

ARAŞTIRMA MAKALESİ /RESEARCH ARTICLE

**ENDOMETRİYUM RESEPTİVİTESİ TUBA EPİTELİNİN OOSİT ve EMBRİYO ile
OTOKRİN ve PARAKRİN İLİŞKİSİNE Mİ BAĞLIDIR ?**

**Cengiz BAYÇU¹, Orhan ÖZATİK¹, Firdevs GÜRER¹, Serap S. İNALÖZ²,
Deniz GÜRER³**

ÖZ

Bu çalışmada tuba uterina epitelini ile oosit ve embriyo arasındaki olası ilişkinin endometriyum reseptivitesindeki rolü incelendi. Çalışmada kullanılan sıçanlar tubal ligasyonlu deney ve ligasyonsuz kontrol olarak gruplandırıldılar. Endometriyal evreyi saptamada ışık mikroskop, pinopod incelenmesi ise elektron mikroskop düzeyinde yapıldı. Elde edilen bulgularımızda her iki grupta silli epitel hücresi gözlenmeyen ancak mikrovilluslu sekreter epitel hücrelerinin yer aldığı endometriyal bezlerin sekreter fazda olduğu luteal fazda reseptif bir endometriyum dokusu gözlemlendi. Tipik şekilleriyle endometriyum pinopodları yalnız ligasyonsuz gebe kontrol grubunda görüldüler. Tubal ligasyonlu deneklerde ise pinopod oluşumu yoktu ya da yetersizdi. İki grup arasında pinopod tipleri, salgı granülleri ve apoptoz yapıları açısından farklar olduğu görüldü.

Bu ön çalışmamızda tubal ligasyonlu sıçanlardan elde edilen bulgularımız endometriyum reseptivitesinde pinopodların işaretleyici rol oynadığını ve ayrıca embriyo ile tuba uterina arasında otokrin ve parakrin diyalogunun olabileceğini ve bu faktörlerin implantasyonda rol oynayabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Tubal ligasyon, Pinopod, Endometrium, SEM,TEM.

**DOES ENDOMETRIUM RESEPTIVITY DEPENDS ON PARACRINE AND
AUTOCRINE RELATION OF TUBAL EPITHELIUM WITH OOCYTE AND
EMBRYO ?**

ABSTRACT

In present study relation between uterine tube epithelium with oocyte and embryo and its role on endometrium receptivity was investigated. The rats were divided as unligated control and as ligated experimental group. Light microscopy was used for determination of endometrial phase and TEM and SEM was used for pinopodial verification. We have not observed ciliated epithelial cells in both group endometriums. However numerous secretory epithelium with microvilli was detected in luteal phase endometriums. On the basis of microscopic appearances glands were in secretory phase and therefore it is considered as luteal receptive endometrium.

Typical pinopods were observed only in pregnant unligated control group endometriums but lack and/or insufficient pinopods were detected in ligated group endometriums. Our findings showed that there were significant differences in type of pinopods, secretory granules and apoptotic process in two groups.

¹Eskişehir Osmangazi Ü.Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.

E-mail: cbaycu@ogu.edu.tr

²Gaziantep Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.

³Nuh'un Gemisi Veteriner Kliniği, Eskişehir.

In this preliminary study our results suggested, pinopodes were accurate markers in endometrial receptivity and also there might be a autocrin/paracrin relation between tuba uterina and embryo that plays role in implantation.

Keywords: Tubal ligation, Pinopodes, Endometrium, SEM, TEM.

1. GİRİŞ

Günümüzde infertilite tanısı konmuş ve konvansiyonel ilaç ve cerrahi tedaviden sonuç alınamayan hastalara YÜT (yardımla üreme teknikleri) ile bebek sahibi olmalarına yardımcı olunmaktadır. Bu uygulamalarda embriyonun tuba uterinada geçirdiği evreler laboratuvarda kadın genital traktusunun pH, ısı, osmolaritesini aynen sağlamaya çalışan inkübatörler içinde gerçekleştirilmektedir. Çünkü in vivo fertilizasyon ve erken embryo gelişimi tuba uterinada oluşurken, oosit ve embryonun YÜT'teki gelişimi in vitro kültürlerde oluşmaktadır. Ancak in vitro ortamın in vivo şartlardaki özelliklere sahip olmaması YÜT'nin başarısında önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. İmplantasyon yetmezliği ise İVF'teki (in vitro fertilizasyon) problemlerin başında gelmektedir (Tulsiani and Abou- Haila, 2000; Nikas, 2003).

İmplantasyon embriyonun invazyonu ve endometriyumun reseptivitesine bağlıdır. Endometriyum reseptivitesi üzerine yapılan çalışmalarda pinopod yapısının reseptivite açısından önemli olduğu ortaya konmuştur. Normal sikluslu kadınlardan postovulatuvar evre 6.günde alınan endometriyal biyopsilerde %78 oranında pinopod yapılarının geliştiği SEM incelemelerinde gösterilmiştir (Ferenczy vd.,1972; Martel vd.,1987,1991; Tabibzadeh,1991; Tabibzadeh,1995; Giudice,1999; Nikas,2003).

Trofoblastların invazyonu ise direkt ya da indirekt olarak hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından otokrin ve / veya parakrin yolla düzenlenmektedir. Örneğin bir sitokin olan (Leukemia Inhibitory Factor) LIF'ün implantasyon için şart olduğu ve insan endometriyumunda özellikle implantasyona uyan dönemde yükseldiği gösterilmiştir. Bu faktörün tuba uterina epiteli tarafından salgılanması ise oldukça ilginçtir ve reseptivite için gerekli yapılanmada tuba uterina- endometriyum ilişkisini işaret eder (Tabibzadeh, 1991; Denker, 1993; Giudice, 1999; Reinhart vd.,1999). Ayrıca, prostaglandin-E2 ve platelet-activating factor (PAF), embriyonun uterusu oviduktal transport zamanlamasında, embryo kaynaklı regülatuar sinyallerdendir (Velasquez vd., 2001).

Tuba uterina ortamı başarılı bir gebeliğin başlaması için gerekli bir takım prosesleri sağ-

lamaktadır (Pacey vd., 1995, Tulsiani and Abou-Haila,2000).Tuba uterina da endometriyum gibi siklik değişiklikler göstermektedir. Genelde hormonlara bağlı olan bu değişikliklerdeki anormallikler anormal tuba fonksiyonlarına, örneğin ektopik tubal gebeliğe varan komplikasyonlara neden olabilir(Li vd.,1992).Diğer taraftan, fertilizasyon ve erken embriyo gelişimi için optimal ortamı sağlayan tuba uterine salgı epitelinin çeşitli sitokin yada büyüme faktörleri salgılanmaktadır (Reinhart vd.,1999; Tulsiani ve Abou-Haila, 2000; Velasquez vd.,2001). Uygulamalarda ise GIFT'in (gamet intrafallopian transfer) IVF'den daha başarılı olduğu görülmektedir (Tanbo vd.,1990).

Sonuçlar in vivo gibi in vitro olarak da oosit ve/veya embriyoların gelişebilmeleri için sadece inkübatör ve gelişmiş medyumlara değil aynı zamanda tuba uterina epiteli ile de ilişkiye gereksinimleri olduğunu göstermektedir.

Bu ön çalışmada endometriyum reseptivitesinin oluşumu ve implantasyonda rolü olan faktörlerin salınımında embriyo ile tuba uterina arasındaki olası otokrin ve parakrin diyalogu ve potansiyel işaretleyici olan pinopodlar kontrol ve ligasyonlu gruplarda mikroskopik düzeyde incelendi.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda yetişkin 14 adet dişi Sprague-Dawley albino sıçanlar kullanıldı. Deney grubumuzu oluşturan sıçanların her iki tuba uterinaları intraperitoneal rompun ketalar anestezi altında ligatüre edildi ve post operatif 5 gün i.m. antibiyotik uygulamasına başlandı. 1 ay sonra erkek ratlarla bir araya bırakılıp yapılan tüp ligasyonunun başarılı olup olmadığı kontrol edildi. Sıçanlar 21 gün boyunca takip edildi. Hiçbirinin gebe kalmadığı belirlenen sıçanlar çalışmaya alındı. Daha sonra vaginal yayma ile siklus takipleri yapıldı. Östrus fazında olan sıçanlar kopulasyon için erkek sıçanlara bir araya kondu. Ertesi gün vaginal sperm görülen sıçanlar 5. günde anestezi altında uterusları alındı. Tüp ligasyonlu sıçanlar tuba uterinasında oosit ve embriyo bulunmayan deney gurubu olarak ele alındılar.

Kontrol grubunda kullanmak amacı ile dişi sıçanlara ligasyon uygulanmadı. Bu gruba

vaginal yayma yapılarak siklus günleri tayin edildi ve östrus fazında olanlar erkek sıçanlarla bir araya konuldular. Aynı yöntemle vaginalarında sperm görülen sıçanlar gebe ve dolayısıyla tuba uterinalarında embriyo bulunan kontroller olarak değerlendirmeye alındılar. Bu sıçanların da uterusları 5.günde alındı.

Işık mikroskopik düzeyde gruplara ait endometriyal evreyi saptamak için dokuların bir kısmına %10 nötral Formalin fiksasyonu ve parafin inklüzyonunu takiben H&E boyama yöntemi uygulandı.

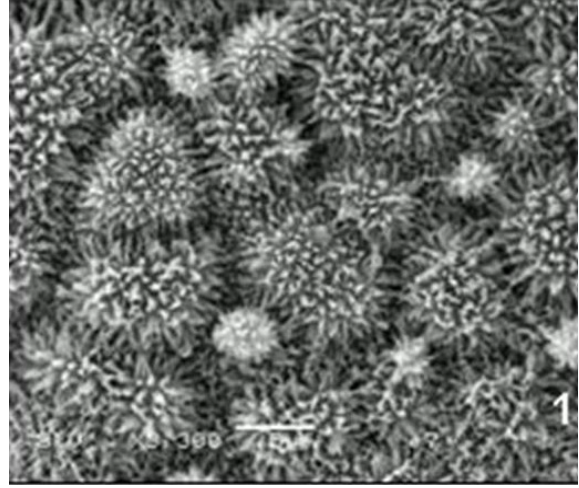
TEM’de yapılacak incelemede için dokular 5 saat fosfat tamponlu % 2,5 Glutaraldehit solusyonunda ön tespitleri ve 2 saat % 1 Osmiyum tetroksitte ikinci tespitleri yapıldı. Alkolle dehidrasyonlarından sonra dokular propilen oksite alındılar ve Araldit CY212 ile bloklandılar. Uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlanan kesitler Jeol 1220 elektron mikroskopta incelendiler.

Taramalı elektron mikroskoptaki inceleme için dokular fosfat tamponlu %2,5 Glutaraldehit solusyonunda 5 saat ve %1 Osmiyum tetroksit solusyonunda da 2 saat süreyle tespit edildiler. Dokuların alkolle dehidrasyonları yapıldıktan sonra 30 dakika süreyle amilasetata alındılar ve bekletilmeden kritik nokta kurutmaları yapıldı. Kurutulan dokular altın-palladium ile kaplanarak JEOL SEM 5600’da incelendiler.

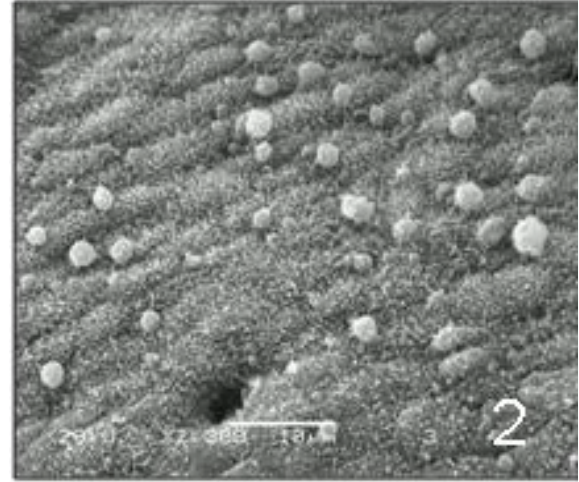
3. BULGULAR

Çalışmamızda elde edilen bulgular Tablo 1’de özetlendiği gibidir. Endometriyumdaki pinopodların ışık mikroskopta değerlendirmelerinin oldukça güç olması nedeniyle tüm değerlendirmeler TEM ve SEM ile yapıldı. Çalışmamızda her iki grupta silli epitel hücresi gözlenmeyen mikrovilluslu sekretuar epitel hücrelerinin hakim olduğu, stromal desidual reaksiyona uygun ve endometriyal bezlerin sekretuar fazda olduğu Luteal fazda reseptif bir endometriyum görüldü.

SEM’de mikrovillusların tek bir çiçek gibi sekretuar epitel hücresinin membrana yapışması şeklinde (Pinopodun bir önceki oluşma evresi olarak değerlendirildi) ya da tam bir baloncuk şeklinde oldukları gözlemlendi (Şekil 1,2,3). TEM incelemesinde de pinopodlar gebeliğinin 5. günündeki kontrol grubu endometriyumlarında görüldüler (Şekil 5B,5C). Tubal ligasyonlu gebe olmayan deneklerde ise pinopod oluşumu yoktu ya da yetersizdi (Şekil 4,5A).



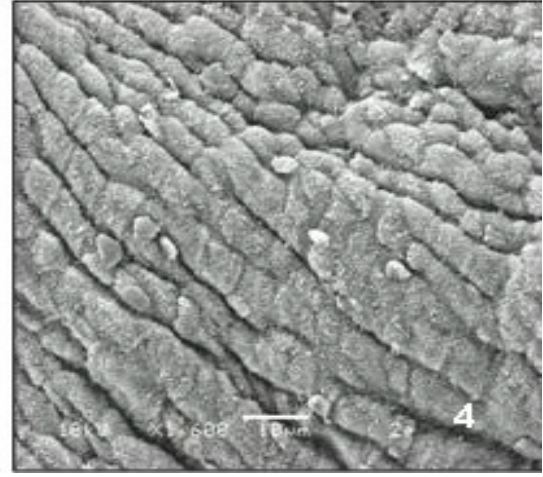
Şekil 1. Gebe sıçan endometriyumunda pinopod oluşumunun ilk evresi (hair-like cell) . SEM



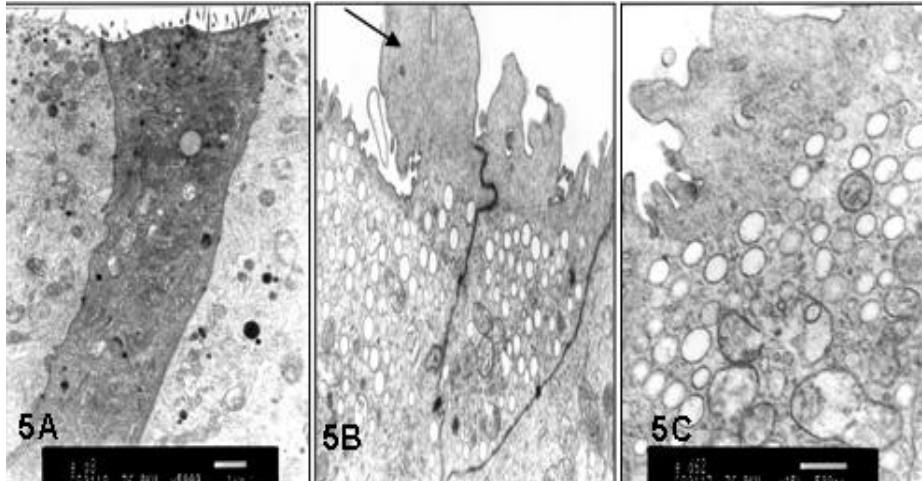
Şekil 2. Sekresyon fazına girmiş Gebe sıçan endometriyumunda tipik pinopod oluşumu SEM



Şekil 3. Gebe sıçan endometriyumunda çoğalan pinopodlar. SEM



Şekil 4. Ligasyonlu ve gebe olmayan sıçan endometriyumunda az gelişmiş mikrovillus ve pinopodlar. SEM



Şekil 5. A:Ligasyonlu ve gebe olmayan sıçan endometriyumunda pinopodsuz epitel
B, C: Gebe sıçan endometriyum epitelinde artmış vezikül ve epitel apikal yüzeyindeki bleb oluşumu (→).TEM

Tablo 1: Gruplara göre pinopod ya da pinopod oluşum evresinin mikroskopik değerlendirilmesi

Pinopod Görülme Oranları	Hematoksilen eozin	Toluidin Mavisi	TEM	SEM
Negatif Kontrol grubunda Proliferasyon Fazı	n 3/0 0%	3/0 0%	3/0 0%	3/0 0%
Pozitif Kontrol grubunda (Gebe) Sekresyon Fazı	n 7/1 14%	7/5 71.5%	7/7 100%	7/7 100%
Deney Grubu (Tubal ligasyonlu grup) Sekresyon Fazı	n 4/0 0%	4/0 0%	4/0 0%	4/1 * 25%

(n: denek sayısı, % görülme sıklığı, * sadece bir sıçanda yetersiz pinopod gelişimi)

Bunun dışında gebe grubuna özgü olarak endometriyumunda mikrovilluslu sekretuar hücreleri ve çok sayıda pinositoz oluşturan ve-

siküler salgı granülleri gözlemlendi (Şekil 5 B, C). Bu vesiküller ve pinositotik vesiküller apoptotik cisimlerin miktarıyla uyumluydu (Tablo 1).

Tubal ligasyonlu grupta ise apoptozun artması yanısıra elektron yoğun ve az sayıdaki sekresyon granülleri saptandı. Bulgularımız iki grup arasında mikroskopik düzeyde apoptozis, salgı granülleri ve pinopodial yapılanma açısından da önemli farkların olduğunu göstermektedir.

4. TARTIŞMA

İnvazivliğin ve reseptivitenin hücre biyolojisine bağlı temeli, hücre adezyonu ve hücre polaritesi üzerinde yoğunlaşmaktadır (Denker 1993). Ayrıca trofoblastın tuba uterina epiteline tutunabilmesi yalnız implantasyon penceresi ya da endometriyum reseptif fazında gerçekleşebilir. (Denker, 1995; Nikas, 2003) Trofoblastların invazyonu direkt ya da indirekt olarak hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından otokrin ve/veya parakrin yolla düzenlenir (Tabibzadeh, 1991).

Endometriyal epitelin hücre yüzeyinde ve sekretuar komponentlerinde siklusa bağlı değişiklikleri saptamak için gerçekleştirilen çalışmalar, daha çok immunohistokimyasal çalışmalardır (Aplin vd.,1988; Enders ve Schlafke, 1977; Denker, 1993). Sekretuar fazda önceki fazlarda bol bulunan silli hücrelerin azaldığı SEM’de gösterilmiştir. İyi gelişmiş ve silli hücre popülasyonu ise erken folliküler fazda gözlenmektedir. Çünkü siliogenezis endojen östrojenden etkilenmektedir (Ferency vd.,1972). Çalışmamızda her iki grupta da silli epitel hücresi gözlemlememiz, tubal ligasyon nedeniyle tubasında embriyo bulunmasa bile endometriyumun sekretuar fazda yani tubasında embriyo bulunan kontrol gebe endometriyumları ile aynı fazda olduğunu gösteriyordu. Ancak reseptivite işaretleyici olarak immunohistokimya yanısıra, özellikle SEM olmak üzere elektronmikroskopiden de yararlanıldığında sekresyon fazında olmanın ötesinde işaretleyicilere gerek görülmektedir. İmplantasyonun başlayabildiği implantasyon penceresinde yüzey endometriyal epitelin ultrastruktürü elektron mikroskopta kolayca görülebilen kesin değişikliklere gider. Pinopodlar endometriyal reseptivitenin kesin işaretleyicileri olarak bulunmuştur (Nikas 2003). TEM’de de pinopodlar gebe kontrol grubunda rahatlıkla seçilirken tubal ligasyonlu deneklerde pinopod oluşumu olmadığı ya da yetersizliği daha objektif olarak ayırt edilebilmiş ve SEM gözlemlerini teyit etmiştir. Yapılan çalışmalar, gerçek reseptivite tanımının ışık mikroskobu ve ultrasonografi (USG) ile ancak yaklaşık tahmin edilebileceğini gösterirken çalışmamızdaki bulgularımız pinopodların SEM ile tespitinin reseptivitede çok önemli bir işaretleyici olduğu ile ilgili görüşleri desteklemektedir

(Ferency vd.,1972; Martel vd.,1987,1991; Giudice, 1999; Nikas, 2003.)

İnsan endometriyum epitel hücrelerindeki bazofilik granüller apoptotik sürecin gelişiminde etkilidir. Çalışmamızda tubal ligasyonda TEM ile elektron yoğun ve az sayıdaki sekresyon granüllerine karşılık, gebe endometriyum mikrovilluslu sekretuar hücrelerinde gözlenen, pinositoz oluşturan, çok sayıda vesiküler salgı granülü iki grup arasında ışık mikroskobu ile seçilemeyen bir diğer fark olarak gözlemlendi. Apoptotik cisimlerin normal sekretuar faz progresyonunu gösteren miktarıyla uyumlu bu vesiküler ve pinositotik vesiküller normal gerekli apoptoza ve pinopod oluşumuna katkılı görünüyordu. Menstrüal fazda pik yapan apoptotik hücreler kadar olmasa da, tubal ligasyonlu grupta apoptozun daha fazla görülmesi yanısıra bu grupta gözlenen farklı granül yapısı iki grup arasında ışık mikroskobunda benzerliğe rağmen reseptivitenin apoptozis açısından da farklı olduğunu ve bu farkın salgı granülleriyle bağlantısını gösteriyordu (Tabibzadeh, 1995).

Tuba uterinanın embriyonun fertilizasyonu ve erken gebelik oluşumundaki rolü bilinen bir gerçektir. Bu nedenle IVF uygulamalarında laboratuvar ortamı tuba uterinanın ortamına benzetilerek yapılmaktadır. Ancak tam in vivo in vitro örtüşmesi gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle şimdilik, in vivo hücreli co kültürünün tekrarlayan implantasyon yetmezliği olan hastalarda daha iyi medyum elde edilinceye kadar gebelik oranının artırılmasında güvenli ve etkili bir yol olabileceği önerilmektedir (Jayot vd.,1995). Diğer taraftan, embriyonun invazyonu ve endometriyumun reseptivitesine etkili, tuba uterinanın oosit ve / veya embriyo otokrin, parakrin ilişkisi sonucu ortaya çıkan bilinen ve/veya henüz bilinmeyen mediyatörlerin özel fokal kan akımına sahip damarlanması olan tuba uterina-uterus arterlerine geçerek endometriyumda implantasyon için gerekli olan reseptivitede etkisi olduğu ileri sürülmektedir (Landström vd.,1999).

5. SONUÇ

Çalışmamızda tuba uterina ile oosit/embriyo arasındaki diyalog sonucunda endometriyum da tüp ligasyonlu grup ile kontrol grubu arasında apoptoz, salgı granülleri, pinositoz ve özellikle de pinopod oluşumu arasında önemli farklar olduğunu gözlemledik. Bulgularımız, tuba uterina epitel ile oosit/embriyonun parakrin ve/veya otokrin diyalogunun endometriyum reseptivitesine etkili mediyatörlerin salınımı ve muhtemelen fizyolojik uyaran etkiyle tuba-

ovaryal kapillere geçebileceğini ve sonuçta lokal uterus-tuba uterina bağlantısı özelliği ile endometriyumda reseptivitede önemi olan işaretleme faktörleri etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca in vivo oosit/embriyo ile tuba uterina diyalogunun in vitro uygulamalardaki eksikliğinde ve YÜT'teki (Yardımla Üreme Tekniklerinde) implantasyon başarısızlığında rol alan faktörleri göstermek için yapılacak ileri düzey çalışmalara da katkısı olacağı kanısındadır.

KAYNAKLAR

- Aplin, J.D., Charlton, A.K., ve Ayad, S.(1988) An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res.* 253, 231-240.
- Denker, H.W. (1993). Implantation:A Cell Biological Paradox. *J. Zoology* 266:541-558.
- Enders, A.C., ve Schlafke, S.(1977) Alteration in uterine luminal surface at the implantation site. *J. Cell Biol.* 75, 70a.
- Ferenczy, A., Richart,R.M., Agate,F.J., Purkerson,M.L., ve Dempsey,E.W. (1972) Scanning electron microscopy of the human endometrial surface epithelium. *Fertil. Steril.* 23 (8), 515-521.
- Giudice, L.C. Implantation and endometrial function. Ed. Fauser, B.C.J.M.: Molecular Biology in Reproductive Medicine. Chapter 16 ,First ed., Parthenon Publishing, London/New York, pp. 333-352, 1999.
- Jayot, S., Parneix, I., Verdaguer, S., Discaps, G., Audebert, A.,ve Emperaire, J-C.(1995). Coculture of embryos on homologous endometrial cells in patients with repeated failures of implantation. *Fertil. Steril.* 63:1.
- Landström, G., Wallin, A., Lundmark, K., Noren, H., ve Lindblom,B. (1999) The action of vasoconstrictive agents on human tubal arteries. *Human Reprod.* 14 (1), 151-155.
- Li, H.P., Balmaceda, J.P., Zovues, C., Cittadini, E., Figueroa Casas, P., Johnston, I. ve Asch, R.H. (1992). Heterotopic pregnancy associated with gamete intra-fallopian transfer. *Human Reproduc.* 7 (1), 131-135.
- Martel, D., Frydman, R., Glissant, M., Maggioni, C., Roche, D., ve Psychoyos, A.(1987). Scanning electron microscopy of postovulatory human endometrium in spontaneous cycles and cycles stimulated by hormone treatment. *J. Endocrinol.* 114, 319-324.
- Martel, D., Monier, M.N., Roche, D. ve Psychoyos, A.(1991). Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Human Reproduction.* 6(4) 597-603.
- Nikas, G, Makrigiannakis A, Pinopodes as markers of endometrial receptivity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 997, 120-123 (2003).
- Pacey, A.A., Hill, C.J., Scudamore, I.W Warren, M.A., Barratt, C.L.R., ve Cooke, I.D. (1995) The interaction in vitro of human spermatozoa with epithelial cells from the human uterine (Fallopian) tube. *Human Reproduction.* 10(2), 360-366.
- Reinhart, K.C., Dubey, R.K., Keller, P.J., Lauper,U ve Rosselli, M. (1999) Xeno-oestrogens and phyto-oestrogens induce the synthesis of leukaemia inhibitory factor by human and bovine oviduct cells. *Mol.Hum.Reprod.* 5(10), 899-907.
- Tabibzadeh, S. (1991). Human Endometrium: An Active Site of Cytokine Production and Action. *Endocrine Reviews* vol.12 no.3.
- Tabibzadeh, S. (1995). Signals and molecular pathways involved in apoptosis, with special emphasis on human endometrium. *Human Reproduc.* 1(4), 303-323.
- Tanbo, T., Dale, P.O. ve Abyholm, T. (1990). Assisted fertilization in infertile women with patent Fallopian tubes. A comparison of in-vitro fertilization, gamete intra-Fallopian transfer and tubal embryo stage. *Human Reproduc.* 5(3), 266-270.
- Tulsiani, D.R.P. ve Abou-Haila, A. (2000). Mammalian sperm molecules that are potentially important in interaction with female genital tract and egg vestments. *Zygote* 9, 51-69.
- Velasquez, L.A., Maisey, K., Fernandez, R., Valdes, R., Cardenas, H., Imarai, M., Delgado, J., Aguilera, J. ve Croxatto, H.B.(2001). PAF receptor and PAF acetylhydrolase expression in the endosalpinx of the human Fallopian tube:

possible role of embryo-derived PAF in the control of embryo transport to the uterus. *Human Reproduc.* 16(8), 1583-1587.

rihinde Dicle Üni. Tıp Fak. Morfoloji Anabilim Dalı'nda açılan uzman kadrosu sınavına girerek, bu kadroya geçtim.



Cengiz BAYÇU, Ankara doğumlu olan Cengiz Bayçu Üniversite eğitimini Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde tamamlamıştır. Ankara Ü.Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim dalında 1984 yılında Bilim Doktoru olmuştur. 1987 yılında Eskişehir Anadolu Ü.Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim dalında yardımcı doçent olarak göreve başlamıştır. Ekim 1990'da Doçent, 1996'da Profesör olmuştur. 1998 yılında kurulan Taramalı ve Geçirgen Elektron Mikroskop laboratuvarının kurulma ve çalıştırma aşamalarında uzman olarak görev almıştır. Halen bu birimde Tıp ve Biyolojik bilimlerdeki materyallerle çalışmalarını sürdürmektedir.



Firdevs GÜRER, 1958' de Ankara'da doğdu. 1986'da Dicle Üniversitesi'nde Histoloji ve Embriyoloji Doktoru, 1987'de Anadolu Üniversitesi'nde yardımcı doçent, 1990'da doçent olan Firdevs GÜRER, 1996 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde profesör oldu.



Deniz GÜRER, 1958'de Bolu'da doğdu; ilkokul, ortaokul, lise ve üniversiteyi Ankara'da bitirdi. 1980-1995 yıllarında devlet veteriner hekimliği yapan Deniz Gürer, 1995 yılından itibaren özel veteriner polikliniği veterinerliği yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.



Serap İNALÖZ, 1960 yılında Diyarbakır'da doğdu. İlk, orta ve lise öğretimini Diyarbakır ilinde tamamladı. 1977-1978 öğretim yılında Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne girerek, 1980-1981 öğretim yılında bu fakülteden Biyolog olarak mezun oldu. 27.12.1981 tarihinde Dicle Üni. Diş Hek. Fak. Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalına, Araştırma Görevlisi olarak girdi. "Tavşanlara (*Oryctolagus Cuniculus*) ağız yolu ile verilen Yeni Rakı'nın Karaciğerdeki toksik etkisi ve Vitamin-C'nin bu etkinin inhibisyonundaki rolü" konulu doktora tezini hazırlayıp, 27.06.1984 tarihinde doktora sınavına girerek, doktor ünvanını aldı. 03.06.1985 ta-

