



Seksüel Siklus Süresince İneklerde Tuba Uterina'da ErbB1/HER1 ve ErbB2/HER2 Reseptörlerinin Dağılımı

Bayram BAYRAM^{1,a,✉}

¹İdil İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, 73300 İdil, Şırnak, Türkiye

^aORCID: 0000-0002-5738-918X

Geliş Tarihi/Received
13.08.2020

Kabul Tarihi/Accepted
10.09.2020

Yayın Tarihi/Published
31.12.2020

Öz

Tuba uterina, memeli üremesinde çok önemli bir rol oynar ve oosit olgunlaşması, sperm kapasitasyonu, döllenme, gamet ve embriyoların taşınması gibi fonksiyonlar için en uygun ortamı sağlar. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörleri (erbB/HER) ailesinin tuba uterina'nın fonksiyonlarında etkili olduğu düşünülmektedir. Birçok araştırmacı ErbB1/HER1 ve ErbB2/HER2 reseptörlerinin seksüel ya da menstrüel siklus süresince tuba uterina'nın luminal epitel, bağdoku ve düz kas hücrelerinden değişen yoğunluklarda ekspresyona olduğunu göstermişlerdir. Ekonomik kayıpların önüne geçebilmek için gebelik süresince etkin rol oynayan hormonal ve moleküler mekanizmaların en iyi şekilde anlaşılması gerekir. Sunulan çalışmada, erbB1/HER1 ve erbB2/HER2 reseptörlerinin ekspresyonu immunohistokimyasal olarak incelendi. Bu çalışmada 23 farklı Holstein ineğin ovaryum, uterus ve tuba uterina'sından doku örnekleri alındı. Tuba uterina'nın luminal epitel hücreleri, bağdoku ve düz kas hücreleri ile kan damarlarının endotel ve düz kas hücrelerinde değişen yoğunluklarda erbB1/HER1 ve ErbB2/HER2 reseptörleri için pozitif membran ve sitoplazmik boyanmaları elde edildi. Sonuç olarak, seksüel siklus süresince erbB1/HER1 ve erbB2/HER2 reseptörlerinin inek tuba uterina'sından hücre tiplerine göre değişen yoğunluklarda lokalize olması, bu reseptörlerin inek genital sistem üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahip olabileceğini akla getirdi.

Anahtar Kelimeler: Tuba uterina, ErbB1/HER1, ErbB2/HER2

Distribution of ErbB1 / HER1 and ErbB2 / HER2 Receptors in the Bovine Tuba Uterine During the Sexual Cycle

Abstract

The tuba uterina plays a very important role in mammalian reproduction and provides the optimal environment for functions such as oocyte maturation, sperm capacitation, fertilization, and transport of gametes and embryos. Epidermal Growth Factor Receptors (erbB / HER) family is thought to be effective in the functions of the tubular uterina. Many researchers have shown that ErbB1 / HER1 and ErbB2 / HER2 receptors are expressed in varying densities from luminal epithelium, connective tissue and smooth muscle cells of the tubular uterine during the sexual or menstrual cycle. In order to prevent economic losses, hormonal and molecular mechanisms that play an active role during pregnancy should be understood in the best way. In the presented study, the expression of erbB1 / HER1 and erbB2 / HER2 receptors was examined immunohistochemically. In this study, tissue samples were taken from the ovary, uterus and tubular uterina of 23 different Holstein cows. Positive membrane and cytoplasmic staining were obtained for erbB1 / HER1 and ErbB2 / HER2 receptors at varying intensities in luminal epithelial cells, connective tissue and smooth muscle cells of the tubular uterina, and endothelial and smooth muscle cells of blood vessels. As a result, erbB1 / HER1 and erbB2 / HER2 receptors are localized at varying densities according to cell types in the cow tubular uterine during the sexual cycle, suggested that these receptors may have significant physiological effects in the bovine genital system.

Key Words: Tuba uterina, ErbB1/HER1, ErbB2/HER2

GİRİŞ

Memelilerde tuba uterina spesifik bir yapıya sahiptir ve üreme sürecindeki en temel rollerden birini üstlenir. Tuba uterina; ovum'un ve spermatozoa'nın taşınması gibi fonksiyonların yanı sıra ovaryum ve uterus arasında, embriyoların gelişmesi için uygun bir çevrenin oluşturulmasını sağlayan basit bir kanaldan daha fazlasıdır. Tuba uterina siklus süresince fonksiyonel özelliğine göre dinamik olarak hücre salgılarından oluşan, sıvı dolu ortamını koruyan ve değiştiren aktif bir organdır. Bu sıvı da sperm kapasitasyonu, döllenme

ve erken embriyonik gelişim için uygun bir ortam oluşturur (1). Böylelikle, oosit olgunlaşması, sperm kapasitasyonu, döllenme, gamet ve embriyoların taşınması için en uygun ortamı sağlar ve memeli üremesinde çok önemli bir rol oynar (2, 3).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörleri (erbB/HER) ailesi; EGFR/erbB1/HER1, erbB2/Neu/HER2, erbB3/HER3 ve erbB4/HER4 olmak üzere dört üyeden meydana gelir (4, 5). Diğer büyüme faktörü reseptörlerinde olduğu gibi erbB/HER ailesindeki moleküller de ligand tarafından uyarıldıklarında

dimerler oluşturarak başka molekülleri fosforile eder ve böylece belirli sinyal yollarının harekete geçmesini sağlarlar. Tüm erbB/HER molekülleri birbirleriyle homo- ya da heterodimerler oluştururlar. ErbB1/HER1 ile erbB4/HER4 homodimerler oluşturmalarına karşın, bu reseptör ailesinde daha çok heterodimer oluşumu görülür (5). Diğer ErbB ailesi üyelerinden farklı olarak ErbB-2 reseptörüne bağlanabilen bir ligand olmadığından bu reseptör ErbB-2/ErbB-2 homodimeri oluşturamaz, sadece diğer ErbB ailesi reseptörleri ile heterodimer yapabilirler (4). Büyüme faktörleri, hücreleri endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalar yoluyla etkilerler. Etki, çoğunlukla tirozin kinazın uyarılmasıyla sağlanır (5-7). Bu reseptör ailesindeki üyeler memeli hayvanların birçok organında yerleşir ve aktivasyonları ile de hücre gelişimi, göçü, proliferasyonu ve farklılaşması gibi temel prosesleri düzenlerler (4,6,7).

Birçok araştırmacı ErbB1/HER1 ve ErbB2/HER2 reseptörlerinin seksual ya da menstrual siklus süresince tuba uterina'nın luminal epitel, bağdoku ve düz kas hücrelerinden değişen yoğunluklarda ekspresye olduğunu göstermişlerdir (1, 8-13).

Üreme hayvancılık işletmelerinin vazgeçilmez öğelerinden biridir (14). İşletmelerde reproduktif performans hedeflerine ulaşılamaması ciddi ekonomik kayıplara neden olur. Özellikle, reproduktif sürü sağlığında amaç ineklerin buzağıladıktan sonra optimal sürede tekrar gebe kalmalarını sağlamaktır. Dolayısıyla da iki buzağılama arasındaki süreyi ekonomik sınırlar içinde tutmak gerekir (15). İneklerin doğumdan sonra en kısa sürede tekrar gebe kalması, karlılık için vazgeçilmez bir unsurdur (16). Bu bağlamda da ekonomik kayıpların önüne geçebilmek için gebelik süresince etkin rol oynayan hormonal ve moleküler mekanizmaların en iyi şekilde anlaşılması gerekir. Bundan dolayı, bu çalışma da inek tuba uterina'sında seksual siklusun foliküler ve luteal fazları süresince erbB1/HER1 ve erbB2/HER2 reseptörlerinin ekspresyonlarının belirlenmesi ve lokalizasyonlarına göre olası fizyolojik fonksiyonlarının ortaya konulması planlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Diyarbakır'daki özel mezbahanelere kesim için getirilen 23 farklı Holstein ineğin üst genital sistem organları total olarak çıkarıldıktan sonra, ovaryum, uterus ve tuba uterina'dan doku örnekleri alındı. Östrojen ve progesteron düzeylerini belirlemek için kesim öncesinde doku alınan hayvanlardan kan örnekleri de alındı. Östrojen (DRG Intl. Inc. Company, DRG Aurica Elisa Estradiol Kit, cat. no. EIA-2693, Marburg/Germany) ve progesteronun (DRG Intl. Inc. Company, DRG Aurica Elisa Progesterone Kit, cat. no. EIA-1561, Marburg/Germany) serum konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ölçüldü.

İneklerde seksual siklusun dönemleri; ovaryum foliküllerinin morfolojik özellikleri, uterusun histolojik yapısı ve kan serum hormon düzeylerine göre belirlendi. Buna göre, hayvanlar foliküler fazda 10 ve luteal fazda 13 olmak üzere iki gruba ayrıldı. ErbB1/HER1 ve ErbB2/HER2'yi immunohistokimyasal olarak belirlemek için tuba uterina dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda 24 saat oda ısında

tespit edildi. Daha sonra rutin histolojik işlemleri takiben, parafinde bloklandı. Hazırlanan bloklardan her bir parametreye için iki preparat hazırlandı ve her bir preparat 100 mikrometre aralıklar ile 5 mikrometre kalınlığında en az üç kesit içermekteydi.

İmmunohistokimyasal Boyama

Parafin kesitler, deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden sonra distile suda çalkalandı. Endojen peroksidaz aktivitesini gidermek için kesitler distile suda hazırlanmış %3'lük H₂O₂ ile 20 dakika muamele edildikten sonra 0.01 M Fosfat Buffer Saline (PBS)'de iki kez 5'er dakika yıkandı. Antijen retrieval işlemi uygulanmaksızın, immünooglobulinlerin özgül olmayan bağlanmalarını engellemek için bloking serumda 15 dakika muamele edilen kesitler tavşan poliklonal Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör (erbB-1/EGFR) (Santa Cruz, sc-03) ve fare monoklonal ErbB-2 Reseptör (Neu) (Santa Cruz, sc-7301) primer antikoru ile +4°C'de 1 gece süresince inkübe edildi. İnkubasyonu takiben 0.01 M PBS'te 4 kez yıkanan kesitler, biotinlenmiş sekonder antikor (Histostain Plus Bulk Kit, Zymed) ile 20 dakika nem odasında, oda ısısında inkübe edilip, tekrar 4 kez PBS ile yıkandıktan sonra da enzim konjugatlı streptavidinde (Histostain Plus Bulk Kit, Zymed) 20 dakika muamele edildi. Kesitler, tekrar 4 kez PBS ile yıkandıktan sonra DAB ve AEC kromojen solüsyonlarında 5-15 dakika bekletildi. Gill'in hematoksileninde 1 dakika süreyle zıt boyama yapılan kesitler çeşme suyunda mavileşinceye kadar yıkandı. Kesitler alkoller ve ksilolden geçirilip entellan ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak kullanılan meme tümörleri temin edilemediği için boyanmaların doğruluğunu kanıtlamada negatif kontroller kullanıldı. Negatif kontrol olarak alınan doku örnekleri ise primer antikor yerine PBS ile muamele edildi. Boyamalar sonrası preparatlar Nikon-Eclipse 400 dijital fotoğraf makinesi ataçmanlı araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğraflandı.

İmmunohistokimyasal Boyanma Sonuçlarının Değerlenmesi

İmmunohistokimyasal boyanma, yoğunluk (intensity score) skoru kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirildi (17). Yoğunluk skorunda (I), hücrelerdeki pozitif boyanmalar (-) negatif, (+) zayıf, (++) orta ve (+++) güçlü şeklinde uygulandı. Seri kesitlerde, 40x objektif büyütmede gelişmiş güzel seçilen üç farklı bölgede 100 adet luminal epitel, bağdoku ile düz kas hücresi değerlendirildi.

BULGULAR

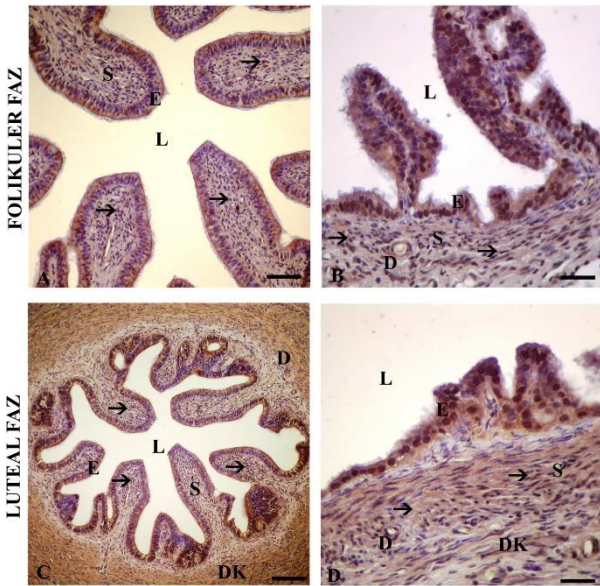
Seksual siklusun foliküler ve luteal fazları süresince tuba uterina'nın luminal epitel hücreleri, bağdoku ve düz kas hücreleri ile kan damarlarının endotel ve düz kas hücrelerinde değişen yoğunluklarda erbB1/HER1 ve ErbB2/HER2 reseptörleri için pozitif membran ve sitoplazmik boyanmalar elde edildi. Hem erbB1/HER1 hem de ErbB2/HER2 için luteal fazda immunreaksiyonun foliküler faza göre nispeten biraz daha yoğun olduğu saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. İneklerde tuba uterinada seksüel siklus süresince erbB1/HER1 ve erbB2/HER2 reseptörlerinin semikuantitatif skoru

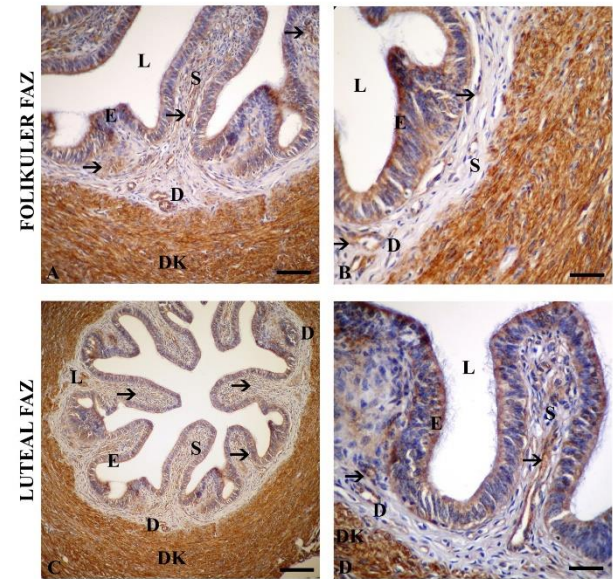
Parametreler	Seksüel Siklus Fazları	Tuba uterina katmanları		
		Luminal epitel	Bağdoku	Kas doku
erbB1/HER1	Foliküler	++	+	++
	Luteal	+++	+	++
erbB2/HER2	Foliküler	++	+	+++
	Luteal	+++	+	+++

Tuba uterina'sında ErbB1/HER1'in hem foliküler hem de luteal fazlar süresince luminal epitel hücrelerindeki ekspresyonunun bağdoku ve düz kas hücrelerine göre daha güçlü olduğu belirlendi. Ayrıca, düz kas hücrelerinde erbB1/HER1 ekspresyonunun foliküler fazda luteal faza göre

nispeten daha güçlü olduğu saptandı. Luminal epitel hücrelerinin apikal ve bazal membranlarının hem foliküler hem de luteal fazlarda erbB1/HER1 ile reaksiyon gösterdiği ortaya konuldu (Şekil 1). ErbB2/HER2'nin hem foliküler hem de luteal fazlarda luminal ve düz kas hücrelerinde bağdoku hücrelerine göre daha yoğun immunreaksiyon gösterdiği belirlendi. Epitel hücrelerinde erbB2/HER2 ekspresyonlarının apikal, lateral ve bazal membranlarda da güçlü olduğu saptandı (Şekil 2). Siklusun her iki fazında da kan damarlarının endotel ve düz kas hücrelerinin erbB1/HER1 ve erbB2/HER2 için değişen yoğunluklarda reaksiyonlar gösterdiği belirlendi. Özellikle erbB2/HER2'nin kan damarlarının hem endotel hem de düz kas hücrelerinde erbB1/HER1'e göre daha güçlü bir reaksiyon gösterdiği saptandı (Şekil 1,2).



Şekil 1. Seksüel siklusun foliküler ve luteal fazları süresince inek tuba uterinasında erbB1/HER1 reseptörlerinin lokalizasyonu. L; lümen, E; luminal epitel, S; bağdoku; DK; düz kaslar, D; kan damarları, ok; pozitif bağdoku hücreleri, Bar: (A, C)100 µm, (B, D)25 µm.



Şekil 2. Seksüel siklusun foliküler ve luteal fazları süresince inek tuba uterinasında erbB2/HER2 reseptörlerinin lokalizasyonu. L; lümen, E; luminal epitel, S; bağdoku; DK; düz kaslar, D; kan damarları, ok; pozitif bağdoku hücreleri, Bar: (A, C)100 µm, (B, D)25 µm.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İneklerde seksüel siklus süresince tuba uterinada büyüme faktörü reseptörleri olan erbB1/HER1 ve erbB2/HER2'nin varlığını ve hücre dağılımını incelendi. Tuba uterina'nın tüm memeliler de uygun çevre oluşturarak erken gelişimi desteklemek gibi çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Bizimde elde ettiğimiz sonuçlarımız da ineklerde özellikle zigotun embriyotrofik beslenmesinde büyüme faktörleri ve reseptörlerinin anahtar bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Özellikle, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyüme faktörlerinin embriyotrofik olduğunu göstermektedir (8,18).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada erbB1/HER1'in tuba uterina'da özellikle luminal epitel hücrelerinin apikal membranlarından ekspresye olduğu ortaya konulmuştur. Bağdoku, düz kas hücreleri ve kan damarlarında ise ekspresyonların olmadığı bildirilmiştir (8). Domuz tuba uterina'sında tüm siklus süresince erbB1/HER1 ekspresye olduğu, dönemler arasında da bir farklılığın bulunmadığı bildirilmiştir. Tuba uterinanın luminal epitel hücrelerinden erbB1/HER1'in ekspresye olduğu ortaya konulmuştur (12). Wollenhaupt ve ark. (2004) domuzlarda seksüel siklus süresince tuba uterina'nın luminal epitelinin apikal membran ve sitoplazmasından erbB1/HER1 reseptörünün ekspresye olduğunu bildirmişlerdir (13). Yine domuzlarda seksüel siklus süresince erbB1/HER1'in tuba uterina'nın luminal epitel hücrelerinde yoğun, bağdoku hücrelerinde ise zayıf bir ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir. ErbB1/HER1 ekspresyonunun özellikle epitel hücrelerinin apikal bölgelerinde yoğun olduğu bazal bölgelere doğru zayıfladığı gösterilmiştir. Ayrıca bazı epitel hücrelerinde nuklear reaksiyonlarında bulunduğu bildirilmiştir (10). Yapı-

lan bu çalışmada da insan ve domuzlarda bildirildiği gibi (8, 10, 12, 13) ineklerde tuba uterinada ErbB1/HER1'in hem foliküler hem de luteal fazlar süresince luminal epitel hücrelerindeki ekspresyonunun bağdoku ve düz kas hücrelerine göre daha güçlü olduğu ve luminal epitel hücrelerinin apikal ve bazal membranlarının erbB1/HER1 immunoreaksiyon gösterdiği belirlenmiştir. Düz kas hücrelerinde erbB1/HER1 ekspresyonunun foliküler fazda luteal faza göre nispeten daha güçlü olduğu ortaya konuldu.

Yapılan literatür taramalarında erbB2/HER2'nin tüm türlerde tuba uterina'daki ekspresyonuna ilişkin bilgilerin sınırlı olduğu belirlenmiştir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada erbB2/HER2'nin tuba uterina'nın luminal epitel ve düz kas hücreleri ile kan damarlarından eksprese olduğu bildirilmiştir (19). Sunulan çalışmada, ineklerde ErbB2/HER2'nin hem foliküler hem de luteal fazlarda luminal ve düz kas hücrelerinde yoğun bir ekspresyon gösterdiği ortaya konulmuştur. İneklerde özellikle erbB2/HER2'nin epitel hücrelerinin apikal, lateral ve bazal membranlarında yoğunlaştığı dikkati çekmiştir. Daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi (8, 10, 12, 13, 19) ineklerde de kan damarlarında erbB1/HER2 ve erbB2/HER2'nin değişen yoğunluklarda ekspresyonlar gösterdiği ortaya konulmuştur.

Büyüme faktörlerinin reseptörleri ve ligandları birçok organda bulunur ve embriyogenezis, gelişim, proliferasyon ve farklılaşma gibi farklı süreçlerde temel roller oynar (20-22). Lokal olarak eksprese olan, otokrin ya da parakrin mekanizmalar yoluyla etki gösteren bu faktörler dişi genital kanalının büyümesinin devamlılığında ve farklılaşmasının kontrolünde de önemli roller oynayabilir (23). Özellikle, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar büyüme faktörlerinin embriyotrofik olduğunu göstermektedir (18). ErbB1/HER1'in ligandları aracılığıyla hücre proliferasyonunu uyarıcı bir ajan olduğu bildirilmiştir (4, 24). İnsanlarda erbB1/HER1 ekspresyonundaki artışın uterus'taki hücrelerde proliferasyonu uyurabileceği de ifade edilmiştir (4, 25). Özellikle erbB1/HER1 ve EGF'nin uterus'ta proliferatif fazda hücre migrasyonunu uyardığı, bundan dolayı da insanlarda (4) ve köpeklerde (26) uterus'ta luminal epitel hücrelerinde migrasyonunu uyurabileceği bildirilmiştir. ErbB2/HER2'nin temel olarak erbB1/HER1 ile dimerler oluşturma yoluyla hücre proliferasyonunu uyurabileceği gösterilmiştir (4, 27). Sunulan çalışmada, seksüel siklus süresince inek tuba uterina'sından elde edilen immunohistokimyasal bulgular, büyüme faktörü reseptörleri ve ligandları arasındaki etkileşimler göz önüne alındığında, bu reseptörlerin inek tuba uterina'sında da yukarıda belirtilen fonksiyonları yerine getirebileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, seksüel siklus süresince erbB1/HER1 ve erbB2/HER2 reseptörlerinin inek tuba uterina'sında hücre tiplerine göre değişen yoğunluklarda lokalize olduğu ortaya konuldu. ErbB1/HER1 ve erbB2/HER2 reseptörlerinin seksüel siklus süresince daha çok luminal epitel ve düz kas hücrelerinden eksprese olması, bu reseptörlerin tuba uterina'da luminal epitel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve migrasyonunu uyurarak, ineklerde embriyonun implantasyonu için uygun ortamın hazırlanmasına katkı sunabileceğini akla getirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abe H, Hoshi H. (1997). Bovine Oviductal Epithelial Cells: Their Cell Culture and Applications in Studies for Reproductive Biology. *Cytotechnology*. 23: 171–183.
2. Ellington JE. (1991). The Bovine Oviduct and Its Role in Reproduction: A Review of The Literature. *Cornell Vet*. 81: 313–328.
3. Hunter RH. (2003). Reflections Upon Sperm–Endosalpigeal And Sperm to Zona Pellucida Interactions In Vivo And In Vitro. *Reprod Dom Anim*. 38: 147–154.
4. Ejskjær K, Sørensen BS, Poulsen SS, Mogensen O, Forman A, Nexø E. (2005). Expression of The Epidermal Growth Factor System in Human Endometrium During the Menstrual Cycle. *Mol Hum Reprod*. 11: 543–51.
5. Sağsöz H, Ketani MA. (2010). The Role of Estrogen Receptors, ErbB Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors, And Vascular Endothelial Growth Inhibitor in The Development of The Rat Mammary Gland. *Growth Factors*. 28:379-93.
6. Chobotova K, Muchmore ME, Carver J, et al. (2002). The Mitogenic Potential of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor in The Human Endometrium Is Mediated by The Epidermal Growth Factor Receptor and Is Modulated by Tumor Necrosis Factor- α . *J Clin Endocr Metab*. 87: 5769–77.
7. Chobotova K, Karpovich N, Carver J, et al. (2002). Heparin-Binding Epidermal Growth Factor and Its Receptors Mediate Decidualization And Potentiate Survival of Human Endometrial Stromal Cells. *J Clin Endocr Metab*. 90: 913-9.
8. Smotrich DB, Stillman RJ, Widra EA, et al. (1996). Immunocytochemical Localization of Growth Factors and Their Receptors in Human Pre-Embryos and Fallopian Tubes. *Hum Reprod*. 11:184-190.
9. Wijayagunawardane MPB, Hambruch N, Haeger JD, Pfarrer C. (2015). Effect of Epidermal Growth Factor (Egf) on The Phosphorylation of Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) in the Bovine Oviduct In Vitro: Alteration by Heat Stress. *J Reprod Dev*. 61(5): 383–389.
10. Swanchara KW, Henricks DM, Birrenkott GP, Bodine AB, Richardson ME. (1995). Expression of Epidermal Growth Factor (EGF) and the EGF Receptor in the Porcine Oviduct. *Biol Reprod*. 53:911-922.
11. Wollenhaupt K, Tomek W, Brüssow KP, et al. (2002). Effects of Ovarian Steroids and Epidermal Growth Factor (Egf) On Expression and Bioactivation of Specific Regulators of Transcription and Translation in Oviductal Tissue in Pigs. *Reproduction*. 123, 87–96
12. Kennedy TG, Brown KD, Vaughan TJ. (1994). Expression of the Genes for the Epidermal Growth Factor Receptor and Its Ligands in Porcine Oviduct and Endometrium. *Biol Reprod*. 50:751-756.
13. Wollenhaupt K, Welter H, Einspanier R, Manabe N, Brüssow KP. (2004) Expression of Epidermal Growth Factor Receptor (Egf-R), Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Vegf-R) And Fibroblast Growth Factor Receptor (Fgf-R) Systems in Porcine Oviduct and Endometrium During the Time of Implantation. *J Reprod Dev*. 50(3):269-78.
14. Leblanc SJ. (2008). Postpartum Uterine Disease and Dairy Herd Reproductive Performance: A Review. *Vet J*. 176:102–114.
15. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc SJ, Gilbert RO. (2006). Defining Postpartum Uterine Disease in Cattle. *Theriogenology*. 65:1516–1530.

16. De Vries A. (2006). Economic Value of Pregnancy In Dairy Cattle. *J Dairy Sci.* 89:3876-3885.
17. Topaloğlu U, Akbalık ME, Güney Saruhan B, Ketani M, Kılıç M, Sağsöz H. (2016). Sıçan Uterusunda Anöstrus Süresince Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörlerinin Dağılımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 1(5):28-34.
18. Schultz GA, Heyner S. (1993). Growth factors in preimplantation mammalian embryos. *Oxford Rev Reprod. Biol.* 15:43-81.
19. Nelson EL. (2014). Her2/neu: An Increasingly Important Therapeutic Target. Part 2: Distribution of Her2/Neu Overexpression and Gene Amplification by Organ, Tumor Site and Histology. *Clin Invest (Lond).* 4(8):705-728.
20. Carpenter G. (2003). ErbB-4: Mechanism of Action and Biology. *Exp Cell Res.* 284:66-77.
21. Citri A, Skaria KB, Yarden Y. (2003). The Deaf and The Dumb: The Biology of ErbB-2 and ErbB-3. *Exp Cell Res.* 284:54-65.
22. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. (2003). EGF Receptor Ligands. *Exp Cell Res.* 284:2-13.
23. Nelson KG, Takahashi T, Bossert NL, Walmert DK, Mclachlan JA. (1991). Epidermal Growth Factor Replaces Estrogen in The Stimulation of Female Genital-Tract Growth and Differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88:21-25.
24. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. (2000). The ErbB Signaling Network: Receptor Heterodimerization in Development and Cancer. *EMBO J.* 19:3159-67.
25. Bigsby RM, Li AX, Bomalaski J, Stehman FB, Look KY, Sutton GP. (1992). Immunohistochemical Study of Her-2/Neu, Epidermal Growth Factor Receptor, and Steroid Receptor Expression in Normal and Malignant Endometrium. *Obstet Gynecol.* 79:95-100.
26. Bukowska D, Kempisty B, Jackowska M, et al. (2011). Differential Expression of Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor Beta Isoforms in Dog Endometrium During Different Periods of The Estrus Cycle. *Pol J Vet Sci.* 14:259-264.
27. Falls DL. (2003). Neuregulins: Functions, Forms, and Signaling Strategies. *Exp Cell Res.* 284:14-30.

✉ **Sorumlu Yazar:**

Bayram BAYRAM

İdil İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, 73300 İdil,
Şırnak, TÜRKİYE

E-posta: bayram.bayram@2173mail.com