

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

MENSTRÜAL DÖNGÜDE SIÇAN UTERUS YAPISINDAKİ
ELEKTRON MİKROSKOBİK DEĞİŞİKLİKLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Feriba TURHAN

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof.Dr. Deniz ERDOĞAN

ANKARA-2007

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	
1. Uterus' un Gelişmesi.....	3
2. Uterus' un Histolojisi.....	5
3. Uterus' un Anatomisi.....	11
4. Uterus'un Fizyolojisi.....	13
III. MATERYAL ve YÖNTEM	
3.1 Materyal.....	15
3.2 Yöntem.....	15
IV. BULGULAR.....	24
V.TARTIŞMA.....	56
VI. SONUÇ.....	69
VII. ÖZET.....	70
VIII. SUMMARY.....	72
IX. KAYNAKLAR.....	74
X. ÖZGEÇMİŞ.....	80

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan, tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı başkanımız ve danışmanım sayın Prof. Dr. Deniz Erdoğan' a, Türk dili ve bilim dili terminolojisini uygun şekilde kullanmamızı aşılayan sayın Prof. Dr. Tahir Hatipoğlu' na, öğretim yılı boyunca bana katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Celal Ilgaz' a, Prof. Dr. Suna Ömeroğlu' na, Yrd. Doç. Dr. Gülnur Take' ye, Dr. Çiğdem Elmas' a, Uzman Neşe Lortlar' a, tüm asistan ve tüm dönem arkadaşlarıma, deney aşamasındaki yardımlarından dolayı Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Doğum Ana Bilim Dalı' na, yüksek lisans ve tez çalışmalarımda gerekli süre içerisinde yürütmem gereken işlerde bana sağladıkları destekten dolayı Gen-Art Kadın Sağlığı ve Üreme Biyoteknolojisi Merkezi klinik direktörü Prof. Dr. Hakan Şatıroğlu' na, laboratuvar direktörü Doç. Dr. Volkan Baltacı' ya ve çalışma arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ç:	Çekirdek
M:	Mitokondriyon
G:	Golgi kompleksi
R:	Ribozom
L:	Lizozom
F:	Fibroblast
E:	Eozinofil
D:	Damar
Y:	Yağ damlacıkları
T:	Terminal ağ
A:	Apoptotik cisimler
Ep:	Epitel
Mv:	Mikrovillus
Mf:	Miyofibril
Pr:	Poliribozom
Ko:	Kollagen
Ub:	Uterus bezleri
Lp:	Lamina propria
SG:	Salgı granülleri
SH:	Stromal hücre
KH:	Koyu hücre
İnt:	İnterdigitasyon
GER:	Granüllü endoplazmik retikulum
DkH:	Düz kas hücresi
BdH:	Bağ dokusu hücresi
AçH:	Açık hücre
YbEp:	Yalancı bez epiteli
★ :	Yalancı bezler
→:	Veziküller
+ :	Çekirdekçik
◆:	Yoğun sitoplazmalı hücre
x:	Hücreler arası aralık
++:	Granülsüz endoplazmik retikulum
→→:	Bağlantı birimleri

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Epitel doku içi boşluklu organlar ile vücudun dış yüzünü örterek seçici bir bariyer özelliği gösterir. Dokunun devamlılığı ve seçici geçirgenliği, epitel hücreleri arasındaki yan yüz bağlantı birimleri sayesinde gerçekleşir.

Bağlantı birimleri yapısal olarak birbirinden farklı beş bileşenden oluşur. Apikalde bazale doğru; sıkı bağlantı, ara bağlantı, desmozom, gap junction, interdijitasyonlar olarak sıralanabilir.

Uterusun da dahil olduğu, epitel doku ile döşeli bir çok organda en yaygın çalışılan bağlantı birimleri apikalde bulunan sıkı bağlantı (tight junction, zonula occludens) birimleridir.

Sıkı bağlantı birimlerinin en önemli özelliği, hücrelerin arasında bağlantı kurmak, iyon, su ve moleküllerin intersellüler alana geçişini engelleme ve hücre zarında bulunan protein ve lipidlerin apikal ve bazolateral hareketliliğini engelleyerek hücre bütünlülüğünü korumaktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sıkı bağlantı birimlerinin kırktan fazla proteinden oluştuğu bulunmuştur. Bunlardan iki hücre zarının arasında köprü görevi yapan üç adet submembranöz protein tanımlanmıştır. Bunlar; junctional adhesion molekül (JAM), occludin ve claudin' dir. Bu proteinler bağlantı biriminin işlevini yerine getirmesinde büyük önem taşımaktadır.

JAM; 43 kDa ağırlığında epitelde ve endotel hücrelerinde bulunan sıkı bağlantı proteindir. Ekstrasellüler, transmembran alan ve kısa intersellüler uçtan oluşmaktadır. JAM, immün gözetimde lenfoit ve damar içeriklerindeki T- lenfoitler, nötrofiller ve sinir hücrelerinde önem taşımaktadır.

Occludin ve claudin ise epitel geçirgenliğini ve sıkı bağlantı birimleri filamentlerini içermektedir. Occludin, birkaç değişik bağlantı yeri olan tek proteindir. Doku içerisindeki occludin miktarı geçirgenliği ile ters orantılıdır. Ayrıca occludin, dört transmembran alandan, iki ekstrasellüler ilmikten ve üç sitoplazmik alandan oluşmaktadır. Örnek olarak occludin perfüze böbrekte az miktarda eksprese edilir.

Claudin ise 20 farklı üyesi olan 20-27 kDa ağırlığında bir protein ailesindendir. Dört transmembran alan, iki ekstrasellüler ilmikten oluşmaktadır. Böbrekler ile yapılan bir çalışmada

claudinin nefrona ait farklı tübüllerde farklı rollere sahip olduğu görülmüştür. Her tübül segmentinde farklı iyon seçiciliği tanımlanmıştır.³¹

Sıkı bağlantı birimleri dinamik yapılardır ve fizyolojik ve patolojik dış uyarılara karşı belirgin değişiklikler gösterebilirler. Örneğin sıkı bağlantı birimleri sıcaklık ve kalsiyum konsantrasyonuna son derece duyarlıdır. Büyüme faktörleri, kinazlar ve çeşitli ikincil uyarımların sıkı bağlantılar üzerine etkileri yapılan çalışmalara sıklıkla konu olmuştur.

Hormonlar epitelyal geçirgenliği etkileyen en göze çarpan moleküllerdir. Nguyen ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları derlemelerinde meme bez epitel hücrelerinin hormonal uyarımlarla gösterdikleri değişiklikleri açıklamışlardır. Araştırmacılar laktasyon sırasında kortikosteronların ayrıca plesantal laktojen ve prolaktinin meme bez epitel hücrelerindeki sıkı bağlantı birimlerini güçlendirdiğini buna karşılık ovaryum progesteron hormonunun bu etkiye inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Uterus da meme bezlerinde olduğu gibi işlevi hormonal uyarımlar tarafından düzenlenen bir organdır ve işlevine bağlı morfolojisi menstrüal döngü içerisinde dört evrede gerçekleşmektedir; menstrüal döngü sırasında kemirgenlerde serumlarında steroid hormon seviyelerindeki değişime bağlı olarak ışık mikroskop düzeyinde çeşitli morfolojik değişimler gözlenmiştir. Uterus yüzey epitelinde metaöstrus, diöstrus ve proöstrusda yüksek düzeyde hücre çoğalması olduğu bildirilmiştir.²³ Bu çoğalmanın metaöstrus ve diöstrus evrelerinde bez hücre artışıyla birlikte olaylandığı gösterilmiştir. Östrus evresinde ise hücre ölümünün yüzey ve bez epitel hücrelerinde apoptotik yolak ile gerçekleştiği bulunmuştur.⁵⁴ Ovaryum hormonlarının sıkı bağlantı birimlerinin boyutlarında da değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir.⁵

Ancak yapılan literatür incelemelerinde, hormon düzey değişikliklerinin uterus epiteli bağlantı birimlerine etkisinin elektron mikroskopik düzeyde incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda farklı menstrüel evrelerde uterus yüzey epitelindeki yan yüz bağlantı birimlerinde olası değişikliklerin elektron mikroskopik düzeyde incelenmesi, ek olarak da bu dönemlerde tüm uterus duvarında görülebilecek morfolojik farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

II- GENEL BİLGİLER

1. UTERUS' UN GELİŞMESİ

Embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti, ovumu dölleyen spermiyum tipi ile fertilizasyon sırasında belirlenmektedir. Ancak erkek ve dişi yapısal özellikler gelişimin 7. haftasına değin ayırt edilemezler. Dişi embriyolarda gonadal gelişim yavaştır. X kromozomları ovaryum gelişimi için genler taşıırken, ovaryum biçimlenmesinde otozomal bir genin de rol oynadığı ortaya konulmuştur.³

Önceleri cinsiyetin dişi yönünde farklanabilmesi için sadece Y kromozomunun bulunmamasının yeterli olduğu kabul edilirdi. Yapılan son çalışmalarda ilkel gonad' ın, testiste olduğu gibi ovaryum' a dönüşebilmek için bazı genlere gereksinim duyduğu anlaşılmıştır. Örneğin X kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan *DAX1*, *SFI* genleri Sertoli ve Leydig hücrelerinin oluşmasını engellemektedir.⁴

Embriyolojik olarak genital sistem mezoderm kökenlidir. Dişi ve erkek embriyonlarda iki çift mezonefrik (Wollfian) ve paramezonefrik (Müllerian) kanallar bulunmaktadır. Bunlar gelişimin 5.-6. haftalarında genital sistemin farklanmamış evresinde her iki cinste de izlenirler. Mezonefrik kanallar erkek üreme sisteminin gelişiminde önemli iken, paramezonefrik kanallar dişi üreme sisteminde önem taşımaktadır. Testesteron hormonu dişi embriyonlarda olmadığından mezonefrik kanallar geriler. Sertoli hücrelerince salgılanan Müller baskılayıcı madde yokluğundan paramezonefrik kanal gelişir.⁴

Dişilerde esas genital kanallar paramezonefrik kanallardan oluşur. Paramezonefrik kanal gonadların ve mezonefrik kanalların lateralinde ürogenital kabarıklığın ön-yan yüzeyinde kölom epitelinin uzunlamasına bir girintisi halinde belirir. Kanalın kranial uçları huni şeklinde kölom boşluğuna açılır.⁴

Paramezonefrik kanalda başlangıçta üç kısım tanımlanabilir.

a- Kölom boşluğuna açılan kranial vertikal parça

- b- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal parça
- c- Karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal parça

İlk iki bölümden tuba uterinalar gelişirler.³ Kanal, önce mezonefrik kanalın lateralinde uzanıp ve onu çaprazladıktan sonra kaudomedial yönde gelişmeyi sürdürürken, orta hatta diğer paramezonefrik kanala aksi yönde yaklaşır. Bu iki kanal başlangıçta septum ile ayrılmıştır. Daha sonra karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal parça uterus kanalını oluşturmaktadır.⁴

İkinci kısım horizontal parça, mediokaudal yönde yer değiştirmeleriyle ürogenital kabarıklıklar giderek daha transvers bir düzleme gelmeye başlarlar. Pelvik katlantı, kanallar orta hatta birleştikten sonra oluşur. Kaynaşmış haldeki paramezonefrik kanalların lateralinden, pelvis duvarına kadar uzanan bu katlantıya uterus' un sınırlayıcı ligament' i denir. Uterus tüpleri bu ligament' in üst sınırında yer alırken, ovaryumlar arka yüzünde bulunur. Uterorektal ve uterovezikal boşluklar olmak üzere uterus ve sınırlayıcı ligamentler pelvis' i ikiye böler. Uterus' un korpus' u ve serviks' i kaynaşan paramezonefrik kanallardan gelişir. Bunların çevresi uterus' un kas katmanını ve periton örtüsü olan perimetriyum' u oluşturan bir mezenşim tabakasıyla sarılmıştır.⁴

2. UTERUS' UN HİSTOLOJİSİ

Uterus histolojik olarak üç katmandan oluşur;

- Perimetrium (tunika serosa)
- Miyometrium (tunika muskularis)
- Endometrium (tunika mukoza).

Perimetrium, ince bir bağ dokusu ile desteklenmiş tek sıra mezotel hücrelerden yapılıdır. Peritonun visseral yaprağıdır. Tunika adventisya peritonsuz bölgede dış kat olarak işlev görür. Perimetrium ön yüzün sadece bir kısmını, arka yüzün ise tümünü örter.^{8,9}

Miyometrium, uterus' un en kalın katmanıdır. Bağ dokusu bölmeleriyle ayrılmış düz kas demetlerinden oluşmuştur. Dış kas katı, uzunlamasına düzenlenmiş düz kaslardan yapılıdır. Orta kas katı, büyük arterler, venöz pleksus' lar ve lenf damarları içerir. Enlemesine ve uzunlamasına uzanan düz kas demetleri kapsar. İç kas katı ise, mukozanın altında uzunlamasına uzanan ince düz katmanından oluşur.¹ Miyometrium, fundus ve korpus' un orta bölümlerinde daha kalın iken tuba uterina' nın (pars intramuralis tuba uterina) açılış yerinde daha ince bir yapı gösterir.¹⁰

Gebelikte, miyometrium bir büyüme evresine girer. Hipertrofi (hücrenin büyüklüğünün artması) ve hiperplazi (hücrelerin sayısında artış) gösterir. Bu evrede, düz kas hücreleri protein salgılayan ve aktif kollagen sentezleyen hücrelerin ince yapı özelliklerini gösterirler.¹ Östrojen hormonun fazla salınımıyla bağlantılı olarak, gebelik sırasında kas hücrelerinde büyüme görülürken, menstrüasyonun başlaması ve östrojen hormonun azalmasıyla kas hücrelerinde de bir küçülme görülür.¹³

Gebelik sonrasında, bazı düz kas hücrelerinde harabiyet, diğerlerinin boyutlarında azalma ve kollagenin enzimatik yıkımıyla uterus' un boyutları gebelik öncesine yakın değerlere iner.¹

Seksual uyarım uterus kasılmalarına neden olmaktadır. Doğum sırasındaki uterus kasılmaları ise hormonal olayların sonucu gerçekleşir. Kortikotropik hormon etkisiyle miyometriyum ve fetal membranlar prostaglandinleri üretirler. Hipofiz bezi oksitosin hormonunu salgılar. Prostaglandinler ve oksitosin uterus kasılmalarını düzenler.¹¹

Endometriyum, fetusun yerleşip geliştiği uterus' un en iç katmanıdır.¹ Epitel ile basit tübüler bezler içeren lamina propria'dan oluşur. Lamina propria yoğun, düzensiz kollagen lifler içeren bol hücreli, fibroblastlardan zengin, gevşek bağ dokusu yapısındadır. İğ biçimli bağ dokusu hücreleri, makrofajlar, lökositler ve çok sayıda retiküler lifler içerir.¹¹

Epitel, tek katlı prizmatik silyalı ve salgı yapıcı hücrelerden oluşur. Bezler, miyometriyum' a yakın alt bölümlerinde ara sıra dallanmalar göstermektedir.¹ Uterus bezlerinin epiteli, yüzey epiteline benzese de silyalı hücreler daha azdır. Tek katlı prizmatik salgı yapan hücrelerden oluşurlar ve bazen dallı tübüler yapı gösterirler.⁸

Endometriyum iki katmandan oluşmuştur. Endometriyum' un 1/3 derin kısmını oluşturan ve uterus bezlerinin son kısımlarını içeren miyometriyum' a komşu bölgeye endometriyum bazalis (str. basale endometriale) denir. Bu katman menstrüasyon sırasında atılmaz. Endometriyum' un yenilenmesi buradan olur.

Endometriyum' un 2/3 yüzeysel bölgesinde ise bezlerin boyun ve gövde kısımları yerleşiktir. Bu katman menstrüasyonla atılır. Buraya endometriyum fonksiyonalis (str. functionale endometriale) denir. Fonksiyonel tabaka bezlerinde dört tip epitel kökenli hücre bulunur. Bunlar; proliferatif hücreler, salgı hücreleri, silyalı hücreler ve bazal hücrelerdir.⁵⁵

Proliferatif ve bazal tip hücrelerin çekirdek kromatinleri yoğundur ve belirsiz bir çekirdekçik içerirler. Sitoplazmaları bazofiliktir. Proliferasyon evresinde hücre sayısı artar ve çekirdeklerin çokluğu bez epiteline yalancı çok katlı epitel görünümü verir.

Salgı hücre sitoplazmaları müsinoz olmayan bir salgı kapsar. Salgı önce çekirdek altı sitoplazmada birikir. Bu hücrelerin vakuollü, vakuolsüz ve tuba uterina' daki hücrelere benzeyen hücreler olarak üç tipi ayırt edilir.⁵⁶

Silyalı hücreler ise proliferasyon evresinde daha belirgin olup, genç silyalı hücreler bazal laminaya yakın piramit şeklindedir. Sitoplazmaları şeffaf açık renktedir. Sekresyon evresinde ince yapı düzeyinde dev mitokondriyonlar ve çekirdeklerinde kanal sistemi tanımlanmıştır.¹³

Gebelik ve sekresyon evresinde fonksiyonalis katmanı iki kattan oluşur. 2/3 üst bölümü bezlerin daralıp kapanmış boyun bölgelerini içerir ve kompakt tabaka adını alır. Alt bölüm ise süngerimsi yapıdadır ve spongiöz tabaka (str. spongiosum endometriale) denir.¹

Endometriyum yeni doğanda genellikle proliferasyon evresindeki görünümündedir. Doğumdan sonra iki hafta içinde bu, gerileme gösterir. Endometriyum, incelik ve aktif olmayan bezler içerir.¹³ Puberte de önce endometriyum epiteli tek katlı, alçak kübikdir ve ince bir stroma ile desteklenir. Epitel de stromaya doğru çökmüş az sayıda tübüler bezler görülür.¹⁴ Doğurganlık evresinde epitel hücreleri, stromal hücreler ve damarlar hızlı bir şekilde çoğalır. Her menstrüal döngüde endometriyum' un yüzeyel üçte ikilik kısmı dökülerek bazalis tabakasından yenilenir. Endometriyum menarş ve menapoz arasında, tek katlı prizmatik epitel ve altda lamina propriyadan oluşmaktadır. Miyometriyum ve endometriyum menopozda, atrofiye uğrar ve endometriyum bezleri düzleşir. Bezler büyük oranda kaybolarak doku daha fibrotik bir görünüm alır.²

Ergenlik çağındaki kadınlarda hipofiz ön lobunun uyarımı altındaki ovaryum hormonlarının etkisiyle endometriyumda döngüsel değişimler olur. Buna menstrüal ya da uterinal döngüde denir. Menstrüal döngüler, ovum üretimi ile bağlantılıdır. Bu nedenle dişi sadece menstrüasyon gördüğü yıllarda doğurgandır. Pratik olarak menstrüal döngünün başlangıcı menstrüal kanamanın görüldüğü gün olarak alınır. Menstrüal döngü 12-15 yaşlarda başlar ve menopoza değin sürer. Menstrüal döngü üç evreden oluşmaktadır.¹

Proliferatif evre; döngünün 5 ile 14'üncü günleri arasında gerçekleşir. Ovaryum folliküllerinin gelişmesi ve östrojen hormonun üretimi ile ilgili evredir. Tüm evre boyunca hücresel çoğalma ile bezler ve endometriyum' un yüzey epiteli artar.¹ Proliferatif evrenin erken döneminde endometriyum genellikle 2 mm den daha incedir. Tek katlı prizmatik epitel hücreleri içeren salgı bezleri dardır ve tübüler bezler bazal katmandan endometriyal boşluğun yüzeyine kadar genelde düz ve birbirlerine koşut yönde uzanırlar.² Bez hücrelerinde granüllü endoplazmik retikulum sisterna sayısında ve Golgi kompleksi boyutlarında giderek bir artış görülür. Bu şekilde

hücreler salgılama erki için hazırlık yapar. Yenilenmekte olan stroma içine doğru spiral arterler ilerlerler.¹ Bezlerde glikojen birikimi başlamıştır. Hücreler iri, yoğun kromatinli çekirdek içerir.¹¹ Geç proliferatif evrede bez epiteli ve stromada artış sonucunda endometriyum kalınlaşır. Endometriyum' un fonksiyonals katmanındaki salgı bezleri bazaldeki dallanmış bölümleriyle karşılaştırıldığında birbirinden oldukça ayrıkırlar. Bazalde salgı son bölümleri daha çoktur ve stroma yoğundur. Ovulasyon' un yaklaşmasıyla bez epitelleri uzar ve yalancı katlanmalar oluştururlar.² Endometriyum, döngünün 14. gününde tümüyle yenilenmiş ve çoğalmıştır. Bu evre ovulasyon' dan bir gün sonraya değin sürer ve sonunda endometriyum kalınlığı 3 mm' ye ulaşmıştır.⁹

Sekresyon (luteale) evresi; ovulasyonu izleyen 2-3 gün içinde başlayan ve 28. güne değin süren evredir. Bu evre progesteron hormonu etkisiyle gerçekleşen menstrüasyona hazırlık niteliğinde olan değışiklerin başladığı dönemdir.² Ayrıca ovulasyondan sonra oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteron etkisi ile endometriyumda sekretuar değışikler olur. Bu değışiklerin amacı, döllenmiş ovumun implantasyonu için uygun bir ortam oluşturmaktır.¹⁵ Bu evrede, endometriyal bezlerden glikojen birikimi ve stromada ödem nedeniyle endometriyum kalınlaşması sürer.¹¹ Endometriyum bu evrede en kalın (5mm) durumuna ulaşır. Bezlerin lümenini glikoprotein salgı ürünleri genişletir.¹ Salgı ürünleri ilk günlerde bez hücrelerinin çoğunda çekirdek altı bölgede yer alırken, ilerleyen günlerde çekirdek üstü bölgeye geçerler.¹³

Erken sekretuar evre, evrenin başlangıcından 21. güne kadarki dönemdir. Östrojen reseptörleri azalır. Progesteron reseptörleri özellikle stromada bol miktarda bulunurlar. Endometriyal bezler daha da artar ve lümen aralığı genişler. Bez hücreleri de genişler. Sitoplazmada büyük mitokondriyonlar izlenir.¹⁵ 21. ve 25. güne kadar yani ovulasyon sonrası 5-9. günler arası orta sekresyon evresidir. Ovulasyondan sonra 10-14. günler yani menstrüasyon öncesi döngünün son 2-3. günü geç sekretuar evre olarak bilinir. Bu evrede bezler kıvrıntılı ve dallanmış görülür. Lümenleri salgıyla doludur. Spiral arterler belirginleşmiştir.¹³

Ovulasyondan sonra döllenme gerçekleşirse tüm endometriyum desidua halini alır. Döllenme olmazsa, sekresyon evresi sona erer. Korpus luteum' un işlevi azalır. Progesteron ve östrojen hormonlarının da azalmasıyla menstrüasyon evresi başlar.¹

Ayrıca geç sekretuvar evrede, endometriyum bezlerinin mukus salgısı azalır. Ovulasyondan 11 gün sonra lenfositler endometriyuma g etmeye başlar.¹⁵

Menstrüasyon evresi; Döngünün 1-4. günleri arasındaki evredir.¹³ Menstrüasyon evresi yüzey epitelinin altındaki hücreler arası boşluklara kan hücrelerinin dolmasıyla başlar. Endometriyum 0,5-3 mm kalınlığındadır.¹³

Sekretuvar evrenin sonunda spiral arterlerin duvarları kasılarak kan akımı engellenir. Oluşan iskemi damar duvarının ve endometriyum fonksiyonals katmanının nekrozuna neden olur. Bu arada kasılan damarların yukarısında bulunan kan damarları yırtılır ve kanama başlar. Bu, kanamanın süresi ve hiperplazi derecesine göre değişir.¹ Devamlı strojen etkisi veya östrojen düzeyinin azalması sonucunda endometriyum bir taraftan yenilenirken diğer taraftan dökülür ve kanar.¹⁵ Yaklaşık 30-50 ml kan kaybı olur.¹ Endometriyum kısmen ayrılmış bir hale gelir. Menstrüal evrenin sonunda endometriyumdan geriye, endometriyum bezlerinin bazal bölümlerini içeren bazal tabakadan başka bir şey kalmaz.¹ Bu evrede fonksiyonals katmanında oksijen azalmıştır. Menstrüasyon evresi öncesi ve süresince bazals katmanı kendi düz arterlerinden beslenmeyi sürdürür. Buradaki bezlerin bazal hücreleri çoğalarak yeni oluşan hücreler yzeeye doğru ilerleyerek bezleri tmlerler.¹¹ Bu katmanın damar endoteli ve stroma hücreleri de çoğalır. Kollagen ve ara madde salgılanır. Bu evreye yenilenme ya da rejenarasyon evresi denir. Bez hücrelerinin çoğalması ve bunların yzeeye doğru tmlenmesiyle proliferatif evre ve döngü yeniden başlar.¹¹

Menstrüal döngü kadınlarda pberteden menopoz'a değin yani yaklaşık 45-50 yaşlarına kadar sürer.¹

Endometriyum' un Kan Damar Sistemi:

Endometriyumu besleyen kan damarları bu tabakanın büyük bir bölümünün periyodik olarak dökülmesinde önemlidir. Arkuat arterler, miyometriyum' un orta bölgelerinde dairesel olarak yerleşmişlerdir. Bunlarda endometriyum' a doğru dik açılarla ışınsal dallar çıkar. Bu ışınsal (radial) arterler endometriyum bazalisteki kısa düz arterleri yaparlar.¹² Işınsal arterlerin ve bunlardan keskin açılarla dallanan bazal arterlerin devamı olan spiral arterler endometriyal arterleri oluşturmaktadır. Ayrıca spiral arterler, endometriyum' un fonksiyonals katmanının üçte birini ve orta kısmının çoğunu kanlandırırlar. Bu damarlar hormonal etkilere karşı oldukça duyarlıdır. Bu nedenle de menstrüasyonda önemli rol oynarlar. Endometriyum' un bazal katmanını ya da orta tabakanın küçük bir kısmını kanlandıran arterler düz arterlerdir. Düz arterler çap ve uzunluk olarak spiral arterlere karşın daha kısadır. Hormonal aktiviteye yanıt vermezler.² İnce duvarlı genişlemiş bölgeler kapiller yatakda ve endometriyum' un venöz sisteminde de bulunabilirler. Endometriyum' da ince duvarlı venler ve kapillerden oluşan bir ağ vardır.^{9,12}

Endometriyum' da lenfatik damarlar çoğunlukla bazal katmanda yayılırlar. Miyometriyum' un lenf damarları ise serozal yüzeye gidildikçe sayıca artar. Serozanın altında özellikle uterus' un arka ve daha az oranda da ön duvarında lenfatik bir plexus yaparlar.²

3. UTERUS' UN ANATOMİSİ

Uterus, pelvis boşluğunda ve orta çizgi üzerinde yerleşik içi boş organdır.¹⁶ Önde mesane, arkada rektum altta vagina arasında yer alır. Uterus' un abdominal bölümü tuba uterina ile pelvik bölümü ise vagina ile birleşir.^{2,9}

Hafif düzleşmiş bir armudu andıran uterus, gövdesinin ön yüzeyi neredeyse tamamen düz olmasına karşın, arka yüzeyi belirgin bir şekilde konvektir. Ağırlığı 50-80 gr arasında olup, doğum yapmış ve yapmamış kadınlarda değişiklikler göstermektedir. Uzunluğu yaklaşık olarak 8cm, genişliği 5cm, kalınlığı ise 2,5 cm' dir.²

Anatomik olarak 3 bölgeye ayrılır;

a- Gövde (Corpus uteri): Uterus' un geniş olan üst kısmıdır.¹⁶ Tuba uterina' ların giriş yaptığı yerlerin altında kalır. Ön yüz düz, arka kısım ise konvektir.^{9,17} Corpus uteri' nin duvarı seroza, muskularis ve mukoza katmanlarından oluşur.²

b- Fundus uteri: Corpus uteri' nin tuba uterina' lara bağlandığı yerin üzerinde kalan kubbemsi bölümdür.¹⁶

c- Serviks (Cervix uteri): Uterus' un isthmus uteri ile vagina arasında kalan bölümüdür.¹⁶ Yaklaşık 2cm uzunluğunda olup, uterus' un 1/3' ünü oluşturur. Alt kısmı vagina içine doğru sokulmuştur. Serviks uterinin vagina' ya giren bu bölümüne portio vaginalis cervicis, yukarıdaki bölümüne ise porio suprovaginalis cervicis denir. Serviks kanalın uterus tarafındaki ağzına ostium uteri internum, vagina tarafındaki ağzına ise ostium uteri externum denir. Serviks esas olarak kollagen ve elastik lifler ile kan damarlarından yapılmıştır. Düz kas lifleri azdır.¹⁸

Normalde kadınların çoğunda uterus' un uzun eksenini ile vagina' nın uzun eksenini arasında açıklığı öne bakan 90° lik bir açı oluşur. Bu durum anterversio uteri olarak adlandırılır. Ayrıca corpus uteri' nin uzun eksenini ile cervix uteri' nin uzun eksenini de açıklığı öne bakan 170° lik geniş bir açı oluşturur.⁵⁹ Bu nedenle mesanesi boş ve ayakta duran kadınlarda uterus yatay durumdadır. Bazı kadınlarda ise fundus ve corpus uteri vaginanın arkasına doğru eğilerek excavatio recto uterina içinde bulunabilir. Buna retroversio uteri denir. Corpus uteri cervix uteri' ye göre arkaya doğru bükülmüşse retroflexio uteri konumu oluşur.¹⁷

Uterus' un yuvarlak, geniş ve uterosakral bağları bulunur. Bunların tümü çifttir. Yuvarlak (Lig. Teres uteri) bağ: Düz kas hücreleri ve bağ dokusundan yapılmıştır. Uterus' tan başlar, canalis inguinalis' te seyreder ve lifleri Labium majus' ta gevşek bağ dokusuna karışır.

Geniş bağ (Lig. Latum uteri): Uterus' un yan kenarlarından pelvik duvara uzanan iki yapraklı peritondur. Lig. Latum' un uterus tarafındaki ucunun vertikal kesiti üçgendir. Bu bağın geniş tabanında uterin damarlar yayılırlar. Alt kısmı serviks ile yan yana duran bağ dokusuna bağlanmıştır. Buraya parametrium denir. Üst kısmı tuba uterinaları örten üç kıvrımdan oluşur.^{16,57} Bu bağ içerisinde parametrium a. uterina, tuba uterina, lig. teres uteri epoöphoron ve paroöphoron, ovarium, üreter, lig. ovarii proprium bulunur.

Uterus' u taşıyan uterosakral bağlar, bağ dokusundan yapıldırlar. Bunlar lig. transversus cervicis Bağ dokusu içinde az miktarda kas dokusu bulunur ve periton ile kaplıdır. Rektum ile uterus arasında uzanırlar.^{2,9} Lig. pubocervicale ve lig. sacrocervicalis' dir.

Corpus uteri, önde excavatio vesicouterina ve mesanenin üst yüzü ile komşudur. Arkada excovatio rectouterina (Douglas çıkmazı) içerisindeki colon sigmoideum ve ileum halkalarıyla temas eder. Yanda lig. Latum uteri ve a.v. uterina ile komşudur.¹⁷

A. iliaca interna' nın bir dalı olan a. uterina, uterus' un arteriyel beslenmesini sağlayan en önemli kaynaktır. Lig. latum uteri' nin tabanından iç yana doğru seyreten bu arter, üreter' i üstten dik açı ile çaprazlar ve ostium uteri internum düzeyinde cerviks uteri' ye ulaşır. Lig. latum uteri içerisinde uterus' un yan kenarında yükselen arter, sonunda a. ovarica ile anastomoz yapar. A. ovarica' da uterus beslenmesine katkıda bulunur. A. uterina, cervix uteri ile vaginayı besleyen inen bir dalda verir.¹⁷

Uterus' un venleri kalındır. Arterleri izleyerek lig. latum uteri içine girerler. Serviks uteri' nin yanlarında plexus venosus uterinus' u oluştururlar. Buradan çıkan venler (vv. uterinae) v. iliaca interna' ya açılır.

Sinirleri; plexus hypogastricus inferior' dan ve büyük miktarda da plexus uterovaginalis'in ön ve orta bölümlerinden gelir.^{9,17} Buraya parasimpatikler nn splanchnici pelvici' den (S₂₋₄), simpatikten ise T₁₁₋₁₂ ve L₁' den gelir.

4. UTERUS' UN FİZYOLOJİSİ

Dişi hormonal sistemi üç hormon grubunun etkisindedir. Bunlar;

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

b) Hipofiz ön lobundan salgılanan follikülleri uyaran hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH). Bu hormonlar gonadotropik serbestleştirici hormona yanıt olarak salgılanırlar.

c) Ovaryumdan salgılanan östrojen ve progesteron' dur. Bunlar hipofiz ön lobundan da salınan FSH ve LH' ya yanıt olarak salgılanırlar.¹⁷

Bu hormonların salgılanma miktarları genital döngü süresince değişmektedir. Döngünün farklı evrelerinde salınım hızları değişkendir.⁵⁸

Hipotalamustan GnRH salgılanması ortalama 2 saatte bir gerçekleşir ve birkaç dakika sürer. GnRH' nın pulsatil salınımı LH' nın salınımına neden olurken FSH salgısı sürekli. GnRH yükselmesi döngüyü başlatır. GnRH hipofiz ön lobundan LH ve FSH salınımını artırır.

LH, androjenleri oluşturan teka hücrelerini uyarır. Androjenler FSH' nın 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' nın ovulasyon öncesi ani artışı olmazsa ovulasyon gerçekleşmez. Ovulasyondan sonra korpus luteumda çok yüksek yoğunlukta progesteron salgılanır.^{5,17}

Progesteron ve östrojen, GnRH, LH ve FSH' yı baskılar. Östrojen ve progesteron' un geri bildirim etkisine ek olarak korpus luteum granuloza hücrelerinden salgılanan inhibin hormonu gibi hipofizden FSH salınımını baskılanmaktadır. Menstrüasyondan birkaç gün önce korpus luteum dejenere olur. Plazma da progesteron ve östrojen düzeyi düşer. GnRH, LH ve FSH baskılanmaktan kurtularak yeni döngü başlar.¹⁵

Gebelik süresince uterus' un yapı ve işlevleri kanda bulunan östrojen ve progesteron hormonlarıyla denetlenir. Döllenmeden sonraki 4. aya kadar bu hormonlar korpus luteumdan salgılanır. Korpus luteum' dan ayrıca rölaksin' de salgılanır. Rölaksin endometriyum kasılmalarını baskılayarak gebeliğin devamlılığına yardım eder. Korpus luteum' un gebeliğin ilk aylarında büyümesi ve sürekliliği insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) denilen ve LH' ya benzeyen hormonla sağlanır. hCG döllenmiş ovum' un trofoblast hücrelerinden salgılanarak anne kanına geçer. Bu hormon implantasyon' dan hemen sonra anne kanında ölçülebilir. 4. aydan itibaren plasenta büyük miktarda östrojen ve progesteron salgılar. Böylece korpus luteum geriler.^{5,15}

III. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi' inde (GÜDAM) sağlanan farklı 4 menstrüal evrede bulunan ve her evrede 4 Wistar albino cinsi 16 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların evreleri; proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus olarak belirlendi. Sıçanların menstrüal evreleri vajinal smear alınıp izlenerek Papanicolaou boyama yöntemiyle ayırt edildi.

Çalışma için seçilen dişi sıçanların, ortalama ağırlıkları 180- 250 gram' dı ve puberte gelişimlerini tamamlamışlardı. Sıçanların bulunduğu kafeslerde altlık materyali olarak ince talaş kullanıldı. Bakım odasında ısı 21-23°C ve ışık /zaman ayarı 14/10 saat olarak belirlendi. Sıçanlar intraperitoneal ketamin (44mg/kg) ve xylazine (5mg/kg) enjeksiyon ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası deneklerin karın bölgeleri açılarak uterusları çıkarıldı.

3.2. Yöntem

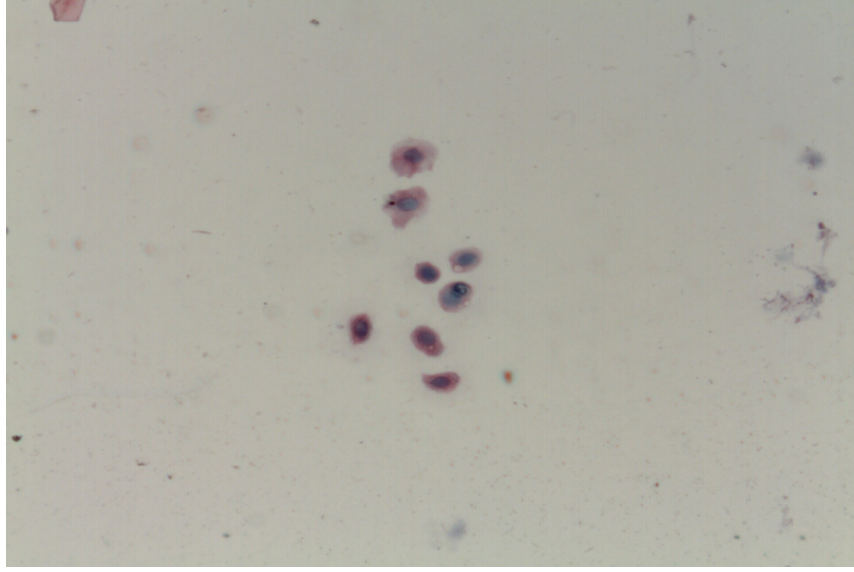
Dişi sıçanlar tek tek kafeslere konularak döngüsel izlemeye alındı. İzlenen sıçanlardan 6-12 saat aralıklarla vaginal smear alınıp, Papanicolaou boyama yöntemi kullanılarak sıçanın hangi menstrüal evrede olduğu saptandı.

Smear alınırken sıçan kuyruk ve kuyruk kökünden sabitlenip kaldırılarak kafası aşağıya gelecek şekilde tutuldu, vagina % 0,2' lik serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra cam bagetle smear alındı. Alınan smear örnekleri lam üzerine yayılarak, Papanicolaou boyama yöntemi için sıvı fizyasyona tabi tutulduktan sonra boyama yapıldı.

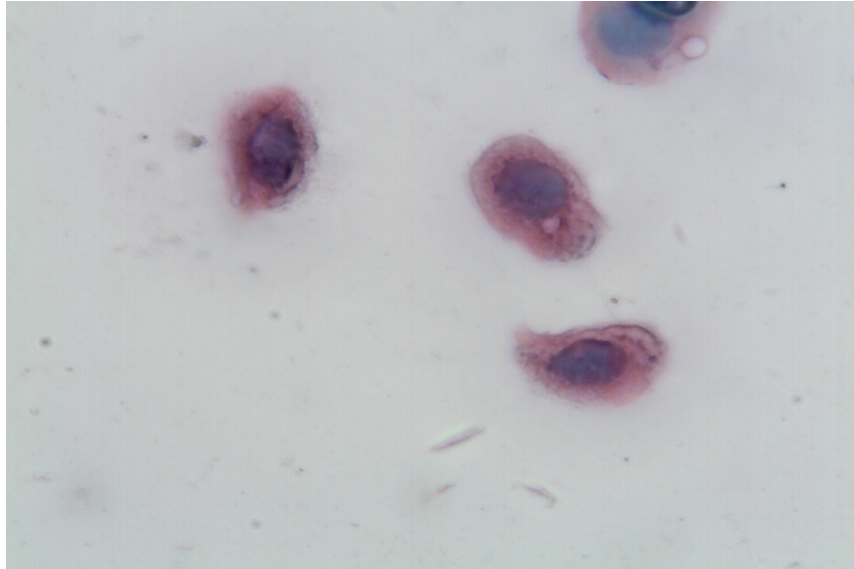
Papanicolaou Boyama Yöntemi

Hazırlanan preparat % 95 ethanol eter solüsyonu (1/1) içerisinde 20 dakika fiske edildi. Aynı preparat sırayla %80, %70, %50' lik ethanol içerisinde daldırıldı, ardından distile su ile yıkandı. Bu işlemten sonra Hemotoxylin boyama solüsyonunda 8 dakika bekletilip distile su dolu iki şaleden geçirildi. Preparat % 0,91' lik amonyak (3ml) ve %70' lik alkol (97ml) şeklinde hazırlanan karışım içinde 8 dakika bekletilip sırasıyla % 70, % 80, % 96' lık ethanol içerisinde daldırılıp yıkandı. Orange G ile 6 dakika boyandıktan sonra % 96' lık ethanol dolu iki ayrı şalede geçirilerek Polychrom solüsyonunda 6 dakika bekletildi ve % 86' lık ethanol dolu iki ayrı şaleden geçirildi. Absolu alkolde yıkandıktan sonra son olarak xylolde bekletildi. Daha sonra havada kurutulup lamelle incelendi.

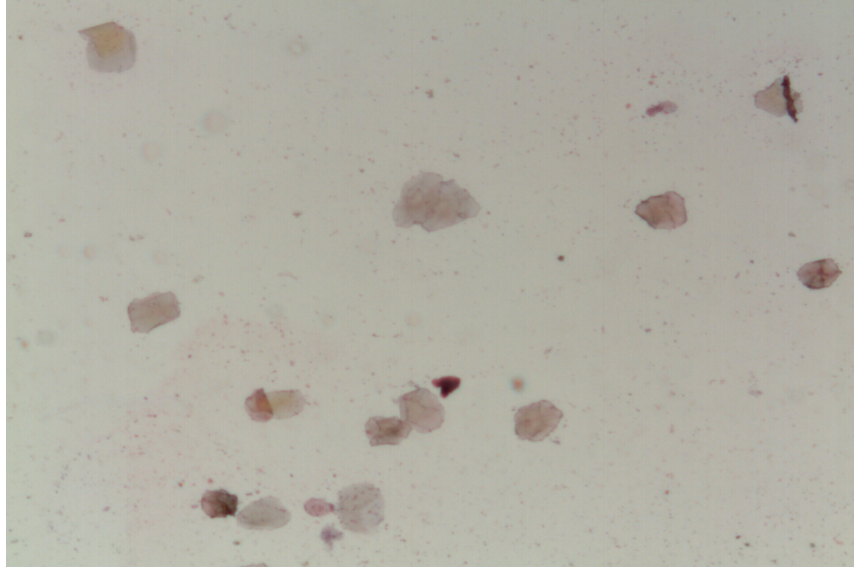
Vaginal sitolojik veriler Schaberg (1992)' nin döngüsel değişimlerine bağlı olarak elde ettiği bulgular doğrultusunda değerlendirildi.



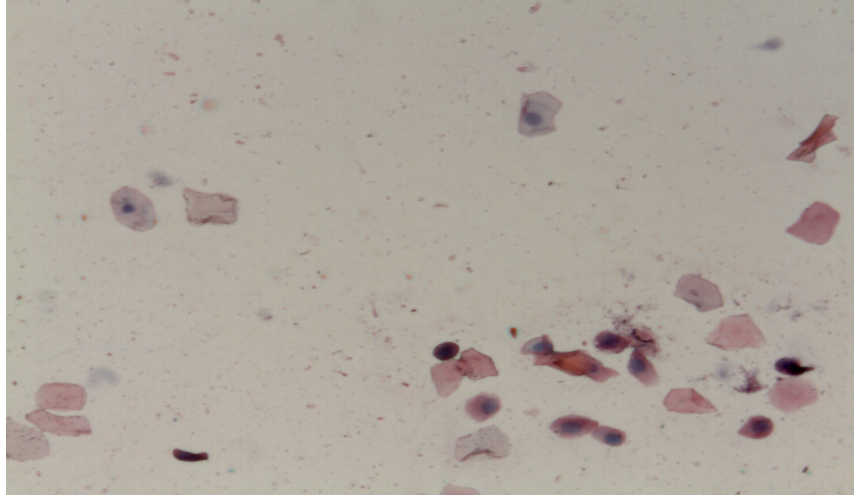
Şekil 3.1. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde proöstrus X10



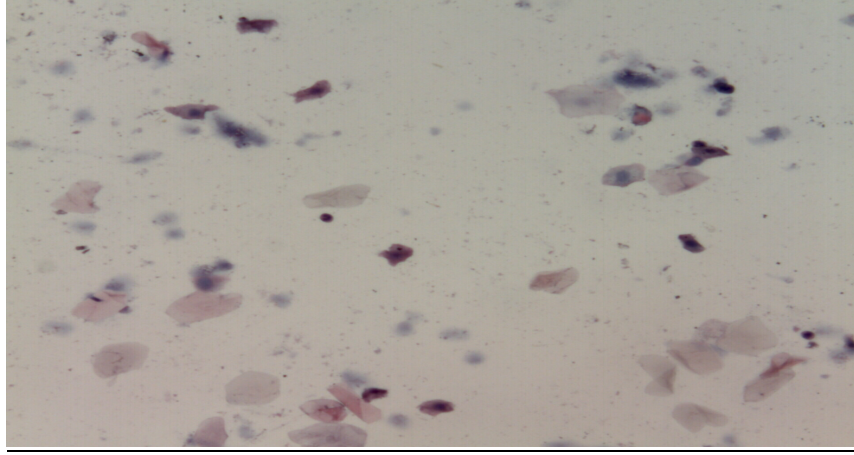
Şekil 3.2. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde proöstrus X40



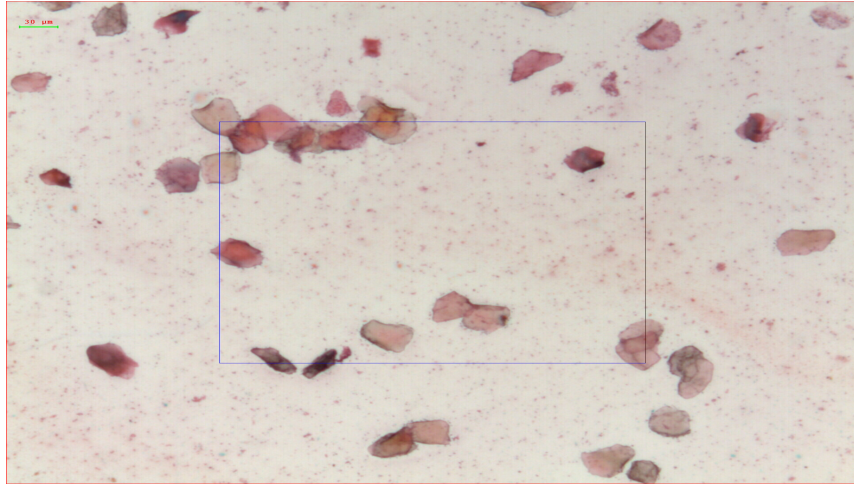
Şekil 3.3. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde östrus başı X10



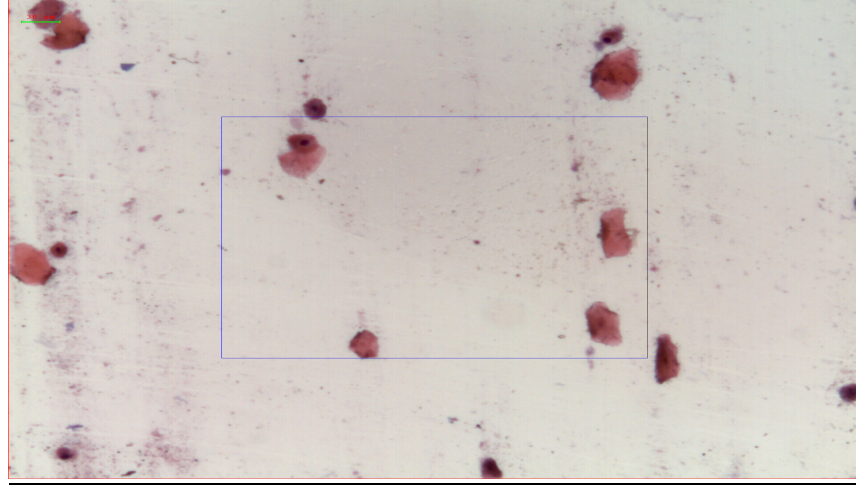
Şekil 3.4. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde östrus sonu X10



Şekil 3.5. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde metaöstrus başı X10



Şekil 3.6. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde metaöstrus sonu X10



Şekil 3.7. Papanicolaou boyama yöntemi ile boyanmış smearde diöstrus X10

Elektron Mikroskopik Yöntem

Sorenson'un Fosfat Tampon Solüsyonu :

Sol. A : Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4)0,908 g

Distile su 100 ml

Sol. B : Sodyum fosfat dibazik ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).....1,188 g

Distile su100 ml

18,2 ml Sol. A + 81,8 ml Sol. B = 100ml (pH : 7.4)

Gluteraldehit Tespiti :

9,2 cc Sorenson fosfat tamponu + 0,8 cc Gluteraldehit = 10 cc

Dokular bu solüsyonda 30 dakika etkin bırakılıp sertleşmeleri sağlandıktan sonra, çift bistiiri yardımıyla 1 mm³ 'lük parçalar halinde ayrıldılar. Bir saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilerek ilk tespitleri sağlandı. Daha sonra fosfat tamponunda 10 dakika yıkandılar.

Osmiyum Tetroksit Tespiti :

Osmiyum tetroksit (OsO_4)0,1 g

Distile su5 cc

1 kısım Sorenson fosfat tamponu + 1 kısım osmiyum tetroksit

Dokular bu şekilde hazırlanmış %1' lik osmiyum tetroksit solüsyonunda 1 saat etkin bırakıldılar. Böylece hem tespitleri hem de boyanmaları sağlanmış oldu.

Dehidratasyon ve Blok Oluşturulması :

Dokular osmiyumla ikinci kez tespit edildikten sonra, tekrar fosfat tamponunda yıkandılar ve doku içindeki fazla suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki alkol serilerinden geçirildiler.

%50' lik alkol10 dakika

%60' lık alkol10 dakika

%70' lik alkol10 dakika

Uranil asetat30 dakika *

*1 g uranil asetat + 50 ml %80' lik alkol karışımı hazırlandıktan sonra süzülerek 10 dakika bekletildi ve uygulandı.

%80' lik alkol2 kez yıkandı ve 10 dakika bekletildi.

%90' lık alkol10 dakika

%96' lık alkol10 dakika

%100' lük alkol15 dakika

Propilen oksit30 dakika

Propilen oksit + 1. gömme materyali30 dakika

1. Gömme materyali1 gece

1. Gömme materyali:

Araldit CY 21210 cc

DDSA10 cc

2.Gömme materyali2 saat oda ısısı

2.Gömme materyali2 saat 40°C etüvde bekletildiler.

2. Gömme materyali :

Araldit CY 21210 cc

DDSA10 cc

BDMA0,4 cc

Dibütil fitalat1 cc

Daha sonra dokular, içinde aynı gömme materyali bulunan 00 numara jelatin kapsülere gömüldüler. Blok içindeki havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen kapsüller, polimerizasyon için 24 saat 45°C' de, 48 saat 60°C' de etüvde bekletildi. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerinde soğutulmaya bırakıldı.

Hazırlanan bloklardan LKB Leica ultramikrotom ile 1 µ kalınlığında yarı ince kesitler alındı ve toluidin mavisi ile boyandı. Olympus BH₂ foto ışık mikroskobu ile incelenen kalın kesitlerin resimleri çekildi ve bu bölgeler işaretlenerek formvar kaplı bakır gridler üzerine 200 A° luk ince kesitleri alındı. Kontrast sağlamak için alınan kesitler, uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EM 900 elektron mikroskopta değerlendirilerek resimlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Işık mikroskobu yarı ince kesitlerinde uterus epitel hücrelerinin boyları ve miyometriyum kalınlıkları Qwin İmage Analyzer sistemi ile ölçülerek ve SPSS programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Elektron mikroskopik yarı ince kesitlerde uterus lümen epiteli tek sıralı prizmatikti. Çekirdekler genelde bazalde yerleşik ve oval şekildedeydi. Çekirdekler çoğunlukla ökromatikti, heterokromatinin çekirdek zarı altında ince bir şerit oluşturduğu ilgiyi çekiyordu. Çekirdekçikler belirgindi. Epitel çöküntülerinin lamina propria' ya doğru uzanarak yalancı bezleri oluşturduğu ve bu bezlerdeki epitel boyunun yüzey epiteline karşın daha alçak boylu olduğu dikkati çekiyordu. Epitel ve bez epitel hücrelerde apikal sitoplazma yerleşimli irili ufaklı vezikül ve vakuoller yaygındı. Lamina propria' da çeşitli bağ dokusu hücreleri ve kapillerler izleniyordu (Resim 1). Aynı grubun elektron mikroskop incelemelerinde uterus yüzey epitelinin prizmatikliği ve üst yüzlerinde sık, kısa mikrovillusların dağılımı belirgin olarak gözlemleniyordu. Çekirdekler genelde ökromatikti. Kromatin tek düze dağılım gösteriyordu. Çekirdekçikler belirgindi. Bazı hücrelerin sitoplazmalarının diğerlerine karşın oldukça yoğun olduğu görülüyordu. Böyle hücrelerde çekirdek de daha yoğun boyanmıştı. Hücre organel dağılımı genelde çekirdek üstü sitoplazmada belirgindi. Yer yer kristolizis gösteren iri mitokondriyonlar izleniyordu. Hücrelerde yan yüzün apikal bölgelerinde belirgin bağlantı birim bölgeleri ayırt ediliyordu. Bunlar sıkı ve ara bağlantı birimleri yapısındaydı. Hücre yan yüzeylerinin derin bölümlerinde ise belirgin interdigitasyonlar görülüyordu. Apikal sitoplazmada bağlantı birimlerine yönelmiş terminal ağlar ilgiyi çekiyordu (Resim 2). Daha büyük büyüttmeli elektron mikroskopik incelemelerde yüzey mikrovillusların kısa ve küt olduğu görülüyordu. Apikal sitoplazmada terminal ağ oldukça belirgindi. Sitoplazmada bazı mitokondriyonların irileştiği ve kristolizis gösterdiği ancak diğerlerinin normal yapıda olduğu görüldü. Apikal sitoplazmada granülsüz endoplazmik retikulum tubuluslarına ait enine kesitler yaygındı. Bazı tubulusların oldukça genişlediği ilgiyi çekiyordu. Golgi kompleksi gelişkindi. Granülsüz endoplazmik retikulum tubuluslarının yaygınlığına karşın GER tubulusları daha azdı. Yer yer primer lizozomlar görülüyordu. Hücre yan yüzlerinin bağlantı birimleri apikalden bazale doğru uzanıyordu (Resim 3). Epitel hücrelerin basal sitoplazmaları daha az GER tubulusları içeriyordu. Çekirdek üstü sitoplazmada bunlar yaygındı. Buna karşın serbest ribozomların çekirdek altı bölgede daha yoğun olduğu dikkati çekiyordu. Hücre yan

yüzlerinin bazele yakın bölgelerinde interdigitasyonlar belirgindi (Resim 4-5). Lamina propria'da çeşitli bağ dokusu hücreleri; özellikle fibroblast ve eozonofiller ayırt ediliyordu. Fibroblastlarda sitoplazma ve çekirdeğin oldukça yoğun boyandığı belirlendi. Sitoplazmada GER tubuluslarının genişlediği ve lümenlerinin az yoğun salgı içeriği ile dolduğu ilgiyi çekiyordu. Arada yaygın kollagen lifler görülüyordu. Düz kas hücrelerinin uzun iğ şeklinde olduğu, çekirdeklerinin de hücre şekliyle uyumlu olduğu görüldü. Organellerin çekirdek çevresinde yerleştiği, kenar sitoplazmanın miyofibrillerle dolu olduğu ilgiyi çekti (Resim 6). Proöstrus evresindeki yapısal değişimlerin proliferasyon evresinin başlangıç bölümüne uyum gösterdiği kanısına varıldı. Epitel boyunun büyümeye başlaması, lümenin az girintili çıkıntılı oluşu, yalancı bezlerin oluşmaya başlaması, lamina propria' da fibroblast benzeri stromal hücrelerin gelişkin yapı sergilemesi ve damarlarda ki dolgunluk proliferasyon evresindeki gelişim ile uyumlu bulunmuştur.

Östrus evresindeki uterus' a ait yarı ince kesitlerde yüzey epitelinin yüksek boylu prizmatik bir hal aldığı ayırt edildi. Epitelde bazı hücrelerin apoptozise gittiği görüldü. Lümeninde belirgin katlantılar oluşmuştu. Yalancı bezler ve uterus bezleri gelişkindi. Yalancı bezler ve uterus bez epitel hücrelerinde epitel boyu daha kısaydı. Tüm epitelde çekirdekler daha uzun oval şekilli ve hücre bazal sitoplazmalarında yerleşikti. Çekirdekler ökromatikti. Ancak çekirdek zarı çevresinde heterokromatinin biraz daha yoğun olduğu görülüyordu. Lamina propria' da bağ dokusu hücrelerinin proöstrus' a karşı daha gelişkin olduğu ilgiyi çekiyordu. Damarlar yaygındı (Resim 7 A-B). Aynı gruba ait elektron mikroskop incelemelerinde, apikal yüzeyde uzanan mikrovillusların proöstrus grubuna karşın daha az, ancak daha uzun oldukları ilgiyi çekiyordu. Apikale yakın hücre yan yüzlerinde sıkı bağlantı birimleri gelişkindi. Bunlar genelde nokta halinde izleniyordu. Sitoplazmada mitokondriyonlar proöstrus grubuna karşın daha yoğun matriksliydi. Çekirdekler ökromatikti. Hücre sitoplazmada serbest ribozomlar ve kısa GER tubulusları yaygındı (Resim 8- A-B). Bazı epitel hücre sitoplazmalarında iri apoptotik cisimcikler izleniyordu (Resim 9). Hücrelerin bazal sitoplazmalarının yan yüzlerinde interdigitasyonlar proöstrus grubuna göre daha gelişkindi ve yer yer hücreler arası aralığın açıldığı ilgiyi çekiyordu. Laminia propria' da yaygın kollagen lif demetleri belirgindi (Resim 10). Laminia propria' da gelişkin stromal hücreler ayırt ediliyordu (Resim 11). Düz kas hücrelerinin proöstrus' a karşın daha hipertrofik olduğu

belirgindi. Çekirdek çevresi sitoplazmada mitokondriyonlar irili ufaklıydı. Sarkolaemmanın hemen altında ise miyofibriller uzanıyordu (Resim 12). Östrus evresindeki bu yapısal değişimlerin folliküler evre (geç proliferasyon) gelişimiyle oldukça uyumlu olduğu ve proöstrus evresindeki değişimlerin artarak devam ettiği düşünüldü.

Metaöstrus evresindeki deneklerin uteruslarının yarı ince kesitlerinde epitel boylarının diğer iki gruba karşın daha kısaldığı ve yüksek boylu kübik görünümlü oldukları ilgiyi çekiyordu. Yalancı bezler ve uterus bezleri oldukça gelişkindi. Uterus bezlerinin lümenlerinin oldukça genişlemiş olduğu, içlerinde az yoğun salgı maddesi ile dolu olduğu dikkati çekiyordu. Lamina propria' da yaygın stromal hücre varlığı belirgindi (Resim 13). Epitel hücrelerinin elektron mikroskopik resimlerinde mikrovilluslarının boylarının oldukça kısa olduğu yer yer değişik şekilde genişlemeler gösterdikleri ayırt ediliyordu. Apikal sitoplazmada granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları yaygındı. Yer yer kısa GER tubulusları da izleniyordu. Mitokondriyonlardan bazılarında yine kristolizis belirgindi. Yer yer irili ufaklı yağ damlacıkları gözlemleniyordu. Serbest ribozomlar yaygındı. Tek tük primer lizozomlar izleniyordu. Apikal bölüme yakın yan hücre zarlarında bağlantı birimleri belirgindi (Resim 14). Uterus bez hücrelerinde apikal yüzde mikrovilluslar son derece kısa ve küttü. Hücreler açık ve koyu hücreler şeklindeydi. Sitoplazmada GER tubulusları yer yer genişlemiş, vakuoluslu yapıdaydı. Salgı granülleri iri ve oldukça yoğundu (Resim 15 B). Bazı bez hücrelerinde, yaygın apoptotik cisimciklerin varlığı dikkat çekiyordu (Resim 15 A). Yan yüzün bazale yakın bölgelerinde sitoplazmada iri lipid damlacıkları gözleniyordu (Resim 16). Aynı gruba ait lamina propria incelemelerinde aktif, gelişkin stromal hücreler izleniyordu. Bu hücrelerin bazılarında apoptotik cisimcikler ayırt ediliyordu. Arada yaygın eozinofiller ilgiyi çekiyordu (Resim 17 A). Kas hücreleri diğer gruplara karşın daha yoğun sitoplazmalı olarak ayırt ediliyordu. Hücre oylumları, östrus grubuna karşın daha dardı. Ancak bazı kas hücrelerinin oldukça aktif olduğu ilgiyi çekiyordu. GER tubuluslarının yer yer genişlediği ve içlerinin az yoğun bir madde ile dolu olduğu görülmüyordu. Miyofibrillerin yaygın olarak bulunduğu ve çekirdek çevresi sitoplazma dışında tüm sitoplazmaya dağıldıkları izleniyordu (Resim 17 B). Metaöstrus' daki tüm bu yapısal değişimlerin sekresyon evresi başlangıcıyla uyumlu olduğu belirlendi.

Diöstrus evresine ait uterus dokusunun yarı ince kesitlerinde mukoza katlantılarının hemen hemen hiç gözlenmediği, yer yer çok küçük katlantıların (Resim 18 B) olabildiği ayırt ediliyordu. Epitel, diğer tüm gruplara karşın son derece incelmışti. Yüksek boylu kübikten, alçak kübiğe değişkenlik gösteriyordu. Yalancı bezler oldukça az sayıda, buna karşın uterus bezleri belirgindi. Uterus bez lümeni oldukça girintili, çıkıntılı ve genişti. Hem uterus bezlerinin hem de yalancı bez epitel hücrelerinin boyları yüzey epiteline oranla daha yüksek boylu prizmatikti. Stromada iri stromal hücreler ayırt ediliyordu (Resim 18 A). Diöstrus evresine ait elektron mikroskobik resimlerde yüzey hücrelerinde apikal yüzde mikrovillusların son derece az olduğu ve bunların kısa ve küt çıkıntılar halinde olduğu izleniyordu. Apikal yüze yakın hücre yan yüzlerinde bağlantı birimlerinin belirginliği ayırt ediliyordu. Apikal sitoplazmada irili ufaklı vakuoller, yer yerde kristolizis gösteren genişlemiş mitokondriyonlar ilgiyi çekiyordu. Poliribozomlar yaygındı (Resim 19). Epitel hücrelerin bazal bölümlerinde kısa ve yer yer genişlemiş GER tubulusları, kristolizis gösteren mitokondriyonlar, yaygın serbest ribozomlar ilgiyi çekerken, oldukça iri vakuollerde ayırt ediliyordu (Resim 20). Uterus bez hücrelerinin oldukça aktif yapı sergilediği izleniyordu. Sitoplazmalarda genişlemiş GER tubulusları, apoptotik cisimcikler ve apoptotik hücreler ayırt ediliyordu. Hücre yan yüzlerinin yer yer genişlediği ilgiyi çekmekteydi (Resim 21). Bazı bez hücrelerinde koyu ve açık renk sitoplazma ayırımı olduğu dikkati çekti. Koyu renk hücrelerin apoptozise giden hücreler olabileceği düşünüldü. Bu hücrelerin sitoplazmalarında yaygın apoptotik cisimcikler ve vakuoller izleniyordu (Resim 22 A-B). Lamina propria' da iri gelişkin yapı sergileyen stromal hücreler arada yaygın kollagen lifler ve eozonofiller görülüyordu. Stromal hücrelerde GER tubuluslarının aşırı derecede genişlediği ve az yoğun bir maddeyle dolu olduğu dikkati çekti (Resim 23 A-B). Kas hücrelerinin metaöstrus grubuna karşın oylumca daha küçük ancak buna karşın daha kalın katman oluşturdıkları dikkati çekti (Resim 24). Sonuç olarak, bu grubun yarı ince ve ince kesitlerin gözlemlendiğimiz, gerek epitel hücreleri gerekse bez ve lamina propria'daki hücrelerin yapısal özellikleri sekresyon evresi ile uyumlu bulunmuştur.

İstatistiksel Bulgular:

Uterus epitel uzunlukları, dokuların kalın kesitlerinde incelenerek, Leica foto ışık mikroskopunda Qwin İmage Analyzer sistemi ile ölçüldü. Farklı menstrüal evrelerden alınan doku örneklerinde uterus tüm epitel uzunluğu x10' luk büyütmede ve miyometriyum uzunluğu x4' luk büyütmede ölçülerek değerlendirildi. Sonuçlar ise; SPSS programı kullanılarak istatistik analizler yapıldı. Uterus epitelinde bulunan uzunluk sonuçlarına ait veriler, ANOVA testi uygulanarak değerlendirildi. ANOVA testi uygulaması ile elde edilen sonuç; tüm epitel ve miyometriyum uzunlukları arasında fark olduğunu gösterdi. Evrelerin birbirleriyle farklılık oranları belirlendi. P değeri, $P<0,05$ anlam aralığında değerlendirildi ve anlamlı bulundu.

Betimsel İstatistikler

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma
x10	proöstrus	4	45,7560	2,22064
	östrus	4	100,2910	9,33841
	metaöstrus	4	94,2935	26,46703
	diöstrus	4	82,7880	11,35330
	Toplam	16	80,7821	25,74314
x4	proöstrus	4	104,5050	5,39056
	östrus	4	88,2365	15,98755
	metaöstrus	4	77,2835	10,31902
	diöstrus	4	84,7900	10,35083
	Toplam	16	88,7037	14,32339

Tablo 1

x10 büyütme ile epitel boyu ve x4 büyütme ile miyometriyum kalınlıkları, evrelere göre değerlendirilmiş ve anlamlı farklar olup olmadığı tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) ile incelenmiştir (Tablo 1).

ANOVA Tek Yönlü Varyans Analizi Tablosu

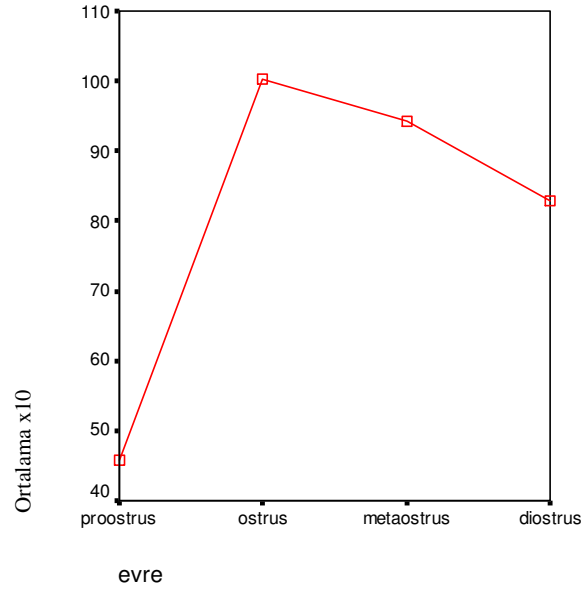
		Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi (sd)	Kareler Ortalaması	F	P
x10	Gruplar Arası	7176,026	3	2392,009	10,383	,001**
	Gruplar İçi	2764,615	12	230,385		
	Toplam	9940,641	15			
x4	Gruplar Arası	1582,549	3	527,516	4,235	,029**
	Gruplar İçi	1494,845	12	124,570		
	Toplam	3077,394	15			

Tablo 2

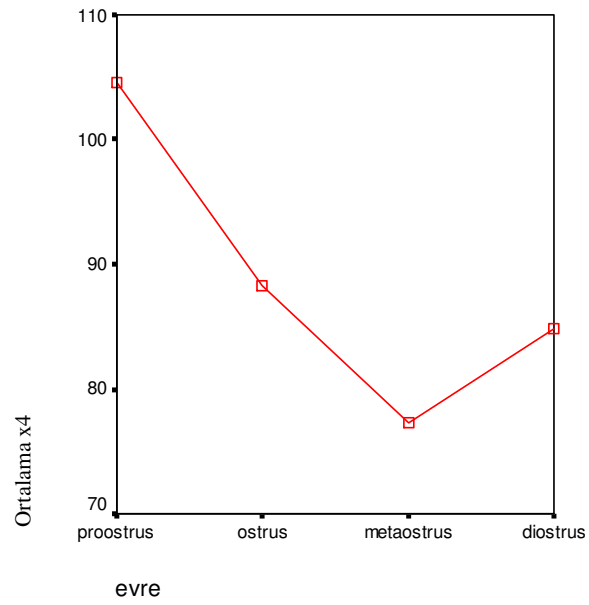
* * Her iki ANOVA sonucu da $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır.

Bulunan anlamlı ANOVA sonucunda hangi gruplar arasındaki farkların anlamlı farklara işaret ettiğini bulmak amacıyla, Tamhane ve Dunnet T3 testleri uygulanmıştır. İkili farklardan, x10 büyütme altında, proöstrus – östrus ve proöstrus – diöstrus evrelerine ait epitel uzunluk ortalamaları aralarındaki farklar anlamlı bulunmuştur.

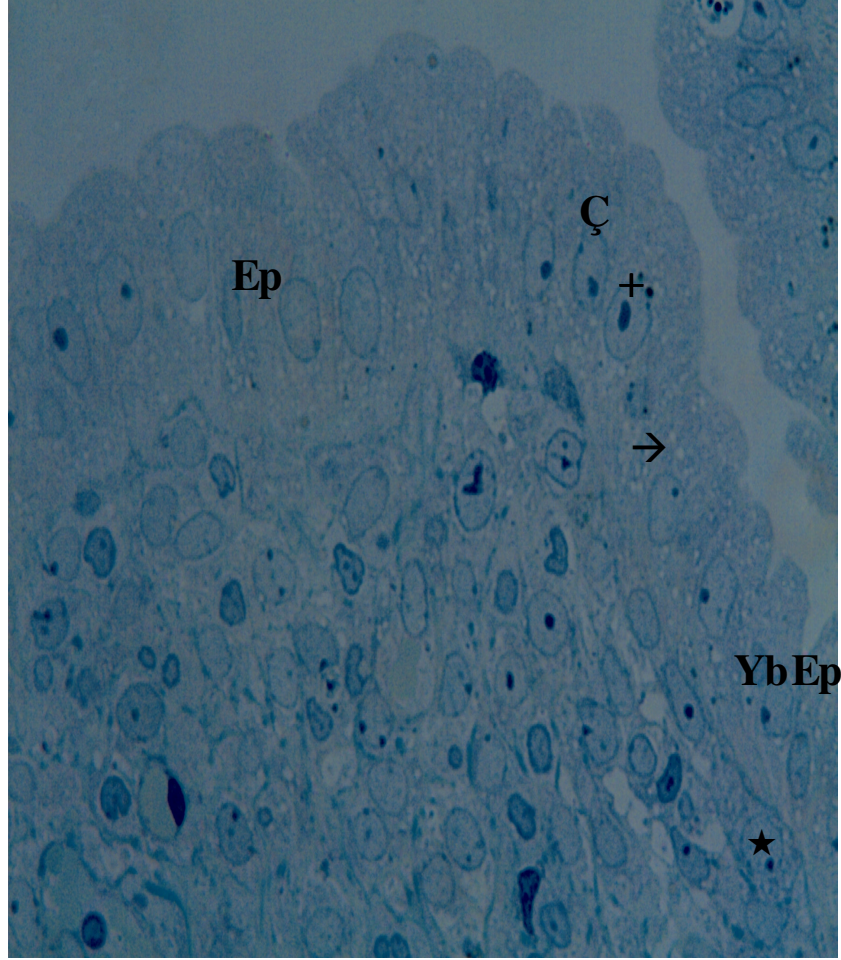
x4 büyütme altında, proöstrus – metaöstrus evreleri arasındaki miyometriyum kalınlık ortalamaları farkı anlamlı bulunmuştur (Tablo 2).



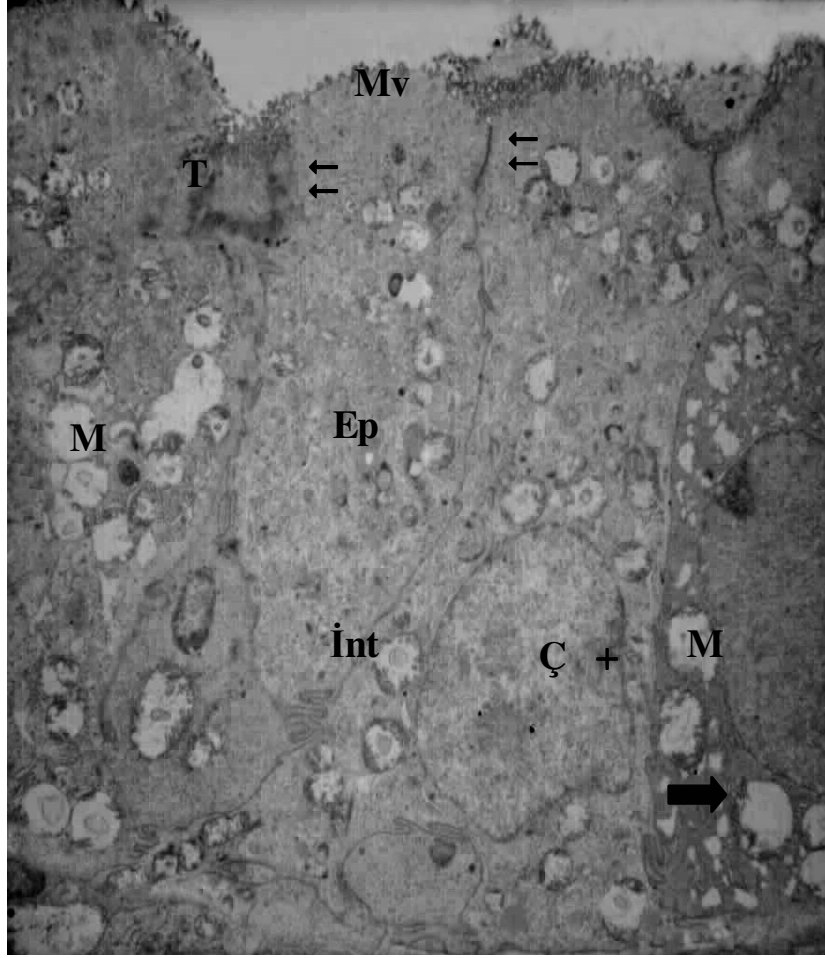
Grafik 1; evrelere göre epitel boyu ortalamaları



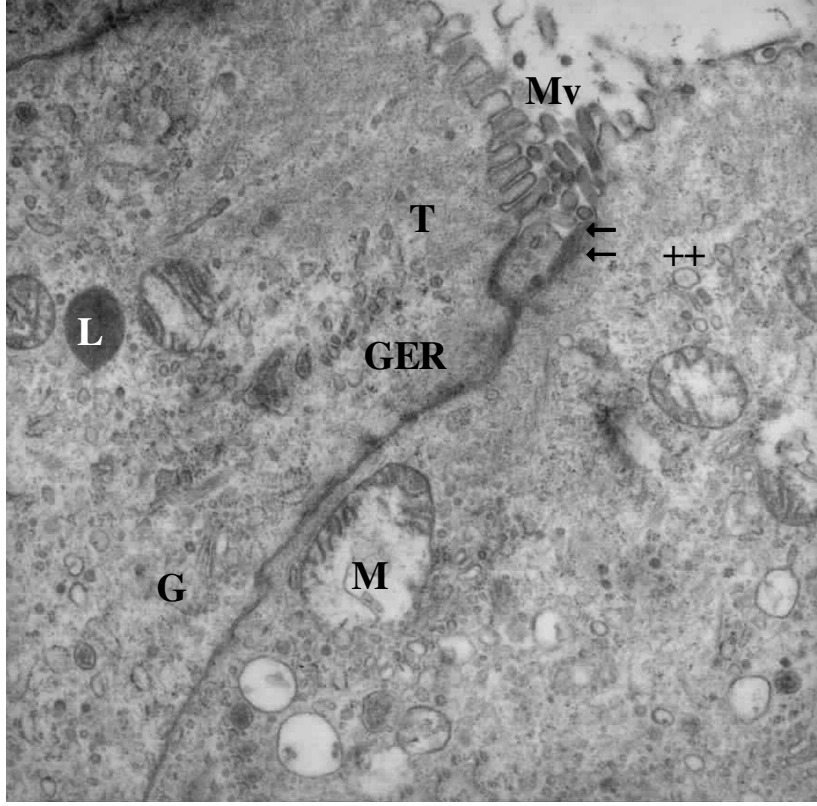
Grafik 2; evrelere göre miyometriyum kalınlık ortalamaları



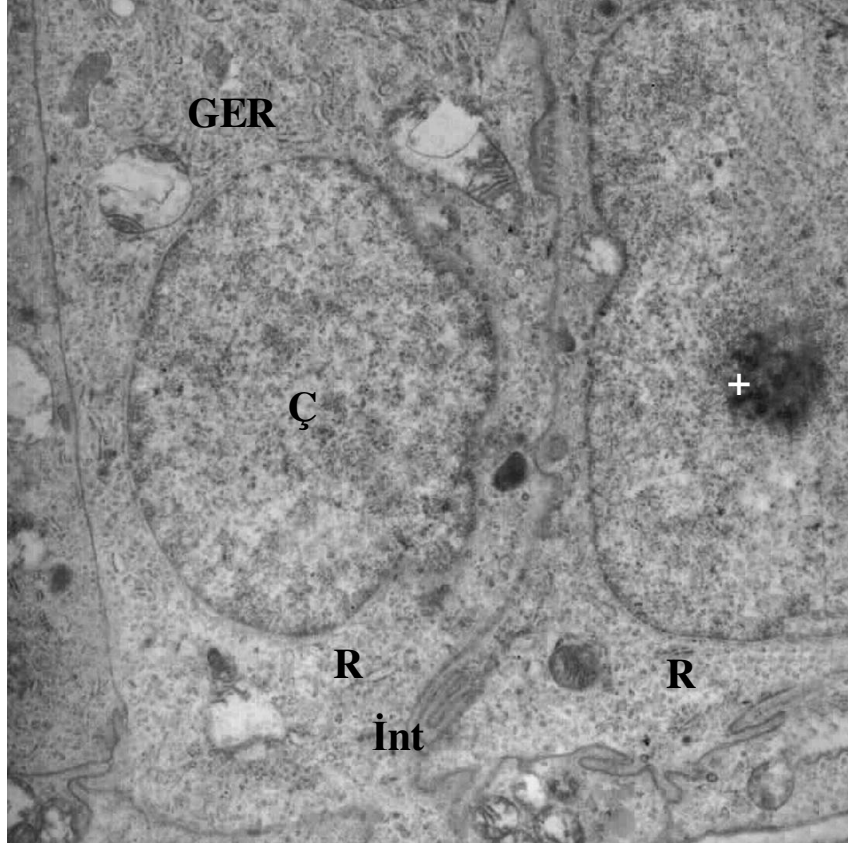
Resim 1. Proöstrus evresinde, epitel (Ep), çekirdek (Ç), yalancı bez epiteli (YbEp), yalancı bezler (★) ve veziküller (→) görülüyor. (Toluidin mavisi x400)



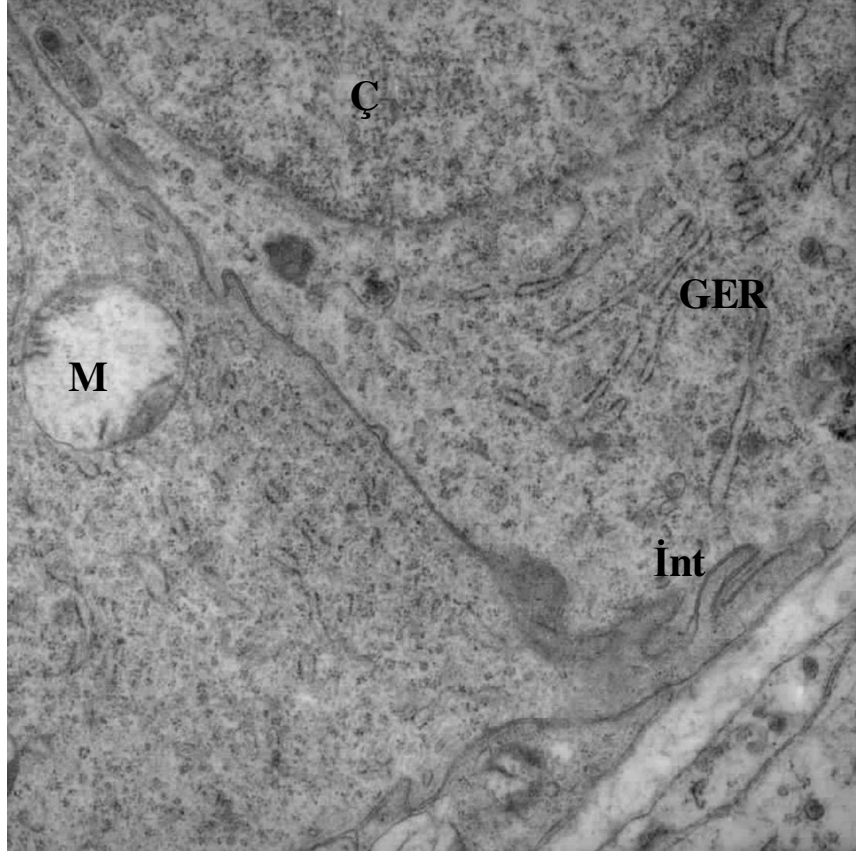
Resim 2. Proöstrus evresinde, epitel (Ep), çekirdek (Ç), çekirdekçik (+), mitokondriyonlar (M), bağlantı birimleri (⇔), interdigitasyon (İnt), yoğun sitoplazmalı hücre (➡), terminal ağ (T) ve mikrovilluslar (Mv) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x2000)



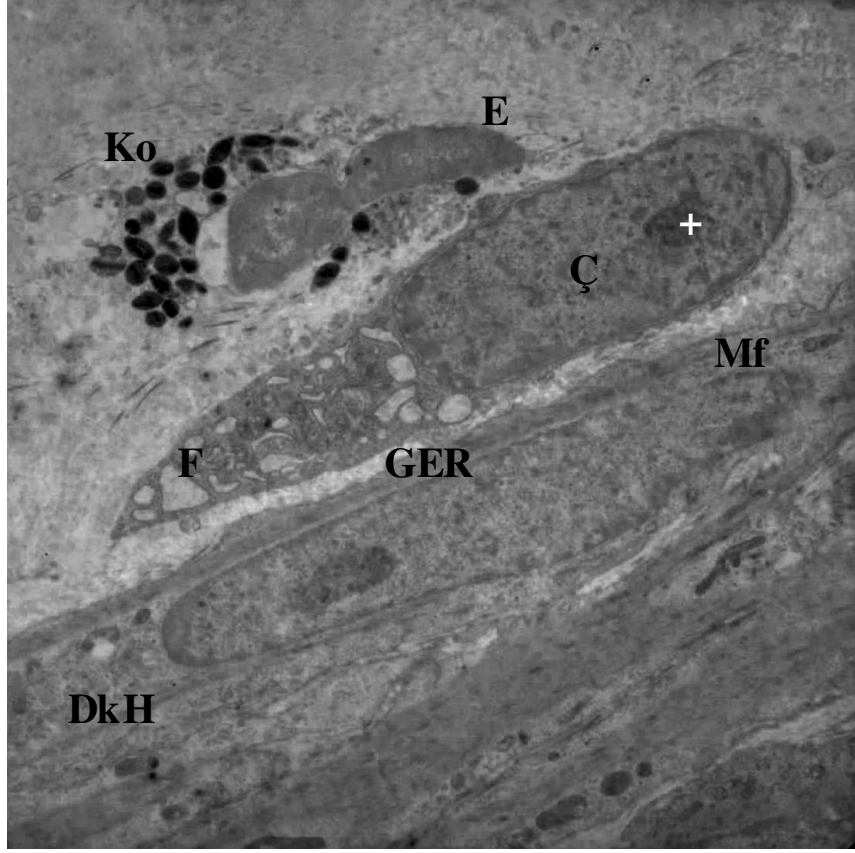
Resim 3. Proöstrus evresinde, mikrovilluslar (Mv), terminal ağ (T), lizozom (L), granüllü endoplazmik retikulum (GER), granülsüz endoplazmik retikulum (++), Golgi kompleksi (G) ve bağlantı birimleri ($\Rightarrow$) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x2000)



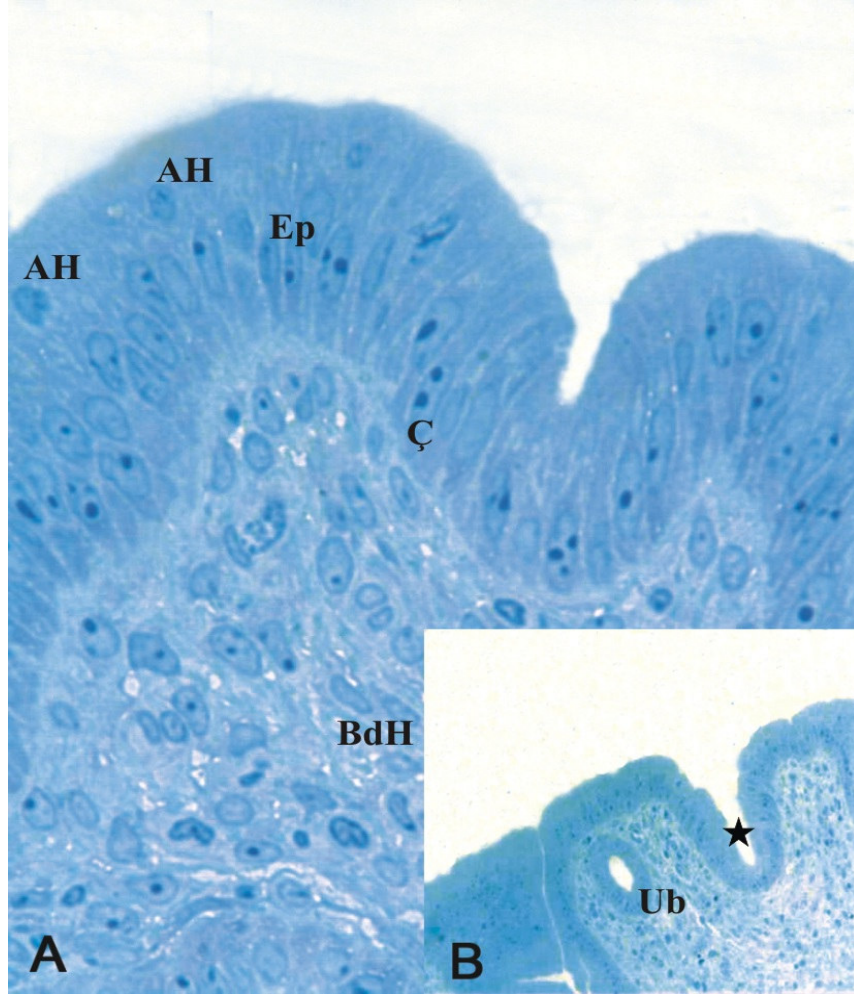
Resim 4. Proöstrus evresinde, çekirdek (Ç), granüllü endoplazmik retikulum (GER), çekirdekçik (+), interdigitasyon (İnt) ve ribozomlar (R) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x7000)



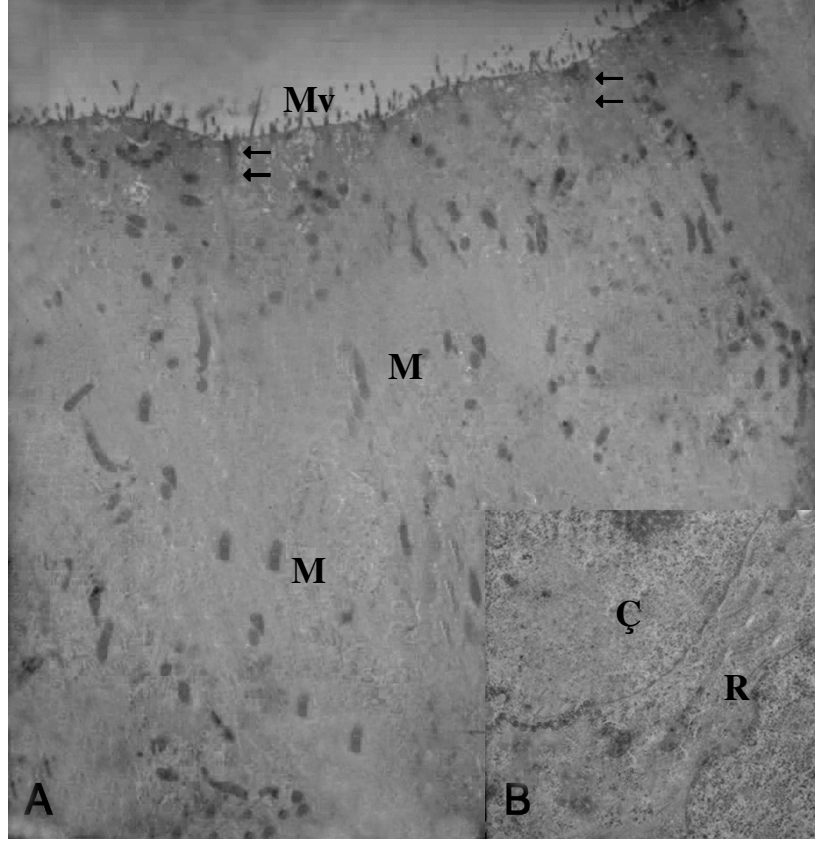
Resim 5. Proöstrus evresinde, mitokondriyonlar (M), çekirdek (Ç), granüllü endoplazmik retikulum (GER), interdigitasyon (İnt) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x1200)



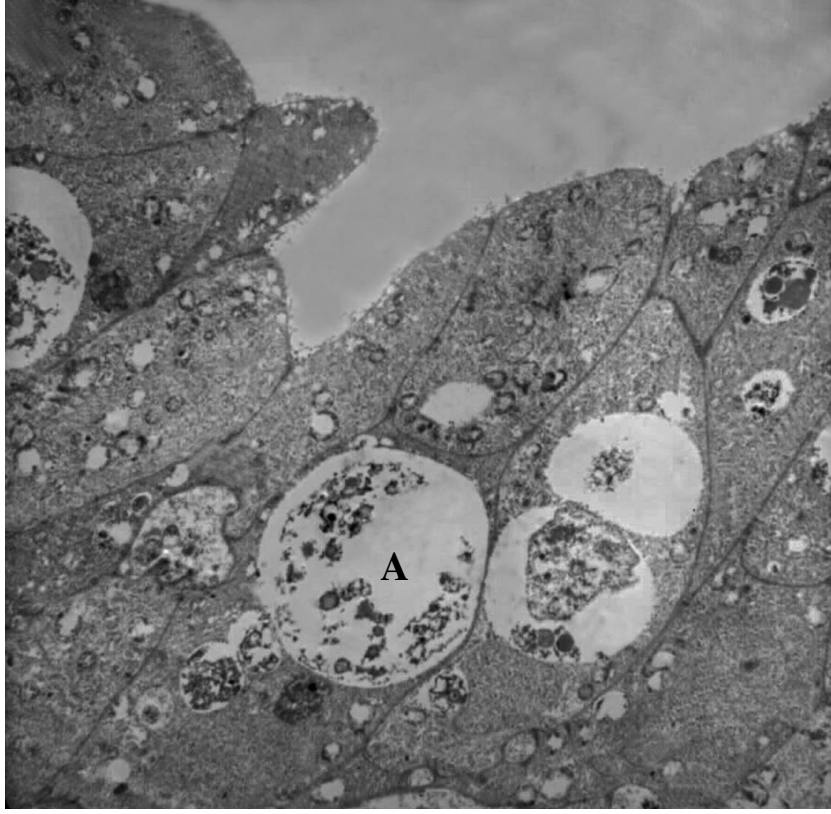
Resim 6. Proöstrus evresinde, çekirdek (Ç), çekirdekçik (+), granüllü endoplazmik retikulum (GER), eozonofil lokosit (E), düz kas hücresi (DkH), fibroblast (F), kollagen lifler (Ko) ve miyofibriller (Mf) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x4400)



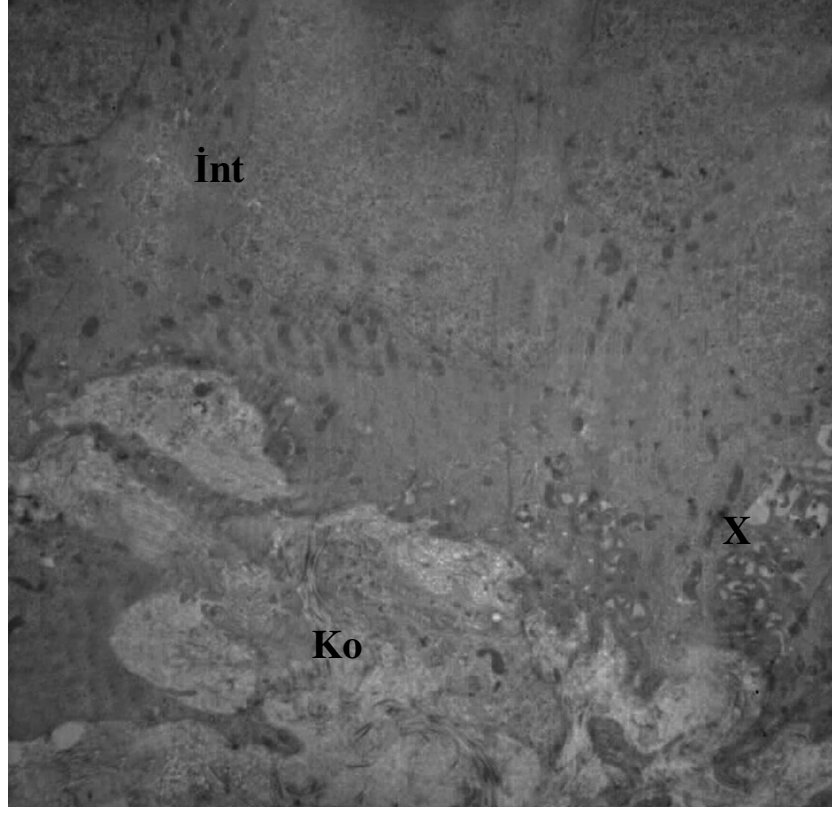
Resim 7 A. Östrus evresinde, epitel (Ep), çekirdek (Ç), apoptotik hücreler (AH) ve bağ dokusu hücreleri (BdH), **B.** Uterus bezleri (Ub) ve yalancı bezler (*) görülüyor. (Toluidin mavisi x400)



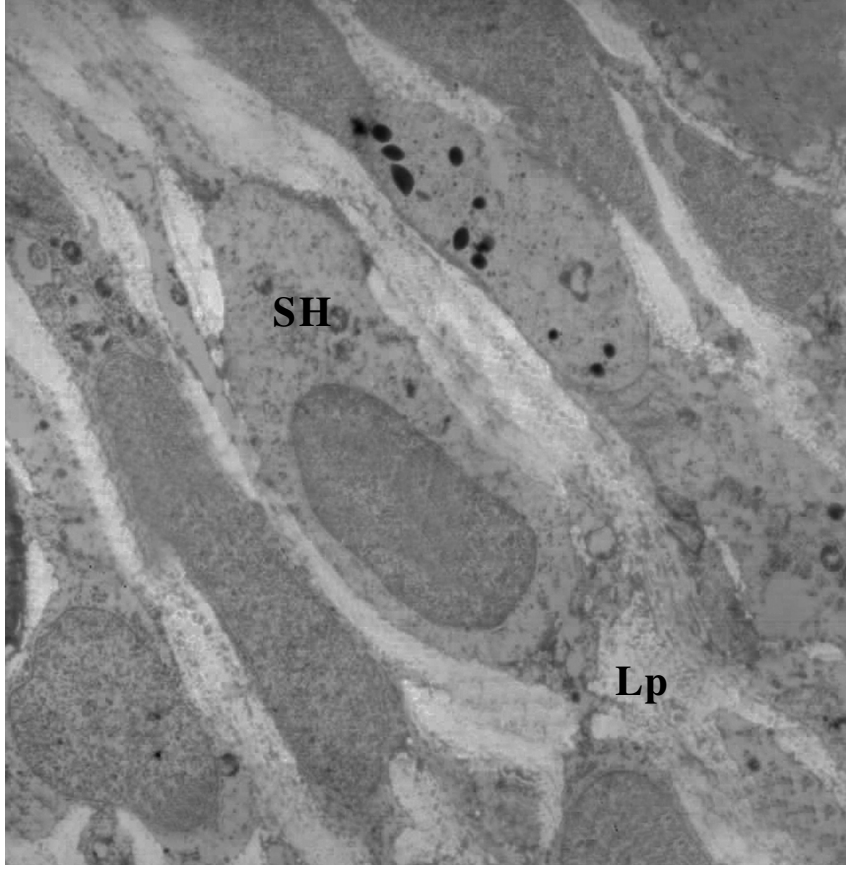
Resim 8 A. Östrus evresinde, mikrovilluslar (Mv), mitokondriyonlar (M), bağlantı birimleri ($\rightarrow$) ; **B.** Çekirdek (Ç) ve ribozom (R) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)



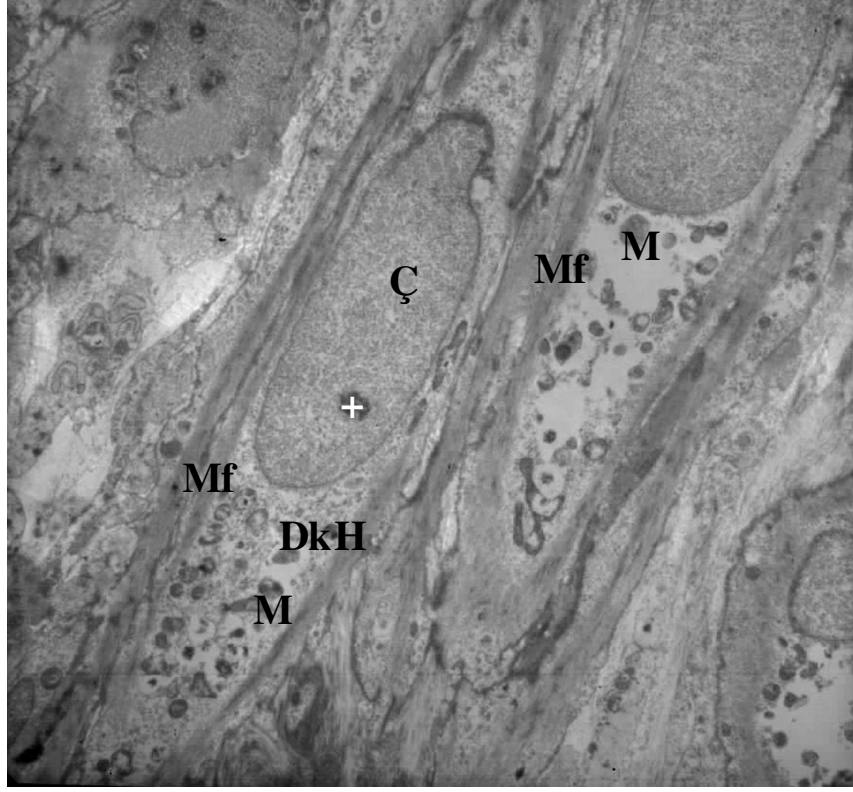
Resim 9 . Östrus evresinde, apoptotik hücre ve cisimler (A) görülüyor.
(Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)



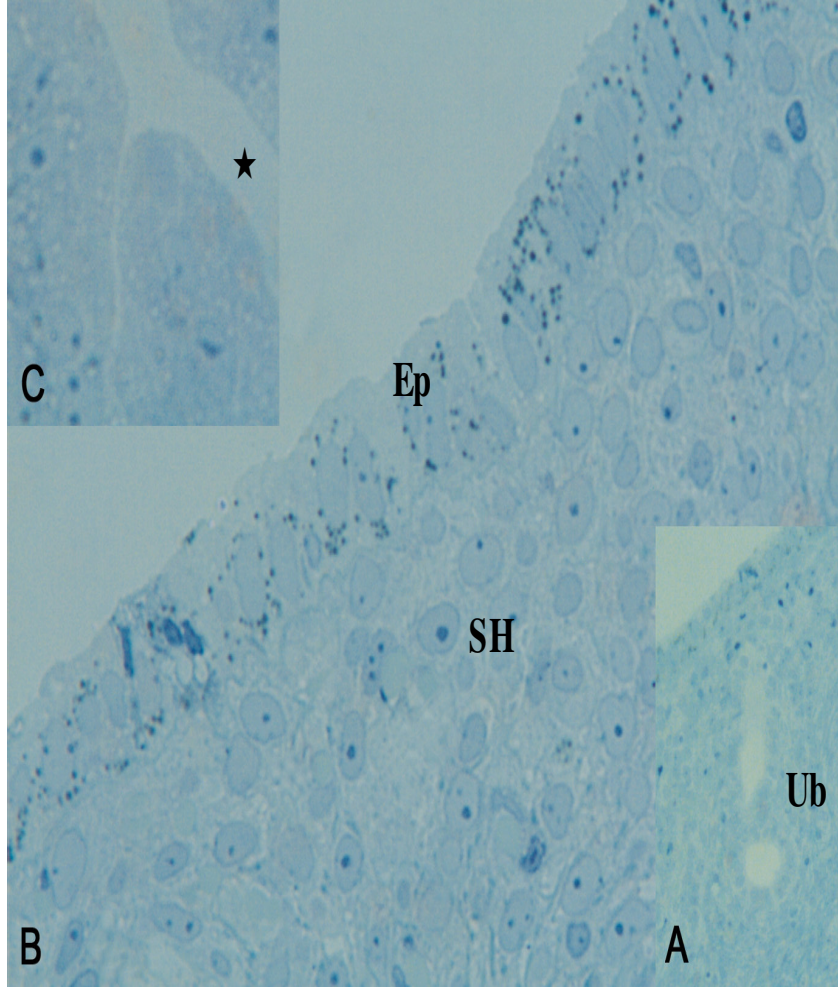
Resim 10. Östrus evresinde, interdigitasyon (İnt), kollagen lifler (Ko), hücreler arası aralıkda açılmalar (X) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)



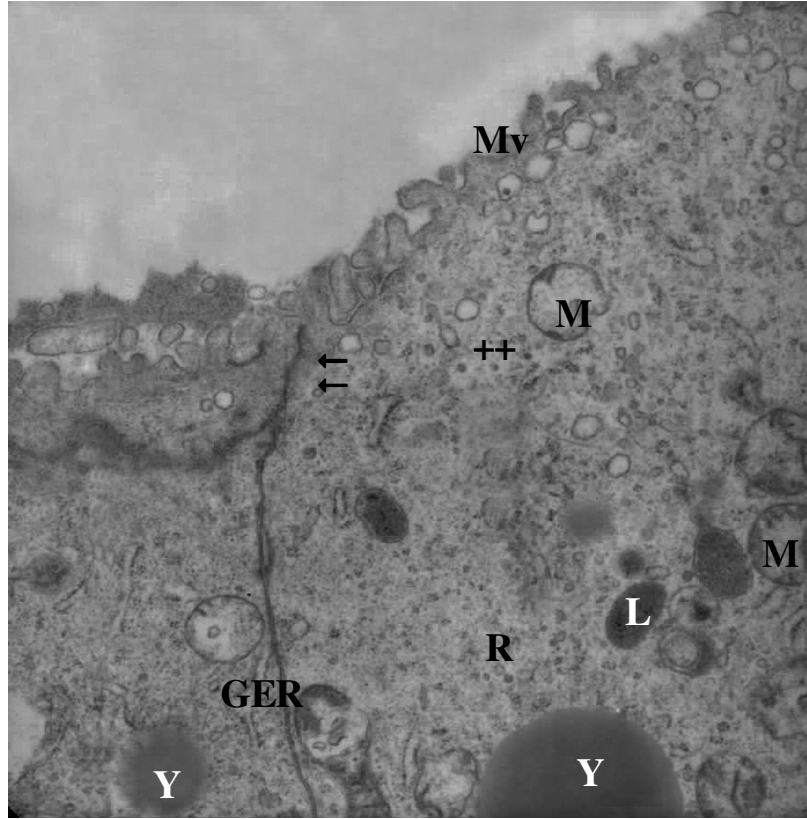
Resim 11. Östrus evresinde, stromal hücreler (SH) ve lamina propria (Lp) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x4400)



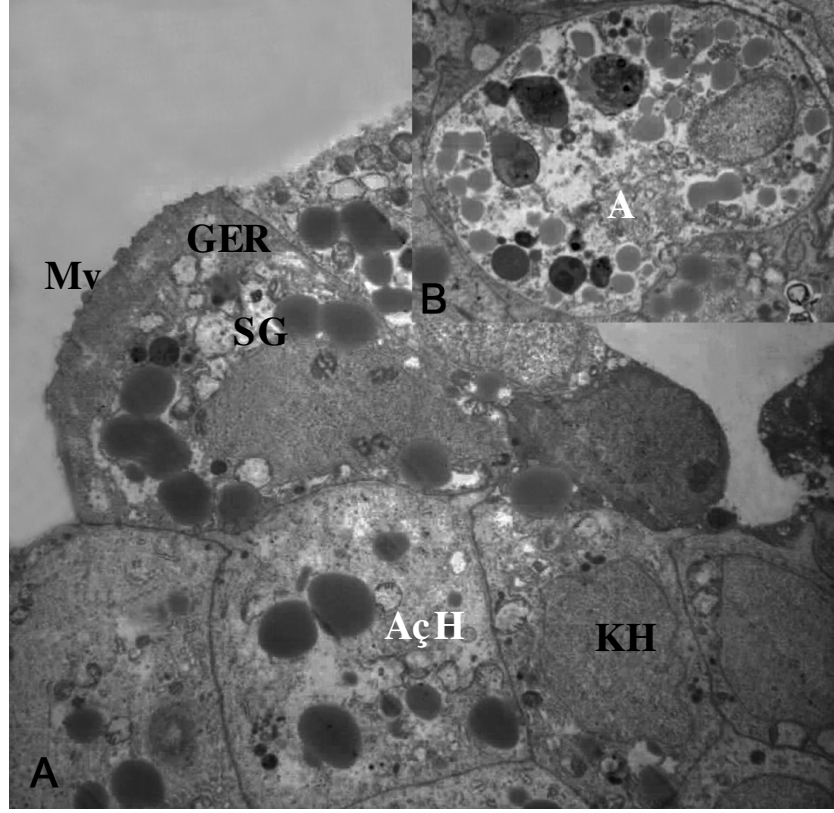
Resim 12. Östrus evresinde, çekirdek (Ç), çekirdekçik (+), mitokondriyonlar (M), miyofibriller (Mf), düz kas hücreleri (DkH) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)



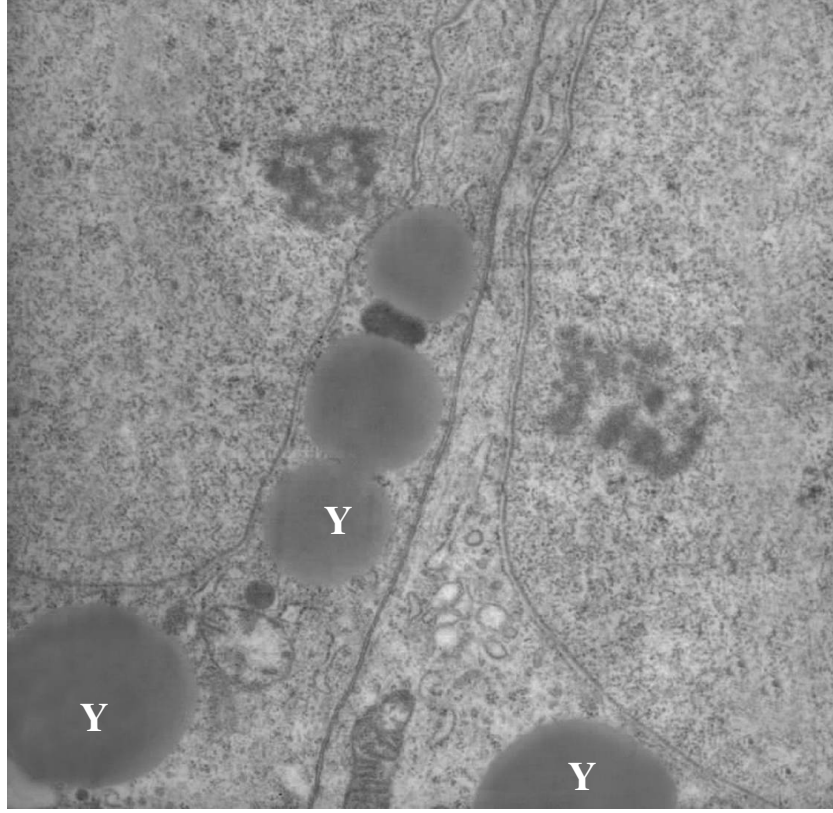
Resim 13 A . Metaöstrus evresinde, uterus bezleri (Ub); **B.** Epitel (Ep), stromal hücreler (SH); **C.** Yalancı bezler (★) görülüyor. (Toluidin mavisi A; x100, B; x400, C; x100).



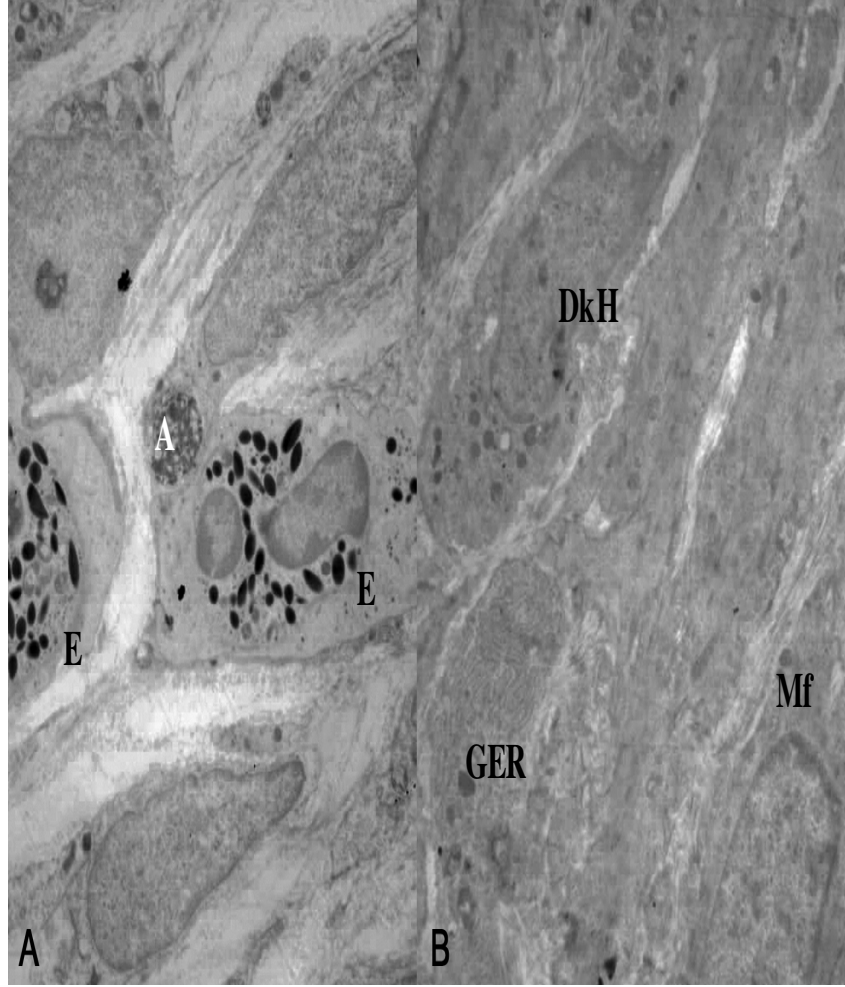
Resim 14. Metaöstrus evresinde, mitokondriyonlar (M), mikrovillusler (Mv), yağ damlacıkları (Y), lizozomlar (L), granüllü endoplazmik retikulum (GER), granülsüz endoplazmik retikulum (R) ve bağlantı birimleri (⇐⇒) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000).



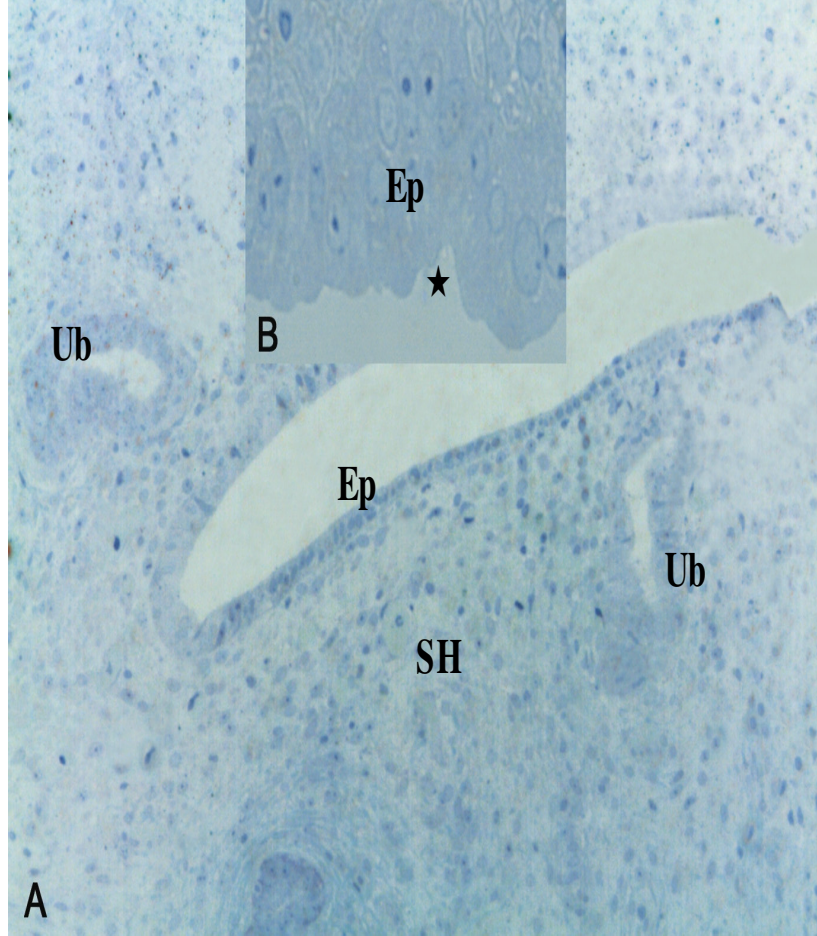
Resim 15 A. Metaöstrus evresinde, apoptotik cisimler (A); **B.** Mikrovilluslar (Mv), granüllü endoplazmik retikulum (GER), salgı granülleri (SG), açık (AçH) ve koyu hücreler (KH) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)



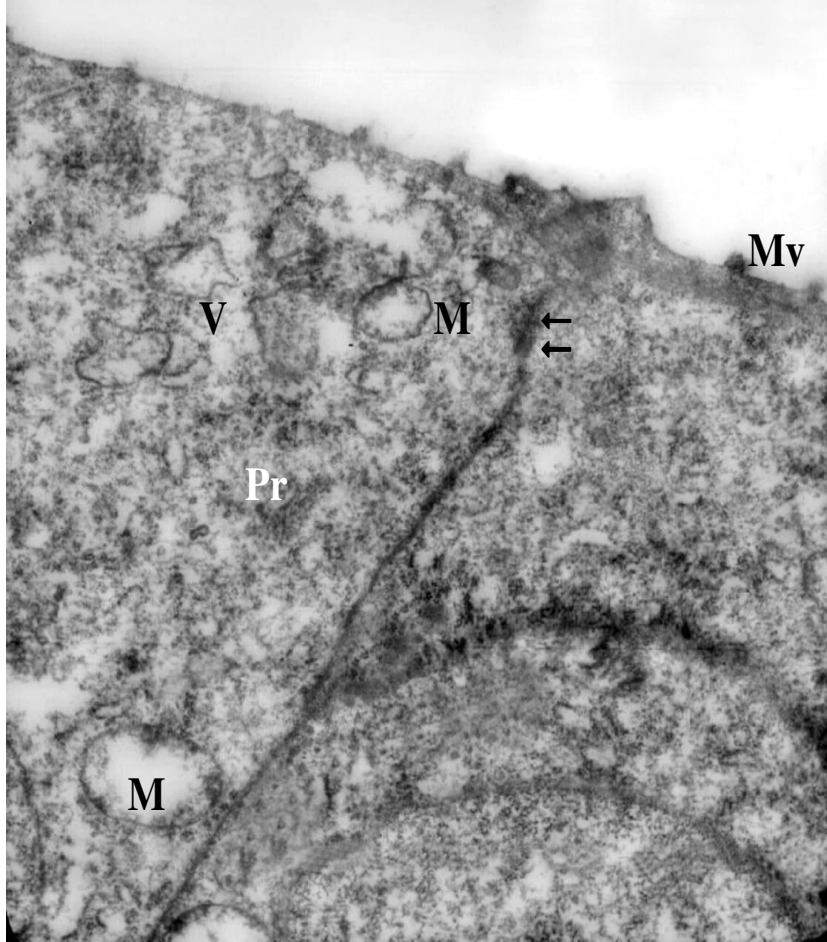
Resim 16. Metaöstrus evresinde, epitel hücrelerinde yağ damlacıkları (Y) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x2000)



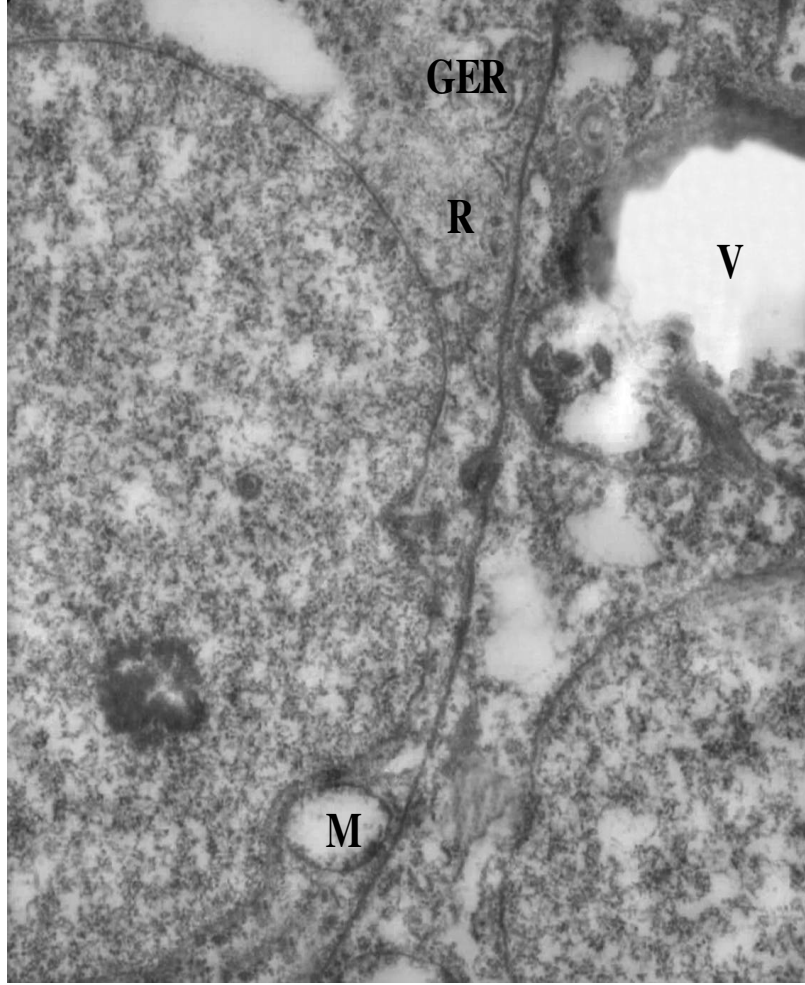
Resim 17 A. Metaöstrus evresinde, apoptotik cisimcik (A), eozonofil lökosit (E); **B.** Granüllü endoplazmik retikulum (GER), düz kas hücreleri (DkH) ve miyofibriller (Mf) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)



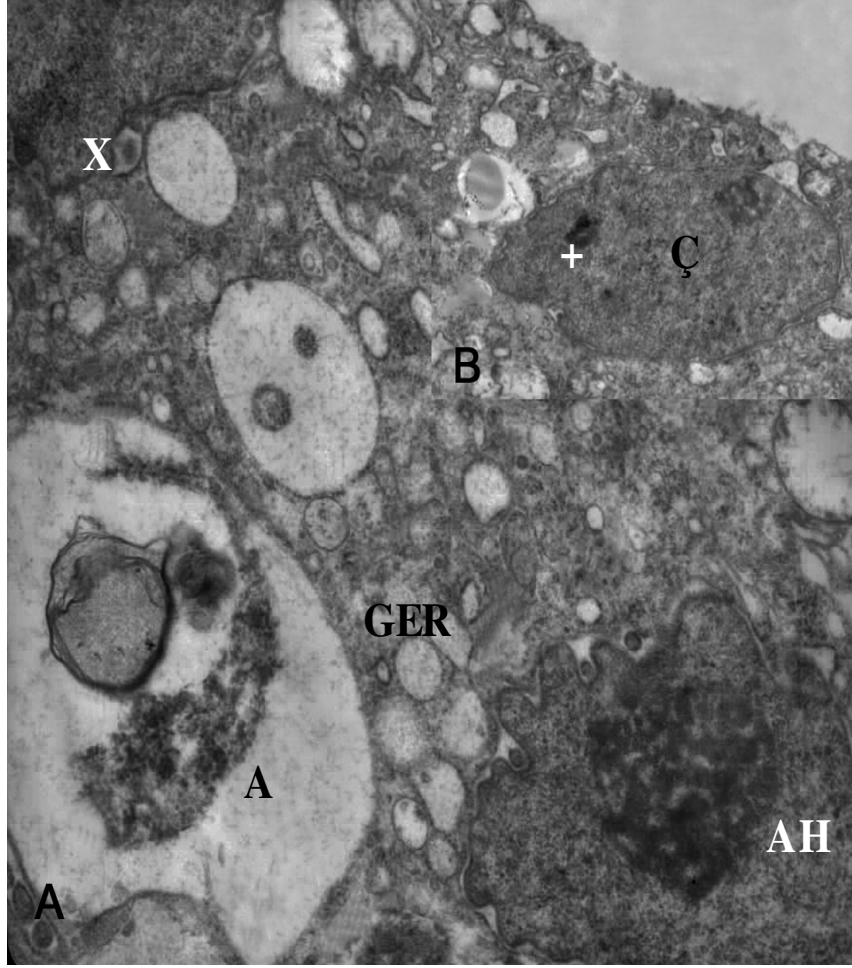
Resim 18 A. Diöstrus evresinde, epitel (Ep), uterus bezleri (Ub) ve stromal hücreler (SH); **B.** Epitel (E) ve yalancı bezler (★) izleniyor. (Toluidin mavisi x400)



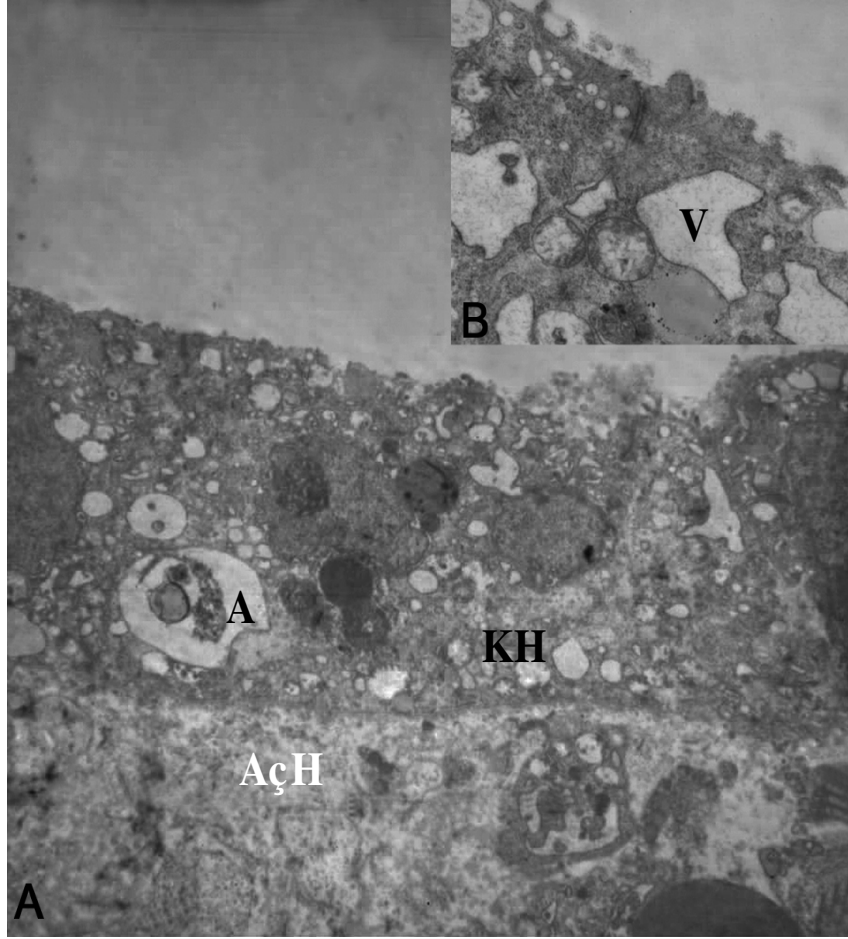
Resim 19. Diöstrus evresinde, mikrovilluslar (Mv), mitokondriyon lar(M), bağlantı birimleri ($\Rightarrow$), poliribozom (Pr), vakuoller (V) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x1200)



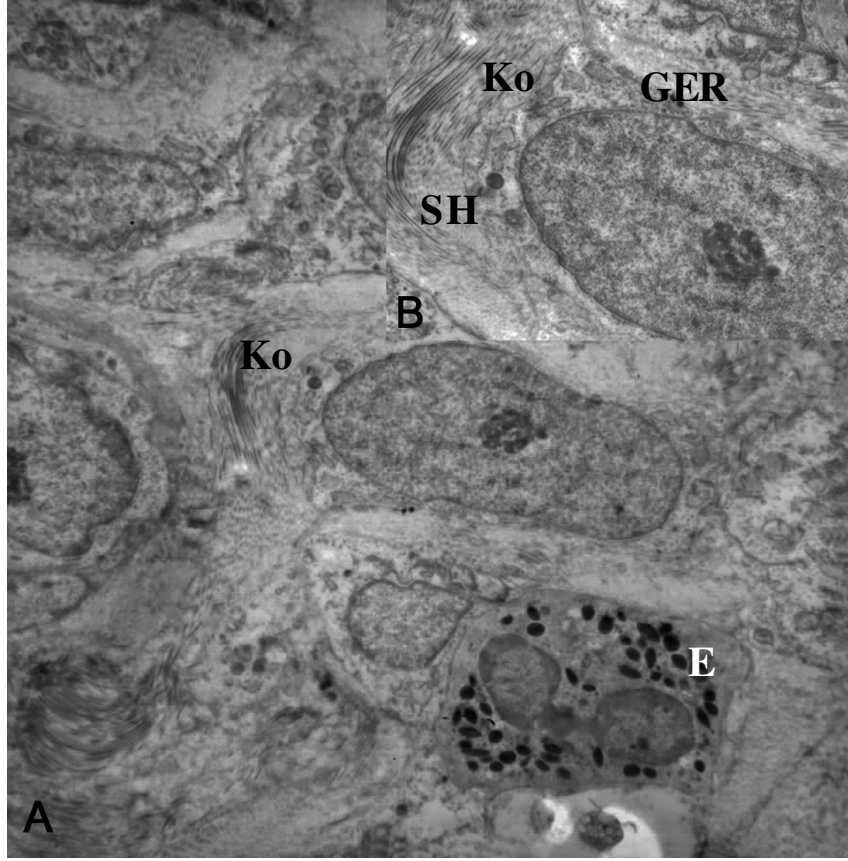
Resim 20. Diöstrus evresinde, mitokondriyon (M), ribozomlar (R), granüllü endoplazmik retikulum (GER) ve vakuol (V) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x1200)



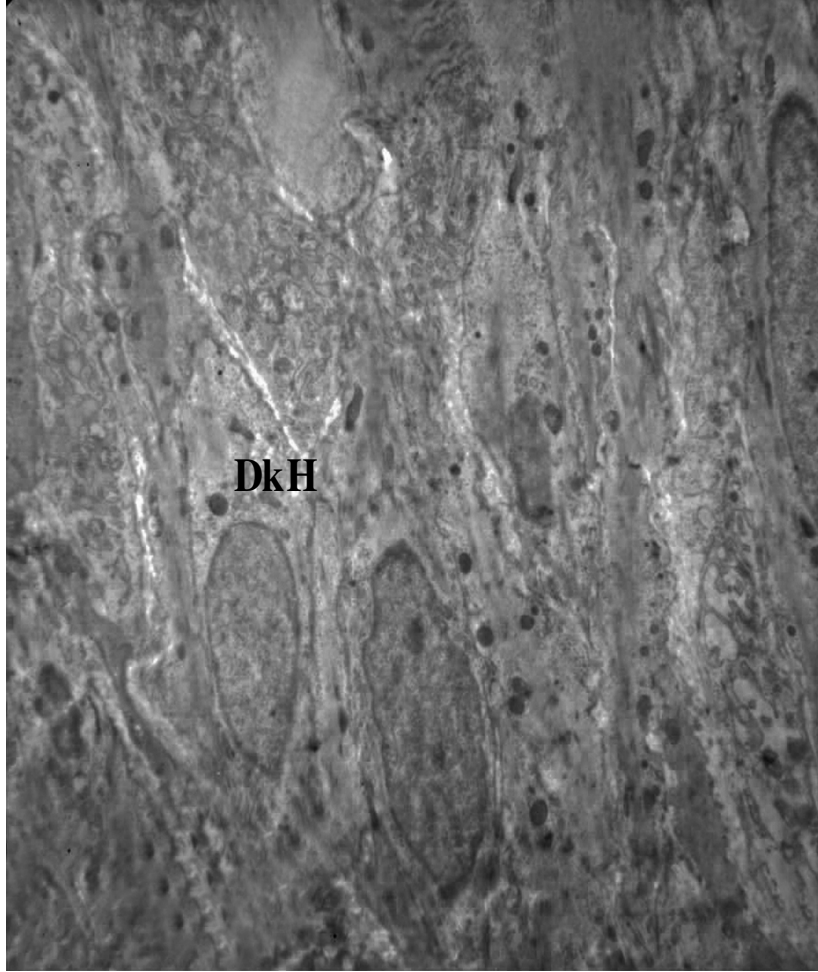
Resim 21. A. Diöstrus evresinde, granüllü endoplazmik retikulum (GER), apoptotik hücre (AH), sitoplazmada apoptotik cisimler (A) ve hücreler arası aralıkta açılmalar (X); **B.** Çekirdek (Ç), çekirdekçik (+) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x2000)



Resim 22. A. Diöstrus evresinde sitoplazmada apoptotik cisimler (A), koyu (KH) ve açık hücreler (AÇH), **B.** Vakuoller (V) izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x2000)



Resim 23 A. Diöstrus evresinde, kollagenler (Ko), eozonofil lökosit (E); **B.** Kollagen lifler (Ko), granüllü endoplazmik retikulum (GER), ve stromal hücre (SH) görülüyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat A; x7000, B; x3000)



Resim 24. Diöstrus evresinde, düz kas hücreleri izleniyor. (Uranil asetat, kurşun sitrat x3000)

V. TARTIŞMA

Menstrüel döngü sırasında, endometriyum' un fonksiyonel katmanını oluşturan yapıların ve hücrelerin çoğalması, farklanması ve ölümü ovaryumdan salgılanan hormonların denetimi altındadır. Sıçanlar üzerine yapılan çalışmalarda 4 gün süren proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evrelerinden oluşan östrus döngüsünde uterus' un çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere uğradığı saptanmış, uterus' un büyümesi ve gelişiminin cinsiyet hormonlarından östrojen ve progesteron' un denetiminde olduğu belirtilmiştir. Sıçan ve farelerde gebeliğin ilk günlerinde östrojen' in lümen ve bez hücrelerinin çoğalmasını düzenlediği saptanmıştır. Ayrıca menstrüel döngü hücrelerarası yan yüz bağlantı birimleri de etkilenmektedir.⁵

Bizde çalışmamızda, proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evrelerinde uterusda olaylanan yapısal değişiklikleri ışık ve elektron mikroskop düzeyde incelemeyi amaçladık. Bu erkle gruplara göre epitel ve miyometriyum kalınlıklarını da ölçerek istatistiksel olarak değişimleri değerlendirdik. Uterus epitel uzunlukları, dokuların kalın kesitlerinden, Leica foto ışık mikroskobunda Qwin İmage Analyzer sistemi ile ölçüldü. Farklı menstrüel evrelerdeki örneklerde uterus tüm epitel uzunluğu x10' luk büyültmede, miyometriyum uzunluğu x4' luk büyültmede ölçülerek değerlendirildi. Sonuçlar SPSS programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Veriler ANOVA testi uygulanarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar, tüm epitel ve miyometriyum uzunlukları arasında farklılık olduğunu gösterdi. Evrelerin birbirine farklılık oranları belirlendi. P değeri $p<0,05$ anlam aralığında değerlendirildi ve anlamlı bulundu.

Epitelde hücrelerarası bağlantı birimlerini oluşturan yapılar apikalden bazale doğru; sıkı bağlantı, ara bağlantı, desmozom, neksuz ve interdigitasyonlar olarak sıralanır. Sıkı bağlantı birimleri parasellüler yoldan iyonların, suyun ve moleküllerin geçişinde, ayrıca plazma membrandaki transmembran proteinlerinin ve lipidlerin apikalden bazolaterale doğru hareketini engelleyerek hücre dirliğini sağlamakta görevlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda epitel, endotel ve mezotel hücrelerinde sıkı bağlantı birimlerinin yaklaşık 40 değişik proteinden oluştuğu bildirilmiştir.⁶⁰

Uterus' unun da içinde olduğu epitel doku ile döşeli bir çok organda en yaygın çalışılan bağlantı birimleri sıkı bağlantıdır (tight junction, zonula occludens). Bu birimin yapısına katılan 40 proteinden en bilinenleri; integral sıkı bağlantı birimi proteini olan junctional adezyon molekülü (JAM), occludin ve claudindir. Bu moleküllerin iki hücre zarının arasında köprü görevi yaptığı saptanmıştır.⁶¹

Mendoza ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada menstrüal döngüde sıçan uterus epiteli sıkı bağlantı bölgelerindeki değişiklikler incelenmiştir. Bu çalışmaya göre; claudin sıkı bağlantı birimlerinin esas iskeletini oluşturmaktadır. JAM ise bağışıklık sisteminde, T lenfositlerin ve nötrofillerin lenf ve dolaşım sistemi aracılığıyla dokuya geçişinde işlev görmektedir. Araştırmacılar, sıkı bağlantı birimlerinin parasellüler yolda iyonların, suyun ve moleküllerin geçişinde görev aldığını belirtmişlerdir. Sıkı bağlantı birimleri kortikal ve transmembran proteinlerinden oluşmaktadır. Sıkı bağlantı birimleri dinamik bir yapı sergilerler; fiziksel ve patolojik olgularda sıkı bağlantı birimleri dışarıdan gelen uyarılara bağlı olarak geçirgenlik özelliklerinde değişiklik gösterir.^{31,32,33,34}

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sıkı bağlantı birimlerinin kortikal ve integral proteinleri araştırılmaktadır. Değişik 16 molekül araştırılmıştır. Yapı oluşumunda sıkı bağlantı birimleri integral proteinleri aracılığıyla aktin iskeletine bağlanırken diğerleri transmembran bağlantı proteinleri olarak görev yapar. Membran lipid içeriğinin değişimi, kalsiyum yoğunluğu ve sıcaklık, sıkı bağlantı birimlerinin oluşumunda ve bir araya gelişinde önemli rol oynar.^{35,36,37} Ayrıca büyüme faktörleri, kinazlar ve ikincil mesajcılar da sıkı bağlantı birimleri üzerinde etki göstermektedir.⁶²

Occludin sıkı bağlantı birimlerinin yapısına katılan bir proteindir. Bu molekülün, olgun sıkı bağlantılar olmadığında hücreden hücreye uzanarak sıkı bağlantı benzeri filamentler oluşturma özelliği vardır. Occludin, 4 transmembran alan, aynı büyüklükte 2 dış ilmik ve 3 sitoplazmik alandan oluşur. Bunlar; kısa hücre içi kısım, küçük amino terminal uç ve uzun karboksil amino uçtur. Tirozin kalıntıları hücre dışı ilmikler zenginleştirmektedir. Occludin sıkı bağlantı birimlerinde önemli bir rol oynar. Epitel hücrelerinde occludin' in yanlış ekspresyonu sonucu oluşan değişimler, sıkı bağlantı birimlerinde önemli değişikliklere yol açar.³⁸ Epitelyal hücre

dizilerinin sıkı bağlantı bölgelerinde yüksek derecede fosforile olmuş occludin molekülleri yoğun olarak bulunurken, sitoplazmada hiç fosforile olmamış ya da az miktarda fosforile olmuş occludin molekülleri izlenir.³⁹

Claudinler 20 değişik sıkı bağlantı protein ailesinden gelmektedir.⁴² Önceki yıllarda yapılan çalışmalar claudin' in parasellüler yolda iyon geçirgenliğini sağladığını göstermektedir.^{48,49} Değişik bölgelerde farklı claudinler görev yapmaktadır. Bir çalışmada gebeliğin erken dönemlerinde sıçan uterusunda claudin 1'in işlev yaptığı belirtilmiştir.⁵⁰

Sıkı bağlantı birimlerinden submembran proteini olan ZO-1, MAGUK protein ailesinden olup, protein-protein etkileşiminde görev yapar. Scaffold proteini olup, sıkı bağlantı birimlerine yakın bölgelerdeki proteinlerle ilişkilidir.⁵¹

Biz ise çalışmamızda bağlantı birimlerinin tiplerini, elektronmikroskopik olarak yerleşimlerini ve gruplara göre sergiledikleri ince yapı düzeyindeki değişimleri araştırdık. Bağlantı birimlerinin occludin ve claudinler gibi moleküler düzeydeki bileşimlerini değerlendirmedik. Proöstrus evresinde epitel hücreleri yan yüzlerinde sıkı ve ara bağlantı birimlerini ayrıca bazale doğru interdigitasyonları tespit ettik. Bu bağlantı birimleri, ince yapı düzeyinde normal görüntü sergiliyorlardı. Ayrıca terminal ağ bölgesi ve hücreler arası aralıklar da normal yapılarındaydı. Östrus evresinde apikale yakın hücre yan yüzlerinde de sıkı bağlantı birimlerini izledik. Bunlar genellikle bir nokta gibi küçük bağlantılar olarak izleniyorlardı. İnterdigitasyonlar ise proöstrus grubuna göre daha gelişkindi. Ancak bu evrede ve diöstrus evresinde hücreler arası aralıkta yer yer açılmalar saptadık. Metaöstrus ve proöstrus evrelerinin sıkı bağlantı birimlerinde ise yapısal olarak bir bozulma ya da diğer evrelere göre bir değişim belirlemedik.

Menstrüel döngü sürecinde ovaryum hormonlarının değişen düzeyleri başta uterus epitel hücreleri olmak üzere stroma yapısı ve miyometriyum düz kas hücrelerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda gruplara göre ovaryum hormonlarının ince yapı üzerinde etkileri değil, gruplar arası ince yapı özelliklerindeki değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Son yıllarda yayınlanan bir araştırmada ovaryum hormonlarının menstrüel döngü sürecinde sıkı bağlantı birimlerinin gerilmesinde etkili olduğu görülmüştür.⁵²

2005 yılında yapılan bir çalışma ile menstrüal döngü sırasında kortikal ve integral sıkı bağlantı birimleri proteinlerinin endometriyuma etkisi araştırılmıştır. Menstrüal döngünün çeşitli evrelerinde, parasellüler bariyer olarak etkili olan sıkı bağlantı birimlerinin kapasitesinin de değişiklikler gösterdiği belirlenmiştir.³¹ Çalışmada östrojen ve progesteronun arttığı proöstrus evresinde, uterus epitel hücrelerinde sıkı bağlantı proteinlerinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Hormonal değişimle birlikte lümen sıvı içeriğinin de bu evrede arttığı saptanmıştır. Lümen sıvısındaki artış ile uterus epitelinde sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonu en yüksek düzeyde bulunmuştur. ZO-1 uterus lümen sınırının üst bölümünün lateral membran kısmında görülmüşken, bir tek proöstrus evresinde, uterus epitel hücrelerinin lateral membranlarında belirlenmiştir. Claudin 1, proöstrusda hücre yan yüz zarlarının en üst bölümünde bulunurken, Claudin 2 ve 4 hiçbir evrede izlenmemiştir. Uterus epitel hücrelerinin sıkı bağlantı birimlerinde Claudin 3 ve 5 bazale yakın hücre yan yüzlerinde güçlü bir şekilde tanımlanmıştır. Claudin 7 ise en iyi yoğun olarak bazale yakın hücre yan yüzlerinde saptanmıştır. Bu evrede uterus lümeninde salgının artması nedeniyle; ZO-1, ve claudin tutulumu birbiriyle uyumlu bulunmuştur.^{23,31}

Elektron mikroskopik bir çalışmada Wistar cinsi sıçanda endometriyum' un silli fibroblastları ve miyometriyum kas hücreleri incelenmiştir. Proöstrus evresinde endometriyum' un silli fibroblast hücreleri az miktarda bulunurken, düz kas hücrelerinin ise proöstrusda daha fazla bulunduğu görülmüştür. 1989 yılında Goranova ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, hücrelerin tek silyaya sahip oldukları ve silyaların Golgi kompleksine yakın yerleşimli bazal cisimcikten çıktıkları bildirilmiştir. Ancak silya-Golgi kompleksi ilişkisi açıklanamamıştır. Araştırmacılar silyalı fibroblast ve düz kas hücrelerinin doğumdan erişkin döneme değin sayısal olarak değişime uğradıklarını izlemişlerdir.²⁶

Bizim çalışmamızda ise uterus endometriyumunda, özellikle düz kas hücreleri, fibroblastlar, ve eozinofil lokositler ayırd edilmiştir. Fibroblastlar sitoplazma ve çekirdeklerinin oldukça yoğun boyandığı, GER tubuluslarının salgı içeriği ile dolu, aktif hücreler olarak tespit edilmiştir. Düz kas hücreleri ise uzun iğ şekilli, çekirdekleri hücre şekli ile uyumlu hücreler olarak izlenmiştir. Bu hücrelerin çalışmamızdaki gruplar arasında belirgin bir ince yapı değişimi sergilemedikleri saptanmıştır.

Spornitz ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları bir elektron mikroskopik çalışmada; menstrüal evrede sıçan uterus yüzey epitelindeki değişiklikleri inceleyerek, tarayıcı elektron mikroskop ile görüntülemişlerdir. Menstrüal dönemlerini vajinal smear alarak ve eş zamanlı olarak da kandaki östrodiol-17- beta (E2), progesteron (P), lüteinize edici hormon (LH) ve follikül düzenleyici hormon düzeylerini ölçerek saptamışlardır. Proöstrus evresinde, hormon düzeylerine bakıldığında; E2 düzeyi yükselmeden LH seviyesinin en yüksek değere ulaştığı, E2' nin orta düzeyden ani bir yükselme yaptığı, FSH' ın ise yavaş bir artış ile orta düzeye kadar yükseldiği, progesteron düzeyinin başlangıçtaki düşük düzeyden E2'nin ani yükselmesiyle birlikte döngünün en düşük düzeyine, daha sonra döngünün en yüksek düzeyine ulaştığı ölçülmüştür. Proöstrus evresinde; kesitlerin çoğunluğunda epitelin katlanma göstermediği, buna karşın uzunlamasına ve enine kesitlerde az miktarda katlanma olduğu bildirilmiştir.⁶³ Hücrelerin tümünün poligonol şekilli olduğu ve apikal yüzeylerinin mikrovillus ile kaplı olduğu gösterilmiştir. Mikrovillusların uzunluklarının hücreden hücreye değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Uterusta yüzey epitelinin stroma içerisine yaptığı çöküntüler yalancı bezler olarak isimlendirilmiştir.⁶⁴ Gerçek uterus bezleri lümen çevresinde halkasal olarak yerleşirken, yalancı bezler ışınsal yerleşimlidir ve stromadaki bezlerin kanallarıyla ilişkileri yoktur. İki bez arasındaki bir diğer ayrıcalık ise gerçek bezleri oluşturan hücrelerin ve bezlerin boyutları daha farklıdır. Bez hücreleri genellikle çevrelerindeki epitel hücrelerinden daha küçüktür ve daha kısa mikrovilluslar içerirler. Menstrüal döngüde iyi görülebilen yapılar olan yalancı bezler uterus boşluğunda herhangi bir şişkinlik yapmazlar. Uzun mikrovilluslu hücreler içerirler. Proöstrus evresinde uterus bezleri oldukça belirgindir. Hücreler; yoğun ve kısa mikrovilluslara sahiptirler. Proöstrusta yalancı bezler ve uterus bezlerinde salgı ürünleri azdır.²²

Bizim çalışmamızda da menstrüal dönem, vajinal smear (PAP) yöntemi ile tespit edilmiştir. Menstrüal döngü evrelerinde uterus ve bezlerinin epiteli tarayıcı elektron mikroskopta ve kalın kesitlerde ise ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Uterus ve bez epitel hücrelerinin kübik yada prizmatik şekilli mikrovilluslu hücreler oldukları saptanmıştır. Mikrovillusların boylarında ve sayılarında gruplar arasında önemli farklılıklar görülmüştür. Proöstrus evresinde yüzey epitel hücrelerinde sık ve kısa mikrovilluslu hücreler izlenirken östrus evresindeki

mikrovillusların daha az ancak daha uzun oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte metaöstrus ve diöstrus evrelerinde uterus epitel hücrelerinin mikrovilluslarının boylarının oldukça kısa olduğu ve yer yer değişik şekilde genişlemeler gösterdikleri ayırt edilmiştir. Bu evredeki gerçek bezlerin epitel hücrelerinde ise mikrovillusların neredeyse hiç görünmedikleri saptanmıştır. Yüzey epiteli, gerçek uterus bezi epitel hücreleri ve yalancı bezlerin epitel hücre boyları arasında ise yine gruplara göre değişiklikler saptanmıştır. Proöstrus evresinde uterus epitel hücre boyunun yalancı bez epitel hücrelerine göre daha yüksek boylu oldukları, diöstrus evresinde ise hem yalancı hemde uterus bez epitel hücrelerinin yüzey epiteline oranla daha yüksek boylu prizmatik olduklarını gözlemledik. Metaöstrus ve östrus evrelerinde ise yalancı bez ve uterus bez epitel hücre boylarının yüzey epiteline karşı daha alçak boylu olduklarını saptadık.

Tomomi Sato ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada, menstrüal döngü sırasındaki sıçan uterus' u ve vajina' sıdaki apoptotik hücre ölümü Spronitz ve arkadaşları (1994)' ın E.M. ölçütleri esas alınarak araştırılmıştır. Sıçanda apoptotik hücre çekirdeği düzensizdir. Apoptozis, nekrozisden ayrıcalı bir hücre ölüm şeklidir. Nekrozis de hücrenin kendisiyle birlikte komşu hücrelerin ölümü de söz konusudur. Ancak apoptozis de ayrıcalıklı olarak çekirdekdeki yapısal değişiklikler ve epitelyal dokudaki heterofaji ve makrofaji görülerek sadece apoptozis hücre ölümü izlenir.^{24,25} Araştırmacılar, uterus ve vajinal epitel hücrelerin çoğalması, farklanması ve ölümünün östrojen ve progesteron hormonlarıyla düzenlendiğini belirtmişlerdir. Östrojen hormonu kökenli olarak uterus yüzey epitel hücrelerinde proöstrus ve östrus evrelerinde çoğalma erkini oldukça yüksek bulmuşlardır.⁶⁵ Bunun nedeni olarak, proöstrusda serum östrojen düzeyinin en yükseğe gösterilmiştir. Bu evrede uterus yüzey epitel hücrelerinin boylarının yükselmeye başladığı, bez epitel hücrelerinde ise mitotik erkin artarak en yüksek düzeye ulaştığı saptanmıştır. Apoptotik uterus yüzey ve bez epitel hücreleri bu evrede görülmemiştir. İnsanda ise apoptozis menstrüal döngünün sekresyon evresinde izlenir. Sekresyon evresinin sonunda premenstrüal ve menstrüal evrede endometriumda apoptotik hücre gruplarına rastlanmaktadır.²⁵

Bizim çalışmamızda da en yüksek epitel boyu proöstrus ve östrus evrelerinde saptanmıştır. Bez epitel hücre boylarının ise daha kısa boylu oldukları izlenmiştir. Apoptotik

hücre ve cisimcikler en çok diöstrus ve metaöstrus evreleri ve daha az olarak da östrus evresinde izlenmiştir.

Yapılan diğer bir çalışmada proöstrus evresinde uzun protokol progesteron antagonist uygulanarak sıçan uterus' u elektron mikroskop ile incelenmiştir. Uzun protokol uygulanan sıçanlarda 3-4 hafta sonra, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uterus lümen epitelinde mitotik erk, apoptozis de artış ve granülosit invazyonu görülmüştür. Miyometriyum kalınlığında artış belirlenmiştir. Elektron mikroskop görüntülerinde miyositlerin hipertrofik oldukları ve GER tubuluslarında genişleme izlenmiştir. Kontrol grubuna karşı epitelyal hücrelerin apoptotik değişimleri daha yüksek bulunmuştur. Progesteron indüklenmesi sonucu; çekirdekler daha ökromatik gözlenmiştir. Mikrovilluslar daha kısa ve az sayıdadır. GER tubulus ve sisternalarının gelişkin olduğu belirlenmiştir. Epitel hücrelerinde bol miktarda bulunan serbest ribozom, mitokondriyon ve lipid damlacıklarının sayısında azalma saptanmıştır. Apikal sitoplazmada bulunan mikrokleseler seyrekleşmiştir. Bez epitelinin bazı bölgelerinde dejenerasyon görülmektedir. Subepitel bağlantı birimleri kontrol grubuna karşı daha azdır. Stromada kollagen lifler seyrekler. Fibroblastların GER tubuluslar' ı genişlemiştir. Ayrıca, bir çok makrofaj, parçalı çekirdekli lokositler bulunmaktadır. Bu çalışmadaki uterusdaki yapısal değişimler, progesteron reseptörlerinin progesteron aktivitesinin bloke etmesini açıklamaktadır. Sıçanda progesteron, uterus epitel hücrelerinde östrojen uyarısıyla oluşmuş mitozu baskılar. Progesteron' a etkin bırakılan hayvanlarında yüzey epitelinde çoğalma görülmektedir. Epitel apoptozis olduğundan, epitel hücrelerin sayıca artışı şaşırtıcıdır. Progesteron' un uterus epitel hücrelerinin apoptozisini artırdığı bilinmektedir. Sonuçlar apoptozisle ölen hücrelerin yeri olasılıkla, mitozla çoğalan yeni hücrelerin aldığını göstermektedir.⁴³

Bu çalışmada progesteron antagonisti uygulanan uterus, proöstrus evresinde elektron mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise menstürel döngünün tüm evreleri herhangi bir kimyasal ajan uygulanmadan ince yapı düzeyinde incelenmiştir. Çalışmamızın proöstrus grubunda miyometriyumda bir kalınlaşma izlenmemiştir. Normal döngüsündeki uterusda, östrus evresinde miyometriyumda kalınlaşma saptanmıştır. Epitel boyunun bu evrede

yüksek, epitelin ise sıkıca paketlenmiş çok sayıda prizmatik hücreden oluştuğu saptanmıştır. Proöstrus evresinde bizim çalışmamızda apoptotik hücre ya da cisimcik izlenmemiştir.

Östrus evresindeki uterus yapısı birçok çalışmada incelenmiştir; C. Adriana Mendoza-Rodriguez ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimyasal bir çalışmada östrus evresinde; lümen ve bez epitelindeki hücre ölümüne bağlı apoptotik indeks en yüksek düzeyde bulunmuştur. Lümen içeriği sıvısı bu evrede de hormonal değişimle birlikte artmaktadır. Bununla bağlantılı olarak uterus yüzey epitel hücrelerinin çoğaldığı bildirilmiştir. ZO-1 yüzey epitel hücrelerinin yan yüzlerinde, apikale yakın gözlenmiştir. Claudin 1 ise proöstrusun aksine bazale yakın hücre yan yüzlerinde bulunmaktadır. Claudin 3, bazale yakın hücre yan yüzünde ve hücre yan yüzün en üst kısmında nokta halinde görülmüştür. Claudin 5 ise bazale yakın hücre yan yüzünde belirlenmiştir. Son olarak claudin 7, plazma membranın bazalinde ve yan yüzün alt bölgesinde saptanmıştır.³¹

Apoptotik hücre ölümleri ile ilgili olarak yapılan çalışmada östrus evresinde; Uterus yüzey epitel hücrelerinin boyları en yüksek uzunluğa ulaşmaktadır. Uterus yüzey hücrelerinde mitoz bölünmede bu evrede artmaya başlar. Uterus bez hücrelerinde ise mitoz bölünme östrusda en düşük, apoptotik cisimler salgı hücrelerinde en yüksek düzeydedir. Apoptozis uterus yüzey ve salgı epitel hücrelerinde en fazla östrus evresinde görülür.²⁵

Spornitz ve arkadaşları 1999 yılında yaptıkları çalışmada, östrus evresinde hormon düzeylerine bakıldığında; LH' nin en düşük düzeyde bulunduğunu, FSH' nin proöstrusta orta düzeye gelmeden döngünün en yüksek düzeyine ulaştığını bildirmişlerdir. Bu evrede yüzey epitelinde, gerçek bezlerden ayırt edilemeyen, çok sayıda çukurluklar gözlenmiştir. Epitel çoğalması en yüksek düzeyde saptanmıştır. Hücre oylumlarının arttığı belirlenmiştir. Bu özellikleri ile lümene doğru çıkıntılar yaptıkları gözlenmiştir. Hücrenin büyümesine karşın proöstrusa karşın yanyüz sınırlarını saptamanın zor olduğu izlenmiştir. Tüm epitel hücre yüzeyin mikrovilluslarla kaplı olduğu ve bu evreye özgü salgılamının yoğunluğuna koşut olarak mikrovillusların bir araya geldiği ve apikal bölgelerinin balonsu şişkinlikler oluşturduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, yalancı bezlerin östrus süresince belirgin bir şekilde gözlenebildiğini vurgulamışlardır.²²

CH Hubscher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, östrus evresinin 25-27 saat sürdüğünü bildirmişlerdir. Bu evreye ait vajinal smear preparatlarında düzensiz küme halinde, çekirdeksiz,

pembe renkte boyanmış kornifiye hücreler ile pembe, mavi ya da turuncu renk sitoplazmalı koyu mavi boyanmış çekirdek içeren çekirdekli hücreler izlenir. Östrus evresinde kornifiye hücreler bol miktardadır. Bunların ilk kez östrusda ortaya çıktığı bildirilmektedir.^{23,66}

Bir diğer bir çalışmada östrus evresinde endometriyum' un silli fibroblast hücrelerinin arttığı görülmüştür. Bu evrede düz kas hücrelerinin az miktarda bulunduğu belirlenmiştir.²⁶

Russel Ross ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diöstrus ve östrus evrelerindeki sıçanların uterus düz kas hücreleri ve fibroblastları incelenmiştir. Östrus evresinde, yüksek düzeydeki östrojenin varlığına koşut olarak miyometriyum düz kas hücrelerinde özellikle GER ve Golgi kompleksinde genişleme gözlenmiştir. Hem GER hem de Golgi kompleksi az yoğun materyal ile dolu olarak gözlenmiştir. Mitokondriyonlar bu organeller arasında dağılmıştır. Östrus evresinde düz kas hücreleri yüzeyi katlantılar ile dalgalı şekilde saptanmıştır. Bu hücreler yoğun miyofilament içerikleri nedeniyle fibroblastlardan kolaylıkla ayırd edilebilmişlerdir.²⁴

Bu çalışmada, östrus evresinde uterus' un ince yapı düzeyinde gösterdiği yapısal özellikler yüzey epitel hücrelerinde apoptozise giden hücreler, mikrovilluslarda azalma buna karşın boylarında uzama izlendi. Ayrıca, apikalde yerleşik küçük bağlantı birimleri, diğer gruplara oranla daha yoğun matriksli mitokondriyonlar izlendi. Yaygın serbest ribozomlar ve kısa GER tubulusları, gelişkin interdigitasyonlar ve hücreler arası aralıkta açılmalar saptanmıştır. Lamina propriyada yaygın kollagen lif demetleri ve gelişkin stromal hücreler ayırt edildi. Düz kas hücrelerinde ise hipertrofi izlendi.

Metaöstrus evresi sıçanlarda 6-8 saat süren ve çok sayıda lökositin aktive olduğu evredir. Östrojen salınımı nedeniyle lökositler incelmış vajinal epitelden vajinal kanala süzülürler.⁴⁴ Vajinal salınım nedeniyle smearler beyaz ve opakdır.⁵ PAP yöntemi sonucu lökositler mavi renkte boyanırlar. Çekirdekli hücreler içte pembe dışta mavi sitoplazmalı, hücre membranından mavi çizgiyle ayrılan hücreler şeklinde görünmektedirler.²³

Metaöstrus evresinde uterus yapısının incelendiği bir çalışmada, yüzey ve bez epitel hücrelerinde artış olduğu saptanmıştır. Proöstrus ve östrusda lümen sıvısında artış gözlenirken, metaöstrus evresinde hormon düzeylerinin düşüşüyle birlikte lümen içeriğinde belirgin bir azalma

izlenmiştir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada, yüzey epiteli sıkı bağlantı bölgelerinde ZO-1, claudin proteinleri belirlenememiştir.³¹

Apoptozis ile hücre ölümünün araştırıldığı bir çalışmada, uterus lümen epitel hücrelerinin yüksekliğinin meteöstrusda değişmediği vurgulanmıştır. Uterus yüzey epitelinin mitotik erkinin bu evrede düşük olduğu saptanmıştır. Apoptotik uterus yüzey ve salgı epitel hücreleri en yoğun metaöstrusda görülmüştür.²⁵

Elektron mikroskop ile endometriyum' un silli fibroblastlarının yapısı ve miyometriyum kas hücrelerinin incelendiği bir diğer araştırmada, metaöstrus evresinde endometriyum' un silli fibroblast hücreleri ve düz kas hücrelerinin az miktarda bulunduğu belirlenmiştir.²⁶

Diöstrus 1 yani metaöstrusa denk gelen evrede hormon düzeylerine bakıldığında; LH ve FSH düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Östrusun sonunda yükselmeye başlayan progesteron döngüdeki 2. yükselişlerinden birini bu evrede yapmaktadır. Bu evre süresince epitel büyük alanlarda az miktarda katlanmalar gösterir. Bu evrede proöstrusda göze çarpan sayısız uterus bez açıklıkları hem sayıca hem de boyut olarak azalmaktadır. Östrusa oranla yalancı bezler sayıca ve derinliğe azalmalarına karşın metaöstrusda bol miktarda bulunmaktadır. Hücreler kübik ve silindriktir. Epitel hücrelerindeki uzun mikrovilluslar yerini kısa mikrovillusa bırakmaktadır. Bu evredeki bezler çapta büyük olduğundan, yalancı bezlerden ayırt edilebilmektedir. Yalancı bezler tüm yüzeye serpilmiş durumdadırlar.²²

Bizim çalışmamızda metaöstrus evresinde yüzey epitel hücrelerinin kısa mikrovillu oldukları, granülsüz ve granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarının apikal sitoplazmada yerleşik oldukları, mitokondriyonlardan bazılarında belirgin kristolizis olduğu, irili ufaklı yağ damlacıklarının ve yaygın serbest ribozomların varlığı, primer lizozomlar ve normal yapılarındaki yan yüz bağlantı birimleri dikkati çekti. Bez epitel hücrelerinde ise açık ve koyu olmak üzere iki tip hücre saptandı. Bu hücrelerin sitoplazmalarında genişlemiş vakuolümsü GER tubulusları ve salgı granülleri ayırt edilmiştir. Bunların bazılarında da yaygın apoptozis izlenmiştir. Yaygın eozinofil lökositler, yoğun sitoplazmalı kas hücreleri ve gene yaygın miyofibriller ayırt edilmiştir.

Menstrüal evrelerinin 55-57 saat süren ve döngünün yarısından fazlasını kapsayan evre diöstrus evresidir.⁴⁵ Bu evrede lümen epiteli ve bez hücrelerinde artış olmaktadır. Metaöstrusda

başlayan lümendeki daralma diöstrus evresinde de sürmektedir. Aynı şekilde metaöstrusdaki lümene sınır oluşturan uterus epitel hücrelerinin kalınlığı azalmaktadır. ZO-1 bu evrede uterus lümenine sınır oluşturan hücre yan yüz bölgesinde bulunmaktadır. Proöstrus dışında diğer evrelerde olduğu gibi yöresel ya da sıkı bağlantı birimlerinin olduğu yerde değil, hücrelerarası alanda yer aldığı belirtilmiştir. Claudin 1 bu evrede uterus epitel hücrelerinde izlenememiştir. Claudin 3, lateral hücre zarlarının üst bölümünde, bazale yakın hücre yan yüzünde ve en apikalinde nokta halinde görülmektedir. Claudin 5, uterus epitel hücrelerin sıkı bağlantı alanlarında yoğun olarak bulunmaktadır.³¹

Diöstrus evresinde epitelin dejenerasyonu durmakta, mitoz bölünme nedeniyle epitel hücrelerin boyu uzamaktadır.⁵ Diöstrusda lökositler dağınık bir şekilde bulunurlar. Lökositler metöstrusda olduğu gibi koyu maviden mavi-pembeye değişen renklerde boyanmaktadırlar. Çekirdekli hücreler pembe veya mavi sitoplazmalıdır ve opak çekirdeğe sahiptirler. Pembe renkte boyanan kornifiye hücreler diöstrusda az görülür.²³

Tomomi Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda metaöstrus evresinde; uterus lümen epitel hücrelerinin yüksekliği en azdır. Bu diöstrus evresinden östrusa gidildikçe artmaktadır. Metaöstrusda uterus yüzey epitel hücrelerinin mitotik erkleri düşüktür. Bu evrede apoptotik yüzey ve salgı epitel hücreleri görülmez.²⁵

Diöstrus evresinde hormon değerlerine bakıldığında; LH ve FSH en düşük düzeydedir. E2, diöstrus II' nin üç evresinin ilk evresinde düşük, son evresinde yükselmeye başlamaktadır. Progesteron, diöstrus I' de başladığı ani düşüşüne sürdürmektedir. Düşük progesteron ve östrojen düzeyleri hücresel aktivitedeki düşüşe uyumludur. Bu evre dinlenme evresi olarak da tanımlanabilir. Diğer evrelerden ayrıcalı olarak lümeninde enine katlantı az miktarda uzunlamasına katlantı ise hiç bulunmamaktadır. Yalancı bezlerin orta çukurlukları yenilenmiş, yani normal yüzey epiteline dönüşmektedir. Epitel hücreleri en kısa boylarındadır. Hücreler poligonal ve kübik şekildedir. Yüzey epiteli farklı uzunluktaki mikrovilluslardan ve hücrenin farklı apikal kavislenmeleri nedeniyle mozaik bir yapı gösterir. Düz veya çukur bölgede bile hücreler birbirinden ayırt edilebilmektedir. Yenilenmiş yalancı bezlerde uzun mikrovilluslar izlenmektedir.⁴¹

Yapılan bir diğer çalışmada; sıçan menstrüal evrelerinin günlerinin ve uterus epitel değişikliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunlar; özel radyoimmunoassey kullanarak hormon düzeylerini ölçmüşler⁴⁵ ve tarayıcı elektron mikroskop ile lümen yüzeyini incelemişlerdir.⁴⁰ E2 başlangıçta düşük düzeydedir. Diöstrus evresinin sonlarına doğru yükselişe geçer. Buna karşın LH ve FSH en düşük düzeydedir. Progesteron, metaöstrusda başladığı ani düşüşüne sürdürür. Düşük progesteron ve östrojen düzeyleri hücresel erkteki düşüş ile uyumludur. Bu evre dinlenme evresi olarak da tanımlanabilir. Diğer evrelerden farklı olarak lümende enine katlantılar azdır. Uzunlamasına katlantılar ise hiç bulunmamaktadır. Bu evrede yalancı bezlerin normal yüzey epiteline dönüştüğü gözlenmiştir. Epitel hücreleri en kısa boylu olarak bu evrede görülmüştür. Hücreler poligonal ve kübik şekilde izlenmiştir. Yüzey epitelinin farklı uzunluktaki mikrovillüsler ve farklı apikal kavislenmeler gösterdiği saptanmıştır. Yenilenmiş yalancı bez hücreleri de uzun mikrovillüsler içermektedir.²²

Goranova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, endometriyum' un silli fibroblast hücrelerinin en yoğun diöstrus evresinde bulunduğu bildirilmiştir. Düz kas hücreleri proöstrus ve diöstrus evrelerinde yoğun olarak bulunmuştur.²⁶

Russel Ross ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, diöstrus evresinde sıçan uterus' unun düz kas hücreleri uzun, iğ şeklinde ve büyük çekirdeğe sahip olarak izlenmiştir. Hücre organellerinin büyük bir kısmının çekirdeğe yakın veya biraz daha yanda bulunduğu, miyoflamentlerin sitoplazma boyunca uzunlamasına seyrettiği belirlenmiştir. Mitokondriyon ve GER' ların bulunduğu sitoplazmik kısım soluk ve miyofibrillerden yoksundur. GER' ların az miktarda sisterna içerdiği saptanmıştır. Hücrelerde iyi gelişmiş, Golgi kompleksleri ve serbest ribozomlar bulunur.²⁴

Diöstrusda olgun ve olgun olmayan sıçan uterus düz kas hücreleri gebe olmayan insan uterusuna benzemektedir.^{46,48}

Bizim çalışmamızın diöstrus evresinde ise yüzey epitel hücrelerinin diğer gruplara karşın son derece incelendiği saptanmıştır. Bez epitel hücrelerinin ise daha yüksek boylu oldukları ve bezlerin lümenlerin genişlemiş olduğu dikkati çekmiştir. İnce yapı düzeyinde ise mikrovillüsleri son derece kısa ve az, bağlantı birimleri belirgin, apikal sitoplazmalarında vakuoller ve genişlemiş

kristolizis gösteren mitokondriyonlar kapsayan hücreler dikkati çekmiştir. Bu hücrelerin yaygın poliribozomlar kapsadıkları ve bazılarının apoptozise gittiği saptanmıştır. Lamina propriyada ise stromal hücreler, arada yaygın kollagen lifler ve eosinofil lökositler ayrıca küçük oylumlu ancak kalın kas hücreleri belirlenmiştir.

Sıçanlarda proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evrelerinde oluşan menstrüal döngüde izlenen yapısal değişimler literatür verileriyle uyumlu olarak bulunmuştur.

VI. SONUÇ

Sonuç olarak proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evrelerinden oluşan sıçan menstrüal döngüsünün ışık ve elektron mikroskopik bulguların insan proliferasyon, folliküler ve erken-geç sekresyon evre bulguları ile örtüştüğü kanısına varılmıştır.

Proöstrus ve östrus evrelerinde uterus' un yüzey epiteli lamina propriya' sındaki yapısal değişimler; epitel hücre boyu artışı, yalancı bezlerin fazlalığı, epitel hücre yan yüz bağlantı birimlerinin gelişkinliği olarak özetlenebilir. Bu östrojen hormon etkinliğini desteklemektedir.

Metaöstrus evresiyle birlikte epitel boyunda ve mikrovilluslarda azalma, yan yüz bağlantı birimlerinde gevşeme ve açılmalar, yalancı bezlerde azalmaya karşın esas bezlerde artışın yanı sıra lamina propriya' da iri stromal hücrelerin ayırt edilmesi, eozinofillerin fazlalığı, kas hücrelerinde hipetrofi ayırd edici özellikteydi.

Diöstrus evresinde ise metaöstrusdaki tüm bu yapısal değişimler artmış, bunun yanı sıra apoptotik cisim ve hücreler de yaygındı.

Tüm bu bulgular olası bir gebelik için endometriyum' un hazırlanmasına işaret etmektedir.

VII. ÖZET

Çalışmamızda farklı menstrüel döngü evrelerinde, uterus duvarında olaylanan ince yapı düzeyindeki değişikliklerin ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelenmesi amaçlandı.

Bu amaçla, uterusun 4 menstrüal evresinde bulunan 16 adet Sprague Dawley albino cinsi dişi sıçan, her grupta 4' er adet olacak şekilde gruplandırıldı. Sıçanların menstrüal evreleri (proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus) her gün vajinal smear alınarak, Papanicolaou boyama yöntemiyle ayırt edildi. Sıçan uterus dokularından, ışık ve elektron mikroskobik çalışma için uygun bloklar hazırlandı. Alınan yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak Olympus foto ışık mikroskopta değerlendirilirken, işaretlenen bölgelerden alınan ince kesitler Carl Zeiss EM 900 mikroskopta incelenerek resimlendirildiler.

Proöstrus evresine ait uterus dokusunun elektron mikroskobik incelemelerinde, hücrelerde yan yüzün apikal bölgelerinde belirgin bağlantı birimleri ayırt edildi. Hücre yan yüzlerinin basal bölgelerinde, belirgin interdigitasyonlar görüldü. Epitel boyunun büyümeye başlaması, lümenin az girintili çıkıntılı oluşu, yalancı bezlerin oluşmaya başlaması, lamina propriya' da fibroblast benzeri stromal hücrelerin gelişkin yapı sergilemesi ve damarlardaki dolgunluk erken proliferasyon evresindeki gelişim ile uyumluydu. Östrus evresinde, apikale yakın hücre yan yüzlerinde sıkı bağlantı birimleri gelişkin, genelde nokta halinde görüldü. Hücrelerin yan yüzlerinin basaliende izlenen interdigitasyonlar proöstrus grubuna göre daha gelişkindi ve yer yer hücreler arası aralığın açıldığı izlendi. Bu evrede izlenen epitel boyundaki artış, apoptotik hücre ve cisimciklerin varlığı, bez lümenlerinde katlantıların şekillenmesi, lamina propriya' da yerleşik gelişkin stromal hücreler, damarlanmada ve kollagen liflerde artış, hipertrofik düz kas hücreleri östrus evresindeki sıçan uterusunun, folliküler evre (geç proliferasyon) yapısal değişimlerine uygun bulgular olarak değerlendirildi. Metaöstrus evresindeki sıçan uterusunda olaylanan yapısal değişimlerden, epitel boyundaki belirgin alçalma (kısalma), son derece gelişkin uterus ve yalancı bezlerin varlığı, lamina propriya' nın gelişkin stromal hücrelerindeki artış, yoğun sitoplazmalı düz kas hücreleri sekresyon evresi başlangıcı ile uyumlu bulgular olarak değerlendirildi. Diöstrus evresinde ise metaöstrus

evresinde izlenen değişimler artarak insan uterusunun geç sekresyon evresi ile uyumlu bulgular sergilemiştir.

Sonuç olarak proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus evrelerinden oluşan sıçan menstrüal döngüsünün ışık ve elektron mikroskopik bulguların insan proliferasyon, folliküler ve erken-geç sekresyon evre bulguları ile örtüştüğü kanısına varılmıştır.

VIII. SUMMARY

In this study, electron microscopical determination of changes in the surface epithelium of the rat uterus during the estrous cycle was examined.

With this aim, 16 Sprague Dawley albino female rats were put in 4 different groups according to their estrous cycles. The 'estrous cycle' in female rats stages were proestrous, estrous, metaestrous and diestrous. Vaginal smears were obtained once a day and stained using an adaptation of the Papanicolaou (PAP) procedure. Suitable sections from rat uterus for light and electron microscopic study were prepared. Half thick cross sections were painted with toluidin blue and examined with Olympus photo light microscope, thick cross section were taken from marked areas and examined on microscope Carl Zeiss EM 900 and photographed.

During proestrous in electron microscopic thick cross section, the cells had distinguishable tight junctions in the side surface. Side surface tight junctions had interdigitations. Increase in length of epithelium, the indented lumen, the formation of pseudoglands, developed structure of fibroblast-like stromal cells in lamina propria and the fullness in veins harmonized with development in early proliferation stage. During estrous cycle, behind the apical cells generally like a dot were well developed. Also during this stage the interdigitations which were in the basal cytoplasm were more developed than the proestrous. In this stage, increase in length of epithelium, the presence of apoptotic cell and substances, formation of foldings in glandular lumens, developed resident stromal cells in lamina propria, increase in angiogenesis and collagen fibers, the presence of hypertrophic smooth muscle cells were proper findings for follicular phase (late proliferate) of rat uterus in estrous cycle. Among the structural alteration in rat uterus in metaestrous cycle, the distinctive decrease in epithelium length, the presence of highly developed uterus glands and pseudoglands, increase in developed resident stromal cells in lamina propria, smooth muscle cells with dense cytoplasm were all evaluated as convenient findings for early secretory phase. In diestrous stage, the alterations in metaestrous cycle increased and the findings were harmonic with late secretory phase of human uterus.

As a result, it was concluded that light and electron microscopic findings for rat estrous cycle consisting of proestrous, estrous, metaestrous and diestrous stages matched with human proliferate, follicular and early-late secretory phase findings.

IX. KAYNAKLAR

- 1) JUNQUEIRA, L., CARNEIRO, J., KELLEY R., Temel Histoloji, 433-434, (1998).
- 2) CUNNINGHAM, G F. , GANT, F N. , LEVENO, J.K. ,GILSTRAP, CL. , HAUTH, C J. , WNSTRAM, D K. : Williams Obstetrics 21. Edition, 39-83, Medical Publishing Division, McGraw- Hill Companies, North America, (2001)
- 3) MOORE, K.M. , PERSAUD, T V N. : Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi (Türkçe Çeviri), 6. İngilizce Baskıdan Çeviri, 323-329. Nobel Matbaacılık, İstanbul, (2002).
- 4) SADLER, T. W.: Longman' s Medical Embryology (Türkçe Çeviri), 9. Baskı 338. Palme Yayıncılık, Ankara, (1996).
- 5) LONG J.A., EVANS H.M.: The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena. Mem. Univ. California., 6:1-148. (1922)
- 6) FREEMAN M.E.: The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: The Physiology of Reproduction, Knobil E, Neill JD, Eds. Raven Press, New York., 613-658. (1994)
- 7) MONTES G. S., LUQUE E.H.: Effects of ovarian steroids on vaginal smears in the rat. Acta Anat. (Basel), 133:192-199. (1988)
- 8) ERDOĞAN, D., HATİPOĞLU, M. T. , GÖRGÜN, M. , ILGAZ, C. : ÖZEL HİSTOLOJİ, 1. Baskı, 179-186. SBAD Yayınları, Ankara, (1996).
- 9) ROSS, H. M. , ROMRELL, J. L. , KAYE, I.G. : Histology, A Text and Atlas Third Edition, 692-706. Williams and Wilkins, Baltimore, (1998).
- 10) SANCAK, B. , CUMHUR, M. : Fonksiyonel Anatomi, Baş Boyun ve İç Organlar, 1. Baskı, 333-338. ÖDTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. Yayınları, Ankara, (1999).
- 11) GARTNER, L.P. , HIATT, J. L. : Color Text Book of Histology, 390-398. W. B. Saunders Company, Baltimore, (1997).

- 12) FAWSETT, D. W. : A Textbook of Histology, 12 th Edition, 838-856. Chapman and Hall, New York, (1994).
- 13) STENBERG, S. S. : Histology for Pathology, 12 th Edition, 879-929. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, (1997).
- 14) STEVENS, A. , LOWE, J. : Human Histology. Second Edition, 330-338, 345-355. Barcelona, Spain, (1997).
- 15) ATASÜ, T., ŞAHMAY, S. : Jinekoloji, 1. Baskı, 159-164. Ünlversal Bilimsel Yayınları 6, İstanbul, (1996).
- 16) HATİPOĞLU, T. : Anatomi, 1. Baskı, 203-204. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, (2001).
- 17) SNELL, S. R. : Clinic Anatomy, (Türkçe Çeviri), 5. Baskı, 323-326, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, (1998).
- 18) ARINCI, K. , ELHAN, A. : Anatomi, 1. Cilt, 428-437, Güneş Kitabevi, Ankara, (1995).
- 19) CAROLA R. , HARLEY JP. , NOBACK RC. , Human Anotomy & Physiology, Second Edition, 920-921. USA, (1992).
- 20) GUYTON CA. , HALL EJ. , : Tibbi Fizyoloji (Türkçe Çeviri), 1. Baskı, 929-944. Yüce Yayınları, İstanbul , (2001).
- 21) LU K.H., HOPPER B.R., VARGO T.M., YEN S.S.: Chronological changes in sex steroid, gonotropin and prolactin secretions in aging female rats displaying different reproductive states. Biol. Reprod., 21: 193-203. (1979)
- 22) SPORNİTZ U.M., SOCİN C.D., DAVID A.A.: Estrous Stage Determination in Rats by Means of Scanning Electron Microscopic Images of Uterine Surface Epithelium. The Anatomical Record., 254:116-126. (1999)
- 23) HUBSCHER C.H., BROOKS D.L., JOHNSON J.R.: A quantitative method for assessing stages of the rat estrous cycyle. Biotechnic and Histochemistry, 80(2): 79-87. (2005)
- 24) RUSSEL R., SEYMOUR J.K.: Fine Structural Changes in Uterine Smooth Muscle and Fibroblasts in Response to Estrogen. The Journal of Cell Biology., 32 (1967).

- 25) TOMOMÍ S., YUGO F., HÍROMÍ K., MASATO E., TAISEN I., YASUHÍKO O.: Apoptotic Cell Death During the Estrous Cycle in the Rat Uterus and Vagina. *The Anatomical Record.*, 248:76-83. (1997)
- 26) GORANOVA V., CHALDAKOV G.N.: Ciliated fibroblast and smooth muscle cells in the rat uterus. *Experientia.*, 46. (1989)
- 27) BUTCHER R.L., COLLIN W.E., FUGO N.W.: Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17 β throughout the 4-day estrous cycle of the rat. *Endocrinology.*, 94: 1704- 1708. (1974)
- 28) KEEBLER C.M., SORMAK T.M.: *The Manuel of Cytotechnology*. 7th ed. American Society of Clinical Pathologists, Chicago. (1993)
- 29) ROSS R., BENDITT E.P.: Wound healing and collagen formation. V. Quantitative electron microscope radioautographic observations of proline-H utilization by fibroblasts. *J. Cell Biol.*, 27:83. (1965)
- 30) HEGELE H.C., CHWALISZ K., BEIER H.M., ELGER W.: Ripening of the uterine cervix of the guinea-pig after treatment with the progesterone antagonist onapristone (ZK 98.299): an electron microscopic study. *Hum Reprod.*, 369, 377. (1989)
- 31) ADRIANA MENDOZA R.C., González-Mariscal L., Marco C.: Changes in the distribution of ZO-1, occludins and claudins in the rat uterine epithelium during the estrous cycle. *Cell Tissue Res.*, 319: 315–329. (2005)
- 32) COHEN E., TALMON A., FAFF O., BACHER A., BEN S.Y.: Formation of tight junctions in epithelial cells, I: induction by proteases in a human colon carcinoma cell line. *Exp Cell Res.*, 156:103–116. (1985)
- 33) GILULA N.B., FAWCETT D.W., AOKI A.: The Sertoli cell junctions and gap junctions in mature and developing mammalian testis. *Dev Biol.*, 50:142–168. (1976)
- 34) ALAVI N., LIANOS E.A., PALANT C.E., BENTZEL C.J.: Induction of epithelial tight junctions by a light chain protein isolated from a patient with Fanconi's syndrome. *Nephron.*, 35:130–135. (1983)
- 35) GONZALEZ MARISCAL L., CHAVEZ R., CEREJIDO M.: Effect of

temperature on the g junctions of monolayers of epithelioid cells (MDCK). J Membr Biol., 79:175–184. (1984)

36) GONZALEZ MARISCAL L., CHAVEZ R., CEREJÍDO M.: Tight junction formation in cultured epithelial cells (MDCK). J. Membr Biol. 86:113–125. (1985)

37) GONZALEZ MARISCAL L., CONTRERAS R.G., BOLÍVAR J.J., PONCE A., CHAVEZ R., CEREJÍDO M.: Role of calcium in tight junction formation between epithelial cells. Am J Physiol., 259:C978–C986. (1990)

38) BALDA M.S., GONZALEZ MARISCAL L., CONTRERAS R.G., MACÍAS S.M., TORRES MARQUEZ M.E., GARCÍA SAÍNZ J.A., CEREJÍDO M.: Assembly and sealing of tight junctions: possible participation of G-proteins, phospholipase C, protein kinase C and calmodulin. J. Membr Biol. 122:193–202. (1991)

39) ANDREEVA A.Y., KRAUSE E., MULLER E.C., BLASÍG I.E., UTEBERGENOV D.I.: Protein kinase C regulates the phosphorylation and cellular localization of . J. Biol. Chem., 276, 38480-38486. (2001)

40) CARVALHO A.B., DOBO A.B., VÍBRANOVSKÍ M.D., CLARK A.G., identification of five new genes on the Y chromosome of *Drosophila melanogaster*. Proc. Natl. Acad. Sci., 98, 13225-13230. (2001)

41) SAÏTOU M., FURUSE M., SASAKI H., SCHULZKE J.D., FROMM M., TAKKANO H., NODA T., TSUKITA S.: Complex phenotype of mice lacking , a component of tight junction strands. Mol. Biol. Cell., 11, 4131-4142. (2000)

42) TSUKITA S., FURUSE M., ITOH M.: Multifunctional strands in tight junctions. Nat Rev Mol Cell Biol., 2:285–293. (2001)

43) RUMPEL E., MICHNA H., KÜHNEL W.: Morphology of rat uterus after long-term treatment with progestrone antagonists. Ann Anat., 175:141-149. (1993)

44) MONTES G.S., LUQUE E.H.,: Effects of ovarian steroids on vaginal smears in the rat. Acta Anat., 133: 192-199. (1988)

- 45) FEDER H.H.: Neuroendocrinology of Reproduction. Physiology and Behavior, 279. Ed. N. T. Adler. Plenum Press, New York/London, (1981).
- 46) RHODIN J.A.G.: Fine structure of vascular walls in mammals, with special reference to smooth muscle component. *Physiol. Rev.*, 42(Suppl.) 5:48. (1962)
- 47) MERRILLEES N.C.R., BURNSTOCK G., HOLMAN M.E.: Correlation of fine structure and physiology of the innervation of smooth muscle in the guinea pig vas deferens. *J. Cell Biol.*, 19: 539. (1963)
- 48) VAN I.C., RAHNER C., ANDERSON J.M.: Regulated expression of claudin-4 decreases in sodium permeability. *J Clin Invest.*, 107:1319-1327. (2001)
- 49) VAN I.C., FANNING A.S., ANDERSON J.M.: Reversal of charge selectivity in cation or anion-selective epithelial lines by expression of different claudins. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 285:F 1078- F 1084. (2003)
- 50) ORCHARD M.D., MURPHY C.R.: Alterations in tight junction molecules of uterine epithelial cells during early pregnancy in molecules of uterine epithelial cells during early pregnancy in the rat. *Acta Histochem.*, 104: 149-155. (2002)
- 51) GONZALEZ MARISCAL L., BETANZOS A., AVILA F.A., MAGUK proteins: structure and role in the tight junction. *Semin Cell Dev Biol.*, 11:315-324. (2000)
- 52) MURPHY C.R., SWIFT J.G., MUKHERJE T.M., ROGERS A.W.: The structure of tight junctions between uterine luminal epithelial cells at different stages of pregnancy in the rat. *Cell Tissue Res.*, 223:281- 286. (1982)
- 53) WANG X.F., YU M.K., LAM S.Y., LEUNG K.M., JIANG J.L., LEUNG P.S., KO W.H., LEUNG P.Y., CHEW S.B., LIU C.Q., TSE C.M., CHAN H.C.: Expression, immunolocalization, and functional activity of Na⁺/H⁺ exchanger isoforms in mouse endometrial epithelium. *Biol Reprod.*, 68:302-308. (2003)
- 54) SPORNITZ U.M., , DRAVID A.A., WINKELMANN A.: Scanning electron microscopic demonstration of surface and subsurface enzymes in rat endometrium during the estrous cycle. *Scanning.*, 20: 224. (1998)

- 55) AKBAY C., SABUNCUOĞLU B.T.: Özel histoloji ince yapı ve gelişme, Antıp A.Ş. Tıp Kitapları Bilimsel Yayınları., Ankara, (2002).
- 56) ERKOÇAK A.: Özel histoloji. 4. Baskı, AÜTF Yayınları, Ankara, (1982)
- 57) HATİPOĞLU M.T.: Anatomi sözlüğü, 5. Baskı, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara, (2000).
- 58) GUYTON A.C.: Tıbbi fizyoloji, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, (1989).
- 59) SPORNITZ U.M., RINDERKNECHT B.P., EDELMANN A., SCHEIDEGGER B., CAIROLI F.: Ultrastructure as a basis for dating of rat endometrium. Anat. Rec., 238:163-176. (1994)
- 60) CALDERON V., LAZARO A., CONTRERAS R.G., SHOSHANI L., FLORES M.C., GONZALEZ MARISCAL L., ZAMPIGHI G., CEREJIDO M.: Tight junctions and the experimental modifications of lipid content. J. Membr Biol. 164: 59-69. (1998)
- 61) FRANCIS S.A., KELLY J.M., MCCORMACK J., ROGERS R.A., LAI J., SCHNEEBERGER E.E., LYNCH R.D.: Rapid reduction of MDCK cell cholesterol by methyl-beta-cyclodextrin alters steady state transepithelial electrical resistance. Eur. J. Cell Biol., 78: 473-484. (1999)
- 62) GONZALEZ MARISCAL L., NAMORADO M.C., MARTIN D., LUNA J., ALARCON L., ISLAS S., VALENCIA L., MURIEL P., PONCE L., REYES J.L.: Tight junction proteins ZO-1, ZO-2, and occludin along isolated renal tubules. Kidney Int., 57: 2386-2402. (2000)
- 63) HORVAT B.: Cyclic changes in the expression of endometrial proteins of the mouse during the normal estrus cycle. In Vivo., 5: 345-347. (1991)
- 64) RAMBO C.O., SZEGO C.M.: Estrogen action at endometrial membranes: alterations in luminal surface detectable within seconds. J. Cell Biol., 97: 679-685. (1983)
- 65) SATO T.Y., FUKAZAWA H., KOJIMA Y., OHTA Y., TOMOOKA T.: Apoptotic cell death in mouse uterus and vagina. Proc. 10th Int. Cong. Endocrinol., San Francisco, pp. 1-254. (1996)
- 66) TOWNSON D.H., LIPTAK A.R.: Chemokines in the corpus luteum: implications of leukocyte chemotaxis. Reprod. Biol. Endocrinol., 1:94. (2003)

X. ÖZGEÇMİŞ

1981 Yılında Ankara’ da doğdum. İlkokulu, ortaokulu ve lise öğrenimimi Mersin Özel Türkmen Lisesinde tamamladım. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü 2004 yılında bitirdikten sonra aynı yıl Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım. Aynı zamanda Gen-Art Kadın Sağlığı ve Üreme Biyoteknolojisi Merkezinde görev yapmaktayım.

