

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA ÖSTRUS SIKLUSUNDA ENDOMETRİYUM DOKUSUNUN  
HÜCRESEL VE HUMORAL SAVUNMA SİSTEMİ HÜCRELERİ ÜZERİNDE  
HİSTOKİMYASAL VE HİSTOMETRİK ARAŞTIRMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Veteriner Hekim Alper YALÇIN

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Danışman

Doç. Dr. Mehmet KANTER

88466

Van 1999

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA ÖSTRUS SIKLUSUNDA ENDOMETRİYUM DOKUSUNUN  
HÜCRESEL VE HUMORAL SAVUNMA SİSTEMİ HÜCRELERİ ÜZERİNDE  
HİSTOKİMYASAL VE HİSTOMETRİK ARAŞTIRMALAR \*

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Veteriner Hekim Alper YALÇIN

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

28466

Danışman

Doç. Dr. Mehmet KANTER

Van-1999

---

\* Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 98.VF.67 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA ÖSTRUS SIKLUSUNDA ENDOMETRİYUM DOKUSUNUN  
HÜCRESEL VE HUMORAL SAVUNMA SİSTEMİ HÜCRELERİ ÜZERİNDE  
HİSTOKİMYASAL VE HİSTOMETRİK ARAŞTIRMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Veteriner Hekim Alper YALÇIN

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç.Dr.Mehmet KANTER



Üye

Doç.Dr.Mecit YÖRÜK



Üye

Yrd.Doç. Dr. M. Çetin RAĞBETLİ



Tez Kabul Tarihi: 24. 10. 1999

## İçindekiler

<b>1. ÖZ</b>	2
<b>2. ABSTRACT</b>	3
<b>3. ÖNSÖZ</b>	4
<b>4. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b>	5
4.1. Dişi Hayvanlarda Üreme Sisteminin Anatomik ve Histolojik Yapısı	5
4.2. Östrüs Siklusu ve Hayvan Türlerine Göre Gruplandırılması	5
4.2.1. Laboratuar hayvanlarında östrüs siklusu	6
4.2.2. Evcil hayvanlarda östrüs siklusu	7
4.3. İnsanlarda Seksual Siklus	9
4.4. İmmun Sistem Hücreleri	9
4.5. Üreme İmmunolojisi	11
<b>5. MATERYAL VE METOT</b>	15
5.1. Materyal	15
5.2. Metot	15
5.2.1. Östrüs evrelerinin tespiti	15
5.2.2. Doku örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi	15
5.2.3. Plazma hücre sayımı	16
5.3. İstatistik Analizler	16
<b>6. BULGULAR</b>	17
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	31
<b>8. ÖZET</b>	35
<b>9. SUMMARY</b>	36
<b>10. KAYNAKLAR</b>	37
<b>11. ÖZGEÇMİŞ</b>	43

## 1. ÖZ

Bu çalışma, östrüs siklusunun farklı evrelerine göre sıçan endometriyum dokusundaki hücresel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin östrüs siklusunun farklı evrelerine göre dağılımını belirlemek amacıyla yapıldı.

Çalışmada, 28 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Östrüs siklusunun farklı evrelerinde dekapite edilen sıçanların uterusları uzaklaştırıldı. Uterusların bir kısmı plazma hücreleri boyaması için formol – alkol tespitinde, diğer bir kısmı ise enzim boyaması için tamponlu formol – sukroz solüsyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitlere metil green pironin boyama yöntemi uygulandı. Kriyostat'ta alınan diğer kesitlere ise alfa naftil asetat esteraz pozitif hücreleri belirlemek için (ANAE) enzim boyaması yapıldı.

T - lenfositler, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells, NKC) ve makrofajların, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise hücrelerin oldukça seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha arttığı saptandı.

Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüsde görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi.

Endometriyumdaki hücresel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin, östrüs siklusunun farklı evrelerinde değişik dağılımlar gösterdiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler :** Sıçan, östrüs siklusu, sellüler ve humoral savunma hücresi, histokimya

## 2. ABSTRACT

This study was performed to investigate the distribution of the cellular and the humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat at various stages of the estrous cycle. In the study 28 female Wistar Albino rats were used. Uterine tissues from female rats, following decapitation, were selected at various stages of the estrous cycle. To stain the plasma cells, some of the uterine tissues were fixed in the solution of formal alcohol, while the others, for the staining of the enzyme, were placed in the solution of formal - sucrose. After the paraffinization process, sections were cut on a microtome and were stained with the methyl green - pyronin method. The other sections cut on a cryostatic microtome were stained with the alpha naphthyl acetate esterase in order to observe ANAE positive cells.

This study has demonstrated that although the number of T-lymphocytes and natural killer cells (NKC) and macrophages at the stage of estrus were found to be ratherly increased, these cells tended to decline towards of the metestrus and these ones were rarely present at the stage of the diestrus. However, these cells were found to be increased a little more the proestrus compared with the stage of diestrus.

Plasma cells were present in the large numbers at the stage of proestrus, but the numbers of these cells were observed to tend to ratherly decrease towards the stages of estrus, metestrus and diestrus.

In conclusion, this study, suggest that the different distribution of cellular and humoral immune cells in the endometrium may vary with the different stages of the estrous cycle.

**Key Word :** Rat, estrous cycle, cellular and humoral defence cell, histochemistry.

### 3. ÖNSÖZ

Bu araştırmada, sıçan endometriyumundaki, östrüs siklusunun değişik evrelerinde hücresel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin yoğunluklarını belirlemek amaçlanmıştır. Böylece histolojik teknikler kullanılarak siklusun farklı evrelerinde uterus stromasındaki savunma hücrelerinin dağılımının belirlenmesiyle, uterusun bakterileri elimine etmesi ve onlara karşı direnç kazanmasına, nedeni bilinmeyen infertilite olgularıyla immunolojik tepki arasındaki ilişkilerin ve bazı embriyo ölümlerinin aydınlatılmasıyla ilgili araştırmalara temel oluşturması amacıyla bu konuda araştırma yapılmasına karar verilmiştir.

Bu tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, her konuda yol gösterici olan sayın danışman hocam Doç. Dr. Mehmet KANTER'e, çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. Mecit YÖRÜK ve Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin Dönmez'e, ayrıca araştırmamda maddi destek sağlayan Y.Y. Ü. Araştırma Fonu Başkanlığı'na ve yardımları nedeniyle Anabilim Dalımızdaki arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## 4. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### 4.1. Dişi Hayvanlarda Üreme Sisteminin Anatomik ve Histolojik Yapısı

Dişi üreme organları, ovaryum, tuba uterina, serviks uteri, vajina ve vulvadan meydana gelmektedir. Dişi üreme sisteminde doğumda, yavru uterustan çıkarken yumuşak doğum yolu ile, doğum kanalı ismi verilen kemikten kemeri izler. Doğum kanalını, pelvis kemiğini oluşturan ilium, pubis, ischii, sakrum ve kuyruk omurları oluşturmaktadır. Yumuşak doğum yolu ise, uterus, serviks uteri, vajina ve vulvadan meydana gelmektedir (1). Dişi üreme organlarından olan uterus, memelilerde embriyonun implante olduğu, korunduğu ve kasılmaları ile yeterince gelişen yavrunun doğum kanalından dışarı çıkmasını sağlayan bir organdır. Uterus, hayvanlarda iki boynuzlu (uterus bikornis) olup, histolojik olarak tunika mukoza (endometriyum), tunika muskularis (miyometriyum) ve tunika seroza (perimetriyum) olmak üzere üç katmana sahiptir. Bu katmanlardan endometriyum, lamina epitelyalis ve lamina propriya olmak üzere iki alt katmana ayrılır. Lamina epitelyalis, tek katlı prizmatik epitelden oluşmuştur. Lamina propriya ise bağ dokudan oluşmuştur ve bezler içerir. Endometriyum, iki alt bölgeye ayrılabilir. Bunlar her seksüel siklus esnasında menstruasyonla dökülen ve tekrar yenilenen kısmı oluşturan stratum fonksiyonalis ile menstruasyon sonu hemen çoğalarak yenilenen kısmı oluşturan stratum bazalisdir (2).

### 4.2. Östrüs Siklusu ve Hayvan Türlerine Göre Gruplandırılması

Dişilerde, puberte ile birlikte ovaryumlar, döllenme yeteneği olan yumurta hücrelerini üretirken, diğer yandan da üreme sisteminin belli bölgelerinde eş zamanlı değişim ve gelişmeleri sağlarlar. Memeli hayvanlarda, genital siklus, tipik bir oosit içeren folikülün gelişmesi ve olgunlaşmasını kapsayan ovaryal siklus ile bu folikül tarafından oluşturulan hormonların etkisi altında genital sistemde meydana gelen değişiklikleri kapsayan uterinal siklusa oluşmaktadır (3).

Evcil hayvanlarda ovaryumun siklik faaliyetleri ancak türe ait belirli bir yaşa erişince başlar ve değişik sürelerde düzene girer. Bu cinsel olgunluğa erişme sürecine puberte (erginlik) adı verilmektedir. Evcil hayvanlar, puberteden itibaren türlere göre farklı aralıklarla östrüs gösterirler. Birbirini izleyen iki östrüs evresinin başlangıcı arasındaki



süreye de *seksüel siklus* veya *östrüs siklusu* adı verilir. Memeli hayvanlar siklik aktivitelerine göre 3 grup altında incelenebilirler.

1-*Poliöstrik hayvanlar*: Gebe kalmadıkları sürece belirli aralıklarla, yıl boyu östrüs gösterirler. İnek, manda, domuz, sıçan ve fare bu gruba dahildir.

2-*Mevsime bağlı poliöstrik hayvanlar*: Belirli mevsimlerde gebe kalmadıkları sürece birkaç östrüs gösterirler. Kısarak, koyun, keçi ve kedi bu grupta bulunur.

3-*Monoöstrik hayvanlar*: İki östrüs arasında uzun bir anöstrüs dönemi bulunan hayvanlardır. Köpek ve etçil yabani hayvanlar bu gruptandır (4).

Östrüs siklusu, proöstrüs, östrüs, metöstrüs, diöstrüs ve anöstrüs olmak üzere 5 evreden oluşmaktadır. Ancak bu safhaları her hayvan türünde görmek mümkün değildir. Siklusun safhalarından proöstrüs ve östrüs foliküler faz (proliferatif faz), metöstrüs ve diöstrüs ise luteal faz (sekresyon fazı) olarak bilinir (1, 4).

#### 4.2.1. Laboratuvar hayvanlarında östrüs siklusu

Laboratuvar hayvanlarından olan sıçanlar puberteye 50 ile 70. günlerde ulaşırlar. Sıçanlarda ovulasyonlu östrüs yaklaşık olarak 77. günde görülmeye başlar. Sıçanlar genellikle ilk olarak 60 ile 120. günlerde çiftleştirilirler ve 300. güne ulaşıldığında fertilité en yüksek düzeye ulaşır. Sıçanların optimal üreme süresi, 9-10 aydır. Sıçanlar, yıl boyu poliöstrüs gösteren hayvanlardır. Östrüs siklusu, 4-5 gün sürer ve siklus proöstrüs, östrüs, metöstrüs, diöstrüs olmak üzere dört dönemden oluşmaktadır. Bu dönemlerden proöstrüs ve östrüsün yaklaşık olarak 12 saat, diöstrüsün ise 57 saat sürdüğü bildirilmektedir (5, 6). Siklus evrelerinin oldukça kısa sürmesinden dolayı, evrelerin saptanma aşamasında geçiş dönemlerinin de olabileceği olasılığı gözden uzak tutulmamalıdır. Östrüs evresindeki sıçanın, başı ve sırtı okşandığında titreme, pelvik bölgeye parmakla dokunulduğunda lordosis pozisyonu ve fazla miktarda koşma aktivitesi gösterir. Östrüs daha çok geceleri görülür. Sıçanlarda östrüs siklusunun evreleri en pratik olarak vajinal smear metoduyla saptanır. Östrüs, postpartum 48 saat içinde ortaya çıkabilir, sıçan eğer bu dönemde çiftleşirse gebelik oranı % 50'den fazladır. Postpartum östrüsde, sıçan çiftleştirilmezse, süttten kesmeden itibaren 2-14 gün sonra siklus tekrar başlar. Sıçanlarda spontan ovulasyon görülür ve östrüsün başlangıcından 8-11 saat sonra gerçekleşir. Her ovulasyonda ortalama 10 adet yumurta hücresi atılır. Dişi sıçanlarda, uterus enfeksiyonlarına yakalanma oranı üzerine östrüs siklusunun evrelerinin belirgin bir etkisi yoktur (7, 8, 9).

Fare, sıçan gibi poliöstrik bir hayvandır. Dişi farelerde seksüel siklus 4-5 gün sürer. Seksüel siklus, proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüsden oluşmaktadır. Östrüsdeki dişinin vulvası açıktır, kızarıklık vardır ve şişme gözlenir. Memeleri ise hafifçe kızarmıştır. Östrüsün evreleri vajinal smear veya vajinal plak yöntemi ile saptanabilir. Proöstrüsde ovaryumda olgunlaşan foliküller görülür. Spontan olarak görülen ovulasyon östrüs evresinde östrüsün başlangıcından 2-3 saat sonra görülür. Metöstrüsde korpus luteum şekillenmesine bağlı olarak progesteron seviyesi artmaya başlar. Bu durum, döllenme olduğu takdirde gelişerek devam eder. Döllenme olmadığında ise, korpus luteumun gerilemeye başlaması ve progesteron düzeyinin düşmesiyle uterus bezleri kısalmış, sekresyon azalmış, mukoza incelmeye ve büzüşür, böylece diöstrüs sona erer. (5, 10, 11).

Kobay, poliöstrik bir hayvandır. Östrüs siklusu yaklaşık olarak 14-16 gün sürer. Proöstrüs, 1.5 gün, östrüs ortalama olarak 8 saat, metöstrüs 3 gün ve diöstrüs 11 - 12 gün sürer. Proöstrüsde seksüel aktivitede bir artış görülür. Östrüsdeki dişide vulva şişmiştir, vajinal smearde mukus vardır. Kobaylarda ovulasyon spontandır, genellikle östrüsün başlangıcından 10 saat sonra ve östrüsün bitiminden 1.5 - 2 saat sonra oluşur (5, 12, 13).

Laboratuvar hayvanlarından olan tavşanlar, mevsimsel bir anöstrüs sergilerler. Memeli hayvanların çoğundan farklı olarak tavşanlar, düzenli bir siklus göstermezler. Östrüs, bir kaç gün sürer. Çiftleşme gerçekleşene kadar bir iki hafta sürebilir. Tavşanlarda iki serviks uteri ve iki kornu uteri bulunmasından dolayı dişi tavşan gebelik döneminde de çiftleşebilir. Tavşanlarda provoke ovulasyon görülür. Ovulasyon çiftleşmeden 9 - 13 saat kadar sonra gerçekleşir (14).

#### 4.2.2. Evcil hayvanlarda östrüs siklusu

İneklerde östrüs siklusu  $21 \pm 4$ , düvelerde  $20 \pm 3$  gün sürer. İneklerde, östrüs siklusu proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs olarak dört evrede incelenir. Proöstrüs, östrüsden önceki dönem olup 2-3 gün sürer. Hızlı bir foliküler gelişmenin olduğu evredir. Östrüs, çiftleşmeyi kabul dönemidir. Bu yaklaşık olarak 18 saat sürer. Diğer evcil hayvanlarda ovulasyon östrüs evresi içinde veya hemen bitiminde gerçekleşirken sadece inekte östrüs bittikten sonra görülür. Metöstrüs, ineklerde ovulasyonun şekillendiği ve korpus luteumun geliştiği dönemdir. Diöstrüs, korpus luteumun aktif olarak progesteron salgıladığı siklusun en uzun dönemidir. Diöstrüs dönemi boyunca progesteron düzeyi yüksektir ve foliküler gelişme baskılanır (1,15, 16 ).

Kısraklarda östrüs siklusu, ortalama olarak 22 gün sürer. Ancak bu süreler kısraklarda çiftleşme mevsimine geçişlerde ve anöstrüse girerken değişebilmektedir. Proöstrüs, FSH'nin etkisi altında graff folikülünün geliştiği ve öströjen üretiminin arttığı dönemdir. Östrüs, kısraklarda 5 - 7 gün sürer. Ovulasyon spontan olarak östrüs bitiminden 24 - 48 saat önce şekillenmektedir. Diöstrüs ve anöstrüsde , kapalı olan serviks, östrüsde ödemli ve 2 - 3 parmak girecek kadar genişlemiştir. Metöstrüs, korpus luteumun şekillendiği ve progesteronun salgılandığı evredir ve 3 - 4 gün sürer. Diöstrüs, siklusun en uzun dönemidir. Anöstrüs döneminde, öströjen ve progesteron seviyesi minimum düzeydedir (17).

Koyunlarda östrüs siklusu, 16 - 17 gün olup sıcak iklimlerde ve çiftleşme sezonunun sonuna doğru daha uzundur. Koyunda proöstrüs, 2 - 3 gün sürer. Genelde fark edilmeden sönük geçer. Östrüs süresi, ortalama 26 - 36 saattir. Ovulasyon spontan olarak östrüsün sonuna doğru olur. Metöstrüs, koyunda fazla bir öneme sahip değildir, korpus luteumun şekillenme evresi olarak kabul edilir ve 2 gün sürer. Diöstrüs, östrüs siklusunun en uzun evresi olup 12 - 14 gün sürer. Anöstrüs, koyunun seksüel dinlenme dönemidir (18, 19).

Köpekler, monoöstrik hayvanlardır. Yılda bir veya iki östrüs siklusu gösterirler. Proöstrüs, köpeklerde seksüel aktivitenin başlama periyodudur. Ortalama olarak 9 gün sürer. Östrüs, dişi köpeğin çiftleşmeyi kabul etmesiyle başlar ve ortalama olarak 9 gün sürer. Ovulasyon spontan olarak genellikle östrüsün başlamasından sonra 5 gün içinde görülür. Metöstrüs, dişi köpeğin erkeği kabul etmediği dönemdir. Pek çok araştırmacı metöstrüsün, östrüs içinde önemsiz bir kısa dönem olduğunu kabul eder. Diöstrüs ise östrüsden anöstrüse kadar geçen süredir. Anöstrüs, köpeklerde seksüel dinlenme dönemidir (20, 21, 22).

Kediler de, mevsimsel olarak poliöstrüs gösteren hayvanlardır. Proöstrüs, kedilerde 0.5 - 3 gün sürer. Östrüs, kedilerde çiftleşmenin gerçekleştiği dönemdir. Östrüs belirtileri 6 - 7 gün süresince görülür. Çiftleşme olmamışsa 6 gün süresince belirtileri görmek mümkündür. Çiftleşmenin dışında, vajina ve servikse masaj yapılması, perineal bölge ve kuyruk kökünün ellenmesi, erkeğin çiftleşme olmaksızın dişi üzerine atlaması, eküvyonla vajinal smear alınması, GnRH ve HCG uygulanmasında kedi de ovulasyona sebep olabilir. Metöstrüs, ovulasyonsuz bir östrüs sonrasında foliküllerin regrese olduğu dönemdir (23, 24, 25).

### 4.3. İnsanlarda Seksual Siklus

İnsanlarda ise puberteden (11 - 13 yaş) menapoza kadar (45 - 50 yaş) uterus yaklaşık her 28 günde bir, overlerin hormonal kontrolü altında gerçekleşen periyodik değişiklikler gösterir. Bu değişiklikler serisine menstruel siklus denmektedir. Menstruel siklus sırasında uterus, foliküler (proliferatif faz), luteal (sekretorik veya progestasyonel faz) ve menstruel faz olmak üzere üç devre görülür. Ovaryumda folikül gelişmesine bağlı olarak artan öströjen salınımı ve dolayısıyla kandaki öströjen düzeyi arttıkça bezler kıvrımlar gösterir ve aynı zamanda kan kapıllarlarında genişlemeler görülür (3, 26).

Kanda öströjen düzeyi en yüksek seviyeye ulaştığında kapılar damar duvarları yer yer pencere kapiller özelliğini kazanırlar. Bu çoğalma ve gelişme olayı proliferatif fazda görülmektedir. Bu değişimler ovaryumda gelişen folikülün ilgili hücreleri tarafından östrojenin kontrolünde geliştiği için aynı zamanda foliküler faz olarak da anılır. Menstruel siklusun bu evresi menstruasyondan itibaren 5. - 14. günler arasında gerçekleşmektedir. Bu evrenin sonunda, 14. - 15. günlerde ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyondan sonra ovaryumda korpus luteum oluşur. Gebeliğin belli bir dönemi için endokrin bir organ gibi görev yapan korpus luteum, progesteron salgılamaya başlar (27). Bu devrede, endometriyumdaki bezler kıvrımlar yaparak genişler ve lümenleri salgı ile dolmaya başlar. Uterinal bezlerin salgılama dönemlerinin en yüksek olduğu bu döneme sekresyon fazı denilmektedir. Endometriyumdaki değişimler, bu evrede, ovaryumda gelişmeye başlayan korpus luteumun salgıladığı progesteronun kontrolünde gerçekleştiği için, bu evreye aynı zamanda progestasyonel faz veya luteal faz da denilmektedir (26). Menstruasyon devresi, menstruel siklusun düzenli ve fonksiyonel belirtisidir. Menstruasyon, endometriyumun pars fonksiyonals kısmının, arteriyel ve venöz kan karakterlerinin bir arada bulunduğu, kendine özgü bir niteliği olan ve pıhtılaşmayan menstruel kanla beraber dökülmesidir. Normal şartlarda 3-4 gün sürer ve ritmik olarak her 28 günde bir tekrarlanır. Kadınlarda her 28 günde bir görülen bu kanama adet kanaması olarak ta isimlendirilir (3).

### 4.4. İmmun Sistem Hücreleri

İnsan ve hayvanlarda, vücudun sellüler ve humoral yönden savunmasında, çeşitli spesifik ve nonspesifik uyarıcılara karşı immunolojik yanıt vermede ve çeşitli immunolojik reaksiyonlarda etkin fonksiyonları olan bazı immün kompetan hücreler bulunmaktadır (28). Bunlar genel olarak iki grup altında incelenmektedir.

### 1. Lenfoid seriye ait hücreler

a) Lenfositler ( B - lenfositler ve T - lenfositler )

b) Öldürücü hücreler ( sitotoksik T- lenfositler, CTL; doğal öldürücü hücreler, NKC; lenfokinle aktive olan öldürücü hücreler, LAKC)

### 2. Miyeloid seriye ait hücreler

a) Mononükleer hücreler ( monosit ve makrofajlar)

b) Polimorfonükleer hücreler (nötrofil, eozinofil ve bazofil granulositler,)

c) Mast hücreleri ve trombositler (29).

Lökosit (akyuvarlar) olarak da adlandırılan bu iki gruba ait hücrelerden lenfositler ile monosit ve makrofajlara içlerinde granül bulunmaması nedeniyle agranulositler denir. Ancak, lenfositlerin diğer bir grubu olarak kabul edilen öldürücü hücreler (CTL, NKC, LAKC) granüllüdürler. Polimorfonükleer hücreler ise sitoplazmalarında çeşitli özellikte granüller bulunması nedeniyle granulositler olarak tanımlanmaktadırlar. Miyeloid seriye ait hücrelerden olan mast hücreleri ise, mononükleer karakterde olup aynı zamanda granüllüdürler (30).

Lenfositler, immunojenlerin tanınmasında, hücreSEL ve humoral yanıtlarda, hücreler arası ilişkilerin regülasyonunda ve diğer immunolojik tepkimelerde (aşırı duyarlılık otoimmünite, transplantasyon ve tümör immunolojisinde vs.) etkin rollere sahip diferensiyel olabilen mononükleer karakterde immun kompetan hücrelerdir. Bunlar kan hücrelerinin agranulositler grubu içinde yer alırlar (CTL, NKC ve LAKC'ler hariç) (31, 32).

Lenfositler başlıca 3 gruba ayrılmaktadırlar.

1. B - lenfositler (B - hücreleri)

2. T - lenfositleri (T - hücreleri)

3. Öldürücü hücreler ( CTL, NKC ve LAKC ) (33,34).

B - lenfositler, antijenik uyarımlardan sonra plazma hücrelerine dönüşürler. Plazma hücrelerinin esas görevi, humoral savunmada önemli rolleri olan çeşitli sınıf (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) ve alt sınıflarda (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub> ... vs.) antikor sentezlemenin yanı sıra, antijenleri hücre yüzeyinde konsantre ederek içeri almak ve işlemek, sonra işlenmiş bu protein antijenleri de MHC - II moleküllerine bağlayarak hücre yüzeyinde yardımcı T-lenfositlere sunmaktır (35).



T - lenfositleri, vücutta hücresel yanıtın oluşmasında ve regülasyonunda (aktivite ve baskılama), otoimmün hastalıklar, hipersensivite reaksiyonları, tümör ve transplantasyon immunolojisi gibi birçok immunolojik reaksiyonlarda önemli fonksiyonlara sahip immun kompetan hücrelerdir. T - lenfositleri, B - hücrelerinde olduğu gibi, orijinlerini kemik iliğinden alırlar ve timusta diferensiyasyon olarak olgun T - lenfositleri haline gelirler (36).

İnsan ve hayvanların immun sistemlerinde hücresel savunmada fonksiyonu olan hücreler başlıca iki tür sitotoksik mekanizmaya sahiptirler.

1. İntrasellüler sitotoksik mekanizma
2. Ekstrasellüler sitotoksik mekanizma

Bunlardan birinci grupta yer alan hücreler, mikroorganizmaları içine alarak (fagositoz) ve fagolizozomlar içinde hidrolitik enzimlerin yardımı ile öldürerek sindirirler. Makrofaj ve polimorf nükleer hücreler (nötrofil, eozinofil) bu tür sitolitik mekanizmaya sahip hücreler olarak gösterilebilirler (37).

İkinci mekanizmada görev alan hücreler, daha ziyade virüsle infekte, deforme, transforme hücreler ile tümör hücrelerini (özellikle hemapoietik orijinli tümörler) dış ortamda tanıyarak onlara bağlanırlar ve kendilerinde bulunan sitolitik enzimlerin dışa çıkması (degranülasyon) sonu bu dejeneratif hücreleri ekstrasellüler olarak öldürürler. Bu tür işleve sahip hücreler arasında, sitotoksik T-lenfositler (CTL), doğal öldürücü hücreler (Natural killer cells, NKC) ve lenfokinle aktive olan öldürücü hücreler (Lymphokine activated killer cells, LAKC) sayılabilir (38).

Kemik iliğinde multipotent köken hücrelerden orijin alan öldürücü hücreler, non-fagositik, non adherent (yapışma özelliği olmayan) ve mononükleer karakterdedirler. Memeli ve kanatlıların periferel kanları, lenfoid dokuları ve organları yanı sıra diğer dokularında da bulunurlar. Sitoplazmalarında da azurofil özellikte iri granüller (sitolitik granüller) bulunur. Bu nedenle kendilerine iri granüllü lenfositler (Large granuler lymphocyte, LGL) adı da verilmiştir (29).

#### **4.5. Üreme İmmunolojisi**

Lenf nodülleri, bademcikler, dalak ve timüs gibi lenfatik dokular, immunolojik özellikleri yönünden oldukça fazla çalışılmıştır. Bununla birlikte endometriyum gibi lenfatik olmayan organlardaki immun kompetan hücreler ve fonksiyonları hakkında çok şey bilinmemektedir (39).

Dişi genital organların immunolojik tepkileri diğer lokal mukozal immunolojik sistemlerle (solunum sistemi, gastrointestinal sistem v.s) karşılaştırıldığında spesifik ve östrüs siklusunun evrelerine göre değişmektedir. (40).

Bir çok araştırmacı genital sistem organlarından olan uterusun, ince barsak, meme bezi ve karaciğer gibi mukozal immun sistemin bir parçası olduğunu belirtmişlerdir (41, 42). Östrüs siklusunda, endometriyal dokudaki immunolojik tepkide değişiklik olmaktadır. İmmun sistem hücreleri ve spesifik immunglobulinler, yabancı maddeleri spesifik olarak kontrol eder, yıkımlar ve üreme sisteminden uzaklaştırır. Üreme sisteminin diğer bir özelliği de, serviks uteri ile ikiye ayrılmış olmasıdır. Serviks uteri, östrüs dönemi dışında kapalıdır, böylece vulva ve vajinada bulunan yabancı maddeler uterusu geçme olanağı bulamadığı için iç kısım daha etkili korunmuş olur. Östrüs döneminde ise serviks uteri açıktır. Çiftleşme veya suni tohumlama ile serviks uteriye yakın olarak depolanan sperma, östrüs döneminde açılan serviks uteriden uterusu geçer ve uterusu ilerleyerek yumurtalıktan gelen yumurta hücresi ile birleşir (29). Östrüsde, serviks uterinin açılmasına paralel olarak patojenlerin girmesi daha kolay olduğu için, uterusun immun fonksiyonu maksimum derecede artmasına karşın, diöstrüsde, bu immun tepki en alt seviyeye düşer (41). Uterus, bir çok önemli tip antijene maruz kalan bir organ olmasına rağmen bu organdaki antijen sunumu ile ilgili çok az şey bilinmektedir (43).

Dişi üreme kanalında lenf yumruları bulunmaz. Üreme kanalı, gastrointestinal kanal ve solunum yolu gibi borsal yapılarda lenf yumruları yerine vücut savunması için özel immunolojik dokuların varlığı ortaya konulmuştur. Dişi üreme kanalının lamina propriya ve submukozasında saptanan bu özel lenfoid dokulara mukoza ilişkili lenfoid dokular (Mucosa Associated Lymphoid Tissue – MALT ) denilmektedir. MALT, üreme kanalı mukozasında vücuda giren yabancı maddelerle (mikroorganizma ve sperm antijeni) B ve T-lenfositlerin karşılaşp immun tepkinin uyarıldığı bir lenfoid organ özelliğindedir (33). MALT, lenfoid hücrelerin kümeler halinde veya germinal merkezler içeren nodüllerde organize oldukları bir özel sistemdir. Antijenlerin MALT'a geçişleri ile immun sistem hücreleri aktive olur. Oluşan immun tepki sonucunda MALT'da IgA'ların sentezlendiği ve IgA'ların mukoza membranından lümene geçebildikleri ortaya konulmuştur. Dişi üreme kanalında, östrüs döneminde, serviks uterinin açılmasına paralel olarak IgA ve IgG sınıfı antikorların çoğaldığı, böylece lokal savunma etkinliğinin arttığı bildirilmektedir. Sıçanlarda radioimmunoassay tekniği ile yapılan çalışmalarda, uterus ve

vajinada IgA ve IgG düzeylerinin proöstrüs döneminde çok yüksek olduğu, diöstrüs döneminde ise azaldığı saptanmıştır. Benzer çalışmalarda proöstrüs ve östrüs dönemlerinde, uterusu inoküle edilen E. coli sayısının azalması, östrüs döneminde dışı üreme kanalında fagositoz olaylarının etkili olduğunu ortaya koymaktadır (29).

Bir çok araştırmacı östrüs siklusunda endometriyumda bulunan lokal immün sistemin hormonlar tarafından regüle edildiğini bildirmişlerdir (40, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49). De ve Wood (46), öströjen ve progesteron üretimini inhibe eden ovariektomik farelerde, makrofaj sayısında anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Farelerde progesteronun baskın olduğu diöstrüs evresinde plazma hücrelerinin sayısının çok az olduğu, öströjen seviyesinin arttığı proöstrüs evresinde ise bu sayının arttığı bildirilmiştir (50). Yapılan bir başka çalışmada, uterusdaki immün tepkinin kandaki progesteron seviyesi arttığında zayıfladığı bildirilmiştir. Progesteronun indirekt olarak immunsupresif moleküllerin sekresyonunu indükleyerek uterus lenfositlerini inhibe ettiği düşünülmektedir (51). Ayrıca, Wira ve ark. (52) ovariektomi yapılan ratlara östradiol verildiğinde 3 gün boyunca uterus lümeninde IgA ve IgG birikiminde artış olduğunu ve endometriyuma plazma hücrelerinin infiltre olduğunu göstermişlerdir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda östrüs siklusunun evrelerine göre immün kompetan hücre yoğunluklarının değiştiği gösterilmiştir. Kaushic ve ark. (47), T-lenfosit, NKC ve makrofajların özellikle östrüs döneminde arttığını, diöstrüs devresinde ise bu hücrelerin oldukça azaldığını belirtmişlerdir. Başka araştırmacılar, sıçanlarda plazma hücreleri sayısının proöstrüs döneminde yüksek olduğunu, diöstrüsde ise sayının azaldığını bildirmişlerdir ( 53, 54).

Gebe uterusundaki fötüs ve maternal hücreler arasındaki immünolojik ilişkiyi açıklamak için oldukça önemli çalışmalar yapılmaktadır. Normal endometriyumdaki lökositlerin bütün fenotipik ve fonksiyonel özellikleri, implantasyon ve plasantasyonun daha kolay anlaşılmasından başka, gebelik patolojisinin temelini oluşturan patojenik araştırmalara da imkan sağlar. Uterusun immün tepkisinin hücresel temeli hakkındaki bilgilerin implante olan embriyoya ve allojenik spermatozoaya karşı son derece az olmasından dolayı, uterusdaki immün sistem hücrelerinin çalışılmasının bu sistemin immün fonksiyonu ile ilgili bilgileri artıracığı bildirilmektedir (29).

Normal endometriyumda bulunan immün kompetan hücreler ile bunların immünolojik fonksiyonları hakkındaki bilgiler, patolojik endometriyal doku ile karşılaştırma yapmamızı kolaylaştırır. Bu bilgi yeni terapi prensiplerine rehberlik edebilir (39).



Bu çalışmada, östrüs siklusu (proöstrüs, östrüs, metöstrüs, diöstrüs) boyunca endometriyumda görülen hücresel ve humoral savunma sistemi hücreleri dağılımının histokimyasal olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.



## **5. MATERYAL ve METOT**

### **5.1. Materyal**

Bu çalışmada, ağırlıkları 200-250 g arasında değişen 3 aylık 28 adet Wistar Albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, östrüs siklus evrelerine göre, her grupta 7 adet hayvan olmak üzere 4 ayrı gruba ayrıldı. Ayrı kafeslerde gruplar halinde bulunan hayvanlar, standart sıçan yemi ve su ile ad libitum beslenmeye tabi tutuldu. Biyolojik ritimlerinin düzenli olabilmesi için 12 saat yapay ışık, 12 saat karanlık uygulandı.

### **5.2. Metot**

#### **5.2.1. Östrüs evrelerinin tespiti**

Östrusun dönemlerini belirlemek için Mallenby ve ark. (6)'nın kullandıkları vajinal smear yöntemi uygulandı. Vajinal smear alınmadan önce sıçanların vulva etrafı % 70'lik alkolle silinip temizlendikten sonra steril ve tek kullanımlık tahta çubuklarla vajina duvarından nazik bir şekilde sürüntü alındı. Alınan sürüntü temiz bir lam üzerine yayıldı, üzerine % 70'lik etil alkol dökülerek 5 dakika süreyle tespit edildi. Havada kurutulan sürme preparatlar % 1'lik olarak hazırlanan metilen mavisi ile 5 dakika boyandı.

#### **5.2.2. Doku örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi**

Farklı siklus döneminde sıçanlar yüksek doz eter ile uyutularak dekapite edildi. Abdominal diseksiyon ile uterusları alınarak formol-alkol tespit sıvısında 24 saat süreyle tespit edildi. Tespit sıvısındaki doku örneklerine bilinen histolojik doku takibi işlemleri uygulandı. Genel doku takibinden sonra dokular paraplastta bloklandılar. Hazırlanan bloklardan rotary mikrotom (Leice RM 2135, Germany) ile alınan 6 µ kalınlığındaki kesitlere plazma hücrelerini belirlemek için metil green - pironin boyama yöntemi uygulandı (55).

Alınan dokulardan bir kısmı da alfa naftil asetat esteraz (ANAE) pozitif hücreleri belirlemek için önceden soğutulmuş tamponlu formol - sukroz solüsyonunda +4° C derecede 22 saat süreyle tespit edildikten sonra +4° C derecede Holt solüsyonunda 22 saat tutuldu (56) ve kriyostat'ta (Shandon AS 620, London) 10 µ kalınlığındaki kesitler, önceden formol-jelatin ile kaplanmış olan lamlara alındı. Preparatlar oda sıcaklığında bir saat kurumaya bırakıldı. Alfa naftil asetat esteraz (ANAE) pozitif hücrelerin belirlenmesi

için kesitler, Mueller ve ark (56)' na göre hazırlanan sodyum florür ( NaF ) ilave edilen ve edilmeyen inkubasyon solüsyonunda pH 7.2'de 5 dakika süreyle kontrollü olarak tutuldu. Bu süre sonunda yıkanan kesitlere, pH'sı 4.2 olan asetat tamponunda çözdürülen % 1'lik metil green ile 5 dakika çekirdek boyaması uygulandı. Preperatlar dereceli alkollerden geçilerek suyu giderildi, ksilolde parlatıldı ve entellanla kapatıldı.

Hazırlanan preperatlar, Nikon Optiphot 2 model araştırma mikroskopunda incelendi ve gerekli görülen bölgelerin fotoğrafları çekildi.

### **5.2.3. Plazma hücre sayımı**

Uterus doku kesitinin, metil green - pironin boyama yöntemi ile boyanan preperatlarında plazma hücrelerinin sayısal dağılımını saptamak için yapılan hücre sayımlarında 100 kare oküler mikrometre (eyepiece graticule) kullanıldı. Plazma hücreleri, 40'lık objektif büyütmesinde 100 kare içerisine düşen birim alanda sayıldı. Her kesitte endometriyumda rastgele seçilen 8 farklı bölgede hücre sayımları yapıldı. Bu şekilde seri kesitlerin sayılması ile elde edilen rakamların aritmetik ortalaması alındı. Böylece 100 kare oküler mikrometrenin kapsadığı alandaki ortalama plazma hücre sayısı saptandı. Mikrometrik lam yardımıyla 40'lık objektif büyütmesi için 100 kare oküler mikrometrenin alanı saptandı (57). Daha sonra tüm sayısal veriler, 1 mm<sup>2</sup>' lik birim alandaki plazma hücre sayısına dönüştürüldü.

### **5.3. İstatistiksel analizler**

Östrüs siklusunun proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerinde, plazma hücre sayılarının genel istatistiksel değerlendirilmesi ve bu evreler arası varyans analizleri (ANOVA) SPSS (IBM-PC) paket programında gerçekleştirildi (58,59).

## 6. BULGULAR

Östrüs siklusunun bütün dönemlerinde incelenen sellüler savunma sistemi hücrelerinin, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre fazla olduğu belirlendi.

Proöstrüste, büyüklü küçüklü granülleri ve heterojen boyanması ile saptanan doğal öldürücü hücrelerin (natural killer cell, NKC) az sayıda olmak üzere özellikle subepitelde bulunduğu gözlemlendi. İri ve yeşil boyanan bir çekirdek ve bu çekirdek ile hücre zarının arasındaki sitoplazmada sayıları değişen şekilde homojen boyanan granülleri ile T-lenfositler ise, daha çok endometriyumun stratum fonksiyonalis bölümünde gözlemlendi. Proöstrüsün başlangıç dönemini yansıtan bir örnekte NKC'ler yoğun bir şekilde mezometriyal üçgende saptandı. Bu dönemde endometriyumda makrofajlara rastlanmadı. Makrofajlar az sayıda olmak üzere stratum vaskularedeki kan damarlarının çevresinde ve mezometriyal üçgende saptandı (Resim 1, 2, 3, 4).

Ovulasyonun gerçekleştiği östrüs evresinde, sellüler savunma hücrelerinin oldukça fazla sayıda bulunduğu gözlemlendi. Bu dönemde saptanan NKC'lerin özellikle endometriyumun subepitel bölgesinde lokalize olduğu saptandı. Bazı örneklerde ise, bu hücrelere daha az sayıda bezler etrafında ve stratum bazaliste rastlandı. Bazı preparatlarda ise mezometriyal üçgende kümeler oluşturduğu tespit edildi. Sodyum florür (NaF) içermeyen inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamalarda, lamina epitelyaliste son derece koyu boyanmaların gerçekleştiği gözlemlendi. NaF'sız örneklerde, NKC'lerin de oldukça koyu boyandığı görüldü. T-lenfositlerin endometriyum boyunca oldukça yoğun bulunduğu ancak bu yoğunluğun özellikle stratum fonksiyonaliste stratum bazalise göre daha fazla olduğu saptandı. T-lenfositlerin bazı bezlerin çevresinde de lokalize oldukları görüldü. Bu dönemde makrofajların, özellikle mezometriyal üçgende ve bu bölgeye yakın olan stratum vaskularedeki kan damarlarının etrafında kümeler şeklinde yoğunlaştığı, miyometriyumun diğer kısımlarında ise seyrek olarak bulunduğu gözlemlendi. Endometriyumda ise makrofajlar tespit edilemedi (Resim 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Sekresyon devresinin ilk aşaması olarak kabul edilen metöstrüs döneminde sellüler savunma sistemi hücreleri sayısının östrüs evresine göre azaldığı, fakat bu hücrelerin sayısının proöstrüs evresine göre arttığı belirlendi. Bu savunma sistemi hücrelerinden NKC'lerin sayısında azalma saptandı. NKC'lerin siklusun bütün dönemlerinde olduğu

gibi, özellikle subepitelde bulunduğu ve bazı örneklerde lamina propriyada, stratum fonksiyonaliste ve bezlerin arasında yer aldığı saptandı. Yine bazı örneklerde NKC'lerin mesometriyel üçgende kümeler oluşturduğu gözlemlendi. T lenfositlerin özellikle subepitel ve stratum fonksiyonaliste, bazen de bezler çevresinde az sayıda yer aldığı belirlendi. Metöstrüs döneminde endometriyumda makrofajlar saptanamadı. Makrofajlara, siklusun diğer dönemlerinde olduğu gibi mezometriyal üçgende ve stratum vaskularisteki kan damarlarının etrafında az sayıda rastlandı (Resim 13, 14, 15, 16).

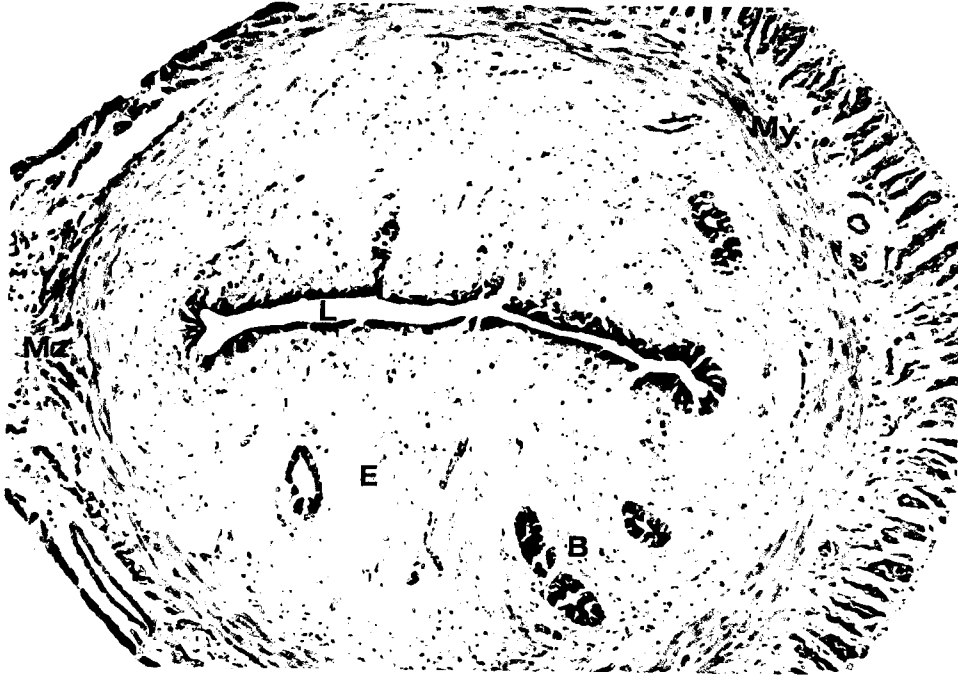
Siklusun son dönemi olan diöstrüste ise, sellüler savunma sistemi hücreleri sayısının son derece azaldığı gözlemlendi. NKC'ler, subepitel ve çok nadir olarak da stratum fonksiyonaliste saptandı. T-lenfositler, bütün endometriyum boyunca nadir olarak gözlemlendi. Bu dönemde de endometriyumda makrofajlara rastlanmadı. Ancak, bu hücrelere siklusun diğer üç evresinde belirtilen bölgelerde çok az sayıda rastlandı (Resim 17, 18, 19, 20).

Humoral savunmada rol oynayan plazma hücrelerinin, sellüler savunma sistemi hücrelerinde olduğu gibi, östrüs siklusu dönemlerine göre değişimler gösterdiği belirlendi. Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüs döneminde bulunduğu, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi. Siklusun bütün dönemlerinde plazma hücrelerinin özellikle bezler ve damarlar etrafında bulunmakla birlikte endometriyumun farklı bölgelerinde değişik yoğunlukta bulunduğu tespit edildi (Resim 21, 22, 23, 24).

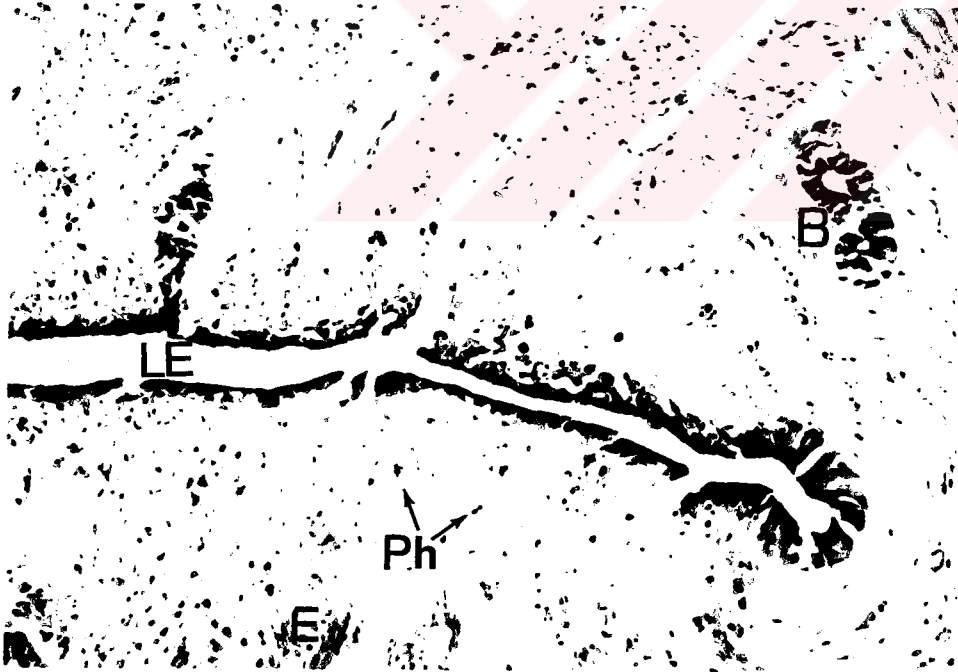
Tablo. Östrüs siklusu evrelerinde endometriyumda plazma hücrelerinin dağılımı

<i>Östrüs Evreleri</i>	<i>n</i>	<i>Plazma Hücresi Adet / mm<sup>2</sup></i> <i>Aritmetik Ortalama (x±SH)</i>
Proöstrüs	7	57.14 ± 1.87 <sup>a</sup>
Östrüs	7	42.29 ± 1.27 <sup>b</sup>
Metöstrüs	7	28.57 ± 0.90 <sup>c</sup>
Diöstrüs	7	14.29 ± 0.87 <sup>d</sup>

Plazma sayıları sütunundaki farklı östrüs evrelerinde farklı harf taşıyan grup ortalamaları istatistiksel olarak önemli farklılığa sahiptir (p<0.05).



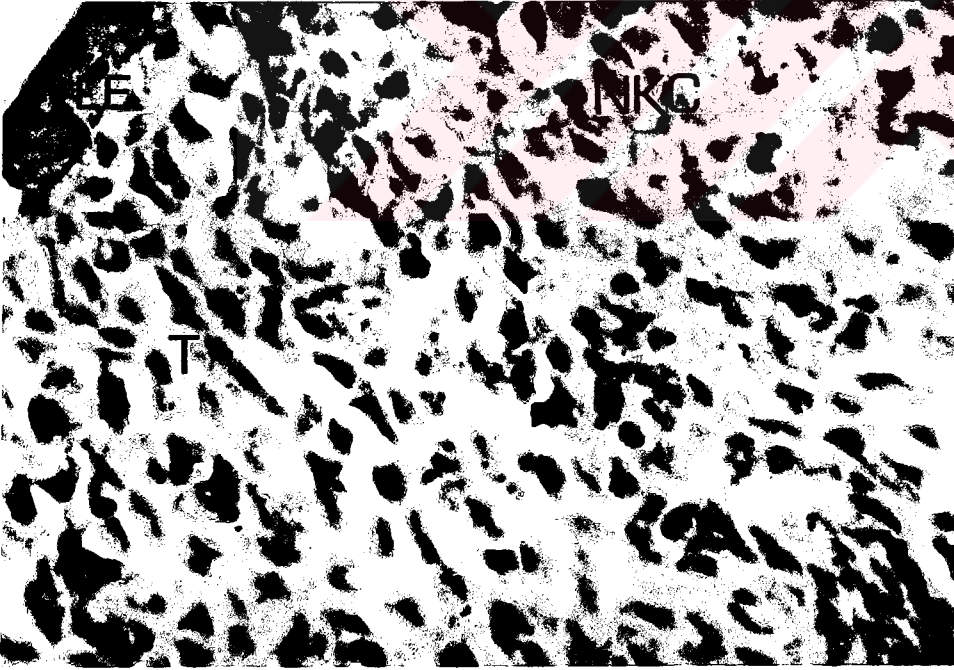
Resim 1. Proöstrüs evresindeki uterusun kesiti. Esteraz pozitif hücrelerin daha çok stratum fonksiyonaliste lokalizasyonu. L: Lümen, E: Endometriyum, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez. ANAE, X 90.



Resim 2. Resim 1'in daha büyük büyütmedeki görünümü. Endometriyumda subepitelde lokalize olan esteraz pozitif hücrelerinin (Ph) görünümü. LE: Lamina epitelyalis, B: Bez, E: Endometriyum, ANAE, X 180

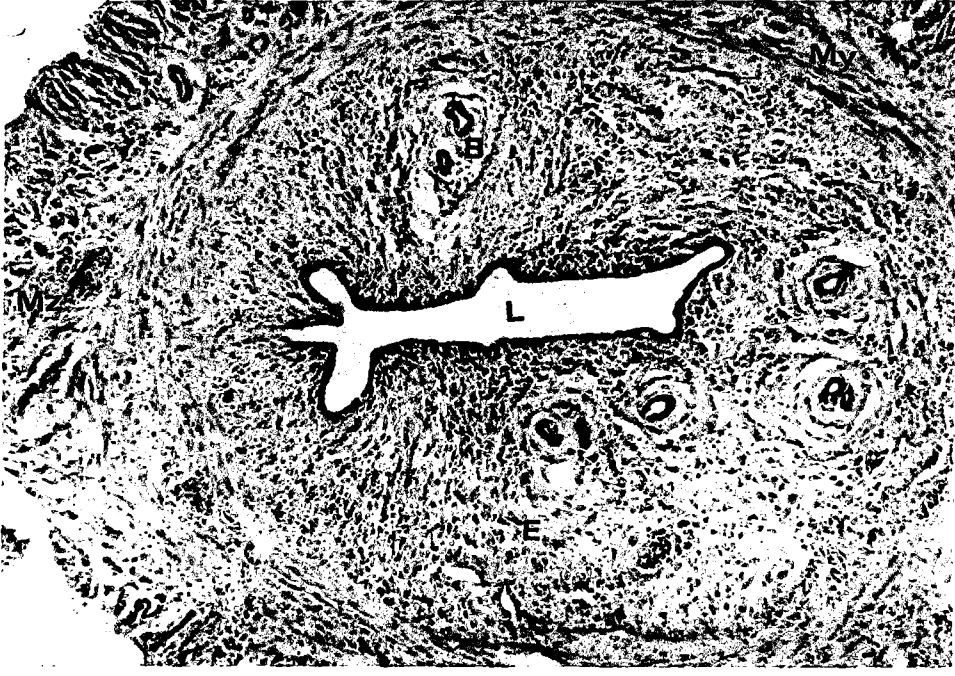


Resim 3. Proöstrüs evresinde endometriyum subepitelindeki esteraz pozitif hücrelerin (Ph) daha büyük büyütmedeki görünümü. LE: Lamina epitelyalis, E: Endometriyum, ANAE, X 360



Resim 4. Proöstrüs evresinde subepitelde lokalize esteraz pozitif doğal öldürücü hücreler (NKC) ve T - lenfositlerin (T) görünümü. LE: Lamina epitelyalis, ANAE, X 72



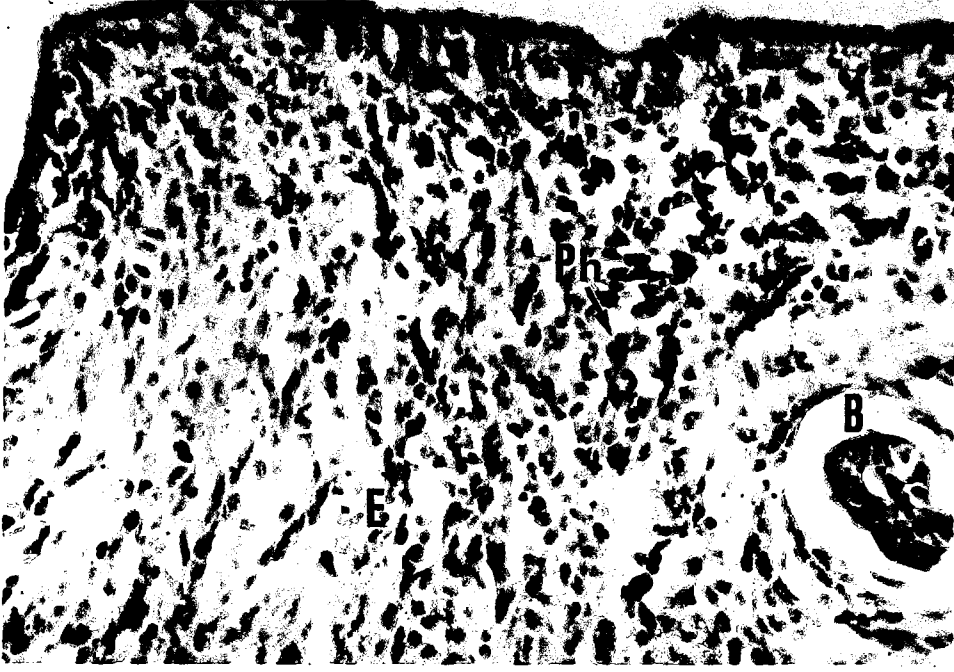


Resim 5. Östrüs evresinde uterus kesiti. Endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin görünümü. L: Lümen, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 72.

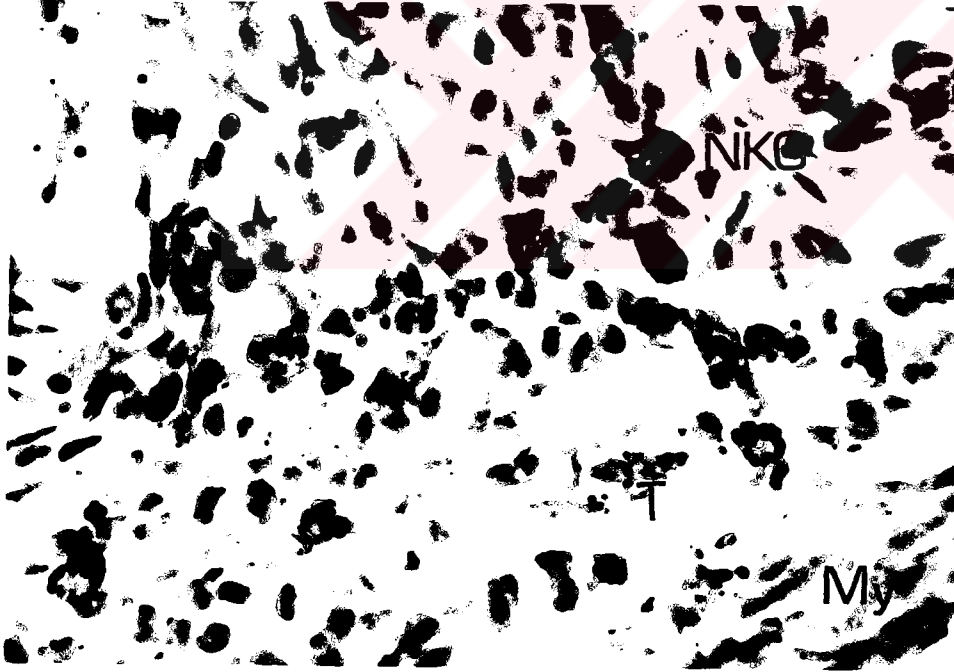


Resim 6. Östrüs evresinde endometriyumda diffuz olarak lokalize olan esteraz pozitif hücrelerinin daha büyük büyütmedeki görünümü. Pozitif hücreler (Ph) stratum bazaliste lokalizedir. LE: Lamina epitelyalis, My: Miyometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 180.

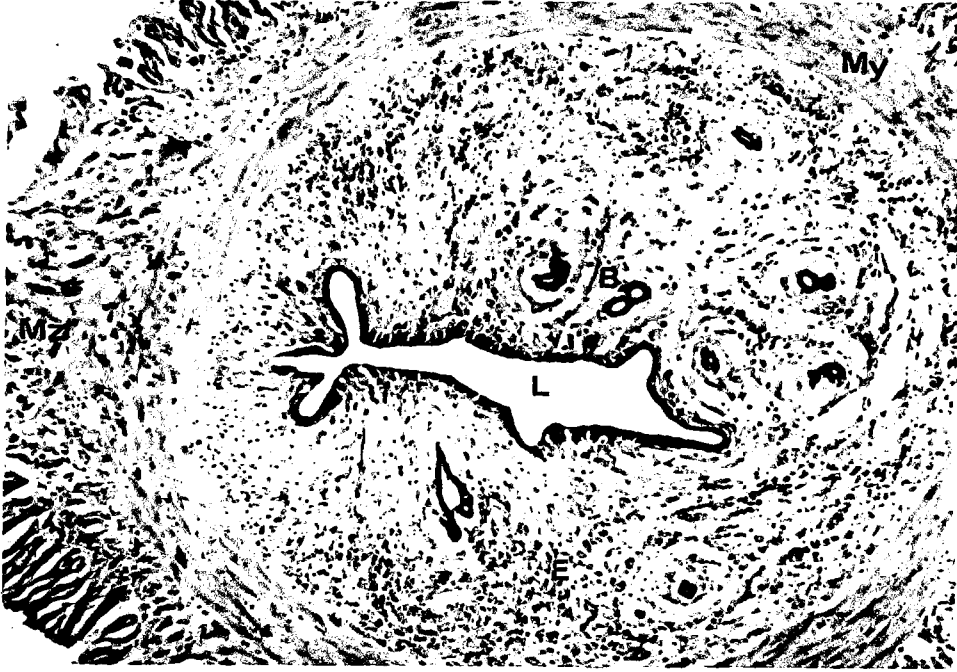




Resim 7. Östrüs evresinde subepitelde lokalize esteraz pozitif hücrelerinin (Ph) dağılımı. B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 360..



Resim 8. Östrüs evresinde endometriyumda stratum bazalisde lokalize doğal öldürücü hücreler (NKC) ve T-lenfositlerin (T) görünümü. My: Miyometriyum. ANAE, X 720.



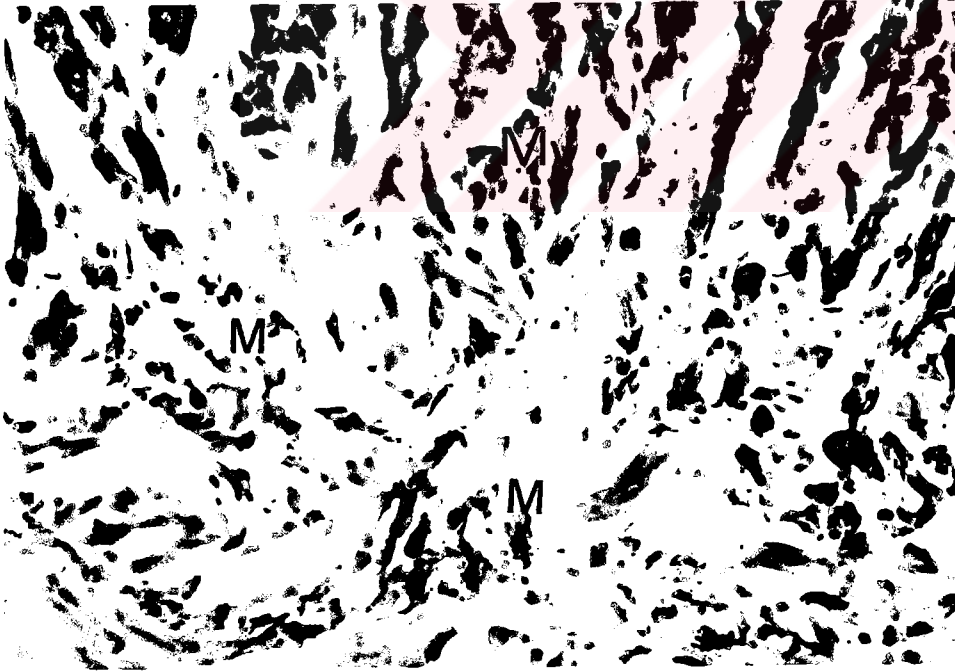
Resim 9. Sodyum florür (NaF) içermeyen boyamalardaki östrüs evresinde uterusun kesiti. Pozitif hücrelerin (Ph) genel dağılımı. Mz: Mezometriyum, My: Miyometriyum, E: Endometriyum, B: Bez, L: Lümen. ANAE, X 72.



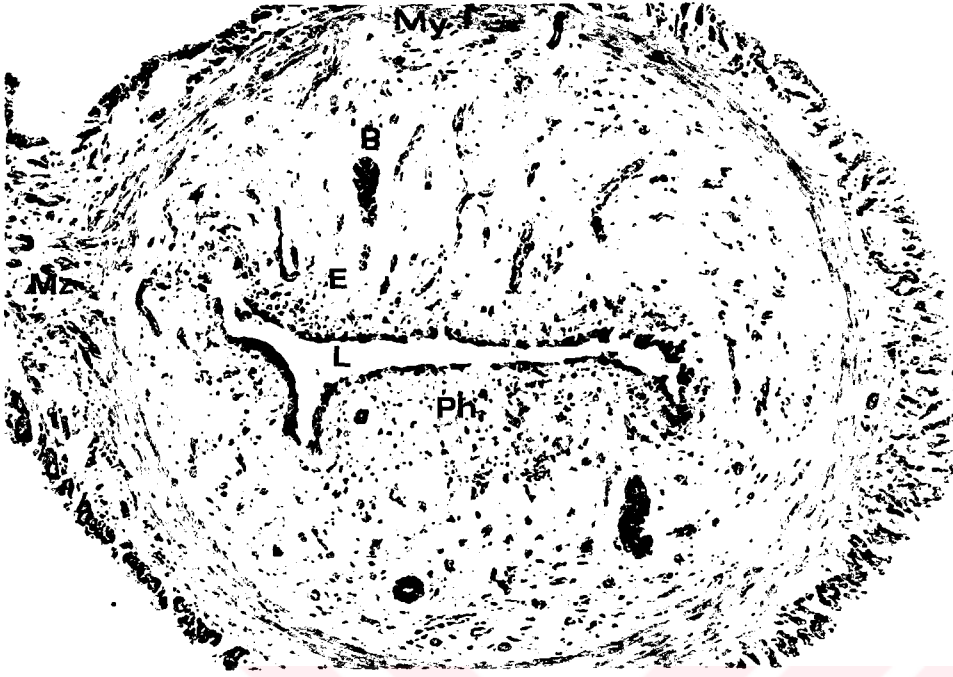
Resim 10. Östrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin (Ph) ve miyometriyumdaki makrofajların (M) görünümü. Mz: Mezometriyum, My: Miyometriyum, E: Endometriyum. ANAE, X 180.



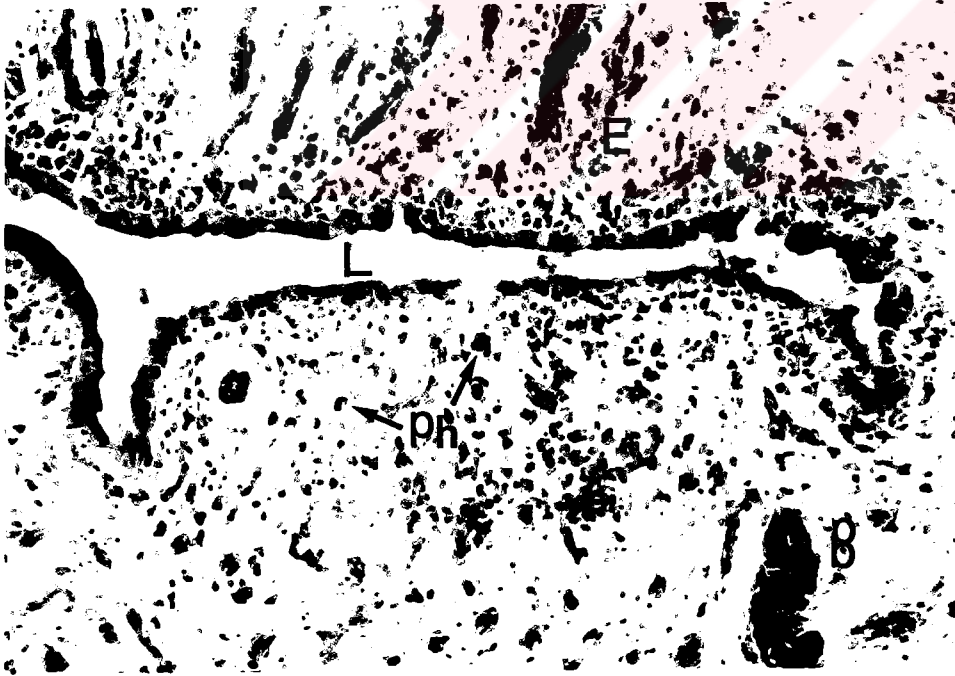
Resim 11. Östrüs evresinde miyometriyumda damar çevresinde lokalize makrofajların (M) büyük büyütmede görünümü. My: Miyometriyum. ANAE, X 360



Resim 12. Resim 9'daki kesitin farklı bir bölgesi. Makrofajlar (M), My: Miyometriyum. ANAE, X 360.



Resim 13. Metöstrüs evresinde uterusun kesiti. Esteraz pozitif hücrelerin (Ph) genel dağılımı. L: Lümen, E: Endometriyum, My: Miyometriyum, B: Bez, Mz: Mezometriyum. ANAE, X 90.

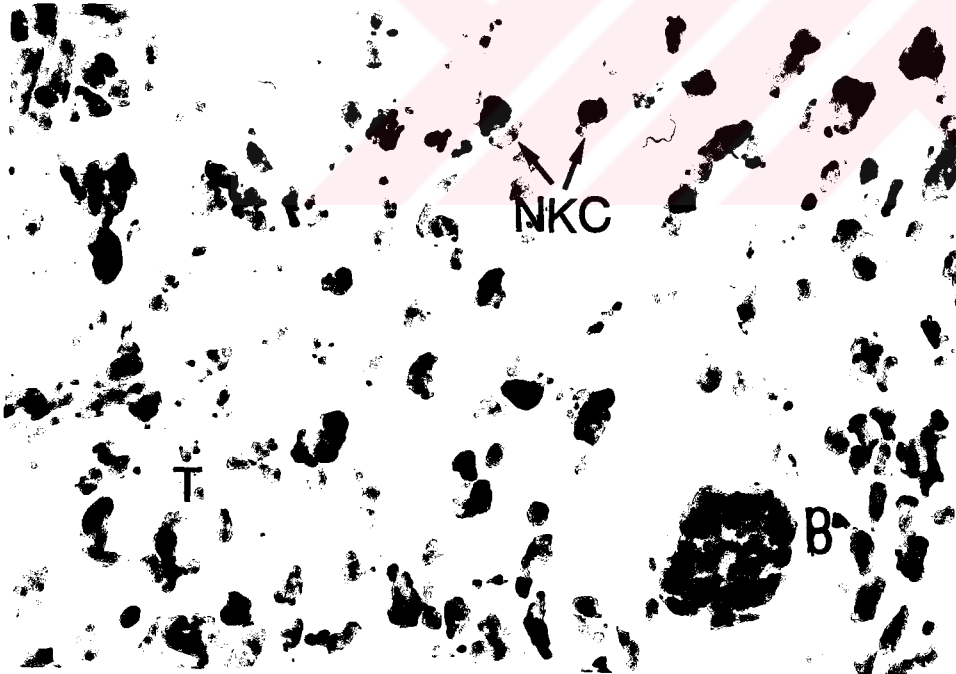


Resim 14. Metöstrüs evresinde uterusun büyük büyütmedeki görünümü. Ph: Pozitif hücre, L: Lümen, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 180..

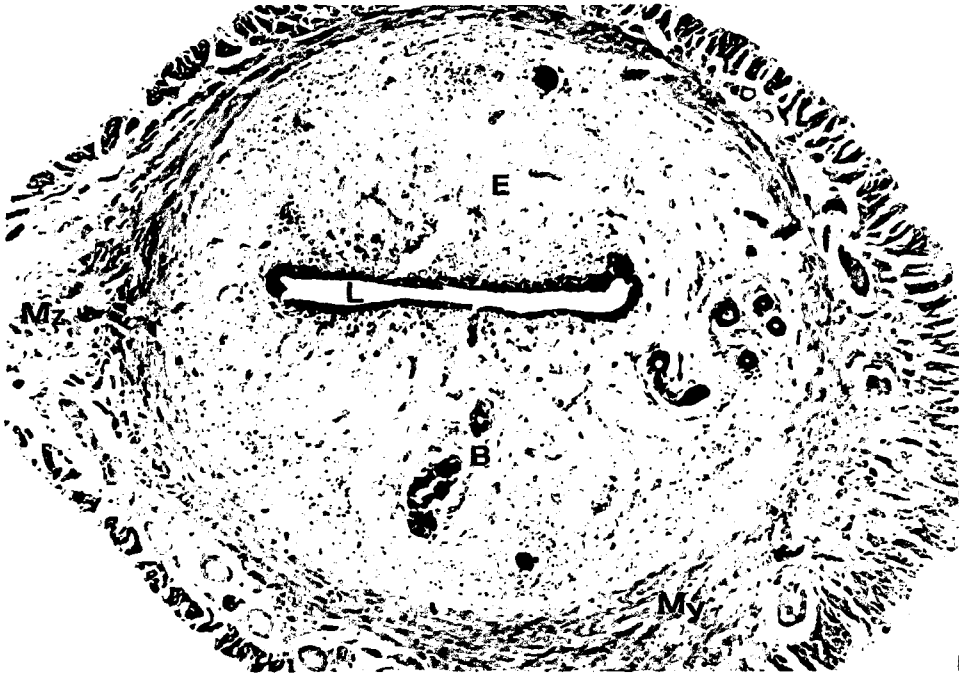




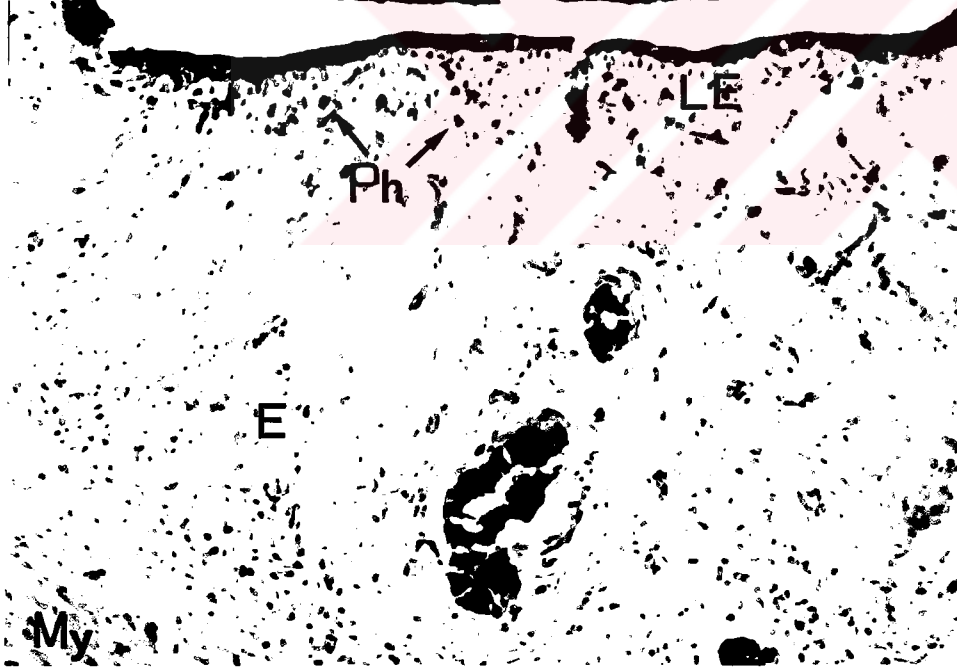
Resim 15. Metöstrüs evresinde uterusun daha büyük büyütmede görünümü. Ph: Pozitif hücre, LE: Lamina epitelyalis, E: Endometriyum, B: Bez. ANAE, X 360.



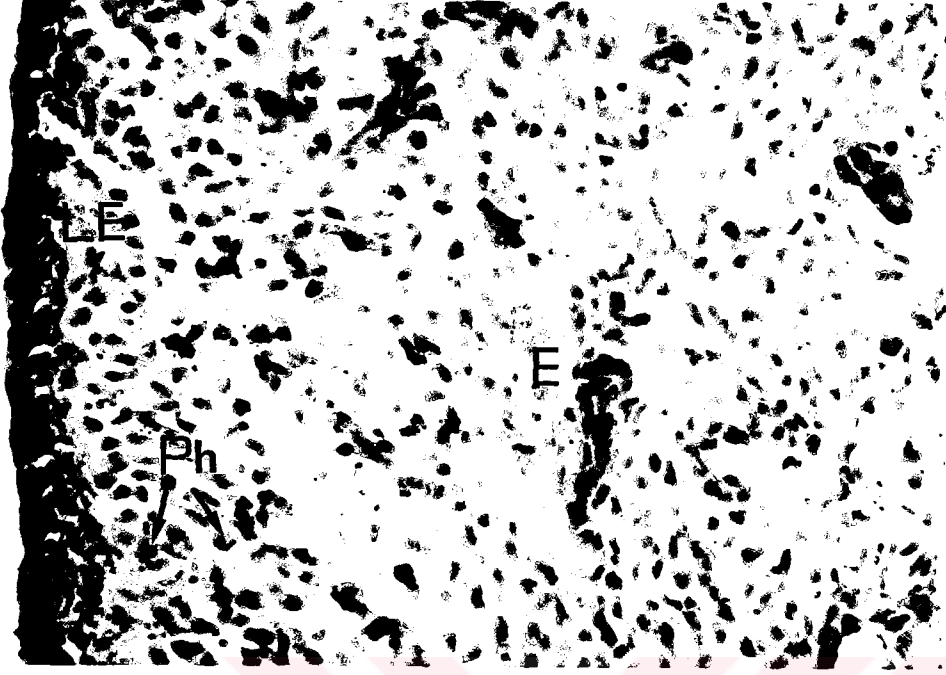
Resim 16. Metöstrüs evresinde endometriyumda NKC ve T hücreleri. B: Bez. ANAE, X 720.



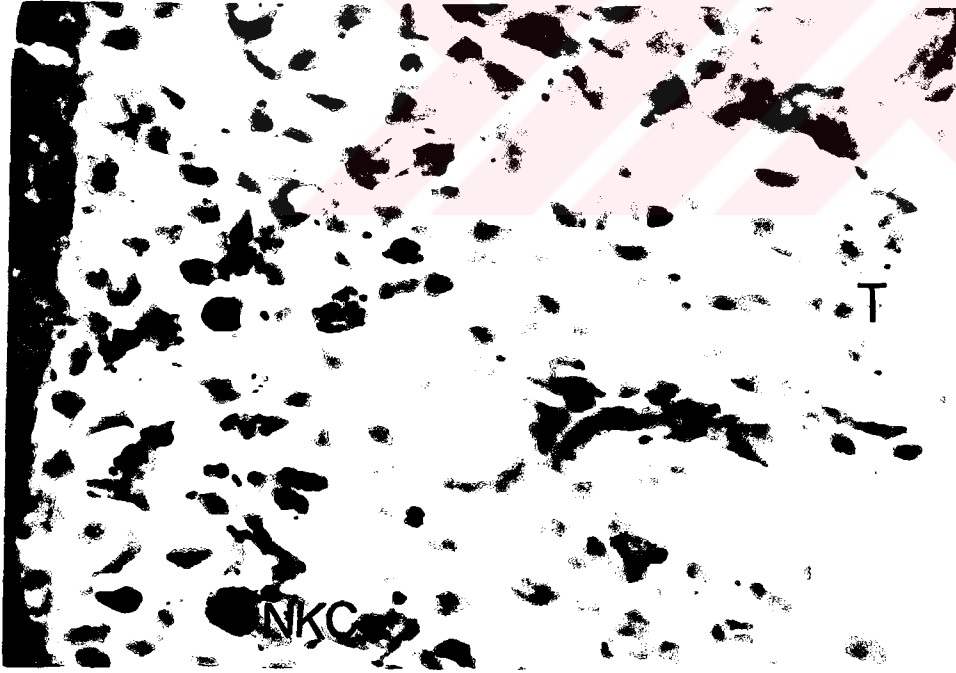
Resim 17. Diöstrüsdeki uterusun genel görünümü. Esteraz pozitif hücrelerinin diğer evrelerden daha az olduğu görülmekte. L: Lümen, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 90.



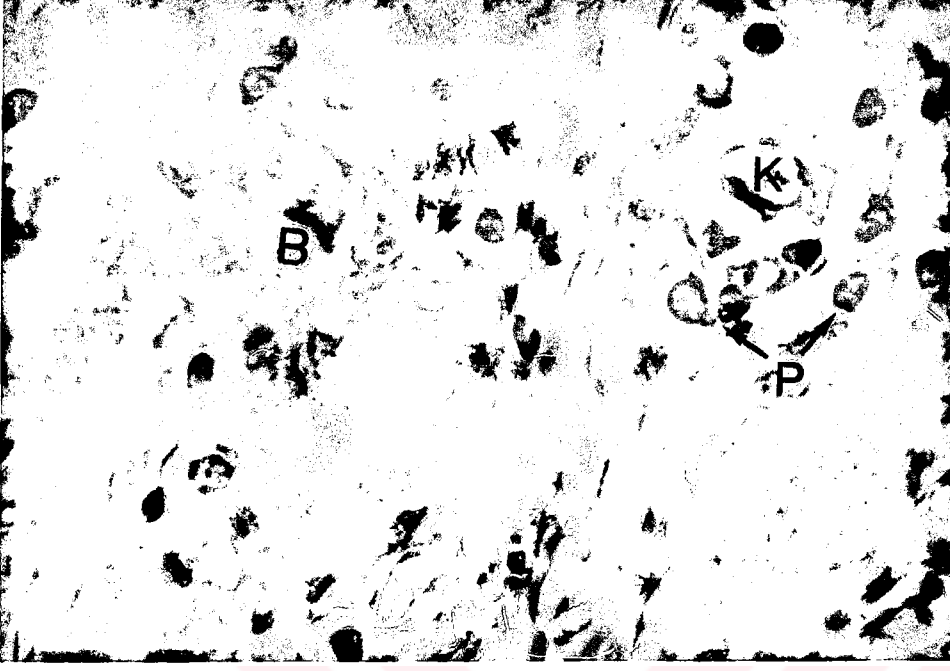
Resim 18. Resim 17'nin büyük büyütmedeki görünümü. Subepitelde az sayıda pozitif hücre görülmekte. Ph: Pozitif hücre, LE: Lamina epitelyalis, My: Miyometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 180.



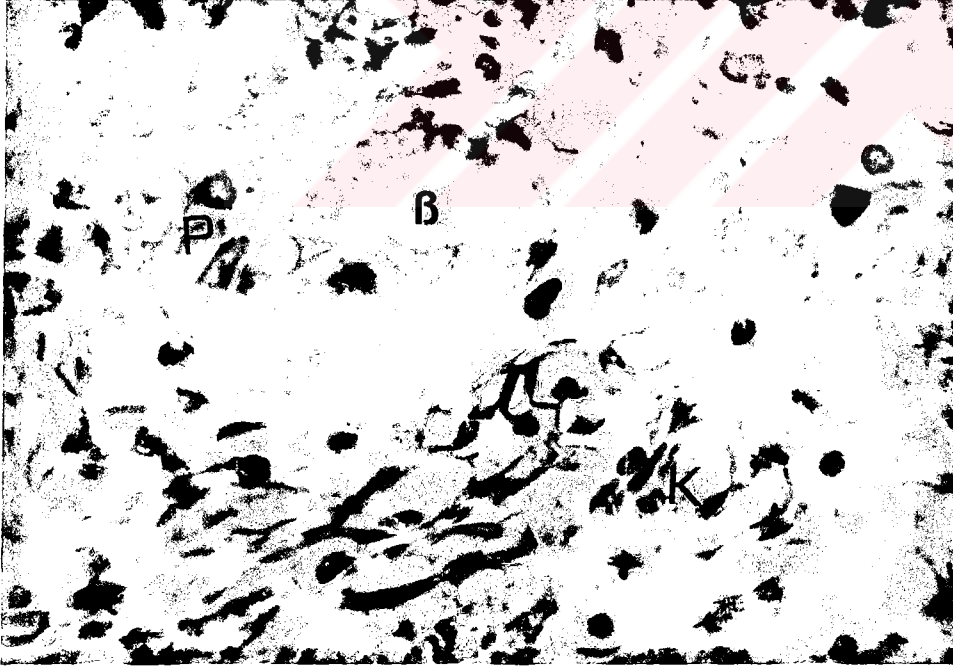
Resim 19. Diöstrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin (Ph) görünümü. LE: Lamina epitelyalis, E: Endometriyum. ANAE, X 360.



Resim 20. Diöstrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif (Ph), NKC ve T - lenfosit (T) hücrelerinin görünümü. ANAE, X 720.

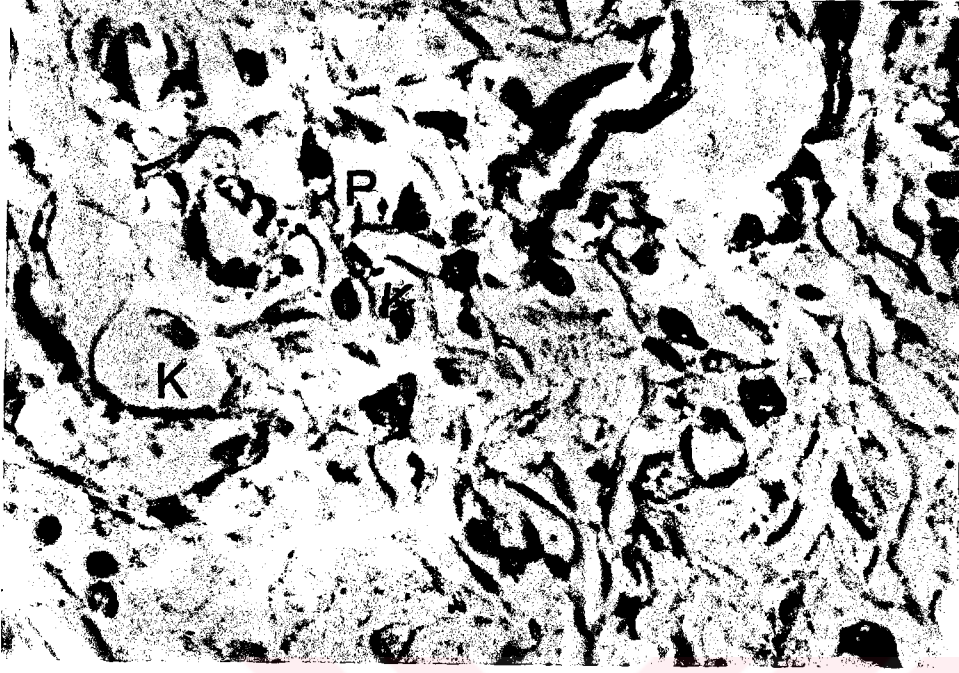


Resim 21. Proöstrüs evresinde endometriyumda daha çok damarlar ve bezler etrafında lokalize plazma hücreleri (P). B: Bez, K: Kapiller. Metil green - pironin, X 720



Resim 22. Östrüs evresinde endometriyumda dağılmış plazma hücrelerinin (P) görünümü. B: Bez, K: Kapiller, Metil green - pironin, X 720.





Resim 23. Metöstrüs evresinde endometriyumda damarlar etrafında lokalize plazma hücreleri (P). K: Kapiller. Metil green - pironin, X 720.



Resim 24. Diöstrüs evresinde endometriyumda gittikçe azalan ve bezler etrafında lokalize plazma hücreleri (P). B: Bez, Metil green - pironin, X 720.

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma, östrüs siklusunun farklı evrelerine göre sıçan endometriyum dokusundaki hücrel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin dağılımını belirlemek amacıyla yapıldı.

İnsanlarda metöstrüs ve diöstrüsü kapsayan ve seksual siklusun 14. - 15. gününden 28. gününe kadar devam eden sekretorik fazı sellüler savunma sistemi hücrelerinin oldukça fazla sayılarda bulunduğu dönemdir. Bazı araştırmacılar (60, 61, 62)'a göre, T-lenfosit ve makrofajların sayıları insanlarda sekretorik fazın sonunda son derece artmaktadır. Laguens ve ark. (61)'na göre, proliferatif fazda bu hücreler az sayıda ve bezler etrafında görülür. Bulmer ve ark. (60)'da, T - lenfosit ve makrofajların proliferatif fazda bezlere yakın görüldüğünü ve kümeler oluşturmadığını, sekretorik fazda ise bu hücrelerin sayılarının artarak daha çok bezler etrafında lokalize olduğunu bildirmiştir. Bonatz ve ark.(39)'na göre, T - lenfosit ve bazı makrofaj alt tipleri, sekretorik devrenin 21-22. günlerinde artmakla birlikte 23 - 24. günlerinde bu sayı düşmektedir. Proliferatif devrede makrofajların bez içi ve bez çevresinde az sayıda, stromada ise daha fazla sayıda saptandığı bildirilmiştir. T - lenfositlerin ise, proliferatif fazda stromada dağınık bulunduğu, 21 ve 22. günlerde ise bu sayının stromada arttığı ve kümeler oluşturduğu bildirilmiştir (39). King ve ark. (45) ile Bulmer ve ark. (60)'na göre, lenfosit ve makrofajlara ilave olarak NKC sayısı da sekretorik fazın ortasında ve sonunda, proliferatif faza göre oldukça artmaktadır.

De ve Wood (46) fare uterusunda yaptıkları bir çalışmada, makrofajların sayısal olarak diöstrüs, proöstrüs ve östrüs fazları arasında anlamlı bir değişim göstermediğini, fakat dağılıma bağlı değişimin östrüsde görüldüğünü belirtmişlerdir. Koyunlarla ilgili bir çalışmada, T - lenfositlerin siklusun bütün dönemlerinde stromada görüldüğü ve bu lenfositlerin bazen kümeler oluşturduğu kaydedilmiştir (63). Koyun ve sığırlarda yapılan çalışmalarda, uterusun immun fonksiyonunun sekretorik fazda azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, ovariektomi yapılan koyun ve ineklere progesteron verildiğinde, uterusun immun fonksiyonunun azaldığı belirtilmiştir (41). İneklerde ise, endometriyumda bulunan lenfositlerin östrüs siklusu boyunca anlamlı bir değişim göstermediği saptanmıştır (64).

Rachman ve ark. (44), Canning ve ark. (42) ile Shaikh (50), farelerde yaptıkları çalışmalarda, plazma hücrelerinin yoğun olarak proöstrüsde görüldüğünü, diöstrüsde ise az sayıda hücreye rastlandığını bildirmişlerdir. Plazma hücrelerinin

proöstrüsde endometriyumun stromasında homojen bir şekilde dağıldığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada (42), farelerde proöstrüsde plazma hücrelerinin endometriyumda stromada daha çok uterus bezleri ve lümende fazla sayıda görüldüğü, hücrelerin subepitelde genellikle kümeler halinde, bezler çevresinde ise dağınık bir şekilde bulunduğu belirtilmiştir. Diğer plazma hücrelerinin ise stromada rasgele dağılmış olup, miyometriyuma yakın olarak bazal endometriyumda yer aldığı kaydedilmiştir. Parr ve Parr (51) ise, farelerde plazma hücrelerinin östrüs evresinde genellikle bezler çevresinde bulunduğunu bildirmiştir. Markovic ve ark. (40)'na göre, plazma hücrelerinin sayısı sıçanlarda özellikle östrüs ve metöstrüs evrelerinde artmaktadır. Hücre sayılarında östrüs ve metöstrüs evrelerine göre, proöstrüs ve diöstrüs evrelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı araştırmacı, metöstrüsde çok sayıda plazma hücrelerinin lamina propriyada ve gruplar halinde uterus bezlerinin etrafında yer aldığını, diöstrüsde ise plazma hücrelerinin bezler arası stromada bulunduğunu bildirmiştir. Hussein (65), Hussein ve ark. (66)'na göre, domuzlarda artan östradiol etkisine bağlı olarak, plazma hücresi sayısı östrüs evresinde artmaktadır. İneklerde plazma hücresi sayısının östrüsde en fazla sayıya ulaştığı (67), atlarda ise endometriyumda bulunan plazma hücrelerinin sayılarının sekretorik fazda arttığı bildirilmektedir (68). Wira ve Sandoe (53), sıçanlarda plazma hücrelerinin siklusun her aşamasında görüldüğünü, hücre yoğunluğunun özellikle proöstrüsde arttığını ancak diöstrüsde azaldığını belirtmiştir. Yapılan bir çalışmada (54), sıçanlarda östrüs siklusu sırasında plazma hücrelerinin sayısının proöstrüsde arttığı, diöstrüsde ise bu sayının azaldığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada, sıçanlarda plazma hücresi sayısının östrüs ve metöstrüsde arttığı, proöstrüs ve diöstrüsde azaldığı bildirilmiştir (40).

Bu çalışmada, hücresel savunma sistemine ait olan hücrelerden T - lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve makrofajların, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha fazla olduğu saptandı. Bu araştırmada, humoral savunmada görevli olan plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüsde görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru gittikçe azaldığı belirlendi.

Bazı araştırmacılar (39,45,60) insanlarda yaptıkları çalışmalarda, metöstrüs ve diöstrüs evrelerini kapsayan ve seksual siklusun ovulasyonun gerçekleştiği 14. 15. gününden 28. gününe kadar devam eden sekretorik fazda, sellüler savunma hücrelerinden





Bu bulgular, Kaushic ve ark. (47)'nin verileriyle tam bir paralellik göstermektedir. Ancak, Kaushic ve ark. (47)'na göre, bu hücreler endometriyumdaki bezlerin etrafında kümeler oluştururken, yapılan bu araştırmada endometriyumda bezler etrafında sellüler hücrelerden oluşan kümelere rastlanmadığı tespit edildi.

Bazı araştırmacılar farelerde (42,44,50) ve sıçanlarda (53,54) yaptıkları çalışmalarda, plazma hücrelerinin yoğun olarak proöstrüste görüldüğünü, diöstrüste ise az sayıda hücreye rastlandığını bildirmişlerdir. Hussein (67) ile Hussein ve ark. (68)'na göre domuzlarda, ayrıca Whitmore ve Archbald (69)'a göre ineklerde, plazma hücresi sayısının östrüste en fazla sayıda bulunduğu, Mitchell ve ark. (70)'na göre ise atlarda, bunun tam tersi bir durumun söz konusu olduğu belirtilmektedir. Markovic ve ark. (40) ise, plazma hücreleri sayısının östrüs ve metöstrüs döneminde arttığını, diöstrüs ve proöstrüs döneminde ise azaldığını ifade etmişlerdir. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada, plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüste görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs dönemlerine doğru gittikçe azaldığı belirlendi. Bu araştırmadaki bulgular, yukarıdaki araştırmacıların verileriyle benzerlik göstermektedir. Ancak, Mitchell ve ark. (70)'nın atlardaki plazma hücrelerinin sekretorik fazda artması ile Markovic ve ark. (40)'nın sıçanlardaki plazma hücrelerinin özellikle proöstrüs döneminde azalması ve metöstrüs döneminde ise artması verileriyle farklılık göstermektedir.

Rachman ve ark. (44)'na göre, farelerde plazma hücreleri endometriyumda homojen dağılırken; Canning ve ark. (42)'na göre farelerde, Markovic ve ark. (40)'na göre ise sıçanlarda plazma hücreleri endometriyumda dağınık bir şekilde bulunmakla birlikte özellikle bezler etrafında kümeler oluşturduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmada, plazma hücrelerinin lokalizasyonu Rachman ve ark. (45) ile farklılık gösterirken, diğer araştırmacılarla paralellik sergilemektedir.

Sonuç olarak, endometriyumdaki hücrel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin, östrüs siklusunun farklı evrelerinde değişik dağılımlar gösterdiği tespit edildi. Östrüs siklusunun, hormonal regülasyonun kontrolü altında bir birini takip eden farklı evreler içerdiği ve evreler arasındaki immunolojik tepkilerdeki farklılığın yine bu hormonal kontrolün altında ortaya çıktığı kanaatine varıldı. Böylece, dişi cinsiyet hormonlarıyla üreme kanalındaki immunolojik tepki arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## 8. ÖZET

Bu çalışma, östrüs siklusunun farklı evrelerine göre sıçan endometriyum dokusundaki hücrel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin östrüs siklusunun farklı evrelerine göre dağılımını belirlemek amacıyla yapıldı.

Çalışmada, 28 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Östrüs siklusunun farklı evrelerinde dekapite edilen sıçanların uterusları uzaklaştırıldı. Uterusların bir kısmı plazma hücresi boyaması için formol – alkol tespitinde, diğer bir kısmı ise enzim boyaması için tamponlu formol – sukroz solüsyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitlere metil green pironin boyama yöntemi uygulandı. Kriyostat'ta alınan diğer kesitlere ise alfa naftil asetat esteraz pozitif hücreleri belirlemek için (ANAE) enzim boyaması yapıldı.

T - lenfositler, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells, NKC) ve makrofajların, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise hücrelerin oldukça seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha arttığı saptandı.

Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüsde görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi.

Endometriyumdaki hücrel ve humoral savunma sistemi hücrelerinin, östrüs siklusunun farklı evrelerinde değişik dağılımlar gösterdiği sonucuna varıldı.

## 9. SUMMARY

This study was performed to investigate the distribution of the cellular and the humoral immune system cells in the endometrium tissue of the rat at various stages of the estrous cycle. In the study 28 female Wistar Albino rats were used. Uterine tissues from female rats, following decapitation, were selected at various stages of the estrous cycle. To stain the plasma cells, some of the uterine tissues were fixed in the solution of formol alcohol, while the others, for the staining of the enzyme, were placed in the solution of formol - sucrose. After the parafinization process, sections were cut on a microtome and were stained with the methyl green - pyronin method. The other sections cut on a cryostatic microtome were stained with the alpha naphthyl acetate esterase in order to observe ANAE positive cells.

This study has demonstrated that although the number of T lymphocytes and natural killer cells(NKC) and macrophages at the stage of estrous were found to be ratherly increased, these cells tended to decline towards of the metestrous and these ones were rarely present at the stage of the diestrous. However, these cells were found to be increased a little more the proestrous compared with the stage of diestrous.

Plasma cells were present in the large numbers at the stage of proestrous, but the numbers of these cells were observed to tend to ratherly decrease towards the stages of estrous, metestrous and diestrous.

In conclusion, this study, suggest that the different distribution of cellular and humoral immune cells in the endometrium may vary with the different stages of the estrous cycle.

## 10. KAYNAKLAR

1. Alaçam, E., Salmanoğlu, R., Çelebi, M., Kutluca, A. ve Baş, A. (1997) Holştayn ineklerde postpartum ovarium fonksiyonlarının hızlı progesteron testi ile denetlenmesi ve sorunlu hayvanların sağıtım yaklaşımları, Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences. 21, 2, 157 - 165.
2. Jungueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O. (1992) Basic Histology. 7<sup>th</sup> Ed. Appletonand Lange Publishers, New York.
3. Sadler, T. W. (1995) Langman's Medical Embryology 7<sup>th</sup> Ed. Williams and Wilkins Pub. Baltimore, Mayland, USA.
4. Hassa, O., Aştı, R. N. (1997) Embriyoloji, 3. Baskı, Yorum Basın Yay. San. Ltd. Şti, Ankara.
5. Kanter, M. Öztaş, E. ve Dalçık C. (1996) Sıçan, Fare ve Kobaylarda Gebeliğin İlk Gününü Tayin Etmede Vajinal Smear Yönteminin Kullanılması, Van Tıp Derg., 3, 2, 112 – 116.
6. Mellanby, J., Dunyer, J., Hawkins, C. and Hitchen, C. (1991) Effect of experimental limbic on the estrus cycle and reproductive succes in rats, Epilepsia, 34, 2, 220 - 227.
7. Bivin, W. S. (1986) The Rat. In: Edit. D. A. Morrow, Current Therapy in Theriogenology, 2<sup>nd</sup> ed. 1015- 1022, W. B., Saunders Comp. Philadelphia.
8. Lane - Petter, W. (1976) The laboratory rat. In : The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, 5<sup>th</sup> ed., 210 - 217, Churchill Livingstone, Edinburg, London and New York.
9. Waynforth, H. B. (1988) Experimental and Surgical Technique in The Rat, Academic Press, Harcourt, Brace Jovanovich, London.
10. Cunliffe - Beamer, T. L. (1986) The laboratory mouse. In: D. A. Morrow (Ed.), Current Therapy in Theriogenology, 2<sup>nd</sup> ed., 1026-1032, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
11. Lane - Petter, W. (1976) The laboratory mouse, In : The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, 5<sup>th</sup> ed., 193 - 209, Churchill Livingstone, Edinburg, London and New York.
12. Harkness, J. E. (1986) The guinea pig. In: D. A. Morrow (Ed.) Current Therapy in Theriogenology, 2<sup>nd</sup> ed. 1022- 1026, W.B., Saunders Comp. Philadelphia.



13. Phoenix, C. H. (1979) Guinea pigs., In : E.S.E. Hafez (ed.) *Reproduction and Breeding Tecniques for Laboratory Animals*, 118 –152. John Wiley and Sons., Inc., New
14. Colby, E. D. (1986) *The Rabbit*, In : D. A. Morrow (Ed.) *Current Therapy in Theriogenology*, 2<sup>nd</sup> ed. 1005- 1008, W.B., Saunders Comp. Philadelphia.
15. Alan, M. (1990) İneklerde östrüsün belirlenmesi ve fertilité yöntünden önemi, *Tigem*, 5, 28, 25 - 29.
16. Kahn, W. (1989) Follicular development in cattle, changes in number and size during the ovarian cycle, *Berliner und Munchener Tiearztliche Wochenschrift.*, 102, 2, 44 – 49.
17. McKinnon, O. A. and Voss, J. L. (1993) *Equine Reproduction*, Lea and Febiger, Philadelphia, London.
18. Beaver, C. J. and Murdoch, W. J. (1992) Ovarian and uterine prostaglandine E2-9-ketoreductase activity in cyclic and pregnant ewes. *Prostaglandins*, 44, 1, 37 - 42.
19. Fraser, A. F. and Broom, D. M. (1990) *Farm Animal Behaviour and Welfare*, Third Edition. Baliliere Tindall. Scotland..
20. Bouchard, G. F., Solorzano, N., Concannon, P. W., Youngquist, R. S. and Bierschwal, C. J. (1991) Determination of ovulation time in bitches based on teasing vaginal cyctology and ELISA for progesterone. *Theriogenology.*, 35, 3, 603 - 611.
21. Bouchard, G.Ç, Youngguist, R. S., Vaillancourt. D. Krause,G. F., Guay, P. And Paradis, M. (1991)Determinatio of ovulation time in bitches based on teasing vaginal cytology and ELISA for progesterone.*Theriogenology.*35,3,603-611
22. England, G. C. W. and Allen, W. E. (1989) Crystalization patterns in anterior vaginal fluid from bitches in oestrus. *J. Rep. and Fer.*, 86, 1, 335 - 339.
23. Alaçam, E. (1995) Dişi kedide reprodüktif özellikler ve üremenin denetlenmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi.*1, 1, 39 - 42.
24. Feldman,E. C. And Nelson,R. W. (1987) *Canine and feline Endocrinology and Reproduction.*W. B.Saunders Company.Philadelphia.
25. Guyant, L. (1988) *Canine vaginal cytology*, *Vet. Technican.*, 9, 10, 513 - 520.
26. Demir, R. (1995) *İnsanın Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi*, Palme Yayınları, Ankara.

27. Blacker, C. M. (1992) Ovulation, stimulation and induction. In: Reproductive Endocrinology. Ed. K. S. Moghissi, W. B. Saunders, New York.
28. Cook, J. H. (1991) Lutealphase deffects. Clin. Obstet. Gynecol. 34, 198.
29. Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M., Diker., K. S. (1994) İmmunoloji, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.
30. Roitt, I., Brostoff, J. and Male, D. (1989) Immunology, Second Edit. Churchill Livingstone., Gower Medical Publishing, London, New York.
31. Diker. K. S. (1983) Evcil hayvanlarda otoimmün hastalıklar, Vet. Hek. Dern. Derg., 53, 3, 14 –19.
32. Daeron, M. (1991) Allergie et immunité, Suppl. Rech., 237, 32 – 35.
33. Hamilos, D. L. (1989) Antigen presenting cells., Cellular (Immunology)., Immunol., Res., 8, 98 - 117.
34. Regnault, J. P. (1988) Immunologie Generale., Vigot Publishing Company, Lausanne-Canada.
35. Schultz, R. D. (1982) Assays of cellular immunity, J. Amer. Vet. Med. Assoc. 181, 10, 1169 - 1176.
36. Virella, G., Goust, J. M. and Fudenberg, H. H. (1990) Introduction to Medical Immunology, Second Ed. Marcel Dekker Inc. USA.
37. Kreier, J. P. and Mortensen, R. J. (1990) Infection, resistance and immunity, Harer and Row Publishers, New York.
38. Kılıçtırgay, K. (1991) İmmunolojiye Giriş, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Bursa.
39. Bonatz, G., Hansman, L., Buchholz, F., Mettler, L., Radzun, J. H. and Semm, K. (1992) Macrophage and lymphocyte subtypes in the endometrium during different phases of the ovarian cycle, Int. J. Gynecol. Obstet, 37, 29 - 36.
40. Markovic, Saljnikov, D., Pavlovic, M., Simic, M. (1997) Morphometric investigations of plasmocytes and detection of immunoglobulins in the female rat genital tract during the oestrous cycle, Acta Veterinaria (Belgrad), 47, 2 - 3, 107 – 114.
41. Hawk, H. W., T. H. Brinsfield, G. D. Turner, G. W. Whitmore, and M. A. Norcross. (1964) Effect of ovarian status on induced acute inflammatory responses in cattle uteri, Am. J. Vet. Res. 25: 362-366.
42. Canning, B. M. and Billington, D. W. (1983) Hormonal regulation of immunoglobulins and plasma cells in the mouse uterus, J. Endocrin., 97, 419 - 424.

43. Head, R. J. and Gaede, D. S. (1986) Ia antigen expression in the rat uterus, *Journal of Reproductive Immunology*, 9, 137 - 153.
44. Rachman, F., Casimiri, V., Psychoyos, A. and Bernard, O. (1983) Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle, *J. Reprod. Fert*, 69, 17-21.
45. King, A., Wellings, V., Gardner, L., Loke, W. Y. (1989) Immunocytochemical characterization of the unusual large granular lymphocytes in human endometrium throughout the menstrual cycle, *Human Immunology*, 24, 195 - 205.
46. De, M. and Wood, W. G. (1990) Influence of oestrogen and progesterone on macrophage distribution in the mouse uterus, *Journal of Endocrinology*, 126, 417 - 424.
47. Kaushic, C., Frauendorf, E., Rossoll, M. R., Richardson, M. J., Wira, R. C. (1998) Influence of the estrous cycle on the presence and distribution of immune cells in the rat reproductive, *A. J. Med.*, 39, 209 - 216 .
48. Stephenson, C. D. and Hansen, J. P. (1990) Induction by progesterone of immunosuppressive activity in uterine secretions of ovariectomized ewes, *Endocrinology*, 126, 6, 35 - 38.
49. Wira, R. C. and Sandoe, P. C. (1989) Effect of uterine immunization and oestradiol on specific IgA and IgG antibodies in uterine, vaginal and salivary secretions, *Immunology*, 68, 24 - 30.
50. Shaikh, A. A. (1971) Estrone and estradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the estrous cycle and pregnancy, *Biology of Reproduction*, 5, 297-307.
51. Parr, B. M. and Parr, L. E. (1985) Immunohistochemical localization of immunoglobulins A, G and M in the mouse female genital tract, *J. Reprod. Fert*, 74, 361 - 370.
52. Wira, C. R., Sullivan, D. A. and Sandoe, C. P. (1982) Estrogen - mediated control of the secretory immune system in the uterus of the rat. *Ann. N. Y. Acad Sci.*, 409, 534-551.
53. Wira, C. R. and Sandoe, C. P. (1980) Hormonal regulation of immunoglobulins : influence of estradiol on immunoglobulins A and G in the rat uterus, *Endocrinology*, 106, 1020-1026.
54. Wira, C. R. and Sandoe, C. P. (1977) Sex steroid hormone regulation of IgA and IgG in rat uterine secretions, *Nature, Lond.* 268, 534-535.

- 
55. Bancroft, J. D., Cook, H. C. (1984) Manual of histological techniques, Churchill Livingstone, New York.
  56. Mueller, J., Del, Re, G. B., Buerki, H., Keller, H. U., Hess, M. W. and Cottier, H. (1975) Nonspecific acid esterase activity : A criterion for differentiation of the T and B lymphocytes in mouse lymph nodes. *Eur. J. Immun.*, 5, 270 – 274.
  57. Böck, P. (1989) *Romeis Mikroskopische Technik*, 17. Aufl., Urban und Schwarzenberg, Munchen, Wien, Baltimore, 325 – 332.
  58. SPSS for Windows, Release 6.1 Standart Version, 1994,USA.
  59. Akgül, A. (1997) *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri, SPSS Uygulamaları*, YÖK Matbaası, Ankara.
  60. Bulmer, N. J. and Johnson, M. P. (1985) Immunohistological characterization of the decidual leucocytic infiltrate related to endometrial gland epithelium in early human pregnancy, *Immunology*, 55, 35.
  61. Laguens, G., Goni, M. J., Laguens, M., Goni, M. J., Laguens, R. (1990) Demonstration and characterization of HLA- DR positive cells in the stroma of human endometrium, *Journal of Reproductive Immunology*, 18, 179 - 186.
  62. Kutteh, H. W., Hatch, D. K., Blackwell, E. R., Mestecky, J. A. (1988) Secretory immune system of the female reproductive tract : I. Immunoglobulin and secretory component –containing cell, *Copyright*, 71, 1, 6 – 15.
  63. Lee. S., C., Gogolin, K., Brandon. R., M., E. (1988) Identification of a unique lymphocyte subpopulation in the sheep uterus, *Immunology* 63, 157 - 164.
  64. Vander - Wielen, A. L. and King, G. J. (1984) Intraepithelial lymphocytes in the bovine uterus during the oestrous cycle and early gestation. *J. Reprod. Fert.* 70, 457.
  65. Hussein, A. M. (1979) *The reproductive tract immune system of the female pig*. Ph. D. Thesis, University of Bristol.
  66. Hussein, A. M., Newby, T. J. and Bourne, F. G. Immunohistochemical studies of the local immune system in the reproductive tract of the sow. *J. Reprod. Immunol.* 5: 1-15 (1983).
  67. Whitmore, H. L., and Archbald, L. F. Demonstration and quantitation of immunoglobulins in bovine serum, follicular fluid, and uterine and vaginal secretions with reference to bovine viral diarrhoea and infectious bovine rhinotracheitis. *Am. J. Vet. Res.* 38: 455-457 (1977).

---

68. Mitchell, G., Liu, I. K., Perryman, L. E., Stabenfeldt, G. H. and Hughes, J. P.  
Preferential production and secretion of immunoglobulins by the equine endometrium-a  
mucosal immune system. *J. Reprod. Fertil.* 32 (Suppl) : 161-168 ( 1982).



## 11. ÖZGEÇMİŞ

01.06.1971 tarihinde Konya'nın Akşehir ilçesinde doğdu. Orta ve lise eğitimini TED Kayseri Koleji'nde tamamladı. 1995 yılında İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. 1997 Şubat döneminde Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Y. Y. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde aynı Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi kadrosunda çalışmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.

