

HARDER BEZİ

Leyla CANPOLAT

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 25.07.1997

Harder Glands**SUMMARY**

The harder gland was first described in 1694 by Johann Jacob Harder (1656-1711). It occurs in most vertebrates and is located within the orbit where, in some species, it is the largest structure. It may be compound tubular or compound tubuloalveolar, and its secretory duct is usually morphologically distinct after leaving the gland it is opened in to nictitating membrane surface. The tubules of the gland are formed by a single layer of columnar epithelial cells surrounded by myoepithelial cells. The chief products of the gland varies between different groups of vertebrates, and epithelial cells possess granules or vacuoles whose contents may be mucous, serous or lipid. In rodents, the gland synthesises lipids, porphyrins and indoles. In the case of lipid vacuoles, the gland is unusual in releasing these by an exocytotic mechanism. It is unclear whether the gland can act both as an exocrine and endocrine organ. There is control of gland structure and synthesis through a variety of humoral agents, including gonadal, thyroid and pituitary hormones; in addition there is a rich autonomic innervation and many neuropeptides have been identified. The proposed functions of the gland are remarkably diverse and include the gland being (1) a source of saliva, (2) a site of immune response, (3) a photoprotective organ, (4) part of a retinal pineal axis, (5) a source of thermoregulatory lipids, (7) a site of osmoregulation, and (8) a source of growth factors.

Key Word: Harder glands.

ÖZET

Harder bezi ilk olarak 1694 yılında Johann Jacob Harder tarafından tanımlandı (1656-1711). Vertebraların çoğunda bulunur ve orbita içine yerleşiktir. Birleşik tubuler veya tubuloalveolar olabilir ve bezin salgı kanalı genellikle ayırıcıdır, bezi terkettikten sonra göz kırpmma membranının yüzeyi üzerine açılır. Bez tübüleri, myoepitel hücreleri tarafından çevrelenmiş, prizmatik epitel hücrelerinin tek tabakasından oluşur. Bezin epitel hücrelerinin içeriği vertebraların farklı grupları arasında değişir, müköz, seröz veya lipid tabiatında olabilir. Kemiricilerde bez lipid, porfirin ve indollerini sentezler. Bez salgılamasında, lipid vakuollerinin ekzositoz mekanizmasıyla salgılanması genel değildir. Ekzokrin ve endokrin bir organ olarak her iki etkiyi sağlayabilir mi açık değildir. Çeşitli humoral ajanlar, gonadal, tiroid ve epifiz hormonları dahil bezin yapı ve sentezini kontrol eder. İlaveten zengin bir otonom inervasyonu vardır ve pek çok nöropeptidler tayin edilmektedir. Bezin bilinen fonksiyonları (1) bir tükürük kaynağı (2) immün cevabın bir parçası (3) fotoprotektif bir organ (4)retinal pineal eksenin bir parçası (5) termoregülatör lipidlerin kaynağı (6) osmoregülasyonun bir parçası ve (7) büyüme faktörlerinin bir kaynağıdır.

Anahtar Kelime: Harder Bezi.

GİRİŞ

300 Yıl önce Harder (1694), geyikte gözün yüzeyini nemlendirmek için hizmet eden glandula nova lacrimalis'i tanımlamıştı (1). Daha sonra, Payne ve arkadaşları (1994) bu gizemli organın yapı ve

aktivitesini mevcut bilgilerle yeniden inceleyip fonksiyonlarını bildirmişlerdir (2). Harder bezi (Harder glands) uniter bir yapıdadır ve orbitanın medial parçasına bağlanır ve kanalı göz kırpmma membranının

(nictitating membrane) yüzeyi üzerine açılır. Harder bezi (başka deyişle 3. göz kapağının derin bezi, göz kırpma membranının derin bezi olarak bilinir) lakrimal bezler ve diğer oküler bezlerin her ikisinden farklı bir bezdir. Harder bezi şaşırtıcı bir şekilde oldukça büyüktür, bazı durumlarda gözden daha büyüktür.

Bazı vertebralıların tüm gruplarında, kurbağa, süringen, kuş ve memelilerde bulunur. Balıklar ve su kurbağalarında tanımlanmış değildir. Yarasa, at, inek, karnivorlar ve daha yüksek sınıf kemirgenler gibi bazı memeliler de bulunmadığı söylenir. İnsanda mevcut değildir, buna rağmen geçici embriyolojik yapı olarak meydana geldiğini ve onun yetişkinde rudimenter olduğunu söyleyenlerde mevcuttur (3).

Harder bezi birleşik tubuler (Paule,1957) veya tubuloalveoler (Hoffman, 1971) olabilir (4,5). Pekçok türde bez homojen görünür ve özelleşmiş kısımlar taşımaz. Baykuşta salgılayıcı son kısımları tanımlanır, periferik asini, geniş sekonder ve kısa tersiyer tübüller, asıl merkezi toplayıcı kanal rapor edilmektedir (6). Birkaç türde gerçek intraglanduler kanal dokusu meydana gelir, örn. armadillo (kertenkele türü bir hayvan) (7). Çoğu bezde salgı kanalı bezi terkettikten hemen sonra histolojik olarak ayırılır buna rağmen bazı ektopik duktal hücreler, bez içerisinde nadir olarak meydana gelebilir. Bez tübülleri myoepitel hücreleri ile çevrilidir. Ara bağ doku genellikle nadirdir ancak lenf nodülleri içerebilir. Bezin kan damarlarına fenestralı kapillerler ve sinüsoidler dahil edilir (8).

Epitel Hücreleri

Kertenkelede (*Podarcis sicula*), epitel 3 farklı zon halinde görünür (9). Bunlar (1) göz kırpma membranına yakın medial zon olup muköz sekresyon üretir, (2) göz kırpma membranından uzaktaki lateral zon, (3) her iki salgı vakuelleri tipiyle ilişkili ara zon. Mercury Bromofenol testinde ara ve lateral zonlar protein pozitifdir ve medial zon daha az pozitiflik gösterir. Bez içerisindeki bu 3 zonun bağımsız lobüller halinde mi olduğu veya aynı hücrenin farklı formları mı olduğu açık değildir. Kurbağa'da (*Rana esculenta*) sadece harder epitel hücrelerinin bir tipi mevcuttur fakat mevsimsel değişiklikler gösterir. Epitel hücrelerinin yüksekliği ve serömüköz bezlerin granüllerinin miktarı oldukça değişir (10).

Kaplumbağa'da (*Testuda graeca*), 4 tip hücre tanımlanmıştır (11). Üç salgı tipine ilaveten 4.'nün tuz sekrete eden hücre olduğuna inanılır.

Pek çok kuş türünde araştırmalar geniş düzeyde yapılmıştır (12). Hindide bez epiteli tüm yaşlarda uniformdur ve prizmatik epitel hücrelerinden ibarettir ve genellikle bipolarıdır; (1) Lipid materyali içeren bazal kısım, (2) Muhtemelen mukoid, apikal kısım. Yuvarlak ovoid nukleus bu iki grup vezikül arasına yerleşir. Baykuş'ta lateral hücre sınırları arasında interdijitasyonlar vardır (13). Bazal kısım PAS pozitifdir, bu yapı baykuş ve hindinin harder ve lakrimal bezlerinin kanal epitelinde meydana gelir (14).

Memeli epitel hücreleri lipid sekresyonu üreten bir özelliğe sahiptir, vakuoller ekzositoz yolla salgılanır. Sadece lipid sekrete eden memelilerin yanısıra muköz ve seröz asiniye sahip olan memelilerde vardır, armadillo, opossum da (keseli sıçangillerden) olduğu gibi (7,15). Bez içerisinde epitel hücre sayısı birden üçe değişir. Epitel hücre sayısındaki değişiklikler farklı türlerin fizyolojik fonksiyonları veya ekolojik koşulları ile ilgilidir.

Bir Epitel Hücre Tipine Sahip Lipid Sekresyonu Yapan Harder Bezi

Gerbil (arka bacakları uzun, tüylü bir hayvan) (*Meriones meridianus* ve *M. unguiculatus*) sadece bir epitel hücre tipine sahip türe örnektir (8,16). Prizmatik epitel hücrelerinin, sitoplazmalarının başlıca özelliği çok sayıdaki lipid vakuollerinin hücrenin apikal yarımında dominant olmasıdır. Nukleus büyük, yuvarlak ve bazale yerleşiktir, granüler ER ve ribozomal rozetler onu çevreler. Binukleuslu hücreler geneldir (16). Genel olmayan bir özellik ünit membranlı sitoplazmik yapıların oluşudur. Bunların laminalı miyelin benzeri materyal içerdiği görünür, materyal etrafında lipid damlaları biriktirir, lipid damlalarının büyüme mekanizmasının bir parçası olduğuna inanılır (17).

İki veya Daha Fazla Epitel Hücre Tipine Sahip Lipid Sekrete Eden Harder Bezi

İki hücre tipine sahip hücrelerde görülen genel fark lipid vakuollerinin ölçüsündeki ayrılıktır. Bu 2 tip hücre aynı hücrenin farklı formudur yoksa onlar bir diğerinden bağımsız gelişmiş hücrelerdir belli değildir. Tipik bir örnek, erkek golden hamsterin bezidir. Burada Tip I hücreler küçük lipid vakuollerine sahipken, Tip II hücrelerinde vakuoller daha büyüktür (18). Tip I hücrelerinin apikali mikrovillusludur, lipid vakuelleri salınan ceplerle ayrılır veya çukurlar önceki salınım yerlerini gösterir, oysa Tip II hücreleri az sayıda mikrovillus ve şişkin apikal yüzeye sahiptir (19). Tip I hücreleri çok sayıda küçük mitokondri ve çok sayıda granüler ER'e sahiptir, Tip II hücreleri nisbeten birkaç

organel içerir çünkü sitoplazması büyük lipid vakuolleri ile doludur. Genel olmayan bir yapı Tip I hücrelerinin sitoplazmasında çok sayıda bulunan, Tip II hücrelerinde nadir görülen 30 nm çaplı politubuler komplekstir. Granülsüz ER ile devamlılıkta olduğuna inanılır, fonksiyonları bilinmez, sıklıkla porfirin sentez ve depolama yetersizliği ile ilişkili olduğu düşünülmeye rağmen, mevcudiyeti çoğunlukla androjenlere bağlıdır (20). Rat ve farede Tip I ve Tip II hücre tipine sahiptir ve bu hücrelerin farklı salgı ürünleri vardır (21). Hamster'de hücre tiplerinin hormonal kontrolü açıktır. Dişi bezleri sadece küçük vakuollü hücrelere sahipken erkekler hem küçük lipid vakuollü (Tip I) ve hemde büyük lipid vakuollü (Tip II) hücrelere sahiptir. Erkeklerin kastrasyonu durumunda sadece Tip I hücreleri mevcutken, androjenlerin verilmesiyle Tip II hücreleri yeniden gözlenir (18). Dişilere androjen verildiğinde ise Tip II hücreleri gözlenir (22). Bu gösterir ki onlar 2 farklı hücre tipi değildir, ancak aktivitenin farklı fazlarında olmasıyla ilişkilidir. Üstelik, bez gelişim çalışmalarında iki prekürsör hücrenin bulunduğu dair bilgi yoktur (23).

Tavşanda bez biloblidir, üst lob (beyaz lob), küçük lipid vakuollü yüksek prizmatik epitele sahipken, alt lob (pembe lob) çok büyük vakuollü kübik epitel hücrelerinden oluşur (24). Hücre tiplerinin ayrılması muhtemelen iki lobun farklı fonksiyona sahip olduğunu gösterir. Davidheiser ve Figge (1958) çalışmalarında tavşanda porfirin düzeylerinin beyaz lobda pembe lobdan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (25).

Sibirya Hamsterinde Schreckenberger ve Reuss (1993) Tip I ve Tip II hücrelerinin her iki cinsiyette meydana geldiğini belirtmişlerdir (26).

Üç ayrı hücre tipine sahip beze örnek Australian faresi (*Pseudomys australis*) dir. Tip I hücrelerinin apikal parçası çok sayıdaki lipid vakuolleriyle doludur, Tip II hücresi değişik büyüklükte lipid vakuolleri ve büyük mitokondriler içerir. Tip III hücreleri az sayıda lipid vakuollü ve çok sayıda çok küçük mitokondriler taşır (27).

Epitel Hücrelerinin Aktif Siklusları

Çoğu araştırmacılar bezin aktif hücre siklusuna sahip olduğunu tahmin etmektedirler. Hücre yüksekliğindeki değişiklikler, nükleer ve salgı boşaltma özellikleri bunu teyit edebilir (29). Rutin ışık mikroskopunda açık ve koyu hücrelerin salınım mekanizmasının üç fazlı aktif bir sıklusa girdiği söylenebilir (21). 1. Faz, ekzositotik salınım periyodundan hemen sonra meydana gelir. Hücre birkaç lipid vakuolleri ve küçük bazale

yerleşmiş şişkin mitokondri içerir. 2. Faz (Rejenerasyon), salgı vakuolleri ve yoğun cisimciklerden sitoplazmik damlacıkların oluşumu ile karakterizedir. Şişkin olmayan mitokondri proliferasyonu gözlenir. 3.Faz, Salgının boşaltılmasıdır. Sitoplazma yoğun olur, mitokondri şişkindir ve damlacıkların ekzositotik salınımı meydana gelir. Bu şemada, koyu hücreler aktivite siklusunun sonunda (3.Faz) ve açık hücreler siklusun başlangıcında (1. ve 2. Faz) görülür. Lipid vakuolleri ve damlacıklarının sayısı üçüncü dönemde artıyor olabilir.

Myoepitel Hücreleri

Tübülü çevreleyen bazal membran ve epitel hücrelerinin bazal yüzeyi arasında yer alır. Uzun nukleuslu çok sayıda organel ve sitoplazmik uzantılar ve kontraktıl fibriller içerir. Bitişik myoepitel hücreleri arasında junctional kompleksler vardır. Myoepitel ve salgı epitel hücrelerini dezmozomlar birarada tutar (30).

Myoepitel hücreleri embriyolojik gelişimin 5. gününde görülür. Bu hücrelerde mitotik figürler doğumdan sonra 1. hafta esnasında geneldir ancak 10-12 gün sonra görülmez.

Myoepitel hücreleri ekzokrin bezlerin tubulleri etrafında kontraktıl bir ağ oluşturur ve salgı ürününün boşaltılmasında primer bir role sahiptir (31). Bezde sınırlar myoepitel hücreleri ile temastadır, ekstrinzik kontrol sağlar (32).

Harder Bezinin Ara Bağ Dokusu

Harder bezinin ara bağ dokusu kollojen fibriller, fibroblastlardan başka mast hücreleri, makrofajlar, melanositler ve immünokompetent hücrelerden oluşur. Harder bezinde mast hücreleri hamsterde (Payne ark. 1982) ve farede (Shirama ark. 1988 b) tanımlanmaktadır (33,34). Hamsterde kan damarlarına sınırlara ve makrofajlara yakın yerleşimli genellikle yuvarlak veya ovaldir, mikrovillus benzeri uzantılar ve katlantılar taşır. Kemirici Harder bezinde bağdokusu mast hücreleri yer alır. Harder bezi içerisinde mast hücrelerinin bulunmasının nedeni bilinmemektedir. Bazı türlerde bu hücrelerin sayıları cinsiyete göre farklılıklar gösterir ve hormonal durumla sayıları değişir. Dişilerde bezi erkekte bulunandan 40 kat fazla mast hücrelerine sahiptir (35). Harder bezinde mast hücre sayısında cinsiyet farklılıkları farenin bazı türlerinde meydana gelir. Hem hamster hemde farede erkeklerde harder bezinde mast hücrelerinin sayısı kastrasyonu takiben artar ve bu artış androjen verilmesiyle önlenir. Diğer hormonal

manipulasyonlar mast hücre sayısını değiştirebilir, ancak değişiklikler daha azdır (36). Mast hücre sayısının niçin hormonlarla ilişkili olduğu açık değildir.

Makrofajlar, bezin olağan hücreleridir, yoğun sitoplazmalı büyük poligonal hücreler olarak görünür. Nükleus sıklıkla düzensiz ve sitoplazma çok sayıda ribozom ve membrana bağlı fagozomlar, içerir, melanin granülleri ve melanositlerin parçalarını fagosite ederler. Dişi golden hamsterde makrofajlar, porfirin birikimleri etrafında yer alırlar, bunların tübül dejenerasyonu şartlarında (overektomi veya üreme sonrası yaşlanmada) meydana gelir (37).

Melanositler memelilerde ve farenin bazı cinslerinde (Shirama ark. 1988 a) ve gerbilde (Johnston ark. 1983) tanımlanmaktadır (38,8). Farede melanositlerin iki tipi tanımlanmaktadır. İlki, düzensiz şekilli, çok sayıda granüllü ER içeren, yoğun sitoplazmalı dendritik hücreler göze çarpar. İkinci tipi, daha düzenli az sayıda organelle sahip düşük yoğunluklu sitoplazmaya sahip dendritik olmayan hücrelerdir. Birkaç cinsiyet farklılıkları gösteren fare bezine rağmen, melanositlerin tipleri ve sayısında farklılıklar yoktur. Melanositlerin mevcudiyeti, retinanın pigmentasyonu ile ilgilidir. Böylece melanosit yokluğunda gerbilde, pembe gözlü nesiller vardır. Bezde melanositlerin rolü belli değildir, şimdiye kadar araştırılmış türlerin sadece az bir kısmında bulunurlar. Shirama ark (1988 a) melanositlerin, ışıktan koruyucu bir fonksiyona sahip olduğunu yorumlarlar (38).

İmmünokompetent hücreler pek çok türde bol miktarda bulunur. Bunların başlıcası plazma hücreleridir, ancak diğer tip hücrelerde bulunur. Lenfositler, dendritik hücreler ve eozinofilik granülositlerdir. Tavukta plazma hücreleri bursa bağımlıdır ve büyük hücrelerdir. Bursanın çıkarılması veya kimyasal yollarla eliminasyonu sadece bezdeki plazma hücrelerinin sayısını azaltmaz aynı zamanda göz yaşındaki salgı immünooglobülinlerinin de yokeder ve topikal antijen uygulaması antikör titresini düşürür (39). Çalışmaların bir kısmı plazma hücrelerinin Ig A, Ig M ve Ig G ürettiklerini göstermiştir. Harder bezinin plazmablast proliferasyonu ve Ig sınıfını desteklediği söylenir (40).

Bezin bağ dokusu kapsülü septalarla bezi lobüllere böler (41). Bezin bağ dokusu kapsülünün dış tabakası düzenli kollajen fibrillerin bir tabakası altında yerleşmiş endotel hücrelerinden ibarettir. Bezin yüzeyi üzerine venlerin açılışı ile ilgili S.E.M. incelemesinde yüzeye tutunan endotelial çıkıntılar gösterilmiştir. Bazen porfi-

rin kristalleri kapsülün endotel hücreleri içinde görülebilir.

Harder bezinin morfolojik olarak ayrı bir kanal sistemi yoktur. Bezi terkettikten sonra morfolojisi ayrı olur. Genellikle kanal dokusu bez içinde meydana gelir (8). Genellikle kanalda mukus sekrete eden hücreler özellikle distal kısımda bulunur. Epitel hücreleri kanalın distal parçasında yassı olur. Melanositler kanalın sıklıkla distal parçasında yer alır, kanal göz kırpma membranına açılır.

Nöropeptidlerin bir kısmı bu bezde de incelenmektedir (42). VIP hamster Harder bezinde bulunmamıştır. Ancak Johansson ve Lundberg (1981) VIP pozitif fibrilleri kan damarları ve bez kanallarından uzak, salgı asinusuna yakın bölgelerde tayin ettiler (43). Bezdeki diğer nöropeptidler arasında substans P tavukta bulunmaktadır. İnterstitiyel hücreler etrafında dağılırlar, T hücre fonksiyonu ve immünooglobulin üretiminin kontrolü ve makrofaj artmasında rol oynarlar. Somatostatın rat ve hamsterin bezinde tayin edilmiştir. Hamsterde cinsiyet farklılıkları ve hormon manipülasyonu ile değişiklikler gösterir (44). Chieffi Baccari ve ark.(1992 b) kurbağanın bezinde nörotensin, gastrin ve VIP'i immünohistokimyasal yollarla sinir fibrillerinde tayin ettiler ancak nöropeptid Y kalsitonin geni ile ilişkili peptidler yoktur (45).

Harder bezinde lipid, porfirin ve indoller düzenli olarak sentez edilir. Lipidler memeli bezinin asıl ürünleridir ve kuş ve kurbağalarda üretilir. (46). 1. Lipidler; bakterisidal özellik ve ısı düzenleyici olarak rol oynarlar. 2. Porfirinler; kemiricilerin bezinde lipidlere ilaveten üretilir. Salgıları intraluminal ekskresyonlar olarak depolanır. Fonksiyonlarına ışık düzenleyici ve ışıktan koruyuculuğu dahil edilir. 3.İndolaminler, ışık olaylarında rol oynar.

Porfirinler, kemiricilerde Harder bezinin genel salgı ürünüdür. Bunlar oksijen transportu ve oksidatif oluşlar için merkezlerdir. Bez lümenine kadar nasıl taşındıkları açık değildir. Porfirin için gerekli enzimlerin tümünü bez oluşturur. Bez uygun prekürsörlerden porfirinleri sentezleyebilir(20). Bezin porfirin içeriği türler arasında bir hayli farklılıklar gösterir ve erkekte porfirin içeriğinin dişiden daha az olması gibi cinsiyet farklılıkları gösterir (23). Porfirinler, katı intraluminal birikimler olarak depolandığından bezin içinde çoğu zaman kolaylıkla görünürler. Enine kesitte iyi belirlenebilen konsantrik tabakalar halindedirler. Carriere (1985), rat bezinde bazı epitel hücrelerinin sitoplazmasında porfirin kristallerini rapor etmiştir. Bu kris-

tallerin mevcudiyeti olağan olmayan genişlemiş E.R. vezikülleri ile irtibatlıydı ve Carriere göre bu hücre ölümünün bir başlangıcıydı (47). Önceki hipoteze göre, Harder bezi kanda taşınan porfirinler için bir depo teşkil eder. Son zamanlarda kan dolaşımına porfirinleri sentezlediği düşünülmektedir. Dişi hamster bezi içerisinde tubul dejenerasyonu (ara doku içerisinde porfirinin yer almasına neden olan) kan porfirin seviyelerinin ayarlanması ile ilgilidir. Bu sirkülasyona bezden porfirinlerin hareketini gösterebilir (48). Harder bezinin rolü genel oksijen transportu ve oksidatif oluşlar için porfirinleri salgılamasıdır. Niçin bezin böyle yüksek kapasitede porfirin biyosentezine sahip olduğu anlaşılmamıştır. Buna rağmen, unutulmamalıdır ki porfirinler, UV ışınlarını absorblayan, kırmızı ışık çıkartma kabiliyetinde ışığı taşıyıcı moleküllerdir. Bez retinaya ulaşan ışığın miktarı ve kalitesine katkıda bulunabilmektedir. Harder bezinin sekresyonu UV ışınlarının zararlı etkilerine karşı göz ve konjktivayı korur.

İndollerin ve onlarla ilişkili enzimlerin bir kısmı melatonin ve N asetil serotonin Harderi bezi içerisinde tayin edilmektedir. Menendez Pelaez ve Buzzell (1992), indollerin ya harderi bezinde veya başka yerde üretilmekte olduğunu veya her iki mekanizmayla meydana geldiğini bildirmişlerdir (49). İndoller kontrol eden faktörler şunlardır; a- Cinsiyet farklılıkları ve hormonlar; Dişi hamster bezleri erkek bezlerinden daha yüksek seviyede melatonin içerir ve erkeğin prepubertal kastrasyonu melatonin seviyelerinin artışına yol açar (50). b- Sirkadian faktörler; Melatonin, serotonin, 5 hidroksitriptofol seviyeleri ve hidroksiindol-O-metil transferaz aktivitesi (HIOMT) karanlık periyod esnasında artar, ışık periyodunda düşer, hamster harder bezinde N-asetil serotonin ve NAT aktivitesi seviyesi genellikle bunun tersidir (51). c- Sezonal faktörler; Bazı bez indollerinde sezon varyasyonlar bulunur. Buzzell ve ark. (1990-c) sonbaharda hamsterde melatoninde sirkadian ritmi buldular (52). Gün uzunluğunu değiştirerek sezonun suni oluşturulması indol metabolizmasını değiştirir. Örn; kısa günde her iki cinsin hamsterlerinde melatonin içeriği düşmüştü. Bununla birlikte, erkek hamsterlerde kastrasyon NAT'ın aktivitesini azaltırken uzun güne maruz hayvanlarla kısa güne maruz hayvanlar kıyaslandığında, kısa güne maruz hayvanlarda etkisi artıyordu (50).

Bazal Salınım

Lipidler ve porfirinlerin bezin apikal yüzeyinden salgılandığı açıktır. Çünkü salgıları bezin lümeni içerisinde gözlenebilir. Lipid salınımı için mekanizma ekzositozdur, bu porfirin salınım mekanizması için teyit

edilmez. Çözümlememiş bir sorun acaba bez epitel hücreleri bazalden madde salgılayabilir mi. Harder bezi acaba hem ekzokrin hem de endokrin salgılama yapabilir mi? Bazalden salgılama olayı için bazı kanıtlar vardır, 1. Bazı bezlerde aynı hücre içerisinde salgı vakuollerinin yerleşimi ve içeriği ayrıdır. Bir kısmı apikalden ekzositozla salınırken, bir kısmı bazalden salgılanır. 2. Bazı bezlerde, epitelin bazal yüzeyi mikrovillusludur. 3. Bezin damarları epitel hücreleri arasında fenestralı kapillerler ve sinüzoidler tarzında yer alır. Fenestralı kapillerler bazal katlantılara bitişik yer alırlar.(53). 4. Bazı ürünler, indoller gibi şayet salınımı apikaldense az bir role sahip olur ancak salınım bazaldense daha etkin olur.

Bez Yapısı ve Salgı Aktivitesinin Fizyolojik Kontrolleri

Gonadal Hormon Reseptörleri

Androjenler için reseptörler ilk erkek ratların bezinde belirlenmiştir. Vilchis ark. (1992) ratların androjen reseptörlerinin kobay, fare, hamsterdekilerle ortak özellikler taşıdığını bildirmişlerdir. Onlar; ördek, tavuk, kertenkele, kaplumbağa ve kurbağada androjen reseptörlerini tayin ettiler. Reseptörler diğer steroid hormonlar içinde mevcuttur. Östrodiol için böyle reseptörler rat, fare, kobay, ördek, tavuk, tavşanda tanımlanmıştır (54).

Bez Yapısı ve Aktivitesi Üzerine Gonadal Hormonların Etkileri;

Cinsiyete göre farklılıklar gösterebilir. Bunlar; 1. Erkek bezinde iki epitel hücre tipi mevcutken dişide tekdir. Erkekte hücre tipleri lipid vakuollerinin ölçüsüne göre ayırılır. Tip I hücreler, çok sayıda küçük lipid vakuolleri taşıırken Tip II hücreleri daha az sayıda ancak daha büyük vakuoller oluştururlar. 2. Granülsüz ER'den köken aldığına inanılan politübüler kompleksler erkek bez epitel hücrelerinde mevcutken dişide bulunmaz (55). 3. Arabağdokusı mast hücreleri bazı erkek bezlerde, dişi Harder bezlerinden 40 katı daha fazla sayıdadır (33). 4. Porfirinojenik enzim aktivitesi ve porfirin seviyeleri erkek bezinde dişiden daha yüksektir (56).

Erkek erişkin ratların kastrasyonu, bezin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerinin tümünü değiştirebilir (18). Bu durum androjen verilmesiyle önenebilir (Hoffman 1971). Benzer olarak erişkin dişilere androjenlerin verilmesi ile porfirinojenik aktivitesinde azalma ve Tip II hücreleri ve polytubular komplekslerin görünümüyle sonuçlanmıştır(22). Erkek Harder bezinde

iki hücre tipinin bağımsız olmadığını gösterir, Tip II hücreleri androjen verilmesiyle dişide yeniden belirir aynı şekilde kastreli erkeklerin bezlerinde de gözlenir. Payne ark. (1992 b), bu iki hücre tipinin farklı aktivite ve salgı durumları gösteren aynı hücrenin iki formu olduğunu bildirmişlerdir. Bezde C 16 ve C 18 yağ asitleri dahil bazı diğer cinsiyet farklılıkları vardır (23). Ayrıca protein kompozisyonu (Hoh ark. 1984), metalik iyon konsantrasyonları (Hoffman ve Jones, 1981), indoller (Hoffmann ark. 1985), somatostatin durumlarında (Puig -Domingo ark. 1988) farklılıklar gösterir (57, 58, 59, 60, 44).

Dişi hamsterlerin bezinde, yapı ve aktivitenin kontrolünde ovaryumun rolü azdır (36). Overektomi bez içerisinde dejeneratif değişikliklere neden olur, epitel bariz bir şekilde inceliyor yer yer kaybolurken, intraluminal porfirinler açıkça gözlenir. Anormal şekilde artmış porfirin depoları genellikle yabancı cisim dev hücreleri ile çevrilidir. Epitel dejenerasyonu esnasında çok sayıda nötrofiller bez lümeni içerisine girer ve oldukça vakuollü bir görünüme sahiptir. Son olarak ferdi makrofajlar spiküller içeren porfirin interstisyumuna girerler. Porfirinojenik enzim aktivitesi dereceli olarak azalır, ancak bezin porfirin içeriği sürekli olarak kalır. Bu porfirin depolarının yeni sentez yoluyla bezden eksilmediği, sürekli beze ilave olduğu görülür. Benzer değişiklikler üreme sonrası dişi hamsterlerde de meydana gelir (61).

Bez Yapısı ve Aktivitesi Üzerine Tiroid ve Hipofiz Hormonlarının Etkileri

Yıllardır kobaylara TSH veya TSH β zinciri gibi böyle alt ünitelerin enjeksiyonunun ekzoftalmus geliştirdiği bilinir ki bu durum bazen bezin genişlemesiyle sonuçlanmaktadır. Buna rağmen hem tiroidektomi hem de hipofizektomi ratlarda bez ağırlığında azalmaya neden olurken, bu durum tiroksin tedavisiyle düzeltilmektedir (62). Tiroksin veya Triiodothyronin (T3) enjeksiyonları dişi hamster bezinin porfirin içeriğini azaltır ve kastreli erkeklerdeki gibi porfirin içeriğinde ki artışı önler (63). Metimazol ve KCLO₄ gibi böyle anti tiroid ilaçların verilmesiyle zıt etkiler üretilmiştir, ancak Buzzell ve Menendez-Palez (1992), hipertiroid ve hipotiroid şartlarının porfirin konsantrasyonlarını azaltma eğiliminde olduğunu bildirdiler (35). T₃ ve T₄ reseptörleri bulunmaktadır ancak pozisyonları bilinmez, erkek ratların bezinde T₃'ü T₄'e dönüştüren Tip II 5' deiodinaz (5'-D) enzimi mevcuttur. Bu enzimin, merkezi sinir sistemi, anterior hipofiz, kahverengi yağ dokusu ve pineal bezinde dağılımı sınırlıdır (64). Dokulardaki başlıca intrasellüler T₃ seviyelerinde önemli olduğuna

inanılır, tiroid hormon bağımlıdır ve aktivitesi hipotiroidizmde değerlendirilir. 5' D aktivitesi foto periyodu değiştirerek 14 gün ışık: 10 gün karanlık periyodunun ikinci yarısında en yüksek olabilen diüurnal ritme sahiptir. 54 D diüurnal ritim adrenerejik mekanizmalarla kontrol edilir. β -agonist isoprotenerol indüklemesinden dolayı karanlık fazda meydana gelen durumlarda artış meydana gelir (64).

Hipofiz hormonları Harder bezinin kontrolünde direkt rol oynar. Prolaktin hamsterde, porfirin biyosentezi ve bez yapısı ve fizyolojik kontrolü üzerine etki edebilir. Diğer türlerde porfirinojenik aktivite üzerine etkileri bilinmez. Buna rağmen, ratda ne bromokriptin ne de prolaktin tedavisi lizozomal enzimler üzerine önemli etkiye sahip olmazken, hipofizektomi sadece asit fosfataz, a-mannosidaz ve β glukoridiaz aktivitelerini değiştirdi (65). Bu otörler büyüme hormonunun lizozomal enzimler için daha önemli kontrole sahip olduğunu belirttiler. Son olarak Menendez-Palez ark. (1992), insan koryonik gonodotropinin erkek hamsterde kastrasyondan sonra meydana gelen porfirin konsantrasyonlarında artışı sağladığı, dişi bezi üzerine etkisinin görülmediğini bildirdiler.

Harder Bezinin Fonksiyonları

Gelişim dönemlerinde, göz yüzeyinin sekresyonla yıkanması için katkısı olabilir. Göz kırpmma membranı ve bezi arasındaki korelasyon tam açık değildir ancak kornea ve göz kırpmma membranı arasında yağlanmayı sağlayan fonksiyona sahip olduğu düşünülür. Harder bezinin fonksiyonları çok geniştir. İmmünokompetent hücre birikimi ve ısı için termoregülatuar lipidler içerdiği ışıktan koruyucu ve ışığı düzenleyici, tuz regülasyonuna katılan bir organ olduğu bilinir.

Tükürüğün Bir Kaynağı Olarak Harder Bezi

Bazı yılanlarda Harder bezinin sekresyonu kısa bir kanaldan geçerek ağız içerisine subbrillar aralıktan kolayca geçer. Dişsiz yılanlar (Pasypetis) büyük bir Harder bezine sahiptir (66).

İmmun Cevabın Bir Parçası Olarak Harder Bezi

Harder bezi bazı vertebralılarda immünokompetent hücrelerin bir kaynağıdır. En önemli örnekleri kuşlardır. Harder bezi ile ilişkili lenfoid doku (HALT), kuş Harder bezi içerisinde Bursa bağımlı lenfoid hücrelerin büyük arabağ dokusu içindeki yığılımlardır (67). Burns (1992), bezdeki plazma hücrelerinin oranının diğer kuş organlarınıninkinden daha yüksek olduğunu bildirdi (46). Hücreler Ig G, Ig A ve Ig M'den zengindir. Plazma hücreleri üreten immunglobulin M ve A

tavuk Harder bezinin koyu epitel hücreleri ile ilişkilidir (40); Ig A, bezin kanalında epitel hücrelerin luminal yüzeyi üzerine etki edebilir. Konjuktivaya antijenlerin yerel uygulanması Harder bezinde immun cevapları sitümlü eder (68). Montgomery ve Maslin (1992), Harderiktomizeli tavuk ve hindide gözyaşında antikor cevabının oluşmadığını bildirdiler (39).

Işıktan Koruyucu Organ Olarak Harder Bezi

Hugo ve ark. (1987), kemiricilerde bezin sekresyonunun ışıktan koruyucu rolü olduğunu belirttiler (68). Bez ışığı iletme kabiliyetinde protoporfirin içerir. Işıktan koruyucu bir form immunokompetent antijen sunucu hücrelerdir. UV'e maruz kalınca potensleri kaybolabilir; porfirinler, UV ışığı absorblayarak, orbita ve konjuktiva ile ilişkili immun sistemin koruyucu elementleri olmaktadır. Bu rolü sadece kemiricilerde muhtemeldir. Sonuç olarak, melanosit içeren pek çok türlerde bez ışığa karşı koruyucu bir role sahip olabilir.

Işık Düzenleyici Pineal İlişkili Eksenin Parçası Olarak Harder Bezi

1970'de Wettenberg ve arkadaşları neonatal ratların gözleri kapalıyken bile melatonin oluşturan diurnal varyasyonlarını rapor ettiler (65). Pineal serotoninini 13 saat gün ışığında yüksekken 23 saat karanlıkta düşmüştür, enzim hidroksi indol-O-metil transferaz (HIOMT) seviyeleri bunu geri döndürür. Buna rağmen, harderiktomili ve enükleli hayvanlarda gün ışığı değişiklikleri yoktur. Harder bezinin, pineal ve diğer endokrin organlarla arasındaki mekanizma ve etkileşimi belirsizdir. Melatonin karanlık periyodunda pik yaparken ışık periyodunda düşer. Serotonin ve 5 hidroksitriptofol ışık periyodu esnasında düşer. Kontrast olarak, N-asetil serotonin NAS ve enzim NAT ışık periyodunda artar (51). Pinealin çıkarılması Harder bezinin yapısını ve fizyolojisini etkiler. Böylece pinealektomi, hayvanlara ışık periyodu uygulandığında, erkek ve dişi Harder bezinin morfolojisindeki değişiklikleri önler (66). Harder bezinin çıkarılmasının pineal bezi üzerine etkileri vardır. Panke ark. (1979), Harderiktominin hamsterde karanlık periyodunda

meydana gelen pineal-melatonin pikini azalttığını bildirdiler (67). Harder ile pineal bezin birbirlerini nasıl etkilediği açık değildir. Erkeklerin kastrasyonu bezde melatonin artışına neden olmaktadır.

Harder Bezi ve Termoregülasyonu

Bez termoregülatör lipidlerin bir kaynağı olarak etki edebilir. Kürke sahip hayvanlarda bezin sekresyonu sıcak ısıyı azaltırken soğuk temperatürleri yükseltir (68). Laboratuvar kemiricilerinde, Harder bezinin termoregülatör lipidlerin kaynağı olduğuna dair kanıt yoktur (69).

Harder Bezi ve Osmoregülasyonu

Chieffi Baccari ark. (1992 b), terapin ve kaplumbağa'da, bezin tuz sekrete eden hücrelerinin ultrastrüktürel özelliklerini gösterdiğini bildirmişlerdir (45).

Büyüme Faktörlerinin Kaynağı Olarak Harder Bezi

Yokoyama ark. (1989), fibroblast büyütücü faktör benzeri Harder bez kökenli büyütücü faktörü (Harder gland derived growth factor=HGDF) tanımlamıştır. Kornea tamiri ve bakımında rolü olduğu iddia edilmektedir (70).

Gelişimde Bez

Memelilerde Harder bezi doğumda mevcuttur. Lopez ve ark. (1992 a), hamster Harder bezinde doğumdan 3 aylık döneme kadar gelişimi detaylı olarak incelemiştir. Doğumdan 7. güne kadar epitel hücreleri nisbetin immatürdür. 7-17. günlerde bazı epitel hücrelerinde lipid vakuollerü görülür. 20-37. günde erkek bezlerinde Tip I ve Tip II hücreleri belirir, porfirin pigmentinin miktarı cinsiyete bağlı olarak değişir. 45 günün üzerinde, normal kalıplarında bez hücreleri görünür (71).

Epifiz hormonları dahil çeşitli humoral ajanlar harder bezinin yapı ve sentezinin kontrolü altında olduğundan yapılan deneysel hayvan çalışmalarında, bu bezin diğer dokular üzerine olan hormonal etkilerinin gözardı edilmemesi kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Harder JJ Glandula nove lachrymalis una cum ductu excretorio in cervis et damis. Acta Eruditorum Lipsiae, (1694).49-52.
2. Payne AP . The Harder gland: a tercentennial review. J.Anat. (1994) 185, 1-49
3. Fleischer D, Musculus retractor bulbi und drittes hid bei einer menschlichen Missbildung Anatomischer Anzeiger (1907) 30, 465-470.

4. Paule WJ, The comparative Histochemistry off the Harder Gland. Dissertation. Ohio State University, Columbus, Ohio. (1957).
5. Hoffman RA. Influence of some endocrine glands, hormones and blinding on the histology of the Harder glands of golden hamsters. *American Journal of Anatomy.* (1971). 132, 463-478.
6. Wight PAL, Mackenzie GM et al. The Harder glands of the domestic fowl. II. Histochemistry. *Journal of Anatomy.* (1971 b). 110, 323-333.
7. Weaker FJ. Light microscopic and ultra-structural features of the Harder gland of the nine-banded armadillo. *Journal of Anatomy.* (1981) 133,49-65.
8. Johnston HS, Mc Gadey J, Thompson GG, Moore MR, Payne AP. The Harder gland, its secretory duct and porphyrin content in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Journal of Anatomy* (1983) 137, 615-630.
9. Chieffi Baccari G, Minucci S, Di Matteo L, Chieffi G. Harder gland and lacrimal gland of the lizard, *Podarcis s. sicula*: histology, histochemistry and ultrastructure. *Anatomical Record.* (1990) 226, 269-278.
in the Harder gland of the green frog, *Rana esculenta*. *Cell and Tissue Research.* 270, 609-611.
10. Minucci S, Chieffi Baccari G, Di Matteo L, Chieffi G. A sexual dimorphism of the Harder gland of the toad, *Bufo viridis*. *Basic and Applied Histochemistry.* (1989) 33, 299-310.
11. Chieffi G, Chieffi Baccari G, Di Matteo L, D'Istria M, Marmorino C, Minucci S et al. The Harder gland of amphibians and reptiles. In *Harder Glands: Porphyrin Metabolism, Behavioral and Endocrine Effects* (ed. S.M. Webb, R.A. Hoffman, M.L. Puig-Domingo ve R.J. Reiter), pp. (1992). 91-108. Berlin:Springer.
12. Burns RB, Maxwell MH. The structure of the Harder and lacrimal gland ducts of the turkey, fowl and duck. A light microscope study. *Journal of Anatomy.* (1979) 128, 285-292.
13. Rothwell B, Wight PAL, Burns RB, Mackenzie GM. The Harder glands of the domestic fowl. III. Ultrastructure . *Journal of Anatomy.* (1972) 112,233-250.
14. Maxwell MH, Burns RB. The ultrastructure of the epithelium of the ducts of the Harder and lacrimal glands of the turkey, fowl and duck. *Journal of Anatomy.* (1979) 128.3,445-449.
15. Krause WJ, Mc Menamin PG. Morphological observations on the Harder gland of the North American opossum (*Didelphis virginiana*). *Anatomy and Embryology.* (1992) 186, 145-152.
16. Sakai T, Yohro T. A histological study of the Harder gland of Mongolian gerbils. *Meriones meridianus*. *Anatomical Record.* (1981) 100. 259-270.
17. Kaiho M, Ichikawa A. An application of the ferrocyanide reduced osmium tetroxide for the ultrastructural analysis of gerbil Harder gland. *Journal of Electron Microscopy.* (1982) 31, 410-414.
18. Payne AP, Mc Gadey J, Moore MR, Thompson GG. Androgenic control of the Harder gland in the male golden hamster. *Journal of Endocrinology.* (1977 a) 75, 73-82.
19. Mc Gadey J, Johnston HS, Payne AP. The hamster Harder gland: a combined scanning and transmission electron microscopic investigation. *Journal of Anatomy.* (1992) 180, 127-136.
20. Jones CW, Hoffman RA. Porphyrin concentration of the hamster (*Mesocricetus auratus*) Harder gland: effects of incubation with delta-aminolevulinic acid and various hormones. *International Journal of Biochemistry.* (1976) 7, 135-139.
21. Woodhouse MA, Rhodin JAG. The ultrastructure of the Harder gland of the mouse with particular reference to the formation of its secretory product. *Journal of Ultrastructural Research.* (1963) 9, 76-98.
22. Sun CY, Nadakavukaren Mj. Effect of testosterone on the female hamster Harder gland pigmentation and ultrastructure. *Cell and Tissue Research.* (1980) 207, 511-517.
23. Payne AP, Spike RC, Moore MR. Gonadal hormones, structure, and porphyrin synthesis in the rodent Harder gland. In *Harder Glands. Porphyrin Metabolism, Behavioral and Endocrine Effects* (ed. S.M. Webb, R.A. Hoffman, M.L. Puig-Domingo and R.J. Reiter), pp. (1992 b) 141-154. Berlin:Springer.
24. Björkman N, Nicander L, Schantz B. On the histology and ultrastructure of the Harder gland in rabbits. *Zeitschrift für Zelforschung und mikroskopische Anatomie.* (1960) 52, 93-104.
25. Davidheiser RH, Figge FHJ. Comparison of pdrphyrin producing enzyme activities in Harder glands of mice and other rodents. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* (1958) 97, 775-777.

26. Schreckenberger M, Reuss S. The Harder gland of the djungarian hamster (*phodopus sungorus*): light and electron microscopical investigations. *Acta Anatomica*. (1993) 147, 83-88.
27. Johnston HS, Mc Gadey J, Thompson GG, Moore MR, Breed WG, Payne AP. The Harder gland, its secretory duct and porphyrin content in the Plains mouse (*Pseudomys australis*). *Journal of Anatomy* (1985) 140, 337-350.
28. Winterhager E, Kühnel W. Membrane specialisations of the cells of the Harder of the rabbit with particular reference to the mechanism of exocytosis. *Cell and Tissue Research*. (1983) 231, 623-636.
29. Di Matteo L, Minucci S, Chieffi Baccari G, Pellicciari C, Di Istra M, Chieffi G. The Harder gland of the frog. *Rana esculenta*, during the annual cycle: histology, histochemistry and ultrastructure. *Basic and Applied Histochemistry*. (1989) 33, 93-112. Payne AP, Mc Gadey J, Johnston HS, Moore MR, Thompson GG. Mast cell in the hamster Harder gland: sex differences, hormonal control and relationship to porphyrin. *Journal of Anatomy*. (1982) 135,3, 451-461.
30. Watanabe M, Kihara T, Shumono R. Electron microscopy of yoepithelial cells of the mouse Harder gland. *Bulletin of Osaka Medical School*. (1981) 27, 1-7.
31. Nagata T, Yoshida H, Yoshida A, Uehara Y. A scanning electron microscope study of myoepithelial cells in exocrine glands. *Cell and Tissue Research*. (1980) 209, 1-10.
32. Bucana CD, Nadakavukaren MJ. Ultrastructural investigation of the postnatal development of the hamster Harder gland. I. Cell division. *Zeitschrift für Zelforschung und mikroskopische Anatomie* (1972) c) 142, 1-12.
34. Shirama K, Kohda M, Hokano M. Effects of endocrine glands and hormone replacement on the mast cell count of the Harder gland of mice. *Acta Anatomica*. (1988 b) 131, 327-331.
35. Menendez-Pelaez A, Mayo JC, Sainz RM, Perez M, Antolin I, Tolovia D. Development and hormonal regulation of mast cells in the Harder gland of Syrian hamsters. *Anatomy of Embryology*. (1992) 186, 91-97.
36. Spike RC, Johnston McGadey J, Moore MR, Thompson GG, Payne AP. Quantitative studies on the effects of hormones on structure and porphyrin biosynthesis in the Harder gland of the female golden hamster. I. The effects of ovariectomy and androgen administration. *Journal of Anatomy*. (1985) 142, 59-72.
37. Spike RC, Johnston HS, McGadey J, Moore MR, Thompson GG, Payne AP. Quantitative studies on the effects of hormones on structure and porphyrin biosynthesis in the Harder gland of the female golden hamster. II. The time course of changes after ovariectomy. *Journal of Anatomy*. (1986 a) 145, 67-77.
38. Shirama K, Harada T, Kohda M, Hokano M. Fine structure of melanocytes and macrophages in the Harder gland of the mouse. *Acta Anatomica*. (1988 a) 131, 192-199.
39. Montgomery RD, Maslin WR. A comparison of the gland of Harder response and head-associated lymphoid tissue (HALT) morphology in chicken and turkeys. *Avian Disease*. (1992) 36, 755-759.
40. ah I, Scott TR, Gallego M, Kendall C, Glick B. Plasma cells expressing immunoglobulins M and A but not immunoglobulin G develop an intimate relationship with central canal epithelium in the Harder gland of the chicken. *Poultry Science*. (1992) 71, 664-671.
41. Antolin-Gonzalez I, Uria H, Tolivia D, Menendez - Pelaez A. The Harder gland of the rodent *Octodon degus*: a structural and ultrastructural study. *Tissue and Cell*. (1993) 25, 129-139.
42. Webb SM, Puig-Domingo M, Viader M, Mato E, Pemada M-A. Harder gland peptides. In *Harder Glands: Porphyrin Metabolism, Behavioral and Endocrine Effects* (ed. S.M. Webb., R.A. Hoffman, M.L. Puig Domingo and R.J. Reiter), pp.(1992) 235-243, Berlin:Springer.
43. Johansson O, Lundberg JM. Ultrastructural localization of VIP-like immunoreactivity in large dense-core vesicles and cholinergic-type nerve terminals in cat exocrine glands. *Neuroscience* 6, (1981) 847-862.
44. Puig -Domingo M, Guerrero JM, Reiter RI, Pemado MA, Menendez-Pelaez A, Santana C, et al.. Androgenic control of immunoreactive somatostatin in the Harder gland of the Syrian hamster. *Journal of Reproduction and Fertility*. (1988) 82, 753-759.
45. Chieffi Baccari G, Vallarino M, Minucci S, Pestarino M, Di Matteo L. Immunocytochemical identification of some regulatory peptides (gastrin, gastrin-releasing peptide, neurotensin and vasoactive intestinal polypeptide) in the Harder gland of the green frog, *Rana esculenta*. *Cell and Tissue Research*. (1992 b) 270, 609-611.

46. Burns RB. The Harder gland in birds: histology and immunology. In *Harder Glands: Porphyrin Metabolism, Behavioral and Endocrine Effects* (ed. S.M. Webb, R.A. Hoffman, M.L. Puig-Domingo and R.J. Reiter), pp. (1992) 155-163. Berlin:Springer.
47. Carriere R. Ultrastructural visualization of intracellular porphyrin in the rat Harder gland. *Anatomical Record.* (1985) 213, 496-504.
48. Payne AP. The Harder gland; its biology and role in porphyrin synthesis. *Molecular Aspects of Medicine.* (1990) 11,145-152.
49. Buzzell GR, Hoffman RA, Vaughan MK- reiter RJ. Hypophysectomy prevents the castration-induced increase in porphyrin concentrations in the Harder glands of the male golden hamster: a possible role for prolactin. *Journal of Endocrinology.* (1992) 133, 29-35.
50. Menendez-Pelaez A, Reiter RJ, Guerrero JM, Puig-Domingo M, Howes KA. Sexual dimorphism in N-acetyltransferase activity, hydroxyindole-O-methyltransferase activity and melatonin content in the Harder glands of Syrian hamsters: changes following gonadectomy. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* (1988 a) 187, 287-291.
51. Menendez-Pelaez A, Howes KA, Gonzalez-Brito A, Reiter RJ. N-acetyltransferase, hydroxyindole-O-methyltransferase activity, and melatonin levels in the Harder glands of the female Syrian hamster: changes during the light:dark cycle and the effect of 6-parachloro-phenylalanine administration. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* (1987) 45, 1231-1238.
52. Buzzell GR, Pangerl A, Pangerl B, Menendez-pelaez A, Vaughan MK, Little JC et al. Melatonin and porphyrin in the Harder glands of the Syrian hamster: circadian patterns and response to autumnal conditions. *International Journal of Biochemistry.* (1990 c) 22, 1465-1469.
53. Menendez-Pelaez A, Tolivia D, Rodriguez-Colunga MJ, Reiter RJ. Ultrastructure of the blood vessels in the Harder gland of the hamster (*Mesocricetus auratus*): existence of sinusoids. *Journal of Morphology.* (1990) 204,257-263.
54. Vilchis F, Chavez Cerbon MA, Perez-palacios G. The Harder gland as a target for steroid hormone action:role and characteristics of intracellular receptors. In *Harder Glands: Porphyrin Metabolism, Behavioral and Endocrine Effects* (ed. S.M. Webb, R.A. Hoffman M.L. Puig-Domingo and R.J. Reiter), pp. (1992) 297-316. Berlin:Springer.
55. Bucana CD, Nadakavukaren MJ. Fine structure of the hamster Harder gland. *Zeitschrift für Zelforschung und mikroskopische Anatomie* (1972 a) 129, 178-187.
56. Thompson GG, Hordovatz X, Moore Mr, McGadey J, Payne AP. Sex differences in haem biosynthesis and porphyrin content in the Harder gland of the golden hamster. *International Journal of Biochemistry.* (1984) 16, 849-852.
57. Lin W-L, Nadakavukaren MJ. Harder gland lipids of male and female golden hamsters. *Comparative Biochemistry and Physiology.* (1981) 70 B. 627-630.
58. Hoh JH, Lin W-L, Nadakavukaren MJ. Sexual dimorphism in the Harder gland proteins of the golden hamster. *Comparative Biochemistry and Physiology* (1984) 77 B, 729-731.
59. Hoffman RA, Jones JW. Concentration of metals in the Harder glands of male and female hamsters. *Comparative Biochemistry and Physiology.* (1981) 69 A. 153-156.
60. Hoffman RA, Johnson LB, Reiter RJ. Harder glands of golden hamsters: temporal and sexual differences in immunoreactive melatonin. *Journal of Pineal Research.* (1985) 2. 161-168.
61. Spike RC, Payne AP, Moore MR. The effects of age on the structure and porphyrin synthesis of the Harder gland of the female golden hamster. *Journal of Anatomy.* (1988) 160, 157-166.
62. Ebling FJ, Ebling E, Randall V, Skinner J. The effects of hypophysectomy and of bovine growth hormone on the responses to testosterone of prostate, preputial, Harder and lachrymal glands and of brown adipose tissue in the rat. *Journal of Endocrinology.* (1975) 66, 401-406.
63. Hoffman RA, Habeeb P, Buzzell GR. Further studies on the regulation of the Harder glands of golden hamsters by the thyroid gland. *Journal of Comparative Physiology. B* (1990) 160, 269-275.
64. Vaughan MK, Chenoweth PC, Sabry I, Chambers JP, Reiter RJ. Lysosomal enzymes in the rat Harder gland are altered by either bromocriptine treatment or hypophysectomy and hormone replacement therapy. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* (1988) 187, 469-473.

65. Wetterberg L, Yuwiler A, Ulrich R, Geller E, Wallace R Harder gland: influence on pineal hydroxyindole-O-methyltransferase activity in neonatal rats. *Science*. (1970 b) 170, 194-196.
66. Diorio Dp, Nadakavukaren MJ. Prevention by pinealectomy of * short photoperiod-induced ultrastructural changes in the hamster Harder gland. *Anatomical Record*. (1984) 210, 449-452.
67. Sundick RS, Albin B, Wick G. Chicken Harder's gland: evidinci for a relatively pure bursa-dependent lymphoid cell population. *Cellular Immunology*. (1973) 7, 332-339.
68. Thiessen DD, Yahr P The Gerbil in Behavioral Investigations. *Mechanisms of Territoriality and Olfactory Communication*. Austin: University of Texas Press. (1977).
69. Thiessen DD, Kittrell EMW. The Harder gland and thermoregulation in the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Physiology and Behavior*. (1980) 24, 417-424.
70. Yokoyama Y, Kano K, Kaji K, Seyama Y. Purification and characterization of a growth factor from guinea-pig Harder gland. *Journal of Biological Chemistry*. (1989) 264, 17058-17063.
71. Lopez JM, Tolivia J, Alvarez-Uria M. Postnatal development of the Harder gland in the Syrian golden Hamster (*Mesocricetus auratus*): a light and electron microscopic study. *Anatomical Record*. (1992 a) 223, 597-616.