

EFFECT OF SEX HORMONES ON OVIDUCT CELLS

YUMURTA KANALI HÜCRELERİNE CİNSİYET HORMONLARININ ETKİSİ

Dr. Emre DEMİRCİ

Küre İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü

ORCID NO: 0000-0002-3558-1760

ÖZET

Yumurta Kanalı (Oviduct ve Fallop tüpleri olarak da adlandırılır) dişilerin iç üreme organlarından biridir. Yumurtlama sonrası yumurtanın tutulması, implantasyon öncesi embriyo gelişimi ve döllenmenin gerçekleştiği üreme organıdır. Steroid hormonların (östrojen ve progesteron) yumurta kanalındaki hücrelerin morfolojisini ve işlevini etkilediği bilinmektedir. Yumurta kanalının anatomik, histolojik ve fizyolojik yapısının yanı sıra bu derlemede östrojen ve progesteronun laboratuvar ve çiftlik hayvanlarında döllenme, implantasyon öncesi embriyo gelişimi ve embriyo nakli sırasında siliyer ve kas hücre fonksiyonları ve morfolojileri üzerinde etkilerine değinilecektir. Yumurta kanalının salgı, siliyer ve kas hücreleri fonksiyonlarında embriyo taşıma kusurlarına neden olabilecek değişikliklerin nedenlerini de gözden geçireceğiz. Son olarakta ektopik gebeliğe neden olabilecek etmenleri ele alacağız.

Anahtar Kelimeler: Yumurta kanalı, Östrojen, Progesteron, Ovaryum Hücreleri**ABSTRACT**

The Oviduct (also called the Oviduct and Fallopian tubes) is one of the female's internal reproductive organs. Retention of the egg after ovulation, pre-implantation embryo development and fertilization is the reproductive organ. Steroid hormones (estrogen and progesterone) are known to affect the morphology and function of cells in the oviduct. In addition to the anatomical, histological and physiological structure of the oviduct, this review will focus on the effects of estrogen and progesterone on ciliary and muscle cell functions and morphologies during fertilization, pre-implantation embryo development and embryo transplantation in laboratory and farm animals. We will also review the causes of changes in the function of secretory, ciliary and muscle cells of the oviduct that can cause embryo transport defects. Finally, we will consider the factors that can cause ectopic pregnancy.

Key Words: Ovarian, Estrogen, Progesterone, Ovarian Cells**GİRİŞ****Yumurta Kanalı Anatomisi ve Fizyolojisi**

Yumurta kanalı, yumurtalık ve uterusu birbirine bağlayan boru şeklinde bir organdır. İnsanlarda, yumurta kanalına fallop tüpü denir. İnsanlarda yumurta kanalı kavisli, bazı memelilerde, özellikle kemirgenlerde kıvrımlıdır. Yumurta kanalı, döllenme ve implantasyon öncesi embriyo gelişiminin gerçekleştiği bölgedir (Suarez 2002). Yumurta kanalı genellikle salgı tabakasıyla bağlantılı kaslı bir tabakadan oluşur. 4 farklı anatomik bölgeden oluşur:

- İnfundibulum: Çok sayıda salgı hücresi içerir: Ostiyum tuba yoluyla peritona açılır.
- Ampulla: Yumurta kanalının gerçek salgı tabakası.
- Isthmus: Kaslı tabaka.
- Utero-tubal bağlantı (Menezo 1997)

Isthmus bir sperm rezervuarı olarak işlev görür. Ampulla döllenmenin gerçekleştiği kısımdır. İnfundibulum ve fimbriya da yumurtanın toplanmasından sorumludur (Suarez 2002). Uterotubal bileşke (UTB) isthmus'u uterusu bağlar. Çok sayıda türde (sıçan, fare, domuz ve inek gibi), UTB yumurta kanalına giren spermin düzenlenmesini kolaylaştırır (Holt & Fazeli 2010). Orta kısımda kırmızı floresan olan transgenik farelerin kullanıldığı bir çalışmada, spermlerin çoğunluğunun cinsel birleşmeden 15 dakika sonra UTB'ye göç ettiği bildirilmiştir (Muro ve ark. 2016).

Yumurta kanalına kan akışı yumurtalık ve uterus arterlerinin dalları sayesinde gerçekleşmektedir. Arterlerin yumurta kanalını ne ölçüde beslediği türler ve bireyler arasında değişmektedir. Genel olarak over arterinin bir dalı infundibulum, ampulla ve distal isthmus'u beslerken proksimal isthmus ve uterotubal bileşkeye uterin arterin bir dalı hizmet eder. Bu iki arteriyel sistem anostomoz yapar (Leese 1988; Menezo 1997). Hunter ve ark. 1983 yılında yapmış oldukları çalışmada domuzda venöz drenajın arteriyel beslemeye paralel olduğunu, böylece moleküllerin yumurtalıktan yumurtalık damarı yoluyla yumurtalık arterine ve uterotubal artere ve dolayısıyla yumurta kanalına aktarılma olasılığını bildirmişlerdir. Yumurta kanalına hem sempatik hem de parasempatik sinirler innerve eder (Monezo 1997).

UTB'den geçiş için gerekli olan sperm üzerinde ekspres edilen bir çok protein vardır. Örneğin, bir parçalayıcı ve metaloproteaz (ADAM) ailesindeki proteinler (hücre göçü, hücre yapışması ve hücre etkileşimleri için gereklidir) spermin yumurta kanalına göçü için gereklidir (Nishimura ve ark. 2004). Spesifik olarak, ADAM1B ve ADAM2 dimerleşir ve fertilin oluşturur. Fertilin'in bir füzyon proteini olduğu düşünülmektedir (Okabe 2015). Spermatidlerin endoplazmik retikulumunda fertilin varlığı daha sonra olgun sperm yüzeyinde ADAM3'ün lokalizasyonuna yol açar. ADAM3'ün bütün olarak silindiği erkek fareler, UTB yoluyla sperm naklinin bozulması nedeniyle tamamen sterildir (Fujihara ve ark. 2018). Bununla birlikte, ADAM3 aracılı sperm göçünün kesin mekanizması hala belirsizdir. Bu veriler, sperm yüzeyi ile UTB arasındaki protein-protein etkileşimlerinin de yumurta kanalına başarılı sperm girişi için gerekli olduğunu göstermektedir.

Yumurta kanalı üç yapısal bileşenden oluşur. Endosalpinks, Miyosalpinks ve onları çevreleyen dış katman mezosalpinks.

Geniş ligamentin bir parçası olan mezosalpinks, yumurta kanalının vücut duvarına bağlanmasından sorumludur. Yumurta kanalının en dış tabakası serozadır. Mezosalpinks aynı zamanda yumurta kanalını, rahim ve yumurtalık arterlerini seröz membran yoluyla ve alttaki kas tabakasına vasküler sistemle besler. Bu venler ve arterler, kısmen transudasyon yoluyla tubal sıvının üretilmesinden ve korunmasından sorumlu olan organ boyunca dolaşıma izin verir. Mezosalpinks ayrıca yumurta kanalını lenfatik sisteme bağlar. Vasküler, sinirsel ve lenfatik sistemlerin birbirine bağlanması, yumurta kanalının gerekli tüm besin maddelerini almasını ve ayrıca atık ürünleri lenfatik drenaja atmasını sağlar (Barton ve ark. 2020).

Miyosalpinks, dışta uzunlamasına ve içte dairesel düz kas tabakasından oluşan yumurta kanalının kas tabakasıdır. Doku maserasyonundan sonra taramalı elektron mikroskopunun kullanılması, miyosalpinksin karmaşık düz kas hücreleri ağları içerdiğini gösterdi. Yumurta kanalındaki miyosalpinksin histolojik olarak bölgeler ve türler arasında farklılık gösterdiğini göstermiştir (Muglia & Motta 2001).

Yumurta kanalındaki kas kasılmaları, spermin dölleme bölgesine taşınmasını ve oositin rahme taşınmasını kolaylaştırır. Miyosalpinks, farklı steroid hormon seviyelerine bağlı olarak kasılır ve gevşer. Kas kasılmaları, rahme gelmeden önce yumurta kanalı içindeki oositlerin/embriyoların ileri geri hareketini sağlar. Kemirgenlerde, miyosalpinksin peristaltik kasılmaları, spermin istmustan ampullaya taşınması için çok önemli olan tubal sıvının hareketine de neden olur (Hino & Yanagimachi 2019). Miyosalpinks istmusta ampulla veya infundibulumdan daha kalındır.

Endosalpinks, yumurta kanalının iç mukoza tabakasıdır ve epitel hücreleri ile lamina propria mukozasından oluşur (Castro ve ark. 2019). Lamina propria mukozası, fibroblastlar (veya stromal hücreler) ve diğer mononükleer hücre popülasyonlarını içeren bir bağ doku ağıdır. Memelilerde, oviduktal epitel, salgı (veya siliyer olmayan) ve siliyer epitel hücrelerinden oluşur. Salgı epitel hücreleri, apikal yüzeyde mikrovillilerin varlığı ile karakterize edilir. Buna karşılık, siliyer epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde hareketli siliaları vardır (Barton ve ark. 2020).

Yumurta Kanalı Hücrelerinin İşlevleri

Yumurta kanalının içindeki sıvı akışının ince ayarı yumurtaların döllemesine ve embriyoların kanaldan uterusu doğru en uygun bir biçimde geçişine yardımcı olur. Kanalın içinde embriyoların taşınma süresi hayvan türleri arasında farklılık göstermektedir. İneklerde ve farelerde embriyonun kanaldan geçme süresi 72 saate yakın olmakla beraber bu süre domuzlarda 48, Hamsterda 60, Ratlarda 88, karnivorlarda ise yaklaşık 150-200 saattir. Ovulasyondan implantasyona kadar geçen sürenin yaklaşık uzunluğu kemirgenlerde 4-7 gün, Primatlarda 8-11 gün, karnivorlarda 11-14 gün arasında değişmektedir (Croxatto 2002). Gelişen teknoloji sayesinde geliştirilen mikroskoplar farelerde zigotların cinsel birleşmeden 12 saat sonra ampullada bulunduğunu göstermiştir (Moore ve ark. 2018).

Salgı hücreleri, yumurta kanalının proksimal kısmında, özellikle isthmus boyunca bol miktarda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda elde edilen son bulgularda, farelerde yeni doğan yumurta kanallarındaki bazı salgı hücrelerinin epitelyal progenitörler olarak hareket ederek hem salgı hem de siliyer epitel hücreleri,ni arttırdığını ve farklılaştırdığını göstermiştir (Ghosh ve ark. 2017). Yine farelerde, İsthmustaki salgı hücrelerinin daha önce açıklanan transudasyon mekanizmasına ek olarak, sürekli olarak yumurta lümenine sıvı salgıladığı tespit

edilmiştir (Hino ve Yanagimachi 2019). Tüp sıvısı iyonlar, glikoz gibi enerji veren elementler, amino asitler, prostaglandinler, steroid hormonlar ve ayrıca çeşitli protein ve büyüme faktörlerinden meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak embriyo gelişimine ve taşınmasına katkı sağlayan birkaç protein de bulunmaktadır (Aguilar ve Reyley 2005).

Salgı hücrelerinin bir elementi oviductal glycoprotein 1 (OVGP1)'dir. OVGP1 sperm kapasitesi, sperm-oozit bağlanması, oosit penetrasyonu, zona pellucida'nın modifikasyonu ve polispermının düzenlenmesinde rol oynar. Domuzlarda ve ineklerde, oviduktal sıvı içeren OVGP1'in inkübasyonu, spermin zona pellucidaya bağlanmasını önemli ölçüde azaltır ve ardından modifiye zona pellucida proteinleri nedeniyle sperm bağlanması için afinitenin azalması yoluyla polispermii önler (Coy ve ark. 2008). Farelerde OVGP1 perivitellin boşlukta lokalize olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda farelerde OVGP1'in oositin zona pellucidası ile ilişkili olduğu ve sperm sona pellucida yapışmasını kolaylaştırdığını göstermiştir (Lyng ve Shur 2009). Bu bilgiler ışığında OVGP1'in dişi doğurganlığındaki fonksiyonel öneminin türler arasında değişiklik gösterdiğini göstermektedir.

Bir diğer protein de, östrojen sinyaline yanıt olarak yumurta kanalında lokal olarak eksprese edilen bir plazma proteini olan fetuin B'dir. Farelerde Fetuin B'nin tamamen ortadan kaldırılması dişilerde kısırlığa neden olduğundan, fetuin B döllenme için gerekli bir proteindir (Dietzel ve ark. 2013).

Bu nedenle, yumurta kanalı salgı hücrelerinin, döllenmeyi ve implantasyon öncesi embriyo gelişimine katkı sağladığı yapılan çalışmalarla ortaya konmaktadır.

Siliyer hücreler en fazla infundibulum ve ampullada bulunur. Yumurta kanalındaki siliyer hücrelerin üreme sisteminde iki önemli görevi vardır. Birincisi tubal sıvıların ve embriyoların uterusu doğru hareketini kolaylaştırmak. İkincisi ise spermin ampullaya ulaşması için bir reotaksi sinyali oluşturmak (Miki ve Clapham 2013). Ancak son zamanlarda yapılan in vivo çalışmalarda farelerde reotaksin sperm hareketinde herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır (Hino & Yanagimachi 2019).

Farelerde yapılan genetik bir çalışmada Kif19 geninin tamamen kaybının, yumurta kanalında önemli ölçüde daha uzun kirpiklere neden olduğunu, oviducttaki fonksiyonların devam etmesi için de uygun uzunluktaki siliyerlerin gerekli olduğunu göstermiştir. Kif19 genine sahip olmayan dişilerdeki bu uzun siliyerler hücre artıklarıyla lümenin tıkanmasına neden olarak tam steriliteye neden olabilmektedir (Niwa ve ark. 2012).

İstmus ve ampulla karşılaştırıldığında istmustaki düz kas hücresi tabakası ampulladakinden daha kalındır. Düz kas hücrelerinin kasılması sıvı akış hızının artmasına neden olmaktadır. Kasların kasılması istmustan ampullaya sperm taşınmasını destekleyen, tubal sıvı akışına önemli bir katkıda bulunmaktadır (Hino ve Yanagimachi 2019). Bununla beraber kasların kasılması siliyerlerin işlevine ek olarak embriyo taşınmasının kolaylaştırdığını düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların bazısında kasların kasılmasında oluşacak aksaklığın yumurta taşınmasına etkilemediği bazıları da kasılma ve gevşemenin bozulmasının embriyo naklinin de bozulacağı yönünde bilgiler sunulmuştur.

Genel olarak bakıldığında oviduktal kas kasılması dişi üremesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Fakat türler arasında farklılık ve mekanizmalarının yaygın olarak bilinmemesinden dolayı araştırılmaya açık bir konu olarak görülmektedir.

Östrojen ve Progesteronun Ovidukta Etkileri

Östrojen ve progesteron, nükleer ve membran reseptörleri aracılığıyla hareket eden dişi steroid hormonlarıdır. Östrojen, yumurtalıkta granüloza hücreleri tarafından üretilir ve aktivitesini östrojen reseptörü α ve β aracılığıyla gösterir (Hewitt ve ark. 2016).

Progesteron, peri-ovuluar granüloza ve luteal hücrelerden salgılanır ve progesteron reseptörleri aracılığıyla etki eder (Conneely ve ark. 2003). ESR1, farelerde ve sıçanlarda yumurta kanalının epitelyal, stromal ve kas hücrelerinden eksprese edilmektedir (Winuthayanon ve ark. 2015). Progesteron Reseptörlerinin immunohistokimyasal analizi, infundibulum ve ampulladaki epitelyal hücrelere kıyasla stromal ve kas hücrelerinde daha yüksek ekspresyon göstermiştir. Progesteron reseptörleri ekspresyonu, fare yumurta kanallarının istmustundaki her üç hücre tipinde de gözlenir. Progesteron ayrıca membran progesteron reseptörleri aracılığıyla da işlev görür ve ekspresyonları dokuya hasır (Kowalik ve ark. 2013).

1990'lı yıllara kadar yapılan çalışmalar, hem salgı hem de siliyer hücrelerin östrojen ve progesteron seviyelerindeki değişikliklere yanıt olarak morfolojik değişikliklere uğradığını bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada fimbriyadaki yumurta kanalının epitel hücreleri adet döngüsünün 2. Gününde küboidaldir. 5-6. Günlerde, epitel hücre yüksekliği önemli ölçüde artar ve silasyon gözlenir. 15. Günde, epitel hücreleri geriler ve atrofi olur. Hem östrojen hem de progesteronun bazal seviyelerde olduğu (27. Gün) adet döngüsünün sonunda, epitel hücreleri küboidal morfolojiye geri döner ve siliyerler nadiren bulunur. Fimbria ve ampulladan farklı olarak, istmustaki siliyer ve salgı hücreleri, luteal faz sırasında büyük ölçüde gerilemez. Bu siliyer hücrelerin apoptik hücre ölümü geçirip geçirmediği ve her döngüyü yenileyip yenilemediği hala netlik kazanamamıştır

(Steffl ve ark. 2008). Daha önce bahsedildiği gibi neonatal fare yumurta kanallarındaki salgı hücreleri siliyer hücre popülasyonuna yol açabilir. Bu darklaşmış ve desilasyona uğramış epitel hücrelerinin luteal faz sırasında salgı hücreleri haline gelmesi olası değildir (Ghosh ve ark. 2017).

Yumurta kanalında hem östrojen hem de progesteronun varlığı dişi üreme sisteminde sperm fonksiyonunu modüle ettiğini de göstermiştir. İnsanlarda kümülüs hücrelerinden salgılanan progesteronun sperm için bir kemoçekici olduğu bildirilmiştir (Oren-Benaroya ve ark. 2008).

Salgı Epitel Hücrelerinde Steroid Etkisi

Tübül sıvı sadece kılcal damarlardan sıvının transüstasyonu il değil, aynı zamanda yumurta kanalında bulunan salgı hücreleri tarafından da üretilir. Yumurta kanalları, yalnızca yumurtayı ve embriyoyu besleyen ve koruyan değil, sperm hareketliliğini, canlılığını ve depolanmasını sağlayan ve embriyonun implantasyon bölgesine taşınmasına yardımcı olan tübül sıvı ile doludur. Sıçanlarda ve domuzlarda, aquaporinlerin ekspresyonu hem östrojen hem de progesteron tarafından düzenlenir (Skowronski ve ark. 2011).

Bu aquaporinler, oviduktal lümen içindeki sıvının düzenlenmesine katkıda bulunabilir. Farelerde yapılan bir çalışmada östrustaki farelerin isthmus bölgesinin saatte yaklaşık 2,2 µL sıvı ürettiği gösterilmiştir (Hino ve Yanagimachi 2019).

Bazı hayvan türlerinde oviduktal sıvı hacminin östrojen sayesinde arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle östrojen yumurta kanalındaki salgı işlevi için bir düzenleyici olarak görev alır. Sıvı üretimine ilaveten östrojen, yuurtalık protein üretimini de artırır. Embriyotrofik faktörler olarak ta adlandırılan bu proteinlerin bazılarının embriyo gelişiminde rol oynadığı varsayılmaktadır (Avilés ve ark. 2010).

Progesteron, östrojenin tam tersi bir etkiye sahiptir. Luteal fazda olduğu gibi progesteron seviyelerinin yüksek olduğu durumlarda, aquaporin ekspresyonu ve sıvı sekresyonları azalır (Skowronski ve ark. 2011). Azalan sıvı üretimi ve artan protein içeriğinin kombinasyonu, progesteronun yumurta sıvısı üzerindeki olumsuz etkilerine neden olur. Östrojen ve progesteronun, tübül sıvı üretimini zıt yönde etkilemesi, sıvı seviyelerini ve protein içeriğinin korunması için östrus döngüsü boyunca her iki hormonunda dengeli bir uyum içinde olmasını gerektirmektedir.

Siliyer Epitel Hücrelerinde Steroid Etkileri

Siliyer epitel hücrelerinin işlevsel olarak görevi, salınan yumurta hücrelerini ampullaya almak için çok önemlidir. Siliyer hücreler, kas hücrelerine ek olarak, yumurta kanalında tübül sıvı akışı oluşturur. Al yanaklı maymunlarda yapılan bir çalışmada siliyer hücre kirpiklerinin uzunluğu östrojen varlığında artarken progesteron varlığında azaldığı bildirilmiştir (Brenner 1969).

Yapılan bir çalışmada östrojenin, sıçanlarda doğumdan sonraki beşinci günde kirpikli epitel hücrelerin farklılaşmasını indükleyerek kirpik gelişimini kolaylaştırdığı ancak gerekli olmadığı sonucuna varmışlardır (Okada ve ark. 2004). Bir başka çalışmada oviduktal epitel hücrelerinde ESR1 geni kaybının, kontrol yavrularına kıyasla siliyerlerin uzunluğunda bir artışa ve siliyer vuruş frekansında azalmaya neden olduğuna, bunun sonucunda yumurta kanalında tam embriyo tutulmasına ve başarısız implantasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Buna ek olarak ESR2 geni özel olarak oviduktal siliyer epitel hücrelerinin kirpiklerinde eksprese edilse de ESR2 geninin total olarak yok edilmesinin, yapılacak olan embriyo naklini etkilemeyeceğini bildirmişlerdir (Li ve ark. 2017). Bu bulgular ışığında ESR1 aracılığıyla östrojen sinyalinin fare yumurta kanalındaki kirpiklerin uzunluğunun ve işlevinin düzenlenmesi için çok önemli olduğu görülmektedir.

Progesteron kirpiklenme ili ilgili olarak östrojenin zıt yönünde etkiye sahiptir. Yüksek dolaşımdaki progesteron seviyesi desilasyona neden olur ve siliyer vuruş frekansını azaltır. Progesteron tedavisi olan fare, inek ve insan da da siliyer vuruş frekansında hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir (Brenner 1969, Mahmood ve ark. 1998). Hamsterlarda geçici reseptör potansiyel katyon kanalı alt ailesi üyesi TRPV4'ün aktivasyonu oviduktal siliyer vuruş frekansında bir artışa neden olmuştur (Andrade ve ark. 2005). TRPV4 proteininin hem insan solunum yollarında hem de meme bezi epitel hücrelerinde ve ayrıca vasküler düz kas hücrelerindeki ekspresyonu, progesteron tedavisi ile baskılanır (Jung ve ark. 2009). Bu nedenle progesteronun siliyer vuruş frekansını azaltma üzerindeki etkisi, siliyer epitel hücrelerinde TRPV4 ekspresyonunun baskılanmasından da kaynaklanabildiği düşünülmektedir.

Kas Hücrelerinde Steroid Etkisi

Kemirgenlerin yumurta kanalının kas hücre katmanlarında hem ESR1 hem de PGR proteinleri tespit edilebilmektedir (Winuthayanon ve ark. 2015). Sıçanlarda östrojen, inositol trifosfat üretiminin indüklenmesi yoluyla birincil düz kas hücrelerinin kasılmasını artırır (Reuquén ve ark. 2015). Östrojen ve progesteron, ineklerde, tavşanlarda ve sıçanlarda, oviduktal kas kontraktilesi için çok önemli olan oviduktal epitel

hücrelerinde prostaglandinlerin (özellikle PGE2 ve PGF2 α) ve endotelinlerin üretiminde yer alır (Spilman, 1974; Wijayagunawardane ve ark. 1999).

İneklerde, östrojen tedavisi, yumurta kanalının düz kas hücrelerinde prostaglandin sentetazlarının ve prostanoid reseptörlerinin (EP2, EP4, ve FP) ekspresyonunu arttırdığını bildirilmiştir. Prostaglandinlere bağlandığında, EP2 ve FP kasılmayı artırır ve EP4 kasılmayı azaltır. Bu nedenle oviduktal kasılma hızında artışa neden olur (Huang ve ark. 2015). Östrojen genel olarak tubal kontraktiliteyi artırmak için prostaglandin ve endotelinler aracılığıyla hareket eder. Progesteron, yumurta kanalındaki kas kasılmasını azaltarak gevşemeyi sağlar. İneklerde, epitel hücrelerinde EDN1 mRNA ve PGE2 ve PGF2 α üretimi, dolaşımdaki progesteronun yükseldiği luteal faz sırasında en düşüktür. EDN1, PGE2 ve PGF2 α seviyelerine karşılık gelen tubal kontraksiyon, luteal faz sırasında foliküler veya yumurtlama sonrası fazlara kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (Wijayagunawardane ve ark. 2001).

Kısacası östrojen ve progesteron hareketi dengesi, sperm nakli, dölleme, embriyo nakli ve embriyo gelişimi sırasında yumurta kanalındaki kas hücrelerinin yanı sıra salgı ve siliyer epitel hücrelerinde çok önemli bir rol oynar. Bununla beraber bu iki hormon erken gebeliğin başarılı bir şekilde oluşması için yumurta kanalındaki mikro ortamı hazırlamak için siliyer, salgı ve kas hücre tipleri üzerinde doğrudan ve zıt etkilere sahiptir.

Yardımcı Üreme Teknolojilerinin Olumsuz Etkileri ve Ektopik Gebelik

İneklerde ve farelerde, oviduktal sıvıya hücre dışı veziküllerin eklenmesinin embriyo gelişimini, ve kriyorezistansı iyileştirdiği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Almiñana ve ark. 2017, Lopera-Vasquez ve ark. 2017). Qu ve ark. 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada farelerde yardımcı üreme teknolojilerinin doğum oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca in vivo üretilen hücre dışı veziküllerin, kızgınlık döngüsünün hormonal düzenleyici etkileri altında olduğu bulunmuştur (Alminana ve ark. 2018). Lopera-Vasquez ve ark. 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada isthmus'tan toplanan hücre dışı veziküllerin eklenmesinin sığır embriyolarının gelişimsel yeterliliğini ve kalitesini iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, oviduktal ve uterus sıvılarının varlığında kültürlenmiş sığır blastositler, embriyo gelişimini desteklediği ve blastosit kriyorezistansını, DNA metilasyonu ve antioksidan aktiviteyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Hamdi ve ark. 2018).

Yumurta kanalında embriyo nakli düzgün şekilde gerçekleşmezse, embriyo kendisini ektopik gebelik olarak bilinen rahmin dışına implante edebilir. Yumurta kanalına embriyo implantasyonu (tubal gebelik olarak bilinir) tüm ektopik gebeliklerin %90'ını oluşturur; ektopik gebeliklerin kalan %10'u karın boşluğu, interstisyel, yumurtalık ve servikste meydana gelmektedir (Panelli ve ark. 2015).

Yetersiz gelişmiş yumurta kanalları, yardımcı üreme teknolojileri prosedürleri ve yumurtalık mekanizmalarının yanlış düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok faktör ektopik gebelik olasılığının artmasına katkıda bulunabilir (Shaw ve ark. 2010; Perkins ve ark. 2015). Plastik üretimi için kullanılan bisfenol A (BPA) gibi endokrin bozucu kimyasallara maruz kalmaktan kaynaklanan östrojen sinyalinin bozulmasının, fare yumurta kanallarında embriyo retansiyonu insidansını arttırdığı gösterilmiştir (Xiao ve ark. 2011). Yardımcı üreme teknolojileri için kullanılan bazı plastiklerin BPA içerdiği bulunmuştur (Gatimel ve ark. 2016). Bu ürünlerdeki seviyeler düşük olmasına rağmen, BPA embriyo kalitesini ve implantasyonu olumsuz etkileyebilir (Ehrlich ve ark. 2012).

Ji ve ark. 2013 ektopik gebelik geçiren hastalardan alınan yumurta kanalı dokularında AQP9 ekspresyonunun azaldığını göstermiştir. AQP'ye ek olarak, üst üreme yolunun epitel hücrelerinde eksprese edilen bir glikoprotein olan MUC1'in varlığı, yapışma önleyici bir molekül olarak hareket ederek embriyo implantasyonunu engeller. Uterus epitel hücrelerinin apikal membranında MUC1 ekspresyonu, embriyo bağlanmasından kısa bir süre önce kaybolur. Ayrıca hem insanlarda hem de maymunlarda ampullanın epitel yüzeyinde MUC1 proteininin tespit edildiği bildirilmiş olup, bu da MUC1'in varlığının ektopik gebeliği önleyen yumurta kanalında embriyo bağlanmasına karşı anti-yapışkan aktivite sağlayabileceğinin kanıtını oluşturmuştur (Aplin *et al.* 2001). Buna göre dış gebelik, düşük MUC1 ekspresyonu ile ilişkilidir (Al-Azemi ve ark. 2009).

Ektopik gebeliği olan hastalardan alınan yumurta kanalları önemli ölçüde daha düşük TRPV4 protein ekspresyonu seviyelerine sahiptir (Li ve ark. 2019). Yüksek progesteron düzeylerinin etkisine ek olarak, sigara içimi ektopik gebelik riskini de artırır (Saraiya ve ark. 1998). Sigara dumanına maruz kalma, hamster yumurtalıklarındaki siliyer epitel hücrelerinin siliyer vuruş frekansını önemli ölçüde azaltır (Knoll ve ark. 1995). Sigara dumanının solunması sadece siliyer fonksiyonunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hamster yumurtalıklarındaki kas kasılmalarını da yavaşlatır (DiCarantonio & Talbot 1999). Bu bulgular, sigara içmenin yanı sıra progesterona aşırı maruz kalmanın yumurta kanalındaki siliyer, epitel ve kas hücre işlevlerinde bozulmaya neden olabileceğini ve ektopik gebeliklerle sonuçlanabileceğini düşündürmektedir.

Siliyer, epitel ve kas hücrelerinin fizyolojik işlevi dahil olmak üzere yumurta kanalındaki mekanik süreçlerin düzenlenmesi, çeşitli sperm işlevlerini desteklemenin yanı sıra uygun embriyo kalitesini ve yumurta kanalı içinde taşınmasını sağlamak için çok önemlidir.

Steroid hormon sinyallesindeki değişiklikler normal embriyo gelişiminin bozulmasına neden olabilir ve ayrıca ektopik gebeliklere veya kısırılığa yol açabilir.

KAYNAKLAR

Aguilar J & Reyley M 2005 The uterine tubal fluid: secretion, composition and biological effects. *Animal Reproduction* 2 91–105.

Al-Azemi M, Refaat B, Aplin J & Ledger W 2009 The expression of muc1 in human fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy. *Human Reproduction* 24 2582–2587.

Almiñana C, Corbin E, Tsikis G, Alcántara-Neto AS, Labas V, Reynaud K, Galio L, Uzbekov R, Garanina AS, Druart X et al. 2017 Oviduct extracellular vesicles protein content and their role during oviduct–embryo cross-talk. *Reproduction* 154 153–168

Alminana C, Tsikis G, Labas V, Uzbekov R, Da Silveira JC, Bauersachs S & Mermillod P 2018 Deciphering the oviductal extracellular vesicles content across the estrous cycle: implications for the gametes-oviduct interactions and the environment of the potential embryo. *BMC Genomics* 19 622.

Andrade YN, Fernandes J, Vazquez E, Fernandez-Fernandez JM, Arniges M, Sanchez TM, Villalon M & Valverde MA 2005 TRPV4 channel is involved in the coupling of fluid viscosity changes to epithelial ciliary activity. *Journal of Cell Biology* 168 869–874.

Aplin JD, Meseguer M, Simon C, Ortíz ME, Croxatto H & Jones CJP 2001 MUCI, glycans and the cell-surface barrier to embryo implantation. *Biochemical Society Transactions* 29 153–156.

Avilés M, Gutiérrez-Adán A & Coy P 2010 Oviductal secretions: will they be key factors for the future arts? *Molecular Human Reproduction* 16 896–906.

Barton BE, Herrera GG, Anamthakmakula P, Rock JK, Willie AM, Harris EA, Takemaru K, Winuthayanon W. Roles of steroid hormones in oviductal function. *Reproduction* 2020; 159:R125–R137.

Brenner RM 1969 Renewal of oviduct cilia during the menstrual cycle of the rhesus monkey. *Fertility and Sterility* 20 599–611.

Castro PT, Aranda OL, Matos APP, Marchiori E, De Araujo LFB, Alves HDL, Machado AS, Lopes RT, Werner H & Junior EA 2019 The human endosalpinx: anatomical three-dimensional study and reconstruction using confocal microtomography. *Polish Journal of Radiology* 84 e281–e288.

Conneely OM, Mulac-Jericevic B & Lydon JP 2003 Progesterone-dependent regulation of female reproductive activity by two distinct progesterone receptor isoforms. *Steroids* 68 771–778.

Coy P, Cánovas S, Mondéjar I, Saavedra MD, Romar R, Grullón L, Matás C & Avilés M 2008 Oviduct-specific glycoprotein and heparin modulate sperm–zona pellucida interaction during fertilization and contribute to the control of polyspermy. *PNAS* 105 15809–15814.

Croxatto HB 2002 Physiology of gamete and embryo transport through the Fallopian tube. *Reproductive Biomedicine Online* 4 160–169.

Dicarlantonio G & Talbot P 1999 Inhalation of mainstream and sidestream cigarette smoke retards embryo transport and slows muscle contraction in oviducts of hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Biology of Reproduction* 61 651–656.

Dietzel E, Wessling J, Floehr J, Schäfer C, Ensslen S, Denecke B, Rösing B, Neulen J, Veitinger T, Spehr M et al. 2013 Fetuin-b, a liver-derived plasma protein is essential for fertilization. *Developmental Cell* 25 106–112.

Dixon RE, Hennig GW, Baker SA, Britton FC, Harfe BD, Rock JR, Sanders KM & Ward SM 2012 Electrical slow waves in the mouse oviduct are dependent upon a calcium activated chloride conductance encoded by *Tmem16a*. *Biology of Reproduction* 86 1–7.

Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, Ye X, Petrozza JC, Wright D & Hauser R 2012 Urinary bisphenol A concentrations and implantation failure among women undergoing in vitro fertilization. *Environmental Health Perspectives* 120 978–983.

Fujihara Y, Miyata H & Ikawa M 2018 Factors controlling sperm migration through the oviduct revealed by gene-modified mouse models. *Experimental Animals* 67 91–104.

- Gatimel N, Lacroix MZ, Chanthavisouk S, Picard-Hagen N, Gayrard V, Parinaud J & Léandri RD 2016 Bisphenol A in culture media and plastic consumables used for art. *Human Reproduction* 31 1436–1444.
- Ghosh A, Syed SM & Tanwar PS 2017 In vivo genetic cell lineage tracing reveals that oviductal secretory cells self-renew and give rise to ciliated cells. *Development* 144 3031–3041.
- Hamdi M, Lopera-Vasquez R, Maillo V, Sanchez-Calabuig MJ, Nunez C, Gutierrez-Adan A & Rizos D 2018 Bovine oviductal and uterine fluid support in vitro embryo development. *Reproduction Fertility and Development* 30 935–945.
- Hewitt SC, Winuthayanon W & Korach KS 2016 What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. *Journal of Molecular Endocrinology* 56 R55–R71.
- Hino T & Yanagimachi R 2019 Active peristaltic movements and fluid production of the mouse oviduct: their roles in fluid and sperm transport and fertilization. *Biology of Reproduction* 101 40–49.
- Holt WV & Fazeli A 2010 The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Molecular Reproduction and Development* 77 934–943.
- Huang N, Liu B, Dong Z, Mao W, Zhang N, Li C & Cao J 2015 Prostanoid receptors EP2, EP4, and FP are regulated by estradiol in bovine oviductal smooth muscle. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 121 170–175.
- Hunter RHF, Cook B & Poyser NL 1983 Regulation of oviduct function in pigs by local transfer of ovarian steroids and prostaglandins: a mechanism to influence sperm transport. *Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol.*, 14 (1983) 225-232
- Ji YF, Chen LY, Xu KH, Yao JF, Shi YF & Shanguan XJ 2013 Reduced expression of aquaporin 9 in tubal ectopic pregnancy. *Journal of Molecular Histology* 44 167–173.
- Jung C, Fandos C, Lorenzo IM, Plata C, Fernandes J, Gene GG, Vazquez E & Valverde MA 2009 The progesterone receptor regulates the expression of TRPV4 channel. *Pflugers Archiv* 459 105–113.
- Knoll M, Shaoulian R, Magers T & Talbot P 1995 Ciliary beat frequency of hamster oviducts is decreased in vitro by exposure to solutions of mainstream and sidestream cigarette smoke. *Biology of Reproduction* 53 29–37.
- Kowalik MK, Slonina D, Rekawiecki R & Kotwica J 2013 Expression of progesterone receptor membrane component (PGRMC) 1 and 2, serpine mRNA binding protein 1 (SERBP1) and nuclear progesterone receptor (pgr) in the bovine endometrium during the estrous cycle and the firsttrimester of pregnancy. *Reproductive Biology* 13 15–23.
- Leese HJ 1988 The formation and function of oviduct fluid. *J. Reprod. Fert.* (1988) 82, 843-856
- Li S, O'Neill SRS, Zhang Y, Holtzman MJ, Takemaru KI, Korach KS & Winuthayanon W 2017 Estrogen receptor α is required for oviductal transport of embryos. *FASEB Journal* 31 1595–1607.
- Li C, Wu YT, Zhu Q, Zhang HY, Huang Z, Zhang D, Qi H, Liang GL, He XQ, Wang XF et al. 2019 TRPV4 is involved in levonorgestrel-induced reduction in oviduct ciliary beating. *Journal of Pathology* 248 77–87.
- Lopera-Vasquez R, Hamdi M, Maillo V, Gutierrez-Adan A, Bermejo-Alvarez P, Ramirez MÁ, Yanez-Mo M & Rizos D 2017 Effect of bovine oviductal extracellular vesicles on embryo development and quality in vitro. *Reproduction* 153 461–470.
- Lyng R & Shur BD 2009 Mouse oviduct-specific glycoprotein is an egg-associated ZP3-independent sperm-adhesion ligand. *Journal of Cell Science* 122 3894–3906.
- Mahmood T, Saridogan E, Smutna S, Habib AM & Djahanbakhch O 1998 The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human fallopian tube. *Human Reproduction* 13 2991–2994.
- Miki K & Clapham DE 2013 Rheotaxis guides mammalian sperm. *Current Biology* 23 443–452.
- Menezo Y & Guerin P 1997 The mammalian oviduct: biochemistry and physiology *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 73 (1997) 99-104
- Moore EL, Wang S & Larina IV 2018 Staging mouse preimplantation development in vivo using optical coherence microscopy. *Journal of Biophotonics* 12 e201800364.
- Muglia U & Motta PM 2001 A new morpho-functional classification of the fallopian tube based on its three-dimensional myoarchitecture. *Histology and Histopathology* 16 227–237.

- Muro Y, Hasuwa H, Isotani A, Miyata H, Yamagata K, Ikawa M, Yanagimachi R & Okabe M 2016 Behavior of mouse spermatozoa in the female reproductive tract from soon after mating to the beginning of fertilization. *Biology of Reproduction* 94 80.
- Nishimura H, Kim E, Nakanishi T, Baba T. Possible function of the ADAM1a/ADAM2 Fertilin complex in the appearance of ADAM3 on the sperm surface. *J Biol Chem* 2004; 279: 34957–62.
- Niwa S, Nakajima K, Miki H, Minato Y, Wang D & Hirokawa N 2012 KIF19A is a microtubule-depolymerizing kinesin for ciliary length control. *Developmental Cell* 23 1167–1175.
- Okabe M 2015 Mechanisms of fertilization elucidated by gene-manipulated animals. *Asian Journal of Andrology* 17 646–652.
- Okada A, Ohta Y, Brody SL, Watanabe H, Krust A, Chambon P & Iguchi T 2004 Role of FOXJ1 and estrogen receptor alpha in ciliated epithelial cell differentiation of the neonatal oviduct. *Journal of Molecular Endocrinology* 32 615–625.
- Oren-Benaroya R, Orvieto R, Gakamsky A, Pinchasov M & Eisenbach M 2008 The sperm chemoattractant secreted from human cumulus cells is progesterone. *Human Reproduction* 23 2339–2345.
- Panelli DM, Phillips CH & Brady PC 2015 Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertility Research and Practice* 1 15.
- Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ & National ART Surveillance (NASS) Group 2015 Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001–2011. *Obstetrics and Gynecology* 125 70–78.
- Qu P, Zhao Y, Wang R, Zhang Y, Li L, Fan J & Liu E 2019 Extracellular vesicles derived from donor oviduct fluid improved birth rates after embryo transfer in mice. *Reproduction Fertility and Development* 31 324–332.
- Reuquén P, Oróstica ML, Rojas I, Diaz P, Parada Bustamante A & Orihuela PA 2015 Estradiol increases IP3 by a nongenomic mechanism in the smooth muscle cells from the rat oviduct. *Reproduction* 150 331–341.
- Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK & Ahn YW 1998 Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178 493–498.
- Shaw JL, Dey SK, Critchley HO & Horne AW 2010 Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update* 16 432–444.
- Skowronski MT, Skowronska A & Nielsen S 2011 Fluctuation of aquaporin 1, 5, and 9 expression in the pig oviduct during the estrous cycle and early pregnancy. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 59 419–427.
- Spilman CH 1974 Oviduct response to prostaglandins: influence of estradiol and progesterone. *Prostaglandins* 7 465–472.
- Steffl M, Schweiger M, Sugiyama T & Amselgruber WM 2008 Review of apoptotic and non-apoptotic events in non-ciliated cells of the mammalian oviduct. *Annals of Anatomy* 190 46–52.
- Suarez SS 2002 Formation of a reservoir of sperm in the oviduct. *Reproduction in Domestic Animals* 37 140–143.
- Wijayagunawardane MP, Choi YH, Miyamoto A, Kamishita H, Fujimoto S, Takagi M & Sato K 1999 Effect of ovarian steroids and oxytocin on the production of prostaglandin E2, prostaglandin F2 α and endothelin-1 from cow oviductal epithelial cell monolayers in vitro. *Animal Reproduction Science* 56 11–17.
- Winuthayanon W, Bernhardt ML, Padilla-Banks E, Myers PH, Edin ML, Lih FB, Hewitt SC, Korach KS & Williams CJ 2015 Oviductal estrogen receptor alpha signaling prevents protease-mediated embryo death. *eLife* 4 e10453.
- Xiao S, Diao H, Smith MA, Song X & Ye X 2011 Preimplantation exposure to bisphenol A (BPA) affects embryo transport, preimplantation embryo development, and uterine receptivity in mice. *Reproductive Toxicology* 32 434–441.