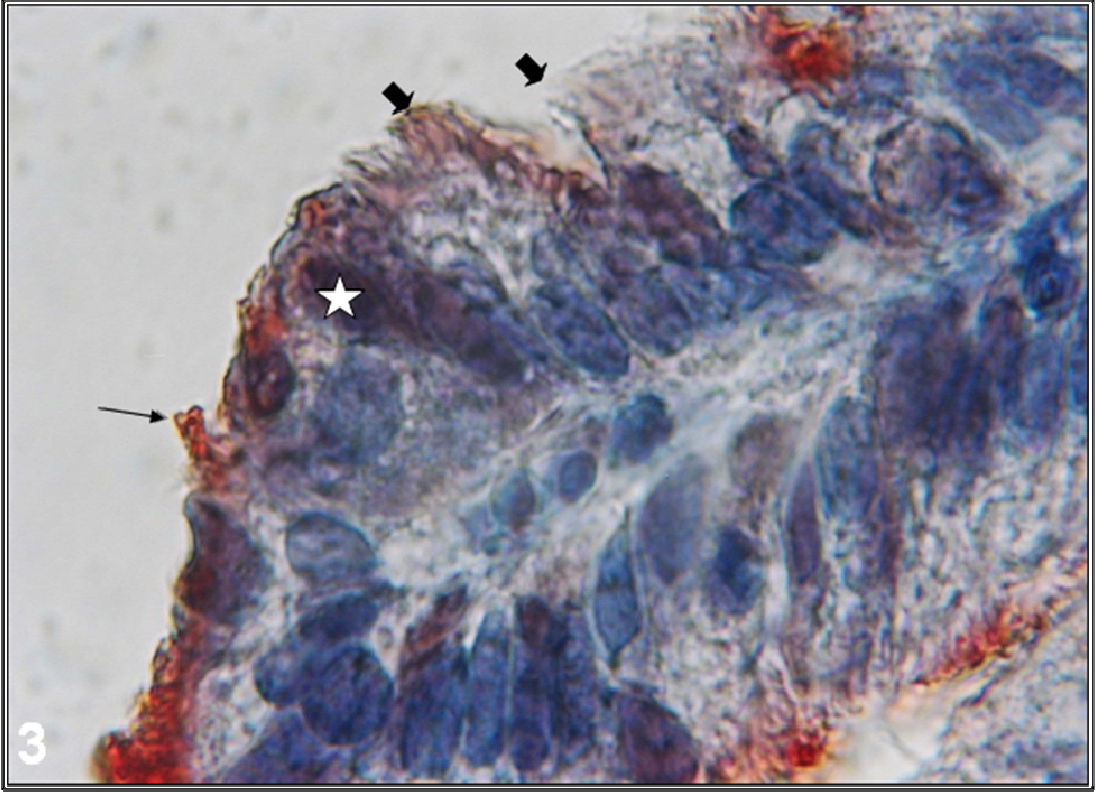
FSH-R immünboyamasında Tuba uterina dokusunda, reseptörün ağırlıklı olarak hücre zarında tutunduğu ve bu tutulumun yaşa koşut giderek azaldığı dikkati çekti (Resim 15, 16, 17, 18A, 18B, 19). Tuba uterina dokusunda seroza katmanında ise erken gelişim aşamalarında belirgin FSH-R tutulumu ilgiyi çekiyordu (Resim 15).



Resim 1A, 1B : Östrojen reseptörü tutulumu genç grupta (22 gün) Tuba uterina epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında (◆) izleniyor. Kas hücrelerine dönüşecek hücrelerin bazılarında orta dereceli östrojen reseptörü tutulumu (→) görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 1AX200, 1BX400).



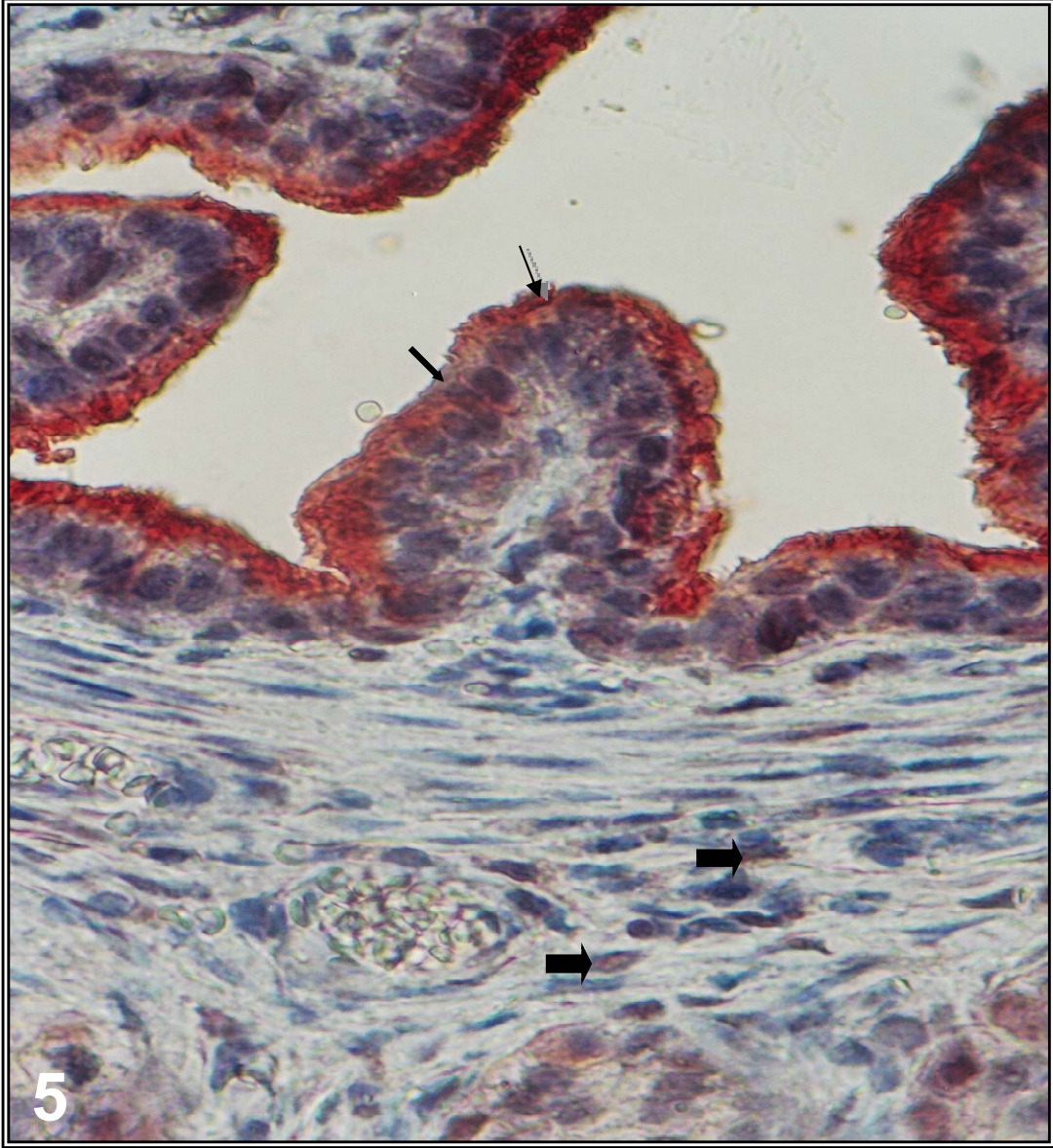
Resim 2A, 2B: Prepubertal grupta (4-6 hafta) Tuba uterina dokusunda östrojen reseptörü tutulumu epitel hüclerinin apikal sitoplazmasında (★) ve düz kas hücrelerinde (➡) görülüyor. (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 2AX200, 2BX400)



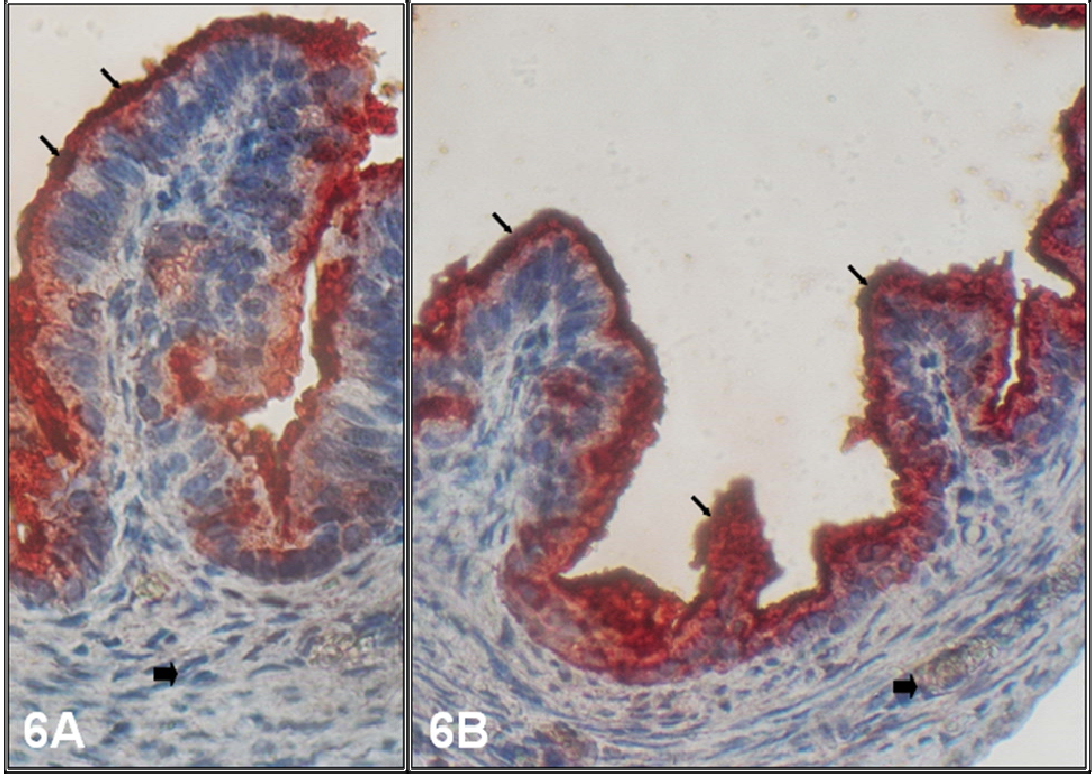
Resim 3: Prepubertal grubta (4-6 hafta) östrojen reseptörü tutulumu Tuba uterina epitelinin, silyalı (➡) ve salgı yapan (→) hücrelerinde apikal sitoplazmada izlenirken, bazı hücrelerin çekirdeklerinde (☆) görülüyor. (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



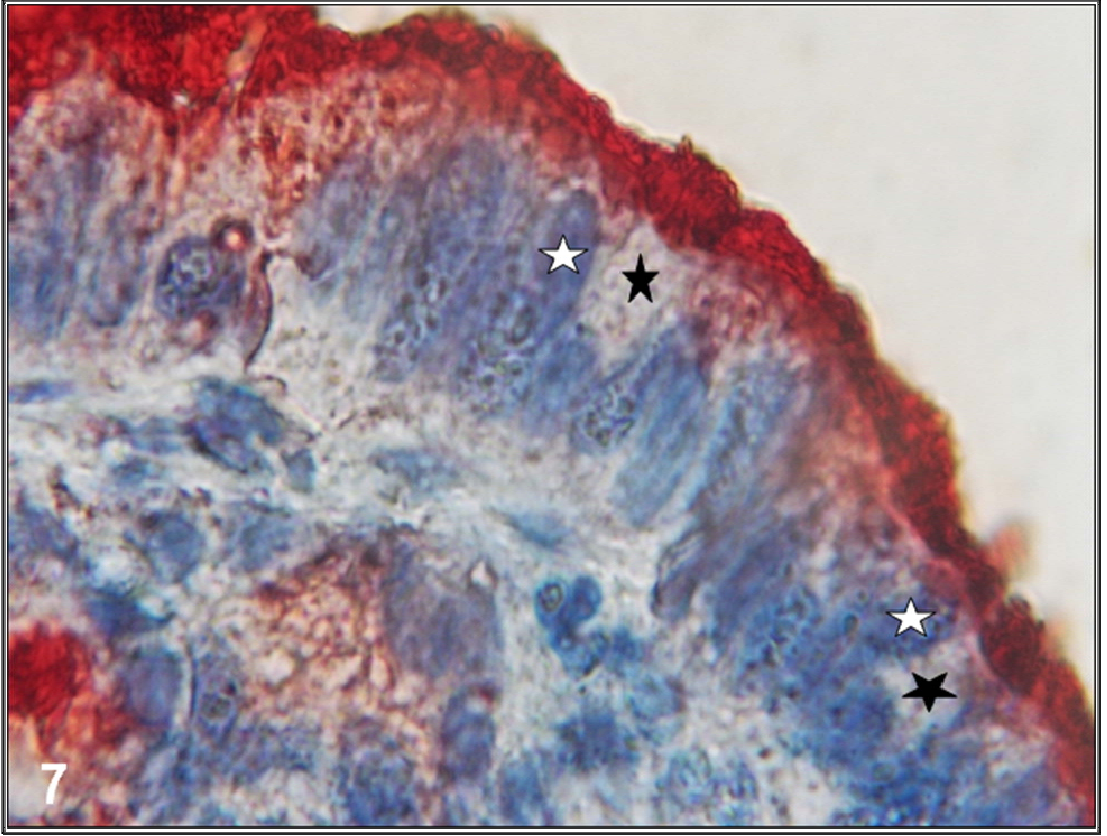
Resim 4: Yetişkin gruba (10 hafta) ait Tuba uterina dokusunda hücrelerin apikal sitoplazmasında (→) östrojen tutulumu izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X200).



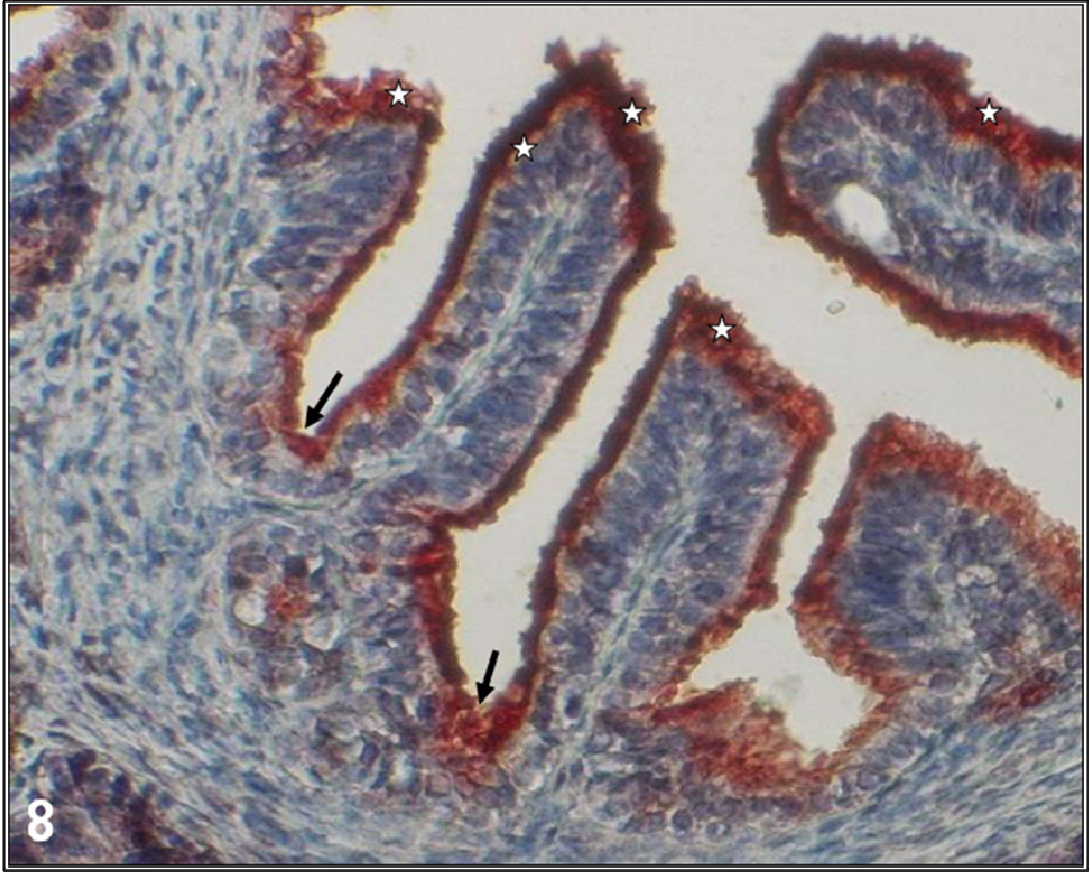
Resim 5: Yetişkin (10 hafta) Tuba uterina epitelinde silyalı (→) ve salgı yapan (→) hücrelerde ve kas katmanındaki hücrelerde (→) östrojen reseptörü tutulumu izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X400).



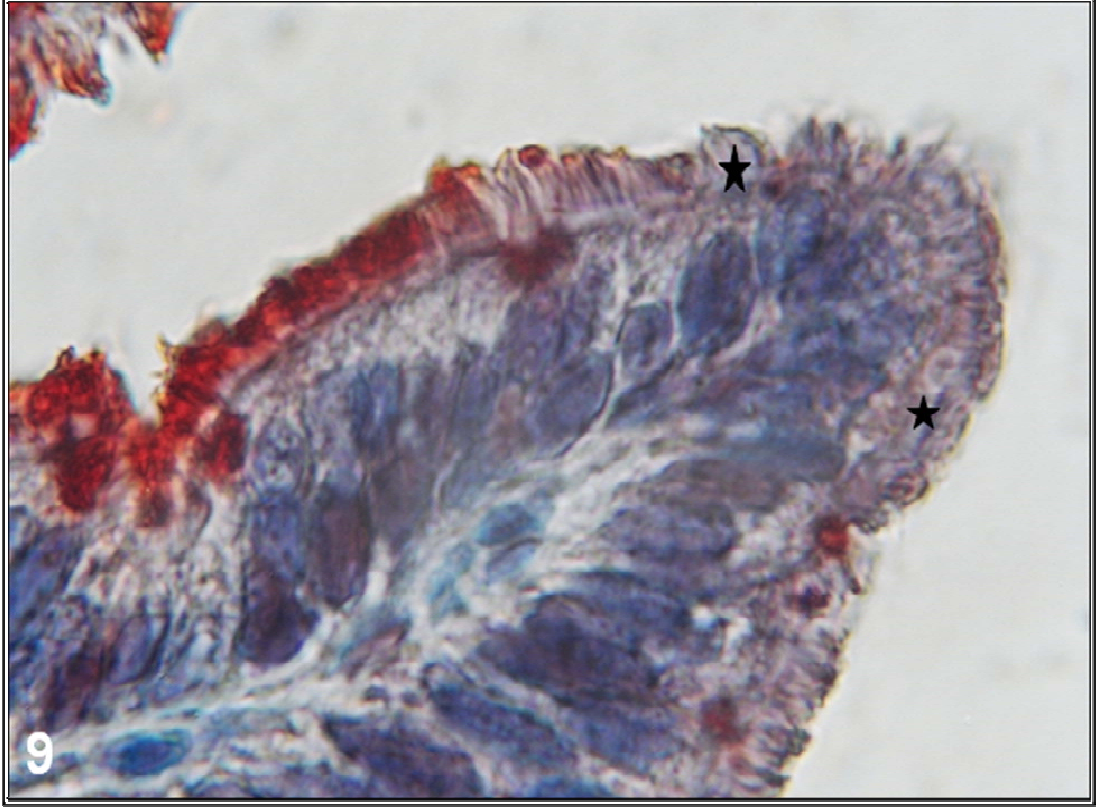
Resim 6A, 6B: Premenapozal gruba (8 ay) ait Tuba uterina dokusunda epitel hücrelerinin apikal sitoplazmasında (→) ve kas tabakasında (■) östrojen reseptörü tutulumu görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 6AX400, 6BX200).



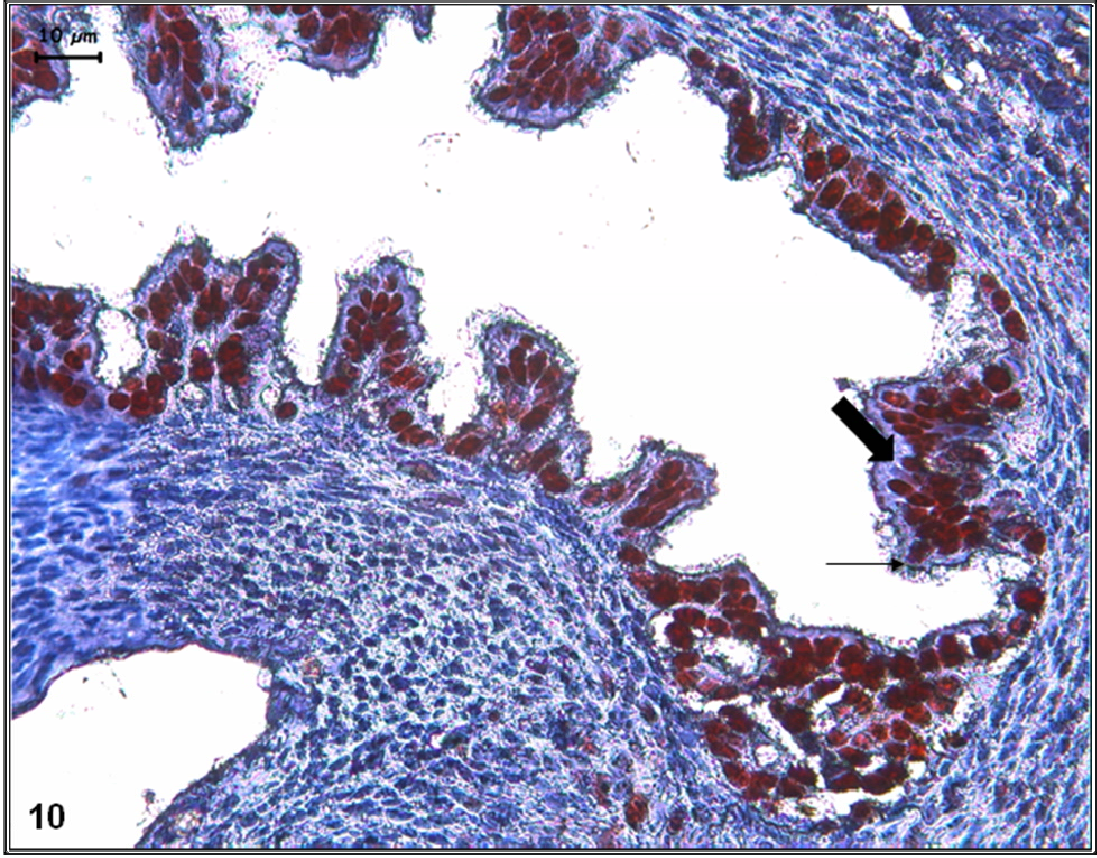
Resim 7: Premenapozal grupta (8 ay) büyük büyütmeli incelemelerde silyalı (☆) ve salgı yapan (★) hücrelerde östrojen reseptörü tutulumu (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



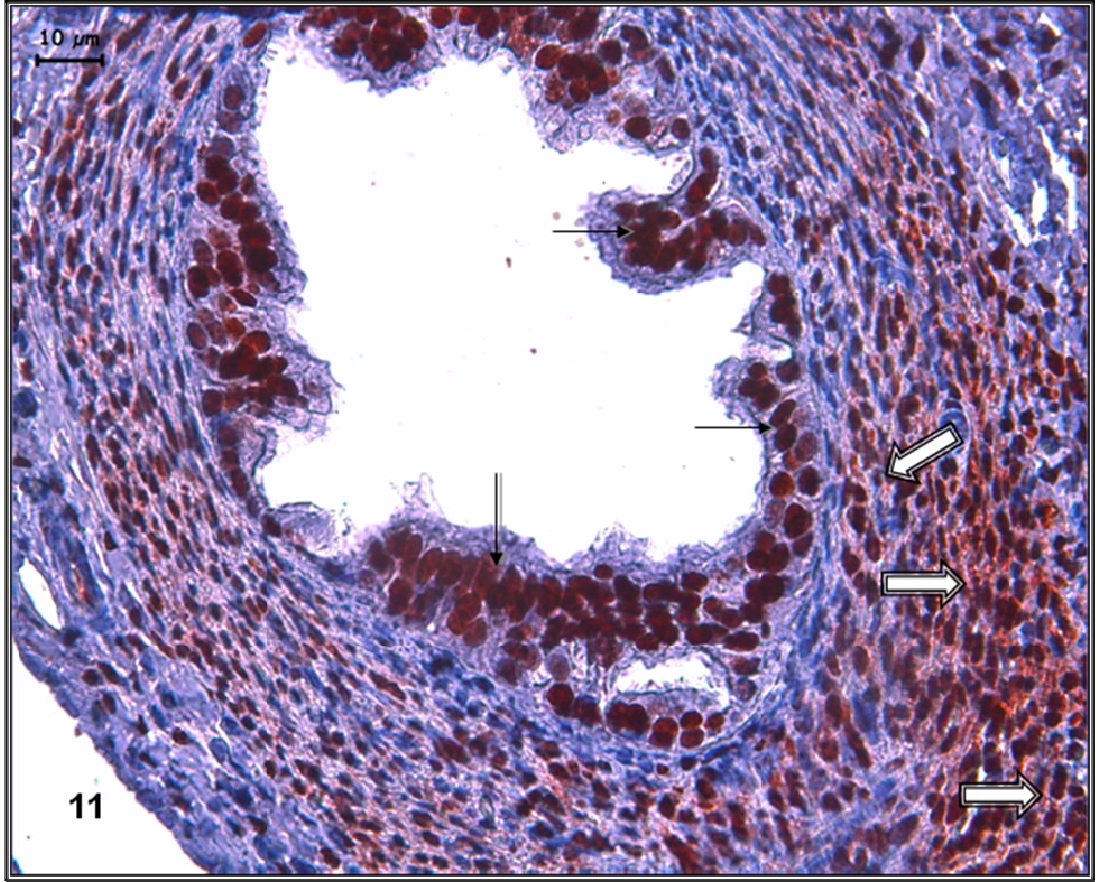
Resim 8: Yaşlı grupta (18-20 ay) epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarındaki östrojen reseptör immünoreaktivitesi (☆) izleniyor. Mukoza katlantılarının derin kısımlarındaki tutulum (→) görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X200).



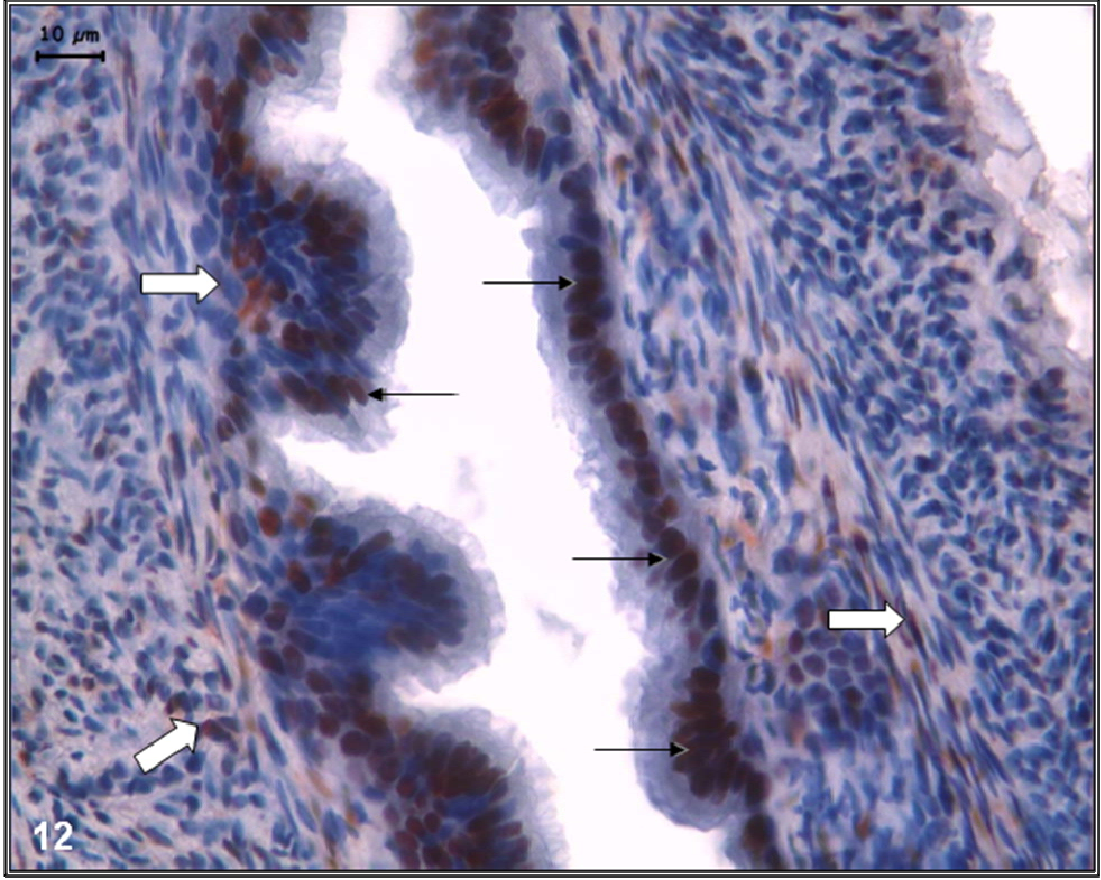
Resim 9: Yaşlı gruba (18-20 ay) ait Tuba uterina dokusunda bir grup epitel hücrelerinde östrojen reseptör boyanmasının olmadığı dikkati çekiyor (★) (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



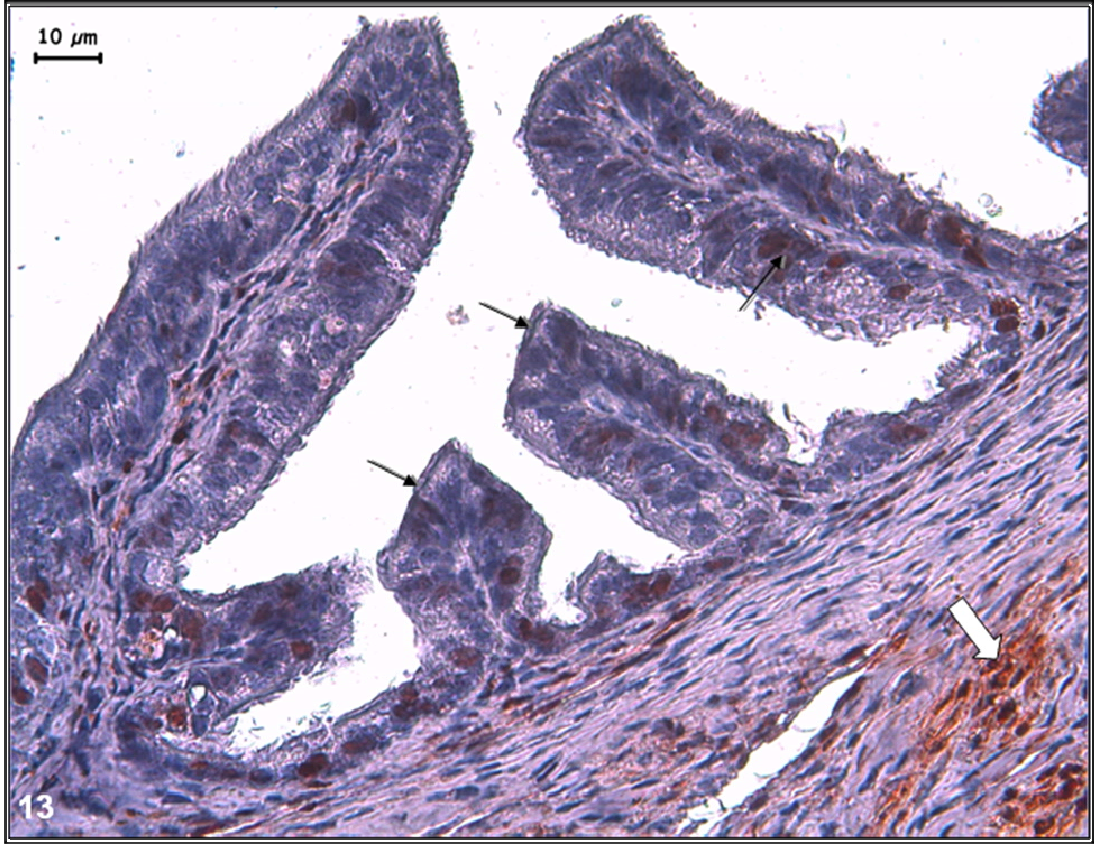
Resim 10: Progesteron reseptör tutulumu genç grupta (22 gün) silyalı (—→) ve salgı yapan hücrelerde (■→) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X400).



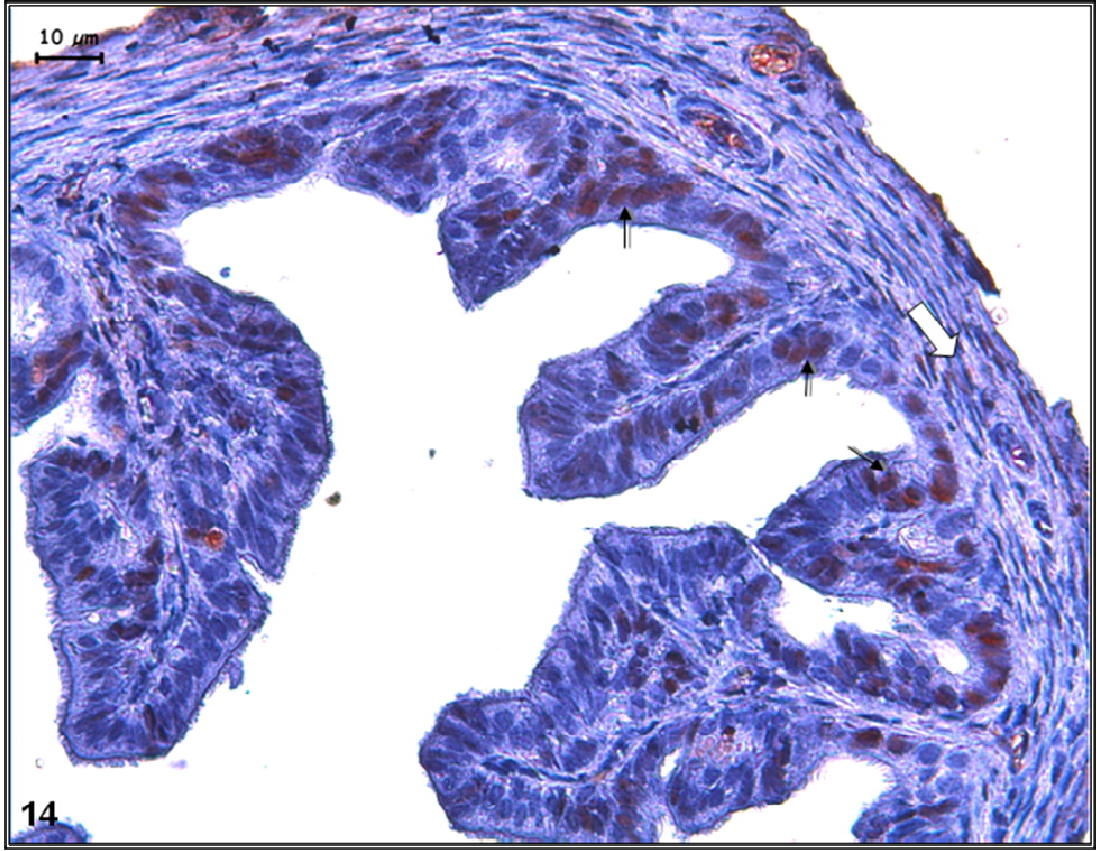
Resim 11: Prepubertal grupta (4-6 hafta) Tuba uterina dokusunda epitel hücrelerinde (→), bağ dokusu ve kas katmanının oluşacağı bölgelerde (⇨) kuvvetli progesteron reseptörü tutulumu görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



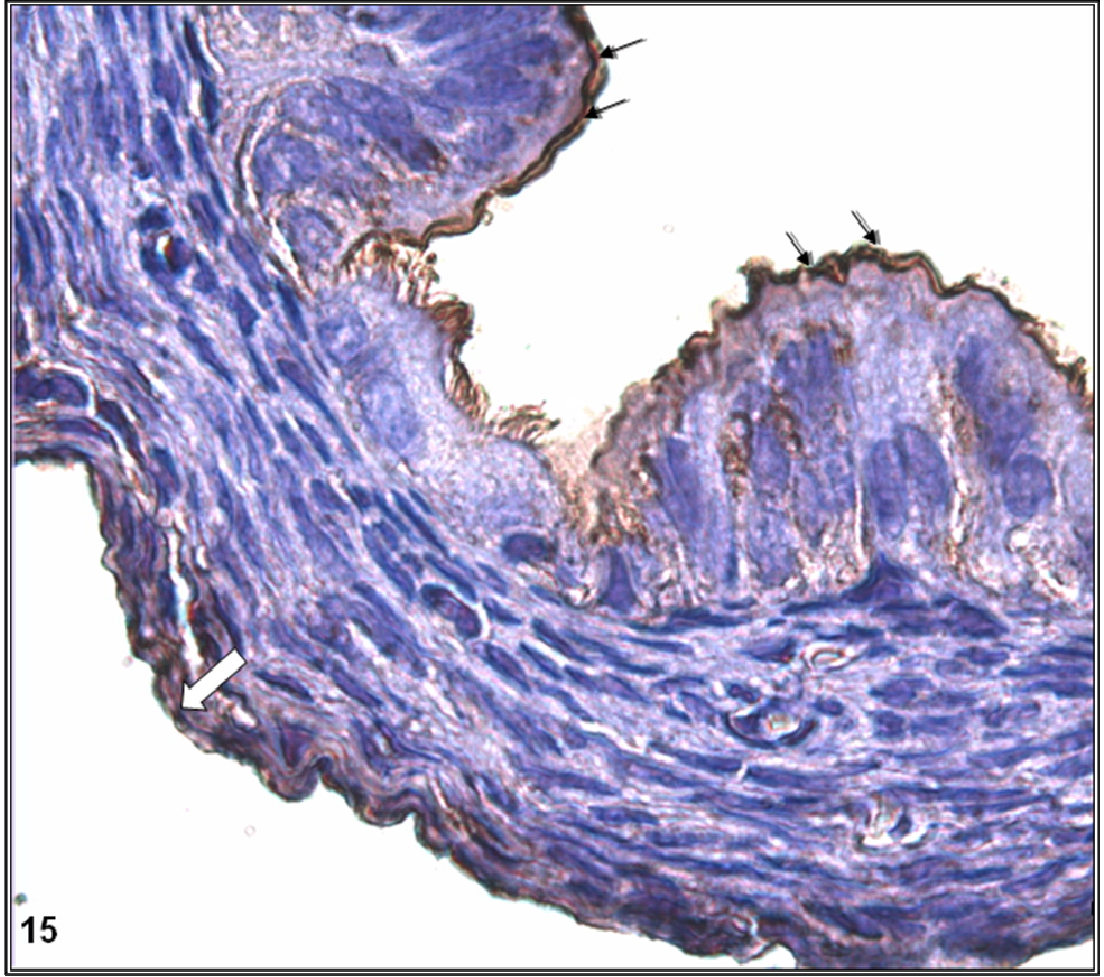
Resim 12: Yetişkin gruba (10 hafta) ait Tuba uterina dokusunda epitel hücrelerinde (—➔), bağ dokusu ve kas tabakasında (⇨)progesteron reseptörü tutulumu izleniyor (immünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



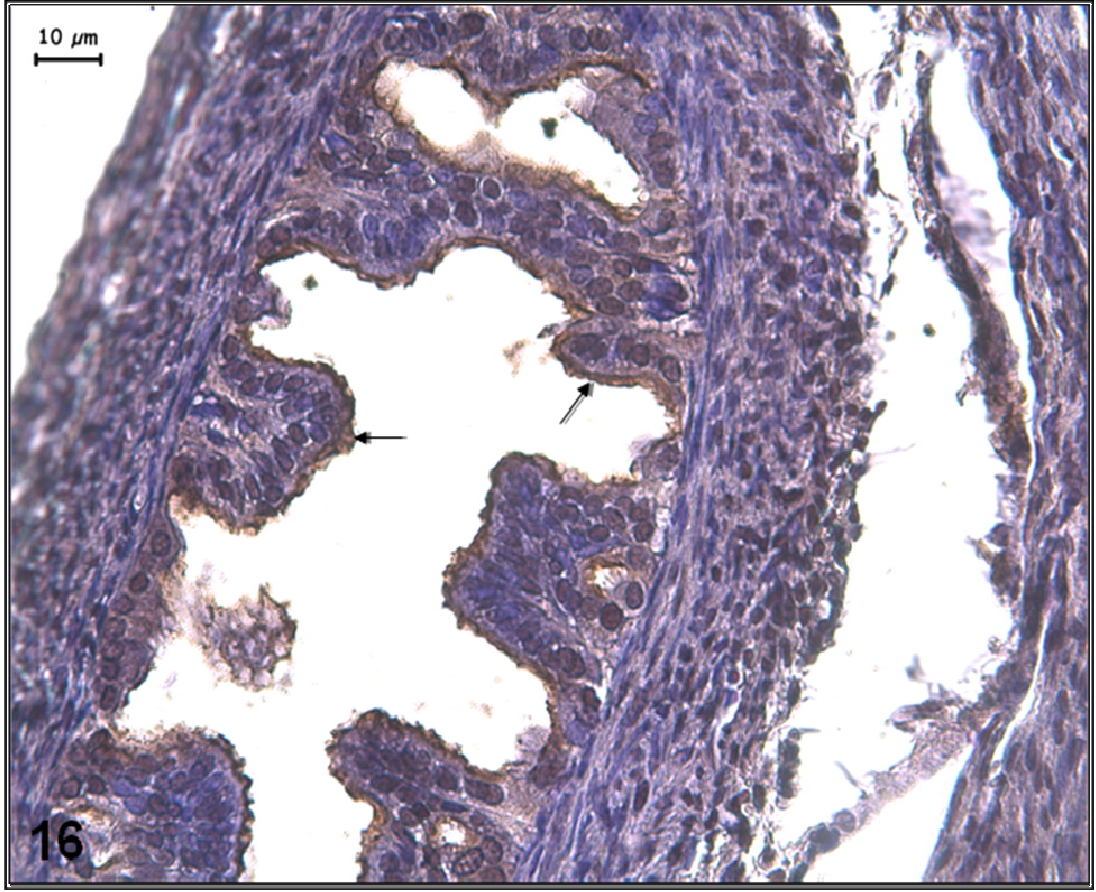
Resim 13: Premenapozal gruba (8 ay) ait Tuba uterina dokusunda salgı yapan hücrelerde (→) ve kas katmanında (⇨) progesteron reseptörü tutulumu izleniyor (immünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



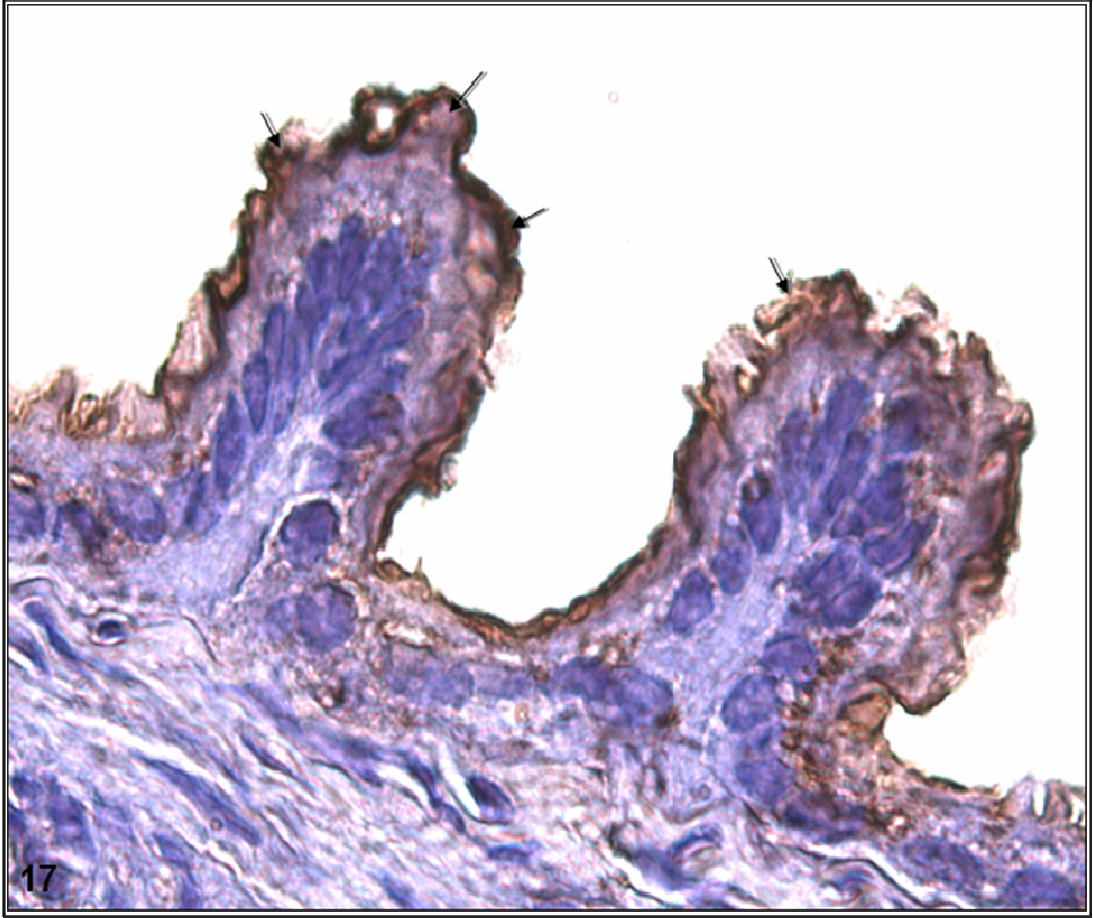
Resim 14: Yaşlı grubun (18-20 ay) epitel hücrelerinde (→) kuvvetli progesteron reseptörü tutulumu izleniyor. Kas hücrelerinde (⇨) zayıf tutulum olduğu görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



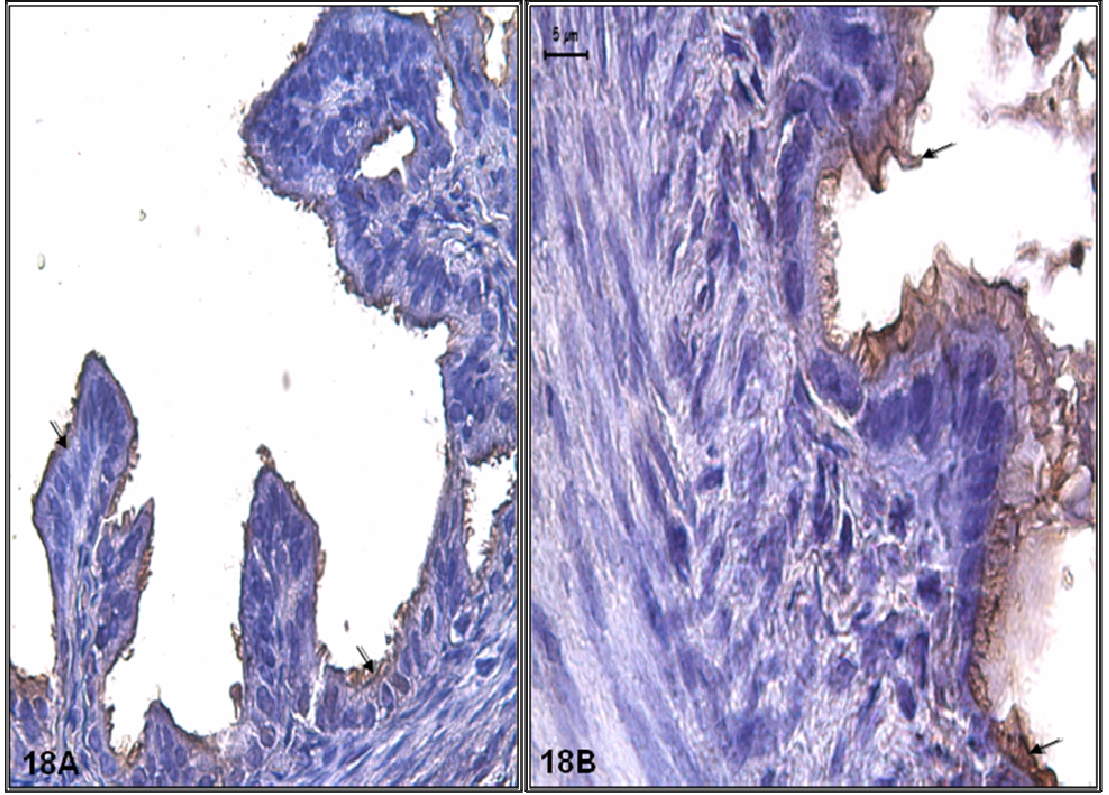
Resim 15: Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü (FSH-R) tutulumu genç grupta (22 gün) epitel hücresi yüzeyinde (→) ve tunika seroza' da (⇨) görülüyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



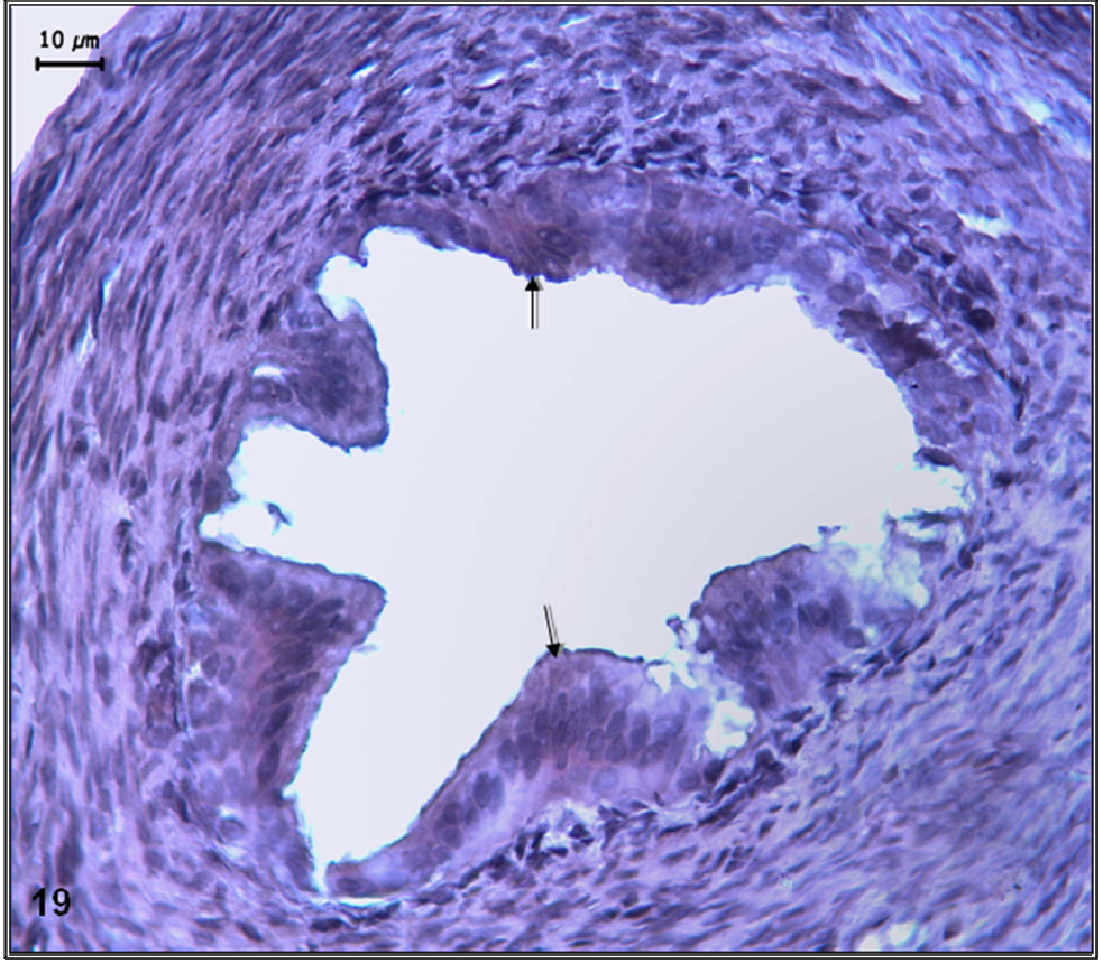
Resim 16: Prepubertal gruba (4-6 hafta) ait Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (→) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



Resim 17: Yetişkin grupta (10 hafta) büyük büyültmede Tuba uterina dokusunda FSH-R tutulumu (→) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X1000).



Resim 18A, 18B: Premenapozal gruba (8 ay) ait Tuba uterina dokusunda epitel hücrelerinde FSH-R tutulumu (→) izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen 18AX1000, 18BX400).



Resim 19: Yaşlı gruba (18-20 ay) ait Tuba uterina dokusunda epitel hücrelerinde (→) Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü tutulumu izleniyor (İmmünperoksidaz & Hematoksilen X400).

4.2. Elektron Mikroskopik Bulgular

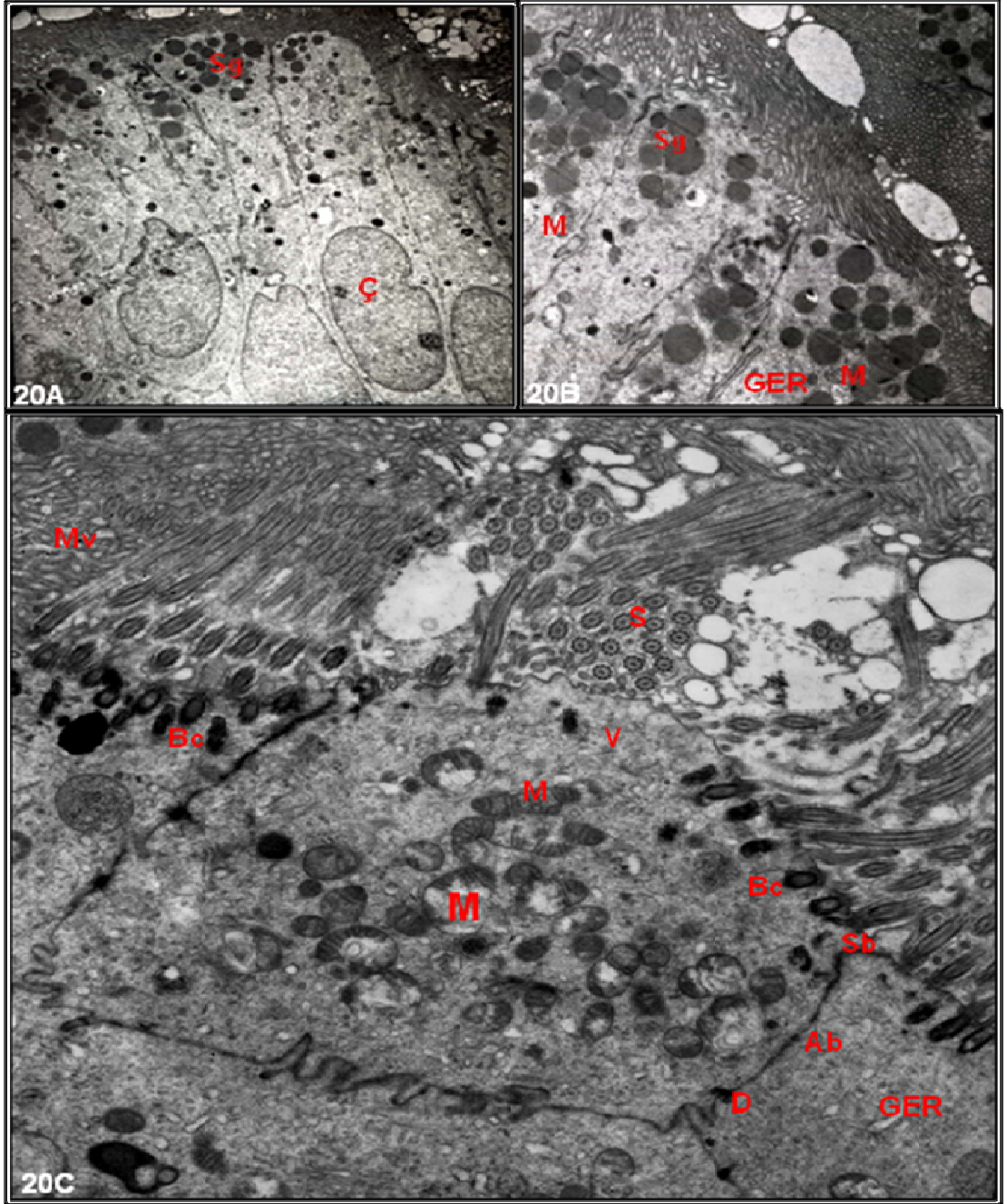
Genç (22 günlük) gruba ait Tuba uterina dokusu elektron mikroskopik incelemelerinde Tuba uterina epitel hücrelerinin genelde prizmatik, çekirdeklerinin uzun eksene koşut ve oval biçimli olduğu gözlemlendi. Çekirdek kromatin dağılımı ökromatik, yer yer çekirdekçikler belirgindi (Resim 20A). Salgı yapan hücrelerin apikal sitoplazmalarında yerleşik irili ufaklı elektron yoğun salgı granülleri görüldü (Resim 20B). Büyük büyültmeli incelemelerde apikalden bazale doğru sıkı ve ara bağlantı birimlerinin belirginliği, bazale yakın tek tük dezmozomlar dikkati çekti. Bazı bölgelerde interdigitasyonlar ilgiyi çekiyordu. Hücre sitoplazmasında yuvarlak ve ovalden çubuksuya değişir şekilde mitokondriyonlar yaygındı. Yer yer Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER) tubulusları ve küçük veziküller belirgindi. Apikal sitoplazmada yerleşik silya çıkış bölgelerinde bazal cisimcikler gözlemleniyordu. Lümeninde silyaların uzunlamasına ve enine kesitleri izleniyordu (Resim 20C).

Prepubertal (4-6 haftalık) gruba ait Tuba uterina dokusu elektron mikroskopik incelemelerinde Tuba uterina epitelindeki salgı yapıcı ve silyalı hücrelerin belirgin olarak ayırt edildiği görüldü. Salgı yapan hücrelerde, salgı granülleri yaygındı, yer yer vezikül, vakuol ve poliribozomlar dikkati çekti. Bu hücrelerin apikal yüzeyinde kısa, düzensiz mikrovilluslar gözlemlendi. Küçük büyültmede bazı hücrelerin daha yoğun sitoplazmaya sahip olduğu ayırt edildi (Resim 21A). Salgı hücreleri ile silyalı hücreler arasındaki bağlantı birimleri belirgindi. Sıkı bağlantı, ara bağlantı, desmozom ve bazelde interdigitasyonlar dikkati çekti. Mitokondriyonlar iri, küt kristal ve matriksleri belirgindi. Salgı yapan ve silyalı hücrelerde GER tubulusları, vezikül ve vakuoller izleniyordu (Resim 21B, 21C). Yine bazal cisimcikler ve lümendeki silya kesitleri son derece belirgindi (Resim 21 C).

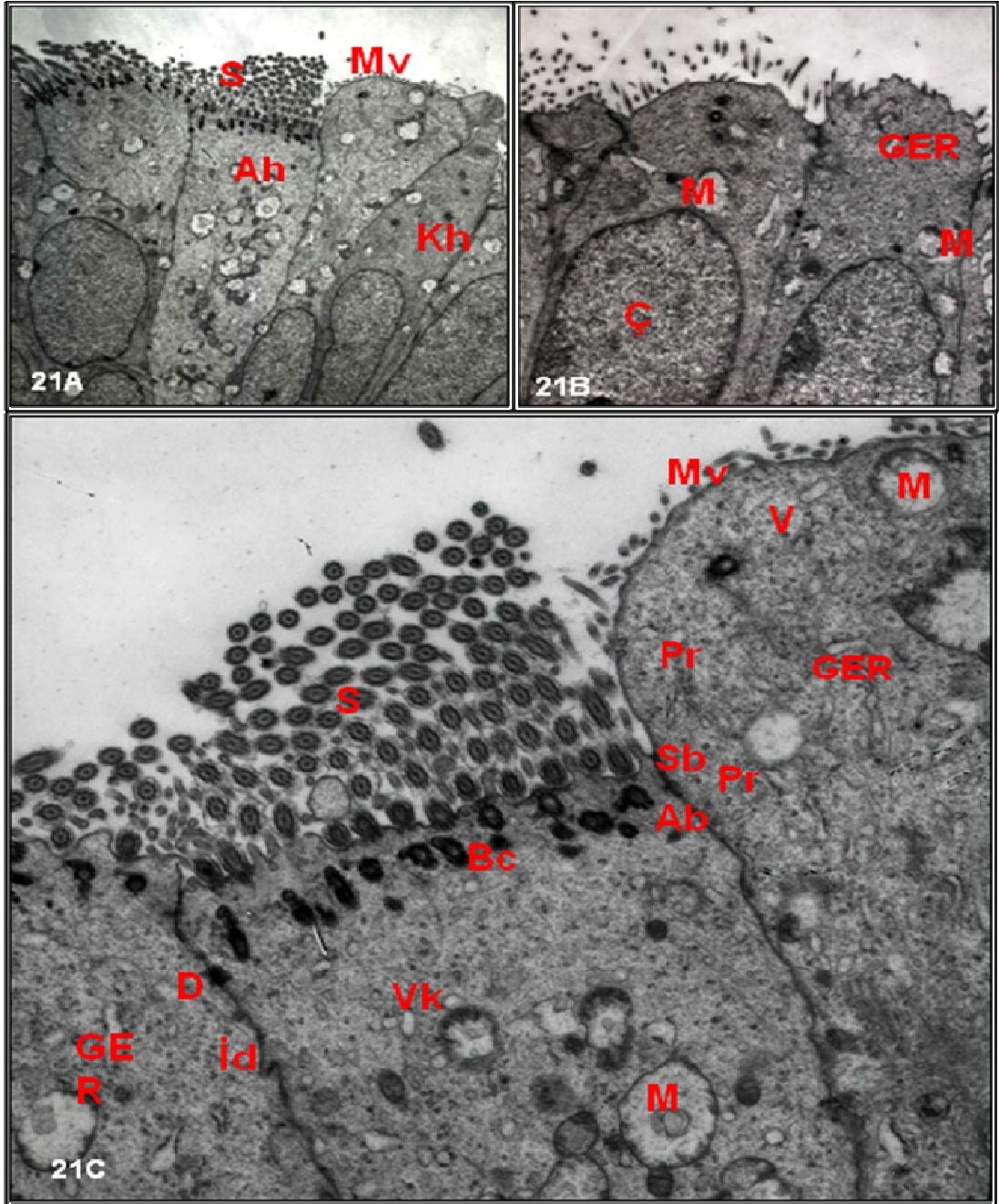
Yetiskin (10 haftalık) gruba ait Tuba uterina dokusu elektron mikroskopik incelemelerinde silyalı ve salgı yapan hücreler ayırt ediliyordu ve yapı diğer gruplarla eşdeşti. Bu gruba ait incelemelerde salgı yapan hücrelerin çekirdeklerinin uzun eksene koşut, oval biçimli olduğu görüldü. Hücrelerin apikal yüzeyinde kısa, düzensiz mikrovilluslar gözlemlendi (Resim 22A). Hücrelerde GER tubulusları, vezikül ve vakuoller izleniyordu. Hücre sitoplazmasında yuvarlak ve ovalden çubuksuya değişir biçimde mitokondriyonlar yaygındı (Resim 22B). Apikalden bazale doğru sıkı ve ara bağlantı birimlerinin belirginliği, bazale yakın dezmozomlar dikkati çekti. Yer yer interdigitasyonlar görülmüyordu. Apikal sitoplazmada yerleşik silyalar ve çıkış bölgelerinde bazal cisimcikler izleniyordu (Resim 22C).

Premenapozal (8 aylık) gruba ait Tuba uterina dokusu elektron mikroskopik incelemelerinde salgı hücrelerinde mikrovillus ve silyalı hücrelerde silya ve bazal cisimcik yapısı belirgindi (Resim 23A). Bu grupta silyalı hücreler diğer gruplarla aynı yapıyı sergilerken, salgı yapan hücrelerin salgı granüllerinin diğer gruplara karşın daha iri olduğu ayırt edildi (Resim 23B). Apikal sitoplazmada veziküller, küçük granüller ağırlıktaydı. Silyalı ve salgı yapan hücrelerde bağlantı birimlerinin bazı bölgelerde silikleştiği ilgiyi çekti (Resim 23C).

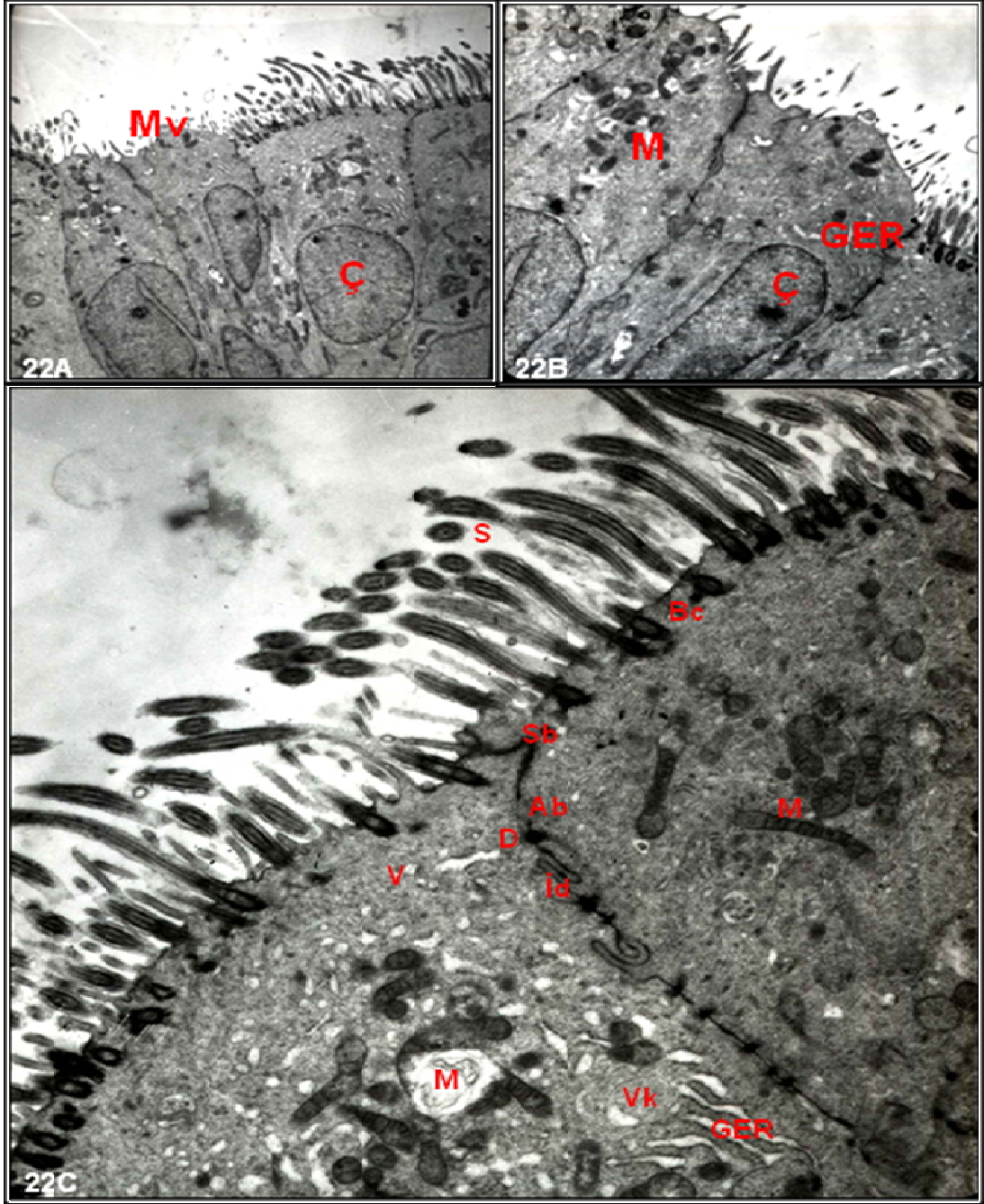
Yaşlı gruba (18-20 ay) ait Tuba uterina dokusu elektronmikroskopik incelemelerinde salgı yapan hücrelerde apoptozise giden yapısal görünüm izlendi (Resim 24A). Bu hücrelerin üst kısımlarının lümene doğru çıkıntı yaptığı, sitoplazmalarının yoğunlaştığı, mitokondriyonlarının dejenere olduğu görüldü (Resim 24B). Büyük büyültmeli incelemelerde lümene doğru çıkıntı yapan bölgelerde organel içeriğinin bulunmadığı ilgiyi çekti (Resim 24C).



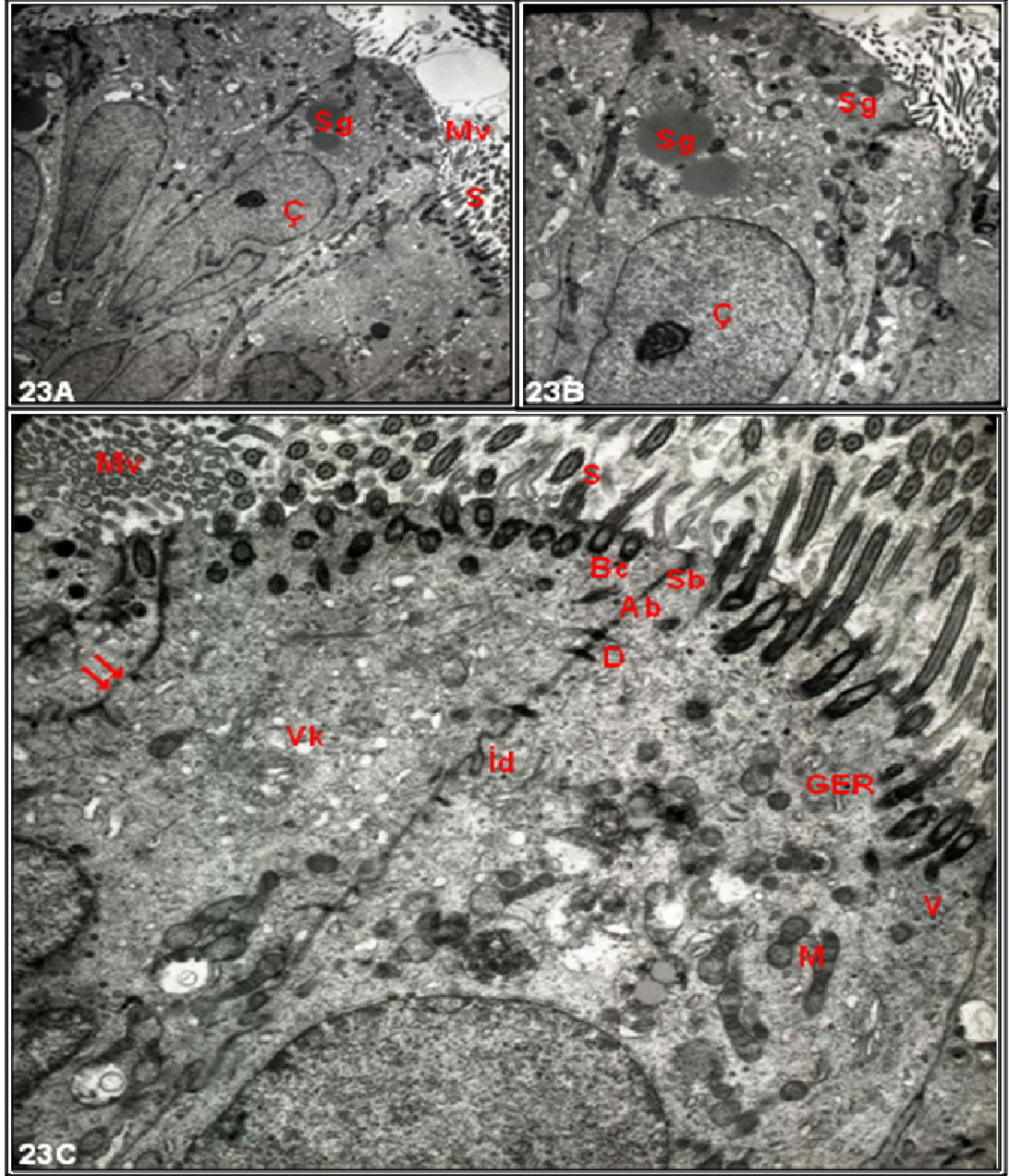
Resim 20A, 20B, 20C: Genç gruba (22 gün) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrafı
 A) Ç: Çekirdek, Sg: Salgı granülü; B) Sg: Salgı granülü, M: Mitokondriyon, GER: Granüllü endoplazmik retikulum; C) Mv: Mikrovillus, S: Silya, Bc: Bazal cisimcik, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, V: Vezikül, M: Mitokondriyon, Sb: Sıkı Bağlantı, Ab: Ara bağlantı, D: Desmozom, İd: İnterdigitasyon (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000).



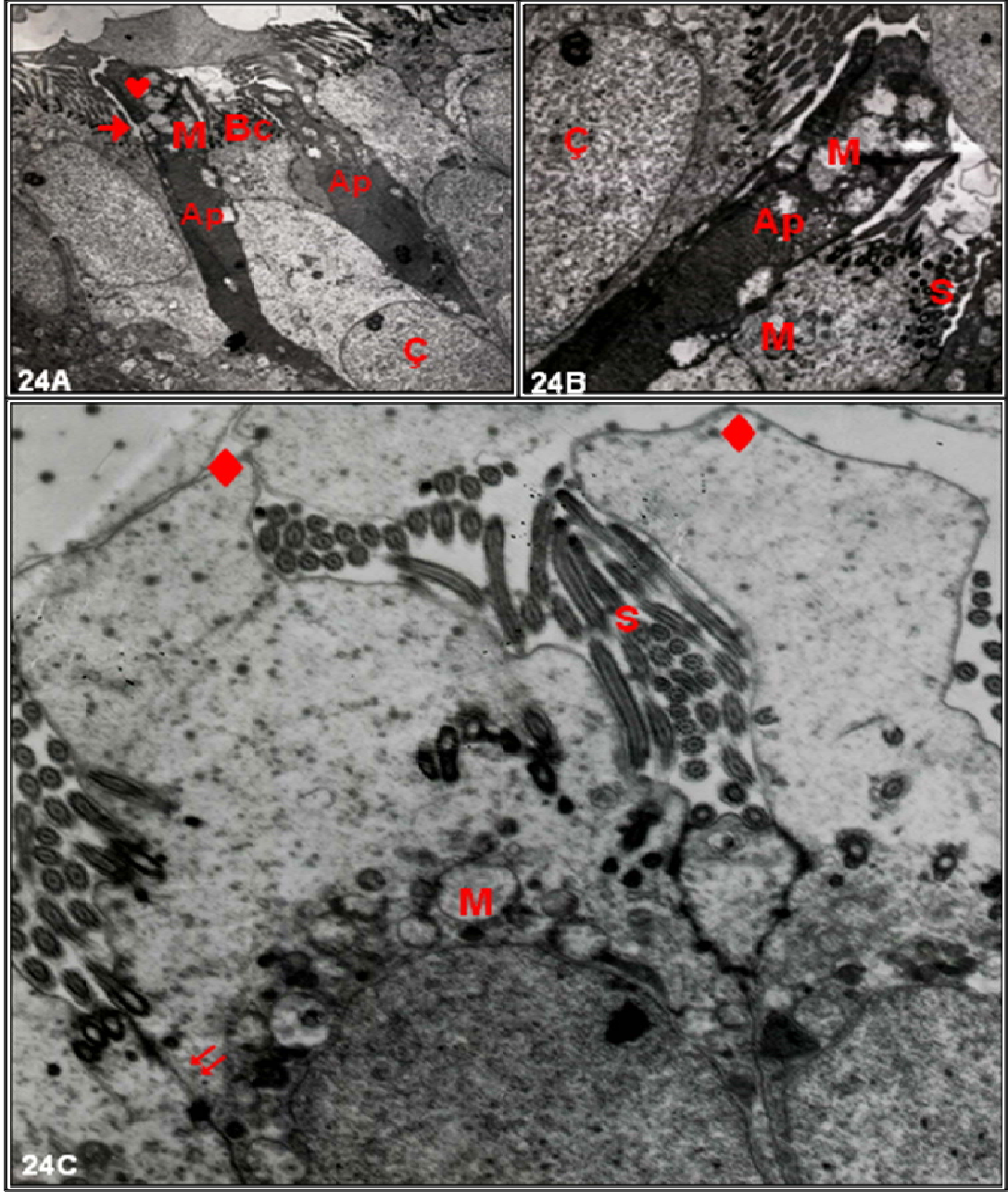
Resim 21A, 21B, 21C: Prepubertal gruba (4-6 hafta) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrografi A) Ah: Açık hücre, Kh: Koyu hücre, S: Silya, Mv: Mikrovillus; B) Ç: Çekirdek, M: Mitokondriyon, GER: Granüllü endoplazmik retikulum; C) S: Silya, Mv: Mikrovillus, Bc: Bazal cisimcik, M: Mitokondriyon, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, Pr: Poliribozom, V: Vezikül, Vk: Vakuol, Sb: Sıkı Bağlantı, Ab: Ara bağlantı, D: Desmozom, İd: İnterdigitasyon (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000).



Resim 22A, 22B, 22C: Yetişkin gruba (10 hafta) ait Tuba uterina dokusu elektronmigoğrafı A) Mv: Mikrovillus, Ç: Çekirdek; B) Ç: Çekirdek, M: Mitokondriyon, GER: Granüllü endoplazmik retikulum; C) M: Mitokondriyon, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, S: Silya, Bc: Bazal cisimcik, V: Vezikül, Vk: Vakuol, Sb: Sıkı Bağlantı, Ab: Ara bağlantı, D: Desmozom, İd: İnterdigitasyon (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000).



Resim 23A, 23B, 23C: Premenapozal gruba (8 ay) ait Tuba uterina dokusu elektronmikrografı A) Sg: Salgı granülü, Mv: Mikrovillus, S: Silya; B) Sg: Salgı granülü, Ç: Çekirdek; C) Mv: Mikrovillus, S: Silya, Bc: Bazal cisimcik, Vk: Vakuol, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, V: Vezikül, M: Mitokondriyon, Sb: Sıkı Bağlantı, Ab: Ara bağlantı, D: Desmozom, İd: Interdigitasyon ⇨ Dejenere bağlantı birimleri (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000).



Resim 24A, 24B, 24C: Yaşlı gruba (18-20 ay) ait Tuba uterina dokusu elektronmigrografi A) Ç: Çekirdek, M: Mitokondriyon, Bc: Bazal cisimcik, Ap: Apoptotik hücre, →: Bağlantı birimlerindeki açılmalar, ♥: Apikal sitoplazmada şişme; B) Ç: Çekirdek, M: Mitokondriyon, Ap: Apoptotik hücre, S: Silya; C) M: Mitokondriyon, ♦: Lümeneye doğru çıkıntı yapan apikal bölge şişkinliği, S: Silya, ⇨: Dejenere bağlantı birimleri (Uranil asetat-kurşun sitrat X3000, X7000, X7000)

5. TARTIŞMA

Tuba uterinalar biyolojik olarak aktif olan, büyüme faktörlerini de kapsayan birçok makromolekül ve proteini üreten organlardır. Makromoleküllerin düzeylerindeki değişim cinsiyet hormonları ile düzenlenir. Domuz, koyun ve ineklerde östrus döngüsünde, insanda da menstruel döngünün ortasında diğer günlere karşın biyosentez erkinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ovariectomi yapılmış ve hormon uygulanmış deneklerde yapılan çalışmalarda tuba uterinaların farklı anatomik bölgelerinde yapılan protein sentezi ve salgının östrojen hormonunca yeniden düzenlendiği bildirilmiştir.^{13,20,64}

Tuba uterina epiteli, başta östrojen hormonu olmak üzere hormonal uyarılara yanıt olarak döngüsel değişiklikler gösterir.⁶ Memeli tuba uterina'sında epitel hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması östrojen hormonunca düzenlenir.⁷

2003 yılında yapılan bir çalışmada; sıçan tuba uterina'sında doğum öncesi ve sonrası evrelerde, östrus döngüsü ve implantasyon öncesinde östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerinin dağılımı immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Fötal ve doğum sonrası tuba uterinalarda Erβ dışındaki tüm reseptörler epitel ve stromal hücrelerde saptanmış ve gelişimle birlikte bunun arttığı belirtilmiştir. Erα ve PR-A+B'nın ise östrus döngüsü süresince ve erken gebelikte epitel, stroma ve kas hücrelerinde tutulum göstermiştir. AR reseptörleri incelendiğinde ise immünreaktivitenin stroma ve kas hücrelerinde olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar tüm antikolar için boyanmanın salgı yapan hücrelerde olduğunu vurgulamışlardır.⁵⁷

2004 yılında yapılan bir çalışmada yenidoğan sıçan tuba uterinasındaki silyalı epitel hücrelerinin farklanmasında östrojen reseptörü alfa (ER α) ve foxj1'in rolü araştırılmıştır. Silyalı epitel hücrelerinin farklanması östrojen hormonunca uyarılmasına karşın, infundibulum ve ampulla bölgelerinde sentezlenen ve östrojen hormonuna bağımlı çalışan foxj1 transkripsiyon faktörünün, epitel hücrelerinin siliogenezisinde kritik bir role sahip olduğu görülmüştür.¹⁰

Bir diğer araştırmada ise; gelişen sıçan tuba uterinasında epitel hücrelerinin çoğalması ve farklanmasında görev alan 17 β -estradiol (E2)'e bağlı çalışan AP-1 transkripsiyon faktörlerinin (c-jun ve c-fos proteinleri) rolü incelenmiştir. Bu erekle; E2 enjeksiyonu uygulanmış ve uygulanmamış yeni doğan sıçanlarda, c-jun ve c-fos proteinleri immünohistokimyasal olarak belirlenmiştir. E2'nin; farklanmamış epitel hücrelerinin çoğalması süresince c-jun ve c-fos tutulumunu arttırırken, silyalı epitel hücrelerinin hızlı farklanma sürecinde bu iki proteinin tutulumunda azalma gözlenmiştir.⁷

Bizim çalışmamızda da Er α tutulumu tüm gruplarda gözlenmiştir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak gelişim dönemindeki tuba uterina kesitlerinde epitel ve kas hücrelerinde Er α tutulumu izlenirken, yaşlanmaya koşut reaktivitenin azaldığı belirlenmiştir. Ancak Okada ve arkadaşlarının bulgularından ayrıcalı olarak reaktivitenin hem silyalı hem de salgı yapan hücrelerde olduğu ve stromal hücrelerde hiçbir dönemde tutulum olmadığı saptanmıştır.

Abe ve Oikawa yeni doğmuş sıçanlarda tuba uterinalardaki epitel hücrelerinin farklanmasında estradiol ve progesteron'un etkisini elektron mikroskopik olarak incelemişlerdir. Estradiol-17 β 'nın sıçanlara

günlük uygulanmasının 1-4. günlerinde, yenidoğan tuba uterinasındaki farklanmamış epitel hücrelerinde silogenezisi arttırdığı gözlenmiştir. Diğer hücrelerin ise uygulamanın 2 ve 3. günlerinde iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve granüllü endoplazmik retikuluma sahip oldukları bildirilmiştir. İlerleyen evrelerde salgı hücrelerine farklanmanın göstergesi olarak birkaç salgı granülü saptanmıştır. Uygulamadan 9 gün sonra birçok olgun silyalı ve salgı yapan hücre gözlenmiştir. Sayısal incelemeler estradiol-17 β 'nın silyalı ve salgı yapan hücrelerde farklanmayı uyardığını göstermiştir. Buna karşın progesteron hormonunun günlük uygulanmasının silyalı hücrelerin oluşumunu önemli ölçüde uyarırken salgı yapan hücrelere etki etmediği görülmüştür. Bulgular salgı yapan hücrelerin farklanmasında östrojen hormonunun, silyalı hücrelerin farklanmasında ise progesteron'un etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak farklılaşmada hormonal etkinin, silyalı hücreler ve salgı yapan hücreler arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir.¹³

Bir diğer çalışmada; cinsel olgunluğa erişmemiş farelerde (14,21 ve 28 günlük) östrojen ve progesteron hormon uygulamasının tuba uterina epiteline etkileri elektron mikroskopik düzeyde incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda ekzojen östrojen hormonunun silyalı ve salgı yapan epitel hücrelerinin çoğalma ve farklanmalarını uyardığını; silyalı hücrelerin dejenerasyonu ve salgı yapan hücrelerdeki aktivite artışından da progesteronun yükümlü olduğunu bildirmişlerdir.³⁰

Verhage ve arkadaşları normal ve hormon uygulanmış iki aylık prepubertal köpek tuba uterinasında ampulla bölgesini ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelemişlerdir. Estradiol uygulanmasından 36 saat sonra çekirdekde hipertrofi, sitoplazmada poliribozom sayısında artış ve birçok mitotik figür saptanmıştır. Estradiol uygulamasının altıncı gününde

silyalı epitel hücrelerinin %60'ının silyasyonunun tamamladığı belirtilmiştir. Diğer hücrelerin çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarına sahip olduğu saptanmış ve bu hücrelerin mukus salgılayan hücrelere farklılaşıyor olabilecekleri düşünülmüştür. Estradiol uygulanmasından on gün sonra mukus salgılayan hücrelerde yaygın bir Golgi kompleksi, genişlemiş granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ve PAS pozitif granüller belirlenmiştir. Progesteron uygulanmasının ise hücre oylumunu önemli ölçüde azalttığı, ancak tuba uterina epitelinde hipertrofiye neden olmadığı görülmüştür. Sitomorfometrik ölçümlerde de progesteron hormonunun zıt bir etkiye sahip olduğu yani atrofiye neden olduğu belirlenmiştir.⁶⁵

Bu çalışmada progesteron reseptör tutulumu incelendiğinde, 22 günlük gruptan 10 haftalık gruba kadar tutulumun arttığı, sonraki dönemlerde de artan yaşa koşut azaldığı ilgiyi çekti. Literatürden ayrıcalı olarak çalışmamızda bağ doku ve kas hücrelerinde de tutulum belirlendi. Epitelde salgı yapan hücrelerde gözlenen daha belirgin tutulum Lauschoy'un çalışmasını destekler nitelikte, Progesteron'un salgı yapan hücre aktivitesini arttırdığı yönünde yorumlandı. Sıçanlarda en doğurgan dönem olan 10 haftalık grupta gözlenen bu tutulum oositin beslenmesine uygun ortam hazırlanması ile bağlantılı olarak değerlendirildi.

Zheng ve arkadaşları yetişkin insan ovaryum ve tuba uterina'sından elde edilen dokularda, folikül uyarıcı hormon reseptörüne (FSHR) ait mRNA ekspresyonunu, in situ hibridizasyon yöntemiyle incelemişlerdir. FSHR mRNA ekspresyonu mukozal epitelde çok dağınık olarak gözlenirken düz kas katmanında ve bağ dokuda saptanamamıştır. FSHR mRNA ekspresyonunda silyalı ve silyasız hücreler arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Yapılan incelenmeler sonucunda; FSHR mRNA ekspresyonunda belirgin döngüsel değişiklik görülmediği bildirilmiştir.⁶¹

Bizim çalışmamızda da epitel hücrelerinde bir ayırım olmaksızın FSHR tutulumu apikal hücre zarında belirlendi. Zheng ve arkadaşlarının bulgularına koşut bağ doku ve kas dokuda tutulum izlenmedi.

Yeni doğan ve yaşlı farelerde, tuba uterina epitelinin tarayıcı elektron mikroskopla incelendiği bir çalışmada; doğumdan hemen sonra ampulla bölgesinde epitel hücrelerinin basit tek katlı prizmatik olduğu ve çok sayıda serbest ribozomun yanı sıra az sayıda granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ve küçük bir Golgi kompleksine sahip oldukları belirtilmiştir. 3 günlük farelerde ise epitel hücrelerinde birçok otolizozom ve az sayıda silyalar görülmüştür. Silyalı hücrelerin doğumdan 5 gün sonra farklılaştığı ve siliyogenezisin çoğunlukla 5-10. günler arasında gerçekleştiği belirtilmiştir. Salgı hücrelerinin ise 23. günde farklılaştığı gözlemlenmiştir. Yaşlı farelerde (22-24 aylık) ampulla bölgesinde silyalı epitel hücrelerinde, diğer organel ve silyalar iyi korunmuş olmasına karşın geniş otolizozomlara ve vakuollere rastlanmıştır. Salgı yapan hücrelerde ise salgı granüllerinin hemen hemen hiç bulunmadığı, granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarının da önemli ölçüde genişlediği saptanmıştır.¹⁶

Oikawa ve arkadaşları sıçanların doğum sonrası gelişiminde tuba uterina epiteli ince yapısını incelemiştir. Yenidoğan sıçanların tuba uterinalarında epitelde farklılaşmış silyalı ve salgı yapan hücrelere rastlamamışlardır. Hücre sitoplazmasının serbest ribozomlarla dolu olduğunu ve granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ve Golgi kompleksinin gelişkin olmadığını gözlemlenmiştir. Siliyogenezisin olaylandığı hücreler ilk olarak doğumdan 3,5 gün sonra tanımlanmıştır ve doğumdan 4,5 gün sonra birkaç silyalı hücre izlenmiştir. Salgı yapan hücrelerin bir grubunda iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum ve Golgi kompleksi doğumdan sonraki 9,5-10,5 gün arasında görülmüş ve 10,5. günde birkaç olgun salgı hücresi

saptanmıştır. Doğumdan sonraki 12,5-15,5. günlerde salgı granüllerinde artış belirlenmiştir. Tam olgunluğa erişmiş silyalı ve salgı yapan hücreler 15,5. günde gözlenmiştir. Doğumdan 20,5 gün sonra epitelin erişkin sıçanlardakine eşdeğer görünüm aldığı bildirilmiştir.⁶⁶

Memelilerde; tuba uterina epitelindeki salgı yapan hücreler ve oluşturdukları salgı üreme ve gelişmede önemli rol oynar. Bu nedenle salgı hücrelerinin ince yapısının belirlenmesi ereğiyle birçok elektron mikroskopik inceleme yapılmıştır. Östrus döngüsü süresince, tuba uterinanın farklı bölgelerindeki salgı hücrelerinin ince yapısının incelendiği, bir çalışmada; fimbria bölgesindeki salgı yapan hücrelerde, orta derecede elektron yoğun matriks içeren küçük salgı granülleri ve birçok lipid damlacığına benzer cisimcikler görülmüştür. Ampulla bölgesindeki hücrelerin apikal sitoplazmasında orta derecede elektron yoğun matriks içeren küçük salgı granülleri izlenmiştir. İsthmus bölgesinde ise; birçok salgı granülünde elektron yoğun bölgeler saptanmıştır. Kısmen yoğun maddeyle dolu veziküller, isthmustaki hücrelerde daha çok gözlenirken, ampullada ender bulunmuştur. İstmustaki salgı hücrelerinin yüzeyinden lümene doğru uzanan çok uzun stereosilyaların bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca östrus döngüsü boyunca silyalı ve salgı yapan hücrelerin oranında bölgesel değişiklik olmadığı vurgulanmıştır.¹⁷

Aynı araştırmacının bir diğer çalışmasında; cinsel olgunluğa erişmiş 3-4 aylık sıçanlarda, ovulasyon sırasında salgı yapan hücrelerin ampulla ve isthmusta, pre-ampullar bölgeye oranla daha çok sayıda olduğu ve özellikle isthmus epitelinin büyük oranda salgı yapan hücrelerden oluştuğu belirlenmiştir. Elektron mikroskopik incelemelerde ise; salgı yapan hücrelerinin ince yapısında bölgesel farklılıklar gözlenmiştir. Fimbriyadaki salgı yapan hücrelerin lümene doğru çıkıntı yaptığı, ampulla ve isthmusta

sitoplazmalarının bazofilik boyandığı saptanmıştır. Ayrıca fimbriyada iki tip salgı yapan hücreye rastlanmıştır. Birinci tipte; apikal sitoplazmada belirgin şişkinlik oluşturan, elektron yoğun olmayan granüllerin bulunduğu, bazal sitoplazmada ise elektron yoğun granüllerin varlığı bildirilmiştir. İkinci tip hücrede birçok orta yoğunlukta salgı granülünün apikal sitoplazmada yerleştiği ve bu hücrelerde elektron yoğun granüllerin daha az sayıda olduğu saptanmıştır. Birinci tip hücreler fimbriya epitelinde gözlemlenirken; ikinci hücre tipi fimbriya ve infundibulum bölgesinde izlenmiştir.³¹

Crow ve arkadaşları menstrüel döngünün değişik evrelerinde ve postmenapozal kadınlarda, tuba uterina epitelindeki değişimleri ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Tuba uterina boyunca fimbriyada en yoğun olarak silyalı hücrelerin oranında bir artış bildirilmesine karşın menstrüel döngünün folliküler ve luteal evreleri arasında önemli bir farklılık belirlenmemiştir. Postmenapozal tuba uterinalarda ise tüm bölgelerde silyalı hücreler belirgin olarak az bulunmuştur. Salgı yapan hücrelerin yüzey şişkinliklerinin boyut ve biçiminin menstrual döngü süresince, hücre yüzey aktivitesi ile bağlantılı olarak değişiklik gösterdiği izlenmiştir. Postmenapozal dönemde şişkinliklerin az, mikrovilluslar kısa ve seyrek olduğu vurgulanmıştır. Tarayıcı elektron mikroskopla elde edilen görüntülerde silyalı hücrelerin diğer hücrelere karşın daha düz yüzeyli olduğu gözlenmiştir. Folliküler evre boyunca şişkinlikler belirgin ve düzensiz parmak benzeri çıkıntılar şeklinde görülmüştür. Ovulasyon öncesi evrede yüzey çıkıntılarının belirginleştiği, bir grubunun silyalardan uzun olduğu belirtilmiştir. Ovulasyon sırasında oluşan yüzey aktivitesinin erken ve orta luteal evrede yüzey şişkinliklerinin düzleşmesi ile geriye döndüğü ve geç luteal evrede yüzey şişkinliklerinin yeniden belirginleştiği bildirilmiştir. Elektron yoğun salgı granüllerinin ampulla ve tuba uterina'nın orta bölgesindeki salgı yapan hücrelerde oldukça belirgin, fimbriyadaki hücrelerde ise az gelişmiş olduğu izlenmiştir. Ayrıca menstrual döngünün farklı evrelerinde intraepitelyal lenfosit sayısında belirgin bir

değişiklik görülmemiştir. Postmenapoz evresindeki kadınların tuba uterinalarında ise dikkat çekici sayıda lenfosit rastlanmıştır.³³

Hıroyuki Abe ve arkadaşları keçi tuba uterina'sının değişik bölgelerindeki epitel hücrelerini östrus döngüsünün folliküler ve luteal evreleri boyunca tarayıcı elektron mikroskop düzeyinde incelemiştir. Fimbriya bölgesinde folliküler evrede epitel yüzeyinde yoğun olarak eş uzunlukta ve düzenli dağılmış silyalar gözlenmiştir. Silyaların, salgı yapan hücrelerin apikal yüzeylerini gizlediği belirtilmiştir. Luteal evrede salgı yapan hücrelerin apikal yüzeyinde çıkıntılar göze çarpmıştır ve silyaların bu yüzey çıkıntılarınca gizlendiği saptanırken, çıkıntılarının çoğunda mikrovillus gözlenmemiştir. Ampulla bölgesinde folliküler evrede epitelin büyük çoğunluğunun silyalı hücrelerden oluştuğu ayırt edilmiştir. Silyaların, salgı yapan hücrelerin yüzey çıkıntılarında daha yüksek olduğu izlenmiştir. Salgı yapan hücrelerin ise hafif şişkin yüzeye ve belirgin mikrovillusa sahip olduğu belirtilmiştir. Luteal evrede ampulla'da silyaların, salgı yapan hücrelerin kısa mikrovillus içeren yüzey çıkıntılarınca maskelendiği saptanmıştır. İstmusta folliküler evrede salgı yapan hücrelerin kısa mikrovillusa sahip olduğu, luteal evrede ise mikrovillusların sayısında azalma görüldüğü belirtilmiştir. İntramural bölgede salgı yapan hücrelerin apikal yüzeylerinin folliküler ve luteal evre boyunca oldukça düz olduğu ve yüzeyinde birçok kısa mikrovillus görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁷

Aynı araştırmacılar domuz ve ineklerin tuba uterinasında östrus döngüsünün foliküler ve luteal evreleri süresince yaptıkları elektron mikroskopik çalışmada da eşdeğer sonuçlar elde etmişlerdir.^{68,69}

Nayak ve arkadaşları dişi koyunların tuba uterinalarının infundibulum bölgesini östrus döngünün 1, 2, 3, 9, 10, 12 ve 16. gününde elektron mikroskop düzeyinde incelemişlerdir. Döngü süresince silyalarda herhangi bir kayıp ya da dejenerasyon gözlenmemiştir. Östrus döngüsünün 1. gününde silyalı hücrelerin apikal sitoplazmasında bazal cisimciklerle yakın yerleşimli fibröz granüller belirlenmiştir. Foliküler evre süresince aktif silya oluşumunu kanıtlar biçimde, küçük silya demetleri izlenmiştir. Salgı yapan hücrelerde de östrus döngüsünün evreleri ile bağlantılı, yapısal değişiklikler gözlenmiştir. Değişikliklerin yoğun olarak foliküler evrede gerçekleştiği belirtilmiştir. Bu evrede salgı yapan hücrelerin iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarına, çok sayıda serbest ribozomlara, çeşitli biçim, yoğunluk ve boyutlarda salgı granüllerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu granüllerin en göze çarpan özelliklerinin, dairesel lamellerden oluşan zar ile çevrelenmiş olduğu vurgulanmıştır.³²

Aynı araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada; silyalı ve salgı yapan hücrelerin farklanmasını incelemek ereğiyle 6 prepubertal (106-139 günlük) domuz tuba uterina'sının ampulla bölgesi incelenmiştir. Silyalı hücrelerin apikal sitoplazmalarında fibröz granüllere rastlanmıştır. Fibröz granüllerin elektron yoğun materyal içerdiği ve bazal cisimciklerle yakın yerleşim gösterdiği belirlenmiştir. Fibröz granüllerle bazal cisimcik arasındaki bu yakın ilişki; granüllerin silya gelişimi için öncü materyali sağlıyor olabileceğini düşündürmüştür. Salgı yapan hücrelerin sitoplazmasının granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ve çok sayıda ribozom içerdiği belirtilmiştir. Salgı granüllerinin sentezini, depolanmasını ve salınımını kanıtlayan bir bulgu saptanmamıştır.⁷⁰

Abughrien ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada normal ve çok sayıda yumurta üreten ineklerde tuba uterina epitelini

oluşturan silyalı ve salgı yapan hücrelerle birlikte üçüncü tip bazal hücreleri gözlemlemiştir. Normal menstrual döngüye sahip ineklerden döngünün 2-3 ve 11-13. günlerinde ampulla, preampulla ve isthmus bölgelerinden alınan kesitler ışık ve elektron mikroskopta incelenmiştir. Işık mikroskopik sayısal incelemeler, bazal hücrelerin sayısında bölgelere göre önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Elektron mikroskopik incelemelerde; iki tip bazal hücre ayırt edilmiştir; 1. tip hücrenin yoğun heterokromatin çekirdeğe ve az sayıda sitoplazmik organellere sahip olduğu, 2. tip hücrenin ise çekirdek zarı çevresinde yoğunlaşmış kromatin içeren çekirdek ile özelleşmiş olduğu belirtilmiştir. Bu hücrelerin sitoplazmalarında bir çok organel ve lizozom gözlenmiştir. İmmünohistokimyasal incelemeler sonucunda tip 1 bazal hücrelerin lenfosit, tip 2 bazal hücrelerin ise makrofajlar olduğu belirtilmiştir.⁷¹

Literatürde yaşa koşut sıçan tuba uterinasının elektron mikroskop düzeyinde incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu erekle yapılan incelememizde; 22 günlük grupta salgı yapan ve silyalı hücrelerin olgunlaşmasını tamamladığı izlenmiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerimizle uyumlu olarak organel içeriklerindeki artış ve aktivite ile vezikül ve vakuol yoğunluğu yönünden 10 haftalık grup germ hücrelerini besleyebilecek düzeyde bulunmuştur. 8 aydan başlayarak öncelikle yan yüz bağlantılarında silinme ve yaşlı grupta özellikle salgı yapan hücrelerde apoptotik görünüm ilgiyi çekmiştir.

Sonuç olarak; sıçan tuba uterinasında yaşa koşut steroid hormon reseptörlerinin (Er α , PR ve FSHR) immünohistokimyasal ve aynı grupların elektron mikroskopik olarak incelendiği çalışmamızda hormon reseptör dağılımlarının en yoğun olarak 10. haftada olduğu, artan yaşa koşut reaktivitenin azaldığı izlendi. Elektron mikroskop incelemelerinde de immünohistokimyasal bulgulara koşut, en aktif epitel hücreleri 10 haftalık

gruptaydı. Reseptör düzeyindeki artan yaşa koşut azalma hücrelerin ince yapı düzeyindeki dejenerasyonuna bağlı olarak değerlendirildi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tüm gruplarda gözlenen ER α tutulumunun, gelişimin erken dönemindeki tuba uterina epitelinde özellikle apikal sitoplazmada olduğu dikkati çekti. Kas katmanındaki hücrelerde zayıf tutulum izlenirken, yaşlanmaya koşut östrojen reseptörü tutulumunun azaldığı görüldü. Premenapozal grupta (8 ay) apikal sitoplazmadaki tutulumun arttığı, yaşlı grupta (18-20 ay) ise bazı hücrelerde tutulum gözlenirken, bazılarında gözlenmediği ilgiyi çekti. Stromal hücrelerde ise dönemlerin tümünde tutulum saptanmadı.

Deneklerimizde progesteron reseptörü tutulumunun çekirdek düzeyinde olduğu ve yetişkin gruba (10 hafta) kadar artış gösterirken, izleyen dönemlerde yaşlanmaya koşut azaldığı gözlemlendi. Literatür verilerinden ayrıcalık olarak bağ dokusu ve kas hücrelerinde tutulum belirlendi. Bunun progesteron hormonunun tubal hareketlilikteki rolüyle ilgili olduğu kanısına varıldı. Salgı yapan hücrelerdeki belirgin tutulumun, progesteronun bu hücrelerin aktivitesini arttırmadaki etkisiyle ilgili olduğu düşünüldü.

Literatürle uyumlu olarak FSH-R tutulumu apikal hücre zarında belirlendi. Bunun reseptörün hücre zarına yerleşik olmasıyla ilgili olduğu kanısına varıldı. Bağ doku ve kas dokuda ise FSH-R tutulumu izlenmedi.

İmmünohistokimyasal bulguların genelinde steroid hormon reseptörü tutulumunun özellikle yetişkin grupta yoğun olarak izlendiği ve yaşlanmaya koşut tutulumun azaldığı sonucuna ulaşıldı.

Yapılan elektron mikroskopik incelemelerde ise; genç grupta (22 gün) silyalı ve salgı yapan hücrelerin gelişimini tamamladığı, hücreler arasında yan yüz bağlantıları, sitoplazmada mitokondriyonlar, granüllü endoplazmik retikulum tubulusları olduğu dikkati çekti. Prepubertal grupta (4-6 hafta) epitel hücreleri belirgin olarak ayırt ediliyordu. Silyalar ve salgı yapan hücrelerde düzensiz mikrovilluslar gözlemlendi. Yetişkin grupta organel içeriğindeki artış dikkati çekti ve bunun tuba uterinaların germ hücrelerinin beslenmesindeki rolüyle ilgili olduğu düşünüldü.

Artan yaşla birlikte ilk önce premenapozal grupta (8 ay) yan yüz bağlantı birimlerindeki silikleşme dikkati çekerken, yaşlı grupta salgı yapan hücrelerde sitoplazmanın yoğunlaştığı, mitokondriyonların dejenere olduğu ve hücrelerin apoptotik görünüm kazandığı görüldü. Bunun yaşlanmayla birlikte üreme erkindeki azalmayla ilgili olduğu kanısına varıldı.

Reseptör düzeyindeki artan yaşa koşut azalma hücrelerin ince yapı düzeyindeki dejenerasyonuna bağlı olarak değerlendirildi.

7. ÖZET

Yaşlanmaya koşut sıçan tuba uterinasında cinsiyet hormonlarının immünohistokimyasal olarak belirlenmesi ve ultrastrüktürel değişimlerin incelenmesi:

Bu çalışmada yaşa koşut tuba uterinada çeşitli steroid hormon reseptörlerinin dağılımı ve tuba uterina epitelindeki ultrastrüktürel değişikliklerin belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda genç, prepubertal, yetişkin, premenapozal, yaşlı sıçan tuba uterina'larında östrojen, progesteron ve FSH reseptörlerinin dağılımı indirekt immünohistokimyasal yöntemlerle incelendi. Ayrıca aynı yaş gruplarından alınan doku örneklerinde yaşa koşut olaylanan ince yapı düzeyindeki değişiklikler elektron mikroskopik düzeyde belirlendi.

İmmünohistokimyasal boyamalarda gelişim dönemindeki tuba uterina'larda; hem silyalı hem de salgı yapan hücrelerde östrojen reseptörü tutulumu izlenirken, FSH-R tutulumu tüm gruplarda epitel yüzeyinde belirlendi. Artan yaşa koşut olarak östrojen ve FSH reseptörü tutulumunun azaldığı gözlemlendi. Genç gruptan başlayarak gelişimin erken evrelerinde progesteron reseptörü immün boyanmasının arttığı gözlenirken, premenapozal gruptan başlayarak tutulumun giderek azaldığı, yaşlı grupta ise tutulumun genelde salgı yapan hücrelerde olduğu belirlendi.

Elektron mikroskopik bulgularda genç grupta hücrelerin gelişimini tamamlamış olduğu ve yetişkin grupta hücrelerdeki aktivitenin

oldukça yüksek bir düzeye ulaştığı gözlemlendi. Premenapozal gruptan başlayarak ilerleyen yaş gruplarında hücrelerde apoptotik görünüm belirlendi.

Çalışmamızın sonucunda incelediğimiz yaş gruplarında steroid hormon reseptörlerinin dağılımının, gelişimin erken evrelerinde artış göstermesi ve en yoğun olarak yetişkin grupta izlenmesi ile birlikte premenapozal evreden başlayarak artan yaş gruplarında dağılımın azaldığı belirlendi. Elektron mikroskopik bulgularda da steroid hormon dağılımıyla uyumlu olarak, en aktif epitel hücreleri yetişkin grupta gözlemlendi. Bunun yanında artan yaşa koşut olarak epitel hücrelerinde, reseptör düzeyindeki azalmayla ilişkili olduğu düşünülen, dejenerasyonlar izlendi. Reseptör düzeyindeki artan yaşa koşut azalma hücrelerin ultrastrüktürel düzeyde dejenerasyonuna bağlı olarak değerlendirildi.

8. SUMMARY

Immunohistochemical determinig of age related distrubution of sex steroid hormones and examinig of ultrastructural changes:

In this study, age related distrubution of various steroid hormone receptors and ultrastructural changes in uterine tubes were aimed to be determined.

In our study, distrubution of estrogen, progesterone and FSH receptors were examined in uterine tube tissue samples of young, prepubertal, adult, premenopausal and old rats using indirect immunohistochemical methods. In addition, ultrastructural changes related to increasing age were investigated at the level of electron microscope in tissue samples taken away from same groups.

In the immunohistochemical staining, while holding of estrogen receptor was being observed on both ciliated cells and nonciliated secretory cells in the period of development, FSH-R holding was surface of epithelium in all groups. Indeed estrogen and FSH receptors holding were seen to decrease with the increasing age. It was detected that starting from young group while immunostaining of progesterone receptor was increasing in early stage of development, holding decreased as from premenopausal group and in old group it was seen in nonciliated cells of epithelium.

It was observed with electron microscopic findings that cells completed their development in epithelium of young group and in adult group activity of cells was at high level. Beginning with premenopausal group apoptotic cells were seen in advancing groups.

As a result of our study, it was determined that in age groups we examined distribution of steroid hormone receptors increased early stage of development. Although immunoreactivity reached maximum level in adult group, starting from premenopausal period it was seen to decrease in advancing groups. In electron microscopic findings in accordance with distribution of steroid hormone the most active epithelium cells was detected in adult group. In addition, age related degeneration which was concerned with decreasing of receptor level was seen at epithelium cells. Decreasing of receptor level in increasing age groups was evaluated in accordance with cell degeneration at the level of ultrastructure.

9. KAYNAKLAR

1. Umezu T, Tomooka Y, et al. An evidence of stromal cell populations functionally linked with epithelial cell populations in the Mouse oviduct. *Zoolog Sci* 2004; 21(3): 319-26.
2. Buhi WC, Alvarez IM, Kouba AJ, et al. Secreted Proteins of the Oviduct. *Cells Tissues Organs* 2000; 166(2): 165-79.
3. Hollis DE, Frith PA, Vaughan JD, Chapman RE, Nancarrow CD, et al. Ultrastructural changes in the oviductal epithelium of Merino ewes during the estrous cycle. *Am J Anat* 1984; 171(4): 441-56.
4. Brenner RM. Renewal of oviduct cilia during the menstrual cycle of the rhesus monkey. *Fertil Steril* 1969; 20(4): 599-611.
5. Okada A, Sato T, Ohta Y, Iguchi T, et al. Sex steroid hormone receptors in the developing female reproductive tract of laboratory rodents. *J Toxicol Sci* 2005; 30(2): 75-89.
6. Ross MH, Pawlina W. *Histology, A Text And Atlas With Corralated Cell And Molecular Biology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
7. Okada A, Ohta Y, Brody SL, Iguchi T, et al. Epithelial c-jun and c-fos are temporally and spatially regulated by estradiol during neonatal rat oviduct differentiation. *J Endocrinol* 2004; 182(2): 219-27.
8. Taylor RN, Smith RG, et al. Identification of a novel sex steroid binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79(6): 1742-6.
9. Fink KL, Wieben ED, Woloschak GE, Spelsberg TC, et al. Rapid regulation of c-myc protooncogene expression by progesterone in the avian oviduct. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85(6): 1796-800.
10. Okada A, Ohta Y, Brody SL, Watanabe H, Krust A, Chambon P, Iguchi T, et al. Role of foxj1 and estrogen receptor alpha in ciliated epithelial cell differentiation of the neonatal oviduct. *J Mol Endocrinol* 2004; 32(3): 615-25

11. Eroschenko VP. Surface changes in oviduct, uterus and vaginal cells of neonatal mice after estradiol-17 beta and the insecticide chlordecone (Kepone) treatment: a scanning electron microscopic study. *Biol Reprod* 1982; 26(4): 707-20
12. Li S. Relationship between cellular DNA synthesis, PCNA expression and sex steroid hormone receptor status in the developing mouse ovary, uterus and oviduct. *Histochemistry* 1994; 102(5): 405-13.
13. Abe H, Oikawa T, et al. Effects of estradiol and progesterone on the cytodifferentiation of epithelial cells in the oviduct of the newborn golden hamster. *Anat Rec* 1993; 235(3): 390-8.
14. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP, et al. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol* 1993; 7(10): 1241-3.
15. Gava N, Clarke CL, Byth K, Arnett-Mansfield RL, deFazio A, et al. Expression of progesterone receptors A and B in the mouse ovary during the estrous cycle. *Endocrinology* 2004; 145(7): 3487-94.
16. Komatsu M, Fujita H, et al. Electron-microscopic studies on the development and aging of the oviduct epithelium of mice. *Anat Embryol* 1978; 152(3): 243-59.
17. Abe H. Regional variations in the ultrastructural features of secretory cells in the rat oviductal epithelium. *Anat Rec.* 1994; 240(1): 77-85.
18. Moore KL, Persaud TVN: *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi*. M. Yıldırım, I. Okar, H.Dalçık (Çev). 6. baskıdan çeviri. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
19. Sadler T W: *Medikal Embriyoloji*. Başaklar C (Çev), 9. baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
20. Junqueira L C, Carneiro J: *Temel Histoloji*. (Türkçe Çeviri) 10. baskı. Nobel Tıp Kitap Evleri; 2003.
21. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi 1*. Cilt. Ankara: Güneş Kitap Evi Lmt; 2001.
22. Gövsa F: *Sistematik Anatomi*. İzmir: Güven Kitapevi; 2003.

23. Hatiboğlu MT. Anatomi. 2. baskı. Ankara: Hatipoğlu yayınevi; 2003.
24. Yenicesu C. Akut pelvik ağrı nedeni ile Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum servisinde 2000-2005 döneminde yatan hastaların yaş, etyoloji, yatış süresi, uygulanan tedavi ve sonuçları açısından değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği; 2005.
25. Erkoçak A: Özel Histoloji. Ankara: A.Ü. Tıp Fak. Basım Evi, 1982.
26. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Demir R (Çev), 2. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.
27. El-Mowafi DM, Diamond MP. Fallopian Tube [online]. 2007 [cited 2007 Oct 30]. Available from : URL : http://www.gfmer.ch/International_activities_En/El_Mowafi/Fallopian_tube.htm
28. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (Çev), 10. basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2001.
29. Akay T. Sitoloji. 4. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004.
30. Lauschof I. Influence of estrogen and progesterone on ultrastructural indices of oviductal epithelium in sexually immature mice. Acta Vet BRNO 1999; 68: 13-21.
31. Abe H, Oikawa T, et al. Regional differences in the ultrastructural features of secretory cells in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*) oviductal epithelium. J Anat 1991; 175: 147-158.
32. Nayak RK, Albert EN, Kassira WN, et al. Cyclic ultrastructural changes in ewe uterine tube (oviduct) infundibular epithelium. Am J Vet Res 1976; 37(8): 923-33.
33. Crow J, Amso NN, Lewin J, Shaw RW, et al. Morphology and ultrastructure of fallopian tube epithelium at different stages of the menstrual cycle and menopause. Hum Reprod 1994; 9(12): 2224-33.
34. Sağlam M, Aştı NR, Özer A. Genel Histoloji. 6. baskı. Ankara: Yorum Matbaacılık; 2001.

35. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Çeviri: Türk Fizyoloji Bilimler Derneği. 20. baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2002.
36. Gürel A. Menstrüel siklusta Tuba Uterinada epidermal büyüme faktör reseptörlerinin dağılımlarının immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. Yüksek Lisans. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
37. Bjorkman N, Fredricsson B, et al. Ultrastructural features of the human oviduct epithelium. *Int J Fertil*,1962; 7 (3): 259-266.
38. O'Malley BW, Roop DR, Lai EC, Nordstrom JL, Catterall JF, Swaneck GE, Colbert DA, Tsai MJ, Dugaiczyk A, Woo SL, et al. The ovalbumin gene: organization, structure, transcription, and regulation. *Recent Prog Horm Res* 1979; 35: 1-46.
39. Mulvihill ER, Palmiter RD, et al. Relationship of nuclear progesterone receptors to induction of ovalbumin and conalbumin mRNA in chick oviduct. *J Biol Chem* 1980; 255(5): 2085-91.
40. Dickson RB, McManaway ME, Lippman ME, et al. Estrogen-induced factors of breast cancer cells partially replace estrogen to promote tumor growth. *Science* 1986; 232(4757): 1540-3.
41. Walker P, Weichsel ME Jr, Hoath SB, Poland RE, Fisher DA, et al. Effect of thyroxine, testosterone, and corticosterone on nerve growth factor (NGF) and epidermal growth factor (EGF) concentrations in adult female mouse submaxillary gland: dissociation of NGF and EGF responses. *Endocrinology* 1981; 109(2): 582-7.
42. Reitsma PH, Rothberg PG, Astrin SM, Trial J, Bar-Shavit Z, Hall A, Teitelbaum SL, Kahn AJ, et al. Regulation of myc gene expression in HL-60 leukaemia cells by a vitamin D metabolite. *Nature* 1983; 306(5942): 492-4.
43. Norris JS, Cornett LE, Hardin JW, Kohler PO, MacLeod SL, Srivastava A, Syms AJ, Smith RG, et al. Autocrine regulation of growth: II. Glucocorticoids inhibit transcription of c-sis oncogene-specific RNA transcripts. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122(1): 124-8.

44. Brelvi ZS, Studzinski GP, et al. Inhibition of DNA synthesis by an inducer of differentiation of leukemic cells, 1 alpha, 25 dihydroxy vitamin D3, precedes down regulation of the c-myc gene. *J Cell Physiol* 1986; 128(2): 171-9.
45. Eastman-Reks SB, Vedeckis WV, et al. Glucocorticoid inhibition of c-myc, c-myb, and c-Ki-ras expression in a mouse lymphoma cell line. *Cancer Res* 1986; 46(5): 2457-62.
46. Travers MT, Knowler JT, et al. Oestrogen-induced expression of oncogenes in the immature rat uterus. *FEBS Lett* 1987; 211(1): 27-30.
47. Cheng SV, Pollard JW, et al. c-rasH and ornithine decarboxylase are induced by oestradiol-17 beta in the mouse uterine luminal epithelium independently of the proliferative status of the cell. *FEBS Lett* 1986; 196(2): 309-14.
48. Koike S, Sakai M, Muramatsu M, et al. Molecular cloning and characterization of rat estrogen receptor cDNA. *Nucleic Acids Res* 1987; 15(6): 2499–2513.
49. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(12): 5925–5930.
50. Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, Giguère V, et al. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol* 1997; 11(3): 353-65.
51. Mosselman S, Polman J, Dijkema R, et al. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392(1): 49-53.
52. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138(3): 863-70.

53. Peterson CM. Estrogen and progesterone receptors: an overview from the year 2000. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7(1): 3-7
54. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, Scanlan TS, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277(5331): 1508-10.
55. Weihua Z, Saji S, Mäkinen S, Cheng G, JensenEV, Warner M, Gustafsson J, et al. Estrogen receptor (ER) β , a modulator of ER α in the uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(11): 5936–5941.
56. Price RH Jr, Lorenzon N, Handa RJ, et al. Differential expression of estrogen receptor beta splice variants in rat brain: identification and characterization of a novel variant missing exon 4. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 80(2): 260-8.
57. Okada A, Ohta Y, Inoue S, Hiroi H, Muramatsu M, Iguchi T, et al. Expression of estrogen, progesterone and androgen receptors in the oviduct of developing, cycling and pre-implantation rats. *J Mol Endocrinol* 2003; 30(3): 301-15.
58. Kraus WL, Katzenellenbogen BS, et al. Regulation of Progesterone Receptor Gene Expression and Growth in the Rat Uterus: Modulation of Estrogen Actions by Progesterone and Sex Steroid Hormone Antagonists. *Endocrinology* 1993; 132(6): 2371-9.
59. Shyamala G, Schneider W, Schott D, et al. Developmental regulation of murine mammary progesterone receptor gene expression. *Endocrinology* 1990; 126(6): 2882-9.
60. Mangal RK, Wiehle RD, Poindexter AN, Weigel NL, et al. Differential expression of uterine progesterone receptor forms A and B during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 63(4-6): 195-202.
61. Zheng W, Magid MS, Kramer EE, Chen YT, et al. Follicle-Stimulating Hormone Receptor Is Expressed in Human Ovarian Surface Epithelium and Fallopian Tube. *Am J Pathol* 1996; 148(1): 47–53.
62. Lei ZM, Toth P, Rao CV, Pridham D, et al. Novel expression of human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptors and ligand

- hCG in human fallopian tubes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 863-872.
63. Camp TA, Rahal JO, Mayo KE, et al. Cellular localization and hormonal regulation of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone receptor messenger RNAs in the rat ovary. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1405-1417.
 64. Bloom W, Fawcwt DW. *A Textbook of Histology*. 11 th Ed. Toronto: Igaku-Shoin/ Saunders International Edition;1986.
 65. Verhage HG, Abel JH Jr, Tietz WJ Jr, Barrau MD, et al. Estrogen-Induced Differentiation of the Oviductal Epithelium in Prepubertal Dogs. *Biol Reprod* 1973; 9(5): 475-88.
 66. Abe H, Oikawa T, et al. Differentiation of the golden hamster oviduct epithelial cells during postnatal development: an electron microscopic study. *J Exp Zool* 1989; 252(1): 43-52.
 67. Abe H, Onodera M, Sugawara S, et al. Scanning electron microscopy of goat oviductal epithelial cells at the follicular and luteal phases of the oestrus cycle. *J Anat* 1993; 183: 415-21.
 68. Abe H, Oikawa T, et al. Observations by scanning electron microscopy of oviductal epithelial cells from cows at follicular and luteal phases. *Anat Rec* 1993; 235(3): 399-410.
 69. Abe H, Oikawa T, et al. Examination by scanning electron microscopy of oviductal epithelium of the prolific Chinese Meishan pig at follicular and luteal phases. *Anat Rec* 1992; 233(3): 399-408.
 70. Nayak RK, Albert EN, Kassira WN, et al. Ultrastructural studies of prepubertal porcine uterine tube epithelium. *Am J Vet Res* 1976; 37(9): 1001-10.
 71. Abughrien BM, Dore MA, McGeady TA, Fitzpatrick E, et al. Intraepithelial leucocytes in the bovine uterine tube. *Cells Tissues Organs* 2000; 166(1): 20-30.

10. EKLER



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı

21/12/2006

SAYI : B.30.2.GÜN.Ö.EU.00.00/126-13367
KONU:

Sayın

Yrd.Doç.Dr.Gülnur TAKE
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-06.086 kod numaralı ve "Yaşlanmaya koşut, sıçan genital organlarında cinsiyet hormonları ve follikül uyaran hormon reseptörlerinin (FSH-R) immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik olarak belirlenmesi." başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-06.086 and entitled "Age related determination of sex hormones and follicle stimulating hormone receptor (FSH-R) in reproductive system by using immunohistochemical and electron microscopic methods" is in compliance with Gazi University Ethical Council regulations.

With my best regards.

Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı
Chairman
Gazi University Experimental Animals Ethical Council

Prof.Dr.Engin ÇALGÜNER

Prof.Dr.Nedret KILIÇ

Prof.Dr.Sevil PEHLİVAN

Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN

Prof.Dr.Deniz ERBAŞ

Prof.Dr.Fatma AKAR

Prof.Dr.Altan DOĞAN

Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU

Uz.Vet.Hek.Şeyda DİKER

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan, tezimin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Deniz Erdoğan'a, danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur Take'ye, öğretim yılları boyunca bana katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. M. Tahir Hatipoğlu'na, Prof. Dr. Suna Ömeroğlu'na, Prof. Dr. Celal Ilgaz'a, Yrd. Doç. Dr. Çiğdem Elmas'a, Uzman Neşe Lortlar'a, tezimin tüm aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Fatma Helvacıoğlu'na, Arş. Gör. Seren Gülşen Giray'a, Arş. Gör. Güleser Göktaş'a, tüm dönem arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan ve beni bu günlere büyük emeklerle getiren aileme teşekkür ederim.

Şule ŞAHİN
Eylül, 2008

11. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Atilla İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Demirlibahçe Ortaokulu'nda ve liseyi Başkent Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü kazandım ve biyoloji eğitimimi 2003 yılında tamamladım. 2005 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Sağlık Bilimleri Enstitüsünün Histoloji ve Embriyoloji programında yüksek lisansa başladım.