

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sıçan İmplantasyon Dönemi Boyunca Uterusların Histolojik Değerlendirmesi

Gülçin EKİZCELİ^{1,2}, Sevinç İNAN¹, Gülperi ÖKTEM³, Ece ONUR⁴,
Kemal ÖZBİLGİN¹

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

⁴ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa.

ÖZET

İnsanlarda embriyo implantasyon süreci karmaşık fizyolojik mekanizmalar içermekte olup, sağlıklı gebeliğin elde edilmesi için fertilizasyonun ardından gerçekleşen en önemli aşamadır. İnsanlarda fertilizasyonun ardından 6-10. günler, insanlara benzer döngüleri nedeni ile model organizma olarak kullanılan sıçanlarda ise 4.5-6.5. günler "implantasyon penceresi" adı verilen süreci kapsamaktadır. İnfertiliteye neden olan mekanizmaların araştırıldığı çalışmalarda implantasyon süreci önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada sıçan implantasyon dönemi ile ilgili histolojik değerlendirmeler ve elde edilen son literatür bilgilerinin derlenmesi ile yeni çalışmalar için kaynak oluşturulması amaçlanmıştır. Vajinal yayma ile östrus evresinde belirlenen dişi sıçanlar, fertilizasyonun ardından; embriyonik gelişimin 4.5, 5.5. ve 6.5. günü olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve grupları belirlenen dişi sıçanlardan (n:21) uterus örnekleri elde edildi. Dokular %10'luk formalinde tespit edilerek, rutin parafin doku takibi ile parafine gömüldü. Beş µm.'lik parafin kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ile boyandı ve Periyodik asit Schiff reaksiyonu ile değerlendirildi. Boyanmış kesitlerde implantasyon sürecinde uterustaki temel yapılar değerlendirildi. Kesitlerde implantasyon sürecinde görülen temel yapılar olan endometriyum, miyometriyum, perimetriyum, yüzey epiteli, primer ve sekonder desidual alanlar, GMB hücreleri, trofoblast ve embriyoblast hücreleri gösterilmiştir. Sonuçlar implantasyon dönemi evreleri boyunca karşılaştırılmıştır. Sağlıklı gebeliğin elde edilmesi için en önemli evrelerden biri olan implantasyon süreci model organizma olarak yaygın olarak kullanılan sıçanlarda evrelere göre değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Embriyo implantasyonu. Sıçanlar. Histoloji. Histokimya.

Histologic Evaluation of Uterus During Rat Implantation Process

ABSTRACT

Embryo implantation process following fertilization contains complex mechanisms as the most important stage for healthy pregnancy in humans. "Implantation window" is defined in humans as the 6-10th days after fertilization, whereas in rats it is defined as the 4.5-6.5th days by considering the similarities with human cycle. Implantation process have an important role in studies investigating the mechanisms that cause infertility. In this study, we aimed to create a new resource for new studies using histological evaluation in regard to the compilation of the recent literature. Female rats (n=21) divided into 3 groups as embryonic days of 4.5th, 5.5th and 6.5th according to the vaginal smear examinations which determined the estrous after fertilization. Uterus samples of defined groups of pregnant female rats were obtained. The samples fixed in 10% formaline solution and prepared according the routine paraffin tissue protocol and embedded in paraffin. Five-mikrometer-thick paraffin-embedded sections were stained with Hematoxylin-Eosin and Periodic acid Schiff. The basic structures were evaluated in the process of implantation in the stained uterus sections. Basic structures in implantation process as endometrium, myometrium, perimetrium, surface epithelium, primary and secondary decidual areas, GMG cells, trophoblast and embryoblast cells that have seen in sections were compatible within the groups. The results were compared between the stages of the implantation process. In this study, as one of the most important stage for healthy pregnancy, the embryo implantation process which contains a complex mechanism was histologically evaluated in rats that were used as a model organism.

Key Words: Embryo Implantation. Rats. Histology. Histochemistry.

Geliş Tarihi: 19 Ekim 2015
Kabul Tarihi: 30 Aralık 2015

Doktora Öğrencisi Gülçin EKİZCELİ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 40 72
e-Posta: ekizceli.g@gmail.com

İmplantasyon genetik olarak farklı olan embriyonik ve maternal dokular arasında gelişen başarılı bir kaynaşmadır¹. Başarılı bir implantasyon endometriyum reseptivitesi, blastosist aşamasında normal ve fonksiyonel bir embriyo ve maternal-fetal dokular arası senkronize bir diyalog gerektirir². İmplantasyon, endometriyum dokusuna özel bir süreçtir ve endometrium

'implantasyon penceresi' olarak adlandırılan zaman dilimi içinde embriyoyu kabul eder³. İmplantasyon, blastosist dış tabakası trofoektoderminin, uterusun luminal epiteli ile etkileşime girdiği genel bir birliklik safhasını gerektirmektedir³.

Sağlıklı embriyo gelişiminde çok büyük önem taşıyan endometriyum, hormonal değişikliklere hassas ve kompleks bir dokudur⁴. İnsanlarda implantasyon penceresinin en değerli işaretleyicisi progesterondur. Başlangıçta östrojenin etkisi altında olan endometriyum, progesteronun etkisiyle implantasyon için uygun hale gelir⁵.

Östrojen ve progesteronun stromal hücreler üzerine bir dizi etkisiyle şekillenen desidual hücreler, blastosistin implantasyonunda çok büyük öneme sahiptir. Dönüşüm sonunda geniş, soluk ve glikojenden zengin olan bu hücreler, embriyonun beslenmesi için elverişli, uygun bir çevre sağlarlar⁶. Diğer canlı türlerinden farklı olarak, IVF (in vitro fertilizasyon) döngülerinden elde edilen sonuçlara göre insan embriyosu 6-8 hücre iken implantasyon yeteneği kazanabilmektedir⁷. Endometriyumun reseptif faza ulaşması için ve gebeliğin oluşmasında progesteron esastır².

Embriyonik gelişimin 1-5. günleri arası kemirgenlerde implantasyon için kritiktir ve implantasyon penceresi + dönemi kemirgenlerde embriyonik gelişimin 4-6. günleri arası kabul edilir⁸. Koitustan sonraki 4. günde embriyo ilk olarak uterusun luminal epitelinin anti-mezometriyal bölgesine tutunur. Embriyo uterus epiteline tutunduktan sonra trofoblast dev hücrelerine doğru invaze olmaya başlar. Aynı zamanda stromada proliferasyon ve desidualizasyon ile primer desidual zon şekillenir. Bu sırada embriyonun uterus epiteline tutunması ile epitelde apoptoz gerçekleşir⁹. Endometriyal hücreler apoptoza uğrayarak implantasyonu kolaylaştırır. İmplantasyon çevresindeki bağ doku hücreleri glikojen ve lipid depolayarak polihedral görünüm kazanırlar ve desidual hücreleri oluştururlar. İmplantasyondan sonra primer desidual zon proteazların etkisi sonucu yeniden şekillenir ve oluşan sekonder desidual zon implante olan embriyoya ev sahipliği yapar¹⁰. Bu süreç boyunca, blastosist endometriyuma bağlanır ve istila eder. Aynı zamanda endometriyum blastosist kabulü, bağlanma ve implantasyon sonrası olaylara hazırlıklı olmak amacıyla, damar genişlemesi ve stromal hücre çoğalması gibi büyük değişikliklere uğrar⁸. Endometriyumda çeşitli yapısal, hücresel ve moleküler olaylar implantasyon penceresi ile kontrol edilir ve böylece endometriyal kabul edişi sağlayan gerekli elemanlar ortaya çıkabilir. Bunlar, adezyon molekülleri, sitokinler, pinopodların oluşumu ve diğer endometriyal proteinlerin miktarlarında değişikliklerdir¹¹.

Embriyo implantasyonu karmaşık bir fizyolojik süreç ve blastosist migrasyonu, apozisyonu ve luminal epitele adezyonu, kapsamlı degradasyon ve ekstraselüler matriks yeniden yapılanması, gelişen blastosist tara-

findan trofoblast hücrelerinin maternal endometriyuma invazyonu ve maternal endometriyumda hücresele reaksiyona tepki gösteren embriyonik faktörlerin salınımı da içeren önemli bir dizi etkinliğe bağlıdır^{12,13}.

İnfertiliteye neden olan mekanizmaların araştırıldığı çalışmalarda implantasyon süreci ve bu süreçte yer alan çok sayıda molekül önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada sıçan implantasyon dönemi ile ilgili daha ileri çalışmalara temel oluşturmak amacıyla, implantasyon sürecinin gösterilmesinde sıklıkla model organizma olarak kullanılan sıçanlarda implantasyon modelinin oluşturulması, histolojik olarak değerlendirmesi ve elde edilen son literatür bilgilerinin derlenmesi ile yeni çalışmalar için kaynak oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada erişkin, daha önce çiftleşmemiş ve deneye girmemiş, 230-280 g ağırlığında, 21 adet Wistar albino dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 25°C oda ısısında, 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık dönemler şeklinde ayarlanmış ortamda, *ad-libitum* olarak beslenerek; stres ve gürültüden izole bir şekilde çalışmaya alındılar.

İmplantasyon döneminin incelenmesi amacıyla uterus değerlendirmesi için vaginal yayma yöntemi ile pro-östrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere 4 evreden oluşan sıçan östrus döngüsünün, östrus evresinde belirlenen deney hayvanları erkek sıçanlar ile çiftleştirilmenin ardından gebe olanlar belirlendikten sonra 3 gruba ayrıldı:

1. Grup: Embriyonik gelişimin 4.5. gün grubu (n=7)
2. Grup: Embriyonik gelişimin 5.5. gün grubu (n=7)
3. Grup: Embriyonik gelişimin 6.5. gün grubu (n=7)

Gebeliğin tespiti için ertesi gün vaginal plak görülen sıçanlardan tekrar vaginal yayma alındı ve sürüntüler metanol ile fikse edilip Giemsa solüsyonu ile boyandıktan sonra sürüntüde sperm görülen sıçanlar kesin gebe olarak kabul edildi.

Deney sonunda, ketamin/ksilazin anestezisi ile genel anestezi yapılan deney hayvanları servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Ardından deney hayvanlarının uterus doku örnekleri histokimyasal inceleme için hazırlandı.

Embriyonik gelişimin 4.5, 5.5 ve 6.5. günlerinde deney hayvanlarından elde edilen uterus dokuları %10'luk formalin solüsyonu ile tespitinin ardından rutin parafin doku takibine alındı ve parafin blok haline getirildi. Hazırlanan parafin bloklardan 5 µm.'lik alınan kesitlerde H-E boyaması ve PAS reaksiyonu ile değerlendirildi.

Sıçan İmplantasyon Döneminde Uterus

İmplantasyon Dönemi Gruplarının Oluşturulması

Sıçanlardan vaginal yayma preparatı, yayma fırçaları ile vaginal sürüntü yapılarak alındı. Alınan sürüntü lama düzgün bir şekilde yayılarak metanol ile 5 dk. süreyle tespit edildi. Ardından Giemsa boyası ile 10 dakika boyandı. Musluk suyu ile yıkanan örnekler kurumaya bırakıldı. Daha sonra, lamel ile kapatılarak, mikroskop altında incelenerek östrus evresinde olduğu belirlenen dişi sıçanlar fertilizasyon için 4 dişi-1 erkek sıçan olacak şekilde kafeslere alındı. Ertesi gün vaginal plak görülen sıçanlardan tekrar vaginal sürüntü alındı ve Giemsa boyası ile boyandı. Bu kez sürüntülerde sperm görülen örnekler kesin gebe olarak kabul edildi. Bu aşamada belirlenen sıçanlar 0.5. embriyonik günde olarak değerlendirildi.

Histolojik Değerlendirme: Hematoksilen-Eozin Boyama

Beş µm. kalınlıkta alınan kesitler bir gece 60°C etüvde deparafinize edildikten sonra, 1 saat ksilen ile kimyasal deparafinizasyon işlemi uygulandı. Derecesi giderek azalan alkol serilerinden geçirilerek suya getirilen kesitler önce hematoksilen solüsyonu ile 5 dakika boyandı. Akar su altında yıkanan kesitler asit-alkol solüsyonu ile diferansiye edildikten sonra Eozin boyası ile 3 dakika boyandı. Kesitler alkol serilerinden geçirilerek ksilen içine alındı. Ksilen içinde 30 dakika bekletilen kesitler sentetik yapıştırıcı kullanılarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskop altında (Olympus BX-40) incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Histolojik Değerlendirme: Periyodik Asit-Schiff Boyama

Beş µm. kalınlıkta alınan kesitler bir gece 60°C etüvde deparafinize edildikten sonra, 1 saat ksilen ile kimyasal deparafinizasyon işlemi uygulandı. Derecesi giderek azalan alkol serilerinden geçirilerek suya getirilen kesitler önce periyodik asit solüsyonu ile 10 dakika boyandı. Akar su altında yıkanan kesitler Feulgen (Schiff) solüsyonu ile 15 dakika muamelenin ardından akar su altında yıkandı. Son olarak Mayer'in hematoksilen solüsyonunda 10 dakika tutularak nükleusların boyanması sağlandı. Akar suda 5 dakika yıkanan kesitler asit-alkol solüsyonuna batırılıp çıkartılarak diferansiye edildikten sonra tekrar akar suda 5 dakika yıkandı. Kesitler alkol serilerinden geçirilerek ksilen içine alındı. Ksilen içinde 30 dakika bekletilen kesitler sentetik yapıştırıcı kullanılarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskop altında (Olympus BX-40) incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Çalışmamız, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu'nun 29/07/2011 tarih ve 2011-118 protokol numaralı onayı ile yapılmıştır. Çalışmada kullanılan histokimyasal inceleme ve değerlendirme için gerekli kimyasal malzemeler Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

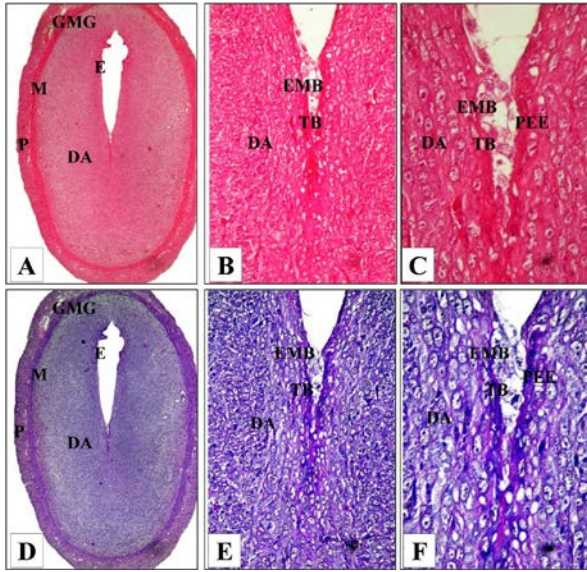
Birimi tarafından 2011/038 nolu proje ile desteklenmiştir.

Bulgular

Sıçanlar vaginal yayma yöntemi ile östrus evresinde belirlenerek uterus örnekleri histokimyasal olarak H-E boyaması ve PAS reaksiyonu ile ışık mikroskop altında değerlendirildi. İmplantasyon grubu olarak çiftleşmeye bırakılan sıçanlarda vaginal plak ve sürüntüde sperm tespit edilerek ayrılan gebe sıçanların 4.5., 5.5. ve 6.5. embriyonik gelişim günlerinde (EG) (n=7, her biri) alınan uterus örneklerinden alınan kesitlerde implantasyon bölgeleri histokimyasal değerlendirme yapılmıştır.

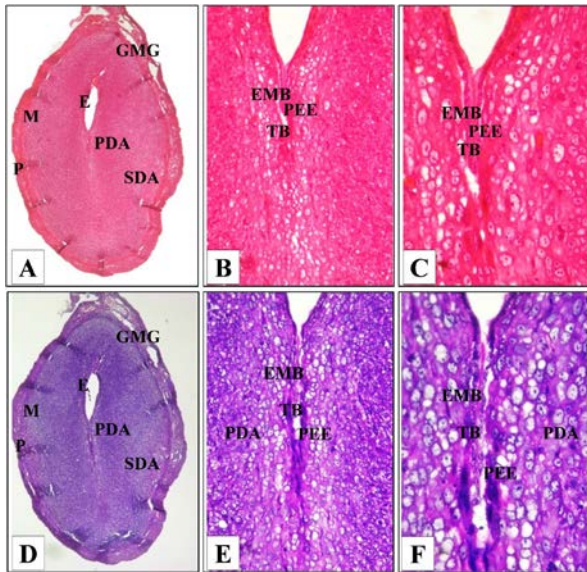
Embriyonik gelişimin 4,5. gününün (EG-4.5) (Grup 1), uterus örneklerinin histokimyasal değerlendirilmesi: Bu dönemde uterustan elde edilen kesitlerin H-E boyaması (Şekil 1. A, B, C) ve PAS uygulanmış kesitlerde (Şekil 1. D, E, F), epitel altında bağ dokusu ile uterus bezleri, stromal hücreler ve immün sistem hücreleri gözlemlendi. Lümen epitelinin mezometriyal kısmında ilk desidual reaksiyon ve GMB hücreleri izlendi. Blastosistin uterusu invaze olduğu kısımda trofoblast ve embriyoblast tabakaları saptandı. Trofoblast hücrelerinin yassı, embriyoblast hücrelerinin oval ve büyük çekirdeklere sahip oldukları izlendi. Endoderm hücreleri ise, ayrı bir tabaka olarak izlendi, sitoplazmaları trofoblast ve embriyoblast hücrelerinden daha koyu olarak görüldü. Desidualizasyon alanında, hücrelerin çoğaldığı ve içlerinde glikojen ve lipid biriktirerek genişledikleri tespit edildi. Lümeninde blastosistin endometriyum içine ilk giriş anındaki yapısı gözlemlendi.

Embriyonik gelişimin 5,5. gününün (EG-5.5) (Grup 2), uterus örneklerinin histokimyasal değerlendirilmesi: Bu dönemde uterustan elde edilen kesitlerin H-E boyaması (Şekil 2. A, B, C) ve PAS uygulanmış kesitlerde (Şekil 2. D, E, F), embriyonun gömüldüğü desidual yatağın embriyoya komşu olan primer ve miyometriyuma komşu olan sekonder desidual zon olmak üzere ayrıldığı gözlemlendi. Endometriyum lümen epitelinin, prizmatik olduğu ve stromal alanda desidualize olmaya başlayan hücrelerin glikojen ve lipidden zengin olduğu gözlemlendi. Trofoblastlar koyu renkli hücreler olarak izlenirken, genişleyen iç hücre kitlesini oluşturan embriyoblastlar soluk hücreler olarak ayırt edildi.



Şekil 1.

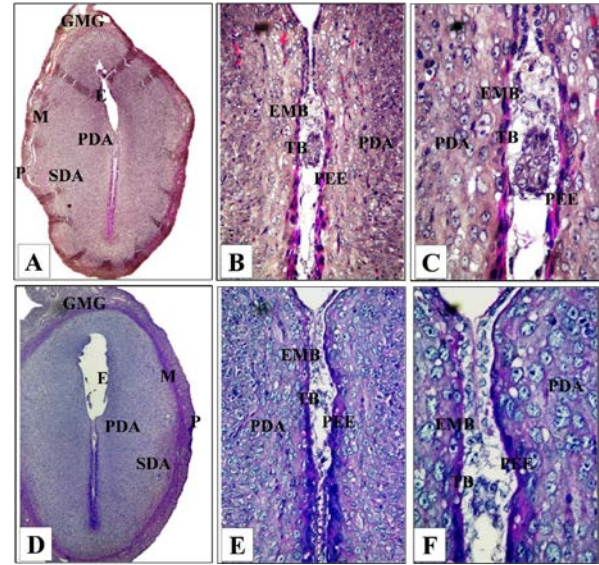
Embriyonik gelişimin 4.5. gününde sıçan uterus dokusundan alınan kesitlerin görüntüleri. E: Endometriyum, M: Miyometriyum, P: Perimetriyum, GMG: Granüler metriyal bez hücreleri, TB: Trofoblast hücreleri, EMB: Embriyoblast hücreleri, DA: Desidual alan. PEE: Primer embriyonik endoderm. H-E; X40 (A), X100 (B), X200 (C), PAS; X40 (D), X100 (E), X200 (F).



Şekil 2.

Embriyonik gelişimin 5.5. gününde sıçan uterus dokusundan alınan kesitlerin görüntüleri. E: Endometriyum, M: Miyometriyum, P: Perimetriyum, GMG: Granüler metriyal bez hücreleri, TB: Trofoblast hücreleri, EMB: Embriyoblast hücreleri, PDA: Primer desidual alan. SDA: Sekonder desidual alan. PEE: Primer embriyonik endoderm. H-E; X40 (A), X100 (B), X200 (C), PAS; X40 (D), X100 (E), X200 (F).

Embriyonik gelişimin 6.5. gününün (EG-6.5) (Grup 3), uterus örneklerinin histokimyasal değerlendirilmesi: Embriyonik gelişimin 6.5. gününde uterustan elde edilen kesitlerin H-E boyaması (Şekil 3. A, B, C) ve PAS uygulanmış kesitlerin (Şekil 3. A, B, C) incelenmesi sırasında, desidualizasyonun belirgin bir alanı kapladığı gözlemlendi. 5.5. günde ayırt edilmeye başlayan primer ve sekonder desidual alanlar tespit edildi. Embriyoblastlar soluk, trofoektoderm hücreleri ise daha koyu olarak izlendi. Embriyonun yerleşmiş olduğu vitellus kesesi boşluğu gözlemlendi. Embriyoyu en dıştan primer embriyonik endoderm hücrelerinin dıştan pariyetal, içten ise visseral tabakasının sardığı gözlemlendi.



Şekil 3.

Embriyonik gelişimin 6.5. gününde sıçan uterus dokusundan alınan kesitlerin görüntüleri. E: Endometriyum, M: Miyometriyum, P: Perimetriyum, GMG: Granüler metriyal bez hücreleri, TB: Trofoblast hücreleri, EMB: Embriyoblast hücreleri, PDA: Primer desidual alan, SDA: Sekonder desidual alan. PEE: Primer embriyonik endoderm. RM: Reichert membranı. H-E; X40 (A), X100 (B), X200 (C), PAS; X40 (D), X100 (E), X200 (F).

Tartışma

Embriyonik gelişimin 1-5. günleri kemirgenlerde implantasyon için kritiktir ve implantasyon penceresi dönemi kemirgenlerde embriyonik gelişimin 4-6. günleri arasında olarak kabul edilir. Bu süreç boyunca, blastosist endometriyuma bağlanır ve istila eder. Aynı zamanda endometriyum blastosist kabulü, bağlanma ve implantasyon sonrası olaylara hazırlıklı olmak amacıyla, damar genişlemesi ve stromal hücre çoğalması gibi büyük değişikliklere uğrar⁸. Kemirgenlerde kuitustan sonraki 4. günde embriyo ilk olarak uterusun luminal epitelinin anti-mezometriyal bölgesine tutunur. Embriyo uterus epiteline tutunduktan sonra trofoblast dev hücrelerine doğru invaze olmaya başlar. Aynı

Sıçan İmplantasyon Döneminde Uterus

zamanda stromada proliferasyon ve desidualizasyon ile primer desidual zon şekillenir. Bu sırada embriyonun uterus epiteline tutunması ile epitelde apoptoz gerçekleşir⁹. Endometriyal hücreler apoptoza uğrayarak implantasyonu kolaylaştırır. İmplantasyon çevresindeki bağ doku hücreleri glikojen ve lipid depolayarak polihedral görünüm kazanırlar ve desidual hücreleri oluştururlar. İmplantasyondan sonra primer desidual zon proteazların etkisi sonucu yeniden şekillenir ve oluşan sekonder desidual zon implante olan embriyoya ev sahipliği yapar¹⁰. Sıçanlarda desidualizasyonun embriyonik gelişimin 6. gününde gerçekleşmeye başladığı¹⁴ ayrıca subepitelyal hücrelerin implantasyon bölgesinde matür desidual hücreleri kuşattığı bildirilmiştir¹⁵. Elektron mikroskopik olarak incelendiğinde matür desidual hücrelerin sitoplazmalarında glikojen depoladıkları gösterilmiştir¹⁶. Sıçanlarda embriyonik gelişimin 7. gününde endometriyum epitel hücrelerinin desidual hücrelere dönüştüğü ve embriyonun antimezometriyal bölgesinden implantasyonun başladığı bildirilmiştir¹⁷.

İmplantasyonu izlemek amacıyla fertilizasyonu takiben embriyonik gelişimin 4.5., 5.5. ve 6.5. günlerinde sıçan uterus örneklerinin histokimyasal olarak değerlendirilmesinde; embriyonik gelişimin 4.5. gününde; ilk desidual reaksiyon ve GMB hücreler; blastosistin uterusu invaze olduğu kısımda trofoblast ve embriyoblast tabakaları saptandı. Lümende blastosistin endometriyum içine ilk giriş anındaki yapısı gözlemlendi. Embriyonik gelişimin 5.5. gününde; embriyonun gömüldüğü desidual yatağın embriyoya komşu olan primer ve miyometriyuma komşu olan sekonder desidual zon olmak üzere ayrıldığı, Embriyonik gelişimin 6.5. gününde; primer ve sekonder desidual alanlar tespit edildi. Embriyonun yerleşmiş olduğu vitellus kesesi boşluğu gözlemlendi. Embriyoyu en dıştan primer embriyonik endoderm hücrelerinin dıştan pariyetal, içten ise visseral tabakasının sardığı gözlemlendi. Çalışmada elde edilen bulgular daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak gözlenmiş ve embriyo gelişiminin safhaları, embriyoblast ve trofoblastik hücrelerdeki değişiklikler gelişim evreleri ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada, sağlıklı gebeliğin elde edilmesi için en önemli evrelerden biri olan implantasyon süreci model organizma olarak yaygın bir şekilde kullanılan sıçanlarda evrelere göre değerlendirilmiştir. Sıçanlarda implantasyon penceresi dönemi sıçan fertilizasyonun ardından embriyonik gelişimin 4.5-6.5. günlerini kapsamaktadır. Bu günlerde elde edilen gebe sıçan uterusları histokimyasal olarak değerlendirilmiş ve görüntülenmiştir. Buradaki değerlendirmelerin bundan sonraki çalışmalar için kaynak niteliği taşıyacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Gökçimen A, Temel S. İmplantasyon ve moleküler etkileşimler. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 11/4, 25-33, 2004.
2. Lee K. Y., De Mayo F. J. Animal models of implantation. *Reproduction*, 128, 679-695, 2004.
3. Susan J. K. Molecular interactions at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation. *Sem Reproductive Med*, 18/3, 237-253, 2000.
4. Maugey-Laulom B, Commenges-Ducos M, Jullien V, Papanthos-Roche A, Scotet V, Commenges D. Endometrial vascularity and ongoing pregnancy after IVF. *European Journal Obstetric Gynecology Reproduction Biology*, 104, 137-143, 2002.
5. Makrigiannakis A, Minas V. Mechanisms of implantation. *Reprod Biomed Online*, 14, 102-109, 2007.
6. Heikinheimo O, Gibbons W. E. The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development are unveiling new insights into reproductive medicine. *Molecular Human Reproduction*, 4/8, 745-756, 1998.
7. Attar E. Reprodüktif spermatogenezis, fertilizasyon, erken embriyo gelişimi ve implantasyon. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 1, 34-45, 2006.
8. Tabibzadeh S, Shea W, Lessey B. A, Broome J. From endometrial receptivity to infertility. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 17, 197-203, 1999.
9. D'Souza S. S, Daikoku T, Farach-Carson M. C, Carson D. D. Heparanase expression and function during early pregnancy in mice. *Biology of Reproduction*, 77, 433-441, 2007.
10. Ross H. M, Pawlina W. *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 6nd. Ed. Philadelphia: MPS Limited, A Macmillan Company, 23, 830-894, 2011.
11. Duc-Goiran P, Mignot T. M, Bourgeois C, Ferre F. Embryo-maternal interactions at the implantation Site: A Delicate Equilibrium. *Gynecology and Reproductive Biology*, 83/1, 85-100, 1999.
12. Chen X, He J, Ding Y, Zeng L, Gao R, Cheng S, Liu X, Wang Y. The role of mTOR in mouse uterus during embryo implantation. *Reproduction*, 138, 351-356, 2009.
13. Gentilini D, Busacca M, Di Francesco S, Vignali M, Vignano P, Di Blasio A. M. PI3K/AKT and ERK1/2 signalling pathways are involved in endometrial cell migration induced by 17β-Estradiol and growth factors. *Molecular Human Reproduction*, 13, 317-322, 2007.
14. Welsh A. O, Enders A. C. Occlusion and reformation of the rat uterine lumen during pregnancy. *Am J Anat*, 167, 463-477, 1983.
15. Abrahamssohn P. A, Zorn T. M. T. Implantation and decidualization in rodents *J Exp Zool*, 266, 603-628, 1993.
16. O'Shea J. D, Kleinfeld R. G, Morrow H. A. Ultrastructure of decidualization in the pseudopregnant rat. *Am J Anat*, 166, 271-298, 1983.
17. Gürgen S. G, Erdoğan D, Coşkun Z. K, Cansu A. The effect of valproic acid and oxcarbazepine on the distribution of adhesion molecules in embryo implantation. *Toxicology*, 292, 71-77, 2012.

