

Ovaryumda Folliküler Atrezi

Melda Yardımoğlu*

ÖZET. Bu çalışmada atretik folliküllerin (erken ve ileri dönemlerde) sınıflandırılmasıyla ilgili kriterler sunuldu ve konuyla ilgili kaynaklar gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler .folliküler atrezi .oosit .piknozis .nekrotik.

Follicular Atresia in the Ovary

SUMMARY. Criteria for classification of atretic follicles (in early and advanced stages) was represented in this study and the concerning literature were reviewed.

Key Words .follicular atresia .oocyt .picnosis .necrotic.

Atrezi bir involusyon olayı olarak tanımlanmıştır. Ovaryumda folliküllerin çoğunun, folliküler hücreler ve oositin ölümü halinde gerilemeye uğradıkları ve fagositoz yapan hücreler tarafından ortadan kaldırıldıkları bilinmektedir. Ayrıntılı folliküler atrezi analizleri, atrezinin yalnızca hücrel regresyon belirtileriyle karakterize olmadığını göstermiştir. Teka ve granülosa hücrelerinin interstisyel kortikal stroma hücrelerine aktif bir şekilde değişebileceğini gösteren morfolojik belirtiler saptanmıştır¹. Atrezi olayı, granülosa hücrelerinde mitozun durması, bu hücrelerin bazal laminadan ayrılması ve oositin ölümüyle karakterize edilmiştir. Atrezi olayına follikül gelişiminin farklı evrelerinde rastlanabilir². Atrezi'nin follikül gelişiminin hangi evresinde oluştuğuna bağlı olarak atretik folliküllerin görünüşlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Primer follikülde ve sekonder follikül evresine geçiş sırasında oluşan atrezi ile Graaf follikül (GF)'ünde beliren atrezinin farklı olduğu belirlenmiştir. Atrezi primer follikülde ise oositte başladığı ve bunu follikül hücrelerindeki dejenerasyonun izlediği gözlenmiştir. Sonuçta oluşan boşluğun stroma hücreleriyle doldurulduğu ve makrofajların follikül hücrelerinin resorpsiyonunu üstlendikleri belirlenmiştir³. Spanel-Borowski ve ark. (1981)'na göre

primer ve sekonder folliküllerde erken atrezi döneminde oosit ve zona pellusida'da dejenerasyon ile granülosa'nın kaybı saptanmıştır. Primer ve sekonder folliküllerde ilerlemiş atrezi döneminde oositte nekrozis, granülosa hücrelerinin invazyonu, zona pellusida'nın rüptürü, granülosa'nın ileri derecede kaybı saptanmıştır. Bu dönemde oosit ve zona pellusida'da regresyon işaretleri görülmüştür ve küçük bir psödoantrum oluşmuştur. Primer ve sekonder folliküllerde final atrezi döneminde oosit ve zona pellusida'nın kalıntıları ile tersiyer folliküle benzer yapıda bir yalancı olgunlaşma belirlenmiştir. Sekonder follikülün daha ileri bir gelişim evresinde final atrezi döneminde oositin regresyon işaretlerini taşıdığı, granülosa hücre tabakasının iki sıraya düştüğü, granülosa hücrelerinde nekrobiotik ve nekrotik yüzdenin yükseldiği saptanmıştır¹. Sekonder folliküllerde görülen atrezide yine oosit ve follikül hücrelerinin dejenere oldukları gözlenmiştir. Bu arada zona pellusida'nın şiştiği ve membranımsı bir kalıntı oluşturduğu görülmüştür. Bazal membran (membrana vitrea)'nın oluşmasını izleyen atrezi hallerinde, hyalinize bir membran (Slavjanky membranı) oluşması ise karakteristiktir. Burada en ilgi çekici olan, gelişmenin teka hücrelerinde durmayıp, korpus luteum (CL) hücrelerine benzer bir yapı oluşturmasıdır. Ancak follikül hücrelerinin erimeleri sonunda, teka'nın da gerilediği ve follikül yerinde atretik follikül yapısının korpus albikansa

* Dr. U.Ü. Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji ABD.
Geliş Tarihi: 29.11.1994
Kabul Tarihi: 08.04.1995

büyük benzerlik gösterdiği görülmüştür³. Primer ve sekonder folliküllerde kistik dejenerasyon döneminde interstisyel granülosa hücre kordonları, psödostetikular tubuller, küçük kistik dejenerasyon belirlenmiştir. Sekonder folliküllerin daha ileri bir gelişim evresinde ise büyük kistik dejenerasyon görülmüştür¹.

Spanel-Borowski ve ark. (1981) tarafından atretik folliküller erken, ilerlemiş, final ve kistik dejenerasyon olmak üzere 4 evreye bölünmüştür¹. Atrezinin 1. safhasında granülosa tabakasındaki nukleusların % 1-10'unun piknotik olduğu ve mitotik figürlerin nonatretik folliküllerden anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu evrede folliküler sıvının bazı hücre debrisleri içerdiği de gözlenmiştir. Atrezinin 2. safhasında granülosa tabakasında nukleusların % 10-30'unun piknotik olduğu ve mitotik indeksin, atrezinin 1. safhasındakinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu evrede folliküler sıvıda çok miktarda hücre debrisleri görülmüştür. Atrezinin 3. safhasında oositin parçalandığı ya da yalancı şekilde bölmelendiği, granülosa hücrelerinin çoğunun gözden kaybolduğu ve folliküler sıvıda makrofajların görüldüğü bildirilmiştir. Bu evrede teka interna hipertrofiye olmuştur. Atrezinin ilerleyen döneminde follikülün kollabe olduğu belirlenmiştir. Atrezinin 3. safhası tanımlandığı halde follikül çapı, granülosa hücrelerinin sayısı gibi hesaplamalar sadece atrezinin 1. ve 2. safhasında kesin olarak belirlenebilmiştir. Atrezinin daha ileri safhalarında granülosa hücrelerinin sayısında azalma, follikülün büzülmesi gibi olaylar, atrezi başladığında follikül tipinin ayırt edilmesini güçleştirdiği bildirilmiştir^{1,4}.

Guraya ve ark. (1987), sıçanlarda atrezinin küçük folliküllerle karşılaştırıldığı zaman, büyük folliküllerde daha fazla olağan olduğunu bildirmişlerdir⁵. Araştırmacılar puberteye kadar atrezi ile folliküllerin sayısındaki azalmaya zıt olarak küçük follikül havuzunun gelişmeye uygun olduğunu belirtmişlerdir⁵.

Chikazawa ve ark. (1986) tarafından atretik (erken ve ileri) folliküllerin sınıflandırılması için gerekli kriterler özet olarak şu şekilde belirlenmiştir⁶. Erken dönemde oositte şişme, kromatolizis, dissolusyon; zona pellusida'da hyalinizasyon; granülosa hücrelerinin nukleuslarında piknotikleşme ve bu hücrelerde dissolusyon; kumulus ooforus'ta dissolusyon, vasküler gelişim; teka interna'da hipertrofi; follikül sıvısında granülosa'nın erken dissolusyonu saptanmıştır. İleri dönemde atretik folliküllerde bu belirtilerin daha şiddetli olduğu, ayrıca membrana vitrea'nın şiştiği ve hyalinize olduğu bildirilmiştir. Follikülün bütün olarak şiştiği ve organizasyonunun bozulduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile ilgili olarak 25 adet beyaz sıçan üzerinde yaptığımız incelemelerde atrezinin değişik

dönemlerini ayırt etmeye çalıştık. Çalışmamızda Spanel-Borowski (1981)'nin ve Chikazawa ve ark. (1986)'nin kriterlerine göre atrezinin 3. dönemi veya ileri dönemine uyan görüntüyü yakaladık (Resim: 1).



Resim: 1

Beyaz sıçanda atrezinin 3. dönemi. HE, 400X.

Gürsoy (1985), sıçanlarda folliküler dejenerasyona (atresie) maruz kalan ovaryumda granülosa hücrelerinin şeklinde ve sitoplazmalarında meydana gelen değişiklikleri atrezinin bir örneği şeklinde, elektron mikroskopik olarak değerlendirmiştir⁷. Atrezinin granülosa ve theca hücre tabakalarında nekrobiosis ve nekroza sebep olduğunu; oositlerde meydana gelen nekrobiyotik değişiklikleri ve zona pellusida'da beliren yapısal ve kimyasal bozuklukları atrezinin bir diğer örneği şeklinde tanımlamıştır. Bu durumdaki folliküllerin oosit ooplazmasında bulunan hücre organellerinde kayıp ile oosit ooplazmasında yer yer parçalanma dikkati çekmiştir. Ayrıca zona pellusida'nın granülosa ve oosit arasında yer yer boşluklar oluşturduğu, yoğunluk ve şeklinde farklılıklar belirdiği de gözlenmiştir⁷.

Woodruff ve ark. (1990) sıçan ovaryumlarında, inhibin ve aktivin'in parakrin bir yolla folliküler gelişmeyi düzenlemek üzere etkili olduğunu; inhibin'in folliküler gelişim sinyali olarak ve aktivin'in atretagenik bir sinyal olarak etki gösterdiğini bildirmişlerdir⁸.

Mukhopadyay ve ark. (1991), sığır ovaryumlarında atretik folliküler sıvı içerisinde estradiol'den daha yüksek bir progesteron konsantrasyonu ve non-atretik folliküllerden 4-5 kat daha yüksek prorenin düzeyi belirlemişlerdir⁹. Araştırmacılar folliküler sıvıda belirlenen prorenin düzeylerindeki artışın atrezinin bir sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu sorusunu ortaya atmışlardır.

Sonuç olarak atrezi, follikül gelişiminin herhangi bir evresinde meydana gelen ve follikül gelişiminde gerileme ile karakterize olan yapısal bir değişim olayıdır.

Dr. Melda YARDIMOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji ABD
Tel.: (224) 442 82 06-08 / 21137-21281
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Spanel-Borowski K, Trepel F, Schick P, Pilgrim C: Aspects of cellular proliferation during follicular atresia in the dog ovary. *Cell Tissue Res*, 219: 173-183, 1981.
2. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO: The female reproductive system. The ovary. *Basic Histology. A Lange Medical Book* (6th ed), 1990, p. 439-446.
3. Erbeni T: Dişi üreme sistemi. Follüküler atresia. *Histoloji*. 1. Bası, 1985, s. 202-203.
4. Braw RH, Tsafriri A: Effect of PMSG on follicular atresia in the immature rat ovary. *J Reprod Fert*, 59: 267-72, 1980.
5. Guraya M, Kaur P, Guraya SS: Morphology of the house rat (*Rattus rattus*) ovary during the oestrous cycle. *Z Mikrosk Anat Forsch*, 101 (5): 815-28, 1987.
6. Chikazawa K, Araki S, Tamada T: Morphological and endocrinological studies on follicular development during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 62 (2): 305-13, 1986.
7. Gürsoy E: Sıçan ovaryumu atretik follüküllerinin morfolojik ayrımları. İstanbul Tıp Fakültesi 8. Kurultayı VII. Elektron Mikroskopi Kongresi (Uluslararası Katkı İle), 1985, s. 59.
8. Woodruff TK, Lyon RJ, Hansen SE, Rice GC, Mather JP: Inhibin and activin locally regulate rat ovarian folliculogenesis. *Endocrinology*, 127 (6): 3196-3205, 1990.
9. Mukhopadhyay AK, Holstein K, Mariusz S, Brunswig-Spickenheir B, Leidenberger FA: The relationship between prorenin levels in follicular fluid and follicular atresia in bovine ovaries. *Endocrinology*, 129 (5): 2367-2375, 1991.