

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

**İNSAN UTERUS VE TUBA UTERİNASINDAKİ İNTERSTİSYEL CAJAL  
BENZERİ HÜCRELERİN DEĞİŞİK YÖNTEMLERLE GÖSTERİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sema KURNAZ**

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

ANKARA  
Haziran 2011

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

**İNSAN UTERUS VE TUBA UTERİNASINDAKİ İNTERSTİSYEL CAJAL  
BENZERİ HÜCRELERİN DEĞİŞİK YÖNTEMLERLE GÖSTERİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sema KURNAZ**

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-87 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA  
Haziran 2011

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 : 04/07/2011

İmza  
Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU  
Gazi Üniversitesi  
Jüri Başkanı

*M. T. Hatipoğlu*

İmza  
Prof. Dr. Sina ÖMEROĞLU  
Gazi Üniversitesi

İmza  
Prof. Dr. Tuncay PEKER  
Gazi Üniversitesi

## İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b>	<b>i</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>ii</b>
<b>Şekiller ve Tablolar</b>	<b>vi</b>
<b>Fotoğraflar</b>	<b>vii</b>
<b>Kısaltmalar ve Semboller</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1.Uterus ve Tuba uterina'ların Gelişimi	5
2.2. Uterus' un Anatomisi	13
2.2.1. Corpus uteri (gövde)	14
2.2.2. Fundus uteri	15
2.2.3. Cervix uteri	15
2.3.Uterus'un Histolojisi	22
2.3.1. Perimetrium (tunica serosa)	22
2.3.2. Miyometrium (tunica muscularis )	22
2.3.3. Endometrium (tunica mucosa)	25
2.4.Uterus'un Fiziyojisi	33
2.5.Tuba uterina'ların Anatomisi	37

2.5.1. İnfundibulum tubae uterinae	38
2.5.2. Ampulla tubae uterinae	39
2.5.3. Isthmus tubae uterinae	39
2.5.4. Pars uterinae (Intramural Parça)	39
2.6. Tuba uterina'ların Histolojisi	40
2.6.1. Tunica mucosa (Tunika mukoza)	41
2.6.1.1. Epitel	41
2.6.1.2. Lamina propria	45
2.6.2. Tunica muscularis	45
2.6.3. Tunica serosa	46
2.7. Tuba uterina'ların Fizyolojisi	46
2.8. Cajal Hücreleri	49
2.8.1. Tarihçesi	50
2.8.2. Yapısı	54
2.8.3. Embriyolojik Kökeni	58
2.8.4. İşlevi	59
2.8.5. Ayırıcı Tanısı	61
2.8.6. Saptama Yöntemleri	63
2.8.6.1. Histolojik Yöntemler: Vital ve Supravital boyalar	63
2.8.6.2. Histokimyasal Yöntemler: Enzimler	64

2.8.6.3. İmmunolojik Yöntemler: İntermediyer Filamanlar ve Reseptör Proteinleri	65
2.8.6.4. Ultrastrüktürel Yapıyı Gösteren Yöntemler: Elektron mikroskopi	69
2.8.7. Cajal Hücrelerinin Patolojik Bulgular ile İlişkisi	69
2.8.7.1. Patolojik Durumlarda Cajal Hücrelerinin Ultrayapısı	69
2.8.7.2. Gastrointestinal tümörler ile ICC arasındaki ilişki	71
2.8.8. Uterus ve Tuba uterina'daki Cajal hücreleri	72
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>77</b>
3.1. Doku Materyallerinin Elde edilmesi	77
3.2. Hematoksilen-Eosin Boyama	77
3.3. Masson Trikrom Boyama	78
3.4. Gümüş Çöktürme (İmpregnasyon)	79
3.5. İmmünohistokimyasal Yöntem	80
3.6. Toluidin Mavisi ile Yarı İnce Kesit Boyanması	83
<b>4. BULGULAR</b>	<b>86</b>
4.1. Uterus Bulguları	86
4.1.1. Hematoksilen-Eosin Bulguları	86
4.1.2. Masson Trikrom Bulguları	86
4.1.3. Gomori Gümüş Çöktürme Bulguları	87

4.1.4. İmmünohistokimyasal Bulgular	87
4.1.5. Yarı-ince Kesit Bulguları	88
4.2. Tuba uterina Bulguları	89
4.2.1. Hematoksilen-Eosin Bulguları	89
4.2.1. Masson Trikrom Bulguları	89
4.2.2. Gomori Gümüş Çöktürme Bulguları	90
4.2.3. İmmünohistokimyasal Bulgular	90
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>131</b>
<b>6.SONUÇ</b>	<b>144</b>
<b>7.ÖZET</b>	<b>146</b>
<b>8.SUMMARY</b>	<b>148</b>
<b>9.KAYNAKLAR</b>	<b>150</b>
<b>10.EKLER</b>	<b>169</b>
10.1.Etik Kurul Raporu	169
<b>11.TEŞEKKÜR</b>	<b>170</b>
<b>12.ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>171</b>

## **ŞEKİLLER ve TABLOLAR**

### **Şekiller**

**Şekil 1.** Cajal'ın Tavşan Bağırsaklarında Metilen Mavisi Boyama ile ICC-Auerbach Myenterik Pleksus Çizimi (1911).

**Şekil 2.** Cajal'ın Gine Domuzu Bağırsaklarında Golgi Metodu ile ICC-Derin Muskuler Pleksus Çizimi (1911).

**Şekil 3.** Cajal'ın Tavşan Bağırsaklarında Metilen Mavisi ile ICC Sirküler Kas Çizimi (1911).

**Şekil 4.** İnsan Miyometriyum'unda Yer Alan ICLC'deki Bazal laminanın TEM Görüntüsü.

**Şekil 5.** Tuba uterina'daki ICLC'de Yer Alan Organellerin Dağılımının Dijital Olarak Renklendirilmiş Görüntüsü.

**Şekil 6.** İnsan Tuba uterina'sında Yer Alan ICLC'lerde Bulunan Kaveola'ların TEM Görüntüsü.

**Şekil 7. A.** Tuba uterina'daki ICLC'de Yer Alan, Mitokondriyon + Kaveola + Endo(sarko)plazmik Retikulum İçeren  $Ca^{++}$  Saklama-Serbestleştirme Birimi'nin TEM Görüntüsü.

**Şekil 7. B.** Normalde Hücre Zarının İçe Doğru İnvaginasyon Yapararak Oluşturduğu Kaveola'nın Beklenmedik Dışa Doğru Oluşumunun TEM Görüntüsü.

### **Tablolar**

**Tablo 1.** ICC'lerin Farklı Üç Tipinin, Fibroblast Benzeri Hücrelerle Ultrastrüktürel Karşılaştırılması.



## FOTOĞRAFLAR

**Fotoğraf 1.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 2.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 3.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 4.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 5A.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX100).

**Fotoğraf 5B.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX400).

**Fotoğraf 6.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX400).

**Fotoğraf 7.** Uterus Dokusunun Miyometrium Tabakasında Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX400).

**Fotoğraf 8.** Uterus Dokusunda Yapılan Gomori Gümüş Çöktürme ile Boyama (Gomori Gümüş ÇöktürmeX400).

**Fotoğraf 9.** Uterus Dokusunda Yapılan Gomori Gümüş Çöktürme ile Boyama (Gomori Gümüş ÇöktürmeX400).

**Fotoğraf 10.** Uterus Dokusunda Yapılan Gomori Gümüş Çöktürme ile Boyama (Gomori Gümüş ÇöktürmeX400).

**Fotoğraf 11.** Uterus Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 12.** Uterus Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 13.** Uterus Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 14.** Uterus Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 15.** Uterus Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 16.** Uterus Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 17.** Uterus Dokusunda Yapılan Vimentin İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 18.** Uterus Dokusunda Yapılan  $\alpha$ -Düz Kas Aktini ( $\alpha$ -Smooth Muscle Actin) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 19.** Uterus Dokusunda Yapılan Östrojen Reseptörü (ER) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 20.** Uterus Dokusunda Yapılan Progesteron Reseptörü (PR) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 21.** Uterus'un Miyometrium Tabakasına Ait Doku Örneklerinde Yarı-ince Kesitlerde Yapılan Toluidin Mavisi Boyaması (Toluidin MavisiX400).

**Fotoğraf 22.** Uterus'un Miyometrium Tabakasına Ait Doku Örneklerinde Yarı-ince Kesitlerde Yapılan Toluidin Mavisi Boyaması (Toluidin MavisiX400).

**Fotoğraf 23.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 24.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 25.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 26.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 27.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Hematoksilen-Eosin Boyaması (Hematoksilen-EosinX400).

**Fotoğraf 28A.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX40).

**Fotoğraf 28B.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX400).

**Fotoğraf 29.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX400).

**Fotoğraf 30.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Masson Trikrom Boyaması (Masson TrikromX400).

**Fotoğraf 31A.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Gomori Gümüş Çöktürme Boyaması (Gomori Gümüş Çöktürme X40).

**Fotoğraf 31B.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Gomori Gümüş Çöktürme Boyaması (Gomori Gümüş Çöktürme X400).

**Fotoğraf 32.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Gomori Gümüş Çöktürme Boyaması (Gomori Gümüş Çöktürme X400).

**Fotoğraf 33.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 34.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 35.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan C-kit (CD 117) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 36.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Vimentin İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 37.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan  $\alpha$ -Düz Kas Aktini ( $\alpha$ -Smooth Muscle Actin) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 38.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Östrojen Reseptörü (ER) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

**Fotoğraf 39.** Tuba uterina Dokusunda Yapılan Progesteron Reseptörü (PR) İmmün Boyaması (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

## **KISALTMALAR ve SEMBOLLER**

**ICC** : İnterstisyel Cajal hücresi (Interstitial Cell of Cajal)

**ICLC**: İnterstisyel Cajal Benzeri Hücre (Interstitial Cajal Like Cell)

**SCF** : Kök Hücre Faktörü (Stem Cell Factor)

**ER** : Östrojen Reseptörü (= Estrogen Receptor)

**PR** : Progesteron Reseptörü

**sER**: Düz Endoplazmik Retikulum

**rER**: Kaba Endoplazmik Retikulum

**TBF** : Testis Belirleyici Faktör

**SF1** : Steroidogenik Faktör 1

**PGH** : Primordial Germ Hücresi

**MIS** : Müllarian Baskılayıcı Madde

**FSH** : Follikül Uyarıcı Hormon

**LH** : Lüteinize Hormon

**NOS** : Nitrik Oksit Sentaz

**GİS** : Gastrointestinal Sistem

**GİST** : Gastrointestinal Sistem Tümörü

**SMP** : Submuskuler Pleksus

**GABA**: Gama Amino Butirik Asit

**kDa** : Kilodalton

**Lig.** : Ligamentum

**a.** : Arteria

**v.** : Venae

**gl.** : Glandula

**m.** : Musculus

## 1. GİRİŞ

Son yıllarda üreme sistemindeki varlıkları, yerleşimleri, yapıları, görevleri ve fizyolojilerine yönelik çalışmaların giderek arttığı İnterstisyel Cajal hücreleri (ICC=Interstitial Cell of Cajal= İnterstisyel Cajal hücresi), ilk defa gastrointestinal sistem (GİS)' de sinir hücresi benzeri hücreler şeklinde tarif edilmişlerdir. Ancak yapılan ileri çalışmalar sonucunda, ICC'lerin sinir hücresi olmadığı ve özofagustan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde yavaş dalga hareketinin (peristaltik hareket) oluşması ve yayılmasında görevli özelleşmiş 'pacemaker hücreler' oldukları anlaşılmıştır. <sup>1,2, 3,4</sup>

ICC'nin morfolojik özelliklerinin belirlenmesi, sinir hücreleriyle yakın ilişkileri ve düz kas hücreleriyle 'gap junction' gibi bağlantılarının görülmesi, gastrointestinal sistemde bu hücrelerin rollerine işaret etmiştir. <sup>5,6</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda; kalp (myocardium)<sup>7,8</sup>, üreter<sup>9,10</sup>, mesane<sup>11,12</sup>, üretra<sup>13</sup>, penis<sup>14</sup>, vas deferens<sup>15</sup>, prostat<sup>16,17</sup>, pankreas<sup>18</sup>, meme<sup>19</sup>, uterus<sup>20,21</sup>, tuba uterina<sup>22</sup> gibi başka birçok organın düz kas tabakasında ve kan damarlarında<sup>23,24</sup>, lenfatik sistemde<sup>25</sup> bu hücrelerin buldukları tespit edilmiştir.

Gastrointestinal sistem dışında yer alan, morfolojik ve elektriksel özellikleri İnterstisyel Cajal hücrelerine benzeyen bu pacemaker



hücrelere “İnterstisyel Cajal Benzeri Hücre (ICLC= Interstitial Cajal Like Cell)” adı verilmiştir.<sup>22</sup>

Bu hücreler, içi boş organların düz kas tabakalarında yer alırlar ve motor nöronlardan uyarıları alarak sensör (algılayıcı) gibi görev yaparlar. Bu özelliklerinden dolayı buldukları organların motor işlevlerinin fizyoloji ve patofizyolojisinde önemli role sahip oldukları düşünülmektedir.<sup>27</sup>

İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin, insan uterus ve tuba uterina’sında varlığının ve etkilerinin tespit edilmesi, üreme sistemi nörofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecektir.<sup>27</sup>

İnsan tuba uterina’sı, peristaltik hareketleri sayesinde, ovulasyon sonrası atılan oosit’in yakalanarak uterus’a doğru ilerletilmesini, sperm hücrelerinin uterus’tan ampullar bölgeye ulaşmasını ve döllenmiş oosit’in (zigotun) ampullar bölgeden uterus’a rehberliğini sağlayan olağanüstü bir organdır. İşte bu süreçlerin gerçekleşmesine katkıda bulunan ise İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerdir. Bu hücreler, peristaltik hareketin başlamasını ve yayılmasını sağlamaktadırlar.<sup>22</sup>

İnsan uterus’u ise peristaltik hareketleri sayesinde menstrual döküntülerin atılmasında, sperm hücrelerinin tuba uterina’nın ampullar bölgesine taşınmasında, zigotun buraya tutunarak doğuma kadar olan süreç içinde yaşamını devam ettirmesinde ve doğumun gerçekleşmesinde son derece önemli bir organdır. Uterus’un myometrium tabakasında yer alan İnterstisyel Cajal benzeri hücreler de aynı tuba uterina’da olduğu gibi

peristaltik hareketin başlamasında ve yayılmasında aynı ritmik aktiviteyi göstererek insan fertilitasını organize etmektedirler.<sup>20</sup>

Uterus ve tuba uterina'da İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin bulunması ile birlikte, 2005 yılından itibaren bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. Her yeni araştırmayla birlikte bu hücrelerin yapıları daha ayrıntılı incelenmiş ve üreme sistemindeki görevleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir.<sup>22</sup>

Yapılan ileri çalışmalar sonucu, tuba uterina ve uterus miyometrium'undaki İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin birbirleriyle ve düz kas hücreleriyle gap junctionlar yolu ile hücre-hücre bağlantısı kurdukları ve sinyal iletimine olanak sağladıkları görülmüştür.<sup>5,6</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise tuba uterina ve uterus miyometrium'undaki İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin östrojen ve progesteron reseptörlerini eksprese ettikleri bulunmuştur. Bu da İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin 'hormonal sensörler (algılayıcılar)' olabilecekleri anlamına gelmektedir. Hormonal kontrol altında düz kas kontraktilitesinin düzenlenmesinden sorumlu olabilecekleri de düşünülmektedir.<sup>28,29</sup>

Bu hücrelerde oluşabilecek herhangi bir fonksiyonel bozukluk, tuba uterina'nın ve uterus'un görevlerini doğru bir biçimde yerine getirmesine engel olabilmektedir. Günümüzde invitro fertilizasyon konusunda yapılan çalışmalarda, nedeni bilinmeyen infertiliteye sahip

bireylerde bu önemli hücrelerin işlevlerinde bir düzensizlik olabileceği ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>22</sup>

Bu çalışmada üreme sürecinde önemli rol oynayan insan uterus ve tuba uterina'sının peristaltik aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen özelleşmiş pacemaker hücreler olan İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin uterus ve tuba uterina'daki varlıklarının tespit edilmesi; tespit edildikten sonra ise yerleşimlerinin, yapılarının ve diğer özelliklerinin ışık mikroskopik farklı boyama yöntemleri ile ve immünohistokimyasal yöntemler ile incelenmesi amaçlandı.

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Uterus ve Tuba uterina'ların Gelişimi

Erkek ve dişileri birbirinden ayıran cinsel farklılığın kaynaklandığı sürece cinsiyet belirlenmesi denir. Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti, oosit'i dölleyen spermium'un taşıdığı kromozom yapısına bağlı olarak, fertilizasyon sırasında belirlenmektedir. Ancak dişi ve erkek yapısal özellikleri, embriyonik gelişimin 7. haftasına kadar farklılaşma göstermez.<sup>30,31</sup>

Cinsiyetin belirlenmesi ve farklanması, çok sayıda otozomal ve resesif genin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Cinsel farklanmanın anahtarı, kısa kolunda (Yp11.3) SRY genini (Y kromozomundaki cinsiyet 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.<sup>32,33</sup>

Önceleri cinsiyetin dişi yönünde farklanabilmesi için sadece Y kromozomunun bulunmamasının yeterli olduğu ve bu sürecin pasif bir süreç olduğu sanılırdı. Ancak son yıllarda ilkel gonadın, tıpkı testiste olduğu gibi, ovaryum'a dönüşebilmesi için de bazı genlerin varlığına gereksinim duyduğu anlaşılmıştır. X kromozomları ovaryum gelişimi için genler taşıırken, ovaryum biçimlenmesinde otozomal bir genin de rol oynadığı ortaya konmuştur. Dişi cinsiyet gelişimi için Wnt-4 büyüme faktörü önemli işleve sahiptir. Dişilerde gebeliğin erken evrelerinde gonadal sırtta

ifadelenen Wnt-4, X kromozomunun kısa kolu üzerinde yer alan DAX1'i uyararak, SF1 (Steroidogenik faktör 1) aktivitesini düzenlemekte, böylece de Sertoli ve Leydig hücrelerinin oluşmasını engellemektedir.<sup>32,34,35</sup>

Genital sistem, erken gelişim evresinde her iki cinste de birbirine benzemektedir. Bu nedenle genital sistem gelişiminin başlangıç dönemi "cinsel gelişimin farklanmamış evresi" olarak isimlendirilir.<sup>30,36,37</sup>

Gonadlar, üç kaynaktan köken almaktadır:

- Posterior abdominal duvarı döşeyen mezotel (mezodermal epitelyum)
- Altında bulunan mezenşim (embriyonik bağ dokusu)
- Primordial germ hücreleri (ilkel cinsiyet hücresi =PGH).<sup>38</sup>

Gonadal gelişme, mezonefrozun medial bölgesi üzerindeki çöломik epitelyumun çoğalarak kalınlaşması ile başlar. Bu ilk taslak bir çizgi şeklinde olduğundan 'Stria genitalis' ismini alır. Aynı zamanda bu epitelyumun alt kısmındaki mezenşim hücreleri de yoğunlaşarak 'Mezenşimal blastemi' oluştururlar. Böylece mezonefroz ve dorsal mezenter arasında, orta çizginin her bir kenarında, genital ya da gonadal kabartılar olarak adlandırılan, uzunlamasına bir çift çıkıntı meydana gelir. Gelişimin 6. haftasına kadar bu genital/gonadal kabartılar içerisinde germ hücreleri (cinsiyet hücreleri) yoktur.<sup>39,40</sup>

İlkel cinsiyet hücreleri 25-30 mikron çapında oldukça büyük, yuvarlak şekilli ilkel üreme hücreleridir ve indirekt olarak epiblasttan ve

ekstragonadal olarak endodermden kaynaklanır. Bu hücreler, gelişimin 2. haftasında epiblastın ya da primer ektodermin içinde oluşurlar ve daha sonra vitellüs kesesinin içine göç ederler. İlkel cinsiyet hücreleri burada farklılaşarak, gelişimin 4. haftasının başında vitellüs kesesi duvarının allantoise yakın kısmında bulunan endoderm hücreleri arasında görülür. Embriyonun sefalokaudal (baş-kuyruk yönünde) katlanması sırasında, vitellüs kesesinin dorsal kısmı embriyo içerisine katılır. Katlanma olayları sırasında, ilkel cinsiyet hücreleri son bağırsağın dorsal mezenteriy boyunca göç ederek gelişimin 5. haftasının başında primitif gonadlara ulaşır ve 6. haftada da genital/gonadal kabartıları işgal ederler. İlkel cinsiyet hücrelerinin izlediği bu yola germ hattı (çizgisi) ismi verilir. Bu hücrelerin genital/gonadal kabartılara ulaşamamaları durumunda gonadlar gelişemez. İlkel cinsiyet hücrelerinin, gonadların ovaryuma ya da testislere farklılaşmasında uyarıcı etkisi vardır.<sup>41,42</sup>

İlkel cinsiyet hücrelerinin primitif gonadlara ulaşmasının hemen öncesinde ve ulaştığı sırada, genital/gonadal kabartıların dış yüzünü döşeyen mezoteliyal epitelyum hücreleri çoğalır ve altta uzanan mezeneşim içerisine doğru ilerleyerek parmak şeklindeki epitelyal kordonları (birincil cinsiyet kordonları) oluştururlar. Gelişimin 6. haftasında genital/gonadal kabartılara ulaşan hücreler, altındaki mezeneşim içerisine girerler ve birincil cinsiyet kordonlarına dahil olurlar. Hem dişi hem de erkek embriyolarda birincil cinsiyet kordonları yüzey epiteline bağlı bulunmaktadır ve bu evrede dişi ya da erkek gonadlarının birbirinden ayrılabilmesi mümkün olmamaktadır. Bu evredeki gonad 'farklanmamış gonad' olarak isimlendirilmektedir.<sup>30,43</sup>

Farklanmamış gonad yapısında dışta korteks, iç kısımda ise medulla katmanları bulunur. Eğer embriyo XX seks kromozom yapısına

sahip ise farklanmamış gonadın korteksi ovaryuma farklanır, medullası geriler. Embriyo XY seks kromozom yapısını içeriyorsa medulla testise farklılaşır, korteks bir takım kalıntıları dışında geriler ve dejenere olur. Memeli embriyolarında ovarian farklılaşma testiküler farklılaşmadan sonradır.<sup>30,44</sup>

Gelişimin 5. ve 6. haftalarında genital sistem farklanmamış dönemde iken dişi ve erkek embriyoların ikisinde de Mezonefrik kanal (Wolffian kanalı) ve Paramezonefrik kanal (Müllerian kanalı) olmak üzere iki çift genital kanal vardır. Mezonefrik kanallar erkek genital sisteminin gelişmesinde önemli bir yer tutarken, Paramezonefrik kanallar ise dişi genital sisteminin gelişmesinde rol oynarlar.<sup>30,31, 45</sup>

Mezonefrik kanallar, her iki cinste de mezonefrik böbreklerde oluşan idrarın kloakaya taşınmasını sağlarlar. Dişi fötuslarda, mezonefrik kanal, işlevsel olmayan birkaç kalıntı dışında, tümüyle dejenere olur.<sup>30,31</sup>

Embriyon 26-32 günlük iken mezonefrik kanallar yukarıdan aşağıya doğru inerek ilkel kloakaya açılır. Paramezonefrik kanallar, gonadların ve mezonefrik kanalların lateralinde gelişirler ve ürogenital kabarıklığın anterolateral (ön-yan) yüzeyindeki kölom epitelinin mezodermal katmana doğru uzunlamasına bir invaginasyon (çöküntü) oluşturması şeklinde ortaya çıkarlar. İnvaginasyonların kenarları birbirleriyle kaynaşır ve paramezonefrik kanallar oluşur. Paramezonefrik kanalın gelişmesi, büyük olasılıkla mezonefrik kanalın çevresindeki dokuya yaptığı bir indüksiyon sonucu olaylanır. Çünkü deneysel olarak mezonefrik kanal çıkartıldığında paramezonefrik kanalın gelişimini devam ettiremediği görülmüştür. Paramezonefrik kanalların huni şekilli kranial

uçları (abdominal ostium), periton boşluğuna açılır. Bu kanallar, embriyonun gelecekteki pelvik bölgesine ulaşıncaya değin, mezonefrik kanalların lateralinde ve onlara koşut olarak, kaudal yöne doğru uzanırlar. Pelvik bölgeye ulaştıklarında, mezonefrik kanalları ventralde çaprazladıktan sonra orta hatta birbirleriyle birleşerek kaynaşırlar ve “Y” biçimli, utero-vaginal primordium’u oluştururlar. Bu tübüler yapı, ürogenital sinüs’ün dorsal duvarı içine uzanır ve burada bir kabartı olan, sinüs (Müllerian) tüberkül’ünü oluşturur.<sup>30,36</sup>

Erkek fötuslarda testis yönünde farklı gonadların yapısında bulunan Leydig hücrelerince sentezlenen testosteronun, dişi fötuslarda bulunmaması nedeniyle, mezonefrik kanallar birkaç işlevsel olmayan kalıntı dışında geriler. Ayrıca yine erkek fötusların gonadlarında yer alan Sertoli hücreleri tarafından salgılanan ‘Müllerian baskılayıcı madde (MIS)’nin dişi fötuslarda yokluğu nedeniyle de paramezonefrik kanallar gelişerek ileri yönde farklılıklar gösterir. Erkek cinsiyet gelişiminin uyarılması için testosteron gerekli ise de, dişi cinsiyet gelişimi ovaryumların ya da hormonların varlığına bağlı değildir. Dişi genital yollarının çoğunluğu, paramezonefrik kanalca oluşturulur.<sup>30, 37, 46</sup>

Başlangıçta her iki paramezonefrik kanalda da üç kısım ayırt edilebilir:

- Mezonefrik kanalın dişi yanında bu kanala koşut uzanan ve karın boşluğuna açılan kranial vertikal parça,
- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal parça,
- Karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal parça.



Ovaryumların kaudale doğru inmesiyle birlikte ilk iki kısımdan tuba uterina'lar gelişir. Bunların kaudal kısımları ise uterus kanalını oluşturmak için birleşir.<sup>30, 32, 47</sup>

Paramezonefrik kanalların kranial vertikal parçalarının açık üst uçları tuba uterina'ların fimbriyelerini meydana getirir. Aynı zamanda kranial vertikal parçadan, tuba uterina'ların infundibulum ve ampulla kısımları da oluşur. Horizontal parça ise isthmus'u biçimlendirir. Başlangıçta vertikal olarak yerleşim gösteren tuba uterina'lar, uterus'un gelişmesi sırasında karın boşluğunun iç kısmına doğru hareket eder ve horizontal hale gelirler.<sup>30, 38</sup>

12 haftalık fötusta tuba uterina'nın lümeni yarık biçimindedir, 15. haftada mukoza lümenine doğru hafif katlantılar gösterir. Epiteyum; kinosilya içermeyen tek katlı prizmatik epiteldir. Tuba uterina'larda belirgin büyüme erki, intrauterin gelişimin 18. ve 22. haftaları boyunca gözlenir. Tüplerin boyu uzar ve ergin şeklini alır. Mukoza ve kas katmanı farklanır. Fimbriyeler gelişirken infundibulum, isthmus ve ampulla bölgeleri belirginleşir. 18. haftada lümen H şeklini alır ve epiteyum; yalancı çok katlı epitele dönüşmüştür. Mukoza katlantılarının sayısı 20-31. haftalar arasında artar ve epiteyumda kinosilyalı hücreler gözlenmeye başlar. 40. haftalarda ise yetişkin tuba uterinası'na yakın bir yapı kazanır.<sup>48,49</sup>

Tuba uterina'nın gelişimsel anomalileri çok yaygın değildir, ancak birkaç tipi tarif edilmiştir. Bunlar; hidatik kistler, aksesuar ostia, tamamen ya da segmental yokluk, tüp duplikasyonu, kas katmanı yokluğu ve tüpün kanalize olamamasıdır.<sup>30</sup>

Paramezonefrik kanalların ikinci kısımlarının medio-kaudal yönde 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 (ligamentum latum uteri)” ismi verilir. Bu ligamentin üst sınırında tuba uterina’lar, arka yüzünde ise ovaryumlar yer alır. Uterus ve sınırlayıcı ligamentler, pelvis’i uterorektal ve uterovezikal boşluk olarak ikiye böler. Kaynaşan paramezonefrik kanallardan uterus’un korpus ve serviks’i gelişir. Bunların çevresi uterus’un kas katmanı miyometrium’u ve periton örtüsü olan perimetrium’u oluşturan bir splanknik mezenşim tabakasıyla sarılmıştır.<sup>30, 43</sup>

Serviks paramezonefrik kökenli olmasına karşın, müköz membranları ürogenital sinüsten köken alır.<sup>30</sup>

İnsanda uterus başlangıçta iki boynuzludur. Gelişim ilerledikçe son şeklini alır. İnsanda uterus’un gelişimi bazen iki boynuzlu evresinde kalabilir. Normalde bu iki boynuz arasında mezenşim çoğalması gerçekleşir ve uterus gelişkinde bildiğimiz armut biçimini alır.<sup>40</sup>

Paramezonefrik kanalların uzunlukları boyunca ya da herhangi bir bölgesinde kaynaşmamaları sonucunda uterus duplikasyonları oluşur. En şiddetli şeklinde iki uterus ve iki serviks vardır (uterus didelphis); en hafif şekli ise, uterus korpus’unun ortasından lümen içine doğru hafif bir çıkıntının olduğu durumdur (uterus arcuatus). Sık görülen uterus anomalilerinden biri, uterus’un ortak bir vajinaya iki boynuz şeklinde açıldığı uterus bicornis’tir. Çift serviks’in bulunduğu uterus

bicornis bicollis ve tek serviks-tek tuba uterina'nın bulunduğu uterus bicornis unicollis olmak üzere iki türü vardır.<sup>30, 31, 32</sup>

Paramezonefrik kanalların yetişkindeki yapılara dönüşmeleri sırasında, kanalların bazı parçaları, kalıntı yapılar olarak kalırlar. Bu kalıntılar, patolojik değişikliklere uğramazlarsa, çok ender gözlenirler.<sup>30</sup>

Mezonefrik kanalın kranial ucu, "appendiks veziküloza" adı verilen bir yapı olarak kalıcı olabilir. "Epoophoron", birkaç kör olarak sonlanan tübül ve kanaldan oluşur ve erkekteki duktuli efferentesler ve duktus epididimis karşılığıdır. Epoophoron, ovaryum ve tuba uterina arasında mesovaryum içerisinde kalır. Uterus'a yakın yerleşimli bazı artık tübüller "paroophoron" olarak kalırlar. Mezonefrik kanalın, duktus deferens ve ejakülatuar kanala karşılık gelen bazı bölümleri; vajina duvarı içerisinde ya da uterus'un yan duvarları boyunca kalın ligament katmanları arasında, Gartner kanalı olarak kalıcı olabilir. Bu mezonefrik kanal kalıntılarından, "Gartner kistleri" oluşabilir.<sup>30, 38</sup>

Paramezonefrik kanalın kranial ucunun bir kısmı, tuba uterina'nın infundibulum bölümünün yapısına katılmaz ve veziküler bir yan oluşum olan "Morgagni hidatiği" olarak kalır.<sup>30</sup>

## 2.2 Uterus'un Anatomisi

Uterus (metra, rahim, dölyatağı), pelvis boşluğunda, vücut orta düzlemine yerleşik, duvarları kalın kas katmanı ile sarılı, içi boş bir organdır. Uterus, rectum'un önünde, vesica urinaria (mesane)'nin arkasında ve vagina'nın üstünde yer alır. Üstten ise ince bağırsak kıvrımları ile komşuluktadır. Uterus'un abdominal bölümü (üst bölümü) tuba uterina, pelvis içindeki bölümü ise vagina ile devam eder.<sup>50, 51, 52, 53</sup>

Uterus; tabanı yukarıda, tepesi aşağıda ters konumlu bir armuda benzer. Önden ve arkadan hafif basıkçadır. Organın uzun eksenini orta planda yerleşim göstermekle birlikte, uterus'un pelvis eksenine uyan ve öne aşağıya bakan bir konkavitesi vardır. Ağırlığı 50-80 gr. arasında olup, doğum yapmış ve yapmamış kadınlarda değişiklikler göstermektedir. Uzunluğu yaklaşık olarak 7–9 cm, genişliği 5 cm, duvar kalınlığı ise 2.5 cm kadardır. Gebelikte uterus büyür, ayrıca şekil ve duruş yönünden de değişiklikler gösterir. Doğumdan sonra hemen hemen eski durumuna döner.<sup>50, 52, 54</sup>

Uterus'un yapı ve işlev bakımından birbirinden farklı corpus uteri, fundus uteri ve cervix uteri olarak isimlendirilen anatomik üç bölümü bulunur. Bazı anatomistler corpus uteri ve cervix uteri arasında isthmus uteri denilen bir ara bölümü de tanımlarlar. Organın dış yüzünden pek ayırt edilemeyen isthmus uteri, iç yüzden açık şekilde fark edilebilir. Bu bölge, iç yüzde canalis cervicalis ve cavitas uteri (uterus boşluğu)'nin birleşim yerine uyar.<sup>50, 53, 54, 55</sup>

### 2.2.1. Corpus uteri (gövde)

Uterus'un geniş 2/3 üst kısmıdır. Tabanı yukarıda, tepesi aşağıda bir üçgene benzer. Önden arkaya basık olan corpus uteri'nin iki yüzü ve üç kenarı vardır. Burasının ön yüzü düz, arka yüzü konvektir.<sup>50, 52</sup>

Facies vesicalis (facies anterior), uterus'un ön yüzü olup vesica urinaria'nın üst yüzü ile komşuluk yapar. Corpus uteri'yi örten periton, mesane'nin üst yüzünden atlayarak excavatio vesicouterina adı verilen çıkmazı yapar.<sup>50, 52</sup>

Uterusun arka üst yüzü olan facies intestinalis (facies posterior) daha konveks ve geniştir. Bu yüz rectum'a bakar. Rectum ile arasında, ince bağırsaklar ve colon sigmoideum bulunur. Bu yüzü örten periton arkaya ve aşağıya uzanarak vagina'nın üst kısmını örttükten sonra rectum'a atlar. Periton'un, uterus'un alt ve vagina'nın üst arka kısmı ile rectum arasında oluşturduğu çıkmaza excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı), bu çıkmazı oluşturan kıvrıma da plicae rectouterina (Douglas plikası) ismi verilir.<sup>50,52</sup>

Margo uteri dexter ve margo uteri sinister, uterus'un yan kenarlarıdır. Uterus'u örten lig. latum uteri bu kenarlarda birleşerek dış yana doğru uzanır. Bu kenarların üst kenarla birleştiği yerde birer boynuzumsu çıkıntı bulunur. Bunlara cornu uteri dexter ve cornu uteri sinister ismi verilir. Buraya tuba uterina'lar tutunur.<sup>50, 52</sup>

Corpus uteri içinde, cavitas uteri denilen yaklaşık 6 cm. uzunluğunda bir boşluk vardır. Uterus duvarının kalın olması nedeniyle

organın büyüklüğüne oranla daha küçük bir boşluktur. Cavitas uteri'nin ön ve arka duvarları sürekli birbirlerine değdikleri için sagittal kesitlerde bir yarık, koronal kesitlerde ise üçgen şeklinde görülür. Üçgenin tepe kısmı cavitas uteri'yi, canalis cervicis uteri'ye bağlar.<sup>50</sup>

### 2.2.2. Fundus uteri

Fundus uteri, uterus'un en geniş kısmıdır. Tuba uterina'ların corpus uteri'ye bağlandığı yerin üstünde kalan künt, kalın ve konveks kısmıdır. Fundus uteri kubbe şeklindedir ve üzeri periton ile örtülüdür. İnce bağırsak kıvrımları ve colon sigmoideum ile komşuluk yapar.

Tüplerin çıktıkları kısımlara da cornu uteri denir.<sup>50, 55, 56, 57</sup>

### 2.2.3. Cervix uteri (Serviks)

Uterus'un daha dar olan 1/3 alt parçasıdır. Isthmus uteri ile vagina arasında kalan kısımdır. Yaklaşık 2.5 cm uzunluğundadır. Uterus'un en sabit bölümüdür. İçinde, yukarıda cavitas uteri, aşağıda vagina ile devamlı bir kanal bulunur. Canalis cervicis uteri denilen bu kanal, isthmus uteri ile ostium uteri arasındadır. Cavitas uteri'yi vaginaya bağlayan kanala, canalis cervicis denir. Canalis cervicis, önden arkaya basık, orta bölümü daha geniş bir boşluktur. Bu kanalın iki ucu, orta bölümüne oranla daha dardır. Bu kanalın ön ve arka duvarında uzunlamasına seyreden birer çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılardan yan tarafa doğru uzanan plikalara, plicae palmatae denir. Bu şekliyle bir hurma ağacı yaprağına benzeyen plikaların tümüne arbor vitae uterinae de

denilmektedir. Öndeki plikalar, arkadaki plikalar arasındaki oluklara girer. Bu nedenle kanalı iyice kapatırlar.<sup>50,51, 57</sup>

Ostium internum, canalis cervicis uteri ile uterus boşluğuna açılırken ostium externum, canalis cervicis uteri aracılığıyla vagina'ya açılır. Dış deliğe ostium uteri adı da verilir.<sup>50,51, 57</sup>

Cervix uteri'nin alt kısmı vagina'nın içerisine doğru uzanmış durumdadır. Cervix uteri'nin vagina içerisine giren bu bölümüne portio vaginalis cervicis, yukarısında kalan bölümüne ise portio supravaginalis cervicis ismi verilir.<sup>50,51, 57</sup>

Portio supravaginalis cervicis, cervix uteri'nin vaginanın üstünde kalan 2/3'lük üst bölümünü oluşturur. Ön ve arka olarak iki yüzü ve iki yan kenarı vardır. Ön yüzü mesanenin arka üst yüzü ile komşuluk yapar. Aralarında fibröz bağ dokusu bulunur. Bu yüz peritonsuzdur. Parametrium adı verilen bağ dokusu yapısının içinde a. uterina üreter'i çaprazlayarak cervix uteri'nin 2 cm ön tarafına kadar uzanır. Arka yüzü musculus rectouterinus denilen kas liflerine tutunur. Kas lifleri arkaya ve dış yana doğru rectum ve sacrum'a uzanarak buralarda sonlanır. Bu kasların üstünü örten peritoneum sağ ve solda iki katlantı yapar. Plicae rectouterina adı verilen bu katlantılar arasında excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) bulunur. Yan kenarlar ise yaklaşık 1.5 cm uzağındaki üreterler ile komşuluk yapar.<sup>51, 57</sup>

Portio vaginalis cervicis, cervix uteri'nin vagina içinde kalan 1/3'lük kısmıdır. Vagina'nın ön duvarı üzerine sarkar. Bu ilişki sonucu vagina ile aralarında fornix vaginae denilen derin bir oluk oluşur ve bu oluk

en derin arka taraftadır (fornix posterior). Portio vaginalis'in tam ortasında ostium uteri bulunur. Vagina'nın arka duvarına doğru bakan bu delik hiç doğum yapmayan kadınlarda ufak ve yuvarlak, doğum yapanlarda ise enine bir yarık şeklindedir.<sup>50, 51, 58</sup>

Uterus'un şekli, büyüklüğü ve konumu farklılık gösterir. Fötal yaşamda uterus, pelvis'in üst açıklığına doğru çıkıntı yapar ve cervix uteri, corpus uteriden daha büyüktür. Erişkinlerde uterus'un konumu, komşu organlar olan mesane ve rectum'un durumuna göre değişir.<sup>48,50</sup>

Kadınların çoğunda uterus'un uzun eksenini ile vagina'nın uzun eksenini arasında, açıklığı öne bakan 90 derecelik bir açı oluşur. Bu konum anteversio uteri olarak isimlendirilir. Ayrıca corpus uteri'nin uzun eksenini de internal os düzeyinde açıklığı öne bakan cervix uteri'nin uzun eksenini ile geniş bir açı oluşturur. 170 derece kadar olan bu açı ile anteflexio uteri durumu tanımlanır. Bu nedenle mesanesi ve rektumu boş olan ve ayakta duran kadınlarda uterus hemen hemen yatay bir konumdadır. Mesane dolu olduğu zaman uterus arkaya doğru itilir.<sup>51, 59</sup>

Bazı kadınlarda, fundus ve corpus uteri, vagina'nın arkasına doğru eğilerek excavatio rectouterina içinde bulunabilir. Bu normal sınırların dışındaki konumda bulunan uterus'a retroversio uteri denir. Corpus uteri de cervix uteri'ye göre arkaya doğru bükülmüş ise retroflexio uteri konumu oluşur.<sup>51, 59</sup>

Pelvis minor içerisinde bulunan uterus, herhangi bir kemik oluşumuna dayanmaz. Bu nedenle konumunu kolayca değiştirebilir. Ön ve alt kısmında yerleşmiş olan mesane üzerine yaslanır. Uterus'un özellikle



cervix uteri bölümünde bulunan bağ ve kas lifleri pelvis duvarlarına, sacrum, rectum, diaphragma urogenitale ve diaphragma pelvis'e tutunmuştur. Uterus bir grup bağlar ile çevresindeki organ ve kemiklere tutunur. Uterus'u taşıyan en önemli yapılar: m. levator ani, lig. transversum cervicis, lig. pubocervicale ve lig. sacrocervicale'dir. Lig. latum uteri ve lig. teres uteri, gevşek bağlar olmaları nedeniyle uterusu taşımada bir fonksiyonları yoktur.<sup>51</sup>

M. levator ani; pelvis çıkımının büyük bölümünü örttüğünden uterus'un konumunu koruyan en önemli yapıdır. M. levator ani kasıldığında, artmış karın içi basınca karşı koyar. M. levator ani'nin ön parçasını oluşturan kas lifleri, bu kası örten fascia aracılığı ile cervix uteri'ye tutunur. Böylece uterus'un aşağıya doğru yer değiştirmesi önlenmiş olur.<sup>50, 53, 54</sup>

Lig. transversum cervicis (Lig. cardinale, Mackenrodt bağı); vagina'nın üst ve cervix uteri'nin alt bölümlerinden bu yapıları önden ve arkadan sararak, vagina ve cervix uteri'nin yan kısımlarında bir araya gelerek pelvis yan duvarlarına doğru uzanırlar. Böylece pelvis döşemesi içinde bir yelpaze gibi uzanan bağ dokusu lifleri pelvis yan duvarlarına tutunur. Lig. transversum cervicis içindeki uterus'a ait damarlar ile birlikte cervix desteklenir. Özellikle retroversio uteri konumunda, lig. transversum cervicis'lerin tutucu etkileri daha belirginleşir. Lig. transversum cervicis'in ön tarafa uzanan lifleri lig. pubovesicale, arka tarafa uzanan lifleri ise lig. sacrocervicale ile devam eder. Lig. transversum cervicis içinde a. vaginalis bulunur.<sup>50, 54</sup>

Lig. pubocervicale; Pubis'in arka yüzünü cervix uteri'ye bağlayan şerit biçimindeki bağlardır. Bu bağ mesane'nin yanından geçerken mesane'ye de tutunur. Bu liflere lig. pubovesicale denir.<sup>50, 54</sup>

Lig. sacrocervicale: Lig. transversum cervicis'in arka kısmından oluşur. Lig sacrocervicale'nin içinde m. rectouterinus denilen düz kas lifleri bulunur. Bu bağın excavatio rectouterina'ların yanlarındaki sınırları plicae rectouterina'ları oluşturur.<sup>50, 54</sup>

Lig. latum uteri (geniş bağ); Uterus'un üst ve alt yüzlerini örten peritoneum, uterus'un yan kenarlarında birleşir. Uterus'un yan kenarlarında birleşen lig. latum uteri, pelvis'in yan duvarına uzanarak buradaki periton ile devam eder. Uterus'un en geniş bağı olan lig. latum uteri; ovarium, tuba uterina, uterus ile mesane ve rectum arasında enine olarak bulunur. Lig latum uteri'nin cervix uteri'de tabandan başlayıp ışınal şekilde dağılırarak pelvis duvarına tutunan liflere lig. cardinale uteri (mackenrodt bağları) adı verilir. Parametrium'u oluşturan liflerin ön, yan ve arkaya uzanması sonucu uterus'u taşıyan önemli bağlardan lig. transversum cervicis, lig. pubocervicale ve lig. sacrocervicale şekillenir. Bu oluşumlar uterus'un tutucu bağlarındandır. Lig. latum uteri'nin, uterus'un yan taraflarına tutunan kısmı uterus'u her iki taraftan destekleyip korur.<sup>50, 54</sup>

Lig. teres uteri (yuvarlak bağ); Tuba uteria'nın ön-alt kısmında, lig. latum uteri'nin iki yaprağı arasında bulunur. Uterus'un dış köşesinden öne ve dışa doğru uzanır. Lig. teres uteri aa. vesicales, a., v. obturatoria, n. obturatorius, a. umbilicalis ile a., v. iliaca externa'yı çaprazlar. Lig. teres

uteri, anulus inguinalis profundus'tan girer; canalis inguinalis'ten geçtikten sonra labium majus'taki bağ dokusuna karışarak sonlanır. Bu ligamentin uterus'a yakın olan kısmı çok sayıda düz kas lifi içerir. Terminal kısmı ise bağ dokusu yapısındadır.<sup>50, 54</sup>

Lig. sacrouterina (Lig. uterosacralis, lig rectouterinum); Cervix uteri'yi arkaya yani sacrum'a sabitler. Cervix uteri'nin arka yüzü ve yan kenarlarından başlayarak arkada önce rectum'un ön ve yan yüzlerini sararak, sacrum'un ön yüzünde peritoneum perietale ile birleşir.<sup>50</sup>

Lig. ovarii proprium; Uterus'un yan köşelerinin alt ve arkasından başlayıp, dış yan ve arkaya uzanarak ovarium'un alt ucunda sonlanır. Lig. ovarii proprium'un uzunluğu yaklaşık 2.5-3 cm. kalınlığı ise, 2-4 mm. kadardır. Uterus'un asıcı bağlarından olan lig. ovarii proprium, lig. latum uteri'nin arka katlantısını yapar.<sup>50, 54</sup>

Uterus'a, a. iliaca communis'ten ayrılan a. iliaca interna'nın dalı olan a. uterina gelir ve organı besler. A. uterina üstte a. ovarica (pars abdominalis aorta'nın dalı ), altta a. vaginalis ile anastomoz yapar. Her iki a. uterina orta çizgi düzeyinde çaprazlaşan küçük dallar ile anastomoz oluşturur. A. uterina'nın dalları lig. latum uteri içinde kıvrımlar yaparak yükselir ve uterus içinde yeniden dallara ayrılır. A. uterina'nın uterus duvarına giren dalları aa. arcuatae anteriores ve aa. arcuatae posteriores olarak gruplara ayrılır. Bu dallar dairesel olarak miyometrium'a ilerler ve karşı taraftan gelen dallar ile anastomoz yapar.<sup>50, 54, 55</sup>

Diğer damarlardan ayrıcalı olarak a. uterina gebelikte hipertrofiye uğrar. Gebelik sırasında uterus genişledikçe kıvrıntılı olan damarlar düzleşir.<sup>57</sup>

Uterus'un venleri kalındır. Arterler ile birlikte seyrederek lig. latum uteri içine girerler ve aynı isimleri alırlar. Cervix uteri'nin yan tarafında plexus venosus uterinus denilen ven ağını oluştururlar. Ağdan çıkan venler (vv. uterinae) ise v. iliaca interna'ya açılır. Gebelik sırasında v. ovarica'larda belirgin genişlemeler görülür.<sup>54, 57</sup>

Fundus bölgesinden gelen çoğu lenf damarları nodi lumbales'e, bazıları ise nodi ilaci externi'ye ya da lig. teres uteri'yi izleyerek nodi inguinales superficiales'e açılır. Corpus uteri'den gelen lenf damarları lig. latum uteri içerisinde nodi iliaci externi'ye açılır. Cervix uteri'den gelen lenf damarları nodi iliaci interni ve nodi sacrales'e dökülür.<sup>58, 59</sup>

Uterusun lenf damarları üç ayrı yol takip ederler:

- 1-Fundus uteri'den gelen lenf damarlarının çoğu ovarium'un lenf damarları ile birlikte nodi aortici'ye açılırlar.
- 2-Corpus uteri'nin lenf damarları, lig. teres uteri'yi takip ederek nodi inguinales superficiales'e bağlanırlar.
- 3-Cervix uteri'nin lenf damarları ise nodi iliaca interni ve nodi sacrales'e açılırlar.<sup>57, 58</sup>

Uterus'a sinirler plexus hypogastricus inferior (plexus pelvicus)'dan ve büyük miktarda da, plexus uterovaginalis'in ön ve orta bölümlerinden gelir . Plexus hypogastricus inferior'dan çıkan nn. uterini lig. latum uteri'nin tabanında plexus uterovaginalis ismini alır. Plexus uterovaginalis'teki liflerin çoğu vasomotor etki gösterir. Uterus'a gelen preganglionik simpatik lifler medulla spinalis'in T 11-12 ve L 1 segmentlerinden, parasimpatik lifler ise plexus pelvicus aracılığıyla S 2-4 spinal segmentlerinden gelir.<sup>57, 58, 60</sup>

## 2.3 Uterus'un Histolojisi

Uterus histolojik olarak dıştan içe doğru;

1. Perimetrium ( tunica serosa),
2. Miyometrium (tunica muscularis),
3. Endometrium (tunica mucosa) olarak üç katmandan oluşur.<sup>61, 62, 63</sup>

**2.3.1. Perimetrium (tunica serosa);** uterusun en dışındaki katmandır. Tek katlı yassı epitel olan mezotelyum ile altındaki ince gevşek bağ dokusundan oluşur. Periton'un visseral yaprağıdır. Bu dış kat peritonsuz bölgede 'tunica adventitia' olarak tanımlanır. Perimetrium arka yüzün tümünü ön yüzün ise sadece bir kısmını örter.<sup>64</sup>

**2.3.2 Miyometrium (tunica muscularis);** uterus'un en kalın katmandır. Bağ dokusu ile ayrılmış düz kas demetleri şeklinde düzenlenmiştir. Sınırları birbirinden kolay ayırt edilemeyen üç düz kas katından oluşur ve endometrium'la birlikte döngüsel değişim gösterir. İç kas katı, mukozanın

altında yer alan çok ince uzunlamasına (longitudinal) yerleşim gösteren düz kas demetlerinden oluşur. Miyometrium'un orta kas katmanı enlemesine (sirküler) uzanan düz kas demetlerinden oluşur. Bu demetlerin arasında yer alan bağ doku ise; büyük arterler, venöz pleksuslar ve lenf damarları içerir. Dış kas katı ise perimetrium'un altında uzunlamasına organize olmuş düz kas demetlerinden oluşur.<sup>64, 65, 66</sup>

Miyometrium'un işlevsel birimi, düz kas hücreleridir. Bu hücreler, 300-600 mikron uzunluğunda ve 5-10 mikron genişliğinde olup, genellikle iğ şeklinde hücrelerdir. Gebeliğin ileri dönemlerinde en geniş hacimlerine ulaşırlar.<sup>67</sup>

Her kas hücresi 8 nm kalınlığında bir plazma zarı ile çevrilidir. Bu zar içerisinde pek çok partikül gözlenir. Bu partiküllerin iyon kanalları ile bir çok endojen ve eksojen maddeler için reseptör proteinleri olduğu düşünülmektedir. Düz kas hücresinin sitoplazması miyoflament, endoplazmik retikulum, golgi kompleksi, mitokondriyon ve diğer organellere sahiptir. Miyoflamentler, aktin ve miyozin'den oluşmuştur. Ca<sup>++</sup> ve ATP etkisi ile kasılarak hücrenin boyunu kısaltırlar.<sup>65,66, 67</sup>

Miyometrium, fundus ve korpus'un orta bölümlerinde daha kalın, tuba uterina'nın (pars intramuralis tubae uterinae) açıldığı yerde ise daha incedir. Serviks ve isthmus'ta ise enlemesine uzanan düz kas katı çok iyi gelişmiştir.<sup>66, 67</sup>

Miyometrium kas demetleri, kan damarları içeren gevşek bağ dokusuyla sarıdır. Bu bağ dokusu kollagen ve elastik liflerden zengindir. Fibroblast, histiyosit, makrofaj ve mast hücreleri kapsar.<sup>66, 67</sup>

Gebelikte, miyometrium büyüme evresine girer. Kasların hipertrofi (hücre büyüklüğünün artması) ve hiperplazi (hücrelerin sayısında artış) göstermesi sonucu büyüme gözlenir. Bu evrede düz kas hücreleri protein salgılayan ve aktif kollagen sentezleyen hücrelerin ince yapı özelliklerini gösterirler. Sonuçta uterus kollagen içeriği önemli ölçüde artar. Gebelik sonrasında ise, bazı düz kas hücrelerinde harabiyet, diğerlerinin boyutlarında azalma ve kollagenin enzimatik yıkımıyla uterus'un boyutları gebelik öncesine yakın boyutlara iner.<sup>65, 66</sup>

Uterus'un kasılmaları (kontraksiyonları), uterus kavitesini sıkıştırarak daraltan kas hücreleri, kas lifleri ve kas demetlerinin ortaklaşa çalışması sonucu olur.<sup>67</sup>

Hormonlar uterus kaslarının çalışmasını etkilemektedirler. Gebelik sırasında Östrojen hormonunun fazla salınmasıyla kas hücrelerinde büyüme görülürken, menstruasyon başlaması ve Östrojen hormonunun azalmasıyla kas hücrelerinde bir küçülme izlenir. Ayrıca gebelik sırasında miyometriyal kasılmaların baskılanması, ovaryum ve plasentadan salgılanan Relaksin hormonunun denetimi altındadır. Doğum sırasındaki miyometriyal kasılmalar ise nörohipofizden salgılanan Oksitosin hormonu denetiminde olur.<sup>65, 66</sup>

**2.3.3 Endometrium (tunica mucosa)**, fötusun yerleşip geliştiği uterus'un en iç katmanıdır. Epitel ve basit tübüler bezler içeren lamina propria katlarından oluşur. Lamina propria, fibroblastlardan zengindir ve yoğun, düzensiz kollagen lifler içeren bol hücreli gevşek bağ dokusudur (Texus connectivus cellulosus). Bağ dokusu çoğunlukla tip III kollagen liflerden oluşmuştur. Kollagen ve retiküler lif ağının aralıklarında, çok sayıda iğ biçimli bağ dokusu hücreleri vardır. Gebelikte daha da irileşen bu hücrelere desidual hücreler denir. Desidual hücreler bir ya da iki çekirdek içerir. Sitoplazmalarında glikojen, lipid tanecikleri ve vakuoller bulunur. Bağ dokusunda ayrıca lenfositler, granüler lökositler, makrofajlar ve çok sayıda retiküler lifler izlenir. Elastik liflere, ancak arteriollerin çevresinde rastlanır.<sup>64, 65, 68</sup>

Epitel, tek katlı prizmatiktir ve iki tip hücre izlenir. Bunlar silyalı hücreler ve mikrovilluslu salgı yapan hücrelerdir. Silyaların hareketi serviks'e doğrudur. Yüzey epitel hücreleri miyometrium'a kadar lamina propria içine doğru basit tüp benzeri çöküntüler yaparak uterus bezlerini (gl. uterina) oluşturur. Bezler bazen dallı tubuler yapı gösterirler. Ovarial döngüye koşut olarak, bezler şekillerini ve büyüklüklerini değiştirir, birbirine çok yakın ya da biraz aralıklı dururlar. Uterus bezlerinin epiteli yüzey epiteline benzese de, bezlerde silyalı hücreler çok azdır. Epitel, ince bir bazal membran üzerine oturur. Elektron mikroskopta, bezleri döşeyen epitelyum hücrelerinin apikal yüzünde, kısa ancak oldukça düzenli sıralanmış mikrovilluslar gözlenir. Apikal sitoplazma'da, çeşitli büyüklük ve yoğunlukta salgı granülleri vardır. Endoplazmik retikulum, özellikle çekirdek altında, hücrenin bazal kısmında iyi gelişmiştir. Tüm sitoplazma'da bol miktarda ribozom bulunur. Uterus bezleri uzundur. Son kısımları miyometrium'a değin uzanır. Bazen miyometrium içine girdikleri gözlense de çoğu kez endometrium'un bazal kısmında sonlanırlar.<sup>64, 65, 66</sup>



Endometrium işlevsel olarak iki katmandan oluşur. Miyometrium'a komşu olan, endometrium'un 1/3 bazal kısmını oluşturan ve uterus bezlerinin son kısımlarını içeren bölgeye endometrium bazalis (stratum basale endometriale) denir. Burada lamina propria sıkı fibröz bağ dokusundan yapılmıştır. Bu katman menstruasyon sırasında yapısal değişime uğramaz, fonksiyonel katmanın yenilenmesi için kaynak oluşturur.<sup>64, 65, 66</sup>

Endometrium'un 2/3 yüzeysel bölgesinde ise bezlerin boyun ve gövde bölümleri bulunur. Menstruasyon esas olarak burada olaylanır. Bu katmana endometrium fonksiyonalis (stratum functionale endometriale) denir. Gebelik ve döngünün sekresyon evresinde iki katmandan oluşur. Bezlerin daralıp kapanmış boyun bölgelerini içeren 2/3 yüzeysel bölümü yoğun yapıdadır ve kompakt tabaka (stratum compactum endometriale) ismini alır. Alt bölüm ise genişlemiş, salgıyla dolu bezler nedeniyle süngerimsi yapıdadır ve spongiöz tabaka (stratum spongiosum endometriale) olarak bilinir.<sup>64, 65</sup>

Fonksiyonel tabaka her menstrual döngü sırasında dejenere ve proliferatif olan katmandır. Fonksiyonel tabaka bezlerinde epitel kökenli dört tip hücre bulunur. Bunlar; proliferatif hücreler, salgı oluşturan hücreler, silyalı hücreler ve bazal hücrelerdir. Proliferatif ve bazal hücrelerin çekirdek kromatinleri yoğundur ve belirsiz bir çekirdekçik içerirler. Sitoplazmaları bazofiliktir. Proliferasyon evresinde hücre sayısı artar ve çekirdeklerin çokluğu nedeniyle bez epitelinde yalancı çok katlı epitel görünümü oluşur. Salgı hücre sitoplazmaları müsinöz olmayan salgı içerir. Salgı önce çekirdek altı sitoplazmada birikir. Bu hücreler vakuollü, vakuolsüz ve tuba uterina hücrelerine benzer hücreler olarak üç farklı

yapıdadır. Vakuolsüz hücrelerin çekirdekleri yuvarlaktır. Kromatin kapsamları homojen dağılmıştır. Çekirdekçikleri belirgin, sitoplazmaları eozinofildir. Vakuollü hücrelerin çekirdekleri ise proliferatif hücrelerinkine benzer. Silyalı hücreler proliferatif evrede daha belirgindir. Genç silyalı hücreler bazal laminaya yakın piramit şekillidir. Sitoplazmaları şeffaf açık renktedir. Salgılama evresinde ince yapı düzeyinde dev mitokondriyonlar ve çekirdeklerinde kanal sistemi tanımlanmıştır.<sup>65, 66</sup>

Endometrium, yeni doğanda genellikle proliferasyon evresindeki yapıdadır. Doğumdan sonra iki hafta içinde bu yapıda gerileme gözlemlenir. Kanama (menarş) öncesinde endometrium incedir ve aktif olmayan bezler kapsar. Puberteden önce endometrium tek katlı alçak boylu kübik epitelle döşelidir. Bu epitel zayıf bir stroma ile desteklenir. Epitel stromaya doğru çöken az sayıda tubüler bez içerir. Kanama ve menopoz arasında, endometrium tek katlı prizmatik epitel ve altındaki lamina propria'dan oluşur.<sup>65, 66</sup>

Endometrium'un her bölgesi hormonlara karşı aynı duyarlılığı göstermez. Tuba uterina'ların başladığı bölgeler ve endometrium fonksiyonals'in serviks'e yakın olan bölgesi, çoğalma (proliferasyon) ve salgılama (sekresyon) erkini az gösterirler. Menopozda endometrium, puberte öncesi yapısına döner. Bezler genişleme gösterip stroma sıkılaştır. Kanama sonrasında ise endometrium bazalis'in bezleri ve bağ dokusu yapıları Östrojen'in etkisiyle çoğalıp fonksiyonals katmanını yeniler. Endometrium bazalis'te dökülme görülmez.<sup>61, 65</sup>

Endometrium'un lamina propria'sı düzensiz sıkı bağ dokusudur. Retiküler liflerden ve bağ doku hücrelerinden zengindir. Hücrelerarası madde çoktur. Proliferasyon ve sekresyon evresinde glikozaminoglikanlar fazladır.<sup>61, 65, 66</sup>

Endometrium'daki stromal hücrelerin yapısı döngüyle değişiklik gösterir. Proliferatif evrenin başlangıcında ince, belirsiz sitoplazmaları, iç biçimli çekirdekleri vardır. Daha ileri evrelerde stroma hücreleri uzar ve sitoplazmaların kapsamları artar. Proliferasyon evresinin sonlarında sekresyon evresinin başında granüllü endoplazmik retikulum tubulusları artar. Sekresyon evresinin sonunda ise damarların çevresinde stroma hücreleri yuvarlak, bol sitoplazmalıdır ve çekirdekleri belirgin hale gelir. Sekresyon evresinin geç dönemlerinde stromada granüositler ve nötrofiller bulunur. Bunlar menstrual evre öncesinde ve menstrual evre sırasında da gözlemlenirler. Stromada bulunan diğer bir tip hücre de stroma köpük hücreleridir. Bunlar lipid içeren bol vakuollü sitoplazmaları olan ve Östrojen ile uyarılan hücrelerdir. Stromadaki lenfositler de folliküller oluşturabilirler. Bunlar genellikle bazal katmanda izlenirler.<sup>61, 65</sup>

Endometrium, puberte'den menopoza değin ovarial döngüye koşut olarak, ovaryumdan salgılanan hormonların da etkisiyle birlikte periyodik değişmeler gösterir. Oosit'in döllenmiş olması durumunda implantasyona en uygun yapının oluşmasını sağlar. Gebeliğin olmaması durumunda ise endometrium buna bağlı olarak ortalama 28 günde bir değişir. Aynı evrelerin yinelendiği bu olaya menstrual ya da uterinal döngü denir. Menstrual döngü 12–14 yaşlarında başlar, 45–55 yaşlara değin sürer. Döngü sırasındaki yapısal değişiklikler geçicidir.<sup>64, 65</sup>

Menstrual döngü, birbirini izleyen üç evreden oluşur:

1. Proliferatif (folliküler) evre
2. Sekresyon (luteal, progestasyonel) evre
3. Menstrual evre.<sup>63, 69</sup>

Proliferatif evre: ovaryum folliküllerinin gelişmesiyle eş zamanlı olarak olaylanır. İki menstruasyon arasındaki yaklaşık 28 günlük döngünün ilk yarısında görülür. Son menstruasyonun 4. günü ile 14. günü yani ovulasyon arasındaki yapısal değişimleri içerir. Proliferatif evrede endometrium'un tüm kan damarları özellikle kapillerleri genişler, bol kanla dolar (hipertemi) ve spiral arterler yeniden oluşur. Yenilenen spiral arterler fazla kıvrımlı değildirler ve fonksiyonals katmanının yüzeye doğru 2/3'üne erişirler. Bununla birlikte, lamina propria'nın bağ dokusu hücreleri ve uterus bezlerini döşeyen epitel hücreleri, aktif mitozla çoğalmaya başlarlar. Böylece bezler uzar ve östrojen hormonunun etkisiyle lamina propria'nın 2/3 derin kısımlarında kıvrıntılar yaparlar. Bez lümenleri biraz genişler ve lümeni çeviren epitel hücrelerinde glikojen birikmeye başlar. Glikojen birikimi, hücrelerin bazal sitoplazmalarında belirgindir. Bu alışılmış histolojik kesitlerde hücrelerin bazal kısımlarında boşluklar şeklinde belirgindir. Hücreler iri, yoğun kromatinli çekirdek kapsar. Bu evrede fonksiyonel kat 2–3 milimetreye kadar kalınlaşır. Yaklaşık 14. gün olan ovulasyonda endometrium tümüyle yenilenmiştir. Proliferatif evre ovulasyondan sonra bir iki gün daha sürebilir. Kapillerdeki hipertermi gittikçe şiddetlendiği için bu evrenin sonuna doğru kalınlaşmış olan lamina propria'nın bağ dokusu içine kan hücreleri geçer. Bazen bir miktar kan, uterus lümenine ve vagina'ya ulaşabilir (intermenstrual kanama).<sup>61, 65, 70</sup>

Sekresyon (luteal, progestasyonel) evresi; ovulasyondan hemen sonra başlar ve 28. güne değin sürer. Korpus luteum'dan salgılanan Progesteron hormonunun etkisinde olaylanır. Bu evrede endometrium kalınlaşmayı sürdürür, bu kalınlaşma epitel hücrelerinin depoladıkları glikojen nedeniyle oluşan hipertrofidan, damarlanmanın artmasından ve ödemden kaynaklanır.

İlk 24–36 saat sekresyon evresinin yapısal olarak durgun dönemidir. Bez hücrelerinin çoğunluğunda vakuoller çekirdek altı sitoplazmadadır. İleri günlerde vakuoller çekirdek üstü bölgeye geçer. Erken sekresyon evresi, folliküler evrenin bitiminden 21. güne değin sürer. Östrojen reseptörleri azalır. Progesteron reseptörleri özellikle stromada bol miktarda bulunurlar.

Ovulasyon sonrası 5–9. günler arası orta sekresyon evresidir. Progesteron, Östrojen'in etkisiyle gelişmiş olan bezler üzerinde etki göstererek bezleri daha da uyarır. Stroma içinde kıvrımlanmış, dallanmış ve genişlemiş lumenleri salgıyla dolu bezlerle özelleşmiştir. Salgı ürünleri bez epitel hücrelerinin bazalinde birikmeye başlar ve apikale doğru birikimi sürdürür ve lümene atılırlar. Salgı apokrin salgılama şeklindedir ve glikoproteinden zengindir. İmplantasyon olaylanmadan önce bu salgı, embriyonik beslenme için büyük bir kaynak oluşturur. Bu evrede endometrium, salgının toplanması ve stromadaki ödemin bir sonucu olarak en yüksek kalınlığa (5mm) ulaşır. Mitoz bölünmeye sekresyon evresi sırasında ender olarak rastlanır. 22. günde spiral arterler tüm fonksiyonalis katmanını kaplar. Bezlerin salgı erkleri düzensiz hale gelir.

Ovulasyondan sonra 10–14. günler geç sekresyon evresidir. Spiral arterler belirginleşir. Ovulasyondan sonra döllenme gerçekleşmişse, depolama ve aktif salgılama gibi olaylar sürer. Endometrium, desidua halini alır. Progesteron, embriyonun implantasyonundan sonra, miyometrium'un düz kas hücrelerinin kasılmasını baskılar. Döllenme olmazsa sekresyon evresinin sonunda korpus luteum'un işlevi azalır. Progesteron ve Östrojen salgısı da azalır ve nekroz başlar.<sup>65, 70</sup>

Menstrual evre: 1–4. günler menstrual evredir. Ovaryumdan atılan oosit'in döllenmesi ve implantasyonu gerçekleşmediğinde, korpus luteum'un işlevi yaklaşık 14 gün sonra kendiliğinden durur. Bu durumda kandaki progesteron ve östrojen düzeyleri hızla düşer. Bu hormonların etkisiyle gelişmiş olan endometrium'da gerileme (involusyon) başlar. Bu evrede endometrium 0,5–3 mm kalınlığındadır. Bezler kısadır. Yüzey epiteli gözlenmez. Hücrelerarası sıvının çekilmesi nedeniyle fonksiyonals katmanı incelmıştır. Kanamanın başlamasından iki gün önce fonksiyonals katmanındaki spiral arterlerin duvarları aralıklı olarak kasılmaya başlar. Endometrium kanlanması azalır. 2 gün sonra kalıcı olarak kasılırlar ve fonksiyonals katmanının oksijen kapsamı azalır. Bu durum, bezlerin işlevlerini yitirmesine, lökositlerin artmasına, iskemi ve nekroza yol açar. Hemen ardından spiral arterler yeniden genişlemelerine karşın yapıları bozulduğundan parçalanırlar. Endometrium içinde kanama olur. Bu kanama arterlerin açılış sıklığına göre şiddetli ya da yavaştır. Kan, bez lümenine birikir. Nekrotik endometrium fonksiyonals parçalanır. Kanla birlikte endometrium'un fonksiyonals katmanının parçaları atılır. Menstruasyonla atılan kan miktarı ve kanama süresi kişisel farklılıklar gösterir. Yaklaşık 30-50 ml kan kaybı olur. Kanama ortalama üç gün sürer.<sup>63, 65, 70</sup>

Menstruasyon evresi öncesi ve süresinde bazalis katmanı kendi düz arterlerinden beslenmeyi sürdürür. Buradaki bezlerin bazal hücreleri çoğalır ve yeni oluşan hücreler yüzeye doğru göç ederler. Bu katmanın endotel ve stroma hücreleri de çoğalır. Stromadaki hücrelerden kollagen lifler ve ara madde salgılanır. Bu döneme rejenerasyon ya da yenilenme evresi de denir. Bundan sonra yeni döngünün proliferatif evresi başlar.<sup>65, 70, 71</sup>

Endometrium özel bir kan damar sistemi içerir. Miyometrium'un orta bölümlerinde dairesel olarak yerleşmiş arkuat arterlerden iki dal endometrium'a doğru dik açılarla ışınsal ilerler. Bu ışınsal (radial) arterler endometrium bazalis'teki kısa düz arterleri oluştururlar. Üst kısımlara doğru ilerleyen bu arterler spiral arterleri yaparlar. Spiral arterler, fonksiyonals katmanının daha üst kısımlarında incelerek arteriol ve kapillere dönüşürler. Kapiller ağı yüzey epitelinin hemen altındadır. Spiral arterler zengin bir kapiller ağı oluşturarak fonksiyonals katmanının bezlerini ve bağ dokusunu beslerler. Bu arterler hormonlara duyarlıdır. Düz arterler sadece bazalis katmanını besler ve hormonlara duyarsızdır. Kapiller yatak, laküna denilen ince duvarlı genişlemiş bölgeler içerir. Lakünalar, endometrium'un venöz sisteminde de bulunabilir.<sup>71, 72, 73</sup>

Endometrium'un tümünde ince duvarlı venlerden ve sinuzoidlerden oluşan bir ağ bulunur. Uterus'un venöz sistemi arterlerine eşlik eder. Uterus'ta, korpus ve serviks'te lenf damarları vardır. Endometrium'un lenf damarları fonksiyonals katmanın bezleriyle yakın komşuluktadır. Mukoza ve kas katmanlarında, korpus ve serviks lenf damarları arasında anastomozlar bulunur. Miyometrium'da lenf

damarlarının sayısı serozal yüzeye gidildikçe artar. Seroza'nın altında özellikle uterus'un arka ve daha az oranda ön duvarında lenfatik bir pleksus yaparlar.<sup>73, 74</sup>

## 2.4 Uterus'un Fizyolojisi

Dişi hormonal sistemi üç hormon grubunun etkisindedir.

Bunlar;

a) Hipotalamustan sentezlenen hipotalamik serbestleyicisi hormon ya da gonadotropik serbestleştirici hormon (GnRH).

b) Hipofiz ön lobunda salgılanan follikülleri uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH). Bu hormonlar gonadotropik serbestleştirici hormona yanıt olarak salgılanırlar.

c) Ovaryumdan salgılanan östrojen ve progesteron'dur.

Bunlar hipofiz ön lobundan salınan FSH ve LH'ye yanıt olarak salgılanırlar ve salgılanma miktarları ile salınım hızları genital döngünün farklı evreleri süresince değişiklik göstermektedir.<sup>75</sup>

Puberteden menopoza değin süren menstrual döngüde, ovaryum hormonlarının etkisiyle, endometrium'da büyük değişimler olaylanır.<sup>51</sup>

Hipotalamustan GnRH salgılanması ortalama 2 saatte bir gerçekleşir ve birkaç dakika sürer. GnRH' nin pulsatil salınımı LH' nin salınımına neden olurken, FSH salgısı süreklidir. GnRH yükselmesi döngüyü başlatır. GnRH hipofiz ön lobundan LH ve FSH salınımını artırır.<sup>75, 76, 77</sup>



LH, androjenleri oluşturan teka hücrelerini uyarır. Androjenler FSH'nin etkisi ile granüloza hücrelerinde östrojene dönüştürülür. Östrojenler folliküler sıvıya girer. Östrojen düzeyi yükselince ilk olarak GnRH, daha sonra da FSH ve LH salınımı baskılanır. Döngünün yaklaşık 12-13. günü çok yükselen östrojen düzeyi pozitif geri bildirim etki yaratarak LH salınımını artırır. Ovulasyondan yaklaşık 18 saat önce ani LH ve FSH artışı önce ovulasyona, daha sonrada korpus luteum'un oluşumuna yol açar. LH' nin ovulasyon öncesi ani artışı olmazsa ovulasyon gerçekleşmez. Ovulasyondan sonra korpus luteum'da çok yüksek yoğunlukta progesteron salgılanır.<sup>75, 76,77, 78</sup>

Progesteron ve östrojen, GnRH, LH ve FSH' yı baskılar. Östrojen ve progesteron' un geri bildirim etkisine ek olarak, korpus luteum granuloza hücrelerinden salgılanan İnhibin hormonu hipofizden FSH salınımı baskılamaktadır. Menstruasyondan birkaç gün önce korpus luteum dejenere olur. Plazmada progesteron ve östrojen düzeyi düşer. GnRH, LH ve FSH baskılanmaktan kurtularak yeni döngü başlar.<sup>76, 79</sup>

Gebelik süresince uterus' un yapı ve işlevleri kanda bulunan östrojen ve progesteron hormonlarıyla denetlenir. Döllenmeden sonraki 4. aya kadar bu hormonlar korpus luteum'dan salgılanır. Korpus luteum'dan ayrıca Relaksin hormonu da salgılanır. Relaksin, endometrium kasılmalarını baskılayarak gebeliğin devamlılığına yardım eder. Korpus luteum' un gebeliğin ilk aylarında büyümesi ve sürekliliği, insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) denilen ve LH'ye benzeyen hormonla sağlanır. hCG, döllenmiş oosit'in trofoblast hücrelerinden salgılanarak anne kanına geçer. Bu hormon implantasyondan hemen sonra anne kanında ölçülebilir. 4. aydan itibaren plasenta büyük miktarda östrojen ve progesteron salgılar. Böylece korpus luteum geriler.<sup>76, 77, 78, 79</sup>

Endometrial döngü, ovaryum döngüsüne koşt olarak gerçekteşir. Her menstrual döngünün follüküler evresinin başında, endometrium dökülür (adet kanaması) ve bu evrede zigotu kabul edemez. Menstrual endometrial dökülme son bulduktan sonra gelişmekte olan follüküllerden kaynaklanan östrojenlerin etkisiyle, menstrual döngünün 5. ve 14. günleri arasında endometrium'un kalınlığı hızla artar. Bezler ve stroma hücrelerinde mitoz bölünme olaylanır, bezler kıvrıntılı bir hal alır ve endometrium'u besleyen arterlerin boyları uzar. Bu evreye endometrium'un proliferatif evresi adı verilir. Proliferatif evrede, bez ve stroma hücre çekirdeklerinin yapısında bulunan kromozomların ucunda yer alan ve hücreleri apopitozise götürmek üzere her mitozda boyları kısalan telomerler, telomeraz enzimi tarafından onarılır. Östrojen, proliferasyon evresi sırasında telomeraz'ın yüksek düzeye çıkmasını uyarır ve bu yolla endometrium'da apopitozisi önler.<sup>64, 76, 78</sup>

Ovulasyondan kısa süre sonra, plazmada artan progesteron düzeyi endometrium'da belirgin değışikliklere neden olur. Proliferasyon yavaşlar, mitotik erk ve endometrium kalınlığı azalır. Östrojenin aksine progesteron telomerazı baskılar. Telomerler kaybolur ve endometriyal hücrelerin apopitozisi kolaylaşır. Uterus bezleri çok daha kıvrıntılı bir hal alır ve bez hücrelerinde glikojen birikmeye başlar. Döngünün sekresyon evresi ilerlerken bez hücrelerinde salgı birikir ve progesteron etkisiyle salgı hücrelerden bez lümenine verilir. Bu salgılar, zigotun yaşamasını, uterus endometrium'una tutulmasını ve gömülmesini kolaylaştıran glikojen, glikoproteinler ve glikolipidler içerir. Endometrium stroması ödemli bir hal alır ve başlangıçtaki düz spiral arterler daha da uzayarak zemberek şeklinde kıvrılırlar. Sekresyon evresinin geç döneminde, endometrium ön hipofiz gibi Prolaktin üretir. Ancak endometrium kökenli Prolaktin'in görevi

bilinmemektedir. Sekresyon evresinde dölleme gerçekleşmezse, endometrium dökülür ve yeni bir döngü başlar.<sup>76, 78</sup>

Serviks, uterus gövdesinin devamı olmakla birlikte, bazı özellikleriyle farklılıklar gösterir. Serviks mukozasında aralıklı dökülme olmaz, ancak serviks'in mukus salgısında düzenli değişiklikler olaylanır. Östrojen, mukusa daha ince ve daha alkali bir yapı kazandırarak spermium'un yaşaması ve taşınması için uygun ortamı hazırlar. Ovulasyon sırasında mukus en ince yapısındadır. Ovulasyondan sonra progesteron, servikal mukusun miktarını azaltır ve yeniden kalın esnek olmayan şekle geri dönmesini sağlar.<sup>76, 78</sup>

Gebelik olaylanmaz ve korpus luteum gerileyecek olursa, endometrium'un hormon desteği ortadan kalkar, endometrium incilir. Bu durum, spiral arterlerin kıvrımlarını arttırır. Endometrium'da nekroz odakları belirir ve bunlar birbiriyle birleşir. Spiral arterlerin duvarlarında önce spazm, daha sonra ise nekroz gelişmesi, leke tarzındaki kanamaların bir araya gelerek menstrual kanamayı başlatmasına neden olur.<sup>76, 78</sup>

Gebelik sırasında uterus'un aşırı büyümesi, östrojen ve progesteron salgılanmasının artması sonucudur. Önceleri ovaryumdaki korpus luteum'da salgılanan bu hormonlar, daha sonra plasenta tarafından üretilirler. Relaksin; kadınlarda korpus luteum, uterus, plasenta ve meme bezlerinde yapılan bir polipeptid hormondur. Gebelik sırasında, symphysis pubis'i ve pelvis'in diğer eklemlerini gevşetir, uterus serviks'ini yumuşatır ve genişletir. Dolayısıyla doğumu kolaylaştırır. Aynı zamanda uterus kasılmalarını baskılar. Gebe olmayan kadınlarda, menstrual döngünün

salgı evresinde korpus luteum ve endometrium'da Relaksin bulunur. Gebe olmayan kadınlardaki görevi bilinmemektedir.<sup>78, 80</sup>

Uterus düz kasındaki sinir yoğunluğu diğer düz kaslara oranla daha azdır. Kasılma başladığında her yöne doğru ilerler. Kas filamentleri daha uzundur ve hücreler arasında rastgele dağılan demetler halinde bulunur. Bu kasların daha iyi kasılmasını ve daha etkin olmasını sağlar. Uterus kasılabilmek için hormonal ya da sinirsel uyarıya ihtiyaç duymaz. Aktivitesi spontandır. Ancak miyometrial aktivitenin kontrolünde birçok mekanizma rol alır.<sup>78</sup>

## **2.5. Tuba uterina'ların Anatomisi (Oviductus, Salpinx, Fallop Kanalı)**

Tuba uterinalar, uterus'un sağ ve sol üst uçlarından ovarium yüzeylerine doğru uzanan, yaklaşık 10-12 cm uzunluğunda, 3 mm çapında, periton ile örtülü, bir çift boru şekilli organdır. Uterus'a yakın bölümü yatay olarak önce dışa, daha sonra da arka ve yukarıya doğru uzanarak ovarium'un üst ucuna ulaşır. Tuba uterina, ovarium'un üst ucuna ulaştıca içe ve aşağıya doğru yönelerek ovarium'un üst kenarını sarar.<sup>51, 55, 81</sup>

Ligamentum latum uteri'nin üst kenarını oluştururlar. Tuba uterina'nın infundibulum bölümü dışında diğer bölümleri lig. latum uteri'nin serbest üst kenarında yerleşiktir Lig. latum uteri'nin tuba uterina'ya komşu olan kısımlarına mesosalpinx denir. Mesosalpinx, lig. latum uteri'nin en hareketli bölümüdür ve buna bağlı olarak tuba uterina da hareketlidir.<sup>82,83,84</sup>

Tuba uterina'nın iki açıklığı vardır. Uterus'a açılan deliğine ostium uterinum tubae uterinae, karın boşluğuna açılan deliğine ise ostium abdominale tubae uterinae ismi verilir.<sup>51, 83</sup>

Tuba uterina lümeni, cavitas uteri ile cavitas peritonealis'i birleştirir. Böylece pelvis boşluğuna atılan oosit'in uterus'a doğru taşınması olası olur.<sup>51, 83</sup>

Tuba uterina'lar periton boşluğundan uterus'a doğru anatomik olarak farklı 4 bölümden oluşur. Bunlar sırasıyla; infundibulum tubae uterinae, ampulla tubae uterinae, isthmus tubae uterinae ve uterus duvarı içinde kalan pars uterinae'dır.<sup>69, 83, 85</sup>

### 2.5.1 İnfundibulum tubae uterinae

Tuba uterina'nın ovaryum'lara en yakın olan lateral parçasıdır. Huni şeklindeki bu kısım tuba uterina'nın en geniş bölümüdür. Tabanının ortasındaki açıklık ostium abdominale tubae uterinae'dır. Bu açıklık ile tuba uterina karın boşluğuna açılır. Infundibulum tubae uterinae'nin ucunda, ovarium yüzeyine doğru uzanan, yaklaşık 1-2 cm uzunluğunda fimbria tubae uterinae ismi verilen 12-15 adet hareketli saçak şeklinde uzantılar bulunur. Bu uzantılardan bir tanesi diğerlerine karşın daha uzun ve daha kalın olup, içerisinde düz kas lifleri bulunur ve bu uzantı ovarium'un üst ucuna tutunur. Bu yapı fimbria ovarica ismini alır. Fimbria ovarica, olgunlaşarak ovarium'dan dışarı atılan oosit'in tuba uterina'nın içine alınmasını sağlar.<sup>50, 58, 84</sup>

### 2.5.2 Ampulla tubae uterinae

Kıvrımlı olup, “S” harfi biçimli bir yapıdır. Tüm organ uzunluğunun 2/3’ünü oluşturur. Uzunluğu 7-9 cm. ve çapı 5-10 mm’dir. İç boşluğu geniş, duvar kalınlığı ise incedir. Dikine yukarıya doğru ilerleyen bu parça önden arkaya basıktır. Lümeni, isthmus tubae uterinae’ya göre daha geniştir. Döllenme olayı bu bölümde gerçekleşir.<sup>50, 58, 84</sup>

### 2.5.3. Isthmus tubae uterinae

Tuba uterina’nın, fundus uteri’nin yan köşelerinden uterus’a sokulduğu bölümdür. Dış yana doğru yatay olarak ilerler. Uzunluğu 2-2.5 cm ve kalınlığı ise 3-4 mm kadardır. Lümeni en dar olan bölümdür. Duvarı kalın ve yuvarlaktır.<sup>50, 58, 84</sup>

### 2.5.4. Pars uterinae (Intramural parça)

Tuba uterina’nın yaklaşık 1 cm. uzunluğunda ve 0.5 cm çapında olan intramural parçası, uterus’un üst köşesinden içeriye girer, uterus’un kalın miyometrium katmanından geçerek ostium tubae uterinae yolu ile cavitas uteri’ye açılır.<sup>50, 58, 84</sup>

Tuba uterina’nın arterleri a. uterina’nın ramus tubarius’u ile a. ovarica’nın rami tubari dallarıdır. A. uterina’dan gelen 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 ayrılır ve mesosalpinx'in iki yaprağı arasında tuba uterina boyunca fimbria tubae uterinae'ye kadar dallar vererek uzanır.<sup>50, 51, 55</sup>

Venler, arterlere eşlik ederler. Arterleri izleyen venlerin bir bölümü plexus ovaricus'a, v. ovarica'ya bir kısmı da v. uterina'ya dökülür.

Lenf damarları ise ovarium ve fundus uteri'den gelen lenfatik damarlarla birlikte uzanarak, nodi lumbales ve daha sonra da nodi aortici laterales'e açılır.<sup>50, 51</sup>

Tuba uterina'nın sinirleri kısmen plexus ovaricus'tan, kısmen uterovaginalis'ten gelir. Afferent lifler, plexus ovaricus ve n. splanchnicus lumbalis aracılığıyla T11 ile L1 spinal ganglionlardaki nöron gövdelerine ulaşır.<sup>50, 51</sup>

## **2.6. Tuba uterina'ların Histolojisi**

Tuba uterina'nın duvarı üç katmandan oluşur. Bunlar içten dışa doğru sırasıyla;

1. Tunica mucosa (Tunika mukoza)
2. Tunica muscularis (Tunika muskularis)
3. Tunica serosa (Tunika seroza)'dır.<sup>62, 86, 87</sup>

### 2.6.1. Tunica mucosa (Tunika mukoza)

Tunica mucosa, en çok ampulla'da olmak üzere sekonder ve tersiyer dallanmalar yapan çok sayıda uzunlamasına kıvrımlar (plikalar) içerir. Enine kesitlerde lümen, labirent benzeri bir görünüm sergiler. Tuba uterina'nın değişik bölgelerinde bu kıvrımların yüksekliği ve sayısı farklılık gösterir. Uterus'a doğru gidildikçe kıvrımların yüksekliği ve sayısı yavaşça azalır. İntramural bölümde, katlanmalar azalarak lümenine doğru uzanan küçük çıkıntılara dönüşür ve iç yüzü neredeyse düz hale gelir. Tunica mucosa, lümeni döşeyen epitelyum ve lamina propria'dan oluşur.<sup>64, 65, 88</sup>

#### 2.6.1.1. Epitel

Tuba uterina'nın tek katlı prizmatik epiteli iki tip hücre içerir. Bunlar, kinosilyalı ve salgı yapıcı hücrelerdir. Epiteli oluşturan bu iki hücre tipinin dağılımı ve miktarı tuba uterina'nın farklı bölgelerine ve hormon düzeylerine bağlı olarak değişir. Her iki hücre de, östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi ile menstrual döngü süresince yapısal değişikliklere uğrar.<sup>64, 65</sup>

Kinosilyalı hücreler, yükseklikleri yaklaşık 30 µm, genişlikleri 12 µm olan ve sitoplazmaları açık renk boyanan hücrelerdir. Solunum yollarındaki silyalı hücrelere benzer ince yapı özellikleri sergiler. Her hücre lümenine bakan apikal yüzünde, boyları 5-7 µm arasında değişen yaklaşık 50 adet kinosilya içerir. Sayıca çok olan kinosilyalı hücrelerin çekirdekleri yaklaşık 8-10 µm çapında oval yada yuvarlak şekillidir. Hücrenin ortasında ya da biraz daha apikalinde yerleşim gösterir ve ökromatiktir.



Sitoplazmada granüllü endoplazmik retikulum tubulusları az, granülsüz endoplazmik retikulum sisternaları daha çoktur. Ayrıca çok sayıda mitokondriyon ve filamanlar içerirler.<sup>61, 65, 72</sup>

Hücre zarıyla kaplı olan kinosilyaların içinde, düzenli yerleşim gösteren mikrotübüller vardır. Bu mikrotübüller, kinosilyanın hücreden çıktığı yerin hemen altında bulunan bazal cisimcikten köken alırlar ve 9 çift çevresel ve 2 tek ortada yerleşim gösterirler. Kinosilyaların hareketi genelde uterus'a doğru vurum şeklindedir. Kinosilyaların hareketinin başlıca işlevi; tuba uterina lümeninde bulunan salgı, oosit ya da zigotun, tuba uterina'nın üst bölümünden alt ucuna doğru itilerek uterus'a doğru taşınmasıdır. Bu hareket uterus'tan periton boşluğuna doğru mikroorganizmaların geçişini de engellemektedir. Aynı zamanda az sayıda kinosilya, ovaryum'a doğru süpürme hareketi yaparak spermiyum'un oosit'e ulaşmasını kolaylaştırır.<sup>71, 72, 74</sup>

Kinosilyalı hücreler fimbriya ve ampulla'da yoğun olarak bulunurken, isthmus ve intramural bölgelerde daha az miktarda gözlenir.

Kinosilyaların boyları ve sayıları hormonlar tarafından denetlenir. Follikül gelişimi evresinde (follikülogenez), östrojen hormonu düzeyindeki artışla bu hücreler genişler ve kinosilyaların sayısı artar (silyogenez). Östrojen ayrıca kinosilya hareketini uyarır. Luteoliz sırasında progesteron hormonu etkisiyle kinosilyalı hücreler silyalarını yitirirler (desiliasyon). Follikül gelişimi evresinde silyalı hücre oranı; fimbriya bölgesinde ortalama %48, luteal evrede ise %4 olarak gözlenir.<sup>71, 72, 74</sup>

Silyasız salgı yapıcı (sekretuar) hücreler daha az sayıdadırlar. Sitoplazmadaki salgı birikimleri nedeniyle şişerek diğer hücelere baskı yaparlar ve bu nedenle sanki epitele sokulmuş çiviye benzer görünürler. Armut ya da fıçı şeklinde de görünebilirler. Peg hücreleri (çivi hücreleri) olarak da isimlendirilirler. Kinosilyalı hücrelerden daha küçüklerdir. Çekirdekleri oval şekilli olup, hücrenin orta ya da bazal bölümüne yakın yerleşim gösterirler. Salgı hücrelerinin çekirdekleri Hematoksilin-Eosin boyanmasıyla kinosilyalı hücelere karşın daha koyu boyanır. Ayrıca hücrelerin apikal sitoplazmaları da, elektron yoğun matrikse sahip, membranla sarılı küçük salgı granülleri içermeleri nedeniyle koyu renktir.<sup>56, 89</sup>

Aktif salgılama yapan Peg hücreleri; oldukça fazla rER, mitokondriyon, serbest ribozom, çekirdek üzeri bölgeye yerleşmiş iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi, çok sayıda salgı vezikülü, birkaç lizozom, filamanlar, mikrotübüller ve yüzey alanını artıran apikal mikrovilluslara sahiptir. Mitokondriyonlar daha çok hücrenin apikal sitoplazmasında bulunurlar. Mitokondriyonlar iyi gelişmiştir ve sayıca kinosilyalı hücelerde bulunandan daha fazladırlar.<sup>61</sup>

Salgı (Peg) hücreleri, tuba uterina'daki oosit'in zona pellusida'sına bağlanan yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein salgırlar. Bu salgı ile tuba uterina'nın kas katmanındaki kasılmalar sonucu oosit ya da embriyon uterus'a doğru taşınır. Ayrıca spermium'ların tuba uterina'da yaşayabilmesi, spermium kapasitasyonu, spermium'un zona pellusida'ya girmesi gibi döllenme öncesi üreme olaylarını düzenler ve gelişimin erken evresinde zigotun beslenmesinde önemli rol oynar. Salgı hücrelerinin salgısının üretimi hormonal denetim altındadır. Proliferatif evre süresince, artan östrojen düzeyine bağlı olarak

apikal granül oluşumu indüklenir. Progesteron ise östrojenin bu etkisini baskılayarak endometrium döngüsünün sekresyon evresinde hücrenin bu salgısını lümeneye boşaltmasını sağlar.<sup>61</sup>

Epitel hücreleri, işlevleri ile uyumlu ince yapı özelliklerine sahiptir. Epitelin yüksekliği ve bu hücre tiplerinin sayıları, bölgesel olarak ve menstrual döngünün evrelerine göre değişiklik gösterir. Proliferatif evrede; epitel hücreleri uzun ve silindirik, silyalı hücreler predominanttır. Sekretuar evrede, epitel alçak boylu silindirik ya da kübiktir, oosit'in beslenmesini sağlayan glikoproteinleri sentezleyip salgılayan Peg hücreleri çok sayıdadır.<sup>61</sup>

Tuba uterina boyunca farklı bölgelerde kinosilyalı hücrelerin salgı hücrelerine oranı; infundibulum'da %50-80, ampulla'da %33, isthmus'ta %25, intramural parça'da ise %10 olarak saptanmıştır.<sup>47</sup>

Isthmustan fimbriya bölgesine doğru gidildikçe kinosilyalı hücre oranı giderek artarken, salgı hücrelerinininki azalır. Genel olarak salgı hücreleri kinosilyalı hücrelerin yoğun olduğu alanlarda daha az sayıdadır. Fimbriya bölgesinde kinosilyalı hücre sayısının fazla oluşu, oosit'in tüp lümeni içine alınması ve taşınabilmesi için çok önemlidir. Kinosilyalı hücre oranı %40'ın altına düştüğünde oosit'in taşınmasının gerçekleşmediği, bunun için kinosilyalı hücre oranının en az %60 olması gerektiği belirtilmiştir.<sup>48</sup>

### 2.6.1.2. Lamina propria

Lamina propria, kan damarlarından zengin gevşek bağ dokusu yapısındadır. İnce kollagen lifleri, retiküler lifleri ve fibroblastları kapsar. Burada histiyositler, mast hücreleri ve lenfositler de izlenir. Bez yoktur. Lamina propria; kan damarları, lenf damarları ve sinirlerden zengindir. Kan damarları özellikle fimbriya bölgesindeki lamina propria'da boldur. Bu kan damarları arasında düz kas demetleri ağ şeklinde yerleşmiştir. Damarlara kan dolması ve düz kas demetlerinin kasılmasıyla, infundibulum bölgesinin ağzı ovaryum yüzeyi ile ilişki kurarak oosit'in periton boşluğuna düşmesi engellenir ve oosit'in tuba uterina lümenine alınması sağlanır. Fimbriyaların hareketi de bu düzenek ile sağlanır.<sup>64, 65</sup>

### 2.6.2. Tunica muscularis

Dışta uzunlamasına (longitudinal), içte ise enlemesine (sirküler) düzenlenmiş ya da birbirleriyle dar açılar yaparak çaprazlaşan düz kas liflerinden oluşur. Enlemesine kas katmanı tuba uterina'yı tümüyle çevrelerken, uzunlamasına kas hücreleri kesintili yerleşim gösterirler. Enlemesine ve uzunlamasına kas lifleri birbirinden belirli bir sınırla ayrılmamıştır. Tunica muscularis'in kas demetleri arasında, bol miktarda gevşek bağ dokusu ve kan damarları vardır. Elastik liflerden zengin olan bu doku oldukça gelişkindir ve ligamentum latum ile tunika seroza içine doğru yayılır.<sup>64, 65</sup>

Erişkinlerde, infundibulum'da kas lifleri az olmasına karşın, isthmus bölgesine doğru gittikçe artıkları görülür. Bu artış özellikle enlemesine katmanda dikkat çekicidir.<sup>64</sup>

Tunica muscularis, peristaltik hareketlerin oluşumuyla yükümlüdür. Bu kasılmalar, spermiyum'un oosit'e ya da döllenmiş oosit'in uterus'a doğru taşınmasına yardımcı olur. Kasılmalar, kandaki östrojen düzeyine koşut olarak artış gösterir.<sup>64</sup>

Uzunlamasına kas katı uterus'a yaklaştıkça kalınlaşır.

### 2.6.3. Tunica serosa

İnce gevşek bir bağ dokusu ve onu dıştan çevreyen tek katlı yassı mezotel hücrelerinden oluşur. Periton (peritoneum viscerale), intramural bölge dışında tüm tuba uterina'yı sarar ve bir periton bağ oluşturur. Tunica serosa'da büyük kan damarları görülür.<sup>61,64, 65</sup>

## **2.7. Tuba uterina'ların Fizyolojisi**

Spermiyum, oosit ve döllenmiş oosit için kanal işlevi gören tuba uterina'lar, aynı zamanda döllenmenin gerçekleştiği yerdir.<sup>90</sup>

Erkek üreme sisteminden farklı olarak, dişi üreme sisteminde düzenli döngüsel değişiklikler olaylanır. Bu değişiklikler, döllenme ve gebelik için belirli aralıklarla yapılan hazırlıklardır.<sup>91</sup>

Tuba uterina'lar çok sayıda önemli işleve sahiptir ve hormonal uyarılara son derece duyarlıdır. Östrojen etkisi ile hareketleri artış gösterir. Ovulasyon sırasında tuba uterina'nın fimbriya'larındaki damarlar kanla dolar. Bu bölge şişerek kalınlaşır, organın sert ve gergin

olmasını sağlayarak tuba uterina'ların ovaryum'a yakınlaşmasına olanak tanırırlar.<sup>90, 91</sup>

Ovulasyondan hemen önce tuba uterina'lar ritmik şekilde kasılmaya ve uçlarındaki fimbriya'lar da atılan oosit'i tüp içine çekecek şekilde dalgalanmalar göstererek ovaryum yüzeyini süpürmeye başlarlar. İfundibulum bölgesinin huni şeklini alması da ovaryum'dan atılan serbest kalmış oosit'in tuba uterina'larca kolaylıkla yakalanmasını sağlar. Böylece oosit yakalanır ve bu oosit uterus'a doğru ilerletilerek döllenme için uygun bir ortam oluşturulur. Yapılan araştırmalar bu işlemin %98 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Bu görev; uterus duvarı ve fimbriya'daki düz kasların ritmik hareketleriyle sağlanır. Tuba uterina'daki salgı da gelişmenin erken evrelerinde zigotun beslenmesine yardımcı olur.<sup>61, 65, 70</sup>

Döllenme ve zigotun erken gelişmesi bu organda gerçekleşir. Döllenme, tuba uterina'nın ampulla bölgesinde olaylanır. Oosit'in döllenmesi için; ejakülasyonu izleyen 5-10 dakika içerisinde birkaç spermium tuba uterina'ların ovaryum'a açılan ampulla bölgesine ulaşır. Vagina'da depolanan 200-300 milyona yakın spermium'un ancak 300-500 kadarı ampulla bölgesine ulaşabilmektedir. Spermium'ların bu bölgeye ulaşmasında uterus ve tuba uterina duvarlarındaki kasılmalar önemli rol oynar.<sup>47</sup>

Gelişimin ilk başlangıç evresinde olan zigot ya da erken embriyon, uterus'a ulaşmadan önceki yaklaşık üç günlük gelişimini normalde tuba uterina'lar içerisinde gerçekleştirir. Sekretuar evrede artış gösteren progesteron hormonu ise tuba uterina'ların hareketlerinde azalmaya neden olmaktadır.<sup>61, 65</sup>

Progesteron aynı zamanda, tuba uterina'ları döşeyen mukozada, salgılama ile ilgili değişimleri başlatır. Salgı, döllenmeden sonra bölünmeler geçirerek tuba uterina'ya ilerleyen zigotun beslenmesi için gereklidir. Tubal sıvı miktarı, plazma östrojen düzeyine bağlı olarak menstrual döngünün farklı evrelerinde değişiklikler gösterir. Proliferatif evrede günde 0,3 ml iken, giderek artarak ovulasyon esnasında 20 ml' ye ulaşır ve sekresyon evresine doğru giderek azalır. Menstruasyon evresinde ise 0,8 ml'ye düşer. Tuba uterina mukozasını kaplayan ince sıvı katının hareketi ile birlikte kas katmanının kasılmaları oosit ya da zigotun uterus'a doğru taşınmasına yardım eder. Bu sıvı akımı aynı zamanda uterus'tan periton boşluğuna mikroorganizmaların geçişine engel olur.<sup>91, 92</sup>

Östrojenler, tuba uterina'ların mukoza katmanına da uterus endometrium'una benzer etkiler yapar. Epitel hücreleri, menstrual döngünün evreleriyle ilişkili olarak döngüsel değişikliklere uğrar. Döngüsel değişiklikler en çok fimbriya'larda ve ampulla'nın üst kısmında belirgindir ve isthmus'a doğru azalır. Epitel hücreleri döngünün erken folliküler evresinde genişler ve silyogenezise başlar. Salgı yapıcı hücrelerde de artmış aktivite göze çarpar. Bu değişiklikler döngünün ortasında en üst düzeydedir, sekresyon evresinde geriler. Ovulasyondan önce fimbriya'da silyalı hücrelerin oranı %48 iken sekresyon evresinde %4'e iner. Döngüsel değişiklikler ampulla'da az farklılık gösterir. Isthmus epitelinde ise küçük bir değişiklik olur, bu da isthmus'un östrojene daha az bağımlı olduğunu düşündürür. Epitelin çoğalması (proliferasyonu) ve işlevsel yetisi, östrojen reseptörleri ve hücrelerdeki tuba uterina'ya özgü transkripsiyon faktörlerince düzenlenir. Siliyer vurma hareketinin sıklığı da hormon düzeyleriyle ilişkilidir.<sup>90, 92</sup>

## 2.8. Cajal Hücreleri

İnterstisyel Cajal Hücresi (ICC), Santiago Ramón Y. Cajal tarafından ilk olarak gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. GİS'de tanımlanan bu hücrelerin, içi boş organların motor işlevlerinin fizyoloji ve patofizyolojisinde önemli role sahip olduğu düşünülmüştür.<sup>1,2,3</sup>

ICC'nin morfolojik özelliklerinin belirlenmesi, sinir hücreleriyle yakın ilişkileri ve düz kas hücreleriyle 'gap junction' gibi bağlantılarının görülmesi, GİS'de bu hücrelerin rollerine işaret etmiştir. Kas tabakaları arasında ağ oluşturan bu hücrelerin düz kas hücreleriyle olan sıkı bağlantıları ICC'nin, peristaltik organlarda "pacemaker" ya da sinyal iletimi gibi işlevleri olabileceğini düşündürmüştür.<sup>4</sup>

ICC'lerin gastrointestinal sistemdeki yerleşimleri, morfolojileri, yapısal özellikleri ve fizyolojik işlevleri çok iyi tarif edilmiştir. Bu hücrelerin gelişmemesi (aplazisi), az gelişmiş olması (hipoplazisi) ya da düzensiz gelişmesi (displazisi) peristaltik işlev bozukluğu ile yakından ilişkilidir.<sup>93</sup>

ICC'ler elektriksel yavaş dalgalar üretirler. Bu elektriksel yavaş dalgalar düz kas kontraktıl aktivitesini tayin eder, bu dalgaların yokluğunda peristaltik aktivitede yavaşlama ya da inhibisyon (engelleme) görülür. ICC'nin asıl amacı, koordineli peristaltizm için ritmik potansiyeller üretmektir. Pacemaker olarak ICC'ler görevlerini, düz kaslara düzenli kontraksiyon sağlamaları için sinyal göndererek ve aynı zamanda sinir uyarılarının düz kaslara iletiminde aracılık yaparak gerçekleştirirler.<sup>11, 94</sup>



Bu hücreler, organların düz kas tabakalarında yer alırlar ve motor nöronlardan uyarıları alarak mekanoreseptörler gibi görev yaparlar.<sup>74</sup>

Sonuç olarak ICC'ler, kasılabilen organlarda; peristaltizmin başlatılması, koordinasyonu ve modülasyonunda (değişiminde) önemli bir role sahiptir.<sup>74</sup>

### **2.8.1. Tarihçesi**

İspanyol anatomist ve nöro-histolog Santiago Ramón Y. Cajal (1852-1934), ilk olarak 1893 yılında ve sonrasında 1911 yılında bağırsakta tariflemiştir. İlk önce ICC'leri, simpatik sinirlerin terminal bölümlerinden gelen iletiyi düz kas hücrelerine taşıyan primitif sinir hücreleri olarak tanımlamıştır. Daha sonra da bu hücrelerin sinirler ve bağırsak düz kas hücreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir<sup>1,2,3</sup> (Şekil 1, 2, 3).

Farklı araştırmacılar, ilerleyen yıllarda Cajal'ın kendi adıyla anılacak olan bu hücrelerin; nöron (sinir hücresi), Schwann hücresi, bağ doku hücresi ya da düz kas hücresi olabileceğini iddia etmişlerdir. Ancak Taxi, ışık ve elektron mikroskopisi kullanarak ICC'leri nöronlardan, makrofajlardan ve Schwann hücrelerinden ayırmıştır.<sup>27</sup>

Yapılan ileri çalışmalar sonucunda ise; ICC'lerin sinir hücresi ya da iddia edilen diğer hücre tiplerinden biri olmadığı ve özofagus'tan anüs'e kadar tüm gastrointestinal sistemde yavaş dalga (peristaltik

hareket) oluşması ve yayılmasında görevli özelleşmiş 'pacemaker hücreler' oldukları anlaşılmıştır.<sup>95, 96</sup>

Geçmiş yıllarda gastrointestinal sistemde ICC'lerin önemi yoğun bir biçimde incelenmiştir. En iyi gastrointestinal sistemde tariflenmiş olan bu hücreler, içi boş organların motor fizyolojisinin ve patofizyolojisinin açıklanmasında ümit verici olmuştur. Özofagus'tan anüs'e kadar gastrointestinal sistemde yavaş dalga oluşması ve/veya yayılmasında görevli pacemaker hücreler oldukları düşünülmüştür. Ayrıca gastrointestinal sistemde nörotransmisyonunda görev aldıkları konusunda farklı araştırmacılar arasında fikir birliği vardır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, Cajal hücre araştırmalarının yıllar içinde farklı türlerde ve farklı organlarda olduğu görülmektedir.<sup>95, 96</sup>

İmaizumi ve Hama 1969 yılında muhabbet kuşlarının taşlıklarında<sup>97</sup>, Stach 1972 yılında sıçan kolonunda<sup>98</sup>, Duchon ve arkadaşları 1973 yılında köpek ince bağırsağında<sup>99</sup>, Yamamoto 1977 yılında fare ve yarasaların ince bağırsağında<sup>100</sup> ve Faussonne-Pellegrini ve arkadaşları 1977 yılında insan midesinde ve distal özofagus sfinkterinde<sup>6</sup>, Cajal hücrelerinin varlığını göstermişler ve ICC'nin morfolojik özelliklerini; bazal lamina içermeleri, az miktarda düz olmayan endoplazmik retikulum içermeleri, çok sayıda düz endoplazmik retikulum içermeleri, düz kas hücrelerinde bulunan miyoflamanlardan içermeleri olarak tariflemişlerdir.

Roman ve arkadaşları 1975 yılında kedi özofagus'unda sinir lifleri ile Cajal hücrelerinin arasında yakın ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>101</sup> 1982 yılında Thuneberg ve Rumessen sıçan ince bağırsaklarında, myenterik plexus alanında ICC'leri göstermiş, ince

bağırsak duvarındaki variköz sinir uçları ile Cajal hücreleri arasında bağlantılar tanımlamıştır.<sup>102</sup>

Ohkawa 1983 yılında kobay prostatında spontan elektriksel aktivite olduğunu saptamış<sup>103</sup> ve daha sonra 2002 yılında Exintaris ve arkadaşları kobay prostattında düz kas stroması ile glandüler tabaka arasında C-kit immünoreaktif hücrelerin olduğunu, bu hücrelerin prostat düz kası ve akson demetleriyle yakın ilişkide olduğunu, yavaş dalgalı spontan elektriksel aktivitenin tetikleyici pacemaker'ı olabileceğini ve glandüler sekresyonun asiner hücrelerden prostatın major ve minor kanallarına ve buradan da üretraya taşınmasından sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer tetikleyici pacemaker hücreler tavşan üretrasında da gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Mc. Closkey ve Gurney 2002 yılında kobay mesanesinde düz kas demetleri sınırında paralel olarak uzanan, sinir hücreleri ile yakın ilişkili, kolinerjik stimulasyona cevap olarak ya da spontan olarak  $Ca^{++}$  dalgalarını ateşleyerek sinyallerin sinir hücrelerinden düz kas hücrelerine iletiminde rol oynayan Cajal hücrelerinin varlığını saptamışlardır.<sup>11</sup>

Turunç ve arkadaşlarının 2003 yılında sıçanlarda yaptığı çalışmada, obstrüksiyon sonrasında vas deferens'in submukozal ve muskuler tabakalarındaki Cajal hücresi sayılarında üçüncü ayda azalma olduğunu saptamışlardır.<sup>104</sup>

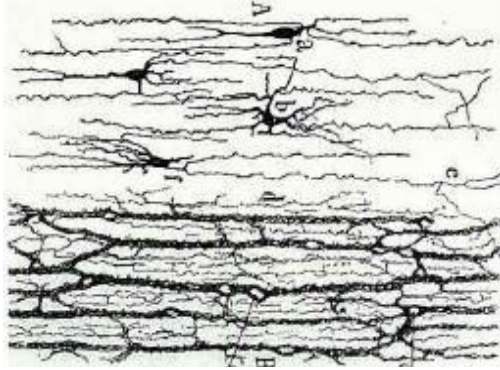
Solari ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, insan üreteropelvik bileşkesinde çok sayıda C-kit pozitif Cajal hücresi

olduğu, bu hücrelerin üreter peristaltizmden sorumlu olduğu ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında sayılarının oldukça az ya da hiç olmadığı tespit edilmiştir.<sup>94</sup>

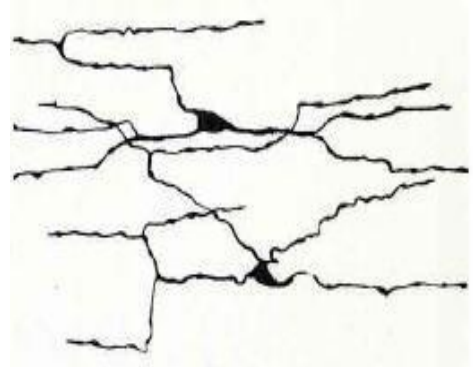
Son yıllarda patolojik ve immünohistokimyasal tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile birlikte genital sistemde Cajal hücrelerinin yerleşimi, miktarı, işlevi ve genital sistem hastalıklarının patofizyolojisindeki yeri ile ilgili çalışmalar giderek artan sıklıkta yapılmaktadır.<sup>105</sup>



**Şekil 1. Cajal'ın Tavşan Bağırsaklarında Metilen Mavisi Boyama ile ICC-Auerbach Myenterik Pleksus Çizimi (1911)<sup>1</sup>**



**Şekil 2. Cajal'ın Gine Domuzu Bağırsaklarında Golgi Metodu ile ICC-Derin Muskuler Pleksus Çizimi (1911) <sup>1</sup>**



**Şekil 3. Cajal'ın Tavşan Bağırsaklarında Metilen mavisi ile ICC Sirküler Kas Çizimi (1911) <sup>1</sup>**

### 2.8.2. Yapısı

İlk defa metilen mavisi ile boyanarak tavşan bağırsaklarında myenterik pleksusla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2</sup>

Cajal hücrelerinin araştırılmasında devrim yaratacak olay, Thuneberg'in 1982 yılında, bu hücrelerin kalptekine benzer bir şekilde, bağırsaklarda pacemaker aktiviteye neden olabilecek hücreler olabilecekleri hipotezini ortaya atmasıyla olmuştur.<sup>106</sup>

Çeşitli türlerde ve farklı dokularda her ne kadar benzer morfolojik özellikler göstermesine ve Cajal hücresi olarak tanımlanmasına rağmen, bu hücrelerin boyamasında kullanılan metilen mavisi ve gümüş boyamanın yerini, Cajal hücrelerinin tirozin kinaz olan C-kit'i ekspresse ettiklerinin bulunması ve buna yönelik boyamanın başlaması diğer önemli

gelişmedir. C-kit engellenmesi ve üretilmesinde meydana gelen deneysel genetik defektlere bağlı olarak Cajal hücrelerinde anormal gelişmenin gözlenmesi, ışık mikroskopisi düzeyinde belirleyici olarak kabul edilmiştir. Cajal hücrelerinin, hücre duvarlarında C-kit reseptör bulundurması (CD117) gastrointestinal sistemde immunohistokimyasal ve moleküler yöntemlerle interstisyel hücre araştırmalarına hız katmıştır.<sup>27, 107, 108</sup>

Memeli deneklerle laboratuvarında ışık mikroskobu ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, Cajal hücreleri ağsı yapıdadır ve yoğun bantları, belirgin filament bağları mevcuttur.<sup>109</sup>

Cajal hücreleri bağırsağın farklı bölgelerinde ve farklı gelişme dönemlerinde işlevsel ve ultrastrüktürel olarak farklılık gösteren değişik alt gruplara ayrılmaktadır. ICC'ler şekillerine ve dağılımlarına göre ayrıca sinir pleksuslarıyla, düz kaslarla ve birbirleriyle yaptıkları dallanmalara göre sınıflandırılmaktadır. Longitudinal ve sirküler düz kas lifleri arasında yer alan ve myenterik ganglion pleksusu (Auerbach's) ve submuskuler pleksusla ilişkili olan alt grupları yavaş dalga üretiminden sorumlu olup pacemaker işlevi gösterirler.<sup>110, 111</sup>

C-kit ekspresse eden ICC'lerin mide, ince ve kalın bağırsaklarda myenterik pleksus bölgesinde oldukları gösterilmiştir. Ancak bu hücrelerin bu üç organın kas tabakasında yerleşimlerinin farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir. Mide ve kolon sirküler kas tabakasında seyrek yerleşimli olduğu, ince bağırsaklarda ise kas tabakasında görülmediği tespit edilmiştir. İnce bağırsak derin myenterik pleksusunda ve kolon submukozal pleksusunda yoğun olarak buldukları, mide ve kolonun

uzunlamasına kas tabakasında ise oldukça az sayıda immünoreaktif hücre görüldüğü ayrıca tespit edilmiştir.<sup>27, 112</sup>

1996 yılında Burns ve 1998 yılında Ward'ın tariflediği midede sirküler kas tabakası içinde yer alan ve 1997 yılında Matini ve Faussonne-Pellegrini'nin tarif ettiği ince bağırsaklarda derin kas tabakaları arasında yer alan derin muskuler pleksus alt grupları düz kasta inhibitör inervasyonun mediyatörlüğünü ve modülatörlüğünü yapmaktadır.<sup>27</sup>

Transmission Elektron Mikroskopik (TEM) çalışmaları göstermiştir ki; tipik olarak ICC'ler fusiform (iğsi) şekilli, uzun gövdeli ve sayıları iki ile beş arasında değişen, uzunlukları yaklaşık 100 µ olan dar, moniliform (tespih tanesi şeklinde) dendritik uzantılara sahip yıldızlı bipolar hücrelerdir. Primer uzantılardan sekonder ve tersiyer uzantılar çıkabilir. Bir ya da birden fazla periferal yerleşimli çekirdekçik içerebilen, yoğun kromatine sahip geniş oval şekilli çekirdekleri, çekirdek çevresinde ince halka şeklinde yoğun boyanan sitoplazmaları, elastin ile yakın ilişkili tam olmayan bazal laminaları mevcuttur. Mitokondriyonlar uzundur ve sitoplazmanın her yerinde bulunur, ancak primer uzantılarının çıktığı yerler gibi geniş yerlerinde daha fazladır. Uzantıların, uzun eksenine koşut olarak intermediyer (ara) filamanlar ve mikrotübüller uzanmaktadır. Granüllü endoplazmik retikulum'un yuvarlak sisternaları ve serbest ribozomlar sayıca göreceli olarak azdır. Düz endoplazmik retikulum, sisterna'dan zengindir. Golgi cisimcikleri ve lizozomlar sitoplazmada az sayıda bulunmaktadır. Sitoplazmada glikojen partikülleri genellikle görülmez. Bazen silya, bazal cisimcikler, lipid damlacıkları ve lipofuskin benzeri cisimciklerin de olabileceği tespit edilmiştir.<sup>113</sup>

Plazma membranları, Kaveola adı verilen çok sayıda girintiler (invaginasyonlar) ve az sayıda sitoplazmik veziküller içermektedir.<sup>113</sup>

ICC'ler birbirleriyle, sinir hücreleriyle, düz kas hücreleriyle ve makrofajlarla aralarındaki gap junction ve benzeri bağlanma noktaları yardımıyla sıkı ilişkiler içerisinde bulunmaktadırlar.<sup>108</sup>

ICC'ler fenotipik özelliklerine göre, düz kas hücrelerine oldukça benzeyen, düz kas hücrelerine daha az benzeyen ve iki grup arasında yer alan üçüncü bir hücre topluluğundan oluşması nedeniyle kendi içinde belirgin heterojen özellikler gösteren hücre topluluğunu temsil etmektedir<sup>112</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1. ICC'lerin Farklı Üç Tipinin, Fibroblast Benzeri Hücrelerle Ultrastrüktürel Karşılaştırılması.<sup>112</sup>**

Hücre tipi	C-kit	BL	Kaveola	Gap junction	İntermediyer (ara) filaman	Mitokondriyon	Kaba endoplazmik retikulum
Tip 1	++	-	+ -	++	++	++	+
Tip 2	++	+ -	++	++	++	++	+
Tip 3	++	++	++	++	++	++	+
FBH	-	-	-	+	+	+	++

Tip 1 : Kas hücrelerine az benzeyen interstisyel hücreler

Tip 2 : İntermediyer (ara) tip interstisyel hücreler

Tip 3 : Kas hücrelerine çok benzeyen interstisyel hücreler

FBH : Fibroblast benzeri hücreler

BL : Bazal lamina



### 2.8.3. Embriyolojik Kökeni

Elektron mikroskopunun gelişmesi ile birlikte birçok araştırmacı tarafından ayrıntılı yapıları incelenmiş, ancak sitolojik tanımlaması ve embriyolojik kökenleri yıllarca belirsizliğini korumuştur.

Son birkaç yıla kadar ICC'lerin, embriyolojik kökeni (orijini) netlik kazanmamış, nöral krest ya da mezenşimden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Cajal hücrelerinin özelliklerinin bir kısmı nöral krest kökenli hücrelere, bir kısmı da mezenşim kaynaklı hücrelere benzemektedir. Ancak Lecoin ve arkadaşları tarafından 1996 yılında, yarasaların embriyonik bağırsak segmentlerinde yapılan çalışmada ve kuşların embriyonik ikinci günlerindeki bağırsaklarında yapılan çalışmalar sonucunda, Cajal hücrelerinin nöral krestten köken almadığı ve enterik nöronlardan bağımsız şekilde geliştiği gösterilmiştir.<sup>114</sup>

Son zamanlarda ise Cajal hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin mezenşimal öncü hücrelerden kaynaklandığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. Fare embriyolarının intestinal segmentlerinde yapılan çalışmalar sonucunda, tüm interstisyel hücrelerin aynı mezenşimal hücrelerden köken aldığı gösterilmiştir<sup>115</sup>

Hem Cajal öncü hücrelerinde hem de düz kas öncü hücrelerinde, embriyonel yaşamın 11. gününde tirozin kinaz reseptörü olan C-kit ekspresyonu başlamakta; ancak daha sonra düz kasa dönüşecek hücrelerde kit ekspresyonunda azalma, miyoflaman

proteinlerinde artma görülürken, Cajal hücrelerine dönüşecek olanlarda kit ekspresyonunda artma meydana gelmektedir.<sup>115</sup>

Kenny ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan immünohistokimyasal çalışmada, insanda ovulasyondan sonra 12. haftada çekumda, ince bağırsağın distalinde ve antrumda C-kit pozitif ICC hücrelerinin bulunduğu ve sefalokaudal bir gelişim gösterdiği ortaya koyulmuştur.<sup>116</sup>

#### **2.8.4. İşlevi**

Yapılan çalışmalar sonucunda Cajal hücrelerinin gastrointestinal sistemde peristaltizmden (elektriksel yavaş dalga aktivitesi) sorumlu pacemaker hücreler oldukları, sinir hücreleri ve düz kas hücreleri arasında yer alarak nöromodülatör olarak görev yaptıkları bilinmektedir.<sup>117, 118</sup>

Tirozin kinaz reseptörü olan C-kit'i kodlayan gen lokusunun spontan (kendiliğinden) mutasyonları sonrasında Cajal hücre yapılarında bozukluklar gözlenen farelerin bağırsaklarında spontan yavaş dalgaların kaybolduğu ve koordine olmayan peristaltizmler görüldüğü belirtilmiştir. Bu karmaşık işlevleri nedeniyle Cajal hücreleri gastrointestinal sistem peristaltizminde önemli rol oynamaktadırlar.<sup>119</sup>

Gastrointestinal sistemin çoğu bölgesinde Cajal hücreleri arasındaki hücresel iletişimler myenterik plexus yakınına yerleşim

göstermiştir. ICC'ler, oluşturdukları membran depolarizasyonlarını ritmik dalgalar halinde longitudinal ve sirküler kas tabakalarına iletmekte, bunun sonucunda da ritmik mekanik kontraksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Gastrointestinal sistemin bazı bölgelerinde ise interstisyel hücreler iki kas tabakası arasındaki düz kas hücreleri arasında yerleşmişlerdir. ICC'ler yakındaki düz kas hücreleri ile sıkıca bağlanmışlardır. Benzer şekilde ürettikleri elektriksel aktivite, yakında yer alan düz kas hücrelerinde pasif olarak membran potansiyellerini değiştirmektedir.<sup>27, 120</sup>

Normal proksimal ince bağırsakta yarı-sıvı gastrik boşalmayı takiben yavaş dalga kontrollü peristaltizm meydana gelir, ancak Cajal hücresi olmayan W/W farelerde bu aktiviteye rastlanmaz.<sup>121</sup> Hirschsprung's hastalığında, İnfantil Pylorik Stenoz gibi peristaltik hareketlerin bozulduğu hastalıklarda gastrointestinal sistemden alınan örneklerde Cajal hücrelerinin sayıca azaldığı gösterilmiştir.<sup>121,122</sup> Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda kobay prostatında düz kas stroması ile glandüler tabaka arasında bulunan Cajal hücrelerinin prostat düz kası ve akson demetleriyle yakın ilişkide olduğu, yavaş dalgalı spontan elektriksel aktivitenin tetikleyici pacemakerı olabileceği ve glandular sekresyonun asiner hücrelerden prostatın major ve minor kanallarına ve buradan da üretraya transportundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür.<sup>16</sup> Benzer tetikleyici pacemaker hücreler tavşan üretrasında da gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Kobay mesanesinde düz kas demetleri sınırında paralel olarak uzanan Cajal hücrelerinin sinir hücreleri ile yakın ilişkili olduğu, kolinerjik stimülasyona cevap olarak ya da spontan olarak  $Ca^{++}$  dalgalarını ateşleyerek sinyallerin sinir hücrelerinden düz kas hücrelerine iletiminde rol oynadığı saptanmıştır.<sup>11</sup>

İnsan üreteropelvik bileşkesinde çok sayıda bulunan Cajal hücrelerinin üreter peristaltizminden sorumlu olduğu ve üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında sayılarının oldukça az ya da hiç olmadığı tespit edilmiştir.<sup>94</sup>

### **2.8.5. Ayırıcı tanısı**

Cajal hücreleri uzun yıllar boyunca kendisine yapısal olarak benzeyen düz kas hücreleri, nöronlar, makrofajlar, fibroblastlar ve glial hücrelerle karıştırılmış ancak son yıllarda TEM incelemelerle Cajal hücrelerine özgü ultrayapısal özellikler keşfedilmiş ve ayırıcı tanısı yapılmıştır.<sup>111, 123, 124</sup>

Farklı tiplerdeki ICC'lerde tam olmayan bazal lamina, moniliform yapıdaki sitoplazmik uzantılar, kaveola, gap junctionlar, membranla ilişkili yoğun bantlar, sitoplazmik cisimcikler, düz endoplazmik retikulum ve mitokondriyonların bulunması Cajal hücrelerinin elektron mikroskopisinde diğer hücrelerden ayırımını sağlayan sitolojik özelliklerdir.<sup>113</sup>

Granüler endoplazmik retikulumun sisternalarının orta derecede dilate olması (geniş olması) ve iyi gelişmiş sekretuar parçalarının bulunması fibroblastlarla karışmasına neden olan özelliklerdir, ancak oldukça ince, geniş ve şerit benzeri yapıya sahip olan fibroblastlardan daha dar, yuvarlak ve yassı olmaları ile ayrılmaktadırlar. Cajal hücrelerinde bazal lamina tam değildir ve incedir, düz kas

hücrelerinde ise bazal lamina tam ve kalındır, fibroblastlarda ise bazal lamina bulunmaz. Ayrıca ICC'ler büyük gap junctionları, kaveolaları, fazla miktarda intermediyer filamanları ve mitokondriyonları, iyi gelişmiş düz endoplazmik retikulumları ve karakteristik yoğun boyanan sitoplazmaları olması ile fibroblastlardan ayrılırlar.<sup>113, 123, 124</sup>

ICC'ler ince uzun sitoplazmik uzantılar içermesi nedeniyle sinir hücrelerine benzemektedirler. Ancak bu uzantıların nörofilamanlar içermedikleri, bunun yerine Vimentin ara filamanı içerdiği bilinmektedir.<sup>125, 126, 127</sup>

Düz kas hücrelerinden farklı olarak Cajal hücrelerinde kontraktıl (kasılabilir) filamanlar daha azdır ve Desmin salgılamamaktadırlar.<sup>125</sup>

Cajal hücrelerinin C-kit antikoru ile pozitif boyanma özelliği immunohistokimyasal olarak diğer hücrelerden ayırt edilmesini sağlamaktadır. Benzer şekilde C-kit antikoru ile pozitif boyanan mast hücreleri (mastosit) ise, histamin ve heparin açısından zengin bazofilik granüllere sahip oldukları için, Cajal hücreleri bu hücrelerden ayırt edilebilirler. Cajal hücrelerine nispeten daha küçük ve küresel çekirdekleri merkezde yer alır. Ayrıca mast hücreleri, granüllerinin glikozaminoglikan içeriğinden dolayı metakromatiktir. Alcian mavisi, toluidin mavisi ve tryptase boyaları ile de ayırt edilebilirler.<sup>128</sup>

## 2.8.6. Saptama Yöntemleri

### 2.8.6.1. Histolojik yöntemler : Vital ve Supravital boyalar

ICC'ler ilk önce standart histokimyasal tekniklerle sinir hücrelerini tanımlamak için kullanılan yöntemlerle (gümüş boyama, çinko iyodür (zinc iodide)/ozmik asit ve metilen mavisi) tanımlanmıştır.

- **Metilen Mavisi:** Moleküler formülü  $C_{16}H_{18}N_3SCI$  olan heterosiklik (halkasında karbon atomu dışında atomlar da bulunduran halkalı bileşik), aromatik kimyasal bir bileşiktir.<sup>129</sup> Metilen mavisi ile boyama metodu ilk defa Santiago Ramón y Cajal 1892 yılında tarafından kullanılmıştır. Boyanmış hücrelere zarar vermediği için gerçek vital (canlı) boya olarak kabul edilir. Fare, kobay ve tavşan ince bağırsaklarında, köpek kolonunda ICC'lerin boyanmasına izin verir. Deney hayvanlarında ICC altgruplarının saptanmasında kullanılmıştır. Bu metodun dezavantajı; oksijen tüketiminin artmasına neden olarak doku bütünlüğünün korunup, boyanın difüzyon problemine yol açmasıdır. Bu nedenle Metilen mavisi, taze doku örneklerinde ve dondurulmuş kesitlerde (cryosection) daha etkilidir.<sup>130, 131</sup>

- **Ozmik Asid / Çinko İyodür (Champy Maillet Metodu) ( $ZnI_2$ ):** Bu metod ile Cajal hücreleri ve sinir hücreleri seçici olarak boyanır. Aldehit fiksasyonu (tespiti) bu seçiciliği bozabilir.  $ZnI_2$  temas ettiği hücreyi hemen öldüren ve seçiciliği değişken bir yöntemdir.<sup>126, 132</sup>

- **Lipofilik Karbosiyanin Boyası (Dil):** Metilen mavisi'ne göre daha az ışığa duyarlı ve daha az toksik bir boyadır. Bu özellik mikroeletrot çalışmalarında tercih edilmektedir. Bu metot ile boyanan fare ince bağırsağında TEM ile sinir ve düz kas hücreleri ile ilişkili ICC'ler gösterilmiştir.<sup>131</sup>

- **Rodamin 123:** Bu boya ile Ward ve arkadaşları köpek kolonunda ICC-SMP (ICC-Submuskuler Pleksus) alt grubunu göstermişlerdir.<sup>133</sup> Bu boya çeşitli hücre tiplerinde mitokondriyonların boyanmasında kullanılmaktadır. Olasılıkla bu özelliklerinden dolayı ICC'leri boyamaktadır.<sup>115</sup>

- **Janus Green B ve MitoTracker Green FM:** Janus Green B ve özel vital floresan bir boya olan MitoTracker Green FM, ICC'lerde çok sayıda bulunan mitokondriyonların yerini göstermektedir. Bu boyamalar sonucunda, ICC'lerdeki mitokondriyonların daha çok sitoplazmik uzantıların genişlemiş kısımlarına yerleştikleri belirlenmiştir.<sup>3</sup>

#### **2.8.6.2. Histokimyasal Yöntemler: Enzimler**

- **Diaforezis ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS):** 1993 yılında Xue ve arkadaşları TEM köpek proksimal kolonunda Cajal hücresi'nde NADH-diaforez aktivitesi göstermişlerdir.<sup>115, 134</sup>

- **Manganez Süperoksit Dismutaz:** 1995 yılında Fang ve Christensen rat kolonunda ICC'de NADH-diaforez ve manganez süperoksit dismutaz aktivitesini göstermişlerdir.<sup>135</sup>

- **Hem Oksijenaz 2:** Bu yöntem ile 1998 yılında Miller ve arkadaşları, fare ince bağırsağında ICC'leri saptamışlardır.<sup>136</sup>

### 2.8.6.3 İmmunolojik yöntemler: İntermediyer filamanlar ve Reseptör proteinleri

- **Vimentin:** Düz kas hücrelerine farklanmamış mezenşimal kaynaklı hücrelerin belirleyicisi olan Vimentin bir ara filamandır. Hücre iskeletinin bileşenleri olarak hücresel bütünlük, şekil ve organel pozisyonlarının korunması ile hücresel ve hücre içi hareketlerin düzenlenmesinde rolleri olduğu ileri sürülmüştür. Fibroblastları da pozitif boyamakla beraber, köpek ve kemirgenlerin kolon ve ince bağırsaklarında ICC'leri TEM altında göstermek için kullanılmıştır. Ayrıca Duquette ve arkadaşları, insan ve sıçan uterus'unda C-kit (CD 117) negatif ama Vimentin pozitif ICLC'leri göstermişlerdir. Vimentin reaktivitesi, ICC uzantılarının iç kısmında yüksek yoğunlukta izlenmiştir.<sup>115,126</sup>

- **8E1-Epitop:** 1997 yılında Furuya ve arkadaşları tarafından ICC'lerin gösterilmesi için kullanılan bir metottur. Aynı zamanda astrositler ve subepilyal fibroblastlar da boyanmaktadır.<sup>137</sup>



- **C-kit (CD 117 reseptör proteini):** Önemli bir büyüme faktörü olan kök hücre faktörü (SCF = Stem Cell Factor), KIT ligandı olarak da adlandırılır. Kök hücre faktörü, ICC'lerin ve mast hücrelerinin gelişmesini sağlar. Kök hücre faktörünün, mast hücreleri ve ICC'ler ile, mast hücre progenitörleri (öncülleri) ve ICC progenitörleri üzerindeki etkileri; C-kit protoonkogeni tarafından kodlanan ve SCF için tirozin kinaz yapısında bir reseptör olan KIT aracılığı ile olur. C-kit, eksternal ligant bağlayıcı bileşen ve sitoplazmik tirozin kinaz bileşenlerinden oluşmuştur. ICC'lerin ve mast hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmaları için SCF ve SCF'ye bağlı KIT aktivasyonu mutlaka gereklidir. Bu bilgiyle uyumlu olarak C-kit geni veya SCF geni defektinin, ICC ve mast hücre yetersizliğine yol açtığı görülür.<sup>19, 27</sup>

ICC'lerin gösterilmesinde sıkça uygulanan bir yöntemdir. İlk olarak 1992 yılında Maeda ve arkadaşları tarafından C-kit antikoru yardımıyla Cajal hücreleri gösterilmiştir.<sup>138</sup> Cajal hücrelerinin ayırıcı tanısında önemli olan, düz kas hücreleri ve fibroblastlar C-kit negatiftir. Cajal hücrelerinin membranında C-kit reseptör proteini bulunmaktadır. Kullanılan C-kit antikoru ile ICC'er, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan ayrılmaktadır.<sup>27, 115</sup>

C-kit eksprese eden mezenşimal öncüller eğer Kit yolağı tarafından uyarılırsa, bu hücreler ICC'ye farklılaşırlar. Kit yolağı tarafından uyarılmama durumunda ise bu hücreler düz kas hücresine farklılaşırlar. Ayrıca herhangi bir nedenle Kit sinyal yolağı engellenirse ICC'lerin fenotipi, bir düz kas hücresi fenotipine dönüşür.<sup>115</sup>

C-kit, melanoblastlarda, hematopoetik (kan yapıcı) öncüllerde ve primordial germ hücreleri (PGH)'nde hücre göçü ve çoğalmasına katkıda bulunmaktadır.<sup>27</sup>

C-kit sinyal dönüştürme (transdusyon) yolu, hücre çoğalması ve yaşamı için son derece önemlidir. Hücre farklılaşmasından sonra, hematopoetik öncül hücrelerdeki ekspresyonu ortadan kalkar ve ICC'ler ile mast hücrelerinde devam eder.<sup>27</sup>

- **Siklik GMP:** Elektriksel uyarı sonucunda cGMP-IR (siklik GMP-İmmünreaktivitesi)'de artış ile beraber ICC ve düz kas hücreleri görüntülenir.<sup>139</sup>

- **CD 34:** Hematopoetik hücre öncüllerinde ve ICC'lerde eksprese edilen bir adezyon glikoproteinidir. Cajal hücrelerinin küçük bir kısmı ile beraber fibroblast benzeri hücreler, bazı stromal ve endotelial hücreler de pozitif olarak boyanmaktadır.<sup>140, 141</sup>

- **Nöron Spesifik Enolaz ve GABA (Gama Amino Butirik Asit):** Cajal hücrelerinin nöron spesifik enolaz ve GABA ile immün reaksiyon gösterdiklerine dair ipuçları bulunmaktadır.<sup>139, 142</sup>

- **$\alpha$ -Düz Kas Aktini ( $\alpha$ -Smooth Muscle Actin):**  $\alpha$ -Düz Kas Aktini'nin mikofilamanlarının myoepitel hücreleri için belirleyici olduğu

saptanmıştır. Dolayısıyla ICC'lerde tutulumu neredeyse yoktur ama bazen çok az miktarda bir tutulum gösterebilir.<sup>143</sup>

- **Östrojen Reseptörü (ER = Estrogen Receptor) ve Progesteron Reseptörü (PR):** Dokunun steroid hormonlara olan yanıtını dokudaki reseptör düzeyi belirler.

ER, nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. ER'nin, alfa östrojen reseptörü (ER- $\alpha$ ) ve beta östrojen reseptörü (ER- $\beta$ ) olmak üzere iki alt tipi vardır. Estradiol'ün ER- $\alpha$ 'ya bağlanma gücü ER- $\beta$  ya göre yüksek olduğu ve ER- $\alpha$ 'nın transkripsiyonal aktivasyonunu artırdığı belirtilmiştir. Transkripsiyonel aktivitedeki bu farklılığın yanı sıra ER- $\alpha$  ve ER- $\beta$  aktive edici protein-1 bölgesinde tamamen zıt transkripsiyonel etkiye sahiptir. Ayrıca fare uterus'unda ER- $\beta$ 'nin; ER- $\alpha$ 'nın negatif düzenleyicisi olarak görev üstlendiği bildirilmiştir.<sup>144, 145</sup>

PR, ER gibi nükleer reseptörlerdendir. PR, ligand yokluğunda transkripsiyonel olarak inaktiftir. Bununla birlikte, ligandın bağlanması ile monomerik reseptör yapısal değişikliğe uğrar ve aktive olur. PR diğer bütün nükleer reseptörlerle ortak yapıya sahiptir; bir DNA bağlanma bölgesi, bir hormon bağlanma bölgesi ve bir de değişken N-terminal bölgesi mevcuttur. 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. Baskın izoform olan PR-B'nin (116 kDa) değişmeyen bölümüne karşı spesifik antikor geliştirilmiştir. PR-A'nın (94 kDa) değişmeyen bölümü olmadığı için spesifik PR-A reseptörü yoktur. PR-B transkripsiyon aktivatörü, PR-A ise transkripsiyon inhibitörü olarak işlev

görür. PR-A etkinleştğinde PR-B'nin bazı etkilerini durdurabilir. Diğer yandan, iki izoformun varlığının fizyolojik anlamı bilinmemektedir. İzoformların oranı gelişim süresince üreme sistemi dokusuna ve menstrual döngüye bağlı olarak değişir.<sup>144, 146</sup>

Cretoiu ve arkadaşları 2006 yılında insan uterus'unun miyometrium tabakasında, 2009'da ise tuba uterina'da; ER ve PR reseptörleri ile yapmış oldukları çalışmada, ICLC'lerin özellikle çekirdeklerinde kuvvetli, sitoplazmalarında ise zayıf östrojen ve progesteron immünoreaktivitesi gösterdiklerini keşfetmişlerdir.<sup>28</sup>

#### **2.8.6.4. Ultrastrüktürel Yapıyı Gösteren Yöntemler: Yarı-ince kesitler ve elektron mikroskopi**

1 µm'den daha az kalınlıkta alınan yarı-ince kesitlerin Toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda daha ayrıntılı incelenebilmesi ve elektron mikroskopinin devreye girmesi ile ışık mikroskopide tariflenen bu hücrelerin ultrastrüktürel yapıları (ince yapıları) daha detaylı biçimde incelenmiştir.

### **2.8. 7.Cajal Hücrelerinin Patolojik Bulgular İle İlişkisi**

#### **2.8.7.1. Patolojik durumlarda Cajal hücrelerinin ultrayapısı**

Anorektal ve intestinal malformasyonlarda C-kit pozitif hücrelerin yoğunluklarında ve dağılımlarında anormallikler gözlenmektedir.

1977 ve 1985 yıllarında Faussonne-Pellegrini ve Cortesini akalazyada, insan distal özofagusunda TEM altında ICC organellerinde azalma, ağısı bağlantılarda bozulma olduğunu ve hipertansif sfinkter durumlarında ICC mitokondriyon ve düz endoplazmik retikulumda artma olduğunu göstermişlerdir. Rumessen 1996 yılında yaptığı çalışmada ülseratif kolit'li hastalarda ICC'lerde lipofuskin benzeri cisimlerin arttığını ve ultrayapısal değişikliklerin olduğunu göstermiştir.<sup>147, 148</sup>

Yapılan bir çalışmada kolonda submukozanın dış kenarında, muskuler tabakada ve myenterik plexusun çevresinde C-kit immünoaktivitesi görüldüğü ancak Hirschsprung's hastalığında aganglionik segmentlerde bu aktivitenin görülmediği bildirilmiştir.<sup>122, 149</sup>

Vanderwinden ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, İnfantil Hipertrofik Pilor Stenoza'nda C-kit immünoaktivitesinin dokunun büyük bir kısmında görülmediğini bildirmişlerdir. Yavaş geçişli konstipasyon'lu (kabız) hastaların sigmoid kolon örneklerinde tüm katlarda ICC miktarında azalma olduğu da gösterilmiştir.<sup>150</sup>

Bu tip peristaltizmin bozulduğu hastalıklarda yapılan çalışmalarda, ICC'lerin sayıca azaldığı ve morfolojik dağılımlarında değişimler olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle motilite (hareketlilik) değişikliklerinde Cajal hücrelerinin ultrayapısının ve patolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi hastalığın aydınlatılmasında önemli rol oynamaktadır.<sup>115</sup>

### 2.8.7.2. Gastrointestinal tümörler ile ICC arasındaki ilişki

C-kit işlevlerinde anormal yükselme, gastrointestinal sistem için tehlikelidir. C-kit pozitif hücreler transforme olabilirler ve gastrointestinal stromal tümörleri (GİST) oluşturabilirler. GİST'in bir kısmı reseptörleri kodlayan C-kit genlerde polimorfizm olması ile ilgilidir. Kök hücre faktörü (Stem cell faktör=SCF) sinyaline ihtiyaç olmadan, ICC'lerin transforme olduğu ve hayatı tehdit eden tümörlere dönüştüğü düşünülmektedir.<sup>27, 115</sup>

C-kit'in reseptör tirozin kinaz fonksiyonunu inhibe eden Imatinib mesylate'in GİST'lerde terapötik etkinliği olduğu bulunmuştur. Bu olay ilk defa solid bir tümörün spesifik moleküler hedefleyen bir ilaçla etkin bir şekilde tedavi edilmesidir.<sup>27, 115</sup>

CD34, 115 kDa ağırlığında bir transmembran glikoproteinidir, hematopoetik antijen olarak bilinmektedir. GİST'in birçoğunda pozitif olarak bulunmaktadır. Cajal hücrelerinin çok küçük bir kısmı da CD34 pozitif olarak boyanmaktadır ve bu özelliği ile bağırsakta CD34 pozitif, C-kit pozitif ve Vimentin pozitif boyanan tek hücre grubudur. Bu nedenle büyük olasılıkla gastrointestinal sistem stromal tümörlerinin Cajal hücrelerinden kaynaklandığına ya da bu yönde farklılaşma gösterdiğine inanılmaktadır.<sup>128, 151</sup>

Kindblom ve arkadaşları tarafından TEM ile yapılan bir çalışmada tüm gastrointestinal sistem stromal tümörlerinin ICC'nin ultrayapısal özelliğini sergileyen hücreler içerdiği gösterilmiştir.<sup>140</sup>

### **2.8.8. Uterus ve Tuba Uterina'daki Cajal hücreleri**

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda; kalp (myocardium)<sup>7,8</sup>, üreter<sup>9,10</sup>, mesane<sup>11,12</sup>, üretra<sup>13</sup>, penis<sup>14</sup>, vas deferens<sup>15</sup>, prostat<sup>16,17</sup>, pankreas<sup>18</sup>, meme<sup>19</sup>, uterus<sup>20,21</sup>, tuba uterina<sup>22</sup> gibi başka birçok organın düz kas tabakasında ve kan damarlarında<sup>23,24</sup>, lenfatik sistemde<sup>25</sup> bu hücrelerin buldukları tespit edilmiştir.

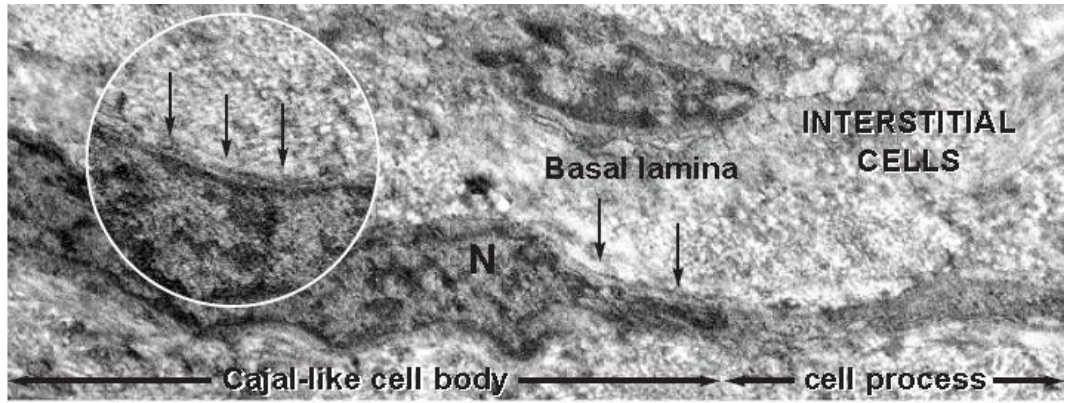
Gastrointestinal sistem dışında yer alan, morfolojik ve elektriksel özellikleri interstisyel Cajal hücrelerine benzeyen bu pacemaker hücrelere "İnterstisyel Cajal Benzeri Hücreler (ICLC)" adı verilmiştir.<sup>22</sup>

Uterus ve tuba uterina'da ICLC'lerin bulunması ile birlikte, 2005 yılından itibaren bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. Her yeni araştırmayla birlikte bu hücrelerin yapıları daha ayrıntılı incelenmiş ve genital sistemdeki görevleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir.<sup>3,4</sup>

## Uterus ve Tuba uterina'da yer alan ICLC'ler;

1) Epitel olmayan alanlara yerleşmişlerdir. ICLC'ler, uterus'un miyometrium tabakasına yerleşmişken, tuba uterina'da ise lamina propria'da ve tunica muscularis'de bulunur.<sup>3, 4, 22</sup>

2) Hepsisi olmasa da genelde bazal laminaya sahiptirler (Şekil 4).



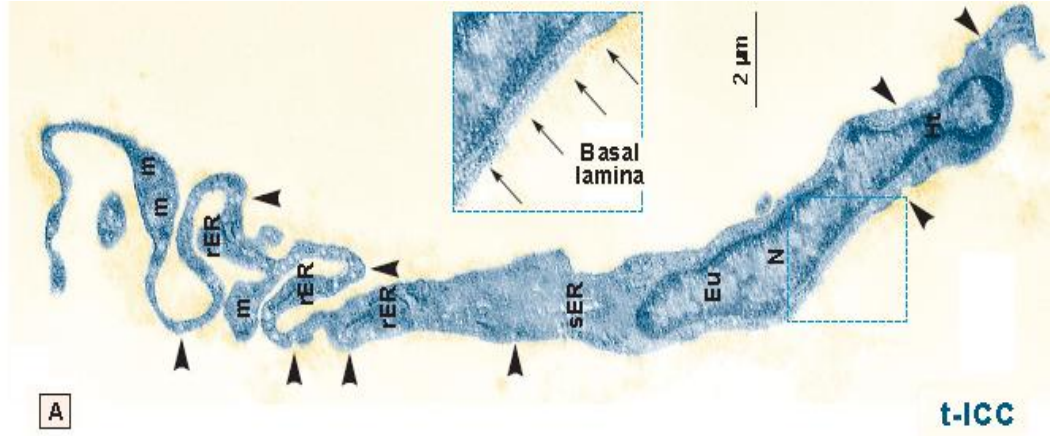
Şekil 4. İnsan miyometrium'unda yer alan bir ICLC'deki bazal laminanın TEM görüntüsü<sup>3, 20</sup> (oklar: bazal lamina)

3) Çekirdek etrafındaki ince çerçeve şeklinde bulunan sitoplazmasıyla karakterize bir hücre gövdesine ve bu hücre gövdesinden çıkan çok uzun moniliform sitoplazmik uzantılara sahiptirler. Bu hücreler; Priform şekilli (bir uzantıya sahip), fusiform şekilli (iğsi şekilli, iki karşıt uzantıya sahip), Triangular (üçgen şeklinde) ya da daha fazla uzantılı (4-5) olmaktadır.<sup>3, 4, 22</sup>



4) İnterstisyel hücreler ince uzun sitoplazmik uzantılar içermesi nedeniyle sinir hücrelerine benzemektedirler. Ancak bu uzantıların nörofilamanlar içermedikleri, bunun yerine fazla miktarda Vimentin filamanlar içerdiği bilinmektedir.<sup>3, 4, 22, 152</sup>

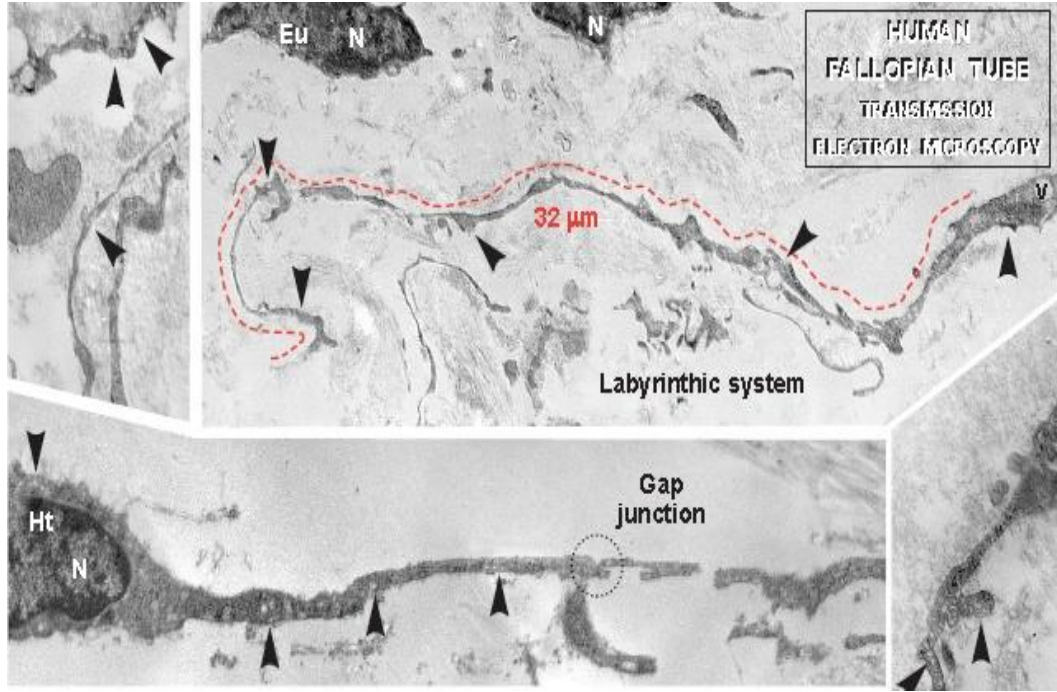
5) Organeller (çok sayıda geniş mitokondriyon, iyi gelişmiş sER ve rER), çekirdek kutbunun yanında ve hücre uzantılarının genişlemiş bölgelerine dağılmış halde bulunurlar (Şekil 5).<sup>3, 4, 22</sup>



**Şekil 5. Tuba uterina'daki ICLC'de Yer Alan Organellerin Dağılımının Dijital Olarak Renklendirilmiş Görüntüsü (m: mitokondriyon, N: çekirdek, sER: düz endoplazmik retikulum, rER: kaba endoplazmik retikulum, Eu: ökromatin, Ht: heterokromatin).<sup>22</sup>**

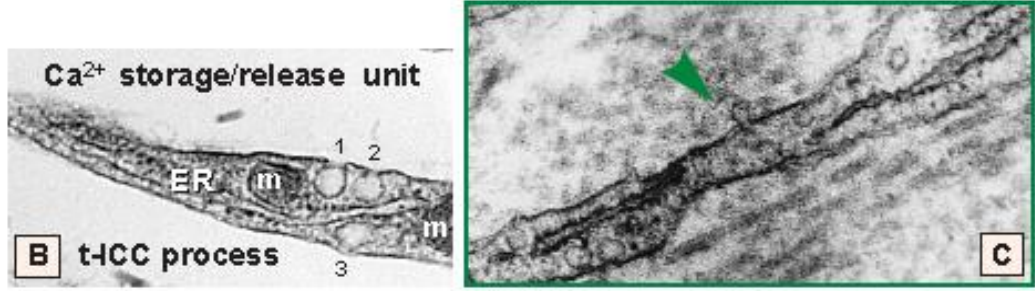
6) Çok sayıda Kaveola (transitotik vezikül, yüzey vezikülü) adı verilen hücre zarı invaginasyonları bulunmaktadır. Kaveola, lipidden zengin bir yapıdır. Yapıtışı bir transmembran proteini olan Kaveolin'dir. Bazı kinaz reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu yapılardır. Bu bölgeler sinyal iletiminde büyük öneme sahiptirler. Ayrıca kesin olmamakla birlikte patojen

bakterilerin ve virüslerin hücre içine alımında rol oynadıkları düşünülmektedir<sup>3, 4, 22</sup> (Şekil 6).



**Şekil 6. İnsan Tuba Uterina'sında Yer Alan ICLC'lerde Bulunan Kaveolaların TEM Görüntüsü (okbaşları: kaveola).<sup>22</sup>**

7) Plazmalemmaya bitişik, çoğunlukla dilatasyonlar (genişlemeler) seviyesinde ve hücre uzantılarının uçlarında, sarkoplazmik retikulum + kaveola +/- mitokondriyon kompleksinden oluşan "Ca<sup>++</sup> saklama-serbestleştirme birimleri" görülmektedir<sup>22</sup> (Şekil 7).



**Şekil 7. A. Tuba Uterina'daki ICLC'de Yer Alan, Mitokondriyon + Kaveola + Endo(sarko)plazmik Retikulum İçeren Ca<sup>++</sup> Saklama-Serbestleştirme Birimi'nin TEM Görüntüsü B. Normalde Hücre Zarının İçe Doğru İnvaginasyon Yaparak Oluşturduğu Kaveola'nın Beklenmedik Dışa Doğru Oluşumunun TEM Görüntüsü (m: mitokondriyon, ER: endo(sarko)plazmik retikulum, 1-2-3 ve yeşil okbaşı: kaveola)<sup>22</sup>.**

8) Hücrelerin sitoplazmik uzantıları çakışacak biçimde, labirent benzeri bir sistemle ağ şeklinde organizasyon görülmektedir.<sup>3, 4, 22</sup>

9) Çoğu kez birbirleriyle ve düz kas hücreleriyle 'gap junction'lar ile ilişki kurarlar.<sup>3, 4, 22</sup>

10) Sinir demetleri, ve/veya epitel, ve/veya düz kas hücreleri, ve/veya kapillerler, ve/veya immün hücreler (plazma hücreleri, makrofajlar, eozinofiller ve mast hücreleri) gibi hedeflerle yakın temasta bulunurlar.<sup>3, 4, 22</sup>

11) Hücre iskeletlerinde, fazla miktarda intermediyer filamanları ve ince (aktin) filamanların yanı sıra mikrotübüller de yer almaktadır.<sup>3, 4, 22</sup>

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Doku Materyallerinin Elde edilmesi**

Gazi Üniversitesi İnsan Etik Kurulu onayı ile, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi tarafından myoma uteri sebebiyle histerektomi yapılmış, yaş aralığı 30-45 olan 10 kadın hastanın, uterus'un miyometrium bölgesinden alınan doku materyalleri ile tuba uterina'nın anatomik olarak değişik bölgelerinden alınan doku materyalleri kullanıldı.

Uterus ve tuba uterina doku materyalleri alındıktan sonra, kas tabakalarının ayrılması işlemi Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından yapıldı.

ICC'leri görüntülemek amacıyla; Hematoksilen-Eosin boyama, Masson trikrom boyama, Gomori gümüş çöktürme (impregnasyon), yarı-ince kesitleri toluidin mavisi ile boyama ile C-kit (CD117), Vimentin,  $\alpha$ -Smooth muscle actin ( $\alpha$ -düz kas aktini), Östrojen reseptörü, Progesteron reseptörü antikoları ile immünohistokimyasal çalışmalar yapıldı.

#### **3.2. Hematoksilen-Eosin Boyama**

Formaldehit ile tespit edilen uterus (miyometrium) ve tuba uterina dokuları, alışılagelmiş ışık mikroskop izleme yönteminden

geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan bloklardan lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı.

Deparafinizasyon işlemi için, kesitler 37 °C'lik etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak amacıyla etüv ısı 57 °C'ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildi. Lamlar deparafinizasyonu tamamlamak için 3 kez 20'şer dakika ksilolde bırakıldıktan sonra rehidratasyon işlemi için sırasıyla % 100, % 90, %80, %70, %50 etil alkol serilerinde 10'ar dakika tutuldu. Kesitler havada kurutularak 10 dakika akan musluk suyu ile yıkanarak alkolden arındırıldı. Kesitler 10 dakika hematoksin boya solüsyonunda tutuldu. Sonra akan musluk suyu altında 10 dakika yıkandı. Kesitler diferansiyasyon (farklılaşma, ayrışma) işlemi için glasiyel asetik asit ile alkol karışımı olan solüsyona 2-3 kez batırılıp çıkarılarak akan musluk suyu altında 10 dakika yıkandı. Kesitler 10 dakika Eosin boya solüsyonunda tutuldu. Tekrar 10 dakika akan musluk suyu ile yıkandıktan sonra dehidratasyon işlemi için sırasıyla %50, %70, %80, %90 ve %100'lük etil alkollerden hızlıca geçirilerek, 45 dakika ksilolde bekletildi ve lamlar entellanla kapatıldı. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

### **3.3. Masson Trikrom Boyama**

Deparafinizasyon işlemi için, parafin bloklardan alınan kesitler 37 °C'lik etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak amacıyla etüv ısı 57 °C'ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildi. Lamlar deparafinizasyonu tamamlamak için 3 kez 20'şer dakika

ksilolde bırakıldıktan sonra rehidratasyon işlemi için sırasıyla % 100, %96, % 90, %80, %70 etil alkol serilerinde 10'ar dakika tutuldu. Kesitler 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirilerek alkolden arındırıldı ve daha sonra bir histokimya barına yerleştirildi. Kesitlerin üzerine Masson (Masson Trichrome Goldner with light green, 04-011802, Bio-Optica, Milano, İtalya) boya setinde bulunan A reaktifinden (Weigert's demirli hematoksilen) 6 damla ve B reaktifinden (Weigert's demirli hematoksilen) 6 damla konarak 10 dakika bekletildi. Kesitler yıkanmadan üzerlerindeki A ve B reaktif karışımı dökülerek, C reaktifinden (pikrik asit alkolik dengeleyici solüsyonu) 10 damla kondu ve 4 dakika bekletildi. Kesitler distile su ile yaklaşık 3-4 sn. yıkanarak 10 damla D reaktifinden (Masson'un Ponceau asit fuksin'i) damlatıldı ve 4 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler distile suda yıkanarak üzerlerine E reaktifinden (fosfomolibdik asit solüsyonu) 10 damla kondu ve 10 dakika bekletildi. Kesitler yıkanmadan silkelendir ve üzerlerine 10 damla F reaktif (Goldner'ın açık yeşil solüsyonu) damlatılarak 5 dakika bekletildi. Kesitler distile suda yıkandıktan sonra dehidratasyon işlemi için sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve %100'lük etil alkollerden hızlıca geçirilerek, 20 dakika ksilolde bekletildi ve lamalar entellanla kapatıldı. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

### **3.4. Gümüş Çöktürme (İmpregnasyon)**

Deparafinizasyon işlemi için, parafin bloklardan alınan kesitler 37 °C'lik etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak amacıyla etüv ısı 57 °C'ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildi. Lamalar deparafinizasyonu tamamlamak için 3 kez 20'şer dakika

ksilolde bırakıldıktan sonra rehidratasyon işlemi için sırasıyla % 100, %96, % 90, %80, %70 etil alkol serilerinde 10'ar dakika tutuldu. Kesitler 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirilerek alkolden arındırıldı ve daha sonra bir histokimya barına yerleştirildi. Kesitlerin üzerine gümüş çöktürme (Silver Impregnation for retikulum, 04-040801, Bio-Optica, Milano, İtalya) boya setinde bulunan A reaktifinden (potasyum permanganat) 5 damla ve B reaktifinden (asit aktivasyon tamponu) 5 damla konarak 5 dakika bekletildi. Kesitler distile suda yıkanarak C reaktifinden (okzalik asit solüsyonu) 10 damla kondu ve 3 dakika bekletildi. Kesitler distile suda iki kez yıkanarak 10 damla D reaktifinden (ferrik amonyum sülfat) damlatıldı ve 3 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler distile suda yıkanarak üzerlerine E reaktifinden (amonyaklı gümüş solüsyonu) 10 damla kondu ve 3 dakika bekletildi. Kesitler tekrar yıkandı ve üzerlerine 10 damla F reaktifi (nötral formalin) damlatılarak 5 dakika bekletildi. Kesitler distile suda iki kez yıkandıktan sonra G reaktifinden (sodyum hiposülfid tespit solüsyonu) 10 damla kondu ve 5 dakika bekletildi. Daha sonra 5 dakika akan musluk suyu altında yıkandı. Dehidratasyon işlemi için sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve %100'lük etil alkollerden hızlıca geçirilerek, 20 dakika ksilolde bekletildi ve lamalar entellanla kapatıldı. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

### **3.5. İmmünohistokimyasal Yöntem**

Deparafinizasyon işlemi için, parafin bloklardan polilizinli camlara alınmış 4 µm kalınlığındaki kesitler, 60 °C'lik etüvde 2 saat bekletildi. Etüvden çıkardıktan sonra oda ısısında 5 dakika bekletildi. Camlar deparafinizasyonu tamamlamak için 3 kez 20'şer dakika ksilolde

bırakıldıktan sonra rehidratasyon işlemi için sırasıyla % 100, %96, % 90, %80, %70 etil alkol serilerinde 10'ar dakika tutuldu. Kesitler 2 kez 5'er dakika distile suda bekletilerek alkolden arındırıldı.

Doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla kesitler 1 M sitrat tamponuna (pH: 6. 0) (Lab Vision, Fremont, USA) konarak mikrodalga fırında antijen retrieval (antijen kurtarma) işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra, kesitler mikrodalga fırından alınarak oda ısısında 20 dakika soğumaya bırakıldı. Tekrar 2 kez 5'er dakika distile suda bekletildi.

Dokuların etrafı PAP-pen (hidrofobik doku sınırlama klemi) ile çizilerek, kesitler nemlendirilmiş immünohistokimya barına yerleştirildi. PAP- Pen, doku etrafında bir sınır oluşturarak damlattığımız antikor ya da diğer maddelerin dağılmasını engeller ve daha az madde kullanımı sağlar. Hidrojen peroksit'in verimini arttırmak için nemli sıcak bir ortam gerektiği için kabın içine sıcak su dökülerek ağzı kapatılıp, buhar elde edildi.

Dokular 3 kez 5'er dakika PBS (Phosphate Buffer Saline) (pH:7.4) ile yıkandı. Bu tampon, yıkamada kullanılan bir solüsyon olduğu için pH'si nötral pH'ye yakın olmalıdır. Daha sonra dokuların üzerine %3'lük hidrojen peroksit (Lab Vision, Fremont, USA) damlatılarak 15 dakika bekletildi ve endojen peroksidazın aktivitesi bloke edildi. Sonra dokular PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandı. Özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi amacıyla dokuların üzerine Ultra V blok (Cat: TA-125-UB, Lab Vision, Fremont, USA) damlatılarak 5 dakika bekletildi. Camlar



yıkanmadan preparatlar silkelendi ve CD 117/c-Kit/SCF-Receptor (Dilasyon oranı: 1:100, İnkübasyon süresi: 1 saat) (Cat: RB-9038-P, Lab Vision, Fremont, USA), Vimentin (Ab2, Dilasyon oranı: 1:50, İnkübasyon süresi: 1 saat) (Cat: MS-129-P, Lab Vision, Fremont, USA), Smooth Muscle Actin (Ab1, Dilasyon oranı: 1:800, İnkübasyon süresi: 2 saat) (Cat: MS-113-P, Lab Vision, Fremont, USA), Estrogen Receptor (Ab-14, 1D5 + 6F11, Dilasyon oranı: 1:50, İnkübasyon süresi: 2 saat) (Lab Vision, Fremont, USA), Progesteron Receptor (SP2, Dilasyon oranı: 1:100, İnkübasyon süresi: 2 saat) (Lab Vision, Fremont, USA) antikorlarına etkin bırakıldı. Bu sürenin sonunda camlar 3 kez 5'er dakika PBS ile yıkandı ve biyotinlenmiş sekonder antikor (Cat: TP-125-BN, Lab Vision, Fremont, USA) damlatılarak 10 dakika bekletildi. Tekrar 3 kez 5'er dakika PBS ile yıkadıktan sonra enzimin biyotin'e bağlanmasını sağlamak için kesitler 10 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Cat: TS-125-HR, Lab Vision, Fremont, USA) etkin bırakıldı.

Camlar tekrar PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandıktan sonra kromojen olarak DAB (3,3' diaminobenzidine) (Cat: TA-125-HD, Lab Vision, Fremont, USA) kullanıldı. Mikroskop altında boyanma takip edildi ve boyanma görülmeye başladığında reaksiyon PBS ile durduruldu. Daha sonra Mayer'in Hematoksilen'i (Lab Vision, Fremont, USA) ile zemin boyaması yapılarak kesitler distile suya kondu ve akan musluk suyu altında 3-4 dakika bekletildi. Camlar sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve %100'lük etil alkollerden hızlıca geçirilerek, 20 dakika ksilolde bekletildi. Son olarak, entellan kullanılarak kesitler lamel ile kapatıldı. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

### 3.6. Toluidin Mavisi ile Yarı İnce Kesit Boyanması

#### Tespit:

#### Sorenson'un fosfat tamponu:

A solüsyonu: Potasyum fosfat monobazik ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ).....0.098  
gr

Distile su.....100 ml

B solüsyonu: Sodyum fosfat dibazik ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ )..... 1.188  
gr

Distile su.....100ml

18.2 ml A sol. + 81.8 ml B sol. = 100 ml (pH: 7.4)

#### Gluteraldehit tespit solüsyonunun hazırlanması:

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

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

#### Osmiyum Tetroksit tespit solüsyonu:

Osmiyum tetroksit ( $\text{OsO}_4$ ).....0.1 gr

Distile su.....5 ml

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 (1 gr uranil asetat ve 50 ml %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.....10 ml

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

Gömme materyali:

Araldit CY 212.....10 ml

DDSA.....10 ml

BDMA.....0.4 ml

Dibütil fitalat.....1 ml

Bu karışıma alınan dokular 2 saat rotatorda oda ısısında, 2 saat de 40 °C' de etüvde bekletildiler. Son olarak dokular aynı karışım ile jelatin kapsüle gömüldüler. Blok içindeki havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen kapsüller, polimerizasyon için 24 saat 45 derecede, 48 saat 62 derecede etüvde bekletildi. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerine soğumaya bırakıldılar.

Hazırlanan bloklardan LKB Leica ultramikrotom ile 1 µm'lik yarı-ince kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı. Bilgisayar destekli görüntüleme sisemi (DCM 4000, Leica, Germany) ile incelenen kesitler Leica Q Vin 3 programında fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Uterus Bulguları

#### 4.1.1. Hematoksilen-Eosin Bulguları

Uterus'un miyometrium tabakasına ait doku örneklerinde, kas liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu kas demetlerinin içerisinde ve bu demetlerin etrafına yerleşmiş şekilde; fibroblastlardan ve demetleri oluşturan kas hücrelerinden fusiform (iğsi) şekilleriyle, koyu boyanan çekirdekleriyle ve uzun sitoplazmik uzantılarıyla ayırt edilebilen ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 1).

Miyometrium tabakası içerisinde kas liflerine ait çekirdeklerden daha koyu boyanan çekirdekleriyle ayırt edilebilen, moniliform sitoplazmik uzantıları olan ICLC'ler saptandı. Bu hücrelerin birbirleriyle bağlantı yaptıkları dikkati çekti (Fotoğraf 2). Ayrıca büyük kan damarlarına komşu bölgede yerleşmiş ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 3).

Uterus'un miyometrium tabakasında, kas hücrelerinin arasında, bu düz kas hücrelerinden farklı morfolojik yapıdaki ICLC'ler ayırt edildi. Ayrıca oval şekilli, koyu boyanan çekirdekleri ve uzantılarıyla, kas liflerini çevreleyen bağ dokusu içindeki fibroblastlardan farklı oldukları gözlemlendi (Fotoğraf 4).

#### 4.1.2. Masson Trikrom Bulguları

Uterus'un düz kas demetlerini çevreleyen bağ dokusunun içerisinde ince, koyu boyanan oval çekirdeğe sahip ve uzun sitoplazmik

uzantıları kollagen liflere karışmış ICLC'ler tespit edildi. (Fotoğraf 5 ve Fotoğraf 6). Kas tabakasının bitip serosa'nın başladığı bölgede kan damarlarına yakın yerleşim gösteren ve bağ dokusu liflerini yapan fibroblastlardan farklı yapısal özellik gösteren; birbirleriyle bağlantılar kurmuş ICLC dikkati çekti (Fotoğraf 7).

#### 4.1.3. Gomori Gümüş Çöktürme Bulguları

Uterus'un miyometrium tabakasında, kas liflerini çevreleyen bağ dokuda ICLC'lerin varlığı tespit edildi (Fotoğraf 8). Uterus'un serosa tabakasında, uzun sitoplazmik uzantılı, oval çekirdekli ICLC'ler gözlemlendi (Fotoğraf 9). Miyometrium'dan serosa (perimetrium)'ya geçiş bölgesinde de iri, oval ve uzun çekirdekli, uzantılı ICLC'ler dikkati çekti (Fotoğraf 10).

#### 4.1.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Uterus'un myometrium tabakasında, kas liflerini çevreleyen bağ dokuda, C-kit ile sitoplazma düzeyinde immünoreaktivite gösteren fusiform (iğsi) şekilli, oval ve heterokromatik çekirdeğe sahip ve uzun sitoplazmik uzantılı ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 11 ve Fotoğraf 12).

Kas tabakası içerisinde, kan damarlarına yakın bölgede yerleşmiş, uzantılı C-kit pozitif ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 13). Ayrıca kan damarlarının endotel hücreleriyle bağlantı kuran bir ICLC de dikkati çekti (Fotoğraf 14).

Miyometrium'un longitudinal kas tabakasından sirküler (enlemesine) kas tabakasına geçiş bölgesinde, moniliform uzantılara sahip, oval ve uzamış çekirdek içeren ICLC görüldü (Fotoğraf 15). Uterus'ta bulunan bir periferik

sinirin etrafını saran epimisyum'un etrafında yakın yerleşimli bir ICLC dikkati çekti (Fotoğraf 16).

Vimentin antikoru kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışma sonucu, uterus'un miyometrium tabakasındaki ICLC'lerin Vimentin içerdikleri tespit edildi (Fotoğraf 17).

$\alpha$ -Düz kas aktini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, ICLC'lerin boyanma göstermedikleri, bunun aksine düz kas hücrelerinin yoğun boyanma gösterdiği dikkati çekti (Fotoğraf 18).

Östrojen reseptörü ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, immünoreaktivite gösteren iğsi şekilli ve uzantılı hücreler gözlemlendi. Büyük büyültmede yapılan incelemelerde, boyanmanın hücrelerde genelde çekirdek düzeyinde olduğu saptandı (Fotoğraf 19).

Progesteron reseptörü ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada da, düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, boyanma gösteren iğsi şekilli ve uzantılı hücreler tespit edildi. Yine boyanmanın hücrelerde genelde çekirdek düzeyinde olduğu gözlemlendi (Fotoğraf 20).

#### 4.1.5. Yarı-ince Kesit Bulguları

Uterus'un miyometrium tabakasına ait doku örneklerinde yarı-ince kesitlerde Toluidin mavisi ile yapılan incelemelerde, kas liflerinin oluşturduğu demetlerin içinde düz kas hücrelerine yakın yerleşimli bulunan uzun, ince, heterokromatik çekirdekli ve sitoplazmik uzantılı ICLC'ler dikkati çekti (Fotoğraf 21). Ayrıca düz kas demetlerinin sınırında da ICLC'lere rastlandı (Fotoğraf 22).

## 4.2. Tuba Uterina Bulguları

### 4.2.1. Hematoksilen-Eosin Bulguları

Lamina propria'daki gevşek bağ dokusu içerisinde fibroblast çekirdekleri ve ICLC'ler görüldü. Fibroblast çekirdekleri daha ökromatik ve daha büyükken, ICLC'lerin çekirdekleri daha küçük, oval ve heterokromatik olarak tespit edildi. Ayrıca ICLC'lerin daha ince, uzun, sitoplazmik uzantıları daha belirgin, iğsi şekilli ve birbirleriyle bağlantı kurmuş şekilde gözlemlendi (Fotoğraf 23). Tuba uterina'nın içte yer alan sirküler kas tabakası içinde kas lifleri arasında ve damar çevresinde ICLC'ler dikkat çekti (Fotoğraf 24). Epitel altındaki iyi vaskülarize olmuş gevşek bağ dokusu içinde kan damarlarına komşu bölgelerde ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 25).

Gevşek bağ dokusu yapısındaki Lamina propria'dan tunica muscularis'in sirküler kas tabakasına geçiş bölgesinde, sitoplazmik uzantılarıyla birbirleriyle bağlantı kuran, kan damarlarına yakın yerleşmiş uzun ICLC'ler izlendi (Fotoğraf 26). Katlantılar yapan tek katlı prizmatik, kinosilyaları net olarak ayırt edilebilen epitel dokusu altında yer alan lamina propria'da kan damarlarına komşu, moniliform tarzda ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 27).

### 4.2.2. Masson Trikrom Bulguları

Tuba uterina'nın lümenini oluşturan çok sayıda uzun dallanmış mukozal katlantılar izlendi (Fotoğraf 28A). Mukozal katlantılar altında yer alan iyi vaskülarize olmuş gevşek bağ dokusu içerisinde, kan damarlarının çevresinde, bağ dokusu lifleri ve fibroblastlar arasında,



birbirleriyle bağlantılar kuran ICLC'ler izlendi (Fotoğraf 28B). Lamina propria'da kan damarlarına yakın yerleşim gösteren ICLC'ler gözlemlendi (Fotoğraf 29). Tuba uterina'da kas liflerini çevreleyen bağ dokusunda ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 30).

#### 4.2.3. Gomori Gümüş Çöktürme Bulguları

Tuba uterina dokusunda yapılan Gomori Gümüş Çöktürme boyamasında; çok sayıda mukozal katlantılar izlendi (Fotoğraf 31A). ICLC'lerin lamina propria'da tek tek bulunduğu ya da topluluklar oluşturduğu gözlemlendi (Fotoğraf 31A ve B) . Tuba uterina'nın tunica muscularis tabakasında kas hücreleri arasında ICLC'ler tespit edildi (Fotoğraf 32).

#### 4.2.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

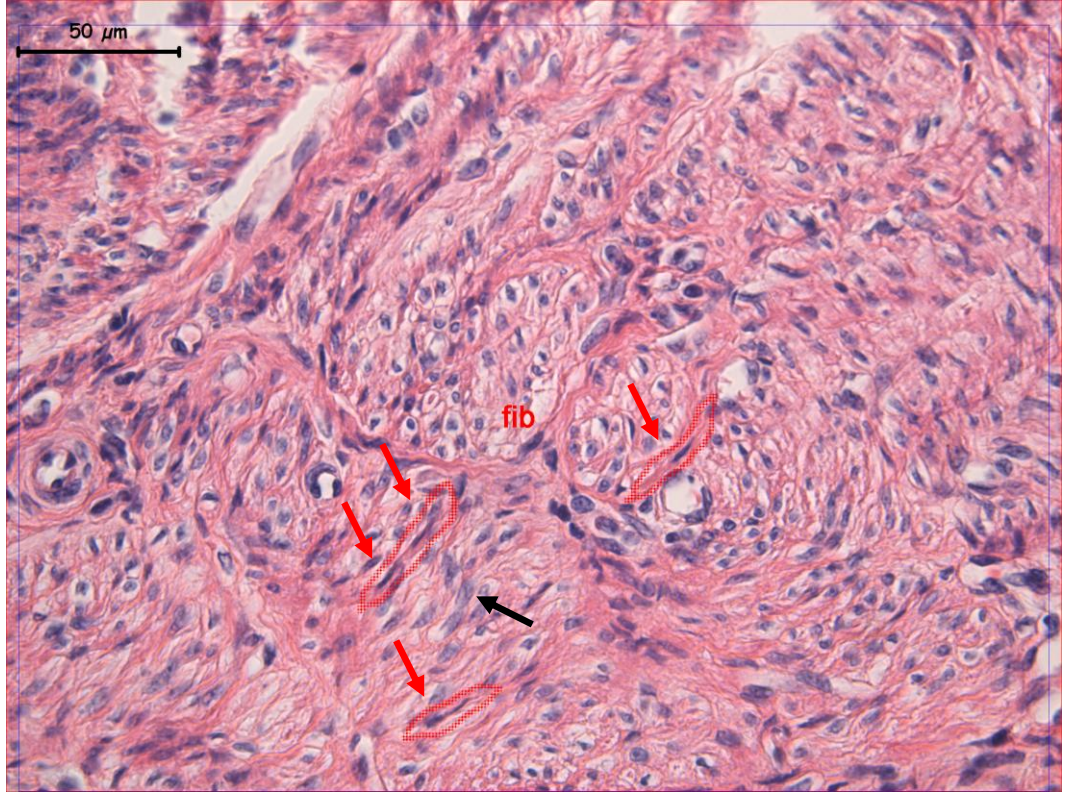
Tuba uterina'nın kas tabakasında, C-kit ile sitoplazma düzeyinde immünoreaktivite gösteren fusiform (iğsi) şekilli, uzun, oval ve heterokromatik çekirdeğe sahip ve sitoplazmik uzantılı çok sayıda ICLC tespit edildi (Fotoğraf 33). Kas tabakası ile serosa'nın geçiş bölgesinde C-kit pozitif ICLC'ler gözlemlendi (Fotoğraf 34). Serosa bölgesinde kan damarlarına yakın yerleşimli C-kit immünoreaktif ICLC'ler izlendi (Fotoğraf 35).

Vimentin antikoru kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışma sonucu, tuba uterina'daki ICLC'lerin Vimentin içerdikleri tespit edilmiştir (Fotoğraf 36).

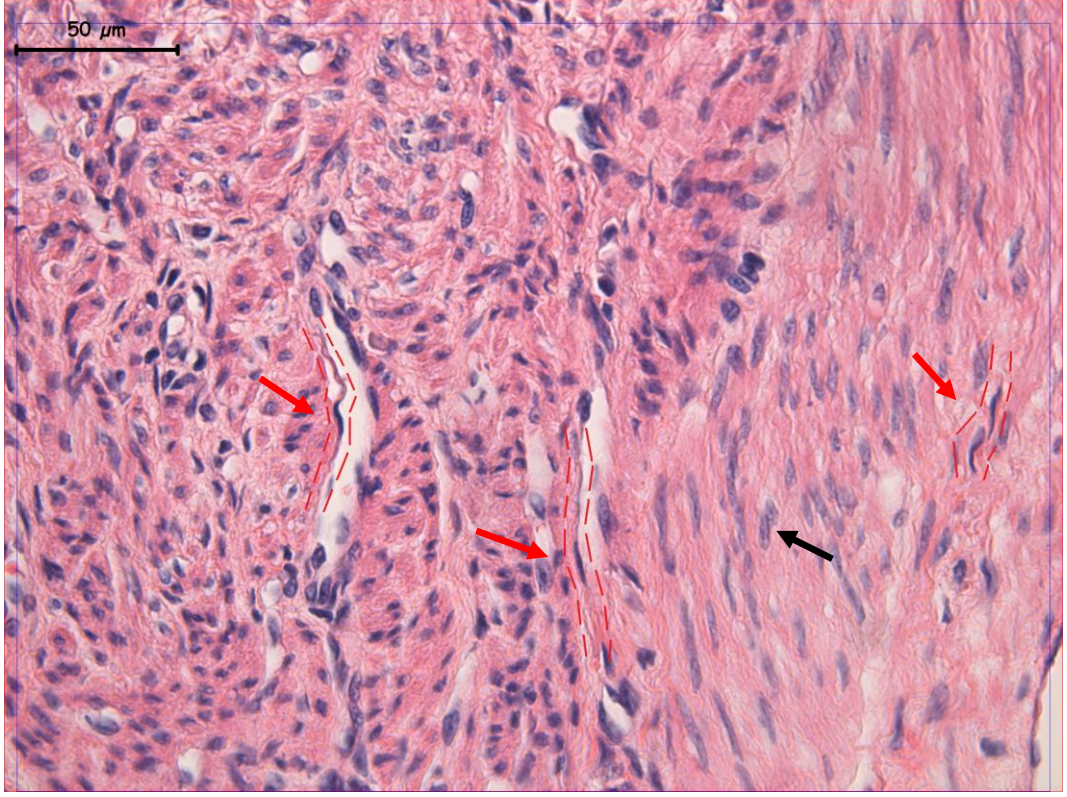
$\alpha$ -Düz kas aktini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, ICLC'lerin boyanma göstermedikleri, bunun aksine düz kas hücrelerinin yoğun boyanma gösterdiği dikkati çekti (Fotoğraf 37).

Östrojen reseptörü ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada, düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, çekirdek düzeyinde immünoreaktivite gösteren iğsi şekilli ve uzantılı hücreler gözlemlendi (Fotoğraf 38).

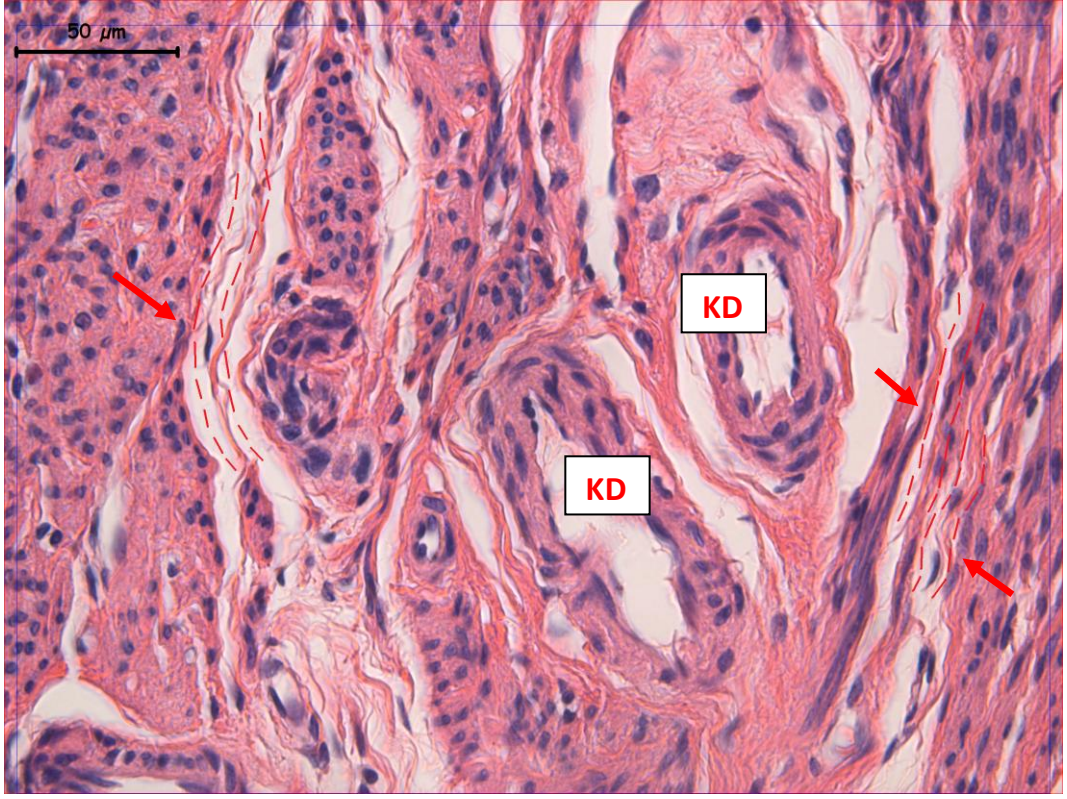
Progesteron reseptörü ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada da, düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, çekirdek düzeyinde tutulum gösteren iğsi şekilli ve uzantılı hücreler tespit edildi (Fotoğraf 39).



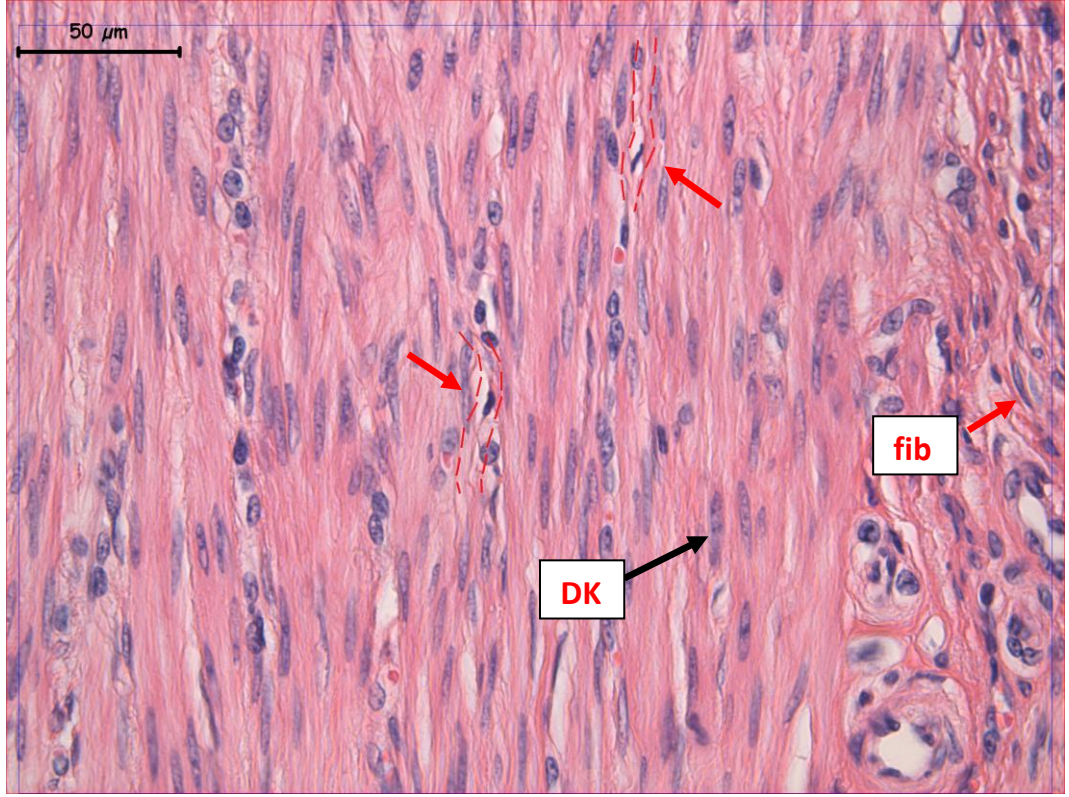
**Fotoğraf 1.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; kas demetleri üzerinde ve bu demetlerin içerisinde bulunan kas hücreleri (siyah ok) arasındaki sitoplazmik uzantılı ICLC'ler (kırmızı ok) görülüyor. ICLC'lerin çekirdeklerinin fibroblast (fib) çekirdeklerinden daha ince oldukları dikkati çekiyor (Hematoksilen-EosinX400).



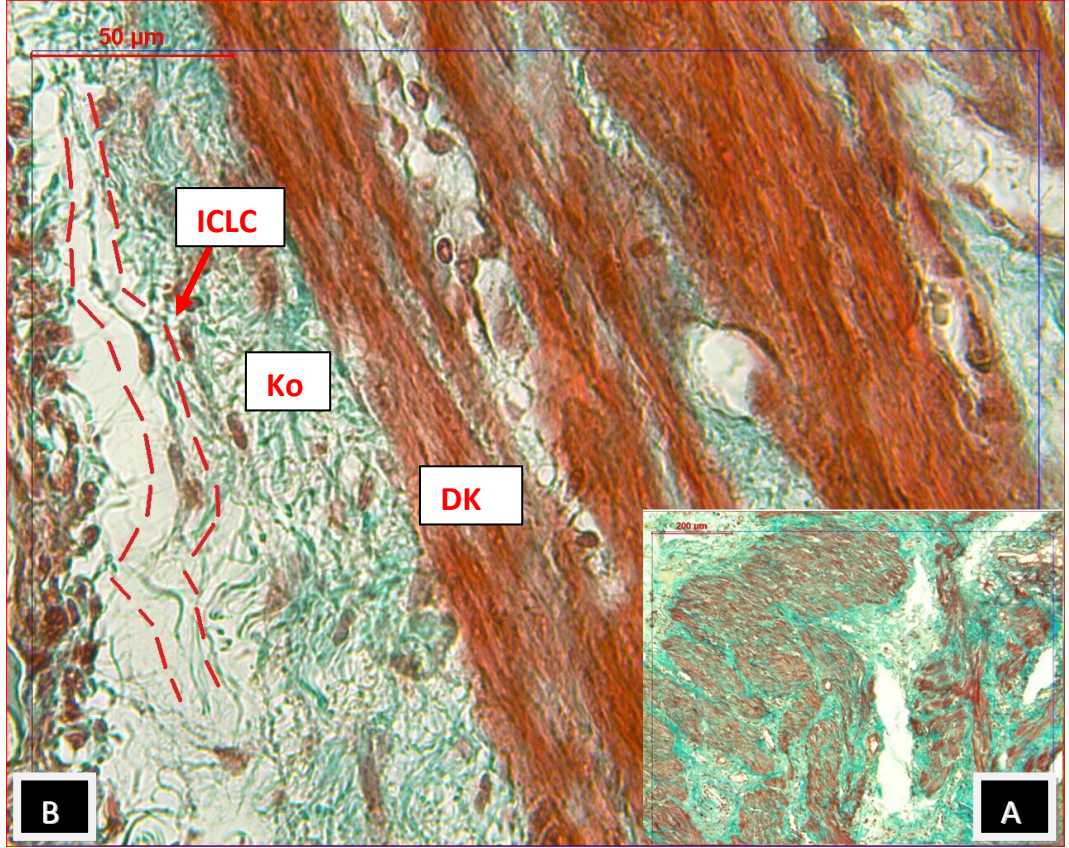
**Fotoğraf 2.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; miyometrium'un longitudinal kas tabakasından sirküler kas tabakasına geçiş bölgesinde ve sirküler kas tabakası içerisinde, düz kas hücresi (siyah ok) çekirdeklerinden daha koyu, uzun, çok ince çekirdeğe sahip ICLC'ler (kırmızı ok) görülüyor (Hematoksilen-EosinX400).



**Fotoğraf 3.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; sirküler kas tabakası içerisinde bulunan kan damarlarına yakın yerleşmiş ICLC'ler (kırmızı ok) izleniyor (KD: kan damarı) (Hematoksilen-EosinX400).

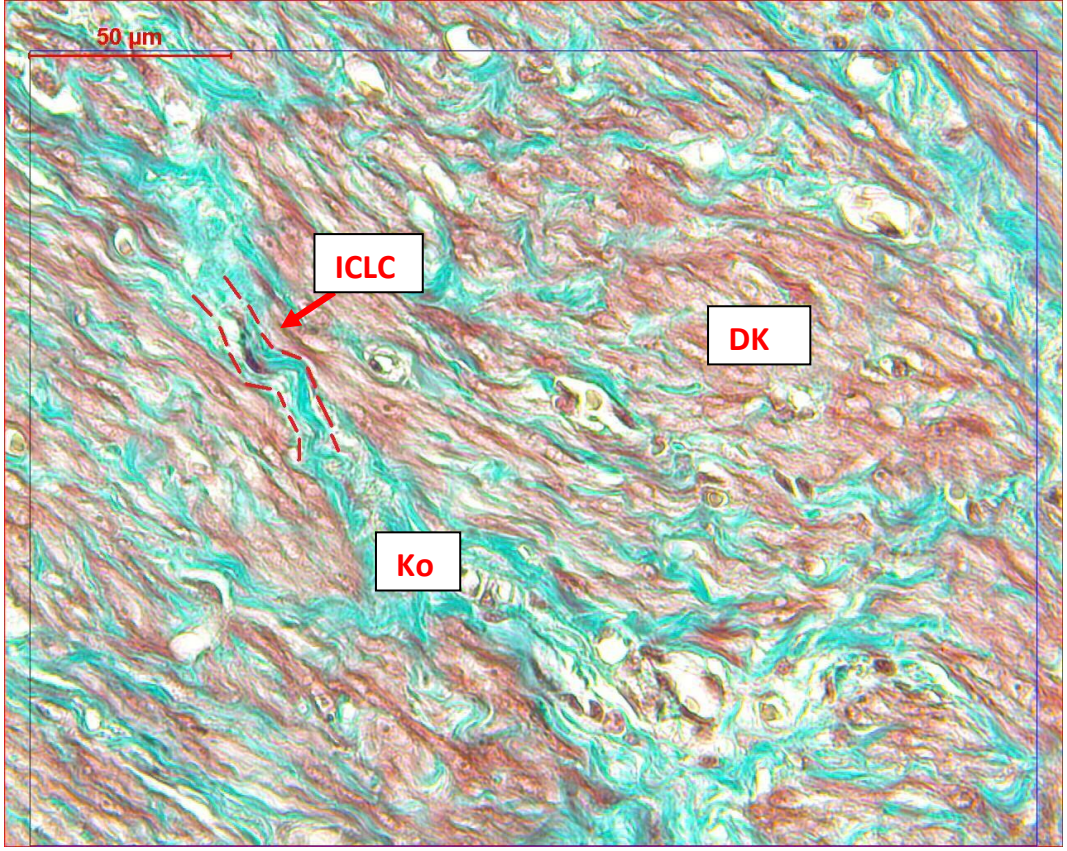


**Fotoğraf 4.** Uterus dokusunun miyometriyum tabakasında yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; düz kas hücreleriyle bağlantı kurmuş olan ICLC'ler (kırmızı ok) dikkati çekiyor. Bu hücrelerin çekirdekleri, bağ dokusu içerisinde bulunan fibroblastların (fib) çekirdeklerinden ve düz kas (DK) hücre çekirdeklerinden daha yassı ve koyu olarak görülüyor. (Hematoksilen-EosinX400).



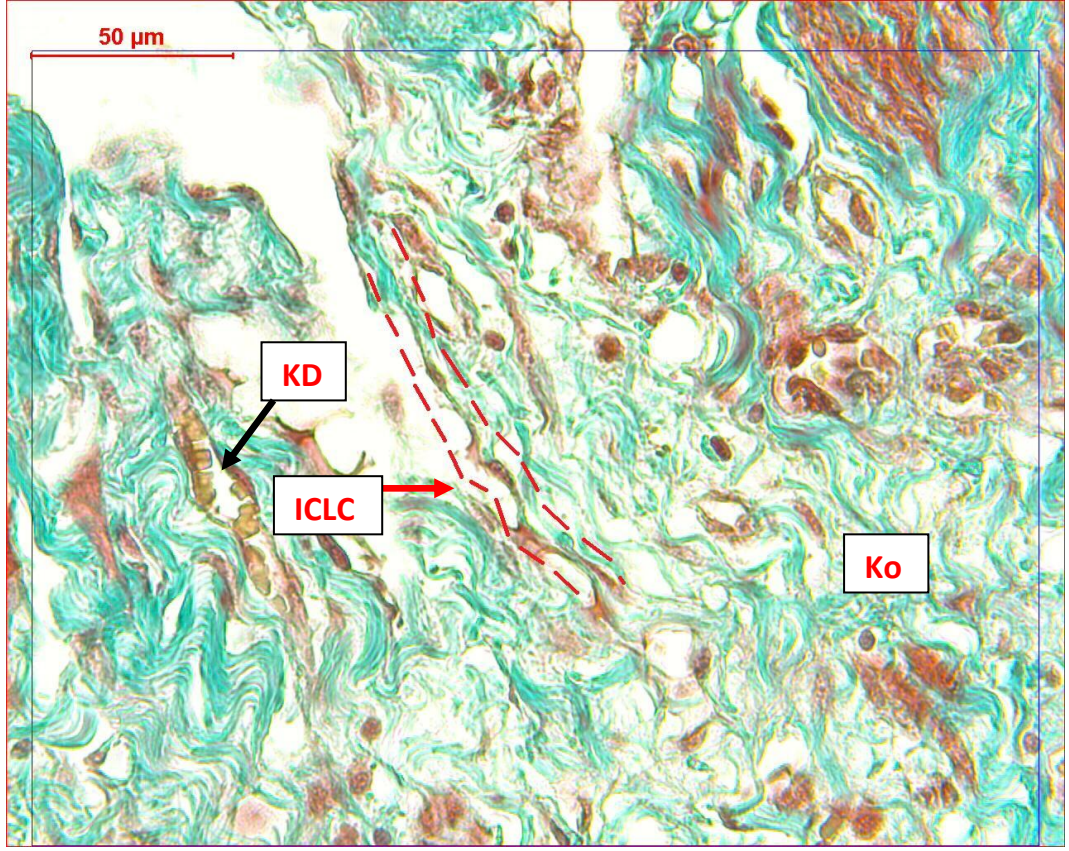
**Fotoğraf 5A.** Uterus dokusunun myometrium tabakasının genel görüntüsünde düz kas lifi demetleri (kahverengi/kırmızı renkte) ve kollagen lifler (yeşil renkte) dikkati çekiyor (Masson TrikromX100).

**Fotoğraf 5B.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında yapılan Masson Trikrom boyamada; düz kas demetlerini (DK) çevreleyen bağ dokuda; uzantılarıyla ve koyu boyanan, yassı, uzamış çekirdekleriyle farklı görünüme sahip olan ICLC'ler (kırmızı ok) kollagen fibriller (Ko) içerisinde gözlemlendi (Masson TrikromX400).

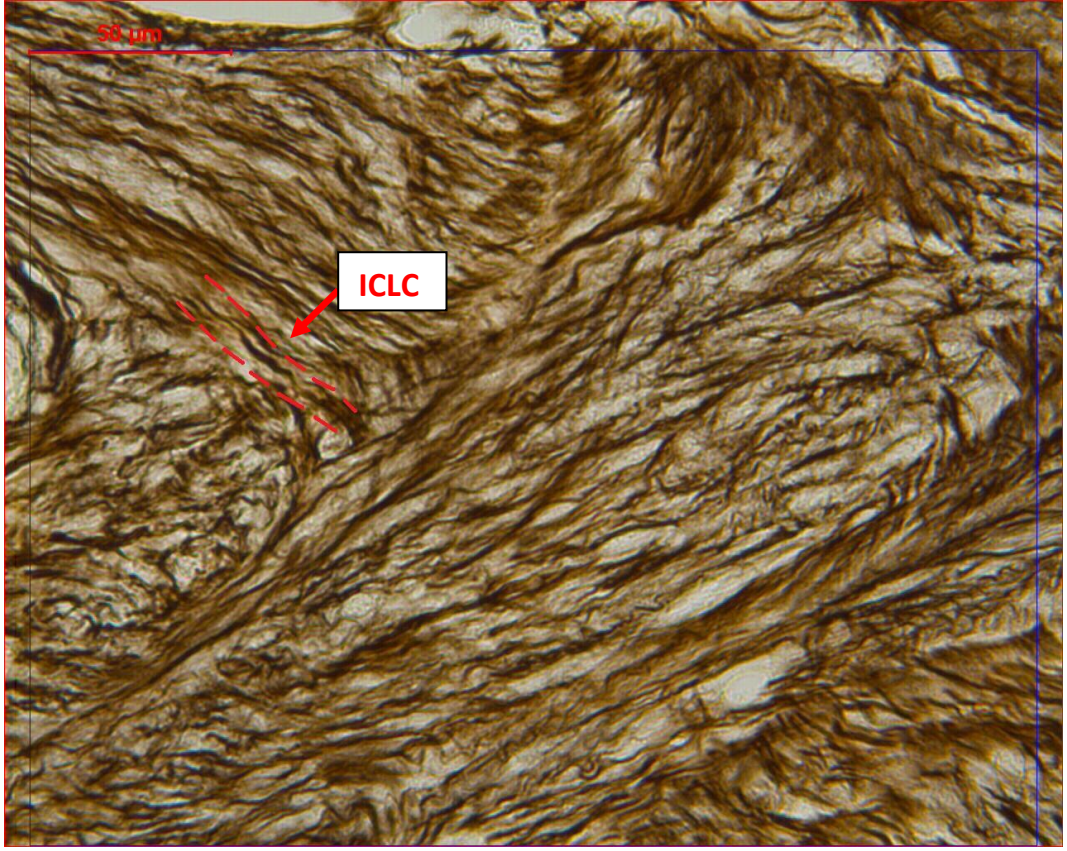


**Fotoğraf 6.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında yapılan Masson Trikrom boyamada; düz kas demetlerini (DK) çevreleyen bağ dokuda kollagen fibriller arasında, koyu renkli yassı çekirdeği olan uzantılı ICLC'ler (kırmızı ok) dikkat çekiyor (Masson TrikromX400).

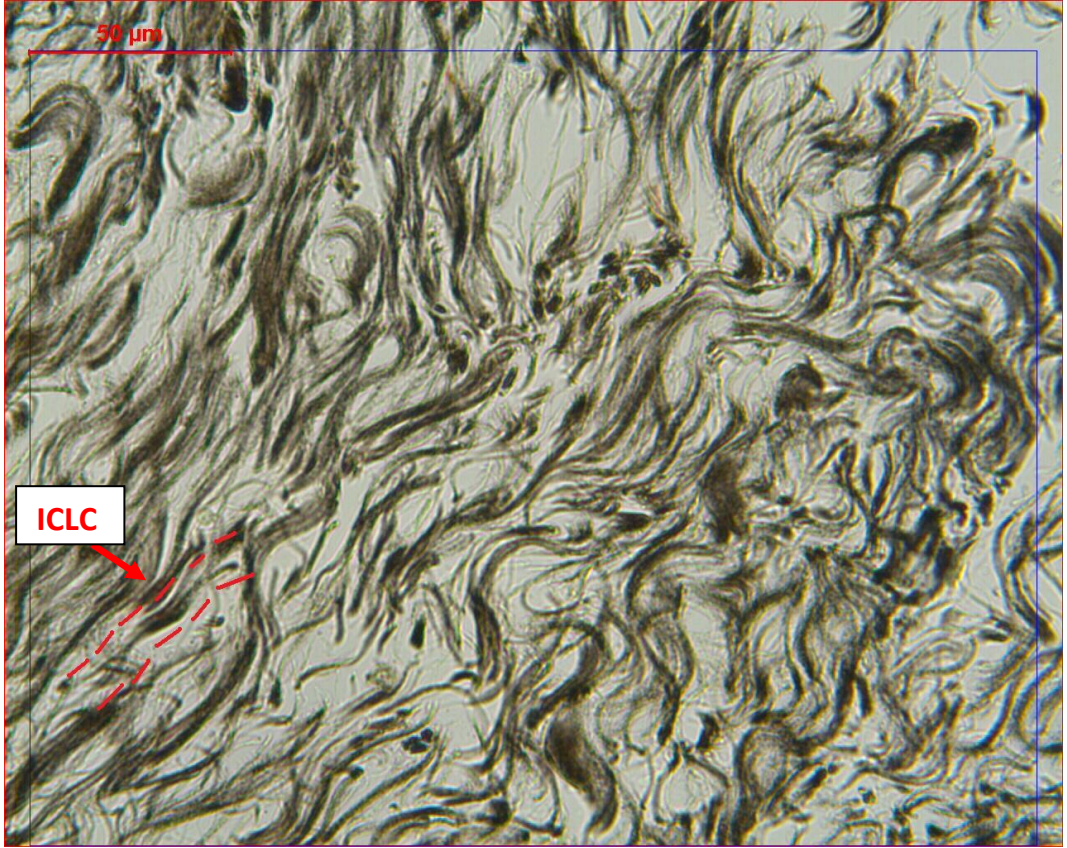




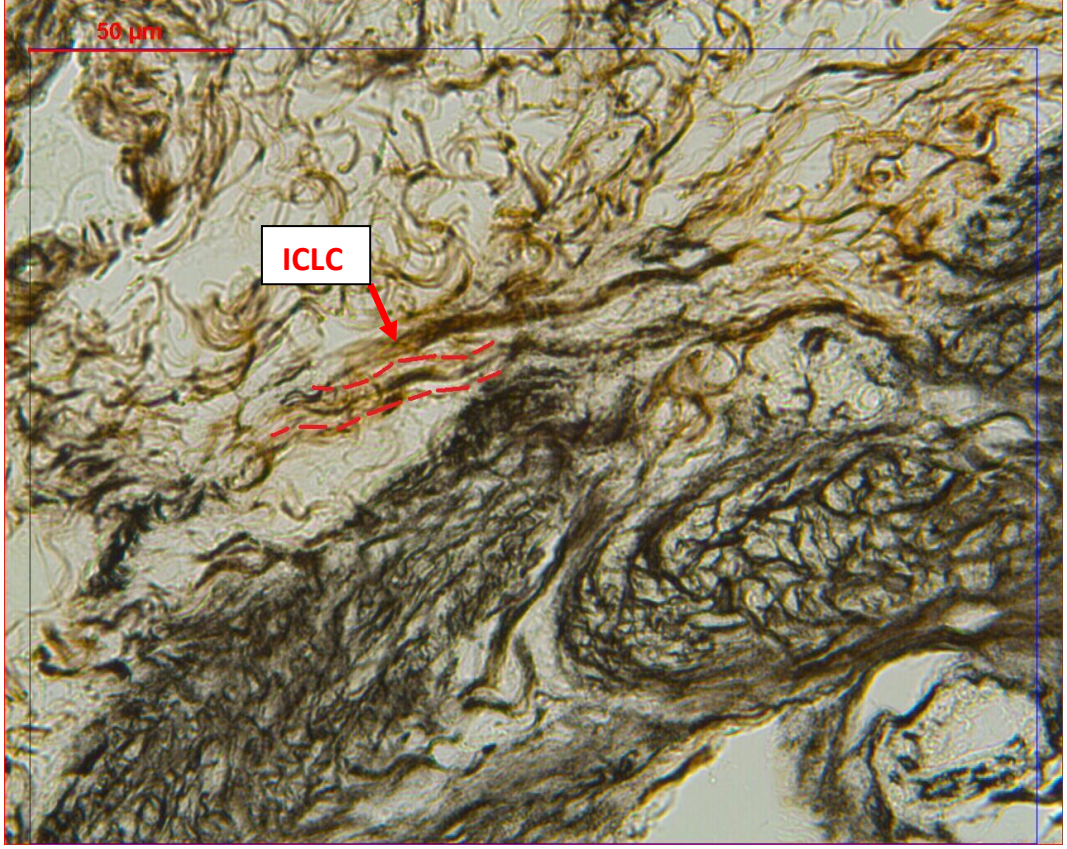
**Fotoğraf 7.** Uterus dokusunun miyometriyum tabakasında yapılan Masson Trikrom boyamada; kas tabakasının bitip serosa'nın başladığı bölgede; koyu boyanan oval çekirdeğe sahip, uzun sitoplazmik uzantıları olan, birbirleriyle bağlantılar kurmuş ICLC'lerin kan damarlarına yakın yerleşim gösterdikleri izleniyor (Ko: kollagen fibriller, KD: kan damarı) (Masson TrikromX400).



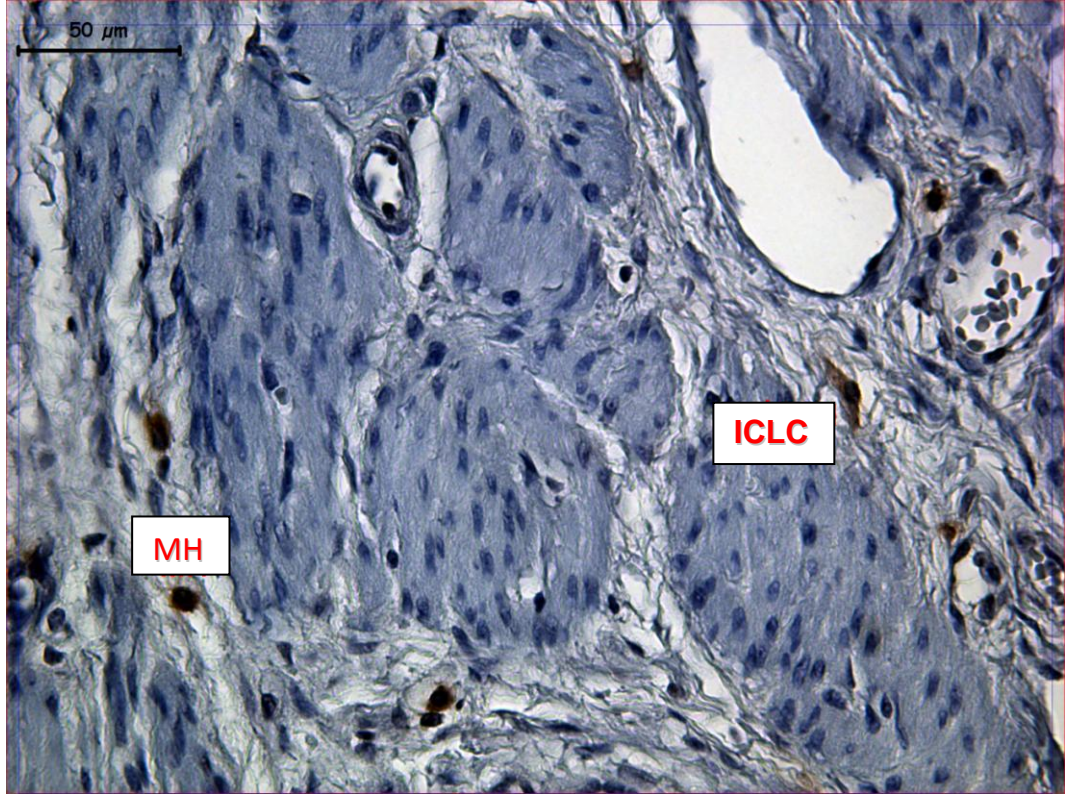
**Fotoğraf 8.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında Gomori Gümüş Çöktürme ile yapılan boyamada; kas lifi demetlerini çevreleyen bütün kahvesi rengindeki bağ dokuda, sitoplazmik uzantıları olan ICLC'ler, altın sarısı rengindeki kollagen fibriller arasında dikkat çekiyor (Gomori Gümüş ÇöktürmeX400).



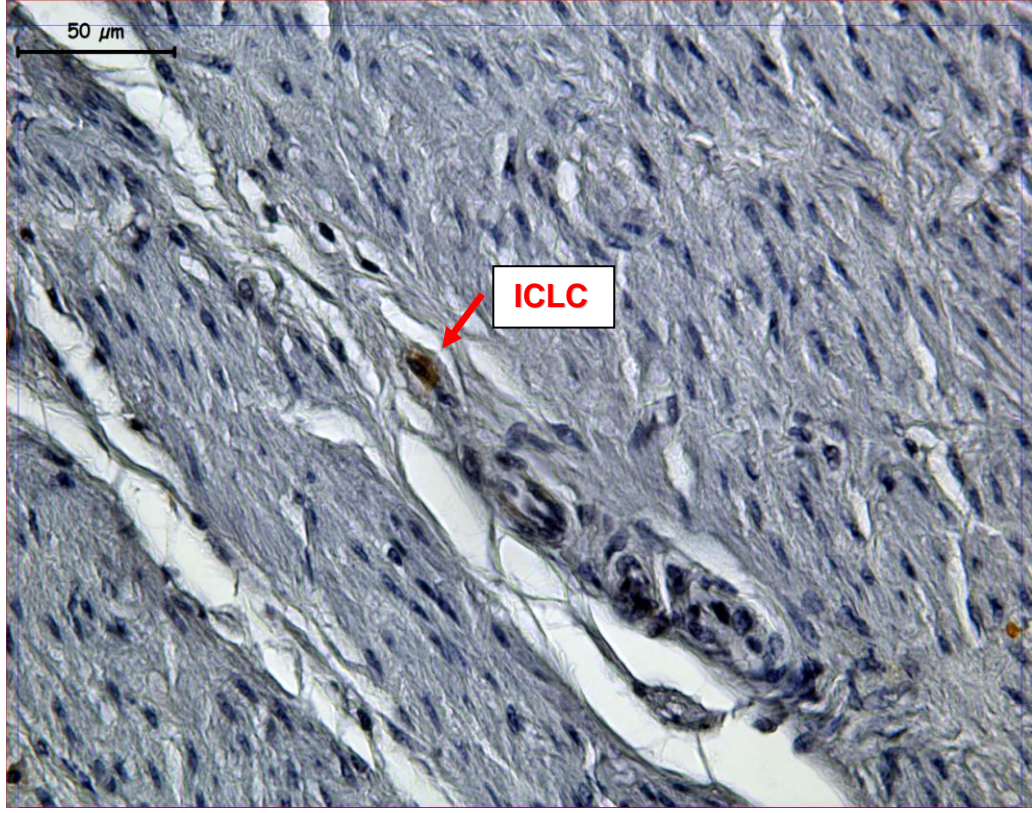
**Fotoğraf 9.** Uterus dokusunda Gomori Gümüş Çöktürme ile yapılan boyamada; serosa tabakasında, uzun sitoplazmik uzantılı, yassı çekirdekli ICLC'ler görülüyor (Gomori Gümüş ÇöktürmeX400)



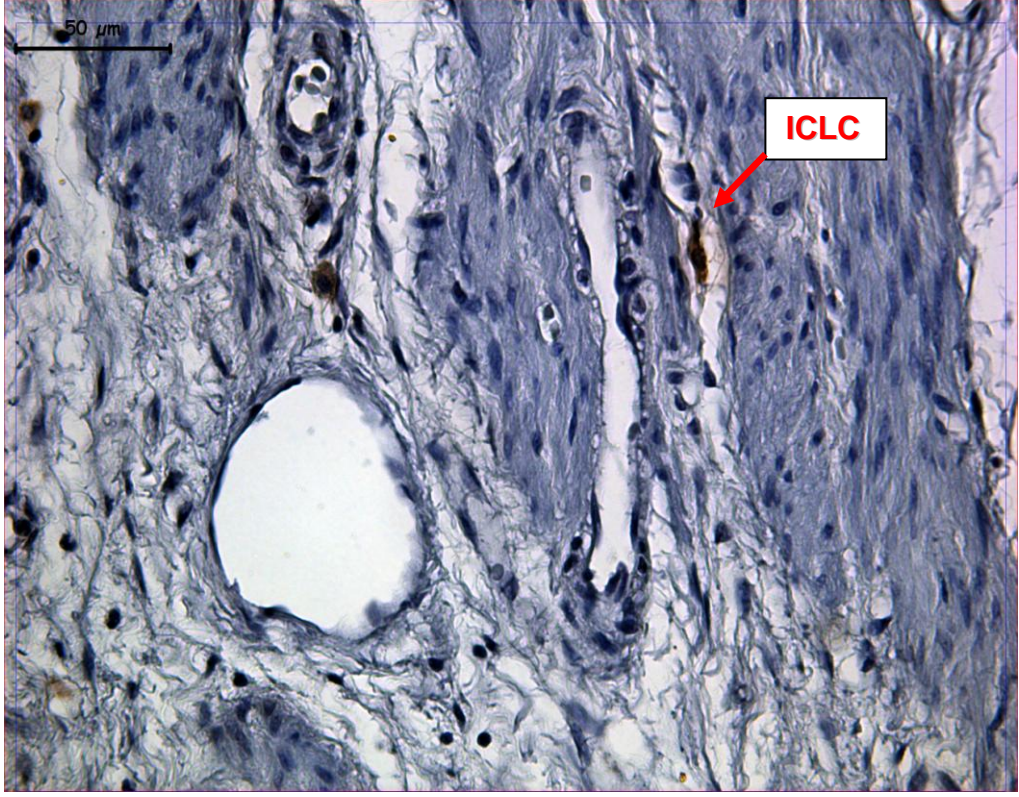
**Fotoğraf 10.** Uterus dokusunda Gomori Gümüş Çöktürme ile yapılan boyamada; miyometriyum'dan serosa (perimetrium)'ya geçiş bölgesinde iri, oval ve uzun çekirdekli, uzantılı ICLC'ler (kırmızı ok) izleniyor (Gomori Gümüş ÇöktürmeX400)



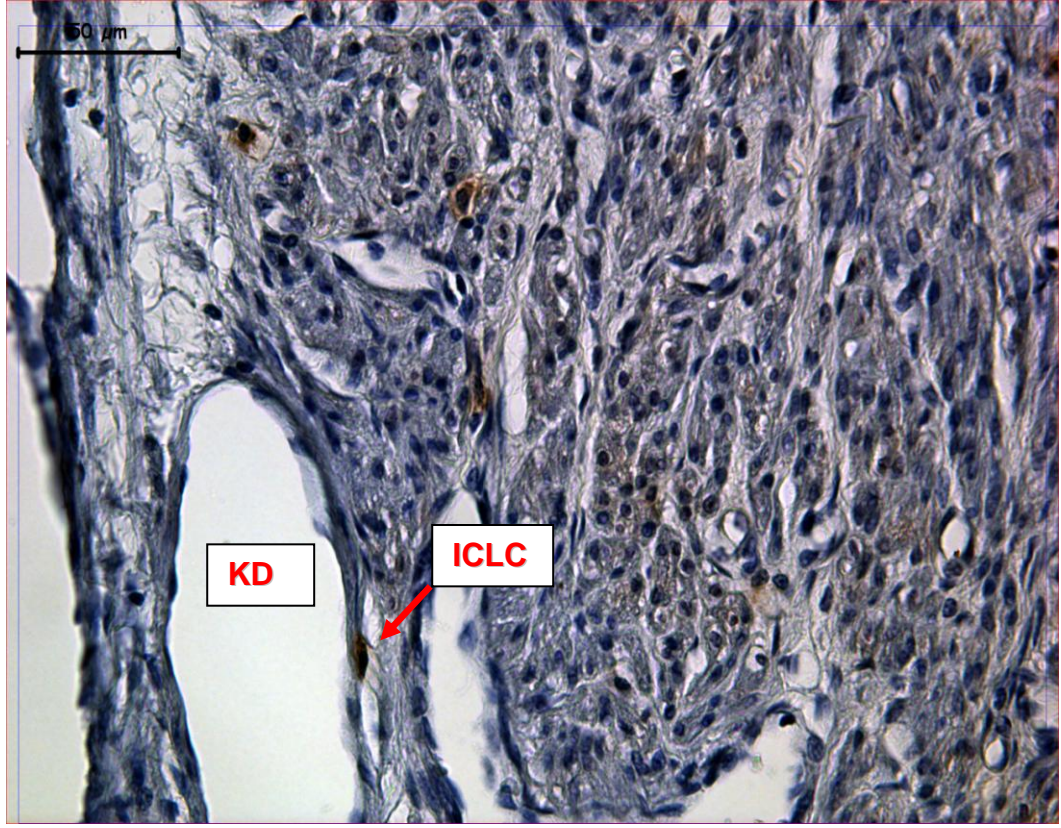
**Fotoğraf 11.** Uterus dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; miyometrium tabakasında, düz kas demetlerini çevreleyen bağ dokuda, ICLC'lerin ve mast hücrelerinin (MH) C-kit ile sitoplazma düzeyinde tutulum gösterdiği görülüyor. ICLC'ler fusiform (iğsi) şekilli, oval ve heterokromatik çekirdek içerdikleri ve uzun sitoplazmik uzantılara sahip oldukları için mast hücrelerinden ayırt ediliyor. Ayrıca mast hücreleri (MH) sitoplazmalarında granül içermeleri nedeniyle ICLC'lerden farklı görünüme sahip olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



**Fotoğraf 12.** Uterus dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; miyometrium tabakasında, kas liflerinin etrafını saran bağ dokuda, C-kit immünoreaktif olan ICLC'ler görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

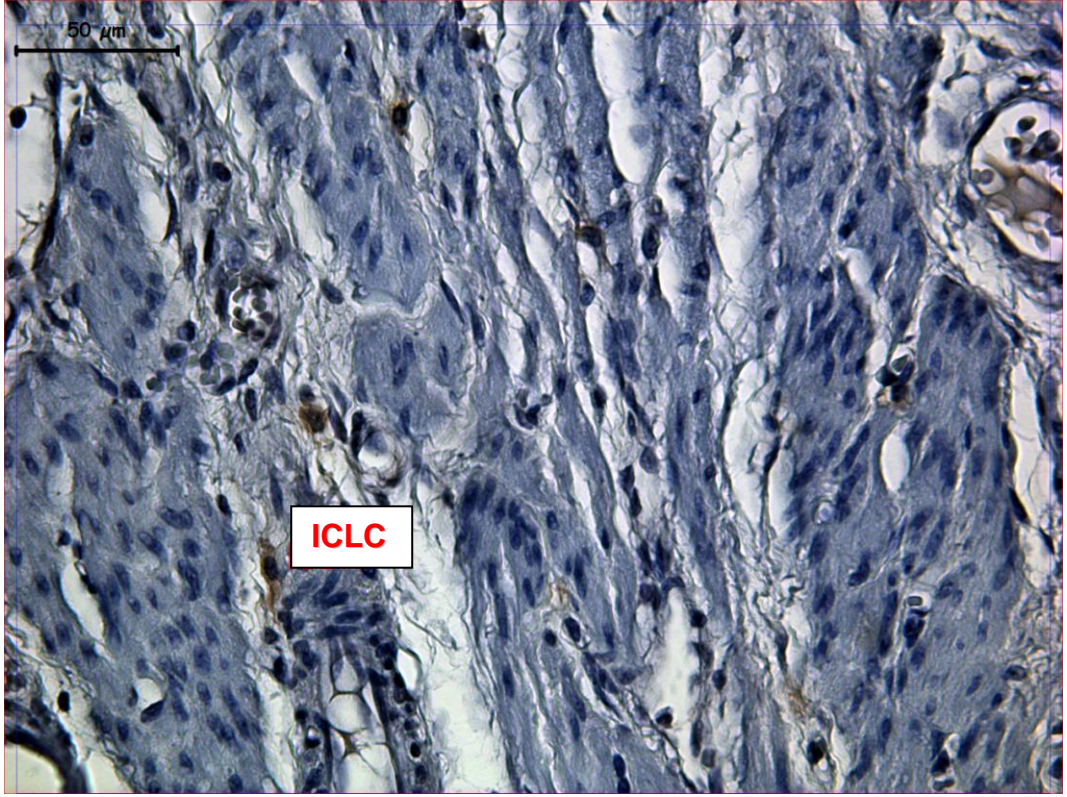


**Fotoğraf 13.** Uterus dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; kan damarlarına yakın bölgede yerleşmiş, uzantılı C-kit pozitif ICLC'ler izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

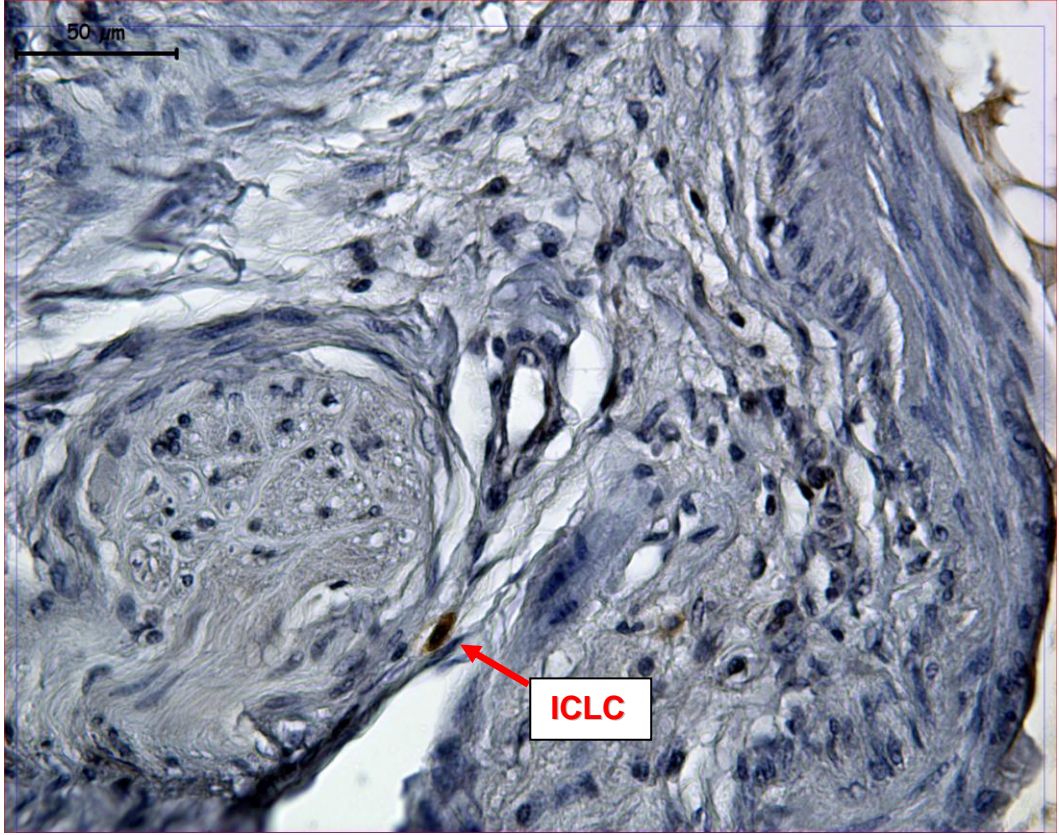


**Fotoğraf 14.** Uterus dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; miyometrium'daki kan damarlarının endotel hücreleriyle bağlantı kuran bir ICLC dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

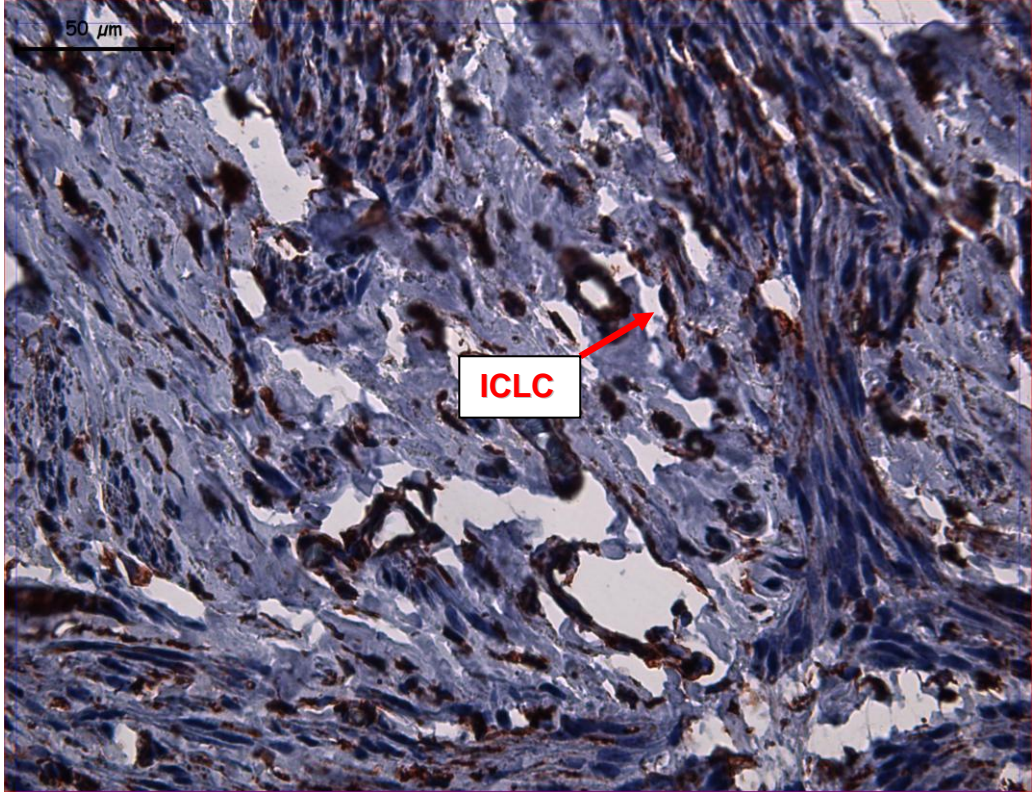




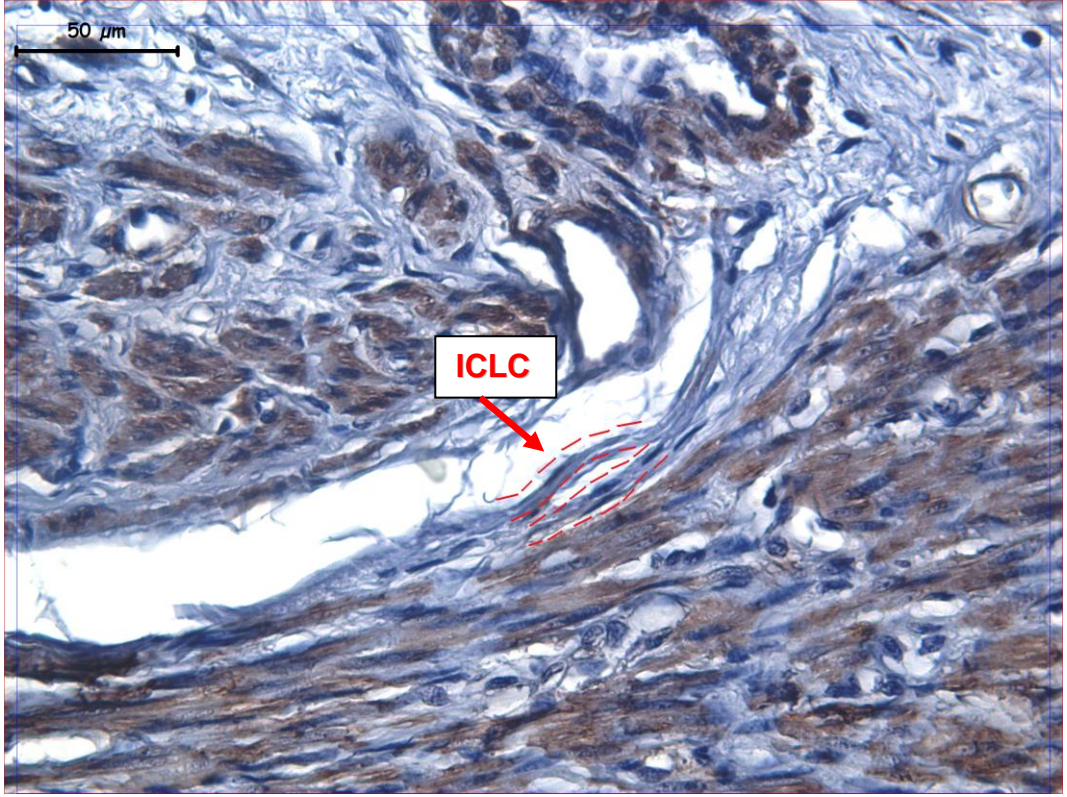
**Fotoğraf 15.** Uterus dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; miyometrium'un longitudinal kas tabakasından sirküler kas tabakasına geçiş bölgesinde, moniliform uzantılara sahip, oval ve uzamış çekirdek içeren ICLC'ler görülüyor. (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



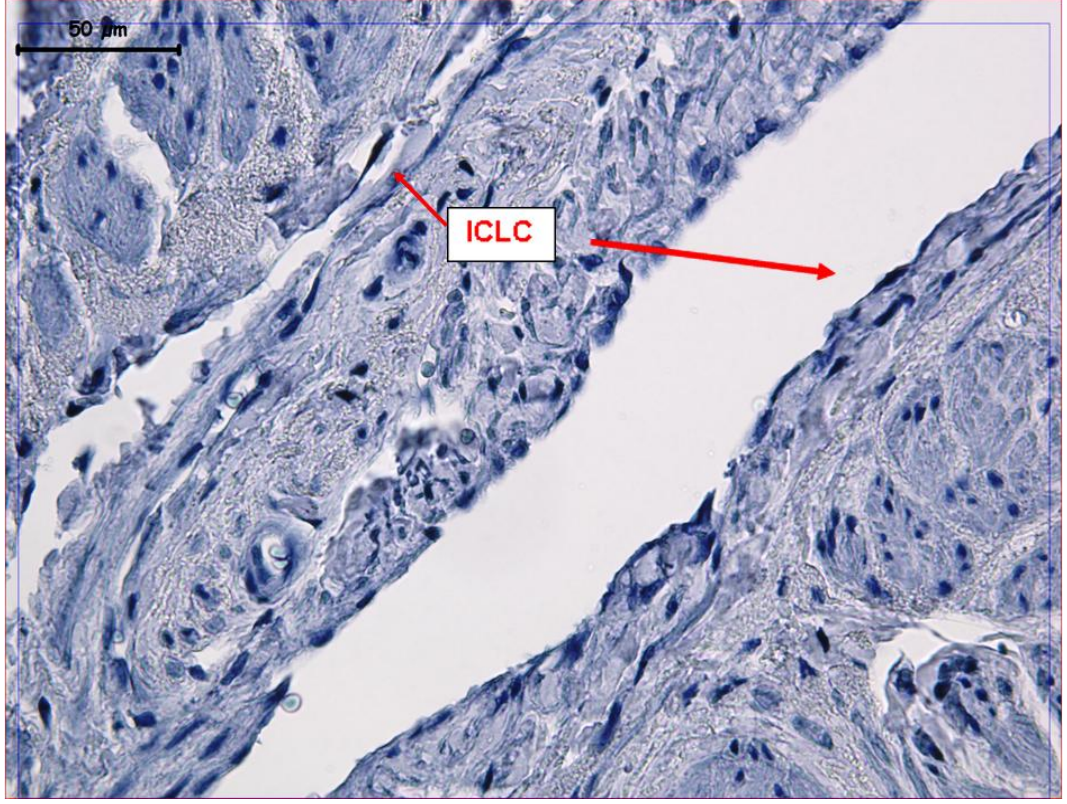
**Fotoğraf 16.** Uterus dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; miyometrium'da bulunan bir periferik sinirin etrafını saran epimisyum'un etrafında yakın yerleşimli bir ICLC dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



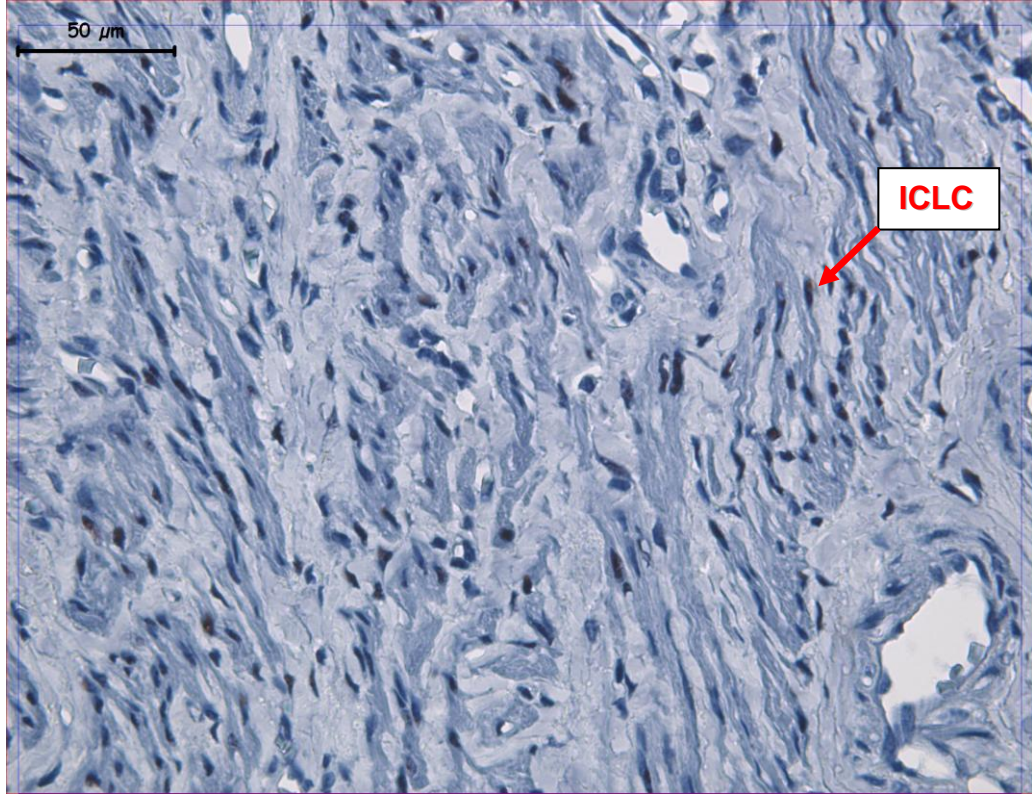
**Fotoğraf 17.** Uterus dokusunun miyometrium tabakasında Vimentin ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; bol miktarda Vimentin ara filamanı içeren ICLC'ler izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



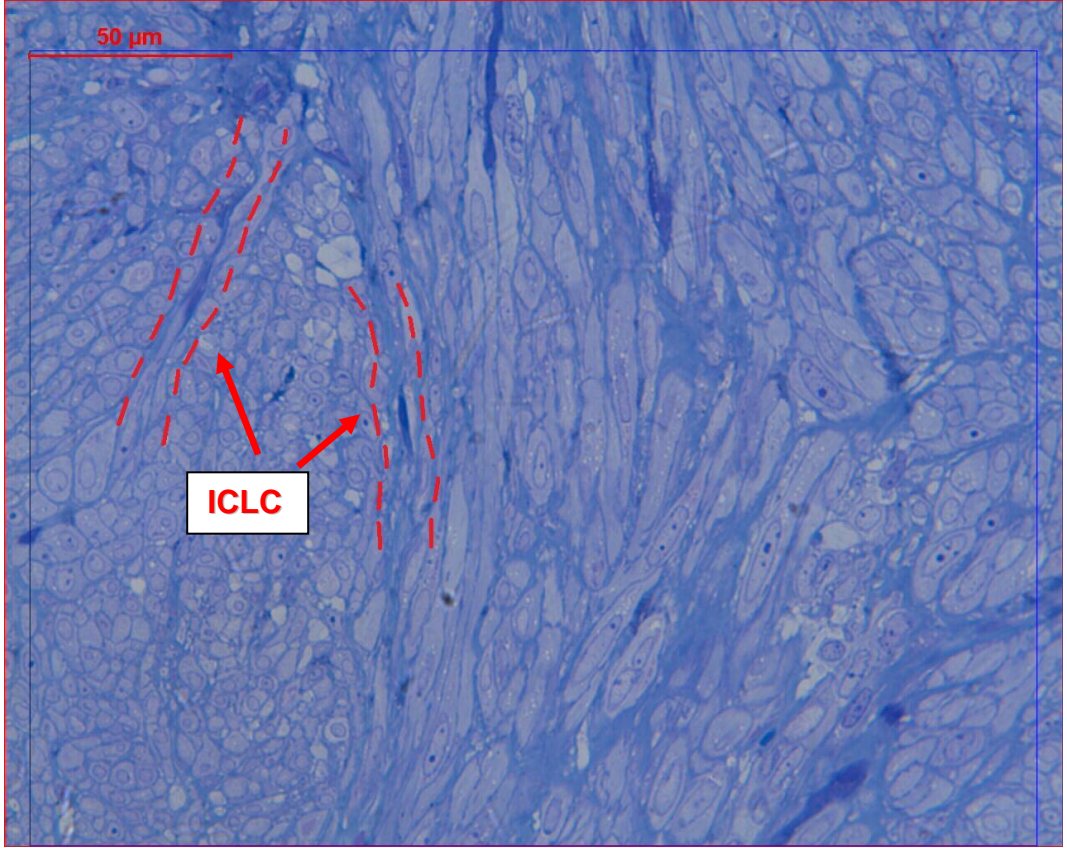
**Fotoğraf 18.** Uterus dokusu'nun miyometrium tabakasında  $\alpha$ -düz kas aktini ( $\alpha$ -smooth muscle actin) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; ICLC'lerin boyanma göstermedikleri, bunun aksine düz kas hücrelerinin yoğun boyanma gösterdiği dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



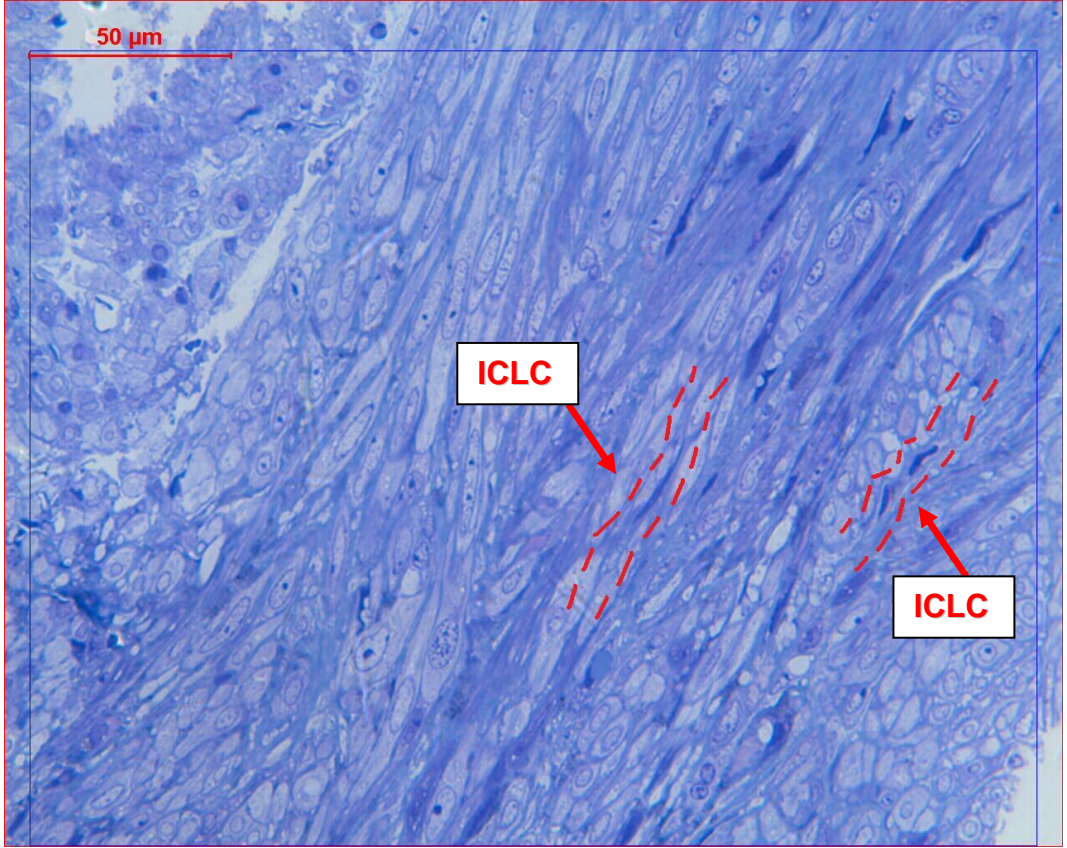
**Fotoğraf 19.** Uterus dokusu'nun miyometrium tabakasında Östrojen reseptörü (ER) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, çekirdek düzeyinde immünoreaktivite gösteren iğsi şekilli ve uzantılı ICLC'ler görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



**Fotoğraf 20.** Uterus dokusu'nun miyometrium tabakasında Progesteron reseptörü (PR) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, çekirdek düzeyinde tutulum gösteren iğsi şekilli ve uzantılı ICLC'ler görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

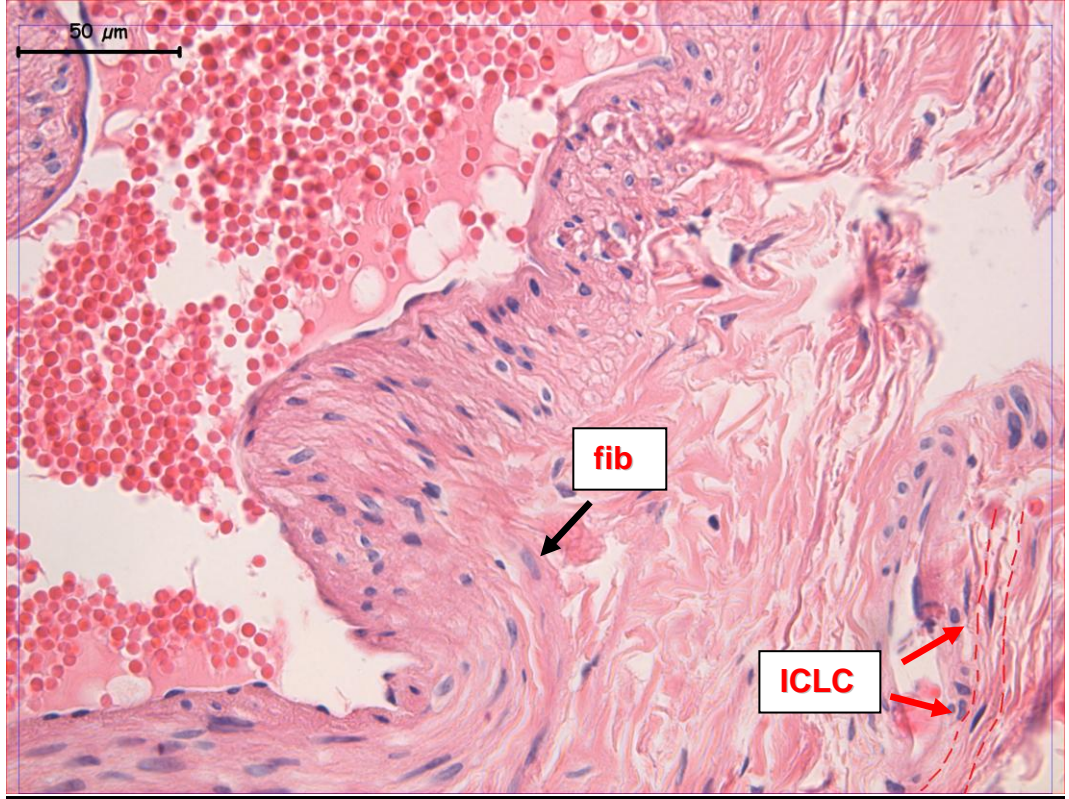


**Fotoğraf 21.** Uterus'un miyometrium tabakasına ait doku örneklerinde yarı-ince kesitlerde yapılan Toluidin mavisi boyamasında, düz kas liflerinin oluşturduğu demetlerin içerisinde düz kas hücrelerine yakın yerleşim gösteren uzun, ince, heterokromatik çekirdekli ve sitoplazmik uzantılı ICLC'ler dikkati çekiyor (Toluidin mavisiX400).

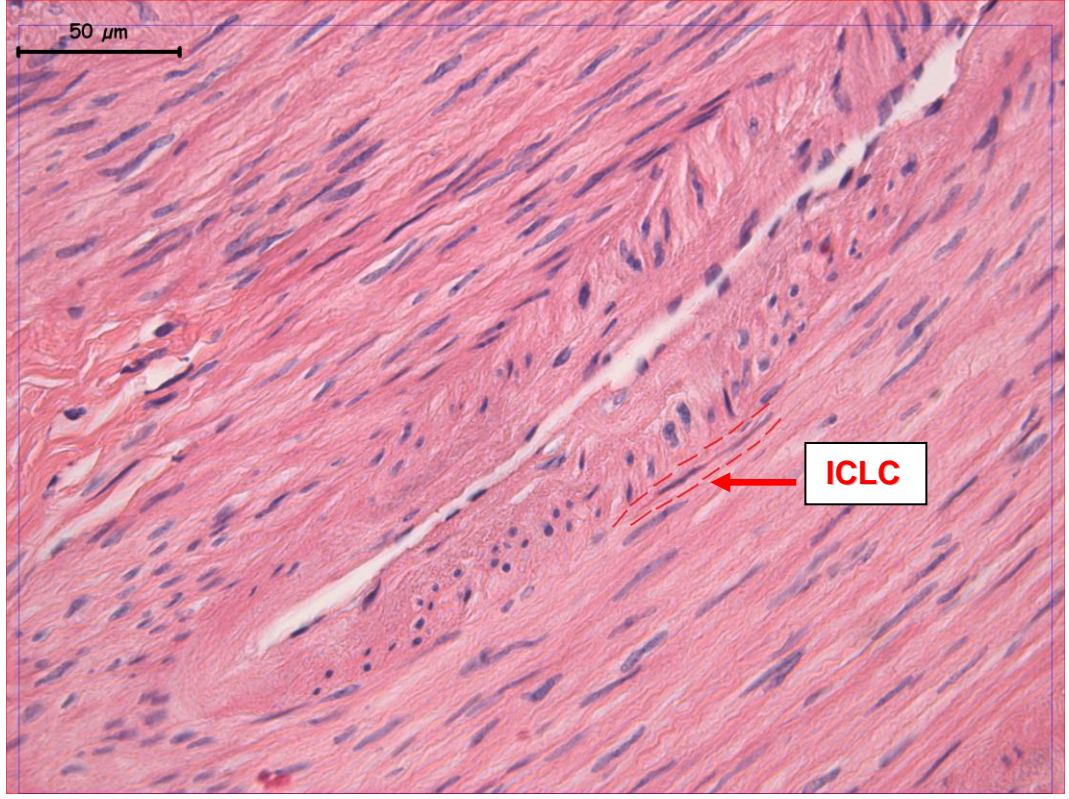


**Fotoğraf 22.** Uterus'un miyometriyum tabakasına ait doku örneklerinde yarı-ince kesitlerde yapılan Toluidin mavisi boyamasında, kas liflerinin oluşturduğu demetlerin üzerinde yer alan uzun, ince, heterokromatik çekirdekli ve sitoplazmik uzantılı ICLC'ler dikkati çekiyor (Toluidin mavisiX400).

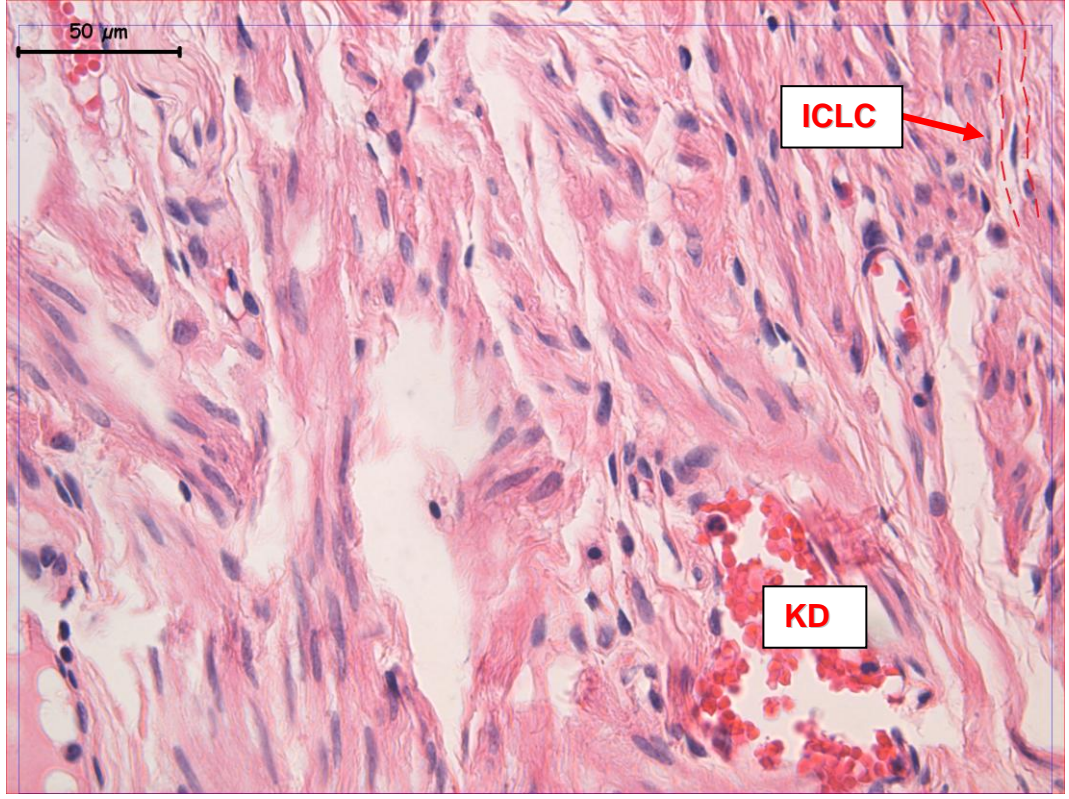




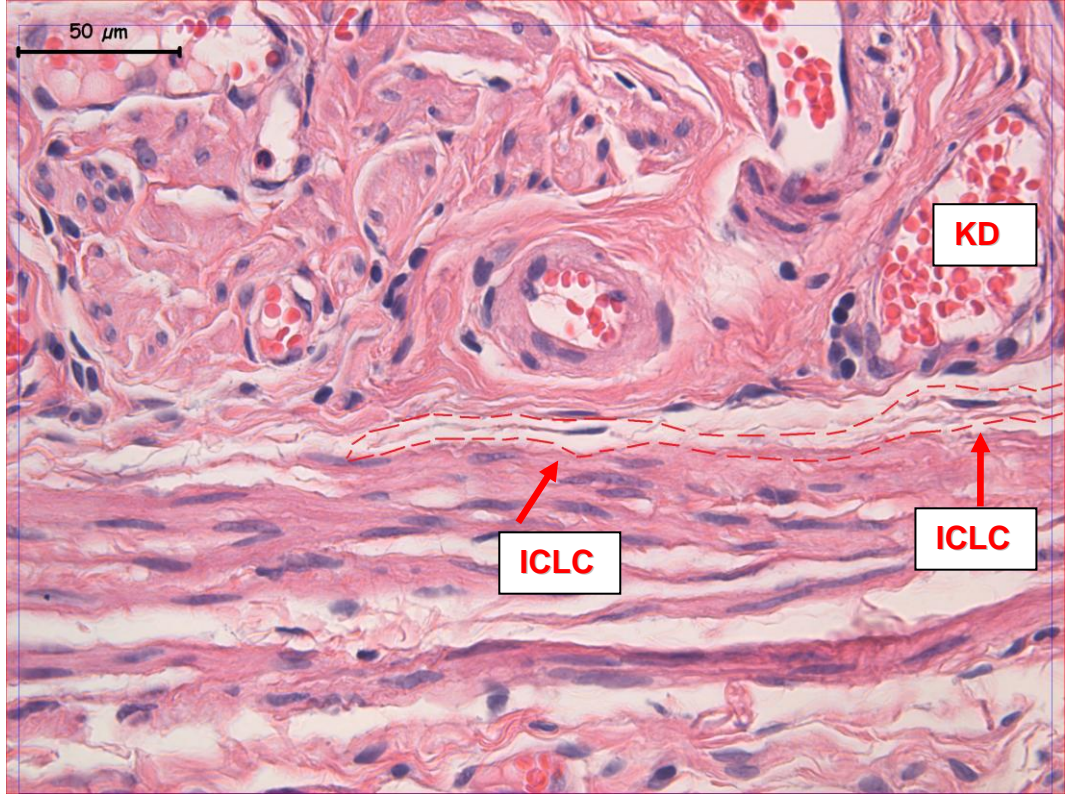
**Fotoğraf 23.** Tuba uterina dokusunda yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; lamina propria'daki gevşek bağ dokusu içerisinde fibroblast çekirdekleri ve ICLC'ler görülüyor. Fibroblast (fib) çekirdekleri daha ökromatik ve daha büyükken, ICLC'lerin çekirdekleri daha küçük, oval ve heterokromatik olarak ayırt ediliyor. Ayrıca ICLC'ler (kırmızı ok) daha ince, uzun, sitoplazmik uzantıları daha belirgin, iğsi şekilli ve birbirleriyle bağlantı kurmuş şekilde görülüyor (Hematoksilen-EosinX400).



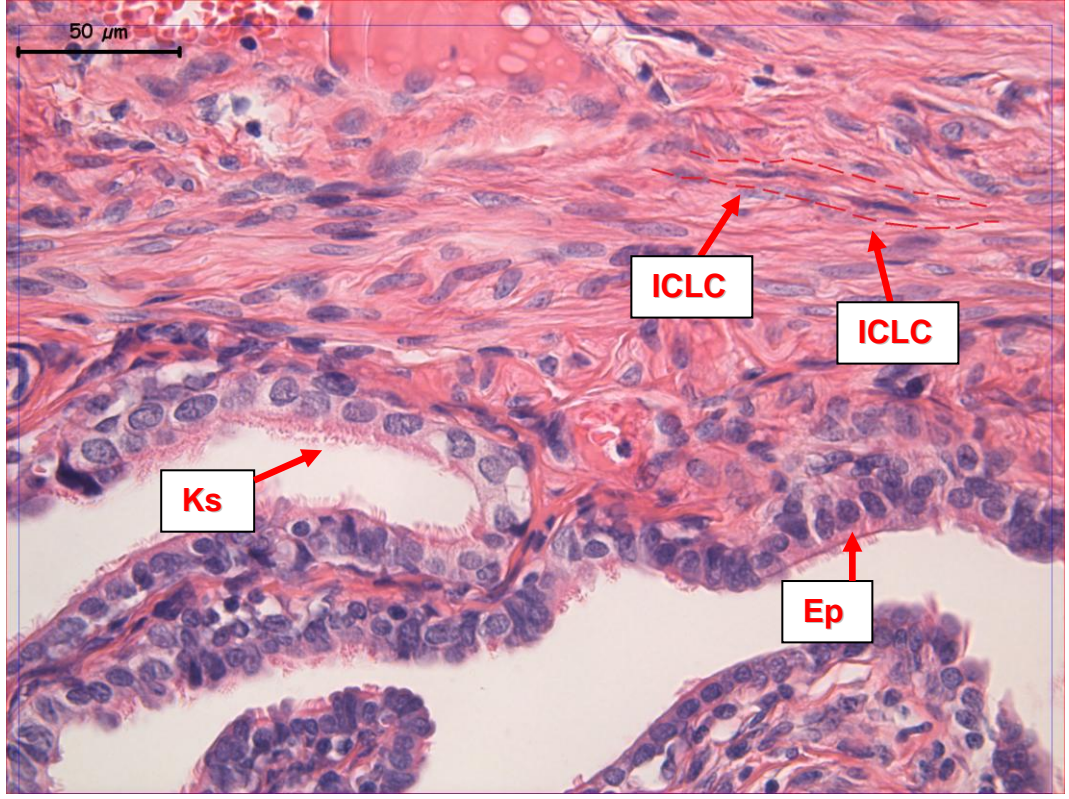
**Fotoğraf 24.** Tuba uterina dokusunda yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; tunica muscularis tabakası içinde, kas lifleri arasında ve damar çevresinde bir ICLC (kırmızı ok) dikkati çekiyor (Hematoksilen-EosinX400).



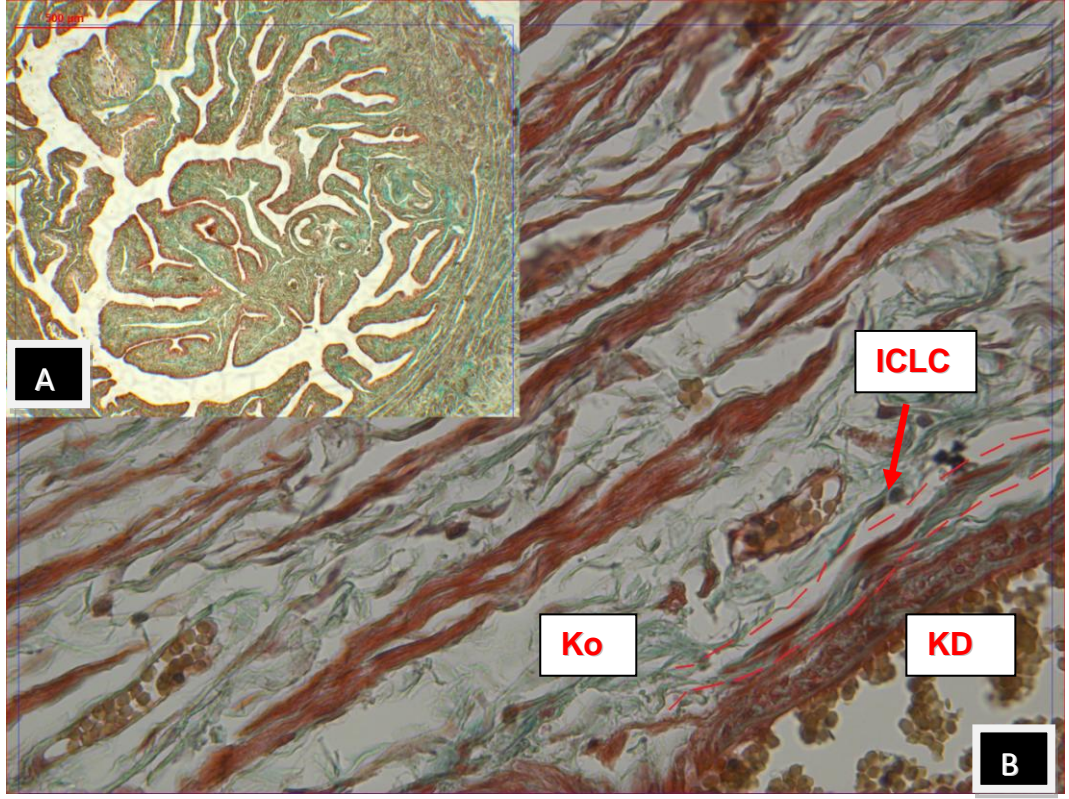
**Fotoğraf 25.** Tuba uterina dokusunda yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; epitel altındaki iyi vaskülarize olmuş gevşek bağ dokusu içinde kan damarlarına komşu bölgelerde ICLC'ler (kırmızı ok) görülüyor. (KD: kan damarı) (Hematoksilen-EosinX400).



**Fotoğraf 26.** Tuba uterina dokusunda yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; gevşek bağ dokusu yapısındaki lamina propria'dan tunica muscularis'in sirküler kas tabakasına geçiş bölgesinde, sitoplazmik uzantılarıyla birbirleriyle bağlantı kuran, kan damarlarına yakın yerleşmiş uzun ICLC'ler (kırmızı ok) izleniyor (Hematoksilen-EosinX400).

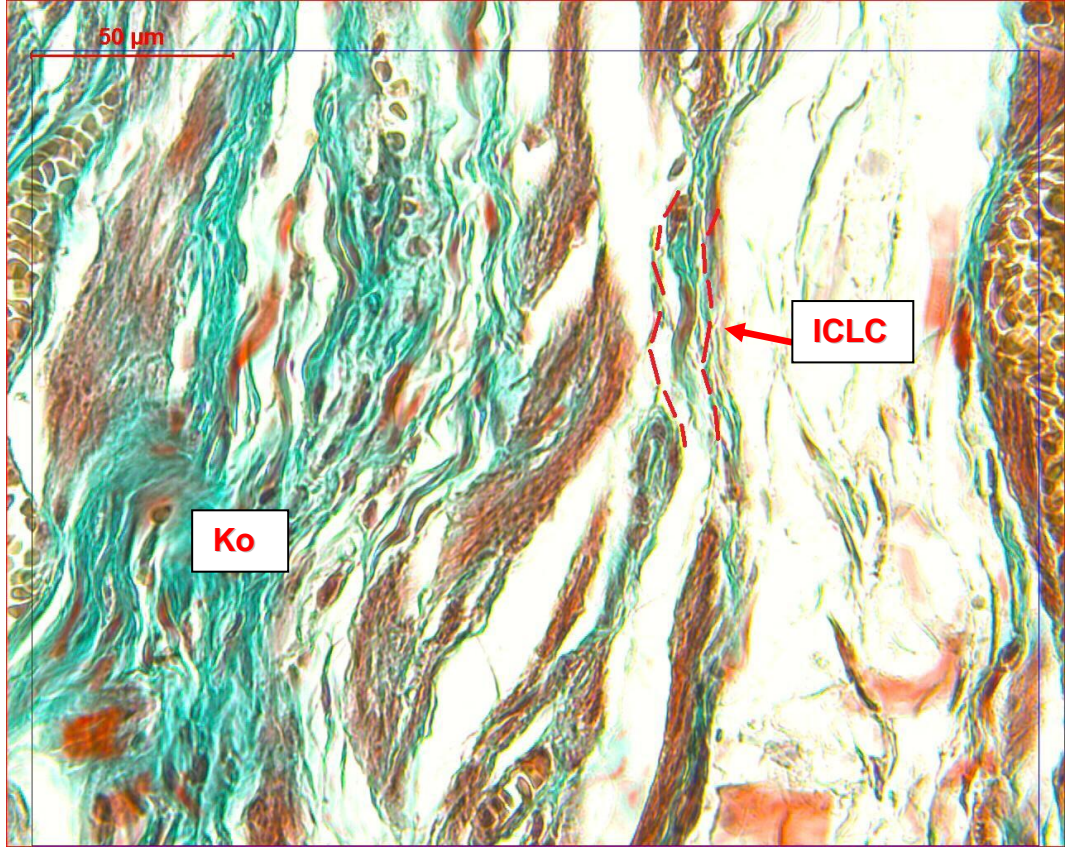


**Fotoğraf 27.** Tuba uterina dokusunda yapılan Hematoksilen-Eosin boyamasında; katlantılar yapan tek katlı prizmatik, kinosilyaları (Ks) net olarak ayırt edilebilen epitel (Ep) dokusu altında yer alan lamina propria'da kan damarlarına komşu, moniliform tarzda ICLC'ler (kırmızı ok) görülüyor (Hematoksilen-EosinX400).

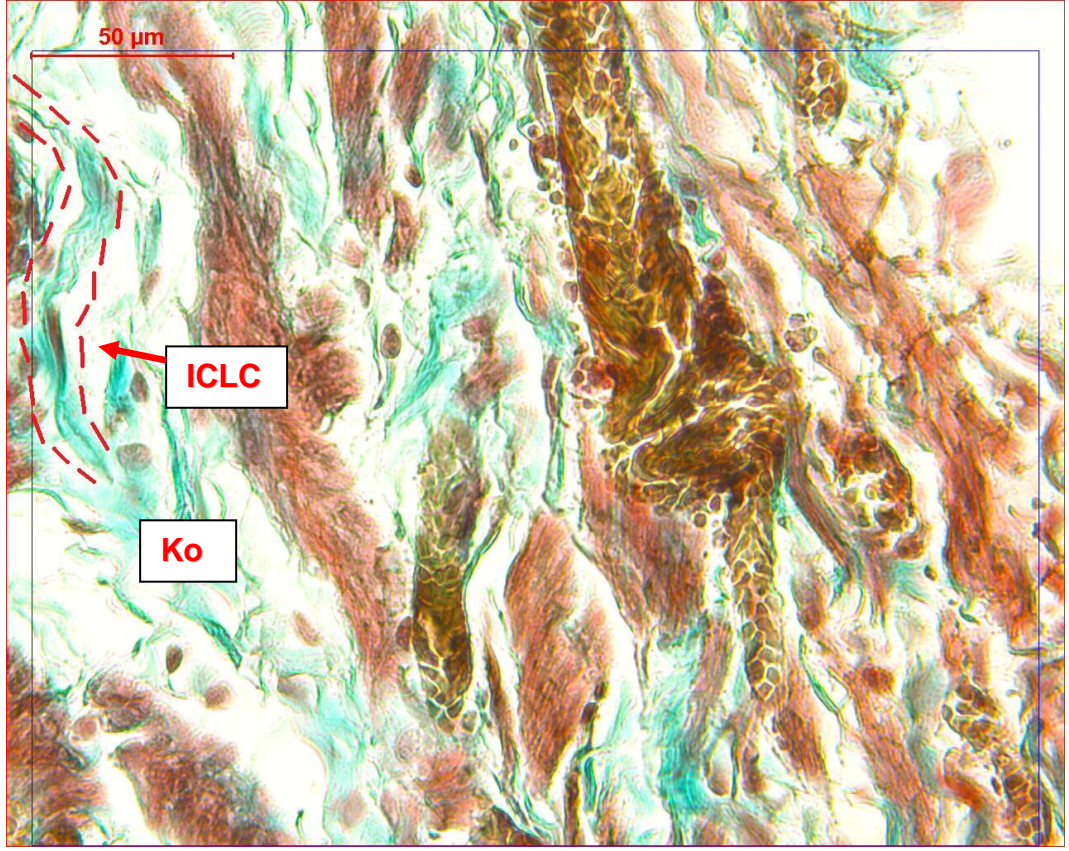


**Fotoğraf 28A.** Tuba uterina'nın lümenini oluşturan çok sayıda uzun dallanmış mukozal katlantılar izleniyor (Masson TrikromX40).

**Fotoğraf 28B.** Tuba uterina dokusunda yapılan Masson Trikrom boyamasında; mukozal katlantıların altında yer alan iyi vaskülarize olmuş gevşek bağ dokusu içinde, kan damarının (KD) çevresinde bağ dokusu lifleri ve fibroblastlar arasında, uzantıları kollagen liflere (Ko) karışmış olarak izlenen ve birbirleriyle bağlantılar kuran ICLC'ler (kırmızı ok) dikkati çekiyor (Masson TrikromX400).

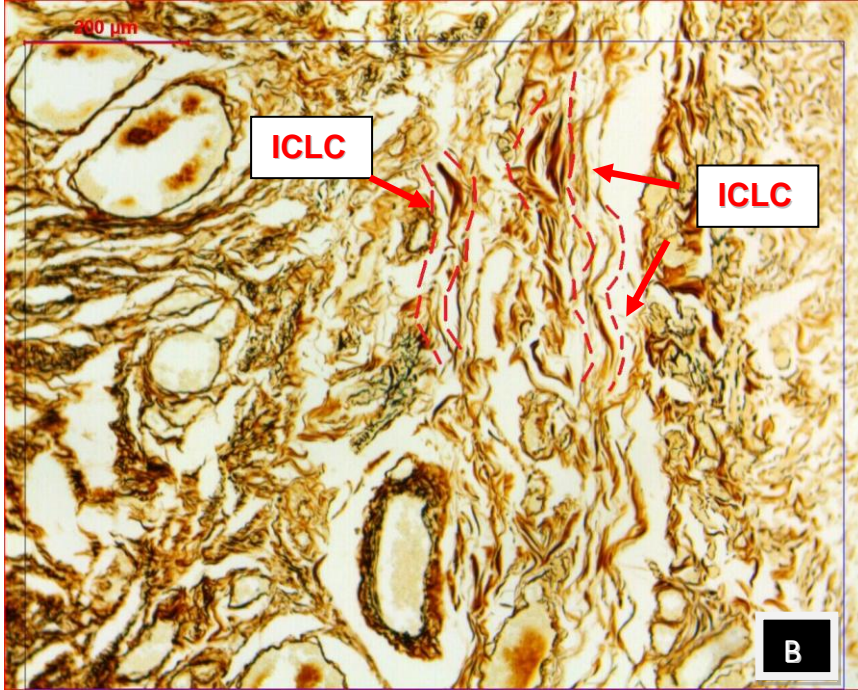
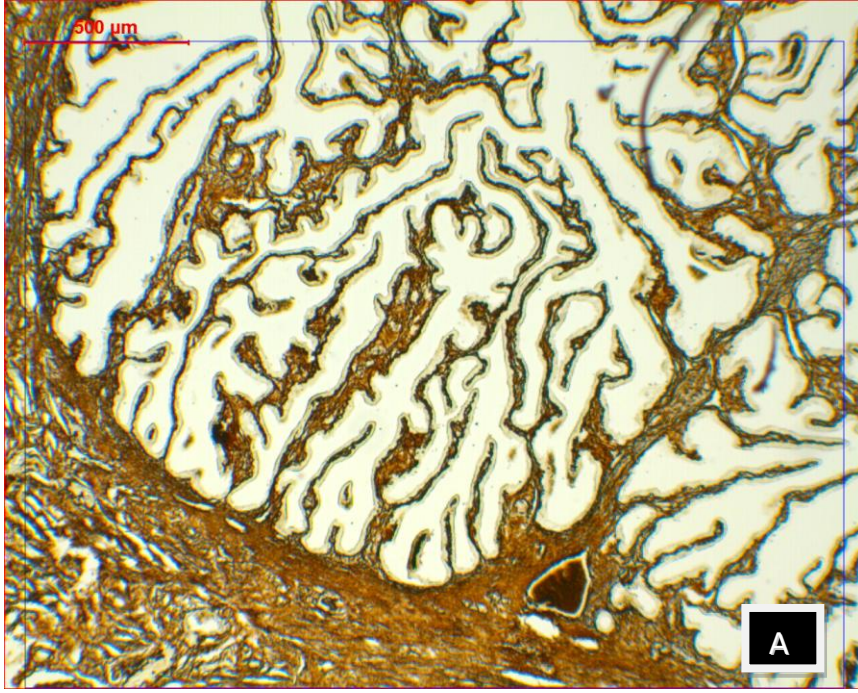


**Fotoğraf 29.** Tuba uterina dokusunda yapılan Masson Trikrom boyamasında; lamina propria'da kan damarlarına yakın yerleşim gösteren ICLC'ler (kırmızı ok) izleniyor (Masson TrikromX400).

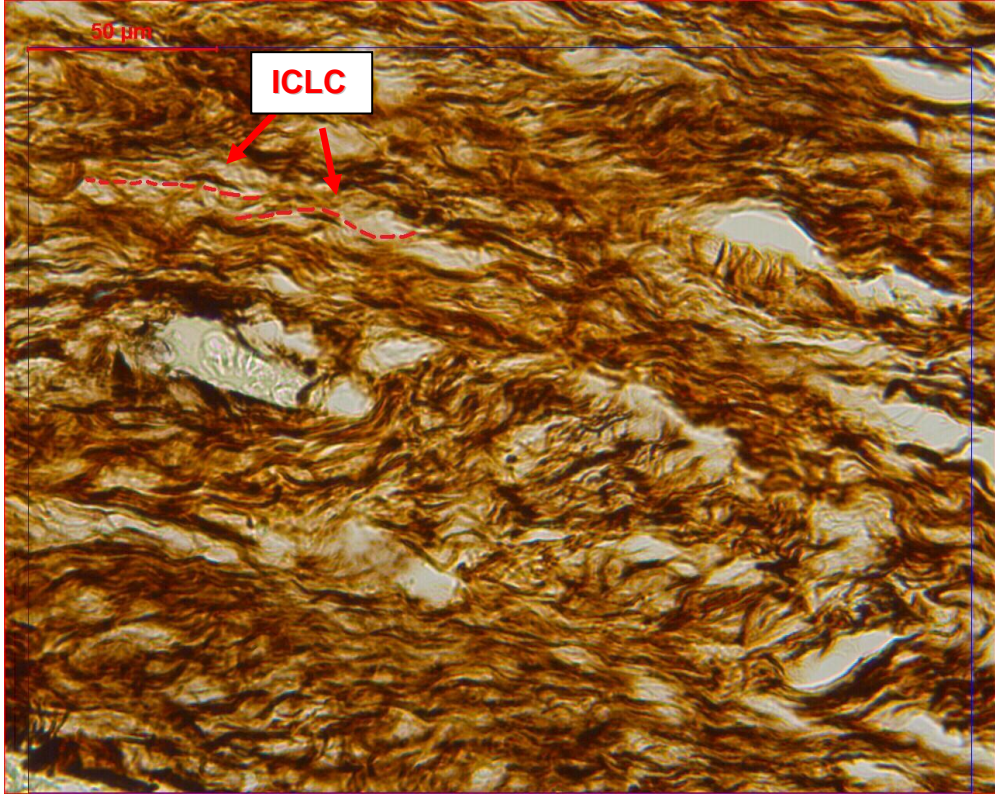


**Fotoğraf 30.** Tuba uterina dokusunda yapılan Masson Trikrom boyamasında; düz kas liflerini çevreleyen bağ dokusunda ICLC'ler (kırmızı ok) görülüyor (Ko: kollagen) (Masson TrikromX400).

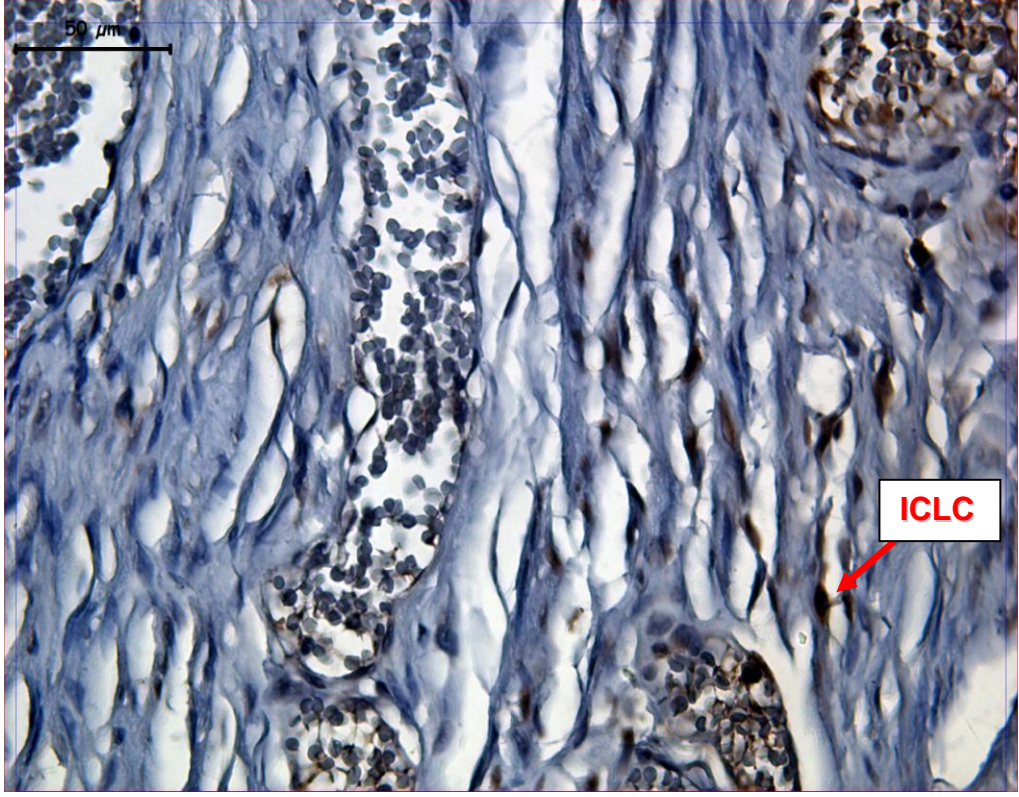




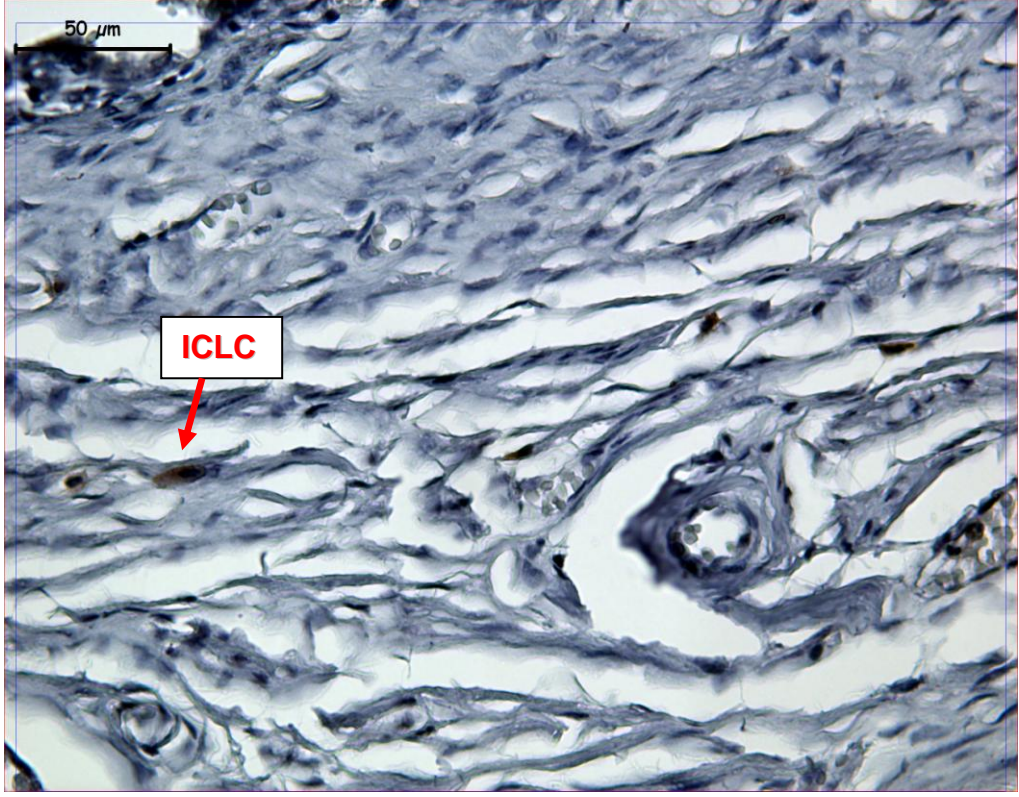
**Fotoğraf 31. A.** Tuba uterina dokusunda yapılan Gomori Gümüş Çöktürme boyamasında; çok sayıda mukozal katlantılar izleniyor (Gomori Gümüş Çöktürme X40). **B.** Kas liflerini çevreleyen bağ dokusunda ICLC'ler (kırmızı ok) görülüyor (Gomori Gümüş Çöktürme X400).



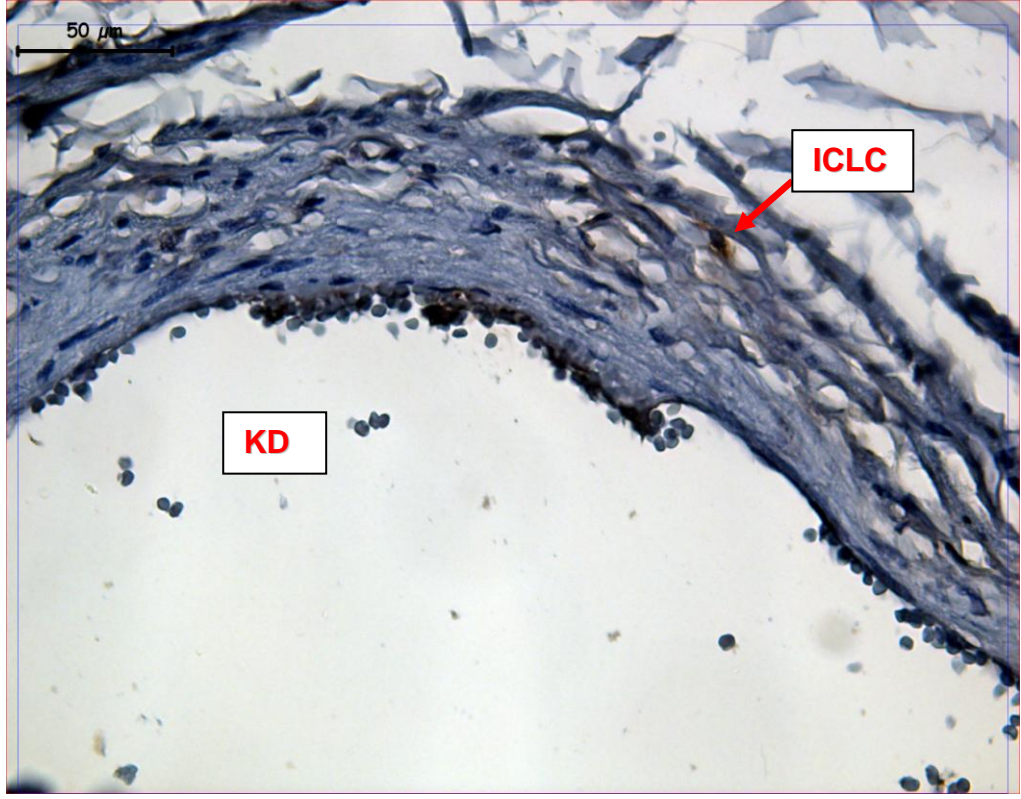
**Fotoğraf 32.** Tuba uterina dokusunda yapılan Gomori Gümüş Çöktürme boyamasında; tunica muscularis tabakasında düz kas hücreleri arasında ICLC'ler (kırmızı ok) izleniyor (Gomori Gümüş Çöktürme X400).



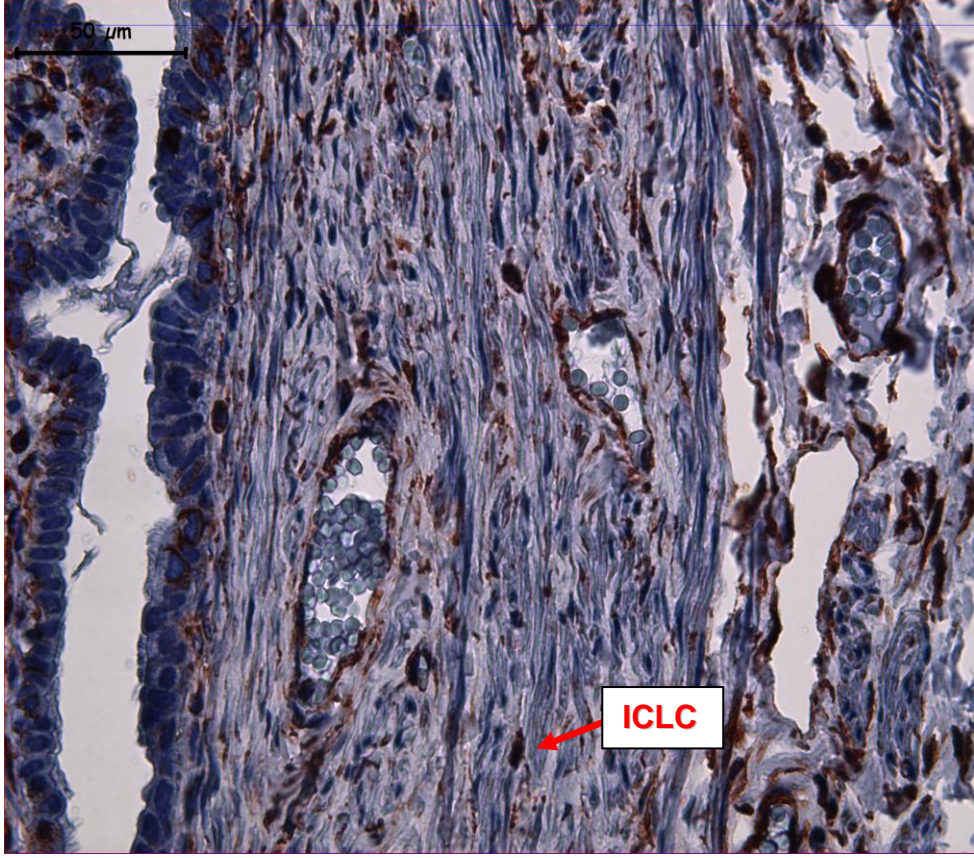
**Fotoğraf 33.** Tuba uterina dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada: kas tabakasında, C-kit ile sitoplazma düzeyinde immünoreaktivite gösteren, fusiform (iğsi) şekilli; uzun, oval ve heterokromatik çekirdeğe sahip, sitoplazmik uzantılı çok sayıda ICLC görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



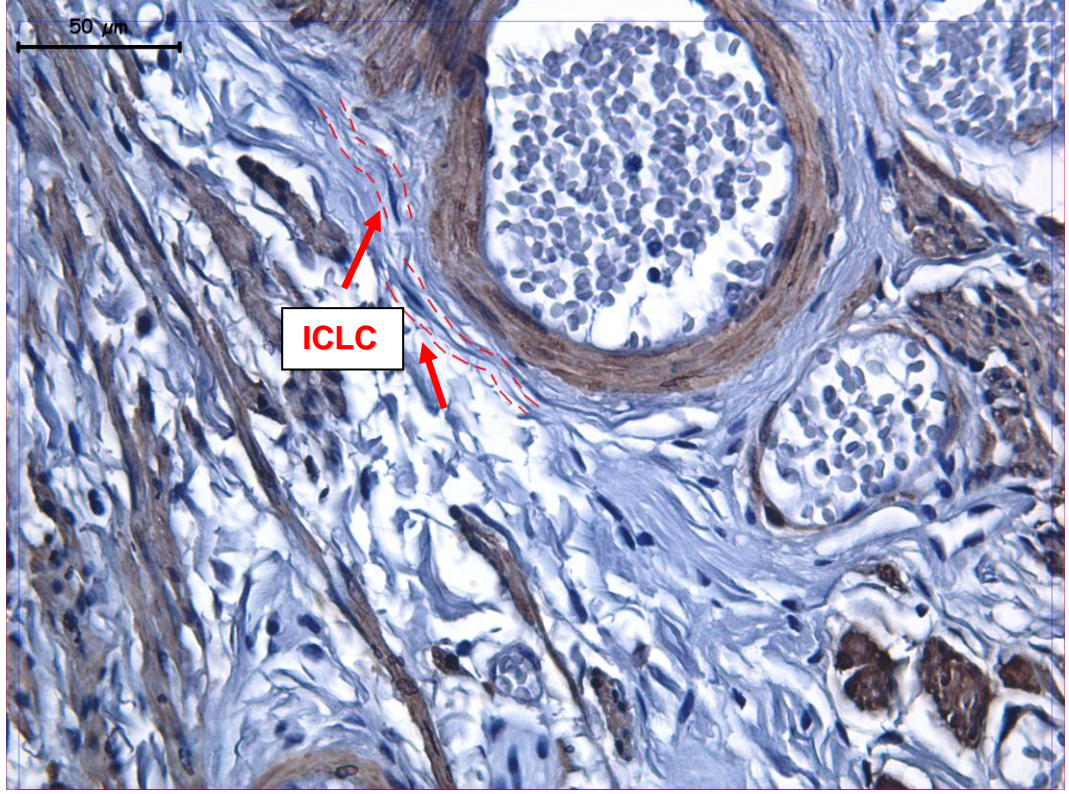
**Fotoğraf 34.** Tuba uterina dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; kas tabakasından serosa'ya geçiş bölgesinde C-kit pozitif ICLC'ler dikkat çekiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



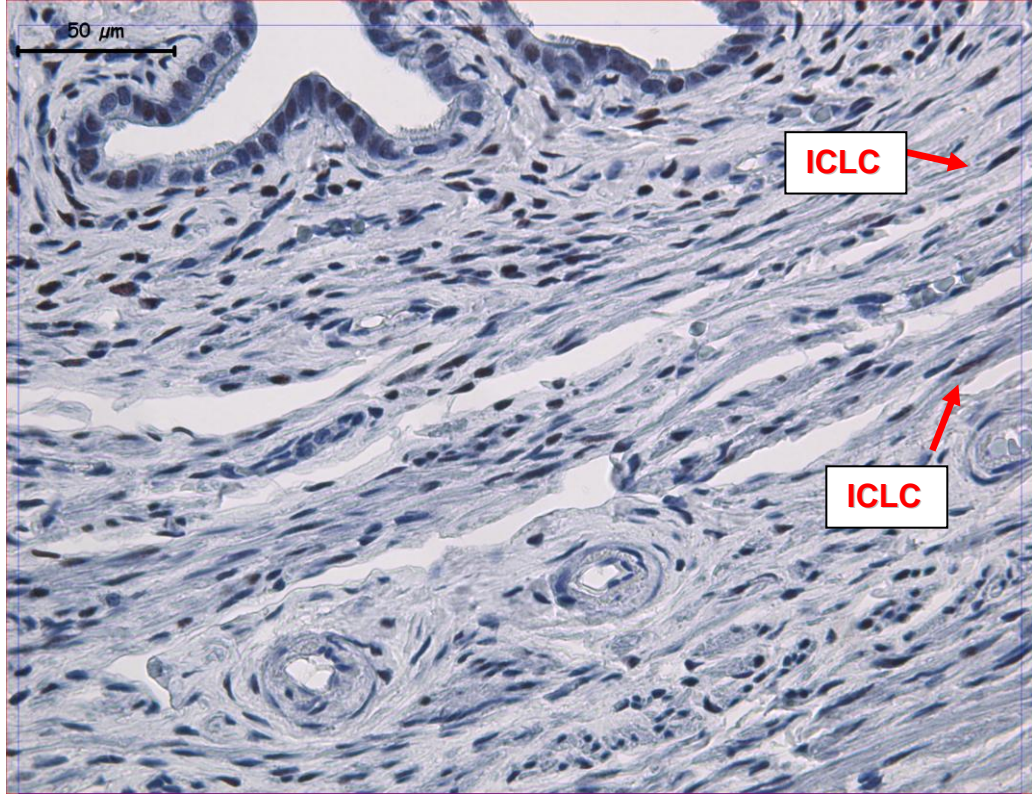
**Fotoğraf 35.** Tuba uterina dokusunda C-kit (CD 117) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; tunica serosa tabakasında kan damarına (KD) yakın yerleşimli, C-kit immünoreaktif bir ICLC izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



**Fotoğraf 36.** Tuba uterina dokusunda Vimentin ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; immünoreaktif olan ICLC'ler görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

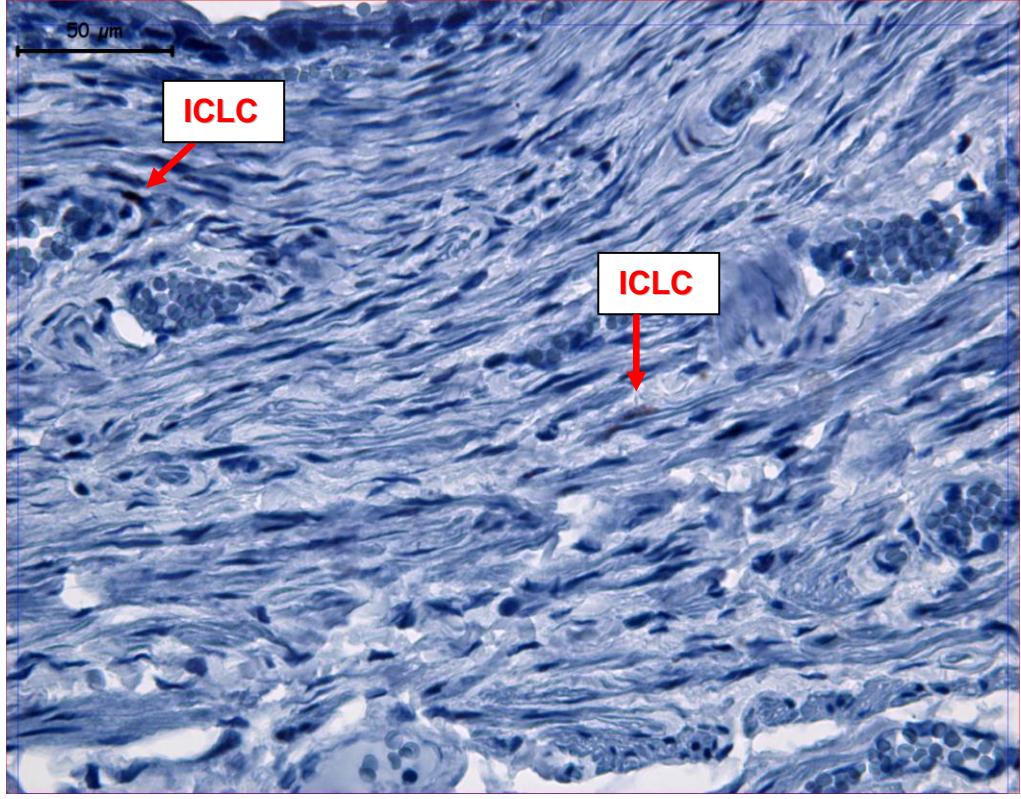


**Fotoğraf 37.** Tuba uterina dokusunda  $\alpha$ -düz kas aktini ( $\alpha$ -smooth muscle actin) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; ICLC'lerin boyanma göstermedikleri, bunun aksine düz kas hücrelerinin yoğun boyanma gösterdikleri dikkati çekiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).



**Fotoğraf 38.** Tuba uterina dokusunda Östrojen reseptörü (ER) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, çekirdek düzeyinde immünoreaktivite gösteren iğsi şekilli ve uzantılı ICLC'ler izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).





**Fotoğraf 39.** Tuba uterina dokusunda Progesteron reseptörü (PR) ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada; düz kas hücreleri arasına yerleşmiş, çekirdek düzeyinde tutulum gösteren iğsi şekilli ve uzantılı ICLC'ler görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX400).

## 5. TARTIŞMA

İspanyol anatomist ve nöro-histolog Santiago Ramón Y. Cajal (1852-1934), ilk olarak 1892 yılında ve sonrasında 1911 yılında bağırsakta primitif sinir hücreleri olarak tanımlanmış, daha sonra da bu hücrelerin sinirler ve bağırsak düz kas hücreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Cajal hücreleri GİS'de sinir ucu ile düz kas hücreleri arasında yer alan ve peristaltik hareket için gereken yavaş elektriksel dalga iletiminden sorumlu pacemaker hücreler olarak gösterilmişlerdir.<sup>1, 2, 3</sup>

ICC'lerin yüzeyinde tirozin kinaz C-kit reseptörleri spesifik olarak üretilmektedir. Bu reseptörler ICC'nin C-kit antikolarla boyanmasını sağlar. Bu hücrelerin gelişmemesi (aplazisi), az gelişmiş olması (hipoplazisi) ya da düzensiz gelişmesi (displazisi) peristaltik işlev bozukluğu ile yakından ilişkilidir.<sup>93</sup>

Geçmiş yıllarda en iyi gastrointestinal sistemde tariflenmiş olan ICC'lerin önemi yoğun bir biçimde incelenmiştir. Bu hücreler, içi boş organların motor fizyolojisinin ve patofizyolojisinin açıklanmasında ümit verici olmuştur.<sup>115</sup>

İmaizumi ve Hama 1969 yılında kuşların taşıdığı<sup>97</sup>, Stach 1972 yılında sıçan kolonunda<sup>98</sup>, Duchon ve arkadaşları 1973 yılında köpek ince barsağında<sup>99</sup>, Yamamoto 1977 yılında fare ve yarasaların ince barsağında<sup>100</sup> ve Faussonne-Pellegrini 1977 yılında insan midesinde ve distal özofagus sfinkterinde<sup>6</sup> Cajal hücrelerinin varlığını göstermişlerdir.

Roman ve arkadaşları 1975 yılında kedi özofagusunda sinir lifleri ile Cajal hücreleri arasında yakın ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>101</sup> 1982 yılında Thuneberg ve Rumessen sıçan ince bağırsaklarında, myenterik pleksus alanında ICC'leri göstermiş, ince bağırsak duvarındaki variköz sinir uçları ile ICC'ler arasında bağlantılar tanımlamıştır.<sup>118</sup>

C-kit, ICC'lerin gösterilmesinde sıkça uygulanan bir yöntemdir. İlk olarak 1992 yılında Maeda ve arkadaşları tarafından C-kit antikoru yardımıyla Cajal hücreleri gösterilmiştir.<sup>138</sup> Cajal hücrelerinin ayırıcı tanısında önemli olan, düz kas hücreleri ve fibroblastlar C-kit negatiftir. Cajal hücrelerinin membranında C-kit reseptör proteini bulunmaktadır. Kullanılan C-kit antikoru ile ICC'er, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan ayrılmaktadır.<sup>27, 115</sup>

C-kit immünoaktivitesi yokluğunun ICC yokluğu anlamına gelmediği, bazı organlarda bu hücrelerin varlığını ve dağılımını belirlemek için daha iyi belirleyicilere ihtiyaç olduğu görülmüştür. Torihashi ve arkadaşları bu hücrelerin bazı olumsuz şartlarda, C-kit immünoaktivitesi göstermedikleri halde, etkilenmiş hücrelerin ölmemiş olduğunu göstermişlerdir. C-kit sinyalizasyonunu bloke eden durum ortadan kalktığında ICC rejenerasyonu, parsiyel mekanik ince bağırsak obstrüksiyonu ve rezeksiyon uygulanan hayvan modellerinde gösterilmiştir. Obstrüksiyonun ortadan kaldırılması, fonksiyonel "pacemaker" ICC ağının ve ICC bağımlı nöral cevapların aşamalı restorasyonunu sağlamaktadır. ICC restorasyonu, obstrüksiyonun proksimalindeki düz kas hipertrofinin de normale geri dönüşüyle birlikte.<sup>119</sup>

GİS'de "pacemaker" ya da sinyal iletimi gibi işlevleri belirlenen bu hücrelerin, diğer içi boş organlarda da varlığı, dağılımı ve işlevleri araştırılmaya başlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda; kalp (myocardium)<sup>7,8</sup>, üreter<sup>9,10</sup>, mesane<sup>11,12</sup>, üretra<sup>13</sup>, penis<sup>14</sup>, vas deferens<sup>15</sup>, prostat<sup>16,17</sup>, pankreas<sup>18</sup>, meme<sup>19</sup>, uterus<sup>20,21</sup>, tuba uterina<sup>22</sup> gibi başka birçok organın düz kas tabakasında ve kan damarlarında<sup>23,24</sup>, lenfatik sistemde<sup>25</sup> bu hücrelerin buldukları tespit edilmiştir.

Gastrointestinal sistem dışında yer alan, morfolojik ve elektriksel özellikleri interstisyel Cajal hücrelerine benzeyen bu pacemaker hücrelere "İnterstisyel Cajal Benzeri Hücreler (ICLC)" adı verilmiştir.<sup>22</sup>

Klemm ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan, Gine domuzlarında elektron ve ışık mikroskopisi kullanarak yaptığı morfolojik çalışma sonraki yıllarda üst üriner sistemde pacemaker aktivitesini tespit etmeye yönelik yapılan çalışmalara ışık tutmaktadır. Çalışmada kullanılan C-kit ve  $\alpha$ -Düz kas aktini'ne yönelik yapılan immunohistokimyasal çalışmalar sonucu fibroblast benzeri hücreler tespit edilmiştir. Fakat bu hücrelerin fibroblastlardan farklı olarak hücre membranlarında pek çok Caveola içerdikleri ve süreklilik göstermeyen bazal laminaları olduğu görülmüştür. Oval şekilli ve 3-5  $\mu$ m genişlikte nükleusu olan bu hücrelerin, benzer hücrelerle ve sıklıkla da düz kas hücreleri ile çok sayıda bağlantılar yapan uzantıları olduğu gözlenmiştir. Morfolojik yapıları intestinal sistemdeki Cajal hücrelerine benzediğinden bu hücreler'in ICLC oldukları belirtilmiştir.<sup>16</sup>

Ohkawa 1983 yılında kobay prostatında spontan elektriksel aktivite olduğunu saptamış<sup>103</sup> ve daha sonra 2002 yılında Exintaris ve arkadaşları kobay prostatında düz kas stroması ile glandüler tabaka arasında C-kit immünoreaktif hücrelerin olduğunu, bu hücrelerin prostat düz kası ve akson demetleriyle yakın ilişkide olduğunu, yavaş dalgalı spontan elektriksel aktivitenin tetikleyici pacemaker'ı olabileceğini ve glandüler sekresyonun asiner hücrelerden prostatın major ve minor kanallarına ve buradan da üretraya taşınmasından sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer tetikleyici pacemaker hücreler tavşan üretrasında da gösterilmiştir.<sup>16</sup>

McKloskey ve Gurney 2002 yılında, ilk kez kobay mesanesindeki ICLC'leri yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Pezzone ve arkadaşları, GİS'de kullanılan ICC belirleyicisi olan C-kit'i immünohistokimyasal olarak kullanıp, hücrelerin morfolojik özelliklerinden de faydalanarak, üriner sistemde ICLC varlığını araştırmışlar; dişi farelerin üretra ve ureterinde, uzunlamasına kas demetleri arasında ve uzunlamasına liflerle sirküler kas tabakası arasında C-kit pozitif boyanan, kendi aralarında ağ oluşturan ICLC'lerin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Hücrelerin dağılımı üriner sistemde de "pacemaker" rolünü desteklemektedir.<sup>11</sup>

Piotrowska ve arkadaşları ilk kez normal insan mesanesinde ICLC varlığını göstermişler ve mesanede ICLC yokluğunun işeme bozukluğuna yol açabileceğini bildirmişlerdir. Solari ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada, insan üst üriner sisteminde, normal ureteropelvik bileşkede çok sayıda; fusiform (iğsi) şekilli, ince sitoplazmalı, geniş oval nükleuslu ve iki dendritik uzantıya sahip C-kit pozitif ICLC'ler

olduğu açıkça gösterilmiştir. Bu “pacemaker” hücreler, elektriksel olayları tetikleyerek üreter peristaltizmden sorumlu olmaktadır ve nörotransmisyonu yönetmektedirler. Ayrıca bu çalışmada, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonlarında ICLC sayısının oldukça az ya da hiç olmadığı tespit edilmiştir.<sup>94</sup>

Metzger ve arkadaşları, üriner sistemde “pacemaker” benzeri bir sistemin ortaya konmasının, önemli ürolojik patolojilere yaklaşımı değiştirebileceği düşüncesinden yola çıkarak yaptıkları çalışmada; kemirgenler, etoburlar, domuzlar, inekler ve insanlardaki üreterin değişik kısımlarını immünohistokimyasal yöntemlerle incelemişler, ICLC'nin dağılımını göstermişlerdir. Tüm türlerde ICLC'lerin, üreter duvarı boyunca iç ve dış düz kas tabakaları arasında ve lamina propria'da yerleşmiş bulunduğunu, proksimal pelvis'ten distal üreter segmentlerine doğru miktarının giderek azaldığını belirlemişlerdir. İnsanlarda ayrıca bu hücrelerin vertikal yerleşimli olarak ürotelyum'da da olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çok önemli bir bulguları da inflamasyon varlığında ICLC sayısında azalmayla birlikte üreter duvarında yapısal değişikliklerin görülmesidir. ICLC'lerin “pacemaker” rolüne ilaveten, üreterin afferent innervasyonunda (sinirlendirilmesinde) da rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>10</sup>

Uterus ve tuba uterina'da ICLC'lerin bulunması ile birlikte, 2005 yılından itibaren bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. Her yeni araştırmayla birlikte bu hücrelerin yapıları daha ayrıntılı incelenmiş ve genital sistemdeki görevleri hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir.

Shafik ve arkadaşları 2005 yılında insan uterus'unun miyometrium tabakasında C-kit (CD 117) ile yaptıkları immünohistokimyasal çalışma sonucunda, dendritik uzantılara sahip, geniş ve oval çekirdek içeren C-kit pozitif ICLC'leri tespit etmişlerdir. Bu özellikleriyle, C-kit negatif düz kas hücrelerinden ve uzantıları olmayan C-kit pozitif mast hücrelerinden ayırt edilebilmektedirler. ICC'lerin, GİS'de spontan yavaş dalga hareketinden sorumlu oldukları bilindiğinden, uterus'taki ICLC'lerin de bu peristaltik hareketi sağladıkları düşünülebilir.<sup>153</sup>

Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak, uterus dokusunun myometrium tabakasında; bir ya da daha çok sayıda uzun dendritik uzantılara sahip, heterokromatik, geniş ve oval çekirdek içeren, fusiform (iğsi) şekilli, C-kit pozitif ICLC'leri tespit ettik.

Popescu ve arkadaşları 2005 yılında insan tuba uterina'sında yaptıkları çalışmada, C-kit pozitif ICLC'leri tespit etmişlerdir. ICLC'lerin en çok tuba uterina'nın lamina propria'sında ve tunica muscularis tabakasında bulduklarını vurgulamaktadırlar. Bu içi boş organ peristaltik dalgalanmalar gösterdiği için GİS'de olduğu gibi burada bulunan ICLC'lerin de bu işlevden sorumlu olduğunu belirtmektedirler.<sup>22</sup>

Tuba uterina'nın değişik bölümlerinden aldığımız doku örneklerinde yaptığımız çalışmalar sonunda; bir ya da daha fazla sayıda uzun moniliform uzantılara sahip, heterokromatik, geniş ve oval çekirdek içeren, fusiform (iğsi) şekilli, C-kit pozitif ICLC'leri tespit ettik. Bu hücreler diğer çalışmalarla uyumlu olarak, en çok tuba uterina'nın tunica muscularis

tabakası ile lamina propria'sında tipik bağ dokusu hücrelerinden farklı olarak gözlemledik.

Ciontea ve arkadaşlarının 2005 yılında gebe olan ve olmayan insan miyometrium'unda yaptıkları çalışmada, ICLC'ler tespit edilmiştir. ICLC'lerin moniliform uzantıları, birbirine geçen miyometrial fibriller arasında dağılmıştır ve bu hücre uzantıları ağ benzeri bir şekilde görünmektedir. Mitokondriyonlar tercihen hücre uzantılarının genişlemiş kısımlarına yerleşmiştir. Ayrıca yaptıkları elektrofizyolojik deney sonucu, ICLC'lerin kaydedilmiş güçlerinin düz kas hücrelerinden  $1.197 \pm 0.04$  ms az olduğu görülmüş ve ICLC'lerin miyometriumda spontan elektriksel aktiviteyi oluşturabileceği kanısına varmışlardır.<sup>20</sup>

Duquette ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada insan ve sıçan uterus'undaki Vimentin-pozitif ve C-kit-negatif İnterstisyel hücreleri incelemişlerdir. Buradaki çok sayıda bulunan ICLC'ler, örümcek benzeri bir görünüm ve genişlemiş merkezi bölgeleri ile multipolar (çok kutuplu) bir yapı sergilemektedir. Bu hücreler; uzantıları, çok sayıda mitokondriyon içermeleri, kaveolaları, miyofilament yerine bir ara filaman olan Vimentin içermeleri sayesinde düz kas hücreleri ve mast hücrelerinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Bu çalışmada tespit edilen ICLC'ler C-kit-negatiftir. Düz kas hücrelerinin istirahat halindeki  $-65 \pm 13$  mV'luk membran potansiyeline karşı bu ICLC'ler  $-58 \pm 7$  mV'luk hemen hemen istikrarlı membran potansiyeline sahiptirler ve voltaj klamp (voltaj kenetleme) (toplam zar akımının kaydedilmesi) sinyallerine karşılık olarak dışa akım üretirler. Ancak uterin miyositlerin aksine içe doğru akımlar görülmemiştir. Bu çalışma ICLC'lerin uterus'taki rollerinin ele alındığı ilk açıklamadır.<sup>152</sup>



Çalışmamızda ICLC'lerin Vimentin antikoruna ile pozitif boyandığını belirledik. Ayrıca  $\alpha$ -düz kas aktini ile yaptığımız immünohistokimyasal çalışmada ise, düz kas hücreleri pozitif tutulum göstermesine rağmen, ICLC'lerde neredeyse hiç tutulum gözlenmedi. Bu özellikleriyle, C-kit negatif ve  $\alpha$ -düz kas aktini açısından pozitif olan düz kas hücrelerinden ve de uzantıları olmayan, granüller içeren, yuvarlak, C-kit pozitif mast hücrelerinden ayırt edilebildiler.

Shafik ve arkadaşları 2005 yılında insan tuba uterina'sında C-kit (CD 117) ile yaptıkları immünohistokimyasal çalışma sonucunda, dendritik uzantılara sahip, geniş ve oval çekirdek içeren C-kit pozitif ICLC'leri tespit etmişlerdir. Bu özellikleriyle, C-kit negatif düz kas hücrelerinden ve uzantıları olmayan C-kit pozitif mast hücrelerinden ayırt edilebilmektedirler. ICC'lerin, GİS'de spontan yavaş dalga hareketinden sorumlu oldukları bilindiğinden, tuba uterina'daki ICLC'lerin de bu peristaltik hareketi sağladıkları düşünülebilir.<sup>26</sup>

Popescu ve arkadaşları'nın C-kit (CD 117) ile yaptıkları immünohistokimyasal çalışma sonucunda, hem tuba uterina'da hem de uterus'un miyometrium tabakasında C-kit immünoreaktif olan karakteristik ICLC'ler tespit edilmiştir. Vimentin ile yaptıkları immünohistokimyasal çalışma sonucunda da, bu marker'ın (belirleyicinin) hücre ICLC uzantılarının iç kısmında yüksek yoğunlukta bulunduğu görülmüştür.<sup>3</sup>

Çalışmamızda tuba uterina'da bulunan ICLC'lerin C-kit ile pozitif tutulum göstermesinin yanı sıra bu hücrelerin miyometrium tabakasındaki ICLC'ler gibi, ara bir filaman olan Vimentin içerdiklerini

tespit ettik.  $\alpha$ -düz kas aktini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada ise, düz kas hücreleri pozitif tutulum gösterirken, tubal ICLC'lerde tutulum gözlenmedi. Bu özellikleriyle, C-kit negatif ve  $\alpha$ -düz kas aktini açısından pozitif olan düz kas hücrelerinden ve de uzantıları olmayan, granüller içeren, yuvarlak, C-kit pozitif mast hücrelerinden ayırt edilebildiler.

Popescu-Vidulescu ve arkadaşları 2006 yılında insan uterus'u üzerinde yaptıkları çalışmada İmatinib mesylate ismi verilen bir madde kullanmışlardır. Bu madde bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İmatinib mesylate uygulanan uterus'larda, bu maddenin C-kit pozitif olan ICLC'lere etki ederek spontan ritmik kasılmaların engellendiği tespit edilmiştir. Bu sonuca dayanarak ICLC'lerin peristaltik hareketten sorumlu pacemaker hücreler oldukları anlaşılmıştır.<sup>21</sup>

Cretoiu ve arkadaşlarının 2006 yılında insan uterus'unun miyometrium tabakasında ER ve PR reseptörleri ile yapmış oldukları çalışmada, karakteristik özellikleri olan ICLC hücreleri'nin özellikle çekirdeklerinde kuvvetli, sitoplazmalarında ise zayıf östrojen ve progesteron immünoaktivitesi gözlenmiştir. C-kit antikoru ile de ikili immünohistokimyasal çalışma yaparak bu hücrelerin ICLC oldukları doğrulanmıştır. ICLC'lerde steroid hormon reseptörlerinin bulunuşu; uterus'ta steroid hormon kullanılarak kontraktilite gelişimi ve düzenlenmesinin anlaşılması yönünde bir yol açabilir. Bu etki, ICLC'ler ve düz kas hücreleri arasındaki gap junction bağlantıların ve/veya parakrin ICLC sinyal hareketinin sonucu olabilir.<sup>28</sup>

Çalışmamızda uterus'unun miyometrium tabakasında yer alan ICLC'lerde çekirdekleri düzeyinde östrojen ve progesteron reseptörleri ile tutulum olduğu tespit edildi. ICC'lerin, GİS'de spontan yavaş dalga hareketinden sorumlu oldukları bilindiğinden, uterus'un miyometrium tabakasındaki ICLC'lerin de bu peristaltik hareketi sağladıkları düşünülebilir.

Popescu ve arkadaşları, 2007 yılında insan uterus ve tuba uterina'sında yapmış oldukları çalışmada ICLC'leri göstermişlerdir. Bu hücrelerin daha yassı, ince, koyu boyanan çekirdekleriyle ve C-kit ile immünoreaktivite göstermeleriyle fibroblastlardan farklı olduklarını vurgulamışlardır.<sup>3</sup>

Tuba uterina'da, hücre gövdesinden çıkan 1-4 hatta 5 arasında değişen sayıda çok uzun moniliform uzantılara sahip (yaklaşık 60 µm) ICLC'leri tespit etmişlerdir. Bu hücrelerin %50'si priform (tek uzantılı) şekilli, %30'u fusiform (iğsi şekilli, iki uzantılı) şekilli, %15'i triangular (üçgen şeklinde, üç uzantılı) şekillidir ve geriye kalan %5'i ise daha fazla uzantıya sahiptir. Bu uzantılar moniliform (ipteki boncuklar, tespih tanesi diziliminde) yapıdadır. Tuba uterina'nın ampulla bölgesinde bazal membrandan başlayarak 5 bölge tespit etmişler ve bu bölgelerdeki ICLC'lerin göreceli sayısal yoğunluklarını hesaplamışlardır. Buna göre; lamina propria'nın epitele yakın olan yarı bölgesinde  $18 \pm 2$ , bazal membranın yakınındaki bölgede  $11.7 \pm 0.9$ , tüm lamina propria kalınlığını içeren bölgede (yaklaşık %9), muscularis tabakasında  $7.8 \pm 1.2$  oranında ICLC'ler görüntülenmiştir. Serosa'nın altında geriye kalan bölge ise incelenmemiştir. Buna dayanarak, ICLC dağılımının subepitelyal alandan serosa'ya doğru azaldığı sonucu ortaya çıkmıştır.<sup>3</sup>

Tuba uterina'nın tunica muscularis tabakasında toplam hücre sayısının %9.9'unun, lamina propria'da ise toplam hücre sayısının %11 ± 0.6'sının ICLC olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, ICLC'lerin baskın olarak, tuba uterina'nın düz kas fibrillerinin arasında ve lamina propria'da bulunduğu görülmüştür. Ayrıca miyelinsiz sinir fibrilinin bağ dokusuna da yerleşmiş olarak görülebileceği tespit edilmiştir. Bu ICLC'ler, birbirleriyle, kas hücreleriyle yakın ilişki kurarlar. Ayrıca epitelin çevresinde ve kan damarlarının çevresinde de tuba uterina'nın çeşitli bileşenleriyle ilişki kurarlar.<sup>3</sup>

Uterus'da ise miyometrium tabakasında, toplam hücre sayısının %7'si kadar ICLC olduğu tespit edilmiştir. Buradaki ICLC'leri de kas hücreleriyle, birbirleriyle, kan damarları ve sinir fibrilleriyle uzantıları sayesinde ilişki kurarlar. Tuba uterina'daki ICLC'ler ile karşılaştırıldığında, miyometrial ICLC'ler çoğunlukla içsi şekillidir ve daha uzun uzantılara sahiptirler (75 µm'ye kadar).<sup>3</sup>

TEM ile yapılan incelemede ise uterus'un miyometrium tabakası ve tuba uterina'da bulunan ICLC'lerin birbirleriyle, düz kas hücreleriyle ve diğer hücrelerle gap junctionlar yoluyla ilişki kurdukları görüntülenmiştir. ICLC'lerin hücre zarlarının çöküntüsü ile oluşan Kaveola (taşıyıcı vezikül, yüzey vezikülü) adı verilen kalsiyum saklama birimleri tespit edilmiştir. Ayrıca çok sayıda mitokondriyon, iyi gelişmiş sER, çekirdek kutbunun yanında ve hücre uzantılarının genişlemiş bölgelerine dağılmış halde bulunmaktadır.

Popescu ve arkadaşları bu çalışmalarının sonunda; ICLC'lerin bir pacemaker hücrenin tüm morfolojik özelliklerini gösterdiklerini, elektriksel niteliklere sahip olabileceklerini, uterus ve tuba uterina'nın peristaltik hareketlerinin başlamasında, yayılmasında ve düzenlenmesinde görevli olabileceklerini belirtmektedirler.

Çalışmamızda, hem uterus'un myometriyum tabakasındaki hem de tuba uterina'daki ICLC'lerin fibroblastlara benzemekle birlikte ICLC'lerin fibroblastlara göre daha ince, uzun düzgün sınırlı, oval, heterokromatik bir çekirdeğin bulunması; sitoplazmalarının oldukça ince olması ve C-kit ile pozitif tutulum göstermesi dikkati çekmekteydi. Bu ICLC'lerin hem uterus'un myometriyum tabakasındaki hem de tuba uterina'da, ince sitoplazmik uzantılarının düz kas hücrelerinin aralarına doğru sokularak onlara yakın yerleşim gösterdikleri ve/veya bağlantı kurdukları tespit edildi. Bunun yanı sıra ICLC'lerin birbirleriyle, özellikle kapillerlerle ve diğer kan damarları ile de bağlantılar kurdukları görüldü.

Hutchings ve arkadaşları 2008 yılında insan uterus'unun myometriyum tabakasında anfosforile Konneksin-43 ile immünohistokimyasal çalışma yapmışlardır. Konneksin-43, gap junctionların yapısında bulunan bir proteindir. Buradaki amaç, uterus'ta bulunan ICLC'lerde gap junctionların varlığını tespit etmektir. Bu çalışma sonucu; düz kas demetleri sınırında ve fibromuscular septum'da uzantılı, oval çekirdekli, az miktarda perinuklear sitoplazmalı, Konneksin-43 pozitif ICLC'ler tespit edilmiştir. ICLC'lerdeki bu Konneksin 43-tutulumu, düz kas hücrelerine zıt olarak, hücre membranı boyunca homojen görünmektedir.<sup>5</sup>

Cretoiu ve arkadaşlarının 2009 yılında insan tuba uterina'sında yapmış oldukları çalışmada, karakteristik özellikleri olan ICLC hücreleri'nin özellikle çekirdeklerinde kuvvetli, sitoplazmalarında ise zayıf östrojen ve progesteron immünoreaktivitesi gözlenmiştir. C-kit antikoru ile de ikili immünohistokimyasal çalışma yaparak bu hücrelerin ICLC oldukları doğrulanmıştır. Tuba uterina'daaki ICLC'lerde steroid hormon reseptörlerinin bulunuşu; ICLC'lerin steroid hormon algılayıcıları (sensörleri) olarak rol oynayabileceğini göstermektedir ve bu da tuba uterina'da steroid hormona duyarlı olarak gelişen kontraksiyonların düzenlenmesinin anlaşılması için bir yol açabilir. Sonuçta, cinsiyet steroid hormonlarının Konneksin-43 aracılı mekanizma yoluyla ICLC'leri etkileyebilecekleri sonucu çıkmaktadır.<sup>29</sup>

Biz de tuba uterina'da yaptığımız immünohistokimyasal çalışmalarımızda, buradaki ICLC'lerdeki östrojen ve progesteron reseptörleri tutulumunun çekirdekleri düzeyinde olduğunu tespit ettik. Tuba uterina'daki ICC'lerinin de miyometrium'daki ICLC'ler gibi spontan elektriksel aktiviteyi oluşturan pacemaker hücreler oldukları ve kasılmanın koordinasyonunu sağladıkları düşünülebilir.

Son yıllarda immünohistokimyasal ve patolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile birlikte genital (üreme) sistemde Cajal hücrelerinin yerleşimi, miktarı, işlevi ve genital sistem hastalıklarının patofizyolojisindeki yeri ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır.

## 6. SONUÇ

Çalışmada, insan uterus ve tuba uterina'sında ICLC'lerin varlığı değişik yöntemlerle gösterildi. Bu hücrelerin bir ya da daha fazla sayıda uzun dendritik uzantılara sahip, heterokromatik, geniş ve oval çekirdek içeren, fusiform (iğsi) şekilli hücreler oldukları görüldü.

ICLC'ler uterus'un miyometrium tabakasına yerleşim gösterirken, tuba uterina'da özellikle tunica muscularis tabakası ile lamina propria'da tipik bağ dokusu hücrelerinden farklı olarak gözlemleniyordu. ICLC'lerin hem uterus'un miyometrium tabakasında hem de tuba uterina'da birbirleriyle, düz kas hücreleriyle, kan damarlarıyla ve sinir lifleriyle bağlantı kurdukları dikkati çekti. CD 117 (C-kit), Vimentin,  $\alpha$ -düz kas aktini, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucu; ICLC'lerin CD 117 (C-kit) pozitif, Vimentin pozitif,  $\alpha$ -düz kas aktini negatif, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif hücreler oldukları tespit edildi.

Cajal hücrelerinin, GİS'te olduğu gibi genital sistemde de motilitenin (hareketliliğin) düzenlenmesinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar ışığında, yaptığımız çalışma sonucunda, uterus'un miyometrium tabakasında ve tuba uterina'da bulunan ICLC'lerin peristaltik hareket oluşumuna katılabilecekleri ve bu hareketlerin koordinasyonunu (uyumunu) sağlayabilecekleri düşünüldü.

Bu bulgular, uterus ve tuba uterina'daki ICLC'lerin yerleşimlerini ve yapısal özelliklerini inceleyecek ileri çalışmalar için bir kaynak oluşturabilir.



## 7. ÖZET

### **‘İnsan uterus ve tuba uterinasındaki İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin değişik yöntemlerle gösterilmesi’**

Cajal hücreleri, ilk olarak gastrointestinal sistemde pacemaker hücreler olarak bulunduktan sonra, genital sistemde de Cajal hücreleri ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Ancak günümüzde, henüz genital sistemde Cajal hücrelerinin rolü ve çeşitli patolojik durumlara verdikleri yanıtları açığa çıkaran yeterli çalışma yapılamamıştır.

Bu çalışmada üreme sürecinde önemli rol oynayan insan uterus ve tuba uterina’sının, peristaltik aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen özelleşmiş pacemaker hücreler olan İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin yerleşimlerini, yapılarını ve diğer özelliklerini incelemeyi amaçladık.

İnsan uterus’unun ve tuba uterina’sının anatomik olarak değişik bölgelerinden alınan doku materyallerinde Cajal hücrelerini görüntülemek amacıyla farklı boyama yöntemleri ve immunohistokimyasal değerlendirmeler yapıldı.

İnsan uterus’u peristaltik hareketleri sayesinde menstrual döküntülerin atılmasında, sperm hücrelerinin tuba uterina’nın ampullar bölgesine taşınmasında, buraya tutunmuş zigotun doğuma kadar yaşamını devam ettirmesinde ve doğumun gerçekleşmesinde son derece önemli bir organdır.

İnsan tuba uterina'sı, peristaltik hareketleri sayesinde, sperm hücrelerinin uterustan ampullar bölgeye ve döllenmiş yumurtanın (zigotun) ampullar bölgeden uterus'a rehberliğini sağlayan olağanüstü bir organdır.

İşte bu süreçlerin gerçekleşmesine katkıda bulunan ise İnterstisyel Cajal Benzeri Hücreler'dir. Bu hücreler, peristaltik hareketin başlamasını ve yayılmasını sağlamaktadırlar.

İnterstisyel Cajal Benzeri Hücreler'in, insan uterus ve tuba uterina'sında varlığının ve etkilerinin tespit edilmesi, üreme sistemi nörofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecektir.

## 8. SUMMARY

### **'Demonstration of The Interstitial Cajal-like Cells in Human Uterus and Tuba Uterina with Several Methods'**

Firstly after the interstitial cells of Cajal was explored in gastrointestinal system as pacemaker cells, the studies about Cajal cells in genital system had started. However, nowadays, the studies are not enough to explore the functions and the response of the Cajal cells to the patologic processes in genital system, yet.

We intend in this study to investigate the locations, forms and other characteristics of the special pacemaker cells called Interstitial Cajal-like cells that are thought to be responsible for peristaltic activity in human uterus and tuba uterina which have extreme roles in reproductive process.

In these study, various histochemical staining methods and immunohistochemical evaluations were accomplished to monitorize of Cajal cells in tissue materials which are excised from different anatomic regions of the human uterus tuba uterina.

The human uterus is an extremely important organ, being supplied in expulsing of menstrual debris, transporting of sperm cells to the ampullary region of tuba uterina, sustaining the life of implanted zygote until birth and realization of labor by the peristaltic movements.

The human tuba uterina is also an incredible organ, being supplied in guiding the sperm cells from the uterus to the ampular region, and the fertilized ovum (zygote) from the ampular region to the uterus by the agency of its peristaltic activity.

Here, the conducting thing that actualize of these processes is Interstitial Cajal-like cells. These cells are responsible for initiating and dispersing the peristalsis (slow wave electric activity).

Determination of the existence and effects of the Interstitial Cajal-like cells in human uterus and tuba uterina will enable us better understanding neurophysiology of the reproductive system.

## 9. KAYNAKLAR

1. Cajal SR. Histologie du syst`eme nerveux de l'homme et des vert´ebr´es (Abstract). 1911; 2: 891–942. Maloine, Paris.
2. Cajal SR. Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin (Abstract). *CR Soc Bio* 1893; 5:217-23.
3. Popescu M, Ciontea MS, Cretoiu D. Interstitial Cajal like cells in Human Uterus and Fallopian Tube. *J Biomechanics*. 2006; 39 (Suppl 1):S342.
4. Thuneberg L, One hundred years of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech*. 1999; 47: 223-38.
5. Hutchings G, Gevaert T, Deprest J, Roskams T, Lommel AV, Nilius B, Ridder DD. Immunohistochemistry using an antibody to unphosphorylated connexin 43 to identify human myometrial interstitial cells. *Rep Biology and Endoc* 2008, 6:43-50.
6. Fausson-Pellegrini MS, Cortesini C, Romagnoli. P. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardial portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. *Arch. Ital. Anat. Embriol*. 1977; 82: 157–177.
7. Popescu LM, Gherghiceanu M, Hinescu ME, et al. 2006. Insights into the interstitium of ventricular myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLC). *J. Cell. Mol. Med*. 10: 429–458.

8. Hinescu ME, Popescu LM. 2005. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *J. Cell. Mol. Med.* 9: 972–975.
9. Pezzone MA, Watkins SC, Alber SM, King WE, de Groat CW, Chancellor MB, Fraser MO. Identification of c-kit-positive cells in the mouse ureter: the interstitial cells of Cajal of the urinary tract. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 284: 925-9.
10. Metzger R, Schuster T, Till H, Franke FE, Dietz HG. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21: 169-74.
11. McCloskey KD, Gurney AM. Kit positive cells in the guinea-pig bladder. *J Urol.* 2002; 168: 832-6.
12. Davidson RA, McCloskey KD. Morphology and localization of interstitial cells in the guinea pig bladder: structural relationships with smooth muscle and neurons. *J Urol.* 2005; 173: 1385-90.
13. Sergeant GP, Hollywood MA, McCloskey KD, Thornbury KD, McHale NG. Specialized pacemaking cells in the rabbit urethra. *J Physiol.* 2000; 526: 359-66.
14. Hashitani H, Suzuki H. Identification of interstitial cells of Cajal in corporal tissues of the guinea-pig penis. *Br J Pharmacol.* 2004; 141: 199-204.
15. Burton LD, Housley GD, Salih SG, Jaenenwood D. P2X2receptor expression by interstitial cells of Cajal in vas deferens implicated in semen emission. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2000; 84: 147-61.

- 16.** Exintaris B, Klemm MF, Lang RJ. Spontaneous slow wave and contractile activity of the guinea pig prostate. *J Urol.* 2002; 168: 315-22.
- 17.** Van der AF, Roskams T, Blyweert W, De Ridder D. Interstitial cells in the human prostate: a new therapeutic target? *Prostate.* 2003; 56:250-5.
- 18.** Popescu LM, Hinescu ME, Ionescu N, Ciontea MS, Cretoiu D, Ardeleanu C. Interstitial cells of Cajal in pancreas, *J Cell Mol Med.* 2005; 9: 169-90.
- 19.** Popescu LM, Andrei F, Hinescu ME. Snapshots of mammary gland interstitial cells: methylene blue vital staining and c-kit immunopositivity. *J Cell Mol Med.* 2005; 9: 476-7.
- 20.** Ciontea SM, Radu E, Regalia T, Ceafalan L, Cretoiu D, Gherghiceanu M, Braga RI, Malincenco M, Zagrean L, Hinescu ME, Popescu LM. C-kit immunopositive interstitial cells (Cajal-type) in human myometrium. *J Cell Mol Med.* 2005; 9:407-20.
- 21.** Popescu LM, Vidulescu C, Curici A, Caravia L, Simionescu AA, Ciontea SM, Simion S. Imatinib inhibits spontaneous rhythmic contractions of human uterus and intestine. *Eur J Pharmacol.* 2006; 546:177-81.
- 22.** Popescu LM, Ciontea MS, Cretoiu D, Hinescu ME, Radu E, Ionescu N, Ceausu M, Gherghiceanu M, Braga RI, Vasilescu F, Zagrean L, Ardeleanu C. Novel type of interstitial cell (Cajal-like) in human fallopian tube. *J Cell Mol Med.* 2005; 9: 479-523.

- 23.** Harhun MI, Gordienko DV, Povstyan OV, Moss RF, Bolton TB. Function of interstitial cells of Cajal in the rabbit portal vein. *Circ Res.* 2004; 95: 619-26.
- 24.** Harhun MI, Pucovsky V, Gordienko DV, Povstyan OV, Bolton TB. Interstitial cells in the vasculature. *J Cell Mol Med.* 2005; 9: 232-43.
- 25.** McCloskey KD, Hollywood MA, Thornbury KD, *et al.* 2002. Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell Tissue Res.* 310: 77–84.
- 26.** Shafik A, El-Sibai O, Shafik I. Specialized pacemaking cells in the human Fallopian tube. *Mol Human Rep Vol.11, No.7* pp. 503–505, 2005.
- 27.** Eken A. Üreteropelvik Bölge Darlığında Cajal Hücreleri. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2009.
- 28.** Cretoiu D, Ciontea SM, Popescu LM, Ceafalan L, Ardeleanu C. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) as steroid hormone sensors in human myometrium: immunocytochemical approach. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 789–95.
- 29.** Cretoiu SM, Cretoiu D, Suci L, *et al.* Interstitial Cajal-like cells of human Fallopian tube express estrogen and progesterone receptors. *J Mol Histol.* 2009; 40: 387–94.
- 30.** Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Çev), 6.Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002 s: 262-81.



31. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çev), Yedinci Baskıdan Çeviri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
32. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çev), 9. Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005 s: 328-51.
33. Klug WS, Cummings MR. Genetik Kavramlar. Öner C (Çev), 6. Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2003 s:236-37.
34. Vainio S, Heikkila M, Andreas K, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. Nature. 1998; 397: 405-409.
35. Yeşilyurt A. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Hastalarda SRY ve SF1 Gen Çalışmaları. Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2007.
36. Berkman S, Topuz S, editörler. Jinekoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
37. Neill JD , Plant TM, Pfaff DW, Challis JRG, Kretser DM, Richards JS, Wassarman PM. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Third edition. London, UK: Elsevier Academic Press; 2006.
38. Sant S. Embryology for Medical Students. Second Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers: New Delhi, India; 2008 s:233-75.
39. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3.Baskı. Ankara: Tıp ve Teknik Yayıncılık, 1998.

- 40.** Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi. 7. Baskı. İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım; 1992 s:208-13.
- 41.** Carlson BM, Patten's Foundations of Embryology. Sixth edition, McGraw-Hill, Inc.; 1996.
- 42.** Larsen WJ. Second Edition. Churchill Livingstone: Hong Kong, China; 1997 s: 1-21.
- 43.** Seçkin İ, Ertürkoğlu AŞ, Taşyürekli M, Arda O, Alkan F, Otkar H. Embriyoloji Ders Kitabı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi. Yayın no: 4797; 2008 s:229-59.
- 44.** Gilbert SC. Developmental Biology. Seventh Edition. Sunderland, USA: Sinauer Associates Inc.; 2003.
- 45.** Fix JD, Dudek RW. Board Review Series Embryology. Second Edition. Maryland, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 1998.
- 46.** Walsh PC. Campbell Üroloji. Anafarta K, Yaman Ö (Çev). 8. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005.
- 47.** Gürel A. Menstrüel Siklusta Tuba Uterina'da Epidermal Büyüme Faktör Reseptörlerinin Dağılımlarının İmmünohistokimyasal Olarak Gösterilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.
- 48.** Evirgen, O. İnsan Tuba Uterina Mukozasında Jenital Siklus Süresince Meydana Gelen Histolojik Değişikliklerin Işık Mikroskobu Düzeyinde İncelenmesi, Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi; 1994.

- 49.** Konishi, I. Development of Ciliated Cells in The Human Fetal Oviduct: An Ultrastructural Study, The Anatomical Record. , 1987; 219, s: 60-68.
- 50.** Taşkınalp O. Kadın Genital Sistemi. İçinde: Gökmen Gövsa F, editör. Sistemantik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.
- 51.** Snell RS. Klinik Anatomi. Yıldırım M (Çev), 6.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.
- 52.** Martini FH. Fundamentals of Anatomy and Physiology. Seventh Edition. San Francisco, USA: Pearson Benjamin Cummings; 2006.
- 53.** Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomi. Yıldırım M (Çev). Ankara: Güneş Kitabevi; 2007.
- 54.** Arıncı K, ELHAN A. Anatomi, 1. Cilt ve 2. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997.
- 55.** Putz R, Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi. Elhan A, Karahan ST (Çev). Yirmi İkinci Almanca Baskıdan Çeviri. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım; 2006.
- 56.** Aydın H. Meme Tümörü Oluşturulmuş Sıçanlarda Kemoterapi Uygulamasının Tuba Uterina ve Uterus Dokuları Üzerine Etkisi ve Çeşitli Antioksidanların Koruyucu Rollerinin Yapısal ve İmmünohistokimyasal Düzeyde Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2010.

- 57.** Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi Baş, Boyun ve İç Organlar. 2. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 1999.
- 58.** Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi. şahinoğlu K (ev). 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
- 59.** Ellis H. Clinical Anatomy. Tenth Edition. London, UK: Blackwell Science; 2002.
- 60.** Danforth DN, Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. Obstetrics and Gynecology. Seventh Edition. Philadelphia, USA; J.B. Lippincott Company; 1994.
- 61.** Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (ev). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009.
- 62.** imen V. Fizyoloji, Histoloji ve Embriyoloji. Ankara: Özkan Matbaacılık; 2008.
- 63.** Karaöz E. Özel Histoloji. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Yayını. Yayın no: 29; 2002.
- 64.** Erdoğan D, Görgün M, Hatipoğlu T, Ilgaz C. Özel Histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2007.
- 65.** Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S (ev). 10. Baskıdan eviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
- 66.** Erkoak A. Özel Histoloji Dolaşım Lenfatik-İç Salgı-Üriner-Genital ve Sinir Sistemleri. Ankara: Ankara Üniversitesi; 1984.

- 67.** Strauss III JR, Barbieri RL. Yen ve Jaffe Üreme Endokrinolojisi Fizyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Tedavi. Günalp S (Çev). Beşinci Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.
- 68.** Cormack DH. Ham's Histology. Ninth Edition. Philadelphia, USA: J.B. Lippincott Company; 1987.
- 69.** Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş. Demir R (Çeviri editörü). Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.
- 70.** Eroschenko VP. Fonksiyonel İlişkileriyle Di Fiore Histoloji Atlası. Demir R (Çev). 9. Baskıdan Çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2001.
- 71.** Ross HM, ROMRELL JL, KAYE IG. Histology, A Text and Atlas Third Edition, Williams and Wilkins, Baltimore; 1998 s: 692-706.
- 72.** Fawcett DW. A Textbook of Histology, 12 th Edition, 838-856. Chapman and Hall, New York; 1994.
- 73.** Stenberg SS. Histology for Pathology, 12 th Edition, 879-929. Lippincott- Raven, Philadelphia, New York; 1997.
- 74.** Stevens A, LOWE J. Human Histology. Second Edition, 330-338, 345-355. Barcelona, Spain; 1997.
- 75.** Turhan F. Menstrüal Döngüde Sıçan Uterus Yapısındaki Elektron Mikroskopik Değişiklikler. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2007.

- 76.** Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA Editörler. Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çev). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008.
- 77.** Long JA, Evans HM. The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena. Mem. Univ. California., 6:1-148; 1922.
- 78.** Yakar K. Fizyoloji. 5. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2003.
- 79.** Atasü T, Sahmay S. Jinekoloji. 1. Baskı. İstanbul: Üiversal Bilimsel Yayınları 6;1996 s:159-64.
- 80.** Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Onbeşinci Baskı. Ankara: Meteksan ; 2004.
- 81.** Gürsoy E, Ergin K. Dişi Üreme Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
- 82.** Cumhuriyet M, Yener N, Tuncel M, editörler. Temel Anatomi. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 200.
- 83.** Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji. Üçüncü Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
- 84.** Wynsberghe DV, Noback CR, Carola R. Human Anatomy and Physiology. Third Edition. USA: WCB McGraw-Hill ; 1995.
- 85.** Coşgun A, Aras D. Anatomi, Histoloji, Embriyoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 1998.

- 86.** Erbenđi T, Clara M. Histoloji Atlası. Üçüncü baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1984.
- 87.** Fawsett DW, Jensch RP. Bloom and Fawsett's Concise Histology. Second Edition. London, UK: Arnold, a member of the Hodder Headline Group; 2002.
- 88.** Snell RS. Clinical and Functional Histology for Medical Students. First Edition. Boston, USA: Little, Brown and Company; 1984.
- 89.** Evirgen O, Tekelioğlu M, Küçükali M, Bahçeci M. İnsan Tuba uterina Ampulla ve Fimbriya Bölgeleri Mukoza Epitelinde Menstruel Siklus Süresince Meydana Gelen Ultrastrüktürel Değişiklikler. Ank Üniv Tıp Fak Mec. 1997; 50 (4): s: 181-85.
- 90.** Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. Second Edition. WB Saunders Co; 2006.
- 91.** Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ (Çev). 11. Baskı. Yüce Yayım; 2007.
- 92.** Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çev). 20. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
- 93.** Kart Y. Primer Obstrüktif Megaüreterde İnterstisyel Cajal Hücrelerinin Dağılımı. Uzmanlık Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2006.

- 94.** Solari V, Piotrowska P A, Puri P. Altered expression of interstitial cells of Cajal in congenital ureteropelvic junction obstruction. *J Urology*, 2003; 170: 2420-22.
- 95.** Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders. *Histopathology* 2007; 50: 176-89.
- 96.** Sanders KM, Ward SM. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J Physiol* 2006; 576: 721-6.
- 97.** Imaizumi M, Hama K. An electromicroscopic study on the interstitial cells of the gizzard in the love bird (*uroloncha domestica*). *Z Zellforsch Mikrosk Anat.* 1969; 97: 351-57.
- 98.** Stach W. Der Plexus Entericus Extremus des Dickdarmes und seine Beziehungen zu den Insterstitiellen Zellen (Cajal) *Z Mikosk Anat Forsch*, 1972; 85: 245-72.
- 99.** Duchon G, Henderson R, Daniel E E. Circular muscle layers in the small intestine. *Int. Symp. Gastrointest*, 1973; 635-46.
- 100.** Yamamoto M. Electron microscopic studies on the innervation of the smooth muscle and the interstitial cell of Cajal in the small intestine of the mouse and bat. *Arch Histol Jpn*, 1977; 40: 171-201.
- 101.** Roman C, Gonella J, Niel J P, Condamin M, Miolan J P. Effects de la stimulation vagale et de L' adrenaline sur la musculouse lise du bas oesophage du chat (Abstract). *Inserm*, 1975; 50: 415-22.



- 102.** Thuneberg L, Rumessen J J, Mikkelsen H B. Interstitial cells of Cajal- an intestinal impulse generation and conduction system? Scand J Gastroenterol 1982; 71: 143-44.
- 103.** Ohkawa H. Symphatetic neuromuscular transmission in the smooth muscle of guinea-pig prostate gland. Int J Fertil, 1983; 28: 68.
- 104.** Turunç T. Sıçan Vaz Deferensterindeki Obstrüksiyonun Cajal Hücreleri Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Adana, 2003.
- 105.** Kuzgunbay B. Unilateral Distal Üreter Obstrüksiyonu Yapılan Sıçanların Üreteropelvik Bileşkelerindeki Cajal Hücrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2005.
- 106.** Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells?, Adv Anat Embryol Cell biol 1982; 71:1-130.
- 107.** Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. Nature 1995; 373:347.
- 108.** Seki K, Zhou SD, Komuro T. Immunohistochemical study of the c-kit expressing cells and connexin in 43 in the Guinea-pig digestive tract. J Auton Nerv Syst 1998; 68:182-187.
- 109.** Berezin I, Huizinga J D, Daniel E E. Interstitial cells of Cajal in the canin colon: a special communication network at the iner order of the circular muscle. J Comp Neurol, 1988; 273: 42-51.

- 110.** Ward S M, Morris G, Reese L, Wang X-Y, Sanders K M. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology*, 1998; 115: 314-329.
- 111.** Matini P, Faussone-Pellegrini M S. Ultrastructural localisation of neuronal nitric oxide synthase-immunoreactivity in the rat ileum. *Neurosci Lett*, 1997; 229: 46-48.
- 112.** Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol* 1999; 62(4):295-316.
- 113.** Faussone-Pellegrini M S, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc. Res. Tech*, 1999; 47(4): 248-266.
- 114.** Lecoin L, Gabella G, Le Dourain N. Origin of c-kit positive interstitial cells in the avian bowel. *Development*, 1996; 122: 725-733.
- 115.** Kuzgunbay B. Unilateral Distal Üreter Obstrüksiyonu Yapılan Sıçanların Üreteropelvik Bileşkelerindeki Cajal Hücrelerinde Meydana Gelen Değişiklikler. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi; 2005.
- 116.** Kenny S E, Connell G, Woodward M N, Llyod D A, Gosden C M, Edgar D H, Vaillant C. Ontogeny of interstitial cells of Cajal in the human intestine. *J Ped Surg*, 1999; 34(8): 1241-7.
- 117.** Sanders M K. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1996; 111: 492-515.

- 118.** Rumessen J J, Thuneberg L. Pacemaker cell in the gastrointestinal tract: Interstitial cells of Cajal. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1996; 216: 82-94.
- 119.** Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol* 1994; 480:91–97.
- 120.** Hirst GDS, Suzuki H. Involvement of interstitial cells of Cajal in the control of smooth muscle excitability. *J Physiol* 2006; 576:651–652.
- 121.** Der-Slaphet T, Malysz J, Hagel S, Arsenault L, Huizinga J D. Interstitial cells of Cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Am Gastroenterol Ass*, 1998; 114: 724-736.
- 122.** Vanderwinden J M, Rumessen J J, Liu H, Descamps D, De Laet M H, Vanderhaegen J J. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology*, 1996; 111: 901-910.
- 123.** Rumessen J J, Thuneberg L, Mikkelsen H B. Plexus muscularis profundus and associated, interstitial cells. II: Ultrastructural studies of Mouse small intestine. *Anat Rec*, 1982; 223: 129-146.
- 124.** Komuro T. Re-evaluation of fibroblasts and fibroblast-like cells. *Anat Embryol*, 1990; 182: 103-112.
- 125.** Torihashi S, Kobayashi S, Gerthoffer W T, Sanders K M. Interstitial cells in deep muscular plexus of canine small intestine may be specialized smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1993; 265: G638-G645.

- 126.** Komuro T, Tokui K, Zhou D S. Identification of the interstitial cells of Cajal. *Histol Histopathol*, 1996; 11(3): 769-786.
- 127.** Torihashi S, Ward S M, Nishikawa S, Nishi K, Kobayashi S, Sanders K M. C-kit-dependent development of interstitial cells and electrical activity in the murine gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res*, 1995; 280: 97-111.
- 128.** Sircar K, Hewlett B R, Huizinga J D, Chorneyko K, Berezin I, Riddell R H. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg. Pathol*, 1999; 23(4): 377-89.
- 129.** URL: [www.mustafaaltinisik.org.uk/67-1-1-13.ppt](http://www.mustafaaltinisik.org.uk/67-1-1-13.ppt)
- 130.** Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: Intestinal pacemaker cells. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 1982; 71: 1-130.
- 131.** Mikkelsen H B, Thuneberg L, Wittrup I H. Selective double staining of the interstitial cells of Cajal and macrophage-like cells in the small intestine by an improved supravital methylene-blue technique combined with FITC-dextran uptake. *Anat Embryol*, 1990; 178: 191-195.
- 132.** Faussonne-Pellegrini MS, Matini P. The interstitial cells of Cajal of the rat stomach. A light and electron microscope study. *Int J Anat Embryol*, 1995; 100: 385-392.
- 133.** Ward SM, Burke EP, Sanders K M. Use of rhodamine 123 to label and lesion interstitial cells of Cajal in canine colonic circular muscle. *Anat Embryol*, 1990; 182: 215-224.

- 134.** Xue C, Ward SM, Shuttleworth CW, Sanders KM. Identification of interstitial cells in canine proximal colon using NADH diaphorase histochemistry. *Histochemistry*, 1993; 99: 373-384.
- 135.** Fang S, Christensen J. Manganase superoxide dismutase and reduced nicotinamid adenine dinucleotide diaphorase colocalize in the rat gut. *Gastroenterology*, 1995; 109:1429-1436.
- 136.** Miller S M, Farrugia G, Schmalzz PF, Ermilov LG, Maines MD, Szurszewski J H. Heme oxygenase 2 is present in interstitial cell networks of the mouse small intestine. *Gastroenterology*, 1998; 114: 239-244.
- 137.** Furuya S, Nagata R, Ozaki Y, Furuya K, Nakayama T, Nagahama M. A monoclonal antibody to astrocytes, subepithelial fibroblasts of small intestinal villi and interstitial cells of the myenteric plexus layer. *Anat Embryol.*, 1997; 195: 113-126.
- 138.** Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa S. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development*, 1992; 116:369-375.
- 139.** Prosser CL, Holzwarth MA, Barr L. Immunocytochemistry of the interstitial cells of Cajal in the rat intestine. *J Auton Nerv Syst*, 1989; 27:17-2562.
- 140.** Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol*, 1998; 11: 728-734.

- 141.** Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Relationship between interstitial cells of Cajal and enteric motor neurons in the murine proximal colon. *Cell Tissue Res*, 2000; 302: 331-342.
- 142.** Kobayashi S, Furness J B, Smith T K, Pompolo S. Histological identification of the interstitial cells of Cajal in the guinea pig small intestine. *Arch Histol Cytol*, 1989; 52: 267-286.
- 143.** Milli ÜH, Hazıroğlu R, Aydın Y, Gülbahar MY. Köpek Meme Tümörlerinde Sitokeratin, Vimentin ve Alfa-Düz Kas Aktin İntermedier ve Mikro Filamentlerinin Immunohistokimyasal Lokalizasyonu. *Turk J Vet Anim Sci* 2000; 24: 81–92.
- 144.** Aksoy A. Yaşlanmaya Koşut Sıçan Ovaryum'unda Folikül İnce Yapısı ve Folikül Uyaran Hormon Reseptörlerinin (FSHR), Östrojen Reseptörlerinin (ER), Progesteron Reseptörlerinin (PR) İmmünohistokimyasal Olarak Belirlenmesi. Yüksek Lisans. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2010.
- 145.** Dechering K, Boersma C, Mosselman S. Estrogen receptors alpha and beta: two receptors of a kind? *Curr Med Chem*. 2000;7:561-76.
- 146.** Thijssen JH. Progesterone receptors in the human uterus and their possible role in parturition. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:397-400.
- 147.** Fausone Pellegrini M S, Cortesini C. The muscle coat of the lower esophageal sphincter in patients with achalasia and hypertensive sphincter. An electron microscopic study. *J Submicrosc. Cytol*, 1985; 17: 673-685

- 148.** Rumessen J J. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal at the colonic submuscular border in patient with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1447-1455.
- 149.** Rolle U, Piotrowska P A, Nemeth L, Puri P. Altered distribution of interstitial cells of Cajal in Hirschsprung's disease. *Arch Pathol Lab Med*, 2002; 126: 928-933.
- 150.** Vanderwinden J M, Liu H, De Laet M H, Vanderhaegen J J. Study of interstitial cells of Cajal in Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Gastroenterology*, 1996; 111: 279-288.
- 151.** Robinson T L, Sirkar K, Hewlett B R, Chorneyko K, Riddell R H, Huizinga J D. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 2000; 156(4): 1157-1163.
- 152.** Duquette RA, Shmygol A, Vaillant C, Mobasher A, Pope M, Burdyga T, Wray S. Vimentin-positive, c-KIT-negative interstitial cells in human and rat uterus: A role in pacemaking? *Biol Reprod*. 2005; 72: 276-83.
- 153.** Shafik A, El-Sibai O, Shafik I. Identification of c-kit-positive cells in the uterus. *Gynecology and Obstetrics* 2004; 87, 254-255.

## 10. EKLER

### 10.1. Etik Kurul Raporu



T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU  
GAZİ UNIVERSITY MEDICAL FACULTY INSTITUTIONAL REVIEW BOARD  
ANKARA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"İnsan Uterus ve Tuba uterusundaki İnterstisyel Cajal benzeri hücrelerin değişik yöntemlerle gösterilmesi"			
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI	Prof.Dr.Suna Ömeroğlu			
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:070	Tarih: 25 Haziran 2010			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya etik açıdan incelenmiş, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler yönünden bütçe dışında uygun olduğuna karar verilmiştir. Komisyonun kararı, projenin bütçesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Komisyonumuza bildirilmesi gerekmektedir.				
KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (2010 Versiyonu), BİYOTİK SÖZLEŞMESİ, KLİNİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA YÖNETMELİKTE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK(11 Mart 2010 tarih ve 27518 sayılı)				
ÜYELER					
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*) Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Aynur OGUZ BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Çocuk Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ.ve Hast.A.D.	K	x H xx E	
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN YRD.	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x H xx H	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D.	E	x H X H	Katılmadı
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D.	E	x H X H	Katılmadı
Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x H xx H	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	E	x H X H	Katılmadı
Prof.Dr.Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D.	K	x H xx E	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	x H xx H	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hast A.D-Nefroloji B.D.	E	x H xx H	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik	G.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	x H xx E	
Doç.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D.	K	x H xx E	
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x H xx E	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü.Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	x H xx E	

\* Araştırma İle İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma



## 11. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere; hoşgörüsü, sabrı ve bilgisiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU' na, sayın Prof. Dr. Tahir HATİPOĞLU' na, Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Doç. Dr. Gülnur TAKE' ye ve Doç. Dr. Çiğdem ELMAS' a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Çalışmalarım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tuncay PEKER'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Merih BAYRAM'a ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Op. Dr. Süleyman AKARSU'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Yüksek lisans eğitimim boyunca destek ve yardımcı olan; Anabilim Dalımızda yer alan tüm araştırma görevlilerine, Anabilim Dalımız personeli Recep ORHAN ve Şemsi ÖZTÜRK'e teşekkür ediyorum.

Birlikte olmaktan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olan ve çalışmalarımda yardımcı olan Bahar KÜÇÜKOĞLU'na özellikle çok teşekkür ediyorum. Ayrıca Sanem ARIK'a, Neslihan COŞKUN'a ve yüksek lisans yaptığım sürece birlikte eğitim gördüğüm tüm arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tüm hayatım süresince maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

**Sema KURNAZ**

**Haziran, 2011**

## 12. ÖZGEÇMİŞ

10 Mayıs 1984'de Ankara'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım.

2007 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümü'nü bitirdim.

2007 - 2009 yılları arasında bir özel hastanede biyolog olarak çalıştım.

2008-2009 bahar yarıyılında, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım.