

MAST HÜCRELERİ VE RAHİM İÇİ ARAÇ

Dr. S. Serpil KALKAN*, Dr. Metin ÇAPAR**, Dr. Refik SOYLU*, Dr. Hasan CÜCE*,
Dr. Salim GÜNGÖR***

*S.Ü.T.F. Morfoloji Anabilim Dalı, **S.Ü.T.F. Kadın Doğum Anabilim Dalı,

***S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

30 Lippes loop ve 15 bakır rahim içi araçtan (R.I.A.) yapılan smearlerde mast hücre sayısı araştırıldı. Işık mikroskopunda tüm smearlerde mast hücresi görüldü. Uterusda üç aydan az kalan 7 bakır R.I.A.'dan 1 tanesinde ise belirgin mast hücre artışı tesbit edildi. Sonuçlardan R.I.A.'nın etki mekanizmasında mast hücrelerinin rolü olabileceği ve bakır R.I.A.'nın uterusda kalma süresi ile mast hücre sayısı arasında ilişki olabileceği fikri çıkarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mast hücreleri, rahim içi araç.

SUMMARY

Mast Cells and Intrauterine Contraceptive Device

In this study, the number of mast cells were investigated in smears from thirty Lippes loops and fifteen copper loaded intrauterine contraceptive devices (IUD). Under the light microscope the presence of the mast cells and the increment of the cell number in one over seven cases which IUD remained in uterus for less than 3 months have been cleared out. As a result of this, the effects of mast cells on IUD action mechanism and a correlation between the number of mast cells with the remaining duration of Cu⁺⁺ loaded IUD in uterus is considered.

Key Words: Mast cells, intrauterine contraceptive device.

GİRİŞ

Başlıca anaflaktik ve inflamatuvar reaksiyonlarda rol aldığı bilinen mast hücrelerinin fizyolojik ve patolojik durumlarda henüz tam olarak anlaşılabilen pek çok fonksiyonlara sahip olabileceği düşünülmektedir. İçerdikleri mediatörlerin açığa çıktığı inflamasyon ve anaflaksiden başka gecikmiş tip hipersensitivitede de fonksiyon gördükleri bilinmektedir (1,2). Kops ve arkadaşları gecikmiş tip hipersensitivitede T hücrelerinin mastları aktive etmesi ile gerçekleşen mekanizmada rol almak için uygun bir aday olarak antijen bağlayan T-hücre faktörünü tariflemişlerdir. T-hücre faktörü ile başlatılan reaksiyondaki mast hücrelerinin ince yapısındaki küçük değişiklikler, sterolojik analizle yüzey dansitesindeki artışla sonuçlanan filipoidal genişlemeyi yapmak için yüzey aktivasyonunu içerir. Bu mast hücresinin sitoplazması aynı zamanda mitokondri, Golgi artışı ve vesikül şekillenmesi ile metabolik ve sentetik ak-

tivitinin arttığını göstermiştir (3). Karşıt olarak IgE ile duyarlanmış hayvanlardaki reaksiyonlarda, vesikül şekillenmesi veya metabolik aktivitenin sitoplazmik bulguları olmadan ardışık ekzositoz bileşikleri ile mast hücrelerinin degranülasyon yaptığı ispatlanmıştır. Morfolojinin temelinde IgE ve T-hücre faktörü vazoaktif ve kemotaktik faktörlerin salınımı için mast hücrelerini aktive eder. Fakat T-hücre faktörü, IgE ile hassaslaşmış farede gözlenenenden farklı bir mekanizma ile mediatör salınımını uyarır (3). Gecikmiş hipersensitivite cevabında mastın aktive veya proliferasyonu gösteren kanıtlara rağmen bu reaksiyonda mast hücreleri tam olarak ne yapar belirsizdir. Antijen bağlayan faktör mast hücrelerini direkt olarak mı (IgE benzeri), indirekt bir mekanizma ile mi etkiliyor hala bilinmemektedir (1).

Kronik inflamatuvar lezyonlarda ve yara iyileşme odaklarında görülen mast hücreleri, enzimatik aktiviteleri ile parçaladıkları intersellüler matriks dolayısı

ile fokus içine inaktif hücrelerin migrasyonuna yardım ediyor olmalıdırlar (4). Mast hücrelerinin, kontrasepsiyon için kullanılan R.İ.A.'nın etkisinde rol alabileceği son zamanlarda incelenen bir konudur. R.İ.A.'nın embriyo implantasyonunu önleyerek kontraseptif etki yapışının mekanizması halen tam olarak açıklık kazanmış değildir. Bu çalışmada sağlıklı fertil kadınlardan kontrasepsiyon amacı ile kullanılan aleti çıkardıktan sonra aletten hazırlanan smearde mast hücre-R.İ.A. ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada kullanılan R.İ.A.'ların alındığı kadınların 20-30 yaşında olmasına, daha önce gebe kalmış olmasına, anamnezden ve doktorun fizik muayene bulgusundan yararlanarak jinokolojik ve sistematik bir hastalığının olmamasına ve aletin uterusu yerleştirilmesinden itibaren 1 ay - 5 yıl geçmiş olmasına dikkat edildi. 30 adet Lippes loop ve 15 adet bakır R.İ.A. temin edildi.

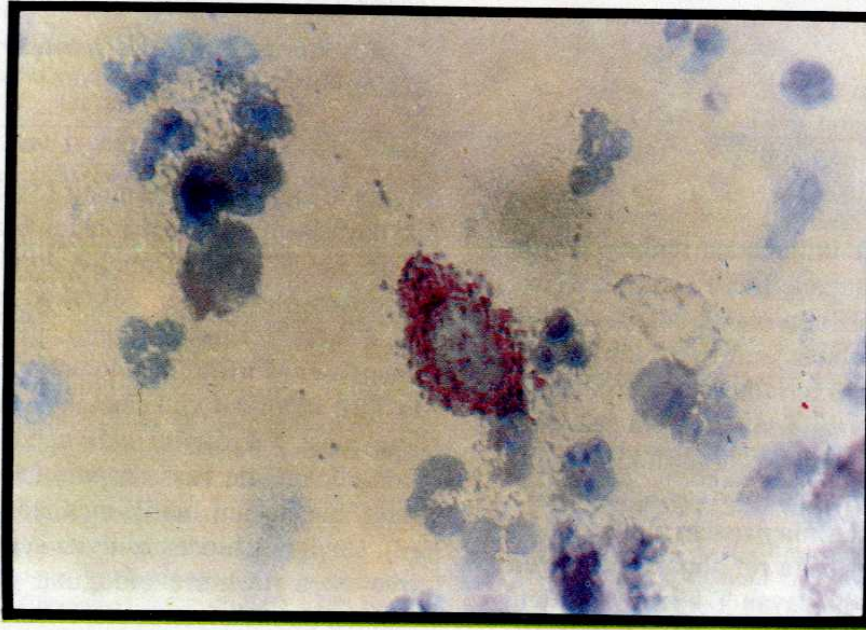
R.İ.A.'ları çıkartmadan önce, kontaminasyon riskinden dolayı vajinal kanal steril bir gazlı bezle dikkatlice silindi. Alet yavaş bir şekilde kanala değiştirilmeden çıkartıldı. Temiz kuru lam üzerine alet konularak ince bir smear hazırlandı ve kurumadan eter-alkol %99 karışımına (1/2 eter, 1/2 alkol) konuldu. 10 dakika sonra tesbit solüsyonundan çıkartılarak kurutuldu.

Kontrol olarak sağlıklı 15 kadından alınan endometrial sıvılardan smear hazırlandı. Tüm smearlar Toluidin Blue ile boyandı. Mikroskopik fotoğrafları çekildi.

BULGULAR

Toluidin Blue ile boyalı loopal smearlar incelendiğinde her preparatta 10 sahada 0-1 mast hücresine rastlandı (Resim 1; saha taramalarının hepsi 100'lük büyütme ile yapıldı).

15 bakır aletten, 8 adeti uterusda üç aydan fazla, 7

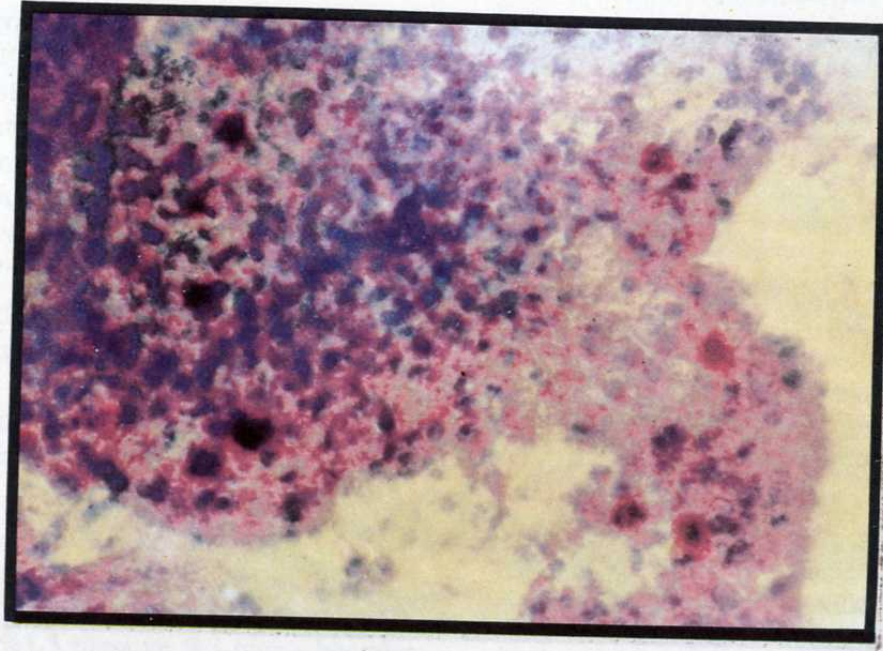


Resim 1: Mast hücresi. Toluidin Blue, x 330 (Fotomikroskop büyütmesi)

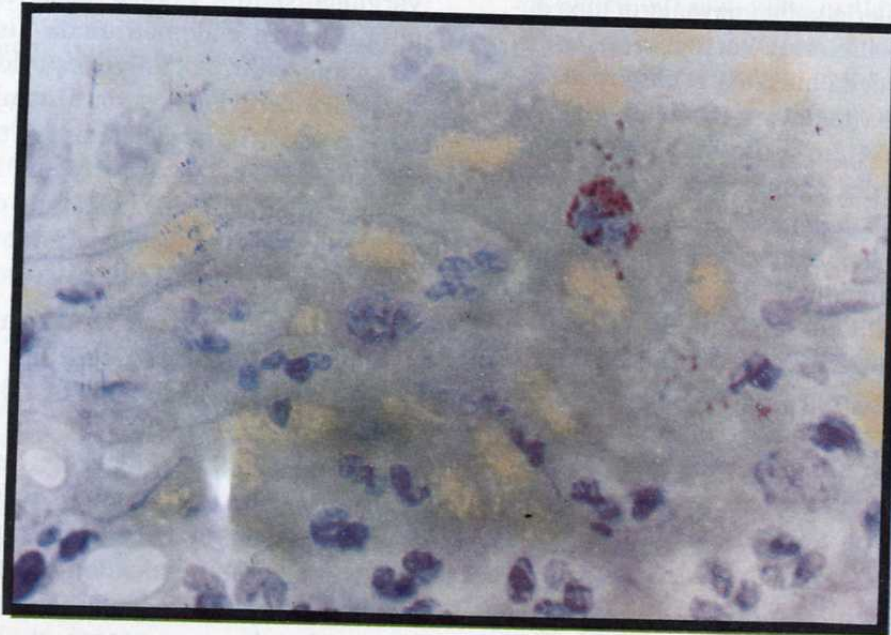
adeti üç aydan az süre kaldı. Üç aydan çok kalan R.İ.A.'lardan hazırlanan her bir smearde 10 sahada 0-1 mast hücre görüldü. Üç aydan az süre uterusda kalan 7 aletten hazırlanan smearların 6'sında her bir preparatta 10 sahada 0-1 mast hücre görülmesine rağmen 1 tanesinde aynı yöntemle 30 mast hücre sayıldı (Resim 2).

Mast hücrelerinin bazıları granüllerle dolu, bazıları ise degranüle formdaydı (Resim 3).

Kontrollerden alınan smearlerde hiç mast hücresine rastlanmadı (Resim 4). Aletli ve aletsizlerde belirlenen mast hücre sayısında istatistiksel olarak önemli derecede farklılık tesbit edildi ($p < 0.01$).



Resim 2: Mast hücreleri. Toluidin Blue, x 132

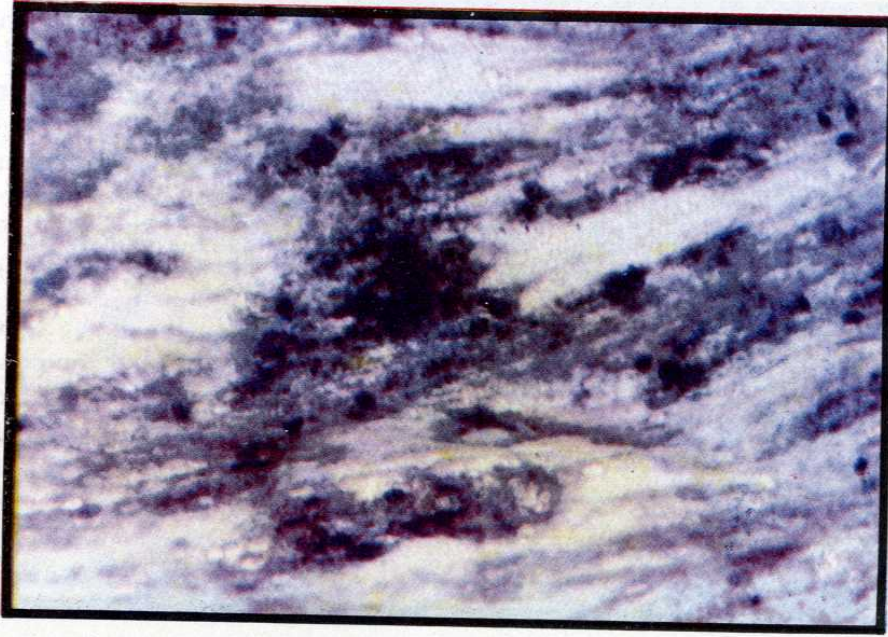


Resim 3: Mast hücresi. Toluidin Blue, x 330

TARTIŞMA VE SONUÇ

R.İ.A. ile ilgili çalışmalar genellikle uterusun değişik kısımlarından kesitler alınarak yapılmış,

R.İ.A.'nın kendisi ve üzerindeki materyale daha az ilgi gösterilmiştir. Tursi'nin bildirdiğine göre insan uterusunda mast hücresinin varlığını ilk kez 1942'de



Resim 4: Kontrol smear. Toluidin Blue, x 132

von Numers göstermiştir (5). Sandvei ve arkadaşları, R.İ.A. kullanan kadınlarla kullanmayanların tuba duvarlarındaki mast hücrelerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta her iki grupta da muskularis eksternada lamina propriadan daha fazla mast bulunduğunu ve R.İ.A.'lılarda kontrollere göre daha çok mast olduğunu görmüşlerdir. Fallop tüplerindeki mast hücrelerinin vasküler komponentden ziyade muskuler tabakada görülmesi, hücrelerin vasküler permeabilite-den çok muskuler dinamik ile ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür (6). R.İ.A.'nın kronik inflamatuvar prosesi başlatabilme özelliği vardır (5). Lokal inflamatuvar reaksiyonlara cevap verebilen kuvvetli biyolojik mediatörleri içerdiği bilinen mast hücrelerinin aletin varlığında artarak istenmeyen yan etkilerin (PID: Pelvik inflamatuvar hastalık ve menstruasyon bozuklukları) meydana gelmesinde rol alabileceği düşünülmüştür (6).

Çalışmamızda karşılaştığımız endometritli pek çok R.İ.A. çalışma kapsamına alınmadı. Alet sahiplerinde genellikle hipermenore ve polimenore vardı. Mast hücrelerinden salınan heparinin bu siklus bozukluklarının patogenezisinde rolü olabileceği düşünülebilir.

Sağiroğlu ve Sağiroğlu, bizimki ile aynı olan yöntemle çalışmaları sonunda, aletin yabancı cisim etkisi ile başlıca makrofajları içeren hücresel reaksiyonu stümüle ettiğini ve makrofajların enzimatik

ve fagositik hareketle antifertilitede rol aldıklarını vurgulamışlardır. Loopal smearlerde nadiren mast görmüşler ve endometriumda histaminin arttığını fark etmişlerdir. Aletin yerleştirildiği ilk haftalarda mast hücrelerinden heparin-histamin salındığını, bunun da süperfisiyal damarlarda vazodilatasyona ve myometriumda kontraksiyona neden olacağını düşünmüşlerdir (7,8,9). Sağiroğlu daha sonra yaptığı başka bir çalışmada da loopal smearlerde çok nadiren mast hücresi görüldüğünü vurgulamıştır (10).

Çalışmada bakır R.İ.A.'ların Lippes loopdan farklı smear bulguları sergilediği görüldü. 15 bakır R.İ.A.'nın 1 tanesinde bariz olarak mast hücre artışı tesbit edildi. 1969'da bakır aletin uterus kavitesinin üst kısmına yerleştirildiğinde gebeliğin polietilenden daha uzun süre engellendiği kaydedilmiştir. Bakırın temel etkisinin inflamatuvar reaksiyonla olduğunu ve böyle bir cevabın polietilen aletle meydana gelmediğini bildirmişlerdir. Bakırın intrauterin çevrede endometriumda veya uterus sıvılarında değişiklik yaptığını bunun da fertilize ovum implantasyonuna zarar verdiğini vurgulamışlardır (11).

Bizim sonuçlarla uyumluluk gösteren Toder ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bakır R.İ.A. içeren uterus hornlarında mast hücre sayısının Lippes loop bulunanlarınkinden

bariz olarak yüksek olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak gebelik şansı bakırlılarda %0 iken looplularda %15 olarak tesbit edilmiştir (12).

Uterusda 3 aydan az kalan 7 R.İ.A.'dan 1 tanesinde bariz mast hücre artışının görülmesi, aletin uterusda kalma süresi ile hücre sayısı arasında bir ilişki olduğu fikrini vermektedir. Kobayashi ve arkadaşları, loopal smearle yaptıkları çalışmada aletin içerde kalma süresi ile mast hücre sayısı arasında ilişki olmadığını yayınlamışlardır (13). Bakır R.İ.A. ile ilgili böyle bir açıklamaya rastlanmamıştır.

Tursi ve arkadaşları, bizimkine benzer yöntemle yaptıkları çalışmada R.İ.A.'lılarda 10 sahada 120-180, kontrollerde ise 40-50 mast üresi saymışlardır (100'lük büyütme ile). Bu sonuçlar bizimkine rakamsal olarak uymasa da bulgularımızı desteklemektedir.

Ennas'ın bildirdiğine göre Kobayashi ve arkadaşları R.İ.A.'dan aldıkları smearin sitosantrifüjünde; %49 makrofaj, %42.7 PMNL, %4 endometrial glandüler hücre, %1.3 mast ve %3 başka hücreler görmüşlerdir (14).

Mast hücrelerinin degranülasyonunu, IgE'den başka çeşitli kimyasal ve biyolojik (immunolojik ve non-immunolojik) faktörler stümüle edebilirler. Bunlar soğuk, bazı metaller, radyokonstrast maddeler, boyalar, lizozomal polipeptidler, 48/80, T hücre ürünleridir (5).

Mast hücrelerinin inflamasyon ve anaflaktik reaksiyondaki rolleri kesin olarak bilinmemektedir.

Farklı hipersensitivite cevaplarında farklı etkilere, aynı hipersensitivite cevabında farklı etkilere sahip olabilecekleri düşünülmektedir.

Toder ve arkadaşları, çalışmaları sonunda aletli uterusda T hücrelerinin arttığını görmüşlerdir. Belki de R.İ.A.'nın varlığında mast hücreleri gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun gerçekleşmesinde rol oynamaktadır (12). Mast hücreleri R.İ.A.'nın varlığı ile başlatılan gecikmiş tip hipersensitiviteyi başlatıyor veya ona katılıyor olmalıdırlar. Alet varken bilinmeyen bir uyarının devamlı olarak mast hücrelerinden mediatör salınımı uyardığı sanılmaktadır. Böylece mast hücrelerinin spermatozoayı ya mediatörleri ile direkt enzimatik olarak veya diğer inflamatuvar hücrelerin fagositik ve enzimatik aktivitelerini uyararak indirekt olarak etkiledikleri düşünülmektedir. R.İ.A.'nın varlığında immunolojik veya non-immunolojik faktörlerle stümüle olan mast hücrelerinin saldıkları vazoaktif mediatörler, içinde buldukları çevrenin vasküler permeabilitesini, düz kas kontraksiyonunu ve mukus sekresyonunu arttırarak ve kuagülasyon sistemini etkileyerek blastokist implantasyonu için uygunsuz bir ortam sağlıyor olmalıdırlar (5).

Sonuç olarak, bugün dünyanın önemli problemlerinden biri olan nüfus patlamasının çözümünde en çok kullanılan kontrasepsiyon yöntemi R.İ.A.'nın tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile mast hücrelerini etkilediği ve bakır R.İ.A.'nın uterusda kalma süresi ile hücre sayısı arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Galli SJ, Dvorak AM. What do mast cells have to do with delayed hypersensitivity. *Laboratory Investigation* 1984; 50(4): 365-368.
2. Wheeler PR, Burkitt IIG, Daniels VG. *Functional Histology. A text and colour atlas.* New York: Churchill Livingstone, 1979: 46.
3. Kops SK, Leveren IIV, Rosenstein RW, et al. Mast cell activation and vascular alterations in immediate. Hypersensitivity-like reactions induced by a T cell-derived antigen-binding factor. *Laboratory Investigation* 1984; 50(4): 421-434.
4. Koretou O. Relationship between the staining property of mast cell granule with alcian blue-safranin O and Toluidine Blue O, and the content of mast cell poretease I in the granule of rat peritoneal mast cell. *Acta Histochem Cytochem* 1988; 21(1): 25-32.
5. Tursi A, Mastrovilli A, Ribotti D, et al. Possible role of mast cells in the mechanism of action of intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1064-1066.
6. Sandvei R, Wollen A, Flood PR, Anker C. Mast Cells in the tuball wall in women using an intrauterine contraceptive devices. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1986; 93: 754-758.
7. Sağiroğlu N, Sağiroğlu E. Intrauterine contraceptive devices and their biological effect. *Hacettepe Bulletin of Medicine/Surgery* 1969; 2(4): 179-214.
8. Sağiroğlu N, Sağiroğlu E. Biologic mode of action of the Lippes loop in intrauterine contraception. *Amer J Obstet Gynec* 1970; 106(4): 506-515.
9. Sağiroğlu N, Sağiroğlu E. The cytology of intrauterine contraceptive devices. *Acta Cytologica* 1970; 14(2): 58-64.

10. Sağiroğlu N. Natural contraceptive biologic foam. The Journal of Reproductive Medicine 1971; 7(5): 225-234.
11. Hagenfeldt K. Studies on the made of action of the copper-T device. Acta Endocrinologica 1972; 169: 9-33.
12. Toder V, Madanes A, Gleicher N. Immunologic aspects of IUD action. Contraception 1988; 37(4): 391-403.
13. Kobayashi TK, Okamoto H, Harami K, Yuasa M. The presence of mast cells in IUD smears. Acta Cytologica 1980; 24 (3): 268-269.
14. Ennas MG, Laconi S, Manconi PE, et al. Antigenic and Cytochemical characterization of cells adhering to intrauterine contraceptive devices. American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology 1987; 13: 83-86.