

SEKSÜEL SIKLUSUN FARKLI DÖNEMLERİNDE FARE UTERUSUNDA BULUNAN MAST HÜCRELERİ ÜZERİNDE HİSTOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR*

Ülker Eren¹,

Mustafa Sandıkçı²,

Emrah Sur²,

Murat Boydak²

Histological and Histochemical Studies on Mast Cells in Mouse Uterus at Different Phases of Sexual Cycle

Summary: *The aim of this study was to identify the mast cell distribution and the effects of different fixatives on staining properties of mast cells in uterus of the albino mouse. A total of 25 albino mice were used 13 of them were at estrus and 12 of them were at diestrus phases. The animals were killed by servical dislocation. Immediately, the uterus was removed and the tissue samples from both right and left uterine horns were taken into 10% neutral buffered formalin (NBF) and isotonic formaldehyde-acetic acid (IFAA) fixatives. To demonstrate the mast cells, the tissue sections were stained with both toluidin blue (TB) and alcian blue / safranin O (AB/SO) methods. The mast cells were more frequently found in the myometrium than in endometrium of mouse uterus. In TB staining, the aldehyde blocking was absent. However, it was seen that AB (+) material were sensitive to formaldehyde fixation whereas SO (+) and AB / SO (+) materials were found to be resistant. In endometrium, there were more mast cells at estrus phase than diestrus phase but in myometrium there was not any significant difference between the phases.*

Key words: *Mast cell ,histochemistry, uterus, mouse.*

Özet: *Bu araştırma, albino farelerin uterusunda mast hücresi dağılımının belirlenmesi ve farklı tespit sıvılarının mast hücrelerinin boyanma özelliklerine etkisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi. Araştırmada 13 adet östrüs ve 12 adet diöstrüs dönemlerinde olan 25 adet fare kullanıldı. Hayvanlar servikal dislokasyon yöntemi ile öldürüldükten hemen sonra, uterusları çıkarılıp sağ ve sol kornularından alınan doku örnekleri nötr tamponlu formalin (NBF) ve izotonik formaldehit asetik asit (IFAA) solüsyonlarında tespit edildi. Mast hücrelerinin demonstrasyonu için, toluidin blue (TB) ve alcian blue/ safranin O (AB/SO) boya metotları uygulandı. Fare uterusunda endometriyuma göre miyometriyumda mast hücresi sayısının baskın olduğu gözlemlendi. TB boyama açısından aldehit blokajının oluşmadığı tespit edildi. AB/SO boyamada ise AB (+) materyalin formaldehit tespitine duyarlı, SO (+) ve AB/SO (+) materyalin formaldehit tespitine dirençli olduğuna karar verildi. Endometriyumda östrüs döneminde mast hücresi sayısının daha fazla olduğu fakat miyometriyumda östrüs ve diöstrüs dönemleri arasında farklılığın olmadığı belirlendi.*

Anahtar kelimeler: *Mast hücresi, histokimya, uterus, fare.*

* Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (SÜAF-95/98).

¹ Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı/AYDIN

² Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı/KONYA

Giriş

Mast hücre heterojenitesi kavramı, mast hücrelerinde morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel farklılığı ifade eder. Rodentlerde bağ dokusu mast hücresi (Connective Tissue Mast Cell - CTMC) ve mukozal mast hücresi (Mucosal Mast Cell - MMC) olmak üzere iki tip mast hücresi tanımlanmaktadır (7, 8, 10, 18, 35). Mukozaların derin kısımlarında, serozada, deride, özellikle kapilar çevrelerinde bulunan bağ dokusu mast hücresinin özelliği, formaldehit tespitine dirençli ve heparin içeren granüllere sahip olmasıdır. Mukozaların daha yüzeysel kısımlarında bulunan mukozal mast hücresi ise formaldehit tespitine duyarlı olan ve kondroitin sülfat içeren granüller bulundurulur (7, 14). Ratlarda sindirim sisteminde mast hücreleri için AB/SO kombine boya metodu uygulandığında CTMC'in safranin (+), MMC'in ise alcian blue (+) granüller içerdiği tespit edilmiştir (7, 8). İmmunofloresan yöntemlerle, ratlarda ince barsakların submukozasında (34), immunohistokimyasal yöntemlerle deri, dil, barsak serozası ve akciğer parenşiminde (11) CTMC'in RMCP I (Rat Mast Cell Protease I) içerdiği belirlenmiştir. Rat barsağında (33) ve bronş epitelinde (11) bulunan MMC'lerinin ise RMCP II (Rat Mast Cell Protease II) içerdikleri kaydedilmiştir. Kemikiliği kökenli olan bu hücrelerin farklılaşmalarını perifer dokularda, yerleştikleri mikroçevrenin de etkisiyle tamamladıkları bildirilmektedir (10, 18, 21, 27).

Mast hücreleri IgE ve IgG alt sınıflarını bağlayan membran reseptörlerine sahip olan, aşırı duyarlılık reaksiyonlarında, paraziter hastalıklarda ve neoplazmlara karşı savunmada rol alan hücrelerdir (2, 12). Ayrıca içerdikleri histamin ve heparinle yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinde rol aldıkları (17), nöropeptidler ile uyarılmaları sonucunda derinin kan akımının düzenlenmesine yardımcı oldukları bildirilmektedir (14). Koyun ve keçi derisinde, stratum süperfisiyale katmanında kan damarlarının çevresinde, stratum profundumda ise ter ve yağ bezleri ile kıl folliküllerinin çevresinde yoğun olarak yer

aldıkları tespit edilmiştir (36). Ratlarda mukozal mast hücrelerinin intestinal nematodlara karşı savunmada rol aldıkları da kaydedilmiştir. (35).

Mast hücrelerinde degranulasyon, nonimmünojenik olarak, IgE aracılığı olmadan da nöropeptidler, komplement anaflatoksinleri C3a, C5a, fare T hücrelerinden açığa çıkan antijen bağlayan faktör, IL-1, IL-3 ve GM-CSF, şimaz, TNF ve çeşitli hücrelerden salınan histamin bıraktıran faktörlerin etkisiyle de gerçekleşebilmektedir (12, 14).

Uterusda mast hücrelerinin rolü çok açık değildir. Rat uterusunda, histaminin implantasyon bölgesinde vasküler permeabilityyi kontrol ettiği ve gebelikte tek başına veya başka faktör ya da mekanizmalarla embriyonun immünojenik olarak reddini engellediği ileri sürülmektedir (6). Rat (20), hamster (4) ve farelerde (22) yapılan araştırmalarda endometriyumda çok az sayıda bulunan mast hücrelerinin özellikle miyometriyumda ve stratum vaskularede yerleştikleri kaydedilmiştir. Östrüs siklusunun farklı dönemlerinde mast hücre sayısının değiştiği bildirilmektedir (4, 6).

Yapılan literatür taramasında fare uterusunda histokimyasal heterojeniteyi araştıran herhangi bir kaynağa rastlanamamıştır. Sunulan çalışmada, östrüs ve diöstrüs dönemlerinde olan farelerin uterusunda, mast hücrelerinin endometriyum ve miyometriyumdaki dağılımlarının, histokimyasal özelliklerinin ve farklı tespit sıvılarının mast hücrelerinin boyanma reaksiyonları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada hayvan materyali olarak, 30-40 g ağırlığında, Swiss weber soyundan 25 adet dişi albino fare kullanıldı. Hayvanlar standart koşullarda ad libitum beslendiler ve 14 saat aydınlık -10 saat karanlık olmak üzere ışıklandırma yapıldı. Sağlıklı ve vaginal smear ile düzenli siklus gösterdikleri belirlenen (1) östrüs döneminde 13 ve diöstrüs döneminde olan 12 adet fare araştırma materyalini oluş-

turdu. Hayvanlar servikal dislokasyon yöntemi ile öldürüldükten hemen sonra, uterusları çıkarılıp sağ ve sol kornularından alınan doku örnekleri nötr tamponlu formalin (NBF'de 24 saat) ve izotonik formaldehit asetik asit (IFAA, pH 2.9) (12 saat IFAA ve 12 saat %70 alkolde) solusyonlarında tespit edildi (7). Hazırlanan parafin bloklardan, 5µm kalınlığında, bir tanesi toluidin blue (TB, pH 0.5) (7), bir tanesi de alcian blue (AB, pH 0.3) / safranin O (SO, pH 1.0) (8) kombine boya metodu ile boyanmak üzere arka arkaya iki kesit alındıktan sonra 30µm ara verilerek her bir boyama için onar adet olacak şekilde, seri kesit alındı. NBF ve IFAA'de tespit edilmiş dokulardan alınan birer kesit aynı lam üzerinde boyandı.

Mast hücreleri, her bir blokta TB ve AB/SO boyama metotları için onar adet kesitte olmak üzere, endometriyum ve miyometriyumda, x 400 büyütmede, görüntü alanında sayıldı. Verilerin istatistiki analizi için *t* Testi uygulandı. Bu amaçla, Minitab® istatistik hazır programı kullanıldı.

Bulgular

Uterus dokusunda mast hücrelerinin demonstrasyonu için TB (Şekil 1, oklar) ve AB/SO boya metotları uygulandı. AB/ SO kombine boyama sonucunda mavi boyanan mast hücreleri AB (+) (Şekil 2, a), kırmızı boyanan mast hücreleri SO (+) (Şekil 2, s), kırmızı ve mavi boyanan mast hücreleri ise AB/SO (+) (Şekil 2, oklar) hücreler olarak belirlendi. TB ve AB/SO boyamalarla ayırt edilen mast hücrelerinin sayımı sonucu sağ ve sol kornularda elde edilen değerler arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı belirlendikten sonra veriler birleştirildi. Elde edilen verilerin endometriyumdaki aritmetik ortalamaları Tablo 1, miyometriyumdaki aritmetik ortalamaları Tablo 2'de gösterildi. Mast hücrelerinin endometriyuma göre miyometriyumda çok daha fazla oldukları dikkati çekti.

Tespit sıvısı olarak nötr tamponlu formalin kullanıldığında aldehit blokajının oluşup oluşmadığını anlamak üzere veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında şu sonuçlar elde edildi:

1. TB boyamada, ne endometriyum (Tablo 1) ne de miyometriyumda (Tablo 2), farklı tespit sıvıları kullanıldığında mast hücresi sayısı açısından belirlenen farklılığın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

2. Genelde, AB (+) mast hücresi sayısının IFAA ile tespit edilen dokularda NBF'de tespit edilen dokulardan daha fazla olduğu, bu farklılığın endometriyumda diöstrüs döneminde ($p<0.05$) (Tablo 1), miyometriyumda ise östrüs ($p<0.001$) ve diöstrüs dönemlerinde ($p<0.01$) anlamlı olduğu (Tablo 2) gözlemlendi.

3. SO (+) mast hücresi sayısının NBF'de tespit edilen dokularda IFAA ile tespit edilen dokulara göre daha fazla olduğu ve bu farklılığın endometriyumda östrüs dönemi ($p<0.01$) ile diöstrüs döneminde ($p<0.05$) (Tablo 1), miyometriyumda da östrüs ($p<0.001$) ve diöstrüs dönemlerinde ($p<0.001$) anlamlı olduğu (Tablo 2) belirlendi.

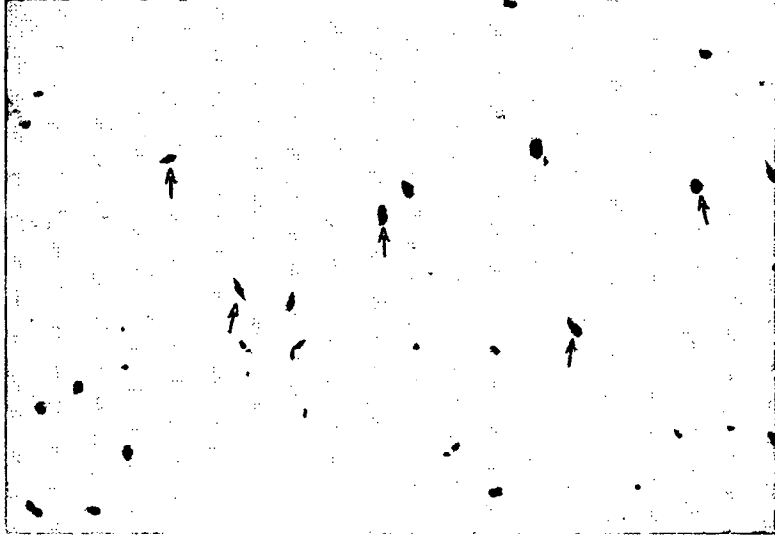
4. AB/SO (+) hücrelerin de SO (+) hücreler gibi NBF'de tespit edilen dokularda daha fazla sayıda olduğu ve bu farklılığın endometriyumda östrüs ($p<0.05$) ile diöstrüs döneminde ($p<0.01$) (Tablo 1), miyometriyumda da östrüs ($p<0.001$) ve diöstrüs dönemlerinde ($p<0.001$) anlamlı olduğu (Tablo 2) dikkati çekti.

Östrüs ve diöstrüs dönemlerinde elde edilen veriler karşılaştırıldığında ise aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Endometriyumda, IFAA ile tespit edilen dokularda östrüs döneminde TB (+) mast hücresi sayısının diöstrüs dönemine göre daha fazla olduğu ($p<0.01$) (Tablo 1) tespit edildi.

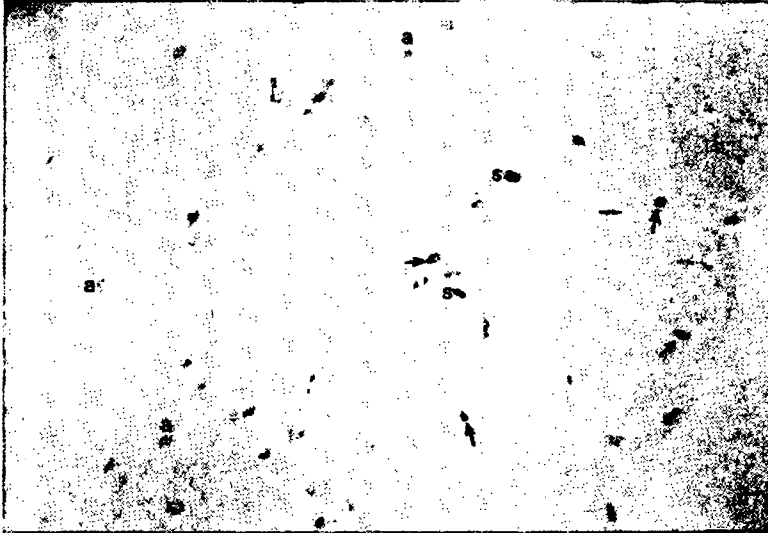
2. NBF ile tespit edilen dokularda, endometriyumda östrüs döneminde belirlenen SO (+) mast hücresi sayısının daha fazla olduğu ($p<0.05$) (Tablo 1) görüldü.

3. Miyometriyumda ise ne IFAA ne de NBF kullanıldığında, TB ve AB/SO boyama sonucunda östrüs ve diöstrüs dönemlerinde elde edilen değerler arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı ($p>0.05$) (Tablo 2) dikkati çekti.



Şekil 1: Fare uterusunda miyometriyumda bulunan mast hücrelerinin ışık mikroskopik görünümü. Oklar: TB (+) mast hücreleri. TB., x140.

Figure 1: Light microscopic appearance of mast cells in myometrium of mouse uterus. Arrows: TB (+) mast cells. TB., x 140.



Şekil 2: Fare uterusunda miyometriyumda bulunan mast hücrelerinin ışık mikroskopik görünümü. a: AB(+), s: SO(+), oklar: AB/SO (+) mast hücreleri. AB/SO., x 200

Figure 2: Light microscopic appearance of mast cells in myometrium of mouse uterus. a: AB(+), s: SO(+), arrows: AB/SO (+) mast cells. AB/SO., x 200

Tablo 1: Fare uterusunun endometriyumunda mast hücrelerinin dağılımı.

Table 1: Distribution of mast cells in endometrium of mouse uterus.

X(Mast hücresi sayısı / Görüntü Alanı) ± SEM	TB (+)			AB (+)			SO (+)			AB / SO (+)		
	IFAA	NBF	t	IFAA	NBF	t	IFAA	NBF	t	IFAA	NBF	t
Östrüs (n=13)	1.48±0.12	1.33±0.11	-	0.39±0.07	0.28±0.05	-	0.06±0.02	0.18±0.04	**	0.06±0.03	0.06±0.03	*
Diöstrüs (n=12)	1.02±0.09	1.08±0.09	-	0.34±0.07	0.19±0.39	*	0.02±0.01	0.07±0.02	*	0.05±0.02	0.14±0.03	*
t	**	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	-

-Aynı satır ve sütunlarda belirtilen işaretler ikili gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

- : Önemsiz

* : p<0.05

** : p<0.01

Tablo 2 : Fare uterusunun miyometriyumunda mast hücrelerinin dağılımı .

Table 2: Distribution of mast cells in myometrium of mouse uterus.

X(Mast hücresi sayısı / Görüntü Alanı) ± SEM	TB (+)			AB (+)			SO (+)			AB / SO (+)		
	IFAA	NBF	t	IFAA	NBF	t	IFAA	NBF	t	IFAA	NBF	t
Östrüs (n=13)	23.10±1.10	25.70±1.30	-	8.57±0.51	5.65±0.38	***	1.81±0.20	4.14±0.34	***	5.67±0.43	9.50±0.65	***
Diöstrüs (n=12)	21.30±0.96	22.80±1.00	-	7.52±0.55	5.55±0.42	**	2.34±0.23	3.6±0.24	***	6.40±0.41	10.29±0.59	***
t	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-Aynı satır ve sütunlarda belirtilen işaretler ikili gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

- : Önemsiz

** : p<0.01

*** : p<0.001

Tartışma ve Sonuç

Rodentlerde, bağ dokusu mast hücresi ve mukozal mast hücresi olmak üzere iki farklı mast hücresi tipinin varlığı kabul edilmektedir (7, 8, 11, 16, 19). Mast hücre heterojenitesi ayrıca, insanda barsakta (26, 28) ve solunum sisteminde (23, 24, 30), koyunda barsakta (15), kanatlıda ovaryumda (25), inekte akciğer ve uterusu (5, 9), köpekte deride (3) çalışılmış, formaldehit içeren tespit sıvıları kullanıldığında, dokularda TB boyama ile belirlenen mast hücresi sayısının daha az olduğu kaydedilmiştir. Formaldehit içeren tespit sıvıları kullanıldığında boya reaksiyonunun engellenmesine, aldehitin protein molekülüne etkisine bağlı olarak oluşan difüzyon bariyerinin neden olduğu saptanmıştır (32). Ratlarda RMCP II içeren mukozal mast hücrelerinin formaldehit tespitine duyarlı oldukları ve boya almadıkları da belirlenmiştir (7, 8, 16, 32).

Sunulan çalışmada, östrüs ve diöstrüs dönemlerinde olan farelerin uterus dokusunda mast hücrelerinin dağılımı, histokimyasal özellikleri ve farklı tespit sıvılarının mast hücrelerinin boyanma reaksiyonları üzerine etkisi araştırıldı.

Araştırmacıların (3, 9, 15, 23, 24, 25, 26, 28, 30) TB boyamada aldehit blokajı oluştuğuna dair bulgularından farklı olarak, TB ile boyama sonucunda mast hücresi sayısı açısından kullanılan tespitler arasındaki farkın ne endometriyum (Tablo 1) ne de miyometriyumda (Tablo 2) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Cocchiara ve ark. (6) da benzer şekilde, %4 NBF ve IFAA kullanarak tespit ettikleri rat uterusunda, TB ile boyamada, mast hücrelerinde aldehit blokajının oluşmadığını bildirmişlerdir.

Tainsh ve Pearce (29), ratlarda bağ dokusu mast hücrelerinin kondroitin sülfat da bulduklarından, Koretou (19) da yine ratlarda peritoneal mast hücrelerinde çok az miktarda AB (+) granüllerin varlığından bahsetmektedirler. Mast hücrelerinin proteaz I içeriği üzerinde çalışan Koretou (19), toluidin blue O (pH 4), alcian blue-safranin O kombine boya metodu ve elektron mikroskopik immunohistokimyasal metotlarla elde ettiği sonuçları karşılaştırarak, safranin (+) granüllerin fazla miktarda RMCP I içerdiğini, alcian blue (+) granüllerin ise çok az miktarda veya hiç RMCP I içermediğini tespit etmiştir. Solunum sisteminde, birbirini takip eden kesitlere AB/SO ve immunperoksidaz uygulandığında da AB (+) hücrelerin RMCP II, AB (+) ile SO(+) granül içeren hücrelerin ise RMCP I bulundurduğu belirlenmiştir (31).

İnekte solunum sistemi (5) ve uterusu (9) yapılan çalışmalarda ise, IFAA ve NBF kullanılarak tespit edilen dokularda AB/SO boyama sonucunda, mast hücre granüllerinin safranin ile boyanmadığı bildirilmiştir.

Sunulan çalışmada AB/SO boyama sonucunda, uterus dokusunda AB (+), SO (+) ve AB/SO (+) mast hücreleri tespit edildi. TB ile AB/SO boyamaları sonucunda belirlenen toplam mast hücresi sayısında görülen farklılık, uterusu AB'nun kullanılan pH'sında (pH 0.3) boyanmayan sülfatlı asidik mukosubstans içeren hücrelerin de olabileceğini düşündürdü. AB (+) mast hücresi sayısının IFAA ile tespit edilen dokularda NBF'de tespit edilen dokulardan daha fazla olduğu, bu fazlalığın endometriyumda diöstrüs döneminde ($p<0.05$) (Tablo 1), miyometriyumda ise östrüs ($p<0.001$) ve diöstrüs dönemlerinde ($p<0.01$) (Tablo 2) anlamlı olduğu belirlendi. SO (+) ve AB/SO (+) materyalin formaldehit tespitine dirençli olduğu ve boyanma reaksiyonunun

aldehit etkilenmediği, aldehit blokajının sadece AB/SO boyamada, AB (+) materyal içeren hücrelerde oluştuğu dikkati çekti.

Eren ve ark. (9) inek uterusunda yaptıkları çalışmada, formaldehite duyarlı mast hücrelerinin, endometriyumda özellikle diöstrüste yoğunlaştıklarını, miyometriyumda bulunan formaldehite dirençli olan mast hücrelerinin ise östrüs döneminde daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Rat (20), hamster (4) ve farelerde (22) yapılan araştırmalarda mast hücrelerinin endometriyumda çok az sayıda olduğu ve özellikle miyometriyumda yerleştikleri. östrüs siklusu boyunca uterusda mast hücresi sayılarının değiştiği kaydedilmiştir. Gosden ve ark. (13) ise ratlarda uterusda RMCP I konsantrasyonunun RMCP II'den daha fazla olduğunu tespit etmiş ve konsantrasyonlarının östrüs siklusu boyunca değişmediğini bildirmişlerdir.

Sunulan çalışmada da araştırmacıların (4, 20, 22) bulgularıyla uyumlu olarak, mast hücrelerinin endometriyumda çok az sayıda olduğu, özellikle miyometriyumda yerleştikleri gözlemlendi. Bununla birlikte, miyometriyumda östrüs ve diöstrüs dönemlerinde belirlenen mast hücre sayılarının farklılığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı dikkati çekti.

Endometriyumda IFAA ile tespit edilen dokularda belirlenen TB (+) mast hücresi sayısının ise, östrüs döneminde diöstrüs dönemine göre daha fazla olduğu ($p<0.01$) (Tablo 1) tespit edildi. Cocchiara ve ark. (6) da rat uterusunda, histamin içeriğinin ovulasyon sırasında maksimum düzeyde olduğunu ve implantasyondan sonra azaldığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar (6) histaminin implantasyon bölgesinde vasküler permeabiliteyi kontrol ettiğini ve gebelikte histaminin tek başına veya başka faktör ya da mekanizmalarla embriyonun immunolojik olarak reddini engellediğini ileri sürmektedirler. Farede de

endometriyumda mast hücresinin östrüs döneminde daha fazla olması, olası bir implantasyona hazırlık olabilir.

Bu araştırmada, AB/SO kombine boyama uygulandığında, NBF ile tespit edilen dokularda, yine endometriyumda östrüs döneminde SO (+) mast hücresi sayısının daha fazla olduğu ($p<0.05$) (Tablo 1) belirlenmiştir. SO (+) boyanan materyalin heparin olduğu bildirilmektedir (8, 32). Östrüs döneminde SO (+) mast hücrelerinin endometriyumda fazla olması, madde transportu ve hücre hareketlerinin kolaylaştırılması amacı ile, şekilsiz temel maddenin sıvılık durumunun ayarlanmasında heparinin fonksiyonundan yararlanılabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Sonuç olarak, fare uterus dokusunda mast hücrelerinin miyometriyumda yoğunlaştığı belirlendi. AB/SO boyamada, endometriyum ve miyometriyumda bulunan mast hücrelerinin AB (+), SO (+) ve AB / SO (+) reaksiyon verdikleri gözlemlendi. TB boyama açısından aldehit blokajının oluşmadığı dikkati çekti. Uterus dokusu NBF ile tespit edildiğinde, AB (+) materyal bulunduran hücrelerde boyanma açısından aldehit blokajının oluştuğu, SO (+) ve AB/SO (+) materyal bulunduran hücrelerin ise formaldehit tespitine dirençli oldukları tespit edildi. Endometriyumda, östrüs döneminde mast hücre sayısının daha fazla olduğu, fakat miyometriyumda östrüs ve diöstrüs dönemleri arasında farklılığın olmadığı belirlendi.

Kaynaklar

1. Allen, E. (1922). *The oestrous cycle in the mouse*. Am J Anat, 3, 297-349.
2. Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M., Diker, K. S. (1994). *İmmunolojik Reaksiyonlarda Fonksiyonları Olan Diğer Hücreler*. İçinde "İmmunoloji". Medisan Yayınevi, Ankara.

3. **Becker, A.B., Chung, K.F., Mc Donald, D.M., Lazarus, S.C., Frick, O.L. Gold, W.M.** (1985). *Mast Cell Heterogeneity in Dog Skin*. The Anat Rec 213, 477-480.
4. **Brandon, J.M., Evans, J.E.** (1983). *Changes in Uterine Mast Cells During the Estrous Cycle in the Syrian Hamster*. The Am J Anat 167, 241-247.
5. **Chen, W., Alley, M.R. Manktelow, B.W., Slack, P.** (1990). *Mast Cells in the Bovine Lower Respiratory Tract: Morphology, Density and Distribution*. Br Vet J 146 (5) 425-436.
6. **Cocchiara, R., Albeggiani, G., Trapani, G., Azzolina, A., Lampiasi, N., Cervello, G., Geraci, D.** (1988). *Rat Uterine Mast Cells and Their Functional Response to an Embryo-Derived Histamine Releasing Factor. A Possible Model for Embryo Implantation*. J Reprod. Immunol 14, 191-201.
7. **Enerback, L.** (1966, a). *Mast Cells in Rat Gastrointestinal Mucosa. I. Effect of Fixation*. Acta Pathol. et Microbiol Scandinau 289-302.
8. **Enerback, L.** (1966, b). *Mast Cells in Rat Gastrointestinal Mucosa. II. Dy-Binding and Metachromatic Properties*. Acta Pathol. et Microbiol Scandinau 303-312.
1. **Eren, Ü., Aşti, R. N., Kurtdede, N., Sandıkçı, M., Sur, E.** (1997) *İnek Uterusunda Mast Hücrelerinin Histolojik ve Histokimyasal Özellikleri ve Mast Hücre Heterojenitesi*. (Baskıda). Türk Veterinerlik ve Hayvancılık Dergisi.
10. **Galli, S. J.** (1990). *New Insights into "The Riddle of the Mast Cells", Microenvironmental Regulation of Mast Cell Development and Phenotypic Heterogeneity*. Lab Invest 62 (1), 5-33.
11. **Gibson, S., Miller H.R.P.** (1986). *Mast Cell Subsets in the Rat Distinguished Immunohistochemically by Their Content of Serine Proteinases* Immunology 58, 101-104.
12. **Gordon, J. R., Burd, P.R., Galli, S.J.** (1990) *Mast Cells as a Source of Multifunctional Cytokines*. Immunol Today 11 (12) ,458-464.
13. **Gosden, R, G., Huntley, J.F. Douglas, A., Inglis, L., Miller, H.R.P.** (1993) *Quantitative and Cytochemical Studies of Mast Cell Proteases in Rat Ovaries and Uteri in Various Reproductive States*. J Reprod Fertil 98, 557-582.
14. **Huntley, J.F.** (1992). *Mast Cells and Basophils, A Review of Their Heterogeneity and Function*. J Comp Pathol 107, 349-372.
15. **Huntley, J.F., Newlands, G., Miller, H. R.** (1984). *The Isolation and Characterization of Globule Leucocytes, Their Derivation from Mucosal Mast Cells in Parasitized Sheep*. Parasite Immunol 6 (4), 371-390.
16. **Irani, A.M.A., Schwartz, L.B.** (1989). *Mast Cell Heterogeneity*. Clin and Exp Allergy 19, 143-155.
17. **Katz, H.R., Stewens, R.L., Austen, K.F.** (1985). *Heterogeneity of Mammalian Mast Cells Differentiated in vivo and in vitro*. J Allergy Clin Immunol 76, 250-259.
18. **Kitamura, Y., Kanakura, Y., Sonoda, S., Asai, H., Nakano, T.** (1987). *Mutual Phenotypic Changes Between Connective Tissue Type and Mucosal Mast Cells*. Int Archs Allergy Appl Immun 82, 244-248.
19. **Koretou, O.** (1988). *Relationship Between the Staining Property of Mast Cell Granule with Alcian Blue-Safranin O and Toluidine Blue O, and the Content of Mast Cell Protease I in the Granule of Rat Peritoneal Mast Cell*. Acta Histochem Cytochem 21, 1, 25-32
20. **Maraspin, L.E., Walter, J.B.** (1971). *Effects of Hormones, Pregnancy on the Mast Cell Count in the Rat Uterus* Life Sci 10, 111-120.
1. **Nakano, T. Sonoda, T., Hayashi, C., Yamatodani, A. Kanayama, Y. Yamamura, T., Asai, H., Yonezawa, T. Kitamura, Y., Galli, S.J.** (1985) *Fate of Bone Marrow-*

- Derived Cultured Mast Cells After Intravenous Transfer into Genetically Mast Cell-Deficient W/W^m Mice.* J Exp Med 162,1025-1043.
22. **Padilla, L., Reinicke, K., Montesino, H., Villena, F., Asencio, H., Cruz, M., Rudolph, M.I.** (1990). *Histamin Content and Mast Cell Distribution in Mouse Uterus. The Effect of Sexual Hormones, Gestation and Labor* Cell. and Mol Biol 36 (1), 93-100.
 23. **Pesci, A., Foresi, A., Bertorelli, G., Chetta, A., and Oliveri, D.** (1993). *Histochemical Characteristics and Degranulation of Mast Cells in Epithelium and Lamina Propria of Bronchial Biopsies from Asthmatic and Normal Subjects* Am Rev Respir Dis 147,684-689.
 24. **Pipkorn, U., Karlsson, G., Enerback, L.** (1988). *Phenotypic Expression of Proteoglycan in Mast Cells of the Human Nasal Mucosa.* Histochem J 20, 519-525.
 25. **Ribatti D., Contino, R., Quondametteo, F., Formica, V., Tursi, A.** (1992). *Mast Cell Populations in the Chick Embryo Lung and Their Response to Compound 48/80 and Dexamethasone* Anat Embryol 186, 241-244.
 26. **Ruitenbergh, E.J., Gustowska, L. Elgersma, A., Ruitenbergh, H.M.** (1982). *Effect of Fixation on the Light Microscopical Visualization of Mast Cells in the Mucosa and Connective Tissue of the Human Duodenum.* Int. Archs Allergy Appl Immun 67, 233-238.
 27. **Smith, T. J. and Weis, J. H.** (1996). *Mucosal T Cells and Mast Cells Share Common Adhesion Receptors* Immunol Today 17 (2), 60-63.
 28. **Strobel, S., Miller, HRP., Ferguson, A.** (1981). *Human Intestinal Mucosal Mast Cell, Evaluation of Fixation and Staining Techniques.* J Clin Pathol 34,851-853.
 29. **Tainsh, K. R., Pearce, F.L.** (1992) *Mast Cell Heterogeneity, Evidence that Mast Cells Isolated from Various Connective Tissue Locations in the Rat Display Markedly Graded Phenotypes.* Int Arch Allergy Immunol 98, 26-34.
 30. **Walls, A.F., Roberts, J.A., Godfrey, R.C., Church, M.K., Holgate, S.T.** (1990). *Histochemical Heterogeneity of Human Mast Cell, Disease-Related Differences in Mast Cell Subsets Recovered by Bronchoalveolar Lavage.* Int Arch Allergy Appl Immunol. 92, 233-241.
 31. **Wilkes, L.K., Mc Menamin, C., and Holt, P.G.** (1992). *Postnatal Maturation of Mast Cell Subpopulations in the Rat Respiratory Tract.* Immunology 75, 535-541.
 32. **Wingren, U., Enerback, L.** (1983). *Mucosal Mast Cells of the Rat Intestine. A Re-evaluation of Fixation and Staining Properties, With Special Reference To Protein Blocking and Solubility of the Granular Glycosaminoglycan.* Histochem J. 15, 571-582.
 33. **Woodbury, R.G. Miller H.R.P.** (1982). *Quantitative Analysis of Mucosal Mast Cell Protease in the Intestines of Nippostrongylus - Infected Rats.* Immunology 46, 487-495.
 34. **Woodbury, R.G., Gruzenski, G. Lagunoff, D.** (1978). *Immunofluorescent Localization of a Serine Protease in Rat Small Intestine.* Proc Natl Acad Sci USA 75,2785-2789.
 35. **Woodbury, R.G., Miller, H.R.P., Huntley, J.F., Newlands, G.F.J., Palliser, A.C., Wakelin, D.** (1984). *Mucosal Mast Cells are Functionally Active During Spontaneous Expulsion of Intestinal Nematode Infections in Rat* Nature 312 (29), 450-452.
 36. **Yörük, M., Özcan, Z.** (1996). *Koyun ve Keçi Derisinde Mast Hücreleri Üzerinde Morfolojik ve Histometrik Araştırmalar.* Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 2, (1-2), 47-55.