

## Sıçanlarda östrus siklusunda endometriyum dokusunun hücrel ve sıvısal savunma sistemi hücreleri üzerinde histokimyasal ve histometrik araştırmalar

Alper Yalçın Mehmet Kanter

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE*

**Özet:** Bu çalışma, östrus siklusunun farklı evrelerine göre sıçan endometriyum dokusundaki hücrel ve sıvısal savunma sistemi hücrelerinin östrus siklusunun farklı evrelerine göre dağılımını belirlemek amacıyla yapıldı. Çalışmada, 28 adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Östrus siklusunun farklı evrelerinde dekapite edilen sıçanların uterusları uzaklaştırıldı. Uterusların bir kısmı plazma hücresi boyaması için formol – alkol tespitinde, diğer bir kısmı ise enzim boyaması için tamponlu formol – sukroz solüsyonunda tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitlere metil green pironin boyama yöntemi uygulandı. Kriyostat'ta alınan diğer kesitlere ise alfa naftil asetat esteraz pozitif hücreleri belirlemek için (ANAE) enzim boyaması yapıldı.

T - lenfositler, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells, NKC) ve makrofajların, östrüs evresinde oldukça artmasına karşın, metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise hücrelerin oldukça seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha arttığı saptandı. Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüste görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi. Endometriyumdaki hücrel ve sıvısal savunma sistemi hücrelerinin, östrüs siklusunun farklı evrelerinde değişik dağılımlar gösterdiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sıçan, Östrüs siklusu, Hücrel ve sıvısal savunma hücresi, Histokimya.

### **Distribution of the cellular and the humoral immune system cells in the endometriyum tissue of the rat at various stages of the estrous cycle**

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

This study has demonstrated that although the number of T-lymphocytes and natural killer cells (NKC) and macrophages at the stage of estrous were found to be significantly increased, these cells tended to decline towards of the metestrous and these ones were rarely present at the stage of the diestrous. However, these cells were found to be increased a little more the proestrous compared with the stage of diestrous. Plasma cells were present in the large numbers at the stage of proestrous, but the numbers of these cells were observed to tend to decrease towards the stages of estrous, metestrous and diestrous. In conclusion, this study, suggest that the different distribution of cellular and humoral immune cells in the endometrium may vary with the different stages of the estrous cycle.

**Key Words:** Rat, Estrous cycle, Cellular and humoral defence cell, Histochemistry.

### **GİRİŞ**

Östrüs siklusunda, endometriyal dokudaki immunolojik tepkide değişiklik olmaktadır. İmmün

sistem hücreleri ve spesifik immunglobulinler, yabancı maddeleri spesifik olarak kontrol eder, yıkımlar ve üreme sisteminden uzaklaştırır. Üreme sisteminin diğer bir özelliği de, serviks uteri ile iki bölüme ayrılmış

olmasıdır. Serviks uteri, östrüs dönemi dışında kapalıdır, böylece vulva ve vajinada bulunan yabancı maddeler uterusu geçme olanağı bulamadığı için iç kısım daha etkili korunmuş olur. Östrüs döneminde ise serviks uteri açıktır. Çiftleşme veya suni tohumlama ile serviks uteriye yakın olarak depolanan sperma, östrüs döneminde açılan serviks uteriden uterusu geçer ve uterusu ilerleyerek yumurtalıktan gelen yumurta hücresi ile birleşir (1). Östrüsde, serviks uterinin açılmasına paralel olarak patojenlerin girmesi daha kolay olduğu için, uterusun immun fonksiyonu maksimum derecede artmasına karşın, diöstrüsde, bu immun tepki en alt seviyeye düşer (2). Uterus, bir çok önemli tip antijene maruz kalan bir organ olmasına rağmen bu organdaki antijen sunumu ile ilgili çok az şey bilinmektedir (3).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda östrüs siklusunun evrelerine göre immun kompetan hücre yoğunluklarının değiştiği gösterilmiştir. Kaushic ve ark. (4), T-lenfosit, NKC ve makrofajların özellikle östrüs döneminde arttığını, diöstrüs devresinde ise bu hücrelerin oldukça azaldığını belirtmişlerdir. Başka araştırmacılar, sıçanlarda plazma hücreleri sayısının proöstrüs döneminde yüksek olduğunu, diöstrüsde ise sayının azaldığını bildirmişlerdir (5, 6).

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

## MATERYAL VE METOT

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

Östrüsün dönemlerini belirlemek için Mallenby ve ark. (7)'nin kullandıkları vajinal smear yöntemi uygulandı. Vajinal smear alınmadan önce sıçanların vulva etrafı % 70'lik alkolle silinip temizlendikten sonra steril ve tek kullanımlık tahta çubuklarla vajina duvarından nazik bir şekilde sürüntü alındı. Alınan sürüntü temiz bir lam üzerine yayıldı, üzerine % 70'lik etil alkol dökülerek 5 dakika süreyle tespit edildi. Havada kurutulan sürme preparatlar % 1'lik olarak hazırlanan metilen mavisi ile 5 dakika boyandı.

### *Doku örneklerinin alınması ve değerlendirilmesi*

Farklı siklus döneminde sıçanlar yüksek doz eter ile uyutularak dekapite edildi. Abdominal diseksiyon ile uterusları alınarak formol-alkol tespit sıvısında 24 saat süreyle tespit edildi. Tespit sıvısındaki doku

örneklerine bilinen histolojik doku takibi işlemleri uygulandı. Genel doku takibinden sonra dokular paraplastta bloklandılar. Hazırlanan bloklardan rotary mikrotom (Leice RM 2135, Germany) ile alınan 6 µ kalınlığındaki kesitlere plazma hücrelerini belirlemek için metil green - pironin boyama yöntemi uygulandı (8).

Alınan dokulardan bir kısmı da alfa naftil asetat esteraz (ANAE) pozitif hücreleri belirlemek için önceden soğutulmuş tamponlu formol - sukroz solüsyonunda +4° C derecede 22 saat süreyle tespit edildikten sonra +4° C derecede Holt solüsyonunda 22 saat tutuldu (9) ve kriyostat'ta (Shandon AS 620, London) 10 µ kalınlığındaki kesitler, önceden formol-jelatin ile kaplanmış olan lamalara alındı. Preparatlar oda sıcaklığında bir saat kurumaya bırakıldı. Alfa naftil asetat esteraz (ANAE) pozitif hücrelerin belirlenmesi için kesitler, Mueller ve ark (9)'na göre hazırlanan sodyum florür ( NaF ) ilave edilen ve edilmeyen inkubasyon solüsyonunda pH 7.2'de 5 dakika süreyle kontrollü olarak tutuldu. Bu süre sonunda yıkanan kesitlere, pH'sı 4.2 olan asetat tamponunda çözödürülen % 1'lik metil green ile 5 dakika çekirdek boyaması uygulandı. Preparatlar dereceli alkollerden geçilerek suyu giderildi, ksilolde parlatıldı ve entellanla kapatıldı. Hazırlanan preparatlar, Nikon Optiphot 2 model araştırma mikroskopunda incelendi ve gerekli görülen bölgelerin fotoğrafları çekildi.

### *Plazma hücre sayımı*

Uterus doku kesitinin, metil green - pironin boyama yöntemi ile boyanan preparatlarında plazma hücrelerinin sayısal dağılımını saptamak için yapılan hücre sayımlarında 100 kare oküler mikrometre (eyepiece graticule) kullanıldı. Plazma hücreleri, 40'lık objektif büyütmesinde 100 kare içerisinde düşen birim alanda sayıldı. Her kesitte endometriyumda rastgele seçilen 8 farklı bölgede hücre sayımları yapıldı. Bu şekilde seri kesitlerin sayılması ile elde edilen rakamların aritmetik ortalaması alındı. Böylece 100 kare oküler mikrometrenin kapsadığı alandaki ortalama plazma hücre sayısı saptandı. Mikrometrik lam yardımıyla 40'lık objektif büyütmesi için 100 kare oküler mikrometrenin alanı saptandı (10). Daha sonra tüm sayısal veriler, 1 mm<sup>2</sup> lik birim alandaki plazma hücre sayısına dönüştürüldü.

### *İstatistiksel analizler*

Östrüs siklusunun proöstrüs, östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerinde, plazma hücre sayılarının genel istatistiksel değerlendirilmesi ve bu evreler arası varyans analizleri (ANOVA) SPSS (IBM-PC) paket programında gerçekleştirildi (11,12).

## BULGULAR

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

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

Ovulasyonun gerçekleştiği östrüs evresinde, hücresel savunma hücrelerinin oldukça fazla sayıda bulunduğu gözlemlendi. Bu dönemde saptanan NKC'lerin özellikle endometriyumun subepitel bölgesinde lokalize olduğu saptandı. Bazı örneklerde ise, bu hücrelere daha az sayıda bezler etrafında ve stratum bazaliste rastlandı. Bazı preparatlarda ise mezometriyal üçgende kümeler oluşturduğu tespit edildi. Sodyum florür (NaF) içermeyen inkübasyon solüsyonu ile yapılan boyamalarda, lamina epitelyaliste son derece koyu boyamaların gerçekleştiği gözlemlendi. NaF'sız örneklerde, NKC'lerin de oldukça koyu boyandığı görüldü. T-lenfositlerin endometriyum boyunca oldukça yoğun bulunduğu ancak bu yoğunluğun özellikle stratum fonksiyonaliste stratum bazalise göre daha fazla olduğu saptandı. T-lenfositlerin bazı bezlerin çevresinde de lokalize oldukları görüldü. Bu dönemde makrofajların, özellikle mezometriyal üçgende ve bu bölgeye yakın olan stratum vaskularedeki kan damarlarının etrafında kümeler şeklinde yoğunlaştığı, miyometriyumun diğer kısımlarında ise seyrek olarak bulunduğu gözlemlendi. Endometriyumda ise makrofajlar tespit edilemedi (Resim 3, 4, 5, 6).

Sekresyon devresinin ilk aşaması olarak kabul edilen metöstrüs döneminde hücresel savunma sistemi hücreleri sayısının östrüs evresine göre azaldığı, fakat bu hücrelerin sayısının proöstrüs evresine göre arttığı belirlendi. Bu savunma sistemi hücrelerinden NKC'lerin sayısında azalma saptandı. NKC'lerin siklusun bütün dönemlerinde olduğu gibi, özellikle subepitelde bulunduğu ve bazı örneklerde lamina propriyada, stratum fonksiyonaliste ve bezlerin arasında yer aldığı saptandı. Yine bazı örneklerde NKC'lerin mezometriyal üçgende kümeler oluşturduğu gözlemlendi. T lenfositlerin özellikle subepitel ve stratum

fonksiyonaliste, bazen de bezler çevresinde az sayıda yer aldığı belirlendi. Metöstrüs döneminde endometriyumda makrofajlar saptanmadı. Makrofajlara, siklusun diğer dönemlerinde olduğu gibi mezometriyal üçgende ve stratum vaskularisteki kan damarlarının etrafında az sayıda rastlandı (Resim 7, 8).

Siklusun son dönemi olan diöstrüste ise, hücresel savunma sistemi hücreleri sayısının son derece azaldığı gözlemlendi. NKC'ler, subepitel ve çok nadir olarak da stratum fonksiyonaliste saptandı. T-lenfositler, bütün endometriyum boyunca nadir olarak gözlemlendi. Bu dönemde de endometriyumda makrofajlara rastlanmadı. Ancak, bu hücrelere siklusun diğer üç evresinde belirtilen bölgelerde çok az sayıda rastlandı (Resim 9,10).

Sıvısal savunmada rol oynayan plazma hücrelerinin, hücresel savunma sistemi hücrelerinde olduğu gibi, östrüs siklusu dönemlerine göre değişimler gösterdiği belirlendi. Plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüs döneminde bulunduğu, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs evrelerine doğru oldukça azaldığı belirlendi. Siklusun bütün dönemlerinde plazma hücrelerinin özellikle bezler ve damarlar etrafında bulunmakla birlikte endometriyumun farklı bölgelerinde değişik yoğunlukta bulunduğu tespit edildi (Resim 11, 12, 13, 14 ).

**Tablo 1.** Östrüs siklusu evrelerinde endometriyumda plazma hücrelerinin dağılımı.

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

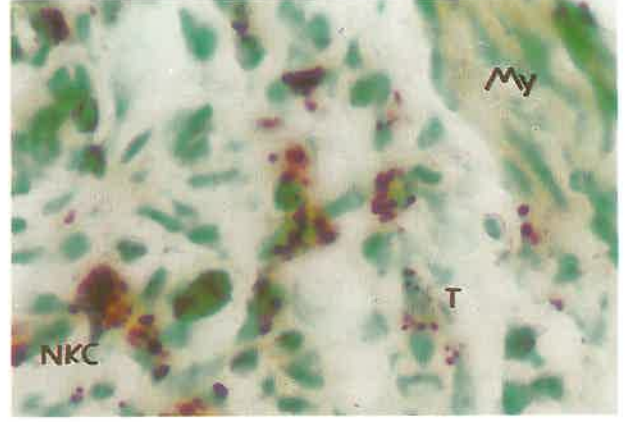
Plazma sayıları sütunundaki farklı östrüs evrelerinde farklı harf taşıyan grup ortalamaları istatistiksel olarak önemli farklılığa sahiptir (p<0.05).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

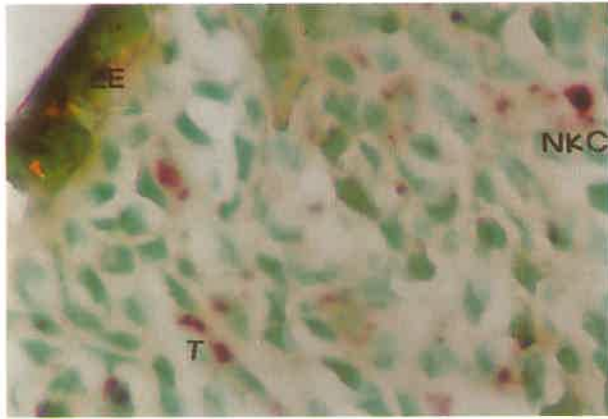
De ve Wood (13), fare uterusunda yaptıkları bir çalışmada makrofajların, sayısal olarak diöstrüs, proöstrüs ve östrüs fazları arasında anlamlı bir değişim göstermediğini, fakat dağılıma bağlı değişimin östrüste görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada, sıçanlarda, makrofajlara endometriyumda hiç rastlanmamakla birlikte östrüs siklusunun özellikle östrüs evresinde mezometriyal üçgen ve stratum vaskularedeki kan damarlarının etrafında oldukça fazla sayıda olduğu gözlemlendi. Siklusun diğer evrelerinden olan proöstrüs ve metöstrüste yukarıda belirtilen bölgelerde bu hücrelerin azaldığı, diöstrüs evresinde ise çok seyrek bulunduğu saptandı.



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



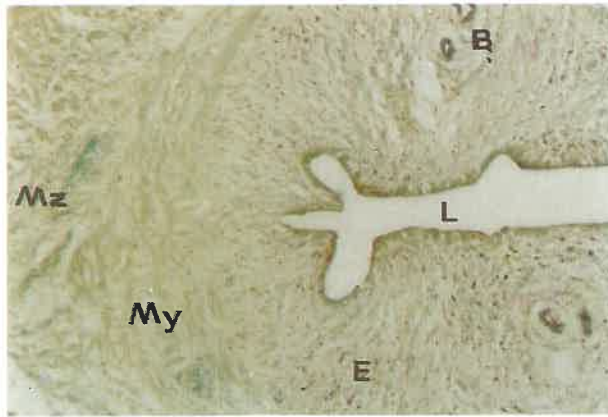
**Resim 4.** Östrüs evresinde endometriyumda stratum bazalide lokalize doğal öldürücü hücreler (NKC) ve T-lenfositlerin (T) görünümü. My: Miyometriyum. ANAE, X 720.



**Resim 2.** Proöstrüs evresinde subepitelde lokalize esteraz pozitif doğal öldürücü hücreler (NKC) ve T-lenfositlerin (T) görünümü. LE: Lamina epitelyalis. ANAE, X 72.



**Resim 5.** Sodyum florür (NaF) içermeyen boyamalarda östrüs evresinde uterusun kesiti. Pozitif hücrelerin (Ph) genel dağılımı. Mz: Mezometriyum, My: Miyometriyum, E: Endometriyum, B: Bez, L: Lümen. ANAE, X 72.



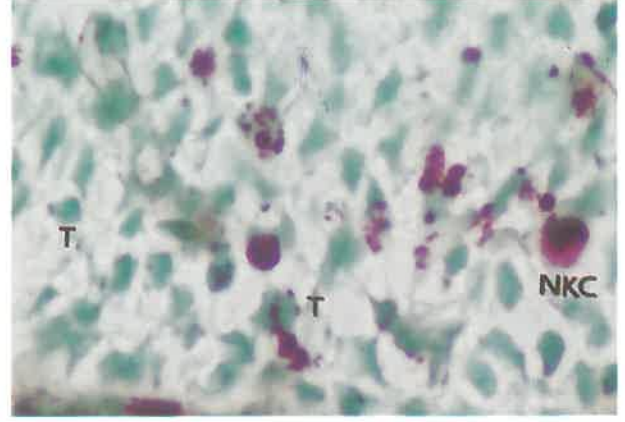
**Resim 3.** Östrüs evresinde uterus kesiti. Endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin görünümü. L: Lümen, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 72.



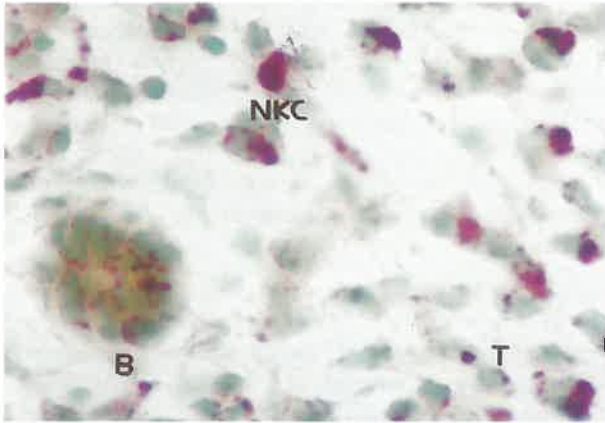
**Resim 6.** Östrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif hücrelerinin (Ph) ve miyometriyumdaki makrofajların (M) görünümü. Mz: Mezometriyum, My: Miyometriyum, E: Endometriyum. ANAE, X 180.



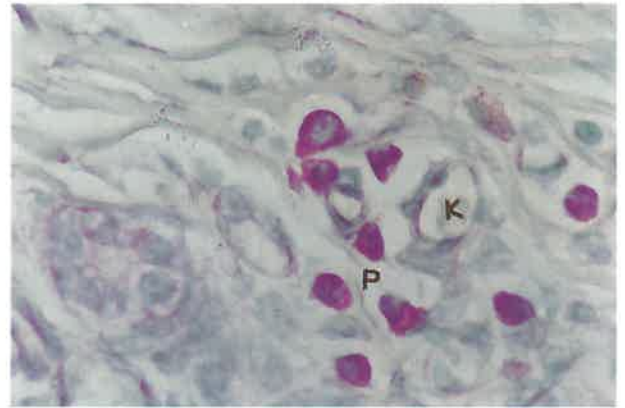
**Resim 7.** Metöstrüs evresinde uterusun kesiti. Esteraz pozitif hücrelerin (Ph) genel dağılımı. L: Lümen, E: Endometriyum, My: Miyometriyum, B: Bez, Mz: Mezometriyum. ANAE, X 90.



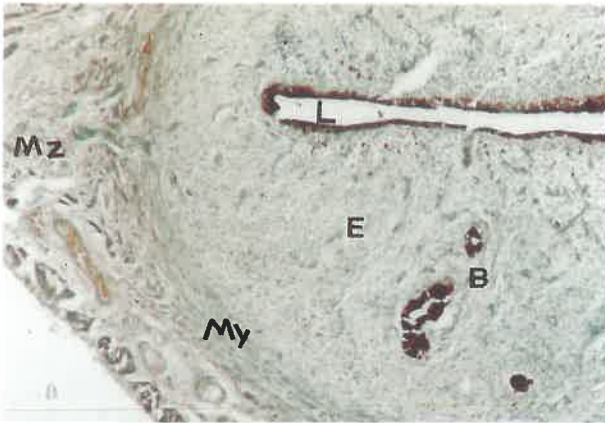
**Resim 10.** Diöstrüs evresinde endometriyumda esteraz pozitif (Ph), NKC ve T - lenfosit (T) hücrelerinin görünümü. ANAE, X 720.



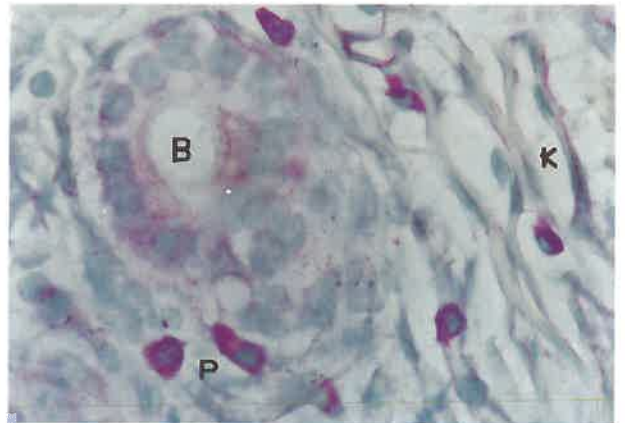
**Resim 8.** Metöstrüs evresinde endometriyumda NKC ve T hücreleri. B: Bez. ANAE, X 720.



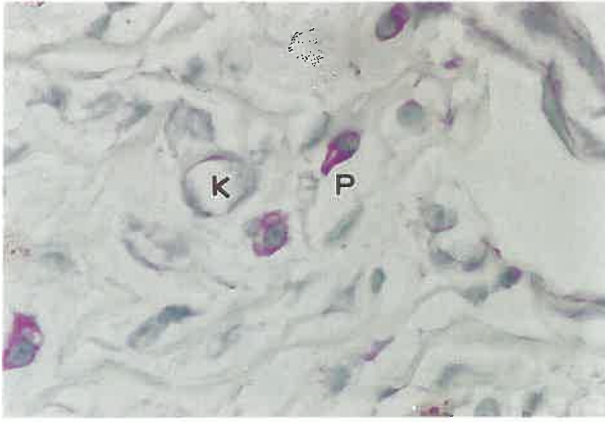
**Resim 11.** Proöstrüs evresinde endometriyumda daha çok damarlar ve bezler etrafında lokalize plazma hücreleri (P). B: Bez, K: Kapiller. Metil green - pironin, X 720.



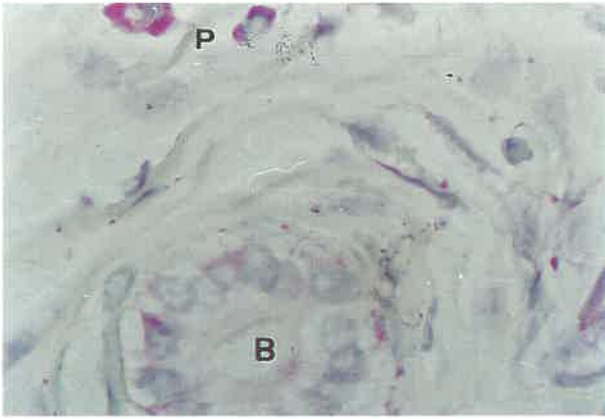
**Resim 9.** Diöstrüsdeki uterusun genel görünümü. Esteraz pozitif hücrelerinin diğer evrelerden daha az olduğu görülmekte. L: Lümen, My: Miyometriyum, Mz: Mezometriyum, B: Bez, E: Endometriyum. ANAE, X 90.



**Resim 12.** Östrüs evresinde endometriyumda dağılmış plazma hücrelerinin (P) görünümü. B: Bez, K: Kapiller, Metil green - pironin, X 720.



**Resim 13.** Metöstrüs evresinde endometriyumda damarlar etrafında lokalize plazma hücreleri (P). K: Kapiller. Metil green - pironin X 720.



**Resim 14.** Diöstrüs evresinde endometriyumda gittikçe azalan ve bezler etrafında lokalize plazma hücreleri (P). B: Bez, Metil green - pironin, X 720.

Kaushic ve ark. (4) sıçanlarda lenfosit, NKC ve makrofajların, östrüste fazla olmasına karşın, proöstrüs ve diöstrüste bu sayının oldukça azaldığını, diöstrüsün ise, bu hücrelerden tamamen yoksun olduğunu belirtmişlerdir. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada ise, T - lenfositler, NKC ve makrofajların östrüs evresinde oldukça artmasına karşın metöstrüse doğru gittikçe azaldığı, diöstrüs döneminde ise seyrek bulunduğu gözlemlendi. Proöstrüs evresinde, bu hücrelerin sayısının diöstrüse göre biraz daha arttığı tespit edildi. Bu bulgular, Kaushic ve ark. (4)'nın verileriyle tam bir paralellik göstermektedir. Ancak, Kaushic ve ark. (4)'na göre, bu hücreler endometriyumdaki bezler etrafında kümeler oluştururken, yapılan bu çalışmada endometriyumdaki bezler etrafında sellüler hücrelerden oluşan kümelere rastlanmadığı tespit edildi.

Bazı araştırmacılar farelerde (14-6) ve sıçanlarda (5, 6) yaptıkları çalışmalarda, plazma hücrelerinin yoğun olarak proöstrüste görüldüğünü, diöstrüste ise az sayıda hücreye rastlandığını bildirmişlerdir. Hussein (17) ile Hussein ve ark. (18)'na göre domuzlarda, ayrıca Whitmore ve Archbald (19)'a göre ineklerde,

plazma hücresi sayısının östrüste en fazla sayıda bulunduğu, Mitchell ve ark. (20)'na göre ise atlarda, bunun tam tersi bir durumun söz konusu olduğu belirtilmektedir. Markovic ve ark. (21) ise, plazma hücreleri sayısının östrüs ve metöstrüs döneminde arttığını, diöstrüs ve proöstrüs döneminde ise azaldığını ifade etmişlerdir. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada, plazma hücrelerinin en fazla sayıda proöstrüste görüldüğü, bu sayının sırasıyla östrüs, metöstrüs ve diöstrüs dönemlerine doğru gittikçe azaldığı belirlendi. Bu çalışmadaki bulgular, yukarıdaki araştırmacıların verileriyle benzerlik göstermektedir. Ancak, Mitchell ve ark. (20)'nın atlardaki plazma hücrelerinin sekretorik fazda artması ile Markovic ve ark. (21)'nin sıçanlardaki plazma hücrelerinin özellikle proöstrüs döneminde azalması ve metöstrüs döneminde ise artması verileriyle farklılık göstermektedir.

Rachman ve ark. (15)'na göre, farelerde plazma hücreleri endometriyumda homojen dağılırken; Canning ve ark. (14)'na göre farelerde, Markovic ve ark. (21)'na göre ise sıçanlarda plazma hücreleri endometriyumda dağınık bir şekilde bulunmakla birlikte özellikle bezler etrafında kümeler oluşturduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, plazma hücrelerinin lokalizasyonu Rachman ve ark. (15) ile farklılık gösterirken, diğer araştırmacılarla paralellik sergilemektedir.

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

## KAYNAKLAR

1. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker, KS: İmmunoloji, 1. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, (1994).
2. Hawk HW, Brinsfield TH, Turner GD, Whitmore GW, Norcross MA: Effect of ovarian status on induced acute inflammatory responses in cattle uteri, Am. J. Vet. Res. 25: 362-366, (1964).
3. Head RJ, Gaede DS: Ia antigen expression in the rat uterus, Journal of Reproductive Immunology, 9: 137-153, (1986).
4. Kaushic C, Frauendorf E, Rossoll MR, Richardson MJ, Wira RC: Influence of the estrous cycle on the presence and distribution of immune cells in the rat reproductive, A. J. Med., 39: 209 - 216, (1998).
5. Wira CR, Sandoe CP: Sex steroid hormone regulation of IgA and IgG in rat uterine secretions, Nature, Lond. 268: 534-535, (1977).
6. Wira CR, Sandoe CP: Hormonal regulation of immunoglobulins : influence of estradiol on immunoglobulins

- A and G in the rat uterus, *Endocrinology*, 106: 1020-1026, (1980).
7. Mellanby J, Dunyer J, Hawkins C, Hitchen C: Effect of experimental limbic on the estrous cycle and reproductive succes in rats, *Epilepsia*, 34(2): 220 – 227, (1991).
  8. Bancroft JD, Cook HC: *Manual of histological techniques*, Churchill Livingstone, New York, (1984).
  9. Mueller J, Del Re GB, Buerki H, Keller HU, Hess MW, Cottier H: Nonspecific acid esterase activity : A criterion for differentiation of the T and B lymphocytes in mouse lymph nodes. *Eur. J. Immun.*, 5: 270 – 274, (1975).
  10. Böck P: *Romeis Mikroskopische Tecknik*, 17. Aufl., Urban und Schwarzenberg, Munchen, Wien, Baltimore, 325 – 332, (1989).
  11. SPSS for Windows, Release 6.1 Standart Version, 1994,USA
  12. Akgül A: *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri*, SPSS Uygulamaları, YÖK Matbaası, Ankara, (1997).
  13. De M, Wood WG: Influence of estrogen and progesterone on macrophage distribution in the mouse uterus, *Journal of Endocrinology*, 126: 417 – 424, (1990).
  14. Canning BM, Billington DW: Hormonal regulation of immunoglobulins and plasma cells in the mouse uterus, *J. Endocrin.*, 97: 419 – 424, (1983).
  15. Rachman F, Casimiri V, Psychoyos A, Bernard O: Immunoglobulins in the mouse uterus during the oestrous cycle, *J. Reprod. Fert.*, 69: 17-21, (1983).
  16. Shaikh AA: Estrone and estradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the estrous cycle and pregnancy, *Biology of Reproduction*, 5: 297-307, (1971).
  17. Hussein, A. M. (1979)The reproductive tract immune system of the female pig. Ph. D. Thesis,University of Bristol.
  18. Hussein AM, Newby TJ, Bourne FG: Immunohistochemical studies of the local immune system in the reproductive tract of the sow. *J. Reprod. Immunol.* 5: 1-15, (1983).
  19. Whitmore HL, Archbald LF: Demonstration and guantitation of immunoglobulins in bovine serum, follicular fluid, and uterine and vaginal secretions with reference to bovine viral diarrhea and infectious bovine rhinotracheitis. *Am. J. Vet. Res.* 38: 455-457, (1977).
  20. Mitchell G, Liu IK, Perryman LE, Stabenfeldt GH, Hughes JP: Preferential production and secretion of immunoglobulins by the equine endometrium-a mucosal immune system. *J. Reprod. Fertil.* 32 (Suppl) : 161-168, ( 1982).
  21. Markovic Saljnikov D, Pavlovic M, Simic M: Morphometric investigations of plasmocytes and detection of immunoglobulins in the female rat genital tract during the estrous cycle, *Acta Veterinaria (Belgrad)*, 47(2-3): 107 – 114, (1997).

**Yazışma Adresi:**

Mehmet Kanter  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
VAN-TÜRKİYE

**Not:** Bu araştırma Y.Y.Ü Araştırma Fonu tarafından 98-VF-67 numaralı proje olarak desteklenmiş ve aynı adlı yüksek lisans tezinden özetlenmiştir