

T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

103316

SIÇAN İMPLANTASYONUNDA DECİDUALİZASYON VE  
EKSTRASELLÜLER MATRİKS DEĞİŞİKLİKLERİ: Histokimyasal,  
İmmünohistokimyasal Ve Ultrastrüktürel Bir Çalışma

DOKTORA TEZİ

Celal KALOĞLU

103316

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Bilge ONARLIOĞLU

T.C. YÜSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ağustos-2000

Sivas

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>I.GİRİŞ</b>	1
<b>II.GENEL BİLGİLER</b>	4
<b>1. UTERUS</b>	4
<b>1.1. Endometrium</b>	4
<b>1.2.Endometriumda menstrual siklusa bağlı değişiklikler</b>	7
1.2.1. Proliferatif ( Folliküler) Faz	7
1.2.2. Sekretuar (Luteal) Faz	8
1.2.3..Menstrual Faz	9
<b>1.3. Miyometrium</b>	11
<b>1.4. Perimetrium</b>	12
<b>2. İMPLANTASYON</b>	12
<b>2.1. İMPLANTASYONDA MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER</b>	14
<b>2.1.1.Blastosist</b>	14
<b>2.1.2.Prekontakt evre ve blastosist orientasyonu</b>	15
<b>2.1.3. Blastosist implantasyon safhaları</b>	17
2.1.3.1.Yakınlaşma (Apozisyon)	17
2.1.3.2. Bağlanma ( Adhezyon)	18
2.1.3.3.Penetrasyon veya invazyon	19
2.1.3.3.1.Yer değiştirerek ( Displacement) Penetrasyon	20
2.1.3.3.1. Kaynaşarak ( Füzyon) Penetrasyon	21
2.1.3.3.2. Zorla (İntrüzif) Penetrasyon	21
<b>2.2.İMPLANTASYONDA DECİDUALİZASYON, EKSTRASELLÜLER</b>	
<b>MATRİKS VE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER</b>	21
<b>2.2.1. Decidualizasyon</b>	21
<b>2.2.2. Ekstrasellüler matriks</b>	23
<b>2.2.3. Endometrial Kabullenme ( Receptivite)</b>	25
<b>2.2.4. Büyüme (Growth) faktörleri ve Sitokinler</b>	27
<b>III. MATERYAL VE METOD</b>	28
<b>IV.BULGULAR</b>	30

Gebeliğin 7. günü	30
Gebeliğin 8. günü	51
Gebeliğin 9. günü	65
Gebeliğin 10. günü	79
<b>V. TARTIŞMA</b>	<b>92</b>
<b>ÖZET</b>	<b>108</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>110</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>112</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>126</b>





Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından T-117 nolu tez projesi olarak desteklenmiştir.



Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 05.01.1984 tarihli toplantısında kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.

## TEŐEKKÜR

Tez konusunun seğimi, y¼r¼t¼lmesi ve değerlendirilmesinde yardımcı olan danışman hocam Prof. Dr. Bilge ONARLIOğLU ve Prof. Dr. Erdoğan G¼RSOY'a sonsuz teőekk¼rlerimi sunarım.

ęalıőmalarım sırasında bilimsel deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Emel KOPTAGEL, Yrd.Doç. Dr. H. Eray BULUT'a, ęalıőmalarım s¼resince teknik yardımlarını esirgemeyen Kazım KAYA'ya, Serpil Ünver SARAYDIN'a ve eőim Nazlı KALOğLU'na, ayrıca bu ęalıőmaya maddi destek sağlayan Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu' na teőekk¼r¼ bir borę bilirim.

## I.GİRİŞ

İnsan ve diğer memeli türlerinde, blastosistin uterus duvarına implantasyonu, embriyonel ile maternal elemanlar arasında yapısal, biyokimyasal ve hormonal etkileşimlerin katılımıyla olaylanan karmaşık bir süreci ifade eder. Embriyonel gelişimin ilk evresi olması açısından kritik bir zaman dilimi olma özelliği taşıyan implantasyon süreci, değişik otokrin ve parakrin düzenleyicilerin kontrolü altında alışılmamış morfolojik ve moleküler değişimlerin gerçekleşmesi ile de ilgi çekici özelliğini korumaktadır. Diğer taraftan, in vitro fertilizasyondaki son gelişmeler, implantasyon sürecinin yeniden ele alınmasını zorunlu kılmış ve bu konudaki çalışmaların genişlemesine neden olmuştur. Genel bilgi niteliğindeki çalışmaların yanısıra (1-3 ), morfolojik (4-6) ve moleküler (7,8) seviyedeki araştırmalarla implantasyon süreci aydınlatılmaya çalışılmıştır. Buna rağmen, implantasyon mekanizmalarının türler arasındaki farklılığı, olaya katılan faktörlerin çeşitliliği, süreç esnasında meydana gelen değişimlerin embriyoya, anneye ya da her iki dokuya bağlı olarak gelişmesi, bu konudaki bilgilerin sınırlı kalmasına ve çelişkili sonuçlara varılmasına neden olmuştur.

İmplantasyon esnasında, blastosistin endometrium epiteli ile temasına rağmen, trofoblastların uterus epitelini aşmadığı veya non-invazif implantasyonun olaylandığı türlerde uterus endometriumu fazla bir değişikliğe uğramadığı bilinmektedir. Buna karşılık, trofoblast hücrelerinin endometrial stromayı yaygın bir şekilde işgal ettiği ve invazif implantasyonun gerçekleştiği kemirici, etçil ve primat türlerinde implante olan blastosiste karşı, endometriumun fibroblast benzeri stromal hücreleri, decidual hücrelere farklılaşırlar. Decidualizasyon veya decidual reaksiyon olarak isimlendirilen bu süreç stromanın karakteristik bir özelliğidir (6,7). Ovaryum hormonlarının kontrolü altında fibroblast-benzeri stromal hücrelerden farklılaşan bu yeni hücreler, poligonal şekilli ve epitelyal karakterli olup, sitoplazmalarında glikojen ,lipid, intermediate filamentlerin birikiminin yanısıra, makromolekül sentezinde gerekli bol miktarda hücre

organelleri içerir. Bu hücreler arasında farklı hücre bağlantılarının bulunduğu da bilinmektedir. (1,9,10) Decidualizasyon, yalnızca stromal hücrelerin decidual hücrelere farklılaşması ve çoğalması ile tanımlanamaz. Decidualizasyon bezlerdeki atrofinin yanı sıra, stromal fibröz ağın yeniden organize olduğu, vasküler proliferasyonun meydana geldiği ve bir implantasyon sahasının şekillendiği bir süreçtir (2). Decidual reaksiyon uterus embriyonun varlığına bağlı olarak gelişebildiği gibi, insan ve bazı yaras türlerinde normal menstrual siklus esnasında spontan olarak da meydana gelebilir (11,12). İnsanda menstrual siklusun sekretuar fazında stromal hücreler predecidual hücrelere farklılaşır (11). Predecidual hücrelerin gerçek decidual hücrelere farklılaşması ise ancak implantasyonun gerçekleşmesi durumunda olaylanır. Diğer taraftan, özellikle kemiricilerde, hormon verilen veya yalancı gebelik durumundaki hayvanların uterus boşluğuna yağ ve ipek iplik gibi maddelerin verilmesi ile de deciduoma olarak isimlendirilen ve gerçek deciduaya çok benzeyen bir doku gelişebilir (13-15).

Decidual hücrelerin fonksiyonları tam olarak belirlenememişse de, trofoblast invazyonunun kontrolünde bir bariyer oluşturduğu, besin maddelerinin sağlanmasında, hormonlar ve diğer spesifik ürünlerin salgılanmasında rol oynadığı bilinmektedir (16). Ayrıca, decidual hücrelerin bazal membran integrasyonunu bozarak trofoblastların penetrasyonuna yardımcı oldukları ileri sürülmüştür (17).

Elektron mikroskopik çalışmalar, farklılaşmış decidual hücrelerin etrafında bazal laminayı andıran dens, granüler bir materyalin hakim olduğunu göstermiştir (11,18). İmmünohistokimyasal çalışmalarda da decidualizasyona giden stromal hücrelerin bazal membran komponentlerini sentezleme yeteneğinde olduğu (19) ve bu materyal içinde laminin, entaktin, tip IV kollajen, heparan sülfat ve fibronektinin varlığı saptanmıştır (20-22). Bunlardan başka bir intermediate filament olan desminin, decidualizasyona büyük katkıda bulunabileceği ve decidualizasyonun bir belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (23).



Laminin, 800 kDA ağırlığında büyük bir glikoproteindir. Hücrelerin bazal laminaya tutunmasını sağlarken, tip IV kollajene ve entaktine yüksek afinitesi vardır. Bu afinite nedeniyle laminini kullanabilme kapasitesindeki hücreler diğer hücrelere göre daha invazif karakterlidir (24 ). Fibronektin de endometriyumda ekstrasellüler matriks organizasyonunun korunmasında, interstisyel kollajenle çapraz bağlanarak ve glikozaminoglikanlar (GAG) ile ilişki kurarak görev üstlenir (25 ). İstilacı ve yayılımcı bir özellik sergileyen trofoblast hücrelerinin kontrolünde, decidua hücreleri önemli bir rol oynar (26 ). Normal endometrial stroma içi şekilli stromal (fibroblast) hücreler ve kollajen zengin bir matriks içermesine rağmen (27), decidualizasyon esnasında ve laminin, fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin kompozisyonundaki değişimler ve polimorfonükleer lökositlerin buraya göçü trofoblast invazyonunun kontrolünde önemli bir role sahip olabilir (28, 29). Ayrıca ekstrasellüler matriksin bu değişiklikleri, hücresel çevreyi etkileyerek implantasyonun gerçekleşmesi ve gebeliğin devamının sağlanmasına da katkıda bulunabilir (30).

Bu çalışmada, sıçanların implantasyon döneminde, decidualizasyon süreci esnasında stromal hücrelerin morfolojik özelliklerine paralel olarak, fibronektin ve laminin ekstrasellüler matriks proteinlerinin immünohistokimyasal dağılımı ile kollajen ve retiküler lif kompozisyonundaki değişimlerin saptanarak, trofoblast invazyonunun kontrolündeki rollerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 1. UTERUS

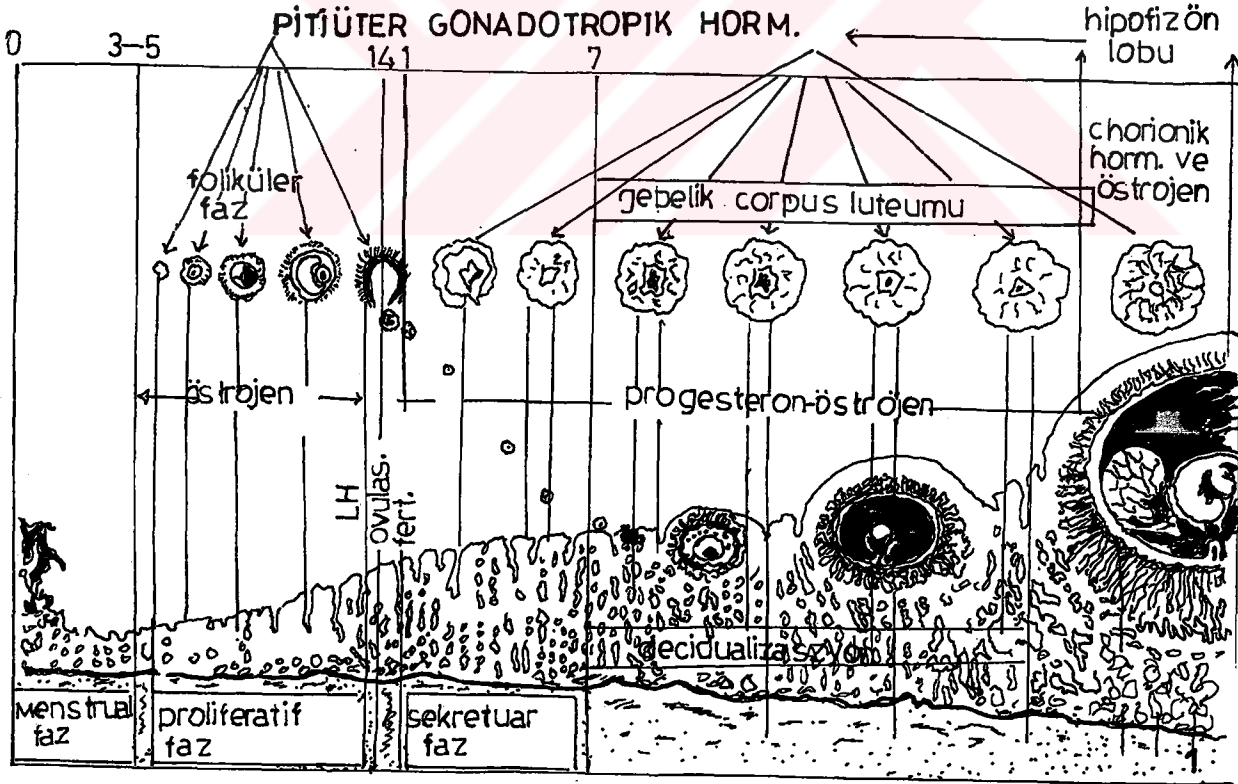
Uterus, blastosist implantasyonu ve gebeliğin devamı için uygun koşulları sağlar. İnsanda armut şekilli bir organ olup, pelvis boşluğunda üriner kese ile rektum arasında yerleşmiştir. 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır. Yaklaşık 30-40 gr ağırlığında ve dorso-ventral yönde yassılaştırmış olan uterus, anatomik olarak corpus ve cervix olmak üzere iki kısımdan oluşur. Corpus veya gövde uterusun büyük üst parçasıdır, ön yüzü yassı arka yüzü ise konvektir. Gövdenin üst ucu yuvarlaklaşarak tubaların bağlandığı kısım olan fundusu şekillendirir. Cervix, uterusun alt parçasıdır, istmus aracılığıyla corpusla bağlantılıdır (31-33). Corpus ve fundus benzer histolojik özelliğe sahip olmasına rağmen, cervix bunlardan farklı bir yapı sergiler (34).

Uterus, dişi genital kanallarının köken aldığı paramezonefrik (Müller) kanaldan gelişir. Kanalin kranial vertikal parçası ile horizontal parçası uterus tüplerini oluştururken, kaudal vertikal kısımları ise uterusun corpus ve cervix bölümlerini meydana getirir (35-37). Bu yapılar bir mezenşim tabakası ile sarılıdır. 4. aydan itibaren bu mezenşimal örtü uterusun müsküler tabakası ile peritoneal örtüsünü ve endometrial stromayı şekillendirmeye başlar ( 35,36,38 ). Uterusun bu farklılaşma döneminde, diğer birtakım faktörlerle birlikte mezenşimal-epitelyal hücre etkileşimleri oldukça önemlidir (38). Uterus duvarının çoğunluğu sınırları tam olarak belirlenemeyen düz kas liflerinden oluşan tabakalardan meydana gelmiştir(31). Histolojik olarak, içten dışa doğru endometrium, miyometrium ve perimetrium olmak üzere üç tabakadan oluşur (31-34,39,40).

#### 1.1.Endometrium

Endometrium yaklaşık 1-6 mm kalınlığında olup, silial ve salgı yapıcı hücreleri içeren basit prizmatik epitel ile örtülüdür. Yüzey epiteli, endometrial stroma olarak bilinen lamina propria tabakasına yer yer girerek uterus bezlerini şekillendirir. Basit tubuler yapıda olan bu bezler,

birkaç silial hücre içerir ve endometriumun derin kısımlarında dallara ayrılarak miyometrium sınırına kadar devam eder (41). Endometrial stroma, hücresel yoğunluğa ve bol miktarda hücrelerarası maddeye sahiptir. Stromada 11 tane hücre tipi bulunur. Bunlardan fibroblast, kök hücreleri, B ve T lenfositler ile mast hücreleri stromada sürekli bulunurken, decidual hücreler, endometrial granülositler ve ameboid harekete sahip hücreler stromada geçici olarak bulunurlar(42). İnsanda, 11-15 yaşlarında puberta ile başlayan ve 45-50 yaşlarındaki menapozu kadar süren reproduktif yaşam boyunca, endometrium blastosistin implantasyonu ve takiben embriyonik ve fetal gelişimi için gerekli koşulları sağlamak amacı ile ritmik değişiklikler gösterir. Menstrual siklus esnasında meydana gelen bu değişiklikler ovaryum folliküllerinin gelişimi ile paralellik gösterir (Şema1).



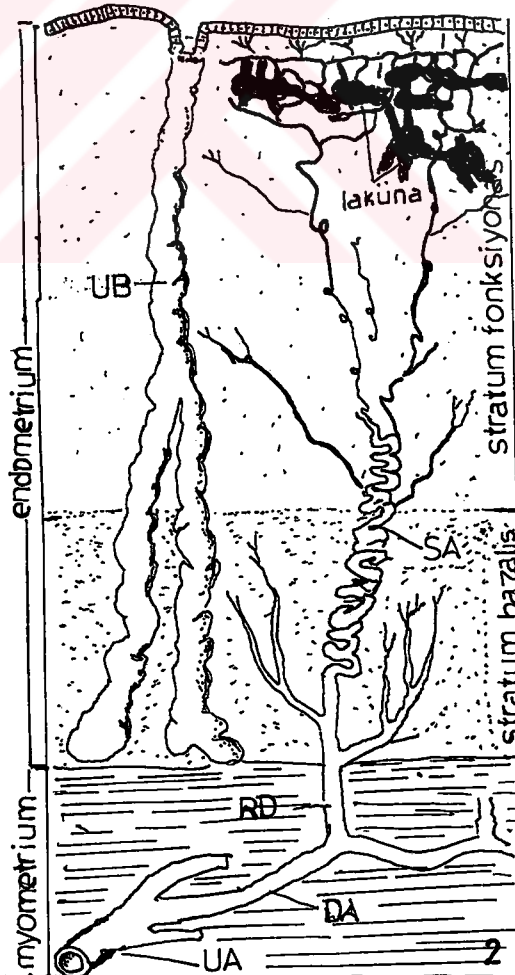
Şema1: Menstrual döngü esnasında endometrium ve ovaryumda meydana gelen değişiklikler ve bu değişiklikleri kontrol eden hormonal aktiviteler izlenmektedir (32).

Döngüsel değişiklikler esnasında, endometrium yapı ve fonksiyon bakımından farklı iki tabakadan oluşur. Stratum fonksiyonalis veya fonksiyonel tabaka, menstruasyonla birlikte dökülen 2/3' lük kısmıdır. Gebeliğin olaylanması durumunda ise blastosist bu alana implante olur (43). Stratum bazale veya bazal tabaka ise, menstruasyonla değişikliğe uğramayan 1/3' lük bölümüdür. Ovaryum hormonlarının kontrolünde, yüksek mitotik aktivite göstererek fonksiyonel tabakanın yeniden oluşumuna kaynaklık eder (31,32,34).

Plasenta oluşumu ve menstruasyon mekanizmalarının anlaşılmasında endometrium damarlanması özel bir öneme sahiptir. Uterus arterlerinden ayrılan 6-10 adet arcuat arterler miyometriumda birbirleri ile anastomozlaştıktan sonra, endometriumun bazal tabakasına giren radial arterler bu bölgeyi besleyen küçük düz arterleri verir. Radial arterler stromanın üst kısmına devam ederek spiral arter olarak bilinen oldukça kıvrıntılı dalları oluşturur. Spiral arterler, endometriumun yüzeyel tabakasında çok sayıda arteriollerle devam eder ve burada herbiri diğeri ile anastomozlaşan zengin bir kapiller ağı oluşturur. Kapiller yatağı laküna olarak bilinen ince duvarlı, dilate segmentleri içerir. Straight arterler ve spiral arterlerin proksimal parçaları menstrual siklus esnasında bir değişikliğe uğramaz. Östrojen ve progesteron etkisi altında olan spiral arterlerin distal kısmı ise, her menstrual siklusla dejenerasyona gider (32) (Şema 2).

Şema 2: Endometriumun bazal ve fonksiyonel tabakalarının kanlanması izlenmektedir.

Uterus bezi (UB), uterus arteri (UA), düz arter (DA), spiral arter (SA), radial dal (RD) (32).



## 1.2. Endometriumda Menstrual Siklusa Bağlı Değişiklikler

Menstrual siklus, endometriumun fonksiyonel tabakasındaki ritmik morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eder. Hipofiz bezinin arka lobundan salgılanan ve ovaryumun steroid sekresyonunu düzenleyen gonadotropinlerle (LH ve FSH) kontrol edilir (32). Normal olarak 28 günlük bir döngü içinde meydana gelen bu ardışık değişiklikler, proliferatif, sekretuar ve menstrual faz olmak üzere üç kısımda incelenir. Değişikliklerin kolayca incelenmesi yönünden bu fazlardan herbirinin erken, orta ve geç dönemleri göz önüne alınarak bir sınıflama yapılabilir. Proliferatif faz, ovaryum folliküllerinin olgunlaşması ile eş zamanlıdır ve östrojen hormonların etkisindedir. Sekretuar faz, corpus luteumun fonksiyonel olarak aktif olduğu ve progesteron salgıladığı döneme tekabül ederken, menstrual safha, gebelik olmadığı durumda, corpus luteumun gerilediği ve böylece endometrium üzerindeki hormonal etkinin azaldığı döneme rastlar. Folliküler fazın sonundaki yüksek östrojen seviyesi bir taraftan gonadotropik releasing faktörün hipotalamik salınımını ve dolayısı ile adenohipofizden FSH salınımını inhibe ederken, diğer taraftan LH salınımı üzerine de pozitif bir feedback etkisine sahiptir. Böylece periferik kanda LH yükselişinin gözlemlendiği gün LH+0 olarak belirlenir (44) (Tablo 1).

### 1.2.1. Proliferatif ( Folliküler) Faz

Menstrual fazın bitiminde endometrium, uterus bezlerinin bazal kısmı ile spiral arterlerin alt uçlarını içeren 1mm kalınlığında ince bir bağ dokusundan ibarettir. Proliferatif faz esnasında, endometriumun stratum bazale olarak bilinen bu tabakası östrojenlerin etkisi altında hızlı bir proliferasyon sürecine girer (31,32,45,46). Bu tabakadaki epitelyal, endotelyal ve stromal hücrelerin çoğalması ile stratum fonksiyonals yeniden inşa edilir (32). Menstruasyon sonrası bezlerin bazal kısmında kalan hücrelerin proliferasyonu sonucu, bezler ve yüzey epiteli yeniden şekillendirilirken, spiral arteler de uzamaya başlar ancak bu dönemde endometriumun 1/3 'lük üst kısmına ulaşamazlar. Fazın sonlarına doğru, stromal hücrelerde hacim, granüler endoplazmik retikulum ve polizom

artışına ilave olarak, nüklear cisimciklerin gözlenmesi gibi belirgin değişiklikler de meydana gelir (47). Bez hücrelerinin bazal kısmında glikojen birikimi ile musinöz salgı granülleri görülmeye başlar. Rutin histolojik preparasyonlarda erime nedeni ile bazal sitoplazma boş olarak gözlenir (31, 32, 40, 41, 48).

Proliferatif faz, 28. günlük bir menstrual döngüde 14. veya ovulasyondan sonraki birinci güne kadar devam eder. Bu fazın sonunda endometrium 3mm' lik bir kalınlığa ulaşır.

### 1.2.2. Sekretuar (Luteal) Faz

LH yükselişinden 18 saat sonra ovulasyon gerçekleştiğinde, corpus luteum tarafından salgılanan progesteronun etkisi ile hücrelerde mitoz azalırken, endometriumun fonksiyonel tabakasında belirgin değişiklikler başlar (32, 49, 50).

Ovulasyondan yaklaşık 48 saat sonra endometrial bezlerde en önemli değişiklik subnüklear vakuolizasyonun belirmesidir (32,45). Bu dönemde bezler kesecikler şeklinde genişler, uzar ve kıvrıntılı bir görünüm alır. Bez epiteli tarafından salgılanan mukoid sıvı besin maddeleri özellikle glikojence zengindir (32). LH+4. günde bez hücrelerinin glikojen içeren vakuollerle dolu olduğu bildirilmiştir (49). Bu vakuoller nükleusu apikal yönde göçe zorlayarak bez epiteline çok katlı bir görünüm verir. Menstrual siklusun 19. gününde bezler apokrin tipte bir salgılama ile içeriklerini boşaltırlar (34, 45, 51,). İnsanda blastosist implantasyonuna yakın glandular epitelinde iki önemli özellik de nüklear kanal sistemi ve dev mitokondrilerin oluşumudur (48, 49). Nüklear kanal sisteminin gelişimi 19-21. Günlerde maksimumdur (48) ve progesteron ile nüklear kanal sisteminin gelişimi arasında sıkı bir bağlantının olduğu ileri sürülmüştür (52) Nükleolar kanal sisteminde, dejenerasyon değişiklikleri ilk olarak merkezde başlar daha sonra tübüllerde devam eder ve nihayet 28. günde tamamen kaybolurlar (48, 53). Bu yapıların implantasyon zamanına yakın gelişimlerini tamamlamaları, bez hücrelerindeki salgılama fonksiyonundan çok, implantasyon sürecinde bir rol üstlenebilecekleri düşünülmüştür (54).

Dev mitokondrilerin de fonksiyonu tam olarak bilinmemesine rağmen, progesteron stimulusuna karşı aktif bez hücrelerinin aşırı enerji ihtiyacını karşıladıklarına inanılmaktadır (49).

Geç sekretuar dönemin önemli bir özelliği de stromal hücre popülasyonunun bir kısmının predecidual hücrelere farklılaşmasıdır (47). Östrojen ve progesteronun stromal hücreler üzerine ardışık etkisi, bu farklılaşmayı indükler (32).

Spiral arterlerin uzaması ve kıvrılması bu faz süresince de devam ederek endometrium yüzeyel tabakasına kadar ulaşırlar. Dolaşımdaki estradiol ve progesteron seviyeleri kapiller lümen alanını etkiler. Preovulatör dönemde kapiller ince duvarlı ve dar lümeneye sahipken, ovulasyonu takiben kapiller hacmi lümen dilatasyonu nedeni ile artış gösterir (55). Postovulatör fazın 21-22. Günlerinde stromadaki ödem maksimum seviyede olup (45), kapiller lümen dilatasyonu ile eş zamanlıdır ve kapiller geçirgenliğinin bir göstergesidir (55). Geç sekretuar dönemde endometriumun stromal kompartmanında meydana gelen bu yaygın dejenerasyona, kapiller bazal laminasındaki dejenerasyonlar da eşlik eder ve hücre bağlantılarında da belirgin zayıflama görülür (56 ).

### **1.2.3.Menstrual Faz**

Fertilizasyonun gerçekleşmemesi durumunda, yaklaşık on günlük bir sürede corpus luteum hormon salgılama aktivitesini devam ettirir ( 45, 51). Bu süre sonunda corpus luteumun gerilemesinden dolayı hormon seviyesi hızlıca düşer ve fonksiyonel tabakanın kanlanması sağlayan damarlarda dejeneratif değişiklikler başlar (31,32,51). Damar nekrozu güçlü bir vazospazmla ortaya çıkar, bu muhtemelen prostaglandin F2- $\alpha$  tarafından stimüle edilir (51, 57). Ayrıca, nekrotik endometrial hücrelerdeki lizozomal membranların yıkılması ile hücrel fosfolipidlerden prostaglandinlerin yapımını güçlendiren enzimlerin salınması da menstruasyonu başlatabileceği düşünülmüştür (51, 57). Başlangıçta spiral arterlerin duvarında meydana gelen ve birkaç saat süren kasılmalar, fonksiyonel tabakada iskemiye ve bezlerde salgılamanın bitmesine neden

olur. Endometriumda ödem azalırken, yüzey epiteli de bozulur. Kansız kalan fonksiyonel tabaka menstrual sıvı ile birlikte uterus lümenine katılır. Menstrual sıvıda ayrıca, arteryal ve venöz kan ile servikal ve uterinal bez salgıları da bulunur. Yaklaşık beş gün süren menstruasyon esnasında kan kaybı 35-50 ml dir (32, 51 ) ve fibrinolizin içeriğinden dolayı pıhtılaşma göstermez ( 51).

Menstrual siklusun proliferatif fazı menstruasyonda dökülen endometrium kısımlarının yenilenmesini, sekretuar faz ise döllenmiş ovumun implantasyonu için uterusun hazırlanmasını ifade eder (57).

Laboratuvar hayvanları olarak kullanılan kemiricilerde menstrual siklusun karşılığı östrus döngüsüdür. Ancak bu türlerde menstruasyon gözlenmez (57). Sıçanlarda normal olarak dört gün süren döngünün (58), diöstrus döneminde LH ve FSH hormonları düşük seviyede, epitelyal hücrelerde yüzey düzgün, bağlantı kompleksleri ve hücre sınırları belirgindir. Proöstrus döneminde ise LH maksimum seviyededir ve epitelyal yüzey ondülasyonlar sergiler, hücre sınırları iyi seçilemeyip sekret granülleri gözlenmez. Östrus döneminde en belirgin özellik, epitelyal hücrelerde 100-200 nm çapında ovoid sekret granülleri ve dev lizozomların bulunmasıdır. LH en alt seviyede iken FSH ise yüksektir (58).

Tablo1. İdeal 28 günlük bir siklus esnasında insan endometriyumunun genel histolojik özellikleri (45).

Faz	Gün	Bezler	Stroma
Erken Proliferatif	5-7	Düzgün, sirküler yapıda ve düşük epitel boyu,bazal nükleus,nadir mitoz.	Büyük nükleus, iğ şekilli hücreler, nadir mitoz.
Orta Proliferatif	8-10	Uzun ,tortulu mitoz yüksek.	Değişken ödem ve bol mitoz.
Geç Proliferatif	11-14	Geniş lümen, hücrelerde çok katlı görünüm.	Ödem az, bol mitoz.
Erken Sekretuar	15-18	Geniş lümen, subnüklear vakuolizasyon,mitoz yok.	Genellikle yoğun,mitoz nadir.
Orta Sekretuar	19-23	Nükleus bazalde yerleşik, intraluminal sekresyon en üst düzeyde, mitoz yok.	22.günde ödem fazla
Geç Sekretuar	24-28	Epitelyal yüzey gerilemesi.	Maksimum predecidual reaksiyon ve lökosit infiltrasyonu
Menstruasyon	1-4	Menstrual kanama ile epitel dökülmesi.	Endometrial atılma ve stromada hemoraji.



### 1.3. Miyometrium

Bağ dokusu lifleri tarafından ayrılmış, silindirik veya yassı bantlar şeklinde düzenlenmiş düz kas liflerinden oluşan uterusun en kalın tabakasıdır. Düz kas liflerinin düzenlenişine göre, birbirinden kesin sınırlar ile ayrılamayan üç tabaka şeklindedir. Mukoza altındaki tabaka olan stratum submucosumdaki fibriller çoğunlukla longitudinal olmasına karşılık, oblik, sirküler bantlara da rastlanır. Bu tabaka tuba uterinanın intramural kısmının etrafında, belirgin müsküler halka oluşturur. Komşu veya orta müsküler tabaka çok miktarda, büyük kan damarlarını (venöz plexus ) ve lenfatikleri içerir. Bu nedenle stratum vaskülare olarak isimlendirilir. Burada sirküler ve oblik bantlar çoğunlukladır. Stratum supravaskülarede ise, çoğunlukla boyuna düzenlenmiş kas fibrillerinden oluşur. Müsküler bantlar arasındaki bağ dokusu, kollajen fibril, fibroblast, makrofaj ve mast hücrelerinden ibarettir (31). Düz kas hücrelerinin her birini tipik bir argirofilik retikulum çevirir ve intermüsküler kollajen ile devam eder. Elastik ağ çoğunlukla uterus duvarının periferinde ve kan damarları çevresinde belirgindir. Uterus corpusu ile karşılaştırıldığında, cervix daha çok bağ dokusu ve daha az düz kasa sahiptir, elastik fibriller de yoğundur. Bu nedenle daha az değişikliğe uğrar (31, 32).

Miyometriumda yer alan düz kasların oluşturduğu kasılmalar doğum esnasında önemli işlev görür. Miyometriumun bu aktivitesini düzenleyen faktör tam olarak anlaşılammışsa da relaxinin bir rol üstlendiği bildirilmiştir. Uterus kontraktilesi bir nörohipofiz hormonu olan oksitosin ile artırılabilir. Uterus düz kaslarını etkileyen diğer bir hormon da prostoglandinlerdir. Uterus düz kas hücrelerinin sitolojik farklılaşması ve normal yapısının korunması ovaryumdan salgılanan östrojenlere bağlıdır. Östrojen yokluğunda uterus düz kasları atrofiye uğrayarak işlevini kaybederler (31, 32,39).

#### 1.4. Perimetrium

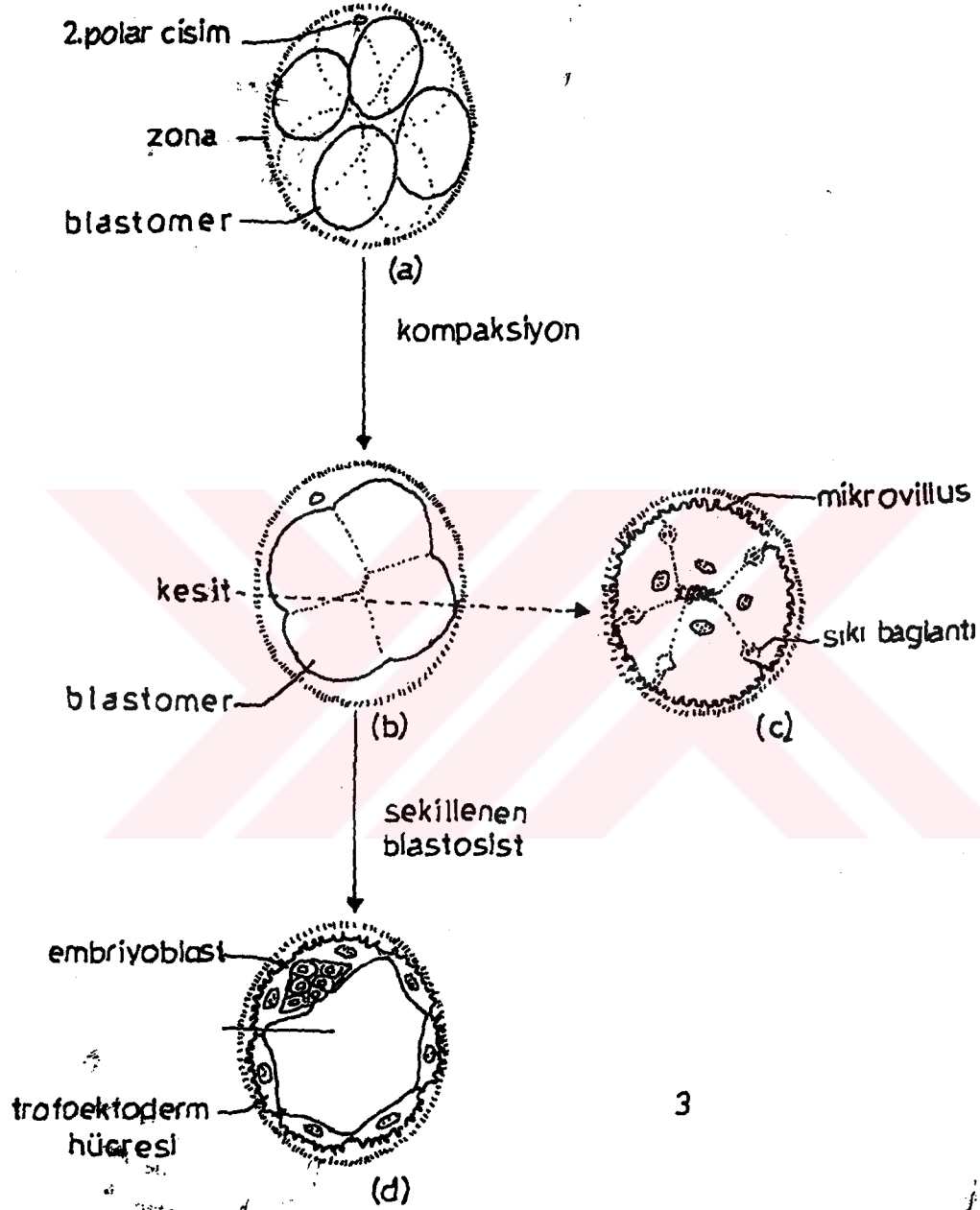
Uterus duvarının perimetrium tabakası, pelvik ve abdominal periton ile devam eden, mezotelyum ile çevrili gevşek bağ dokusudur. Uterusun arka yüzünü tamamen, ön yüzünü ise kısmen çevirir.

## 2. İMPLANTASYON

İmplantasyon terimi, ovumun döllenmesi ile başlayan ve oluşan blastosistin endometriuma gömülmesi ile devam eden bir dizi olayı ifade eder. Bu süreç esnasında, blastosist endometrium yüzey epiteli ile ilişki kurarak epitele penetre olur ve kademeli olarak stromaya gömülür. Plasentanın oluşumu ile implantasyon süreci tamamlanır. Farklı maternal ve embriyonel düzenleyiciler tarafından kontrol edilen implantasyon sürecinde türlere göre oldukça farklılıklar görülmesine rağmen (59), embriyonel elemanların yüzey epiteline yapışması, embriyonun uterus duvarına gömülmesi ve endometriumda decidual reaksiyonun gözlenmesi birçok memelide yaygın ortak özelliklerdir (60). İmplantasyon süreci, yalnızca türlere özgü çeşitlilik göstermesi açısından değil, farklı hücre, hücre-matriks ve otokrin/ parakrin faktörler arasındaki etkileşimlerin zenginliği açısından da dikkat çekicidir.

Fertilizasyondan sonra oluşan zigot, türe özgü bölünme sayısı ile blastomerleri oluşturur. Blastomerler, zigotun uterus tüpleri içerisindeki yolculuğu esnasında yarıklanma olarak bilinen bölünmelerine devam ederek sayılarını artırırlar. Her yarıklanmadan sonra blastomerlerin hacmi giderek azalır. Oositin yüksek sitoplazma hacmine sahip olması, blastosist oluşum safhasına kadar yarıklanma sayısını ve oluşan blastomerlerin son hacmine ulaşmasını belirler (37,61 ). Blastomerler, 3.ve 4. bölünmeden sonra şekillerini değiştirerek özel bağlantı kompleksleri aracılığıyla sıkıca birleşirler. Bu olay kompaksiyon olarak bilinir ve 12-16 blastomerli morulayı şekillendirir (Şema 3) (37,61). Ayrıca bu dönemlerde, CD44 adhezyon molekülü embriyonik blastomerlerin homotipik adhezyonu ile iç

hücre kitlesi ve trofoektoderm hücrelerinin heterotipik adhezyonunu sağlayabilir (62).



Şema 3: (a-c) kompaksiyon: sferik hücreler sıkışmaya başlar, komşu yüzeylerde hücre bağlantısı artar, komşu hücrelerin dış membranları arasında sıkı bağlantı kompleksleri gelişir. Daha sonra polarize olan hücrelerde nükleus bazal yerleşimlidir, mikrovillus dış yüzeyde sürekli bulunurken, bazalde yalnızca bağlantı bölgelerinde bulunmaktadır. (d): 34-64 blastomerli blastosisten geçen bir kesitte blastosel boşluğunda sıvı birikimi gözlenirken, komşu hücreler arasındaki sıkı bağlantıların bu sıvının dışarı çıkışını engellemesi muhtemeldir (61).

Morula insanda fertilizasyondan birkaç gün sonra şekillenir ve 12 veya daha fazla blastomerden oluşan solid bir topu andırır. (37 ). Bu dönemde embriyonun biyosentetik kapasitesinde de belirgin kantitatif bir artış gözlenir; RNA ve protein sentezindeki artışla birlikte nükleotid ve amino asitlerin hücreye alınması artarken, fosfolipid ve kolesterol sentezinde de değişimler gözlenir (61).

## 2.1. İMPLANTASYONDA MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

### 2.1.1. Blastosist

Morulanın uterusu girmesinden ( İnsanda 4. gün) kısa bir süre sonra, morulanın merkezi blastomerleri arasında boşluklar gözlenmeye başlar. Uterus ortamındaki sıvı zona pellucidayı geçerek, kısa sürede bu boşlukları doldurur ve blastomerleri birbirinden ayırır. Oluşan bu yapı blastosisttir. Şekilce türlere göre farklılık gösterse de blastosist, içte bir blastosel ile iç hücre kitlesi ( embriyoblast) ve bunları dışardan saran trofoblast hücrelerinden oluşan trofoektoderm tabakalarından meydana gelmiştir ( 37, 61). İç hücre kitlesi veya embriyoblast blastosist boşluğuna çıkıntı yaparken, trofoektoderm de blastosist duvarını oluşturur. (37). Trofoblast hücreleri arasında desmozom bağlantıları bulunur. Farklılaşma sinyallerine cevap veremeyen trofoblast hücrelerinden bazıları hücre ölümü ile ortadan kaldırılabilir. Bu mekanizma, blastosistin şekillenmesine katkıda bulunabilir (63).

Fertilizasyondan implantasyon evresine kadar olan blastosist gelişimi zona pellucida içinde olaylanır. Zona pellucidanın iki temel fonksiyona sahip olabileceği düşünülmüştür; Bunlardan birincisi, kompaksiyon dönemi öncesinde yarıklanan blastomerlerin birbirinden ayrılıp dağılmasını önlemek, ikincisi ise çoklu gebeliklerde farklı fenotip ve genotipli embriyoların birleşerek ortak bir kimerik konseptus oluşumunu engellemektir (61). Bunların yanısıra, zona pellucidanın blastomerlerin beslenmesi için gerekli besin maddelerinin alınması ve biyokimyasal

moleküllerin taşınmasında seçici bir bariyer olarak işlev gördüğü de bilinmektedir. (43). Embriyonik diapozun geliştiği bazı türlerde zona pellucida iki tabakalı bir yapı sergiler; bunlardan yüzeyel spongiöz tabakanın kalınlığı diapoz süresince artarken, buna komşu iç lamellar tabaka, blastosistin uterus ortamında yaşamını sürdürebilmesi için gerekli mekanik desteği sağlar. Karacada (*Capreolus capreolus*) ise zona pellucida bulunmaz ve trofoblastlarda yüksek oranda mikrofilamentler bulunur (64). Zona pellucida trofoektoderm ile uterus yüzey epiteli arasında bir bariyer teşkil eder, bu nedenle implantasyonun gerçekleşmesi için ortadan kalkması zorunludur. Bu olay, türlere göre uterinal veya embriyonik lizis olmak üzere iki yolla gerçekleştirilir. Birçok türde, trofoektodermal hücrelerin bazıları zona pellucidayı lokal olarak eritebilecek proteolitik aktiviteye sahiptir, böylece trofoektodermal hücre uzantıları zona pellucidanın eridiği alanlardan geçerek uterus yüzey epiteli ile bağlantı kurabilme şansına sahip olurlar. Sıçan ve fare gibi bazı türlerde ise, uterus salgıları proteolitik enzimler içerir. Bu enzimler zona pellucidanın tamamen ortadan kalkmasını sağlayarak, trofoektodermal yüzeyin serbest kalmasına izin verir (61). Blastosist uterus duvarına gömülmeden önce uterus salgıları içinde bulunur. Bu ortamdan büyümesi ve canlılığını sürdürmesi için gerekli oksijen ve metabolit substratlarını alır. Organik molekül ve iyonları özel hücresel taşıma mekanizmaları ile alırken, oksijen ve karbondioksit değişimi diffüzyonla gerçekleşir (61).

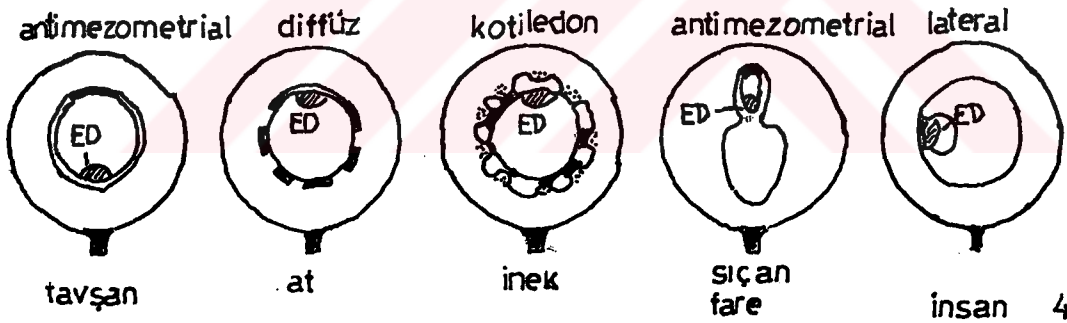
### **2.1.2. Prekontakt evre ve blastosist orientasyonu**

Bu faz esnasında, blastosist ile uterus epiteli arasında herhangi bir fiziksel bağlantı kurulmaz (2, 61). Uterus anatomisi ve lümen yapısının türler arasındaki çeşitliliği, blastosistin uterus boşluğundaki son pozisyonu almasında ve farklı tipte implantasyonun gerçekleşmesinde etkin bir rol üstlenebilir. Uterus yapısı, double (marsupial), dubleks bir uterus gövdesine sahip (koyun, domuz, fare) veya gövdesiz (tavşan, sıçan etçil) olabildiği gibi, bikornuat veya simpleks de (primat) olabilir. Uterusun bu anatomik şekli lümen yapısına yansır. Buna göre lümen mezometrial-

antimezometrial (rat) veya iki mezometrial (insan ) ekseninde yassılaşımış olabilir (65).

Uterusun kas yapısı da embriyonun uterus bölgesinde son halini alması ve anormal implantasyon bölgelerine implante olmasını engellemede aktif bir rol alır. Ruminantlarda (geviş getiren), karüncül olarak bilinen aglandular mukoza kabartıları implantasyonun meydana geldiği alanlardır (66). Diğer taraftan, çok embriyolu türlerde (Polytochous) implantasyon bölgelerinin aralığı ve yerleşimi, embriyolar arasındaki beslenme ve fiziksel bir yarışın sınırlandırılmasında önemli rol alır (61). Sıçanda gebeliğin 5. gününde uterus boynuzlarını implantasyon segmentlerine ayıran tipik yüzeyel katlantılar görünür. Her boynuzda 5-9 adet olabilen bu segmentlerin uzunluğu yaklaşık 3.3 mm dir (67).

Bu faktörler nedeni ile blastosistin uterustaki pozisyonu ve oryantasyonu türlere göre farklılık gösterir (Şema 4) (2).



Şema 4: Türlerde farklı tip implantasyonun tanımlanması; Şema uterus boşluğunda blastosist pozisyonunu ( sentral veya eksentrik), embriyonik diskin (ED) oryantasyonunu ve trofoektoderm ile endometrium arasındaki bağlanmanın başlangıcını (kalın hat, antimezometrial, kotiledon ve lateral) göstermektedir (2).

Blastosistin uterus boşluğundaki pozisyonu, 'merkezi' (sentral) olabilir; Bu daha çok implantasyon esnasında yüksek derecede blastosist yayılmasının gözlemlendiği tavşan, at, domuz, inek ve koyun gibi türlerde meydana gelir. Aynı şekilde blastosistin pozisyonu bir implantasyon odasının şekillendiği ( sıçan ve fare) veya şekillenmediği (insan) türlerde

'eksentrik' olabilir. Blastosistin oryantasyonu, embriyonik diskin mezometriuma ( suspensör ligamentin bağlandığı uterus parçası ) göre olan pozisyonu dikkate alınarak da tanımlanabilir. Buna göre; diskin pozisyonu 'mezometrial' (sıçan, fare), 'antimezometrial' (etçil) veya lateral (insan) olabilir (2). Blastosist implantasyonunun diğer bir tanımlama şekli de uterus epiteline ilk trofoblast bağlantısının kurulduğu bölgeye göre olanıdır; antimezometrial (sıçan, fare), mezometrial (yarasa), lateral (insan), diffüz (domuz,at ) ve kotiledon (inek, koyun) (Şema 4) (2). Bazı türlerde lateral ve antimezometrial de olabilir (12).

### 2.1.3 Blastosist implantasyon safhaları

Türler arasındaki bu farklılığa rağmen, Implantasyon apozisyon ve adhezyon basamaklarının ardından trofoblastla uterus yüzey epiteli arasında bağlantının kurulduğu **attaşman** fazı ile epitelyal ve stromal penetrasyonun gerçekleştiği **invazyon** veya **penetrasyon fazı** olmak üzere iki kısımda incelenir.(2, 43,59, 60,68).

#### 2.1.3.1. Yakınlaşma (Apozisyon)

Apozisyon terimi, uterus ile trofoblastlar arasında gittikçe artan bağlantı kurma eğilimini ifade eder (60). Apozisyon esnasında blastosist ile yüzey epiteli arasında fonksiyonel bağlantı kurulmayıp, blastosist lümende hareketsizdir ( 43, 68,69). Fare, sıçan ve hamster ( 69) gibi kemirici türlerinde, implantasyonun erken döneminde lümen embriyonun etrafını çevirerek kapanır. Bu kapanma ile uterus embriyoyu yutan bir izlenim uyandırır ve **attaşman** reaksiyonu olarak tanımlanır. Tavşan gibi bazı türlerde ise, blastosist lümeni tamamen doldurmak üzere yayılır ve uterus epiteli ile yakınlaşır (70 ). Bazı türlerde blastosist yayılması ile birlikte luminal kapanma da gözlenebilir (12) Rhesus maymunlarında, sıçan ve faredeki gibi tipik bir luminal kapanma olmasa da, lümende dorsal ve ventral bir kapanma söz konusudur (71). Bu faz esnasında embriyo ile uterus arasında yapısal bağlantıdan çok fonksiyonel bir ilişki

kurulmaktadır. Trofoblast hücrelerin mikrovilluslarında kısalma ve azalmanın yanısıra, uterus epiteli apikal yüzünde de değişimler meydana gelir (2,60).

### 2.1.3.2. Bağlanma ( Adhezyon)

Blastosist ile epitel arasındaki bağlanma embriyonik kutuptan (polar trofoblast hücreleri) olabileceği gibi mural trofoblastlarca da gerçekleştirilmiş olabilir. İn vitro koşullarda , insan ve sığırdaki bağlanma embriyonik kutupta gerçekleşirken, farede durum bunun tersi olup, mural trofoblastlarca sağlanır (72).

İmplantasyonun bu safhasında blastosist ile yüzey epiteli arasında fonksiyonel ve yapısal bağlantı kurulur (68). Trofoblast ile epitelyal hücreler arasındaki uzaklık 200 Å dan daha azdır (2, 73). Bu dönemde epitelyal hücrelerin mikrovillusları düzensiz olup (73), trofoblastlar ile epitel hücreleri arasında özel tip bağlantılar ( desmozom) gözlenir (2 ,73).

Epitelyal hücrelerin apikal,lateral ve bazal membranlarının farklı özellikler sergilediği bilinmektedir. Denker, bazal ve lateral membrandaki adhezyon moleküllerinin hücre-hücre, hücre-matriks bağlantısının kurulmasında anahtar rol almasına rağmen, blastosist adhezyonunun non-adheziv bir özellik sergileyen apikal membrandan gerçekleşmesini "biyolojik bir paradoks" olarak tanımlamıştır (74, 75). Farede, trofoektoderm luminal epitele adhezyonu, aglutinin bağlama bölgelerinin trofoektoderm yüzeyinden tamamen kalkması veya maskelenmesiyle ilişkili olabilir (76). Aynı şekilde, tavşanda da 6. günde yüzey elektronegativite kaybı ve glikokaliks tabakasında azalma gözlenmiştir (77).

Apozisyon, epitelyal kapanma ve atışmada rol alan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak, uterinal glikokaliks tabakasındaki azalma, hücre-adhezyon veya substrat-adhezyon molekülleri ile hücre tanınması ve bağlanmasında rol alan hücre yüzey glikokonjugatları önemli bir işlev üstlenmiş olabilir (60, 78, 79).



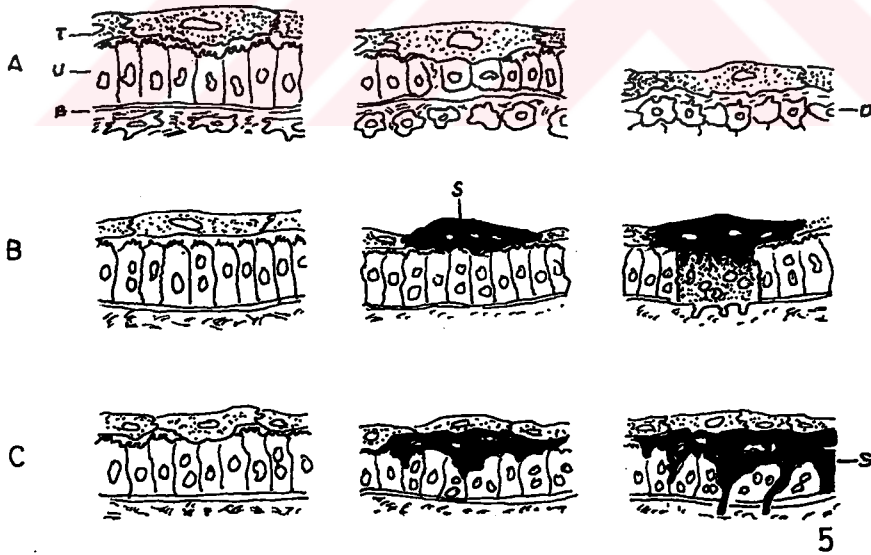
### 2.1.3.3. İnvazyon veya Penetrasyon

Blastosistin attaşmanını takiben meydana gelen olaylar türlere özgü farklılıklar gösterir. İmplantasyon, blastosistin uterus epiteline penetre olarak altındaki stromayı belirgin olarak işgal ettiği türlerde **invazif** olarak tanımlanır. Diğer türlerde ise, epitelyal yapı fazlaca bozulmaz veya kısmen etkilenebilir. Epitelin bir kısmının da plasenta içerisine alındığı bu implantasyon tipi de **non-invazif** olarak isimlendirilir. İnvazif implantasyonda, embriyonik kitle yalnızca maternal epiteli değil, stromal hücreleri, bağ dokusunu ve hatta kan damarları duvarını (insan) kademeli olarak işgal eder. Blastosist ilk günlerde uterinal sekresyonla beslenir. Trofoektodermal hücrelerinin uterus yüzey epiteli ile bağlantı kurmasından sonra, stromal dokuda vasküler permeabilitede artış, ödem ve ekstrasellüler matriksteki kompozisyonel değişimleri takiben stromal hücrelerin decidual hücrelere farklılaşması başlar. İstilacı trofoblastlar temas halindeki epiteli ve decidual hücreleri bozarak, embriyo için gerekli yüksek oranda temel metabolik substratların ( lipid, karbohidrat , nükleik asit ve protein) açığa çıkmasını sağlar. Böylece decidual doku, bir kuş yumurtasına denk olabilen büyük bir besin kaynağı olarak da işlev görür. Non-invazif implantasyonda ise, invazyon epitel ile sınırlı olup stromal değil epitelyal aktivite ile bloklanır. Bu tip implantasyonda, blastosistin temas süresi invazif implantasyona göre oldukça uzundur, bu esnada uterus bezlerinden salgılanan iyon, şeker, aminoasit ve lipid öncüllerini içeren "uterus sütü" nü kullanan embriyo hızlı bir büyüme sürecine girer. Bu türlerde stromada belirgin bir decidual reaksiyon da gözlenmez (61).

Özellikle invazif implantasyonda trofoblast hücreleri yüksek oranda istilacı ve yayılcı bir özellik gösterirler. Schlafke ve Enders (73) elektron mikroskopik bulgulara dayanarak üç tip penetrasyon modeli tanımlamışlardır; Bunlar, yer değiştirerek ( displacement), kaynaşarak (füzyon) ve zorla (intrüzif ) penetrasyon olup, yaygın bir şekilde kabul görmüştür (Şema 5) (2, 60, 68, 74, 75, 80).

### 2.1.3.3.1. Yer değiştirerek ( Displacement) Penetrasyon

Tipik olarak sıçan ve fare gibi türlerde meydana gelen bu penetrasyon tipinde, uterus yüzey epitel hücreleri komşu epitel hücrelerinden ve bazal laminalarından ayrılarak komşu hücreler tarafından fagosite edilirler. Fakat burada, bazal laminanın trofoblastlarca değil decidual hücreler tarafından ortadan kaldırılması oldukça ilginçtir (81). Sıçanda 6.günde uterus yüzey epitelinde lizozomlar ve otofajik aktivite artmış ve bu artışın blastosistin implantasyonunu ve trofoblastların maternal kan damarlarına ulaşarak gebeliğin devamını kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (7). CD 44, hücre-hücre, hücre-matriks adhezyonuna katkıda bulunan yüksek derecede polimorfik bir membran glikoproteinidir. İnsanda bu proteinin varlığı oosit, cumulus hücreleri, erken dönem embriyolar ve blastosist üzerinde gösterilmiştir. Bu molekülün blastosist üzerinde varlığı ve ilk trimesterde trofoblast üzerindeki kaybı , molekülün implantasyon invazyon fazında rol alabileceğini göstermiştir (şema 5a) (62).



şema 5: Farklı türlerde penetrasyon tipleri izlenmektedir. A) Yer değiştirerek penetrasyon (sıçan, fare), B) Füzyon penetrasyon (tavşan), C) Zorla penetrasyon (etçil). Trofoblast (T), uterus epiteli (U), bazal membran (B), sinsisyotrofoblast (S), decidual hücreler (D). (75).

### 2.1.3.3.2. Kaynaşarak ( Füzyon) Penetrasyon

Tavşan, ruminant ve muhtemelen insanda gerçekleşen penetrasyon tipidir. Sinsisyotrofoblast hücreleri uterus epitel hücreleri ile birleşerek ortak bir sinsisyum veya simplazma yapısı oluştururlar. Maternal ve embriyonik nükleusları içeren bu yapı, penetrasyonu kolaylaştırır (Şema 5b) (70,79).

### 2.1.3.3.3. Zorla (İntrüzif) Penetrasyon

Etçil ve gelincik türlerinde meydana gelen bu tip penetrasyonun karakteristik özelliği, trofoblast hücre uzantıları epitelyal hücreler arasındaki intersellüler bağlantı komplekslerini bozarak, zorla bir penetrasyon gerçekleştirmeleridir. Penetrasyondan sonra epitel hücreleri arasında yeniden bağlantı kompleksleri oluşur. Bazı türlerde küçük bir sinsisyum yapısının oluşumu da mümkündür. İnsanda gerçekleşen tipin füzyon tipte penetrasyon olabileceği düşünülmüşse de son zamanlarda yapılan bir in vitro çalışmada, insandaki penetrasyonun intruzif penetrasyon olabileceği ileri sürülmüştür (72). Ayrıca marmoset maymunlarında da implantasyon ovulasyondan 11-12.5 gün sonra başlar ve intruzif bir mekanizma ile gerçekleşir (Şema 5c) (82).

## 2.2. İMPLANTASYONDA DECİDUALİZASYON, EKSTRASELLÜLER MATRİKS VE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

### 2.2.1. Decidualizasyon

Endometrimun stromal hücreleri östrojen ve progesteronun ardışık etkisi altında blastosist kaynaklı bir stimulusa cevap olarak iri ,poligonal ve epiteloid karakterli decidual hücrelere farklılaşırlar. **Decidualizasyon** veya **decidual reaksiyon** olarak tanımlanan bu olay, kemirici, etçil, insan ve bazı primat türlerinde belirgindir (2). Fibroblast benzeri stromal hücrelerin şekil, organizasyon ve metabolizmalarındaki değişikliklerle oluşan bu doku, geçici olması nedeni ile **caduca** veya **decidua** olarak isimlendirilmiştir (1, 2).

Kemiricilerde decidualizasyonun gerçekleşmesi için, stromal hücrelerin steroid hormonların etkisiyle yeterince hazırlanmış olması gerekmektedir. Doğal şartlar altında decidualizasyon yalnızca implantasyon bölgesinde meydana gelir, uterusun geri kalan bölgelerinde ise reaksiyon gözlenmez. Böyle yeni bir doku gelişiminin erişkinde gözlenmesi de oldukça ilginçtir. Decidualizasyon blastosist yokluğunda yapay olarak indüklenebilir, böylece morfolojik olarak deciduaya çok benzeyen ve **deciduoma** olarak tanımlanan bir doku meydana gelebilir (1). İnsanda ve menstruasyonun gözlemlendiği bazı primat türlerinde, normal siklusun sekresyon fazının sonlarına doğru spiral arterioller etrafındaki stromal hücrelerin predecidual veya pseudodecidual hücrelere farklılaştığı bilinmektedir (83) Ancak bu hücreler gerçek decidual hücreler olmayıp, stromal hücrelere de benzerlik gösterirler.

Gerçek decidual reaksiyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, blastosist kaynaklı bir stimulusa bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Blastosistten salgılanan bazı düşük moleküler ağırlıklı maddelerin stromada yayılarak bir reaksiyon başlatabilir. Diğer taraftan, blastosist temas ettiği epitel hücrelerini uyarak stromada yayılan ve decidualizasyonu sağlayan bir molekül salgılamalarına da neden olabilir (61). Bu moleküller arasında histamin, prostaglandin, lökotrienler ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi moleküllerin decidualizasyona katıldığı düşünülmüştür. Decidual reaksiyon esnasında vasküler geçirgenlikteki artışın yanısıra hücresel proliferasyon ve farklılaşma da gözlenir. Histamin, lökotrienler ve platelet aktive edici faktörün yalnızca vasküler permeabilitedeki değişikliğe katıldığı, prostaglandinlerin ise buna ilaveten decidual hücrelerin salgılama fonksiyonu üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (2).

Decidual hücreler bol miktarda glikojen ve lipid içerirler. Özellikle trofoblastlara komşu yerleşen decidual hücreler dejenere olarak, plasenta oluşumundan önce, embriyo için gerekli besin kaynağının önemli bir bölümünü oluştururlar. Decidual hücrelerin diğer fonksiyonları arasında,

embriyo reddinin önlenmesi, trofoblast invazyonunun kontrolü, çoklu gebeliklerde bir implantasyon alanının diğerinden ayrılması ve doğum esnasında plasentanın uterus duvarından ayrılması için bir bölge oluşturması sayılabilir (2, 84).

İnsanda, implantasyon bölgesindeki yerleşimine göre üç tip decidua tanımlanmıştır ; Plasentanın maternal kısmını oluşturan ve embriyonun alt kısmında yerleşen **decidua bazalis**, implantasyon bölgesi ile uterus lümeni arasında yerleşmiş **decidua capsülaris** ve endometriumun geri kalan kısmını oluşturan **decidua parietalis**. Decidua bazalis tabakası gebelik esnasında ilk gelişen tabaka olup, geç sekresyon fazının predecidual hücrelerinden köken alırlar. Decidua parietalis hücreleri, bazalis hücrelerinden daha gevşek düzenlenmiş ve az sayıda granül içerirken, decidua capsülaris hücreleri çoğunlukla iç şekilli hücrelerden oluşur (48).

### 2.2.2 Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matriks, hücre dışından içine sinyal aktarımında, hücre ile çevresi ve diğer hücreler arasındaki yapısal bağlantının kurulmasında aracılık ederek, hücrelerin dokular şeklinde organize olmasını sağlar. Ekstrasellüler matriks, çoğunlukla fibröz proteinleri, proteoglikanları ve diğer komponentlerle etkileşimde bulunabilen fibronektin, laminin, entactin, tenascin ve trombospondin gibi glikoproteinleri içerir. Matriksin bu komponentleri, birbirleri ile bağlanma bölgeleri taşıyan ve alt birimlerden oluşan büyük makromoleküller şeklindedir (32, 85 86).

Kollajenler, matriksin büyük kısmında fonksiyon gören fibröz glikoproteinlerdir. Başlıca, fibroblast ve epitel hücrelerinden salgılanırlar. Fibriler yapıdaki tip I , II ve III kollajenler, ışık mikroskopunda kalın bantlar şeklinde kolayca gözlenirken, kollajen tip IV' ün dağılımı bazal membran ile sınırlı olup, her birinin ucunda globular domainler bulunan nonhelikal segmentler içerir. Non helikal segmentler moleküle esneklik kazandırırken, globuler uçlar diğer moleküller arasındaki etkileşim

bölgeleri olarak işlev görür. Kollajenler matriksin birçok mekanik özelliğini belirleyen çözülmez bir ağ yapısı oluştururlar (86).

Bir protein-polisakkarit kompleksi olan proteoglikanlar, matrikste bol miktarda bulunurlar ve kollajenlerle birlikte matriksin deformasyona karşı olan direncini temsil ederler. Heparan sülfatlar da özellikle hücrelerin yüzeyinde fonksiyon görürler , enzim ve büyüme faktörleri gibi disülfid molekülleri içeren yapılara bağlanabilirler. Bu yapıların sitoplazmik domainlerinin hücre iskeleti ile ilişkili olması nedeniyle, hücre ile çevresi arasında bir köprü rolü oynarlar. Böylece hücrenin şekli, farklılaşması, göçü, adhezyonu ve büyümesi esnasında sinyallerin aktarımına aracılık ederler.

Fibronektin diğer matriks proteinlerine benzeyen bir yapıda olup, taşıdığı iki polipeptid zincirinin herbiri kollajen, glikozaminoglikanlar gibi diğer matriks komponentleri ve hücre yüzeyindeki reseptörler için bağlanma bölgeleri taşır. Bu özelliği ile fibronektin, ekstrasellüler matriks molekülleri arasında sabit bir ara ağ yapısı oluştururken, hücrenin matrikse bağlanmasında da önemli bir fonksiyon görürler.

Laminin, fibronektine benzer şekilde, spesifik bağlanma bölgelerine sahip farklı domainler içerir. Hücre yüzey reseptörlerine sıkı bağlanmasının yanında, diğer laminin moleküllerine, heparan sülfata ve tip IV kollajene bağlanabilme özelliğine sahiptir. Laminin bu yapısal fonksiyonunun yanında hücrenin büyüme ve farklılaşmasında düzenleyici bir role de sahiptir. Ayrıca laminine bağlanabilen reseptöre sahip hücreler, diğer hücrelere göre daha metastatik karakterdedirler (86).

Ekstrasellüler matriks proteinlerinin, embriyogenezis esnasında hücrelerin göçü, farklılaşması ve büyümesi gibi olaylarda önemli işlev üstlendiği bilinmektedir. Blastosist implantasyonu esnasında da matriks proteinlerinin kompozisyonundaki değişimler, stromal hücrelerin decidual hücrelere farklılaşması, vaskülarizasyon ve özellikle trofoblast invazyonunun kontrolünde önemli bir role sahip olabilir (87, 88 ).

### 2.2.3. Endometrial Kabullenme ( Reseptivite)

Uterinal veya endometrial reseptivite, ovaryum hormonların etkisi altında blastosist implantasyonuna izin veren uterus şartlarını ifade eder (89). Böylece, spesifik hücresel ve moleküler olayların gelişimi kolaylaştır (60). Blastosist implantasyonu için endometriumun tam olarak reseptif olduğu kısa bir periyod "implantasyon penceresi" olarak isimlendirilir. Reseptif dönemin sona ermesinden hemen sonra, refraktör (reddedici) faza geçen uterus, bu safhada blastosist implantasyonuna duyarsız olup, blastosist için toksik bir etkiye de sahip olabilir. Sıçanda gebeliğin 5. gününde uterus blastosist implantasyonu için reseptif döneminde iken, 6. günde reddedici faza geçer (89). İmplantasyon penceresi veya endometrial reseptivitenin gelişimi doğrudan steroid hormonların uterus üzerindeki etkisine bağlı gözükmetedir (90). İmplantasyondan hemen önce FSH etkisi ile östrojen seviyesi geçici olarak düşürüldüğünde (91 ) veya in vitro fertilizasyon deneylerinde, embriyo transferinden hemen önce progesteron verilmesi reseptivite gelişimini sağlayabilir. (92). Buna rağmen, normal şartlar altındaki uterusun kısa bir süre için blastosist implantasyonuna izin verdiği ileri sürülmüştür (93).

İmplantasyonun başarıyla gerçekleşmesinde, invazif blastosist gelişimi ile reseptif uterus arasında tam bir uyumun olması şarttır. Uterinal reseptivite koşullarını sağlayan değişimlerin çoğu blastosist ile uterus arasındaki haberleşmeye ve blastosistin uterustaki varlığına bağlı gelişirken, diğerleri blastosist varlığına bağlı olmaksızın normal siklusun belli bir döneminde meydana gelir. Faredeki embriyo transfer çalışmalarında, intraoviduktal embriyoların endometrial epitele ve stromaya sinyaller göndererek biyolojik bir etki açığa çıkardığı ve böylece endometrial reseptivitenin gelişimini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (94).

Uterus yüzey epiteli endometrial reseptivitede anahtar bir rol oynayabilir; reseptivite döneminde, epitelin apikal yüzeyinde pinopod olarak isimlendirilen karakteristik ektoplazmik çıkıntılar belirir. Kültür ortamında bütün blastosistler pinopod oluşturan hücrelere bağlanma

kapasitesindedir. Bu nedenle pinopodlar endometrial reseptivitenin bir belirteci sayılabilir ve doğrudan blastosistin endometrial yüzeye olan adhezyonuna katılıyor gözükmetedir (95). Pinopod şekillenmesi ile uterinal reseptivite için gerekli hormonal şartlar aynıdır. Yeterli dozdaki progesteron bu yapıların gelişimini indüklerken, yüksek dozdaki estradiol uygulaması pinopod oluşumunu durdurur (96).

Diğer taraftan, ilk günden itibaren progesteron antagonisti RU486 verilmesi ile pinopodların şekillenme zamanları da değiştirilebilmiştir (97, 98). Ekzogen gonadotropin stimülasyonu bağlı olarak apikal yüzeydeki karbonhidratlar (99) ve epitelin glikokaliks tabakasındaki azalmanın yanısıra (100), sialomusin kompleksinin apikal kaybı (101) reseptivite oluşumunu etkiler. Uterinal epitelyal hücrelerin heterojen yapıdan homojen bir yapıya farklılaşması da endometrial reseptivite ve senkron gerçekleşmesinde önemli olabilir. Sıçanlarda, alkalın fosfataz aktivitesi bakımından gebeliğin ilk günlerinde heterojenlik gösteren epitelyal hücrelerin, 5. günle birlikte homojen bir dağılıma sahip olduğu; heterojen yapının non-reseptif epitelin, homojen yapının ise uterin reseptivitenin bir özelliği olabileceği gösterilmiştir (68). Reseptif dönem esnasında bağlantı komplekslerini oluşturan proteinlerde de değişimler meydana gelir; Progesteron etkisi altında gap junction konneksinlerinin (Cx) ekspresyonunun baskılanması farklı türlerde uterinal reseptivitenin bir göstergesi olabilir (102).

Sıçanlarda ve insanda kalsitoninin implantasyon penceresinin açılmasından hemen önce uterus sıvısındaki geçici artışı, endometrial reseptivite zamanının önceden saptanmasına yardımcı olabilir (103, 104). İntegrinler, tastin , trophinin ve birçok sitokin endometriumun reseptif olmasına katkıda bulunurken, tümör nekrozis faktör-alpha, ebaif ve benzeri sitokinler de, implantasyon penceresinin kapanmasını sağlayarak uterusu reddedi faza geçirir (105). Reddedici uterus sıvısında bulunan kolik asit gibi düşük moleküler ağırlıklı maddeler ise blastotoksik bir etkiye sahiptir (2). Buna karşılık, implantasyon döneminde uterus sıvısında bulunan bazı



maddeler blastosist aktivitesine etki ederek, blastosist ile uterus arasında senkronun kurulmasına yardımcı olabilir. Tavşanda, gebeliğin 5.gününde uterus sıvısındaki miktarı en yüksek seviyede olan uteroglobulin bunlardan biridir (106).

#### **2.2.4 Büyüme (Growth) faktörleri ve Sitokinler**

Sistemik steroidlerin tersine, etkilerini otokrin, parakrin veya jukstakrin yolla gösteren bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin implantasyon sürecinde önemli rol üstlenebilecekleri düşünülmüştür. EGF( Epidermal Büyüme Faktörü), HB-EGF (Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü), IGF'leri (İnsulin-Benzeri Büyüme Faktörleri), FGF (Fibroblast Büyüme Faktör), ve TGF'leri ( Transforming Büyüme Faktörleri) implantasyonda ve endometrial farklılaşmada büyüme faktörleri olarak işlev görebilen, çoğunlukla polipeptit yapıda moleküllerdir (107). Diğer taraftan, Leukemia İnhibitör Faktör (LIF), Tümör Necrosis Faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL-1, 6), Gamma İnterferon (IFN- $\gamma$ ), Koloni Stimüle Edici Faktör (CSF-1) ve Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktörleri (GM-CSF) gibi sitokinlerin de blastosist ataşmanı, trofoblast büyümesi ve trofoblastlardan gonadotropin ve progesteron salınımını düzenlediği, bu nedenle implantasyonda elzem olabilecekleri bildirilmiştir (59, 108).

### **III. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hayvanlar**

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında normal şartlar altında üretilen, 4-6 aylık ve 230-280 gr ağırlığında 20 adet Wistar albino türü dişi sıçanlar kullanılmıştır.

#### **3.2. Deneysel Prosedür**

14 saat aydınlık:10 saat karanlık periyoda tabi tutulan 20 adet dişi sıçan bir gece kafeste erkek sıçanlarla ( iki dişi +bir erkek) tutuldu. Ertesi sabah vaginal smearlarında spermatozoon bulunanlar postcoitum veya gebeliğin 1. günü olarak belirlendi. Her grupta 5'er adet sıçan kullanılmak üzere, gebeliğin 7, 8, 9 ve 10. günlerinde eter anestezisi altında sezeryan ile alınan implantasyon bölgeleri ışık ve elektron mikroskopi prosedürüne uygun olarak takip edildi.

##### **3.2.1. Işık Mikroskopi**

Elde edilen implantasyon bölgelerinin bir kısmı % 10'luk nötral formaldehit (48 saat), bir kısmı Bouin fiksatifinde (6-8 saat) fikse edildikten sonra, dehidratasyon ve şeffaflandırma basamaklarını takiben parafinde bloklandılar. Parafin bloklardan alınan 3-6µ' luk seri kesitlerin bir kısmı, Mallory-azan, gümüşleme, PAS ve H+E ile, bir kısmı ise fibronektin ve desminin saptanması için Avidin-Biotin immünohistokimyasal yöntemi ile boyandı. Ayrıca, bir kısım dokular da yalnızca gluteraldehit ile fikse edildikten sonra, dehidratasyon ve şeffaflandırma basamağını takiben JB4'de bloklandı. Rotary mikrotom ile alınan 2-4µ'luk kesitler Toluidin blue ile boyandı. Hazırlanan tüm preparatlar Jenamed marka fotomikroskopta incelendi.

##### **3.2.2. Elektron mikroskopi**

İmplantasyon bölgelerini içeren doku örnekleri, 2-4 saat 0.1 M fosfat tamponundaki % 2.5 'luk gluteraldehit (PH 7.3) fiksatifinde ve bir gece fosfat tamponunda tutulduktan sonra osmium tetroksit ile 1-2 saat fikse edildi. Dehidratasyon ve şeffaflandırma basamaklarını takiben Araldit CY-212' de bloklandılar. Bu bloklardan ultramikrotom ile alınan yarı ince

kesitler Toluidin blue ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildikten sonra, uygun alanlardan alınan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlanarak Jeol 100 C TEM'de fotoğraflandı.

### **3.2.3. İmmünohistokimya**

Bu çalışmada, anti-fibronektin (Sigma), anti-laminin (Sigma) monoclonal primer antikoları ile Extravidin (peroxidase konjuge, Sigma ) ve biyotinleştirilmiş goat anti-rat IgG (Sigma) monoclonal sekonder antikoları kullanılmıştır. Bütün basamak geçişleri oda ısısında, nemli ortamda ve PBS inkübasyonu ile gerçekleştirildi.

Lam üzerine alınan kesitler, şeffaflandırma ve rehidratasyon basamaklarından sonra, PBS' de inkübe edildiler. Endojen hidrojen peroksit aktivitesini bloklamak amacı ile 15 dk. oda ısısında % 3'lük hidrojen peroksit inkübasyonundan sonra, PBS' de yıkandı. Kesitler 30 dk spesifik olmayan fon boyanmasını engellemek amacı ile normal keçi serumunda (Sigma ) bekletildi. 2-4 saat 37 C'de anti-laminin (Sigma) veya anti-fibronektin primer antikoları uygulanmasından sonra, keçiden elde edilmiş, biyotinleştirilmiş Goat anti-rat IgG ile 30 dk muamele edildiler. Extravidin Peroxidase'de 20 dk inkübe edildilen kesitler, PBS 'de yıkanarak taze hazırlanmış AEC substrat karışımında kırmızı veya DAB-substrat karışımında kahverengi boyanma gözlenene kadar tutuldu. Bir kısmı Hematoksilen ile zıt olarak da boyanan kesitler, son olarak distile su ile yıkandıktan sonra 1:1 oranında taze hazırlanmış PBS: Gliserol damlatılarak tırnak cilasıyla kapatıldı ve ışık mikroskopunda incelendi.

#### IV. BULGULAR

Bu çalışmada implantasyon alanındaki bölgesel farklılıklar, kolayca anlaşılması ve terminolojik bir karmaşıklığın önlenmesi açısından Welsh ve Enders (1991)'a göre tanımlanmıştır. Decidual hücreler de, mezometrial ve antimezometrial olmak üzere iki alt popülasyon olarak sınıflandırılmıştır.

##### Gebeliğin 7 günü

##### İmplantasyon bölgesi ve decidual hücrelerin genel morfolojisi

Gebeliğin 7. gününde implantasyon bölgesinin, blastosisti içeren antimezometrial oda, antimezometrial odaya göre mezometrial olarak yerleşim gösteren bir mezometrial oda ve antimezometrial olarak yerleşim gösteren bir decidual kript veya implantasyon zonundan ibaret olduğu gözlemlendi (Şekil 1a, b ve 2).

Antimezometrial decidual hücreler, subepitelyal alandan miyometriyumun içteki sirküler kas tabakasına kadar uzanan, değişik farklılaşma aşaması ve morfolojik özelliklere sahip hücrelerden oluşmaktaydı (Şekil 1, 2). Sublüminal epitelyal bölgede yerleşim gösteren ve 3-4 hücre sırasından oluşan, sıkıca biraraya gelmiş, poligonol olgun decidual hücrelerin primer decidual zonu şekillendirdiği, sekonder decidual zondaki hücrelerin ise daha gevşek düzenlendiği izlendi. Sekonder decidual zonda primer decidual zona komşu olarak yerleşen hücrelerin olgun decidual hücrelerin özelliklerini taşıdığı, farklılaşmamış iç şekilli stromal hücrelere yakın yerleşim gösteren hücrelerin ise (Predecidual hücreler), olgun decidual hücreler ile farklılaşmamış stromal hücrelerin herikisine de benzer özellikler taşıyan bir morfolojik görünüme sahip oldukları belirlendi ( Şekil 1,2 ).

Primer decidual zondaki hücrelerin sıkıca biraraya gelerek mezometrial-antimezometrial eksen boyunca, sütun şeklinde subepitelyal alanı çevrelediği ve mezometrial odanın uterus epiteli sınırına kadar uzandığı gözlemlendi (Şekil). Bu hücrelerden antimezometrial odanın duvarında bulunanlar blastosist eksenine paralel olarak yassılaşıma gösterirken (Şekil 2a), decidual kript bölgesindeki hücreler yassılaşıma ile

birlikte koyu bir boyanma sergilemektedir (Şekil 2b). Primer decidual zonda damar gözlenmezken, özellikle antimezometrial oda duvarındaki primer decidual hücrelerin primer decidual zon ile sekonder decidual zon sınırında bulunan ve paralel seyreden damarlardan blastosisti izole ettikleri belirlendi (Şekil 2a).

Sekonder decidual zonda yaygın maternal kan damarları ve hücreler arasında daha bol miktarda ekstrasellüler matriks bulunmaktadır (Şekil 2a, b). Bu bölgedeki olgun decidual hücrelerin kan damarları ile yakın ilişkide buldukları, uzantılarının endotel hücrelerinin arasından geçerek kapiller lümenine ulaştığı gözlemlendi. Decidual hücrelerinin sitoplazmalarında, başta granüler endoplazmik retikulum, mitokondri, serbest ribozom, ara filament ve az miktarda mikrotübül olmak üzere protein sentezinde gerekli organelleri içerdiği izlenmiştir (Şekil 3). Predecidual hücrelerin arasında bol miktarda matriks bulunduğu belirlenirken, bu hücreler birbirine bağlantı kompleksleri ile temas eden uzun uzantıları ve olgun decidual hücrelerdekine benzer organel içerikleri ile tanımlandı (Şekil 4).

Mezometrial alandaki hücreler primer decidual zon hariç, üniform yapıda olup, yıldız biçimli decidual hücreler ve granüler hücrelerden ibaretti. Mezometrial bölgedeki bu hücreler arasında geniş bir ekstrasellüler matriksin yanı sıra, dilate damarlar nedeniyle bazı alanlarda serbest kan hücreleri bulunuyordu. Özellikle uterus epiteline komşu bölgede ödemli görünüm dikkat çekiciydi (Şekil 2,5).

Uterus epitel bölgesinde , epitelden geniş bir ekstrasellüler matriks ile ayrılan mezometrial decidual hücrelerin (Şekil 5), çoğunlukla tek nükleolus içeren , düzensiz sınırlı ökromatik bir nükleusa sahip oldukları belirlendi. Bu hücrelerin, hücre gövdelerinden uzanan uzun uzantılar nedeniyle yıldızsı görünümde oldukları ve organelce zengin olan bu uzantılar arasında özelleşmiş bağlantı kompleksleri bulunduğu gözlemlendi (Şekil 6). Uzantılardaki organeller, hücre nükleusunu saran sitoplazmadaki organel içeriğine benzer olup, bol miktarda granüler endoplazmik

retikulum, serbest ribozom ve yoğun olarak ara filament, az miktarda da mikrotübülden oluşuyordu (Şekil 6).

Bu dönemde, mezometrial decidual hücreler arasında nadir olarak, granüler hücreler de gözlemlendi (Şekil 7). Bu hücreler decidual hücrelerle yakın ilişkide olmasına rağmen, aralarında bağlantı kompleksleri bulunmuyordu. Sitoplazmalarında, bol miktarda büyük koyu granüller ile bunlar arasında daha küçük ve açık granüller içermeleri en belirgin özellikleri olup, granüllerin sitoplazmanın bir kutbunda yoğunlaşması da oldukça ilginçti (Şekil 8).

Mezometrial bölgenin primer decidual zona denk gelen bölgesinin dışında yerleşmiş ve mezometrial-antimezometrial eksene paralel seyreden kan damarları duvarındaki bazı endotel hücreleri Toluidin blue ile yoğun bir nükleer ve sitoplazmik boyanma gösterirken (Şekil 9), ultrastrüktürel görüntülerde irregüler sınırlı bu hücrelerin, yakın ilişkide buldukları mezometrial decidual hücreler arasında uzanan ince uzun uzantılar yanısıra, onlar üzerinde sonlanan yalancı ayakçık benzeri yapılara sahip oldukları gözlemlendi (Şekil 9). Yoğun sitoplazmik boyanma nedeniyle organelleri seçilemezken, nükleusları düzensiz sınırlı olup, kromatin kümeleşmelerine sahipti (Şekil 10).

İmplantasyon bölgesinin girişindeki tek katlı prizmatik epitelin mezometrial alanda tek katlı kübik epitel ile devam ettiği ve çoğunlukla normal yapıda olduğu gözlenirken, blastosisti çeviren antimezometrial odada epitel tamamen ortadan kalkmış, decidual kript bölgesinde ise dejenerasyon değişiklikleri sergilemiştir (Şekil 2, 4, 9, 11, ). Bu bölgede, epitelin bazal laminasından ayrıldığı, hücrelerin çoğunlukla sitoplazmik ve nükleer yoğunlaşma gösterdiği ve bazı hücrelerin parçacıklara ayrılarak lümene atıldıkları izlendi. Benzer yoğunlaşma ve hücrel küçülmenin bölgedeki decidual hücrelerde de gerçekleştiği izlenmektedir (Şekil 11).

#### **Ekstrasellüler matriks**

Şekil 1 ve 2 'de gözlemlendiği gibi decidual hücreler olgunlaştıkça aralarındaki ekstrasellüler matriks alanı gittikçe daralmaktadır. Predecidual

ve mezometrial decidual hücreler arasında bol bir ekstrasellüler matriks bulunmasına rağmen (Şekil 5,6), olgun decidual hücreler arasında bu alan oldukça azalmaktadır (Şekil 3).

Şekil 1 ve 12' de Mallory-azan boyamasında kollajen liflerin dağılımı izlenmektedir. Bu dönemde bazal zon hariç, stromanın tamamına yakını kaba kollajen liflerden yoksundu. Büyük büyütmelelerde, bazal zonda yerleşmiş bezler, miyometriumdaki kan damarları ve kas demetleri etrafında kalın kollajen lifler gözlenmesine rağmen, decidualizasyona giden stromada boyanma yoktu. Buna rağmen, stromadaki tüm kan damarlarının ve decidual kript bölgesinin epitel bazal membranında zayıf fakat fibriler olmayan bir boyanma gözlendi (Şekil 13, 14).

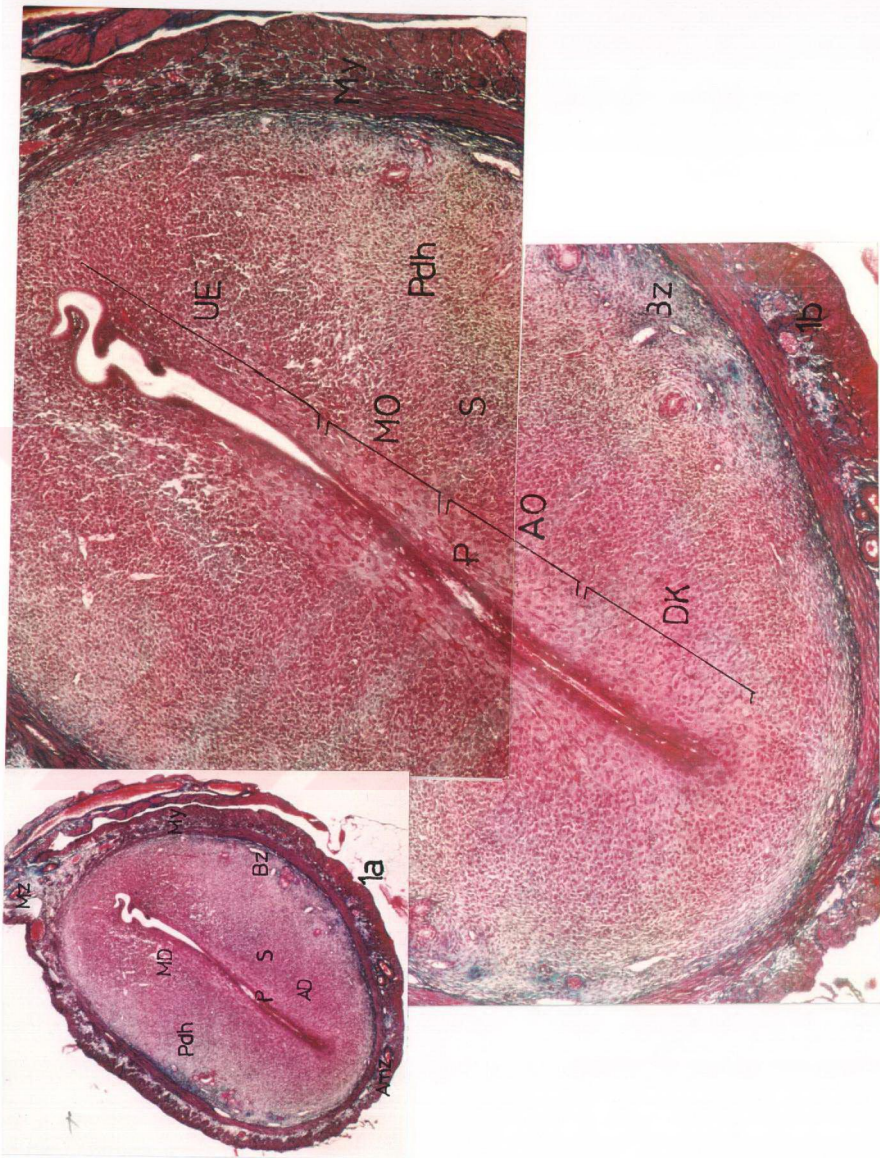
Kollajen liflerin bu dağılımına karşın, gümüşleme yöntemiyle boyanan preparatlarda, stromada zengin bir ağ yapısı oluşturan argirofilik liflerin varlığı belirlendi. Farklılaşan ve olgun decidual hücreleri çevreleyen bu liflerin , kan damarları duvarları ve epitel bazal membranı ile ilişkili oldukları da belirlendi. Mezometriumdaki ödemli alanda gözlenmeyen bu liflerin, primer decidual zon boyunca yerleşen decidual hücrelerin uzun aksenlerine paralel bir düzenleniş gösterdikleri saptandı (Şekil 15,16).

Şekil 17 ve 17a' da PAS ile muamele edilen kesitlerde pozitif reaksiyon veren alanlar gözlenmektedir. Buna göre, decidual hücreler glikojen içerikleri açısından üniform bir dağılıma sahip olmayıp, antimezometrial decidual hücreler mezometrial decidual hücrelerden göreceli olarak daha yoğun bir glikojen birikimine sahiptiler (Şekil 17). Decidual kript bölgesindeki bazı hücrelerin sekonder decidual zondaki hücre içeriklerine eşdeğer bir glikojene sahip iken, primer decidual zonun daha zayıf bir reaksiyon gösterdiği belirlendi. Daha büyük büyütmelelerde, farklılaşan antimezometrial decidual hücrelerdeki glikojen içerikleri ve etrafındaki ekstrasellüler matriksin güçlü PAS(+) reaksiyon verdiği izlenmektedir (Şekil 17 a). Ayrıca, epitel, kan damarı ve bazal membranlarının yanısıra, miyometriyumun sirküler ve longitüdinale kas hücreleri etrafındaki matrikste de reaksiyon gözlendi (Şekil 17).

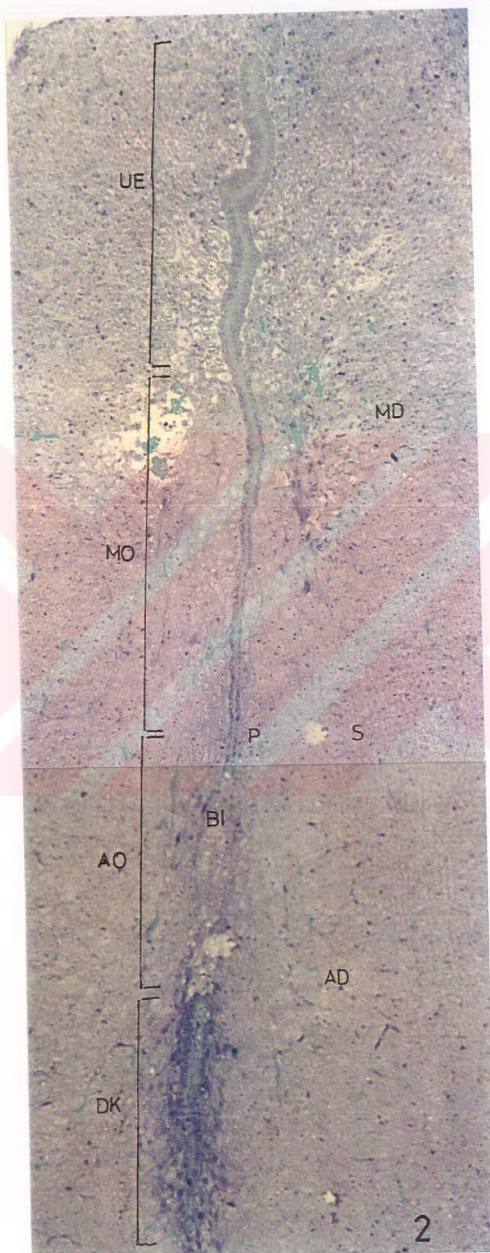
Gebeliğin 7.gününde primer decidual zonda fibronectin immüno lokalizasyonu gözlenmezken, sekonder decidual zondaki decidual hücreler etrafındaki ekstrasellüler matriksde güçlü bir immünoreaktivite gözlenmektedir (Şekil 18). Primer decidual zona komşu 4-5 sıralık decidual hücreler etrafında çok güçlü olarak belirlenen fibronectin immüno lokalizasyonunun, predecidual hücreler etrafında bu bölgeye göre daha zayıf olduğu belirlendi (Şekil 19). Bu bölgeler dışında, Şekil 9' da gösterilen endotel hücrelerinde de güçlü bir sitoplazmik immüno lokalizasyon belirlendi (Şekil 20).

Bu dönemde, lamininin immünohistokimyasal lokalizasyonu fibronectininkine benzer olup, primer decidual zonda negatiftir (Şekil 21). Buna rağmen laminin lokalizasyonu predecidual veya farklılaşan decidual hücrelerde fibronectine göre daha yüksek olup, bu hücrelerin sitoplazmasında ve etrafındaki matrikste güçlü bir boyanma sergilemiştir (Şekil 22).



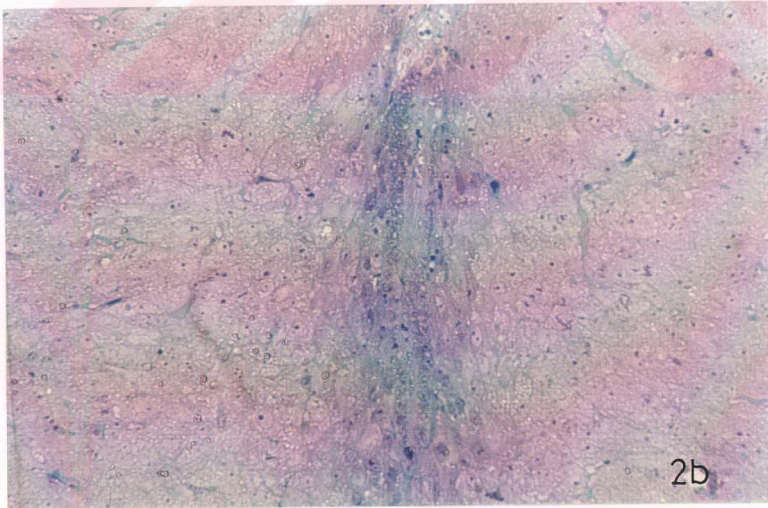
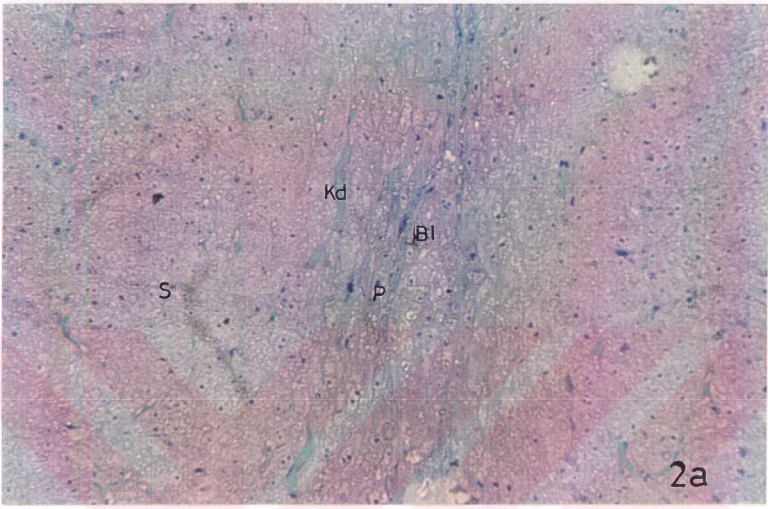


**Şekil 2:** Toluidin blue ile boyanmış kalın kesitlerde implantasyon bölgesinin gebeliğin 7.günündeki genel görünümü. Uterus epitel bölgesi (UE), mezometrial oda (MO) , blastosisti (Bl) içeren antimezometrial oda (AO) decidual kript bölgesi (DK), mezometrial decidua (MD), antimezometrial decidua (AD), primer decidual zon (P), sekonder decidual zon (S). 7.gün. Toluidin blue, X100.



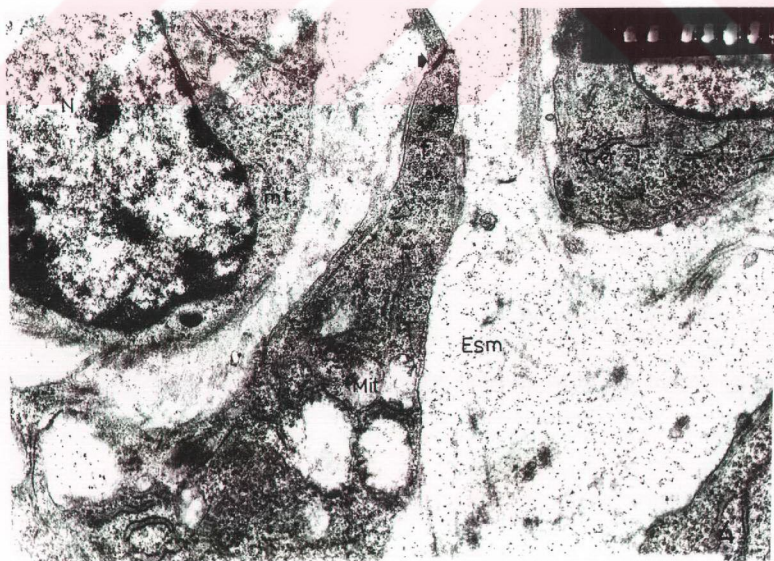
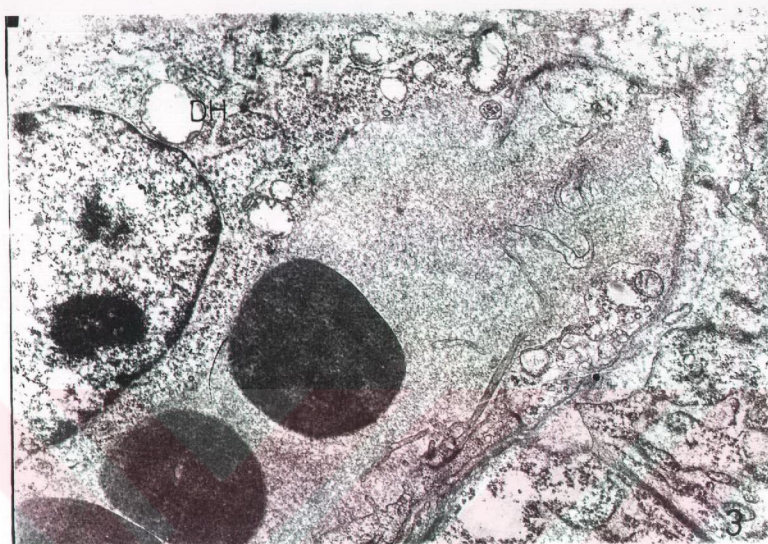
**Şekil 2a:** Antimezometrial odayı çevreleyen primer decidual hücrelerin blastosisti (Bl), primer (P)-sekonder (S) decidual zon sınırındaki damarlardan (Kd) izole ettiği ve primer decidual zonun damarlardan yoksun olduğu izlenmektedir. 7.gün. Toluidin blue, X200.

**Şekil 2b:** Decidual kript bölgesinde primer decidua hücrelerindeki yoğun boyanma ve küçülme izlenmektedir. 7.gün. Toluidin blue, X200.



**Şekil 3:** Sekonder decidual zonda granüler endoplazmik retikulum, mitokondri, mikrotübül ve ara filamentlerce zengin olgun antimezometrial decidual hücrelerin (DH) kan damarıyla yakın ilişkide 7.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X5000.

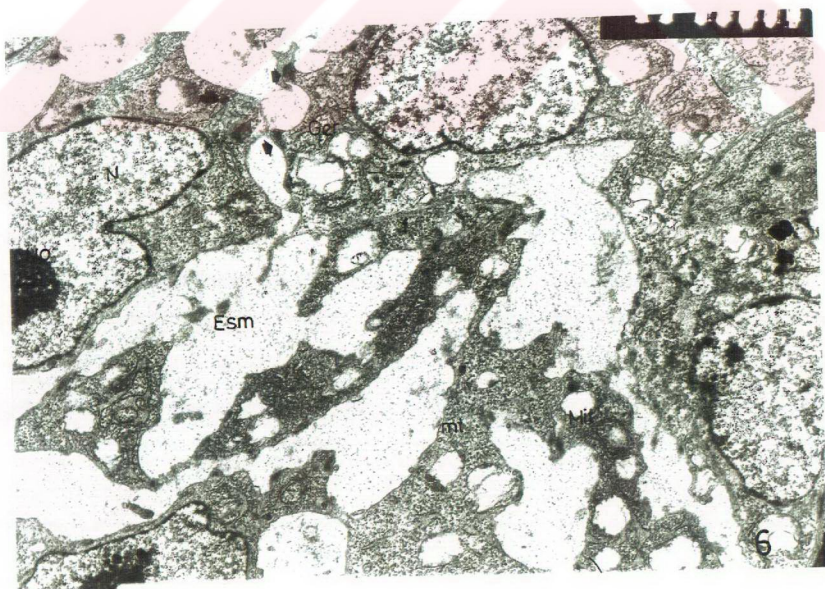
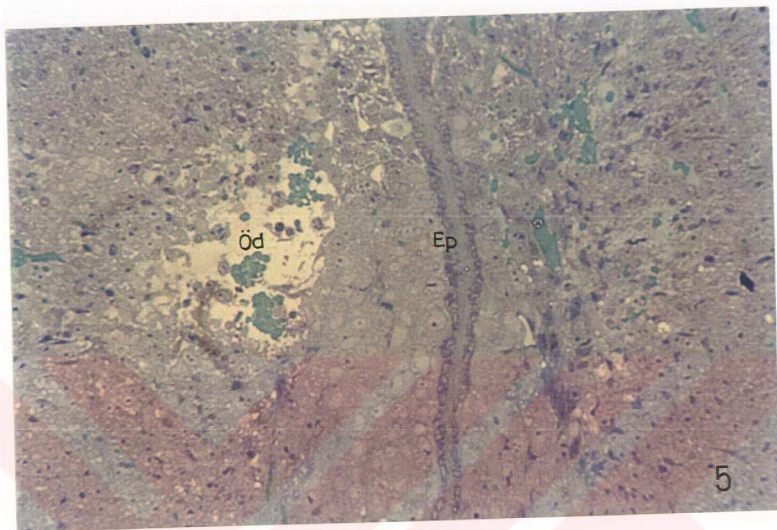
**Şekil 4:** Predecidual hücrelerin elektron mikroskopik görünümünde aralarındaki geniş ekstrasellüler matris (Esm) alanı, organel içerikleri ve uzantıları arasındaki bağlantı kompleksleri (♦) izlenmektedir. Nükleus (N), granüler endoplazmik retikulum (Ger), Mitokondri (Mit), ara filament (f), mikrotübül (mt). 7.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X6600.



**Şekil 5:** Mezometrial bölgedeki ödemli görünüm (Öd) mezometrial deciduanın genel özellikleri ve epitelin (Ep) kademeli değişimi dikkati çekmektedir. 7. gün. Toluidin blue, X200.

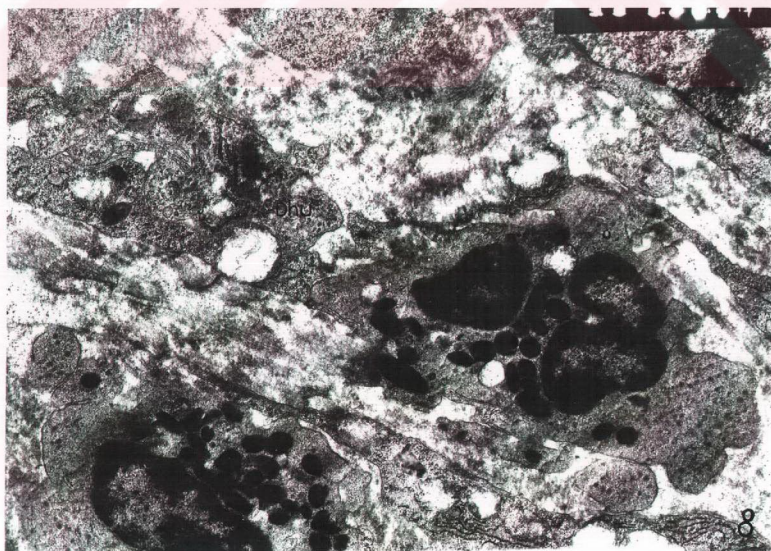
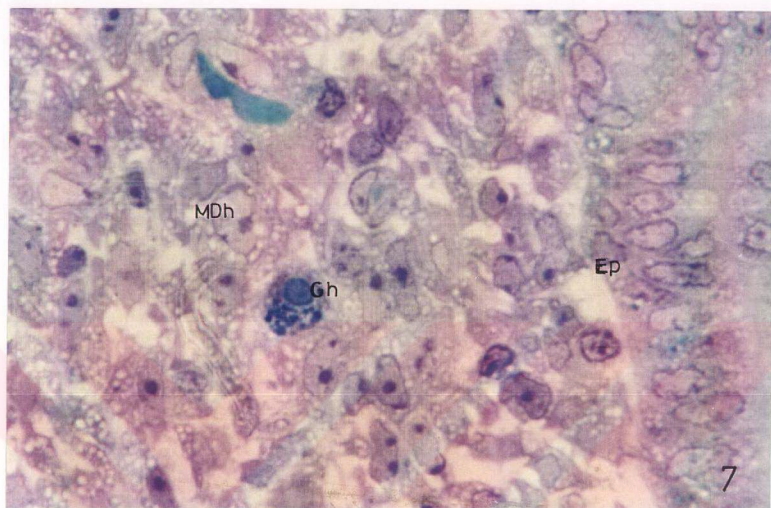
**Şekil 6:** Mezometrial decidual hücrelerin ultrastrüktürel görünümleri predecidual hücrelerin özelliklerine benzerlik göstermektedir. Ekstrasellüler matriks (Esm), uzantıları arasındaki bağlantı kompleksleri (✦) nükleus (N), nükleolus (No), granüler endoplazmik retikulum (Ger), mitokondri (Mit), ara filament (f), miktotübül (mt). 7.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X3300.





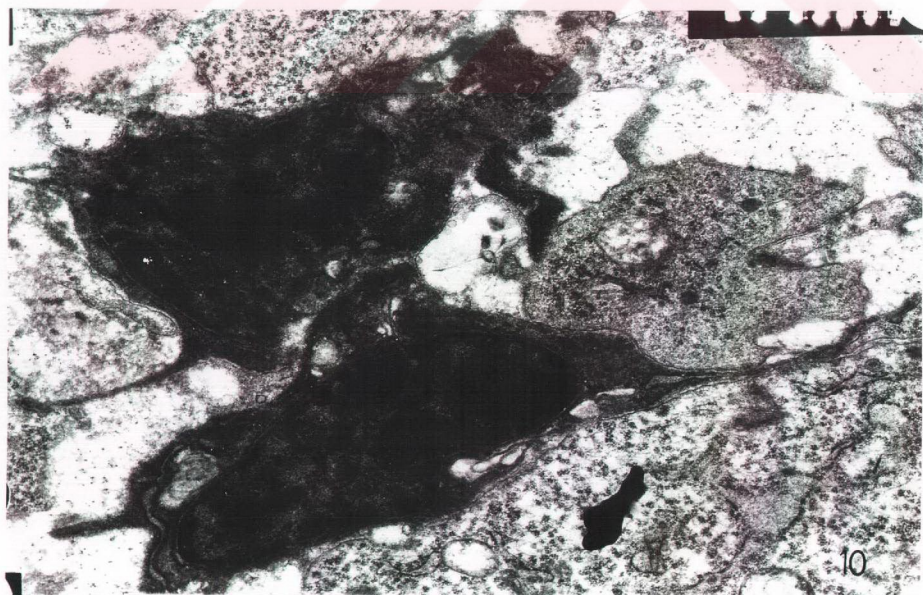
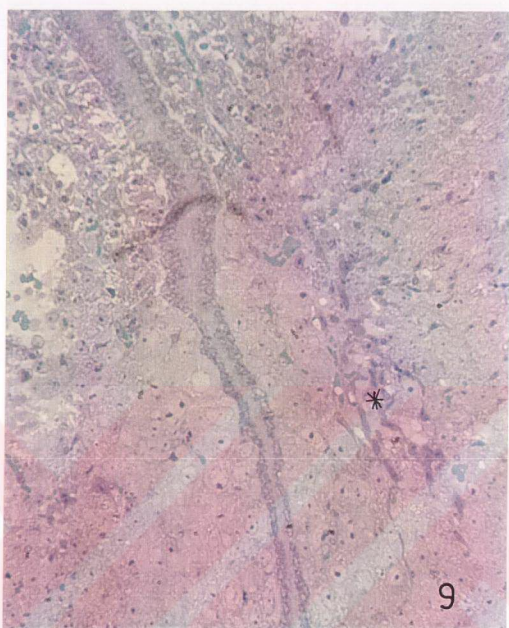
**Şekil 7:** Mezometrial decidual hücreler (MDh) arasındaki granüler hücreler (Gh) sitoplazmalarındaki iri, belirgin granülleri ile izlenmektedir. Epitel (Ep). 7.gün. Toluidin blue, X1000

**Şekil 8:** Granüler hücrelerin ultrastrüktürel görünümünde granül özellikleri izlenmektedir. Decidual hücre uzantıları (Dhu). 7.gün Uranil asetat-kurşun sitrat, X 5000.

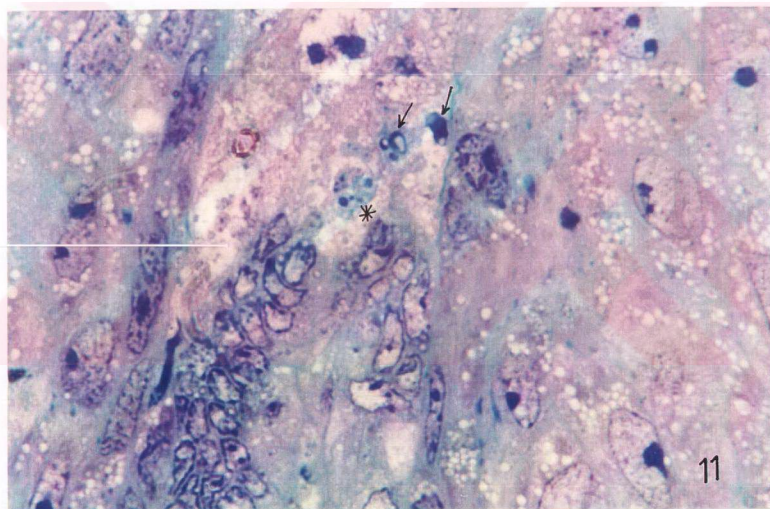


**Şekil 9:** Mezometrial bölgede endotel hücrelerinin ( \*) toluidin blue ile yoğun boyanması dikkati çekmektedir. 7. gün. Toluidin blue, X200.

**Şekil 10:** Şekil 9'da ( \*) ile gösterilen endotel hücrelerindeki yoğun sitoplazmik ve nükleer görünümün yanısıra, decidual hücrelerle ilişkileri, onlar üzerindeki ayakçık-benzeri yapıları ve ince uzantıları izlenmektedir. 7. gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X8300.

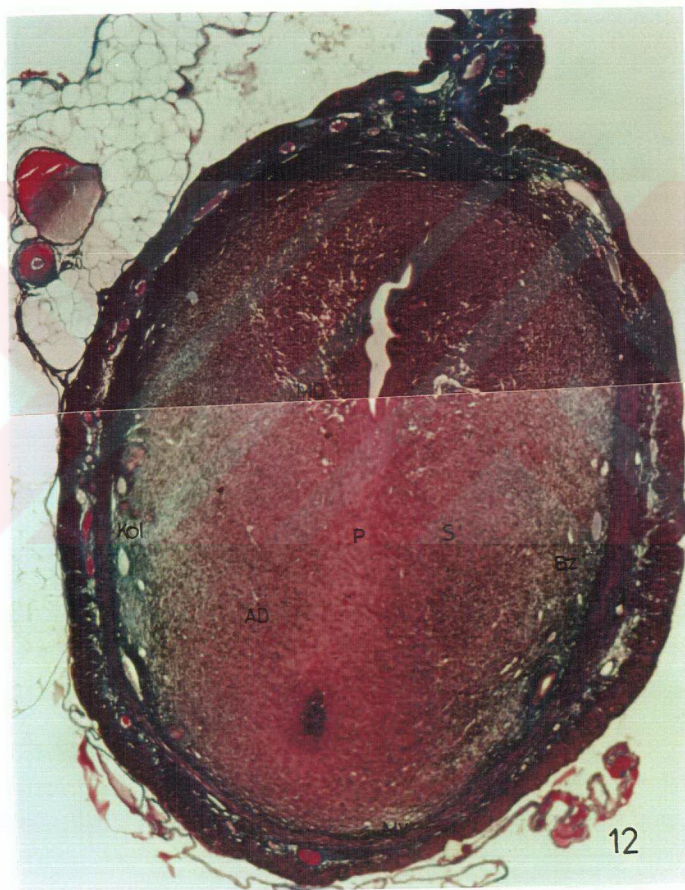


**Şekil 11:** Decidual kript bölgesinde epitel ve decidual hücrelerdeki değişiklikler . Bazı epitel hücrelerinin bazal laminalarından ayrıldıkları, diğerlerinin ise parçacıklara ayrılarak lümene atıldıkları izlenmektedir. Nükleus fragmentleri (→) ve sitoplazmik yapılar (\*). 7.gün. Toluidin blue, X1000.



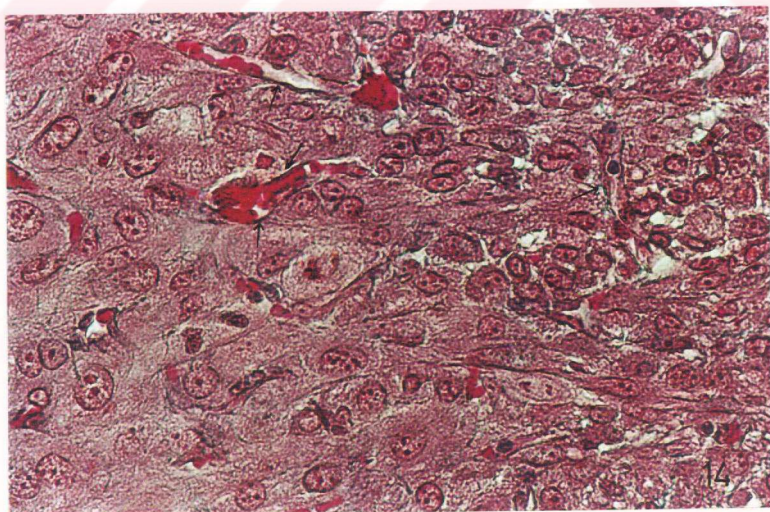
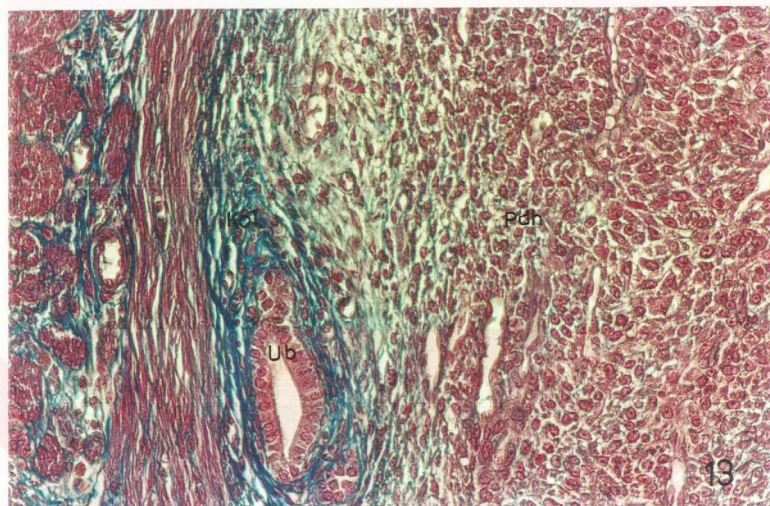
**Şekil 12:** Gebeliğin 7. gününde implantasyon bölgesinden geçen kesitte kollajen liflerin (Kol) dağılımı izlenmektedir. Mezometrial decidua (MD), antimezometrial decidua (AD), primer decidual zon (P), sekonder decidual zon (S), bazal zon (Bz), myometrium (My), uterus epiteli (UE), mezometrial üçgen (Mz). Mallory-azan, X42.





**Şekil 13:** Decidualizasyona giden predecidual hücre (Pdh) tabaksında, uterus bezlerini (Ub), myometriyumun kas demetlerini ve kan damarlarını çevreleyen kaba kollajen liflerin (kol) kaybı izlenmektedir. Boyanma predecidual hücrelerin etrafında ve bu bölgedeki kan damarları duvarında zayıf, fibriler olmayan bir şekildedir.7.gün. Mallory-azan, X200

**Şekil 14:** Kollajen boyanması olgun decidual hücreler arasında çok zayıf veya neredeyse negatif iken, burada yer alan damar duvarında zayıf,fibriler olmayan bir boyanma (→)izlenmektedir. 7.gün. Mallory-azan, X400.



**Şekil 15:** Gebeliğin 7.gününde retikülerin liflerin implantasyon bölgesi stromasında zengin bir ağ yapısı oluşturduğu gözlenmektedir. Gümüşleme, X32.



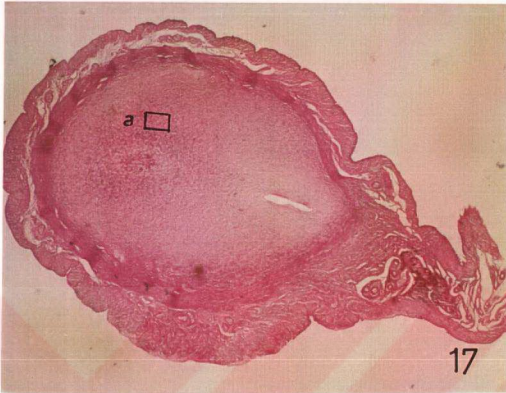
**Şekil 16:** Daha büyük büyütmede retiküler liflerin decidual hücreleri çevreledikleri, izlenmektedir. Primer decidual zon (P), blastosist (Bl). 7.gün . Gümüşleme, X32.



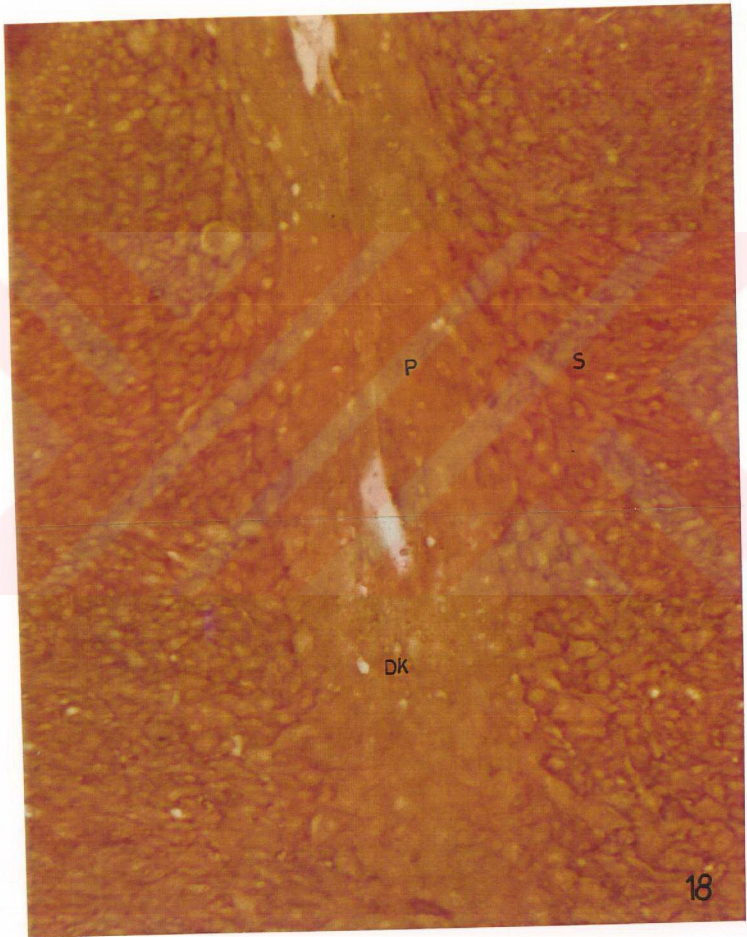
**Şekil 17:** Gebeliğin 7. gününde implantasyon bölgesinde PAS (+) reaksiyon gösteren alanlar izlenmektedir. PAS, X32.

**Şekil 17 a:** Şekil 17'de ( □ ) ile işaretlenen bölgeden daha büyük büyütmede ekstrasellüler matriksin PAS(+) reaksiyon verdiği ve antimezometrial decidual hücrelerdeki glikojen partikülleri (gli) gözlenmektedir. PAS, X400.





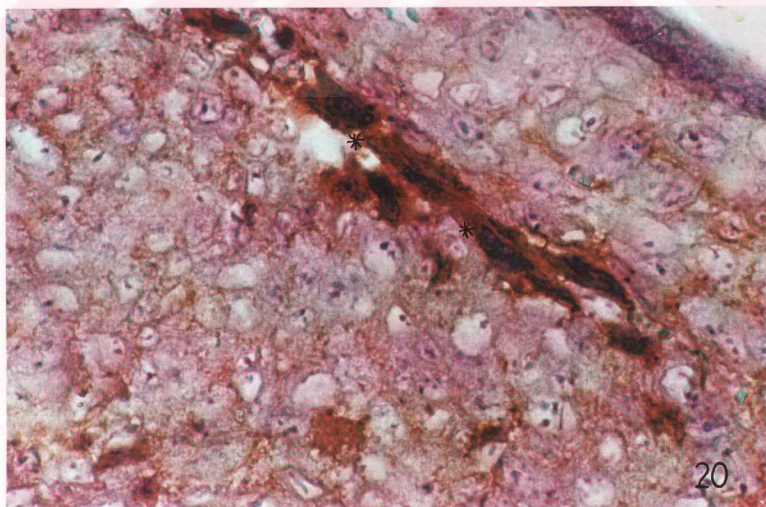
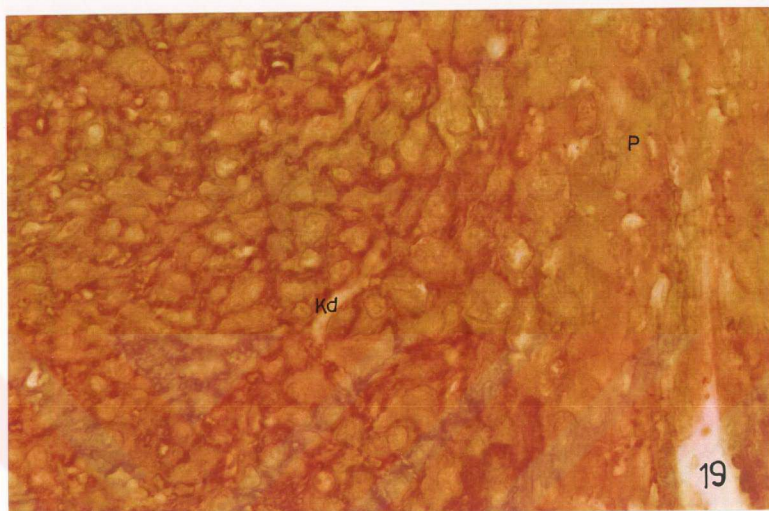
**Şekil 18:** Gebeliğin 7. gününde fibronektin immünolokalizasyonu primer decidual zon (P) negatif iken, sekonder decidual zonda (S) güçlü olarak izlenmektedir. Decidual kript (DK). Anti-fibronektin (DAB), X200.



18

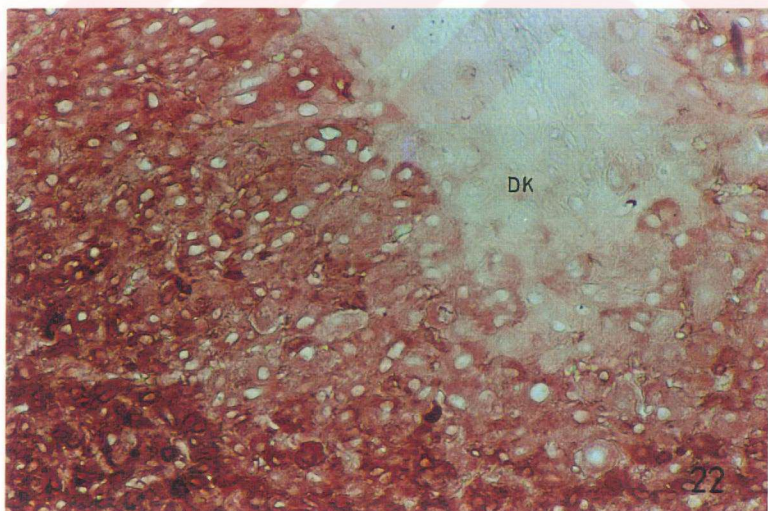
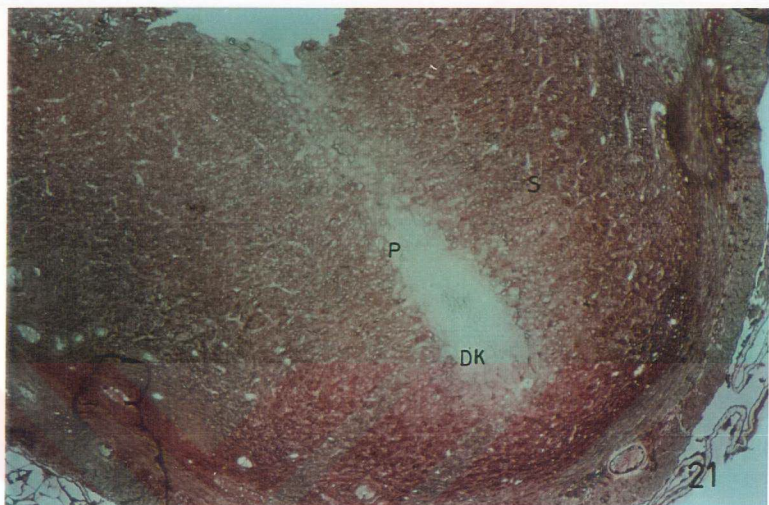
**Şekil 19:** Fibronektin immünolokalizasyonu primer decidual zona (P) komşu alandaki birkaç sıralı hücre tabakası ve damar (Kd) bazal membranında bazal bölgelere göre daha güçlü olarak izlenmektedir. 7.gün. Anti-fibronektin ( AEC), X400.

**Şekil 20:** Fibronektin şekil 9'da gösterilen hücrelerde (\*) güçlü bir sitoplazmik immünolokalizasyon gösterirken, mezometrial decidual hücrelerin etrafındaki ekstrasellüler matriksin antimezometrial bölgedekine göre daha zayıf bir reaksiyon verdiği gözlenmektedir. 7.gün. Anti-fibronektin (AEC), X400.



**Şekil 21:** Gebeliğin 7. gününde laminin immünolokalizasyonu fibronektininkine benzer olmasına rağmen, sekonder decidual zonun (S) orta tabakasındaki matriksin daha güçlü boyandığı görülmektedir. Decidual kript (DK), primer decidual zon (P). Anti-laminin (AEC), X100.

**Şekil 22:** Gebeliğin 7.gününde lamininin, farklılaşan decidual hücrelerde ve etrafındaki ekstrasellüler matriksde pozitif iken, decidual kript (DK) bölgesinde negatif olduğu dikkati çekmektedir. Anti-laminin (AEC), X200.



## Gebeliğin 8.günü

### İmplantasyon bölgesi ve decidual hücrelerin genel morfolojisi

Gebeliğin 8.günü ile birlikte, implantasyon bölgesinin farklı seviyelerinden geçen kesitlerde (Şekil 23-25), antimezometrial deciduanın genişlediği ve büyük çoğunluğunun olgun decidual hücrelerden oluştuğu gözlemlendi (Şekil 23). Buna rağmen, bazal zona komşu küçük bir alanda bazı decidual hücreler henüz farklılaşma aşamasında bulunuyordu (Şekil 24). Bu hücrelerle bazal zon arasında da, lateral olarak mezometrial stroma sınırına kadar sıkıca bir araya gelmiş ve çoğunlukla yassı hücrelerin oluşturduğu bir kapsül şekillenmişti (Şekil 23,24). Embriyo da mezometrial-antimezometrial eksen boyunca yayılmış ve trofoblast hücreleri decidual hücrelerle ilişkiydi (Şekil 25).

Tamamen farklılaşmış antimezometrial hücreler, 7.gündekine benzerlik göstermesine rağmen göreceli olarak daha yüksek bir hacime sahip oldukları belirlendi. Bu hücreler, herbirinin iki veya daha fazla belirgin nükleolus içerdiği çoğunlukla iki ökromatik nükleusa sahipti (Şekil 26,27). Bazı hücrelerin lipid içeriği dikkat çekici olup (Şekil 26), antimezometrial decidual hücrelerdeki mitoz bölünmesi bu dönemde de varlığını sürdürüyordu (Şekil 27). Elektron mikroskopik incelemelerde, antimezometrial decidual hücrelerin bol miktarda granüler endoplazmik retikulum, serbest ribozom, mitokondri, ara filament ve mikrotübül içerdiği belirlendi (Şekil 28). Dar bir ekstrasellüler alana sahip bu hücreler arasında, başta yarımay şeklinde gap junction ve desmozom-benzeri olmak üzere diğer bağlantı kompleksleri de gözleniyordu (Şekil 29). Primer decidual zondaki hücrelerin mezometrial-antimezometrial ekseninde ileri derecede yassılaştıkları ve aralarındaki ekstrasellüler matriksin gittikçe azaldığı, özellikle embriyoya komşu tabakada bulunan bazı hücrelerin küçüldüğü ve kromatinin nükleus membranı altında yoğunlaşma gösterdiği, diğer hücreler arasında ise sıkı bağlantı komplekslerinin yoğunlaştığı belirlendi (Şekil 30). Bu hücreler nadiren lizozom-benzeri granülleri de içeriyordu (Şekil 30).



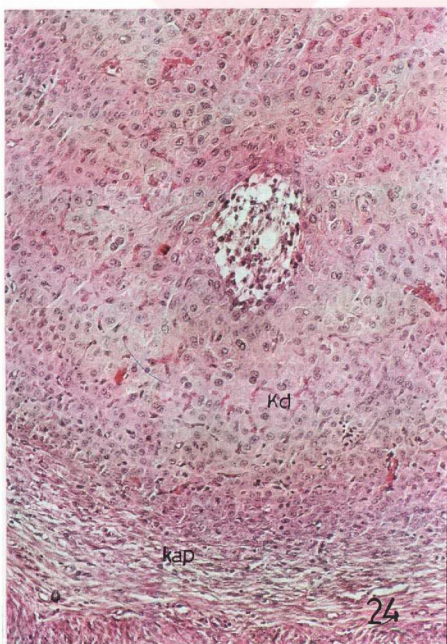
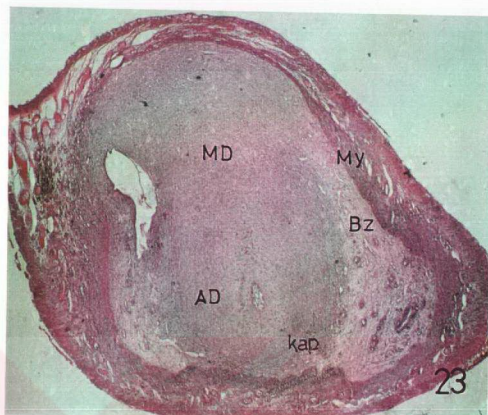
Mezometrial decidual hücreler 7. gündekilerle aynı özellikleri taşımalarına rağmen daha poligonol bir görünüme sahipti ve aralarındaki geniş ekstrasellüler matriks varlığını koruyordu. Bu dönemde decidual hücrelerin yanısıra, içinde bol miktarda lökosit barındıran sinüzoidal kapiller duvarındaki hipertrofik endotel hücrelerinde de mitotik bölünmeler yaygındı (Şekil 31a,b) Mezometrial decidual hücrelerin ultrastrüktürel özellikleri 7. gündekilerle aynıydı (Şekil 32).

Bu benzerliklere rağmen, mezometrial deciduadaki ödemin arttığı, sublüminal bölgeden ayrılan sinüzoidlerin mezometrial odanın lümenine açılarak, kan hücrelerini buraya taşıdıkları belirlendi. (Şekil 33a,b). Bu bölgedeki epitel hücrelerinde entegrasyon kaybına ilave olarak bazı hücrelerin yassılaştığı belirlendi. Epiteldeki bu dejenerasyon belirtileri uterin epitel bölgesinde de gözlemlendi. Bu alanda da hemen epitel bazal laminası altında yaygın bir ödemin gözlemlendiği ve dejenere epitel hücrelerinin iki tip görünüme sahip oldukları belirlendi. Bazılarında hücre nükleusunda koyulaşma ve büzülmeler gözlenirken, diğerlerinde şişmiş, solgun boyanan bir nükleus ve sitoplazmik vakuolizasyon izlendi. Ayrıca, bölgede lökosit varlığı dikkat çekiciydi (Şekil34 a,b).

#### **Ekstrasellüler matriks**

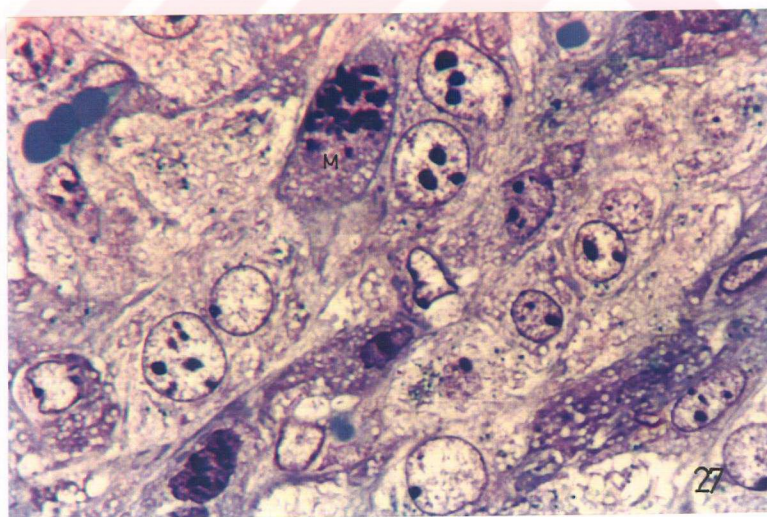
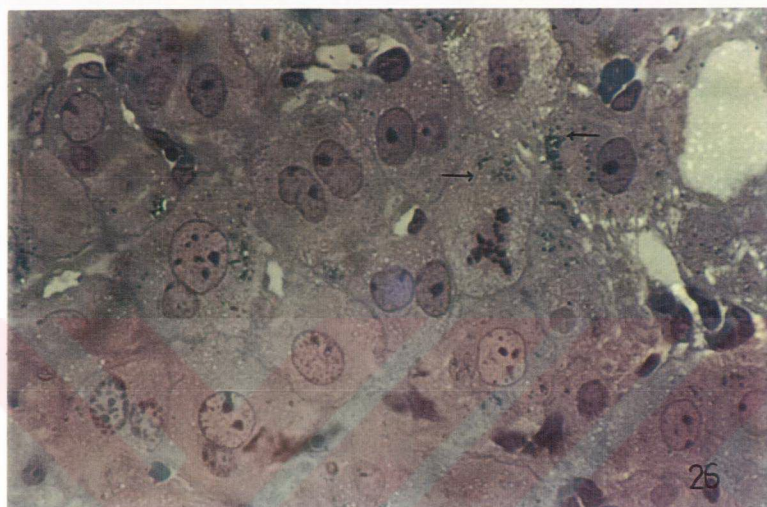
Bu dönemde ekstrasellüler matriks özellikleri 7. gündekine benzer özellikler sergilemekteydi. İmplantasyon bölgesinin farklı alanlarından geçen kesitlerde kollajen (Şekil 35) ve retiküler liflerin (Şekil 36 a,b) dağılımı izlenmektedir. Gümüşleme yöntemiyle boyanan kesitlerde, retiküler lifler implantasyonun olmadığı ara bölgelerde az miktarda subepitelyal bölgede ve miyometriumda yoğunlaşma gösterirken, implantasyon bölgesinde 7. gündekine benzer olarak, stromada zengin bir ağ yapısı oluşturduğu gözlenmektedir (Şekil 36a,b). Bu dönemde PAS reaksiyonu açısından ekstrasellüler matriks farklı bir özellik sergilemezken, mezometrial bölgede glikojence zengin hücrelerin oluşturduğu bir glikojenik bölgenin gelişmesi dikkati çekmiştir (Şekil 37a,b).

Fibronektin laminin immüno lokalizasyonu decidual hücreler etrafında varlığını korurken, fibronektin özellikle damar duvarında daha güçlü olarak lokalizasyon gösteriyordu ( Şekil 38,39a,b).



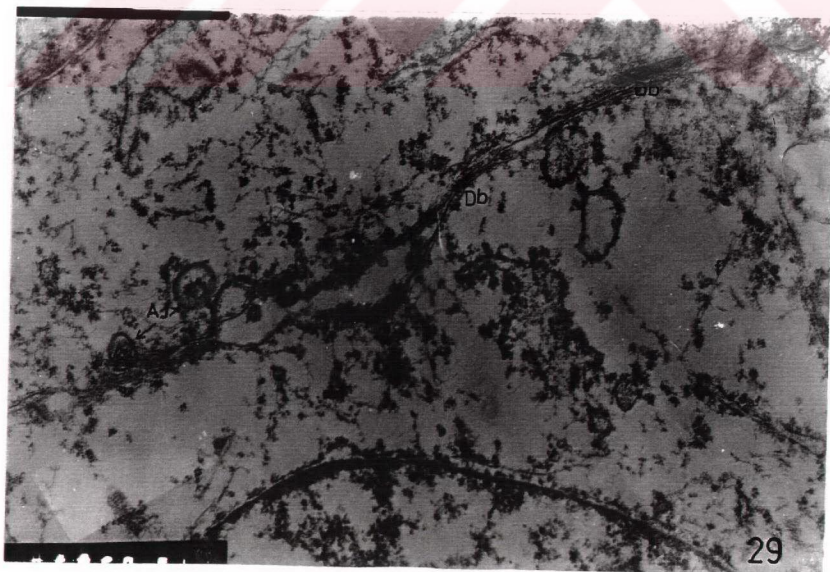
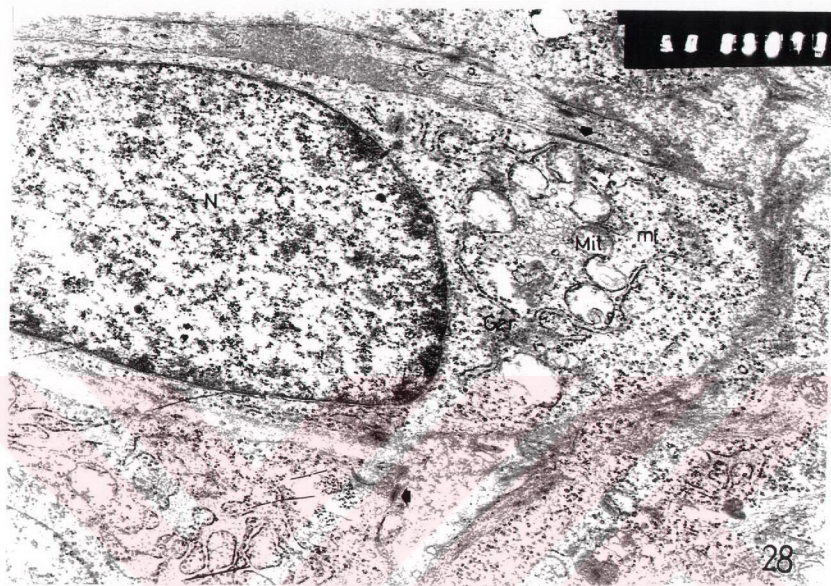
**Şekil 26** : Antimezometrial decidual hücrelerin morfolojik görünüşleri. Bu hücreler sıkıca biraraya gelmiş ve ökromatik nükleusları iki veya daha fazla belirgin nükleolus içermektedir. Ayrıca bazı hücrelerin lipid (→) içerikleri izlenmektedir. 8.gün, Toluidin blue, 1000.

**Şekil 27:** Antimezometrial decidual hücrelerde mitoz bölünmesi (M) ve bazılarının 2-3 nükleolus içeren ökromatik nükleusa sahip olduğu izlenmektedir. 8.gün. Toluidin blue, X1000.



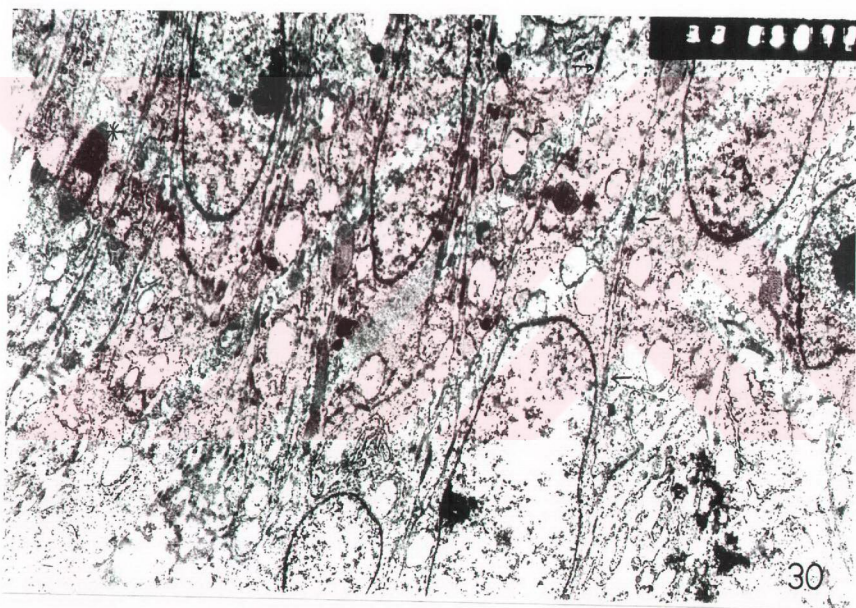
**Şekil 28:** Olgun antimézometrial decidual hücrelerin elektromikrografında ökromatik nükleus (N), mitokondri (Mit), granüler endoplazmik retikulum (Ger), mikrotübül (mt) ve bağlantı kompleksleri (♦) gözlenmektedir. 8.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X5000.

**Şekil 29:** Olgun decidual hücreler arasında farklı bağlantı kompleksleri izlenmektedir.Desmozom-benzeri (Db) ve annuler gap junction (Aj), ara filament (f) izlenmekte. 8.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X13000.

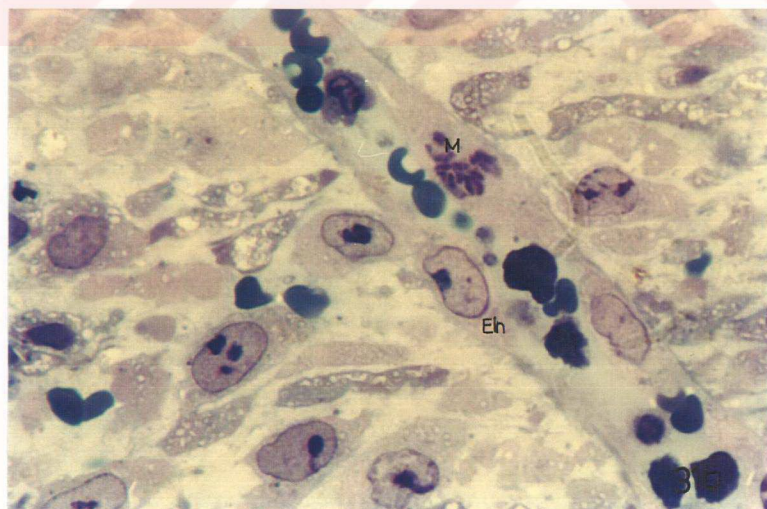
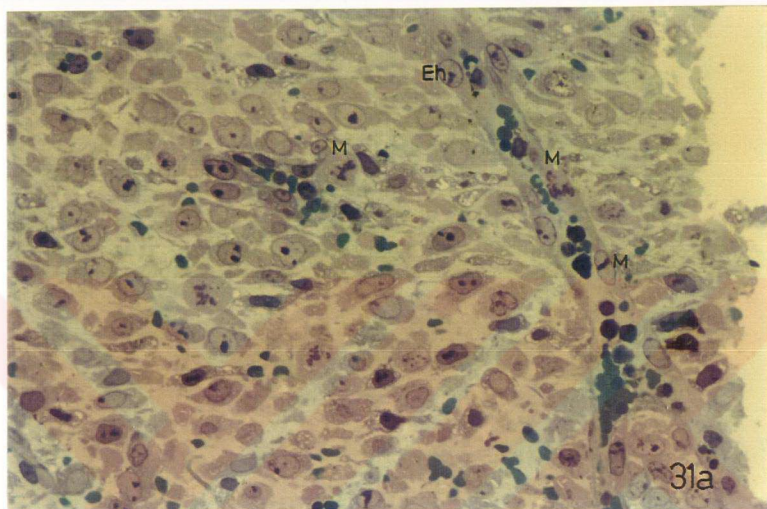


**Şekil 30:** Embriyoya komşu decidual hücrelerin mezometrial-antimezometrial ekseninde ileri derecede yassılaştıkları ve bazı hücrelerde küçülme ile birlikte nükleer kondenzasyon (\*) izlenmektedir. Bu hücreler arasında ayrıca, dar bir ekstrasellüler alan ve sıkı bağlantı kompleksleri (→) dikkati çekmektedir. 8.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X3300.

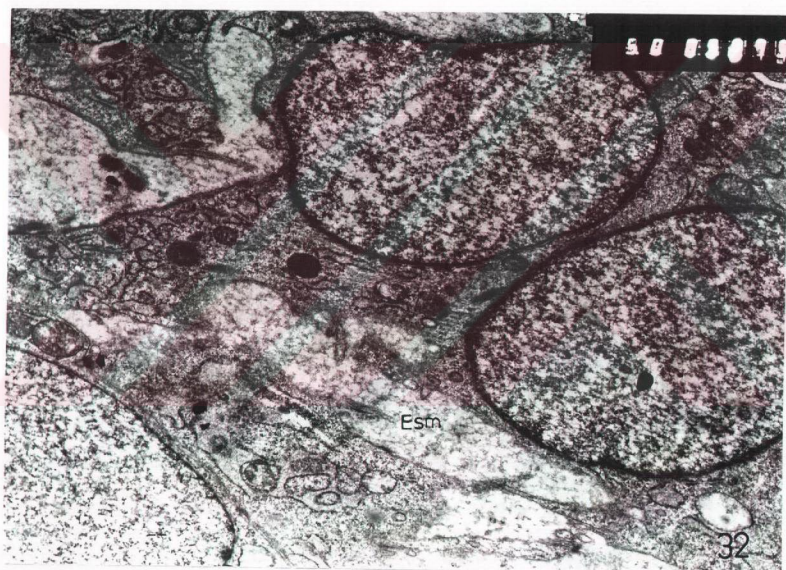




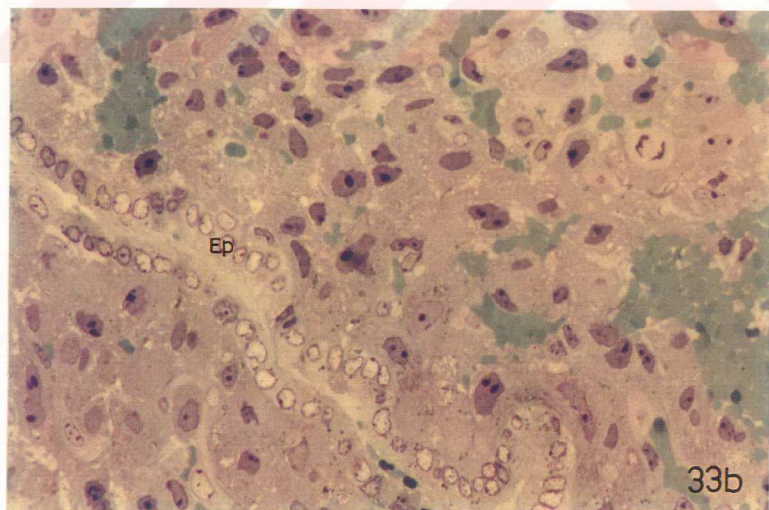
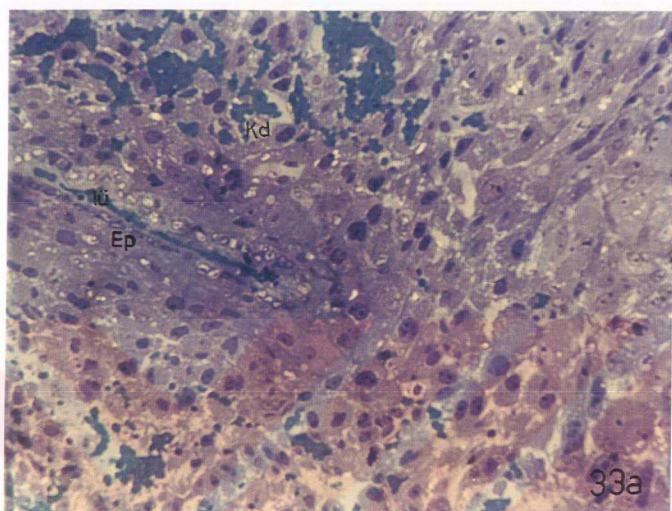
**Şekil 31 a,b:** Gebeliğin 8.gününde mezometrial decidual hücrelerin genel özellikleri.  
**a:** Mezometrial decidua ve hipertrofik endotel hücrelerinde (Eh) mitotik bölünmeler (M) yaygın olarak izlenmektedir. **b:** Mezometrial decidual hücrelerin kan damarlarıyla yakın ilişkisi, endotel hücrelerinde (Eh) mitoz ( M) ve bu bölgede kapillerlerin bol miktarda lökosit içerdiği gözlenmektedir. Toluidin blue, **a:** X400 **b:** X1000.



**Şekil 32:** Gebeliğin 8. gününde mezometrial decidual hücreler, aralarındaki geniş ekstrasellüler matriks (Esm) ve bağlantı kompleksleri (♦) ile izlenmektedir. Üranil asetat-kurşun sitrat, X5.000.

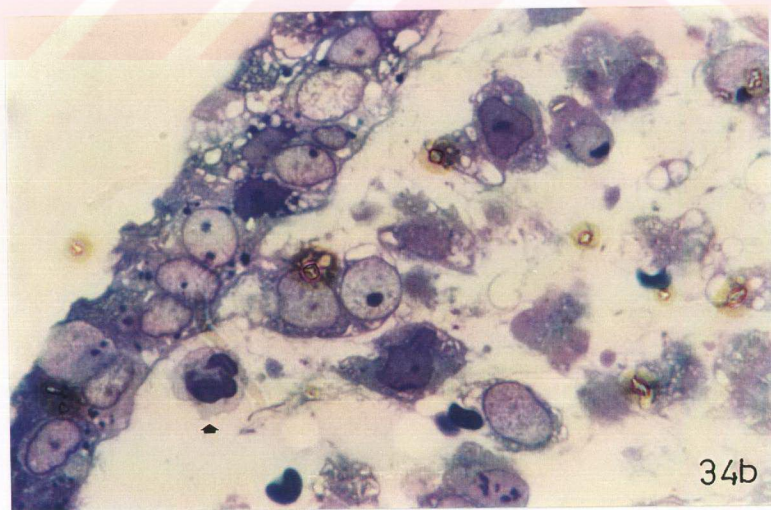
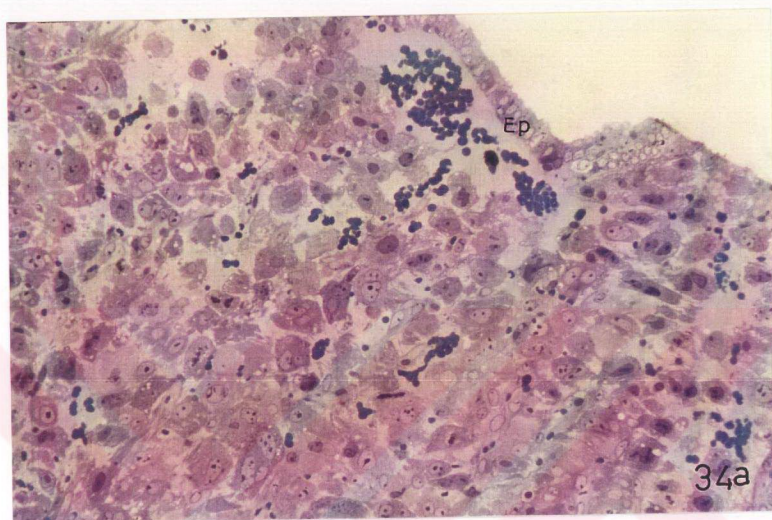


**Şekil 33 a,b:** Mezometrial bölgede ödem artışı ile birlikte, mezometrial odayı sınırlayan epitelde (Ep) dejenerasyon izlenmektedir. **a:** Kan damarlarının (Kd) entegrasyon kaybı gözlenen epiteli geçerek lümene (lü) ulaştıkları ve kan hücrelerini buraya taşıdıkları izlenmektedir. **b:** Bu hücrelerin bazılarında nükleus büzülmüş ve koyu boyanma gösterirken, diğerlerinde nükleus ve sitoplazma şişkin olup solgun boyanma göstermektedir. 8.gün. Toluidin blue. **a:** X200. **b:** X400.



**Şekil 34 a,b:** Uterus epitel bölgesinde epitel hücrelerinde (Ep) dejenerasyon ve alt bölgede yaygın ödem izlenmektedir. Ayrıca **b**'de bu bölgede lökosit (♣) varlığı dikkati çekmektedir. 8.gün. Toluidin blue. **a:** X200 **b:** X1000.

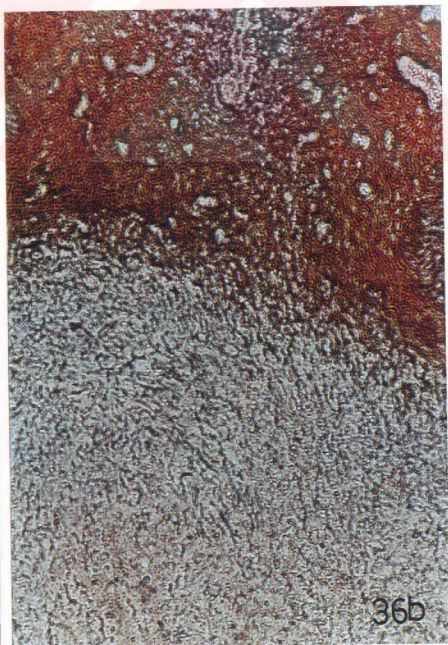
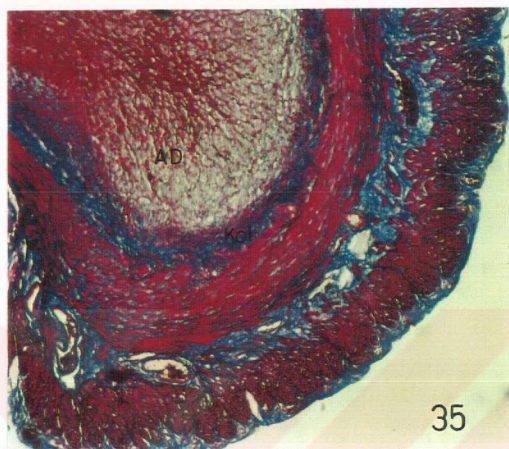




**Şekil 35:** 8.günde implantasyon bölgesindeki kollajen lif (Kol) dağılımı 7. gündekine benzer olarak izlenmektedir. Antimazometrial decidua (AD). Mallory-azan, X42.

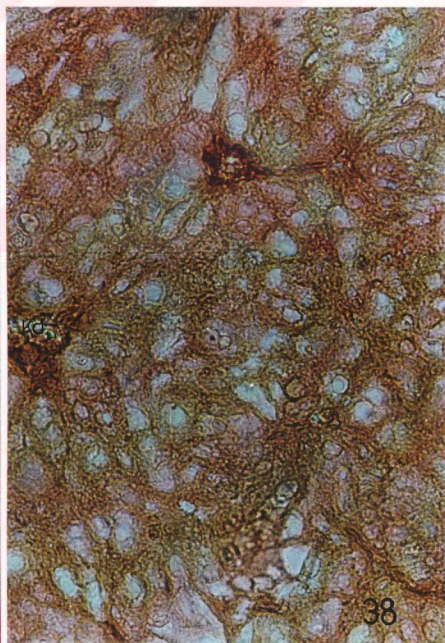
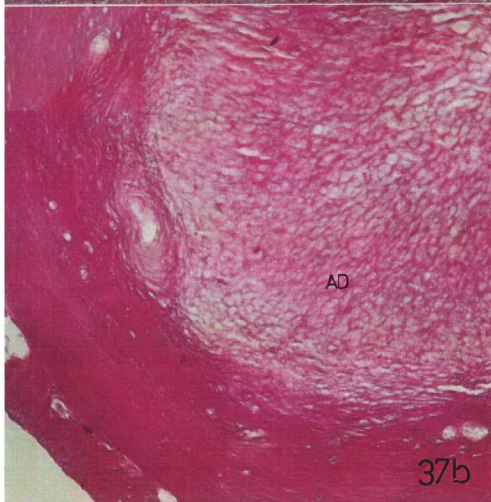
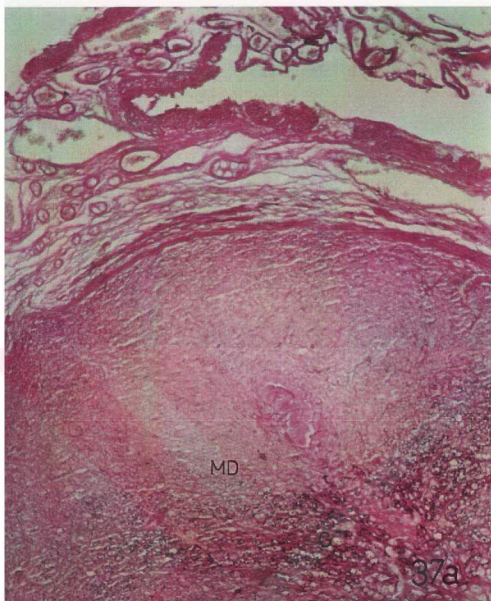
e

**Şekil 36 a, b:** Mikrografta gebeliğin 8. gününde implantasyon ve implantasyonun olmadığı ara bölgede (İi) retiküler liflerin dağılımındaki farklılık izlenmektedir.8.gün. Gümüşleme ,a: X42 b: X100.

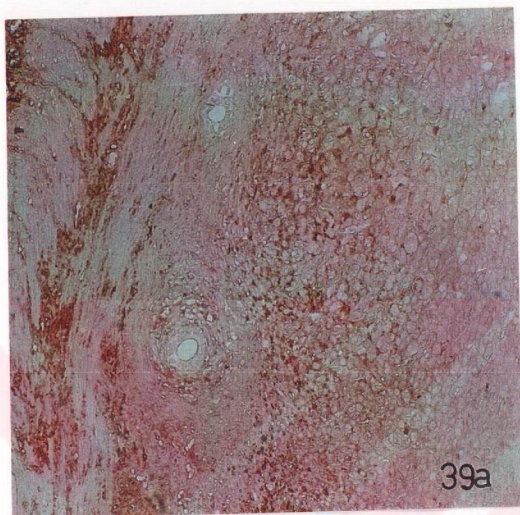


**Şekil 37ab:** Gebeliğin 8.gününde mezometrial decidua (MD) (a) ve antimezometrial deciduada (AD) (b) PAS(+) reaksiyon gösteren alanlar izlenmektedir. Ayrıca mezometrial bölgede bazı hücrelerin glikojence zengin hücelere (G) farklılaştığı dikkati çekmektedir. PAS, X42.

**Şekil 38:** Gebeliğin 8.gününde fibronektin immünolokalizasyonu özellikle kan damarı (Kd) duvarında güçlü olarak izlenmektedir. Anti-fibronektin ( DAB), X200.



**Şekil 39a**: Lamininin implantasyon bölgesindeki immünolokalizasyonu önceki dönemdekine benzerlik göstermektedir. 8.gün. Anti-laminin (AEC), **a**: X42, **b**: X100.



### **Gebeliğin 9.günü.**

#### **İmplantasyon bölgesi ve decidual hücrelerin genel morfolojisi**

Gebeliğin 9. gününde, uterus ve embriyo hacminin gittikçe büyüdüğü saptandı. Mezometrial decidual hücrelerde belirgin farklılıklar gözlenmemesine rağmen, antimezometrial decidua, embriyo alanından itibaren dışa doğru kesin sınırlarla ayrılamayan iç, orta ve dış olmak üzere üç tabaka şeklindeydi (Şekil 40,41). Entegrasyon kaybı ve dejeneratif değişikliklerin saptandığı trofoblastlara komşu decidual hücrelerin çoğunda nükleer küçülme ve yoğunlaşmanın yanısıra, nükleus membranı altında kromatin kümelenmesi de gözlemlendi. Aynı zamanda, dejenere olan decidual hücrelerin pek çoğunun dilate kapillerin lümenine atılmış olarak gözlemlendi (Şekil 41). Orta tabakada bulunan hücreler çoğunlukla, dış tabakada sıkıca biraraya gelmiş decidual hücrelere benzemesine rağmen, iç tabakaya komşu bazı hücrelerde de entegrasyon kaybı gözlenmekteydi. Belirtilen değişiklikler dışında, antimezometrial decidual hücreler bir önceki dönemdekilere benzer morfolojik özellikler taşıyordu (Şekil 41).

Farklı seviyelerden geçen kesitlerde, embriyonun antimezometrial kutbunda ve daha önceki dönemlerde decidual kript olarak tanımlanan bölgede, kapillerlerin yoğunlaşarak bir ağ yapısı oluşturması dikkat çekiciydi. Bu kapiller ağ arasında dejenere decidual hücreler ile kapillerlerle ilişkili dev trofoblast hücrelerinin yer aldığı belirlendi (Şekil 42 a,b).

Antimezometrial deciduadan alınan elektronmikrograflarda, orta tabakadaki bazı hücrelerde hücreSEL ve nükleer küçülme belirginleşirken (Şekil 43), dış tabakadaki hücreler, sıkıca biraraya gelmiş ve aralarında bağlantı kompleksleri bulunduruyorlardı (Şekil 44). Bu bölgelerde matriks alanının oldukça daraldığı, bazal membrana benzer homojen bir yapı sergilediği ve komşu hücre yüzeylerinin de düzensiz olduğu gözlemlendi (Şekil 45). Ekstrasellüler alanın daha geniş olduğu bölgelerde ise, bazen ince kollajen liflerin bulunduğu belirlendi (Şekil 46). Antimezometrial



decidual hücrelerin, aynı zamanda bölgedeki fenestralı tipte kapillerler ile yakın ilişkide oldukları saptandı (Şekil 46).

Mezometrial decidual hücreler önceki dönemlerde tanımlanan morfolojik özelliklere sahipti ve aralarındaki geniş ekstrasellüler matriks içerisinde kollajen lifleri içeriyordu. Ayrıca, bu bölgede granüler hücreler de gözleniyordu (Şekil 47).

### **Ekstrasellüler matriks**

Gebeliğin 9. gününde Mallory-azan boyamasında, antimezometrial decidual hücreler arasındaki matriks önceki dönemlere göre daha kuvvetli ve fibriler olmayan bir boyanma gösterirken, boyanmanın Reichert membranı ile benzer yoğunlukta olması dikkat çekiciydi (Şekil 48).

Bu dönemde decidual hücrelerin etrafındaki argirofilik liflerin genel dağılımında bir değişiklik gözlenmemesine rağmen (49), mezometrial decidual hücreleri çevreleyen liflerin, antimezometrial deciduadakilere göre daha ince ve uzun oldukları belirlendi. (Şekil 49 a ). Daha az bir hücresel yoğunluğa sahip iç tabakada embriyo etrafında bir ağ yapısı oluşturduğu belirlenen retiküler liflerin, orta tabakada her decidual hücreyi çevrelediği dış tabakada ise daha yoğun bir ağ yapısı oluşturduğu izlenmektedir (Şekil 49). Enine kesitlerden alınan görüntüde, aynı zamanda mezometrial bölgede ışınal tarzda seyreden kapillerlerin, antimezometrial bölgede longitudinal ve embriyonun uzun eksenine paralel seyrettiği dikkati çekmektedir (Şekil 49).

Gebeliğin 9. gününde PAS ile boyanan kesitlerde izlenen en belirgin özellik, 8. günde tanımlanan glikojenik bölgenin genişlemesi ve mezometrial bölgenin önemli bir bölümünü kaplamasıydı. Yoğun glikojen birikimine sahip bu hücrelerin bölgede ışınal tarzda düzenlenme gösteren kapiller arasında kordonlar oluşturduğu görülmektedir. Bu glikojen birikiminin aynı zamanda embriyonun mezometrial kutbunda da bulunduğu izlenmektedir (Şekil 50). Daha büyük büyütmelelerde, bu hücrelerin komşularına (Şekil 50 a) ve antimezometrial decidual hücrelere (Şekil 51) göre çok daha zengin bir glikojen birikimine sahip oldukları ve bazen

nükleusun bu yoğun içerik nedeniyle seçilemediği (Şekil 50a) izlenmektedir.

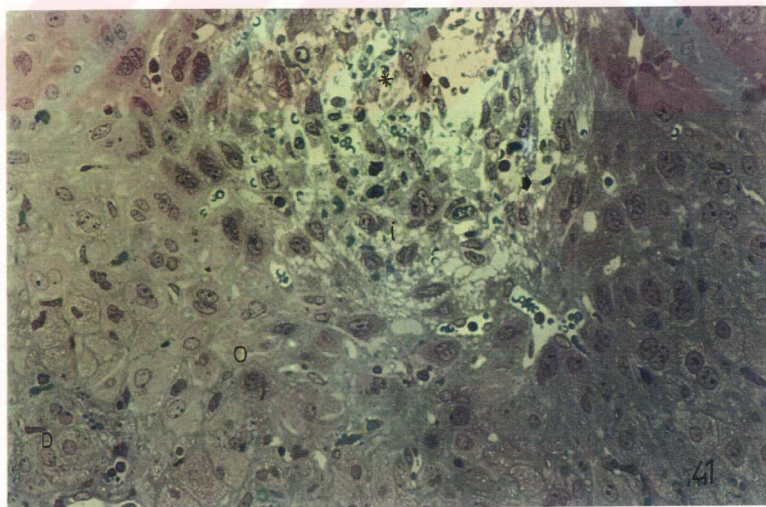
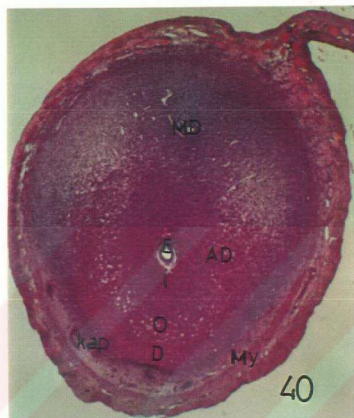
Bu dönemde, ekstrasellüler matriksin hem mezometrial (Şekil 50 a) hem de antimezometrial decidual hücreler etrafında güçlü PAS(+) reaksiyon verdiği gözlemlendi (Şekil 51,52).

Gebeliğin 9. gününde fibronektin immünolokalizasyonu embriyonun antimezometrial kutbunda, trofoblast hücrelerinin kan damarları ile ilişki kurduğu bölgede oldukça kuvvetliydi. Buna karşın antimezometrial deciduada azalma gösterirken, iç tabakada birkaç sıralık dejenere hücreler arasında ise negatifti (Şekil 53). Ancak büyük büyütmelerde fibronektin immünolokalizasyonunun, decidual hücrelerin plazma membranı saran sirküler bantlar şeklinde veya hücreler arasında adacıklar biçiminde varlığını koruduğu saptandı (Şekil 54 ). Fibronektin bu dönemde mezometrial decidual hücreler etrafındaki ekstrasellüler alanda antimezometrial deciduadakinin daha güçlü olup, hücrelerin plazma membranını çeviren bir halka şeklinde yer almıştı ve bu boyanma, kapiller bazal membranındaki boyanmadan ayırdedilemiyordu (Şekil 55).

Laminin bu dönemde fibronektin ile eş bir immünolokalizasyona sahip olup, antimezometrial iç bölge negatifken, orta ve dış tabakada zayıf da olsa bir boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 56,57). Mezometrial decidual hücreler arasındaki lokalizasyonu antimezometrial bölgeye göre daha kuvvetli olup (Şekil 56), fibronektine göre daha geniş bir matriks alanını kapladığı izlenmektedir (Şekil 58).

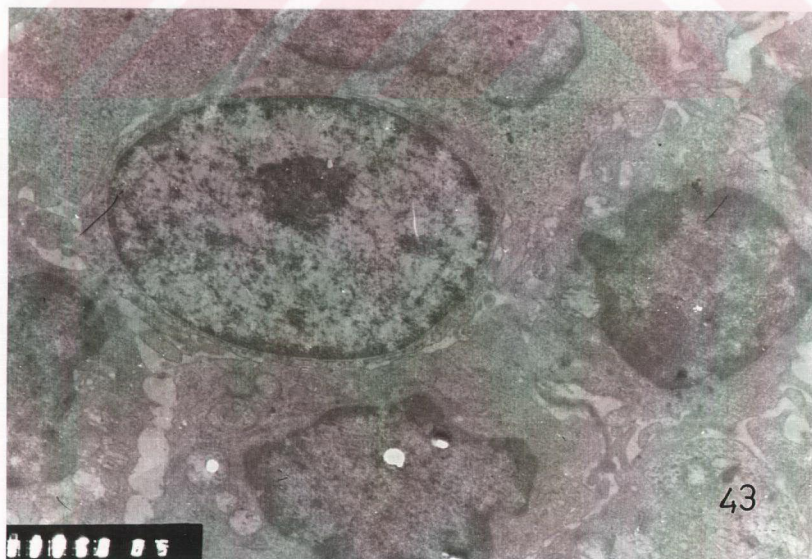
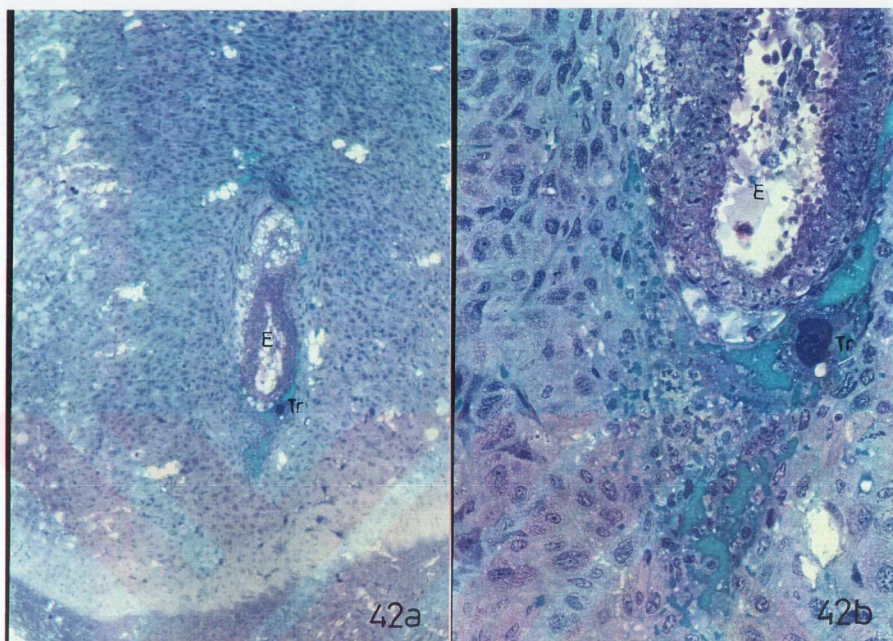
**Şekil 40:** Gebeliğin 9.gününde uterus yapısının genel görünümünde, antimezometrial deciduanın (AD) iç (İ) orta (O) ve dış (D) tabakaları izlenmektedir. Embriyo (E), mezometrial decidua (MD), myometrium (My). H+E, X32.

**Şekil 41 :** Antimezometrial deciduada Şekil 40'da izlenen tabakalaşma daha belirgin olup, iç (İ) tabakadaki decidual hücrelerdeki dejenerasyon izlenmektedir. Orta tabaka (O), dış tabaka (D),kromatin yoğunlaşması gösteren hücreler (◆) ve sitoplazmik yapıları içeren fragmanlar (\*) gözlenmektedir. 9.gün .Toluidin blue, X400.



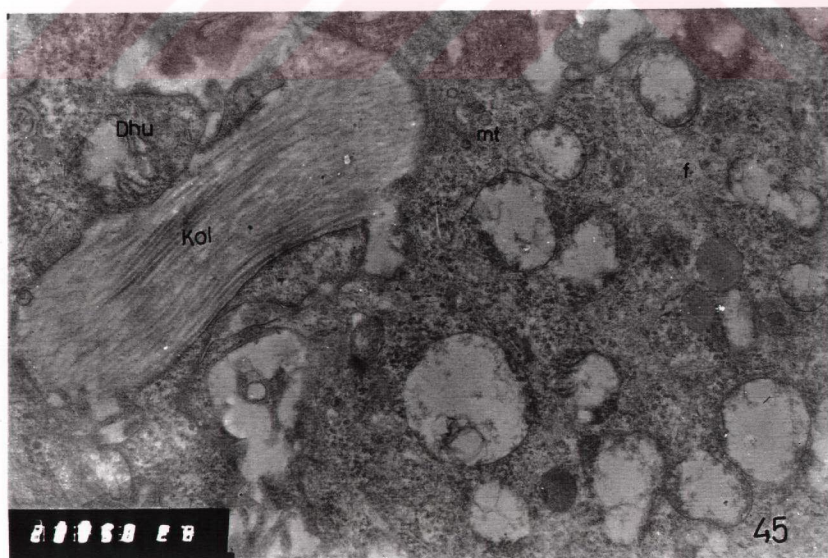
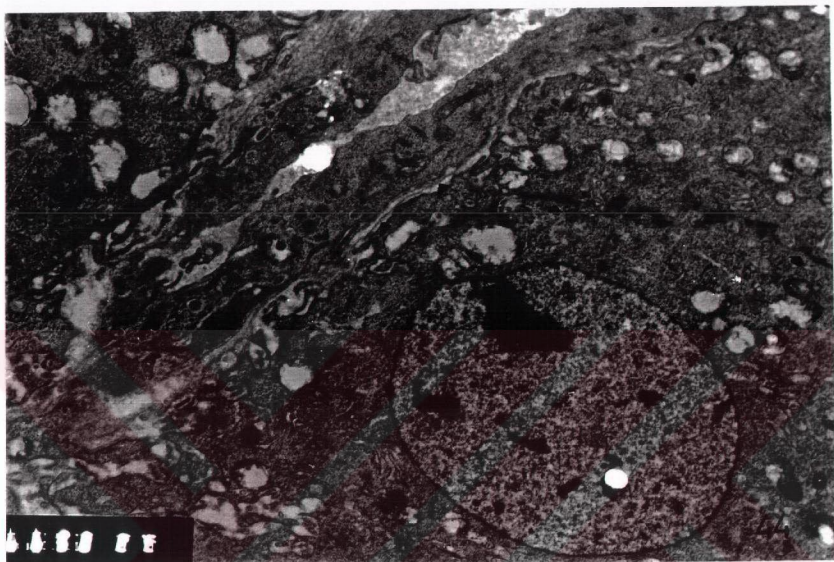
**Şekil 42a,b** : Plastik kesitlerde embriyonun (E) antimezometrial kutbunda, dev trofoblast (Tr) hücrelerinin zengin kapillerle ilişki kurarak bir ağ yapısı oluşturdukları dikkati çekmektedir. 9.gün. Toluidin blue, **a** : X200, **b**: X400.

**Şekil 43**: Antimezometrial deciduanın orta tabakasındaki iç tabakaya komşu bazı hücrelerde entegrasyon kaybı gözlenmektedir. 9.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X5000.



**Şekil 44:** Dış tabakada daha sıkıca biraraya gelmiş antimezometrial decidual hücrelerin elektromikrograflarında komşu hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (♦) ve bazı alanlarda plazma membranı dışındaki bazal lamina -benzeri matriks birikimi (▲) dikkat çekicidir. 9.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X3300.

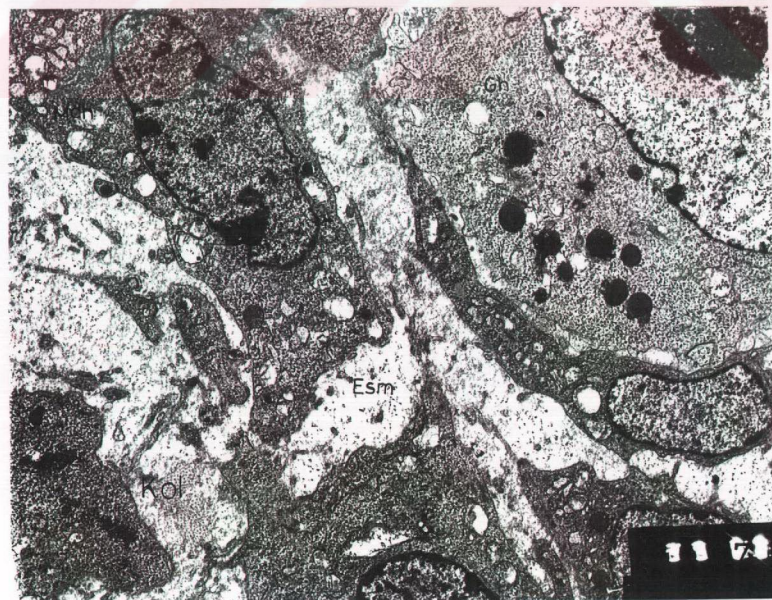
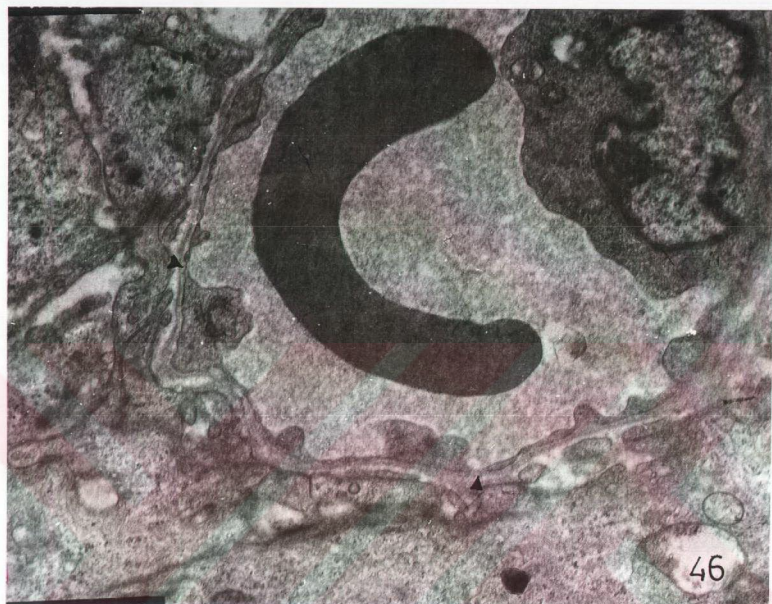
**Şekil 45:** Antimezometrial decidual hücreler arasında ekstrasellüler matriksin daha geniş olduğu alanlarda hücre uzantılarının zengin olduğu ve aralarında ince kollajen liflerin (Kol) yer aldığı izlenmektedir. Decidual hücre uzantıları (Dhu), mikrotübül (mt), ara filament (f) 9.gün, Uranil asetat-kurşun sitrat, 8300.



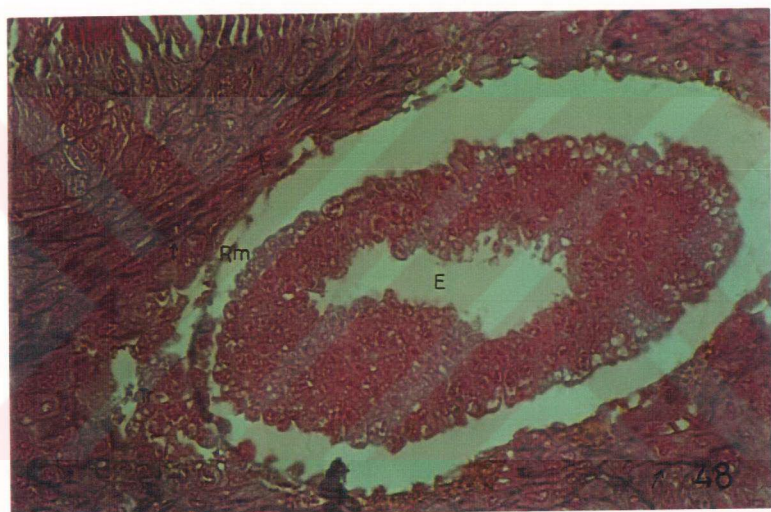


**Şekil 46:** Antimezometrial decidual hücreler arasındaki fenestralı (▲) kapillerler ve bunlarla yakın ilişkili decidual hücre uzantıları gözlenmektedir. 9.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X5000.

**Şekil 47:** Mezometrial decidual hücreler (MDh) ve aralarındaki granüler hücreler (Gh) izlenmektedir. Geniş ekstrasellüler matikste (Esm) kollajen liflerin (Kol) enine kesitleri. 9.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, X3300.

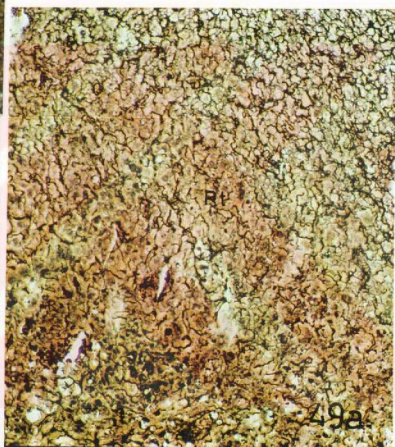
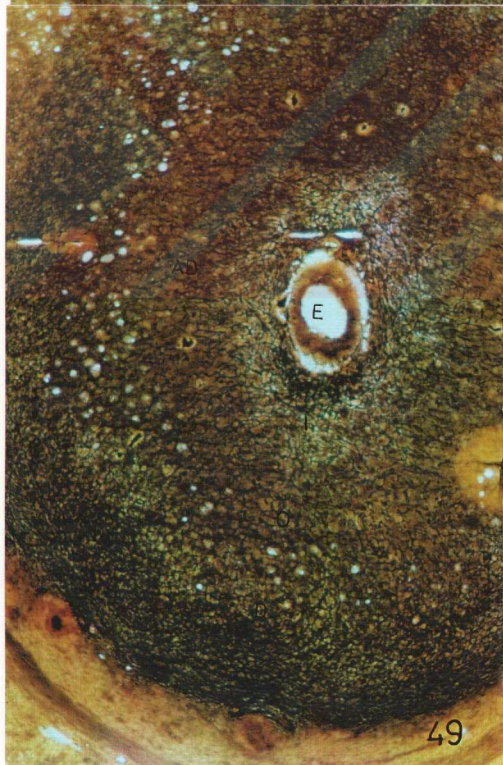


**Şekil 48:** Antimezometrial decidual hücreler etrafındaki kollajen boyanması (→) izlenmektedir. Reichert membranındaki (Rm), embriyo (E), trofoblast (Tr). 9.gün. Mallory-azan, X400.



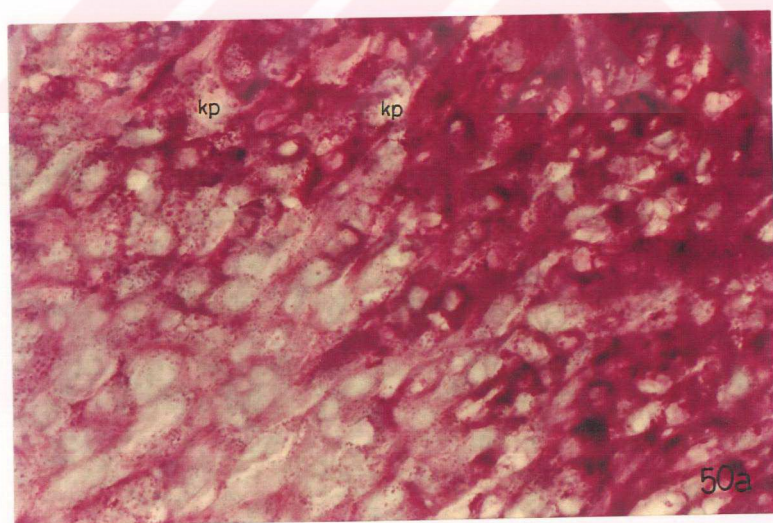
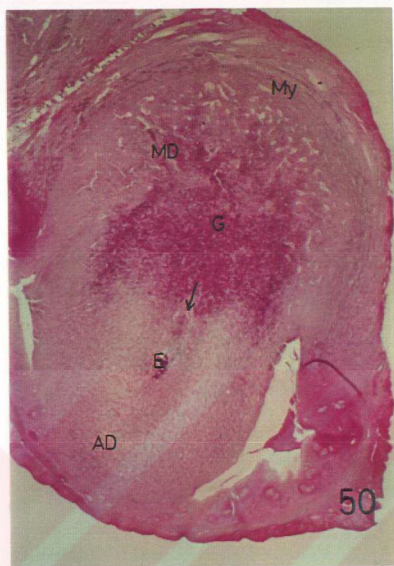
**Şekil 49:** Gebeliğin 9.gününde argirofilik liflerin implantasyon bölgesindeki dağılımı. Ayrıca, kapillerlerin (kp) mezometrial ve antimezometrial bölgedeki farklı düzenlenişi izlenmektedir. Mezometrial decidua (MD), antimezometrial deciduanın (AD) iç (İ), orta (O) ve dış(D) bölgeleri, embriyo (E). 9.gün. Gümüşleme, X100.

**Şekil 49 a:** Mezometrial decidual hücreler etrafında retiküler liflerin (Rt) dağılımı izlenmektedir. 9.gün. Gümüşleme, X200.



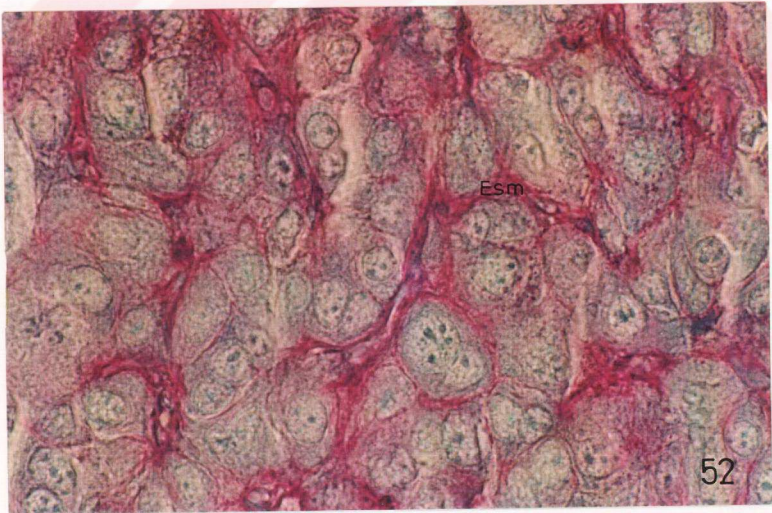
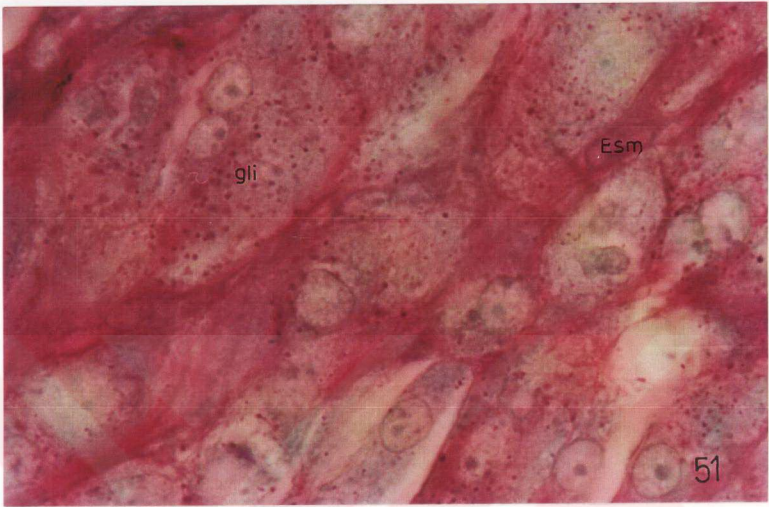
**Şekil 50:** Glikojenik bölgenin (G) mezometrial alanın önemli bir bölümünü kapladığı ve glikojenin (→) embriyonun (E) mezometrial kutbuna ulaştığı gözlenmektedir. Antimezometrial decidua (AD), mezometrial decidua (MD), myometrium (My). 9.gün. PAS, X32.

**Şekil 50 a:** Daha büyük büyütmelede, glikojenik bölgedeki hücrelerin komşularına göre daha yoğun glikojen birikimine olduğu ve geniş lümenli kapillerlerin (kp) lümeninde PAS (+) partiküllerin varlığı izlenmektedir Ayrıca ekstrasellüler matrisin de PAS(+) reaksiyon verdiği dikkati çekmektedir.9.gün. PAS, X200.





**Şekil 51-52:** Antimezometrial hücrelerin glikojen (gli) içerikleri ve ekstrasellüler matriksin (Esm) PAS (+) reaksiyon verdiği gözlenmektedir. 9.gün. PAS, **51:** X1000, **52:** X400.

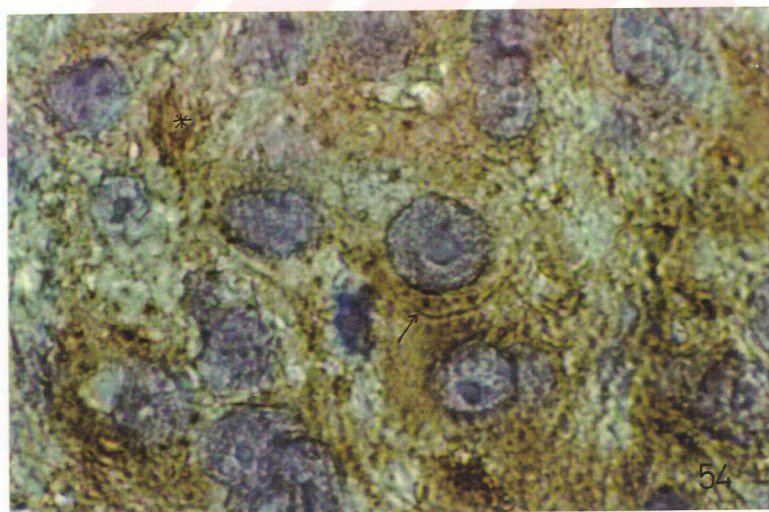
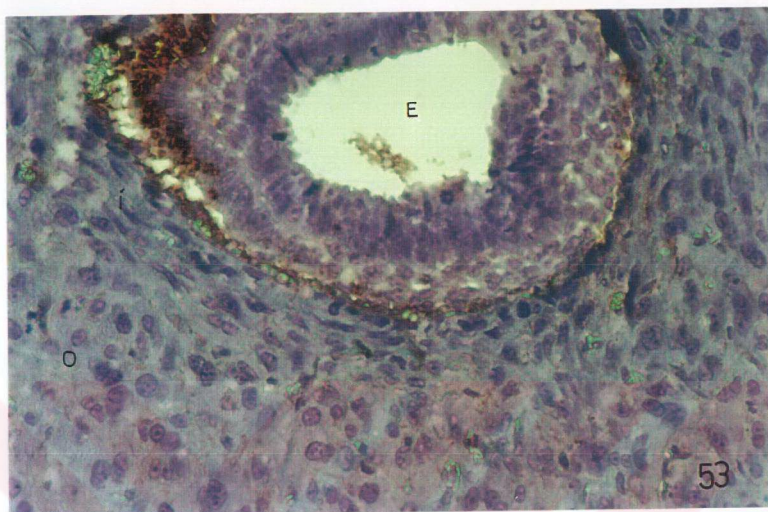


**Şekil 53:** Gebeliğin 9. Gününde embriyo çevresi ve antimezometrial deciduada fibronektin immünolokalizasyonu izlenmektedir. Embriyo (E), trofoblast hücreleri (Tr), iç tabaka (İ) ve orta tabaka (O). Anti-fibronektin (DAB), 400.



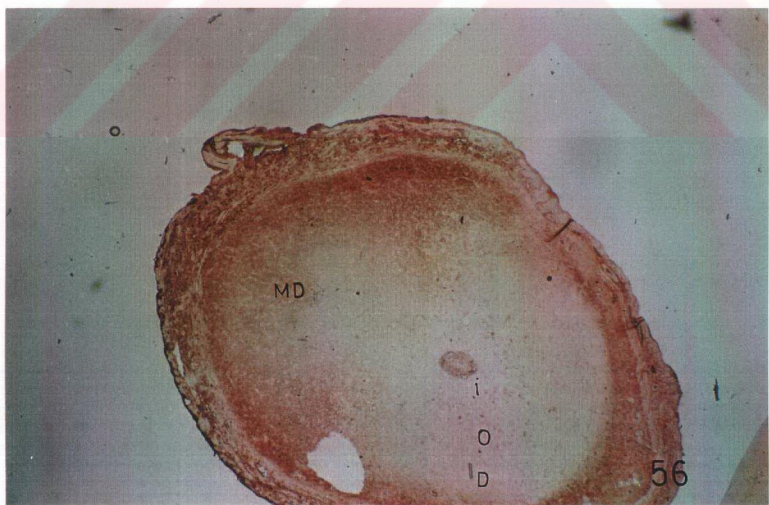
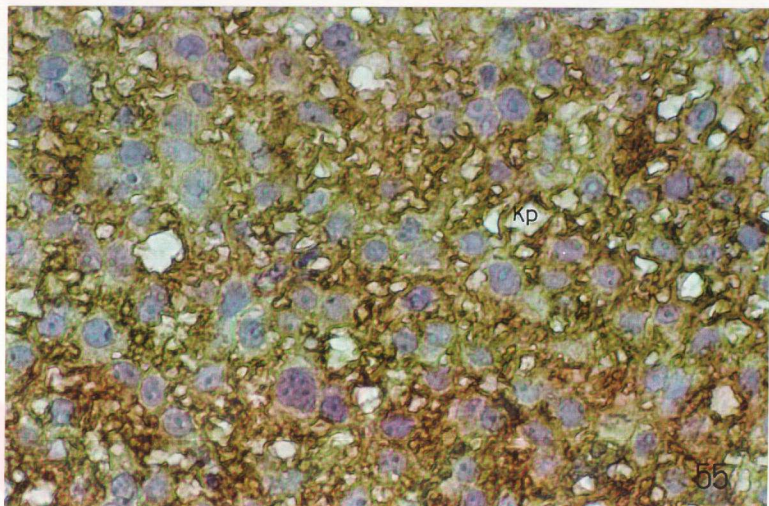
**Şekil 54:** Daha büyük büyütmelede antimezometrial decidual hücreler etrafındaki fibronektinin (→) bazen birikimler(\*) şeklinde yerleşim gösterdiği izlenmektedir. 9.gün. Anti-fibronektin, DAB, 1000.





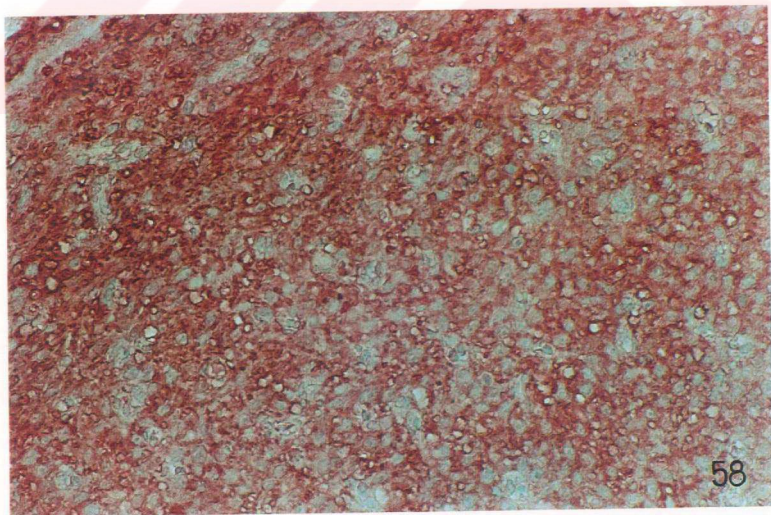
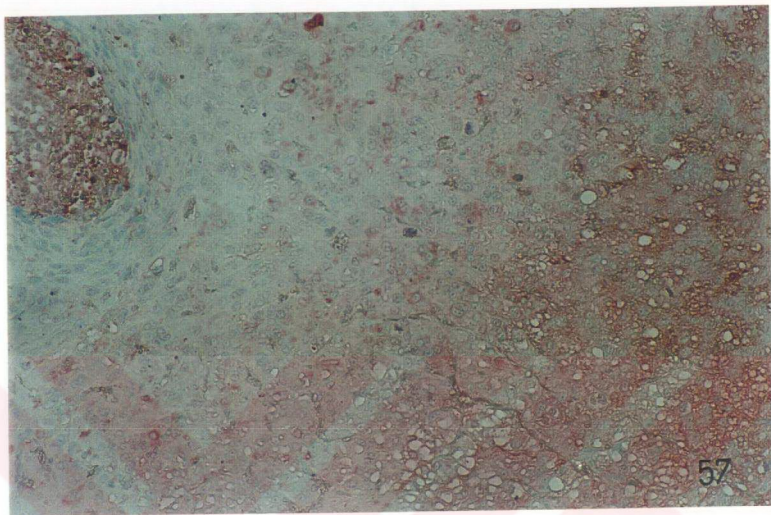
**Şekil 55:** Mezometrial deciduanın plazma membranının çevresindeki fibronektinin immünolokalizasyonu kapiller (kp) bazal membranındakine benzer bir boyanma göstermektedir. 9.gün, Anti-fibronektin (DAB), X400.

**Şekil 56:** Gebeliğin 9.gününde lamininin implantasyon bölgesindeki immünolokalizasyonu. Mezometrial decidua (MD), iç (İ), orta (o) ve dış (D) tabaka. Anti-laminin (AEC), X32.



**Şekil 57:** Daha büyük büyütmelelerde lamininin antimezometrial deciduadaki yerleşimi izlenmektedir. İç (I) tabakada negatif olarak gözlenirken, orta (O) ve dış (D) tabakada pozitif olduğu dikkati çekmektedir.9.gün. Anti-laminin (AEC), X200.

**Şekil 58:** Mezometrial decidual hücreler arasındaki ekstrasellüler matriksde laminin immünolokalizasyonu gözlenmektedir. 9.gün. Anti-laminin ( AEC), X200.





## Gebeliğin 10. Günü

### İmplantasyon bölgesi ve decidual hücrelerin genel morfolojisi

Gebeliğin 10. günü ile birlikte implantasyon bölgesinde belirgin değişiklikler saptandı; Uterus ve embriyo 9.güne göre önemli derecede büyüme gösterirken, fetal zarların daha da belirgin hale geldiği ve mezometrial alanda chorioallontoik plasentanın şekillendiği belirlendi (Şekil 59,60). Antimezometrial decidual alan da uterus/decidualize stroma oranı dikkate alındığında, önceki dönemlere göre belirgin azalma gözleniyordu. (Şekil 59,60).

Konseptusun en dış tabakası olarak dikkat çeken 2-3 sıralı dev trofoblastlar ile bunlara komşu decidual hücreler arasında, daha çok kan plazmasına benzeyen fakat daha yoğun bir materyal birikiminin olduğu saptandı (Şekil 60a,b). Bu bölgedeki decidual hücrelerde önceki dönemlerde belirtilen hücresel küçülme, sitoplazmik ve nükleer yoğunlaşma gibi dejeneratif değişikliklerin devam ettiği ve dev trofoblast hücre uzantılarının bunları çevrelediği izlenmektedir (Şekil 60a).

Yüksek bir sitoplazmik ve nükleer hacme sahip olan dev trofoblast hücrelerinin , sitoplazmalarında vakuollerin yanısıra bol miktarda yoğun boyanan iri granüller içerdikleri gözlemlendi. Yuvarlak, ökromatik nükleusları ise, bir veya iki adet belirgin nükleolus içeriyordu (Şekil 60a-c).

Bu dönemde, antimezometrial bölgede bir lümenin gözlenmesi dikkat çekici diğer bir özellik olup (Şekil 60), alınan seri kesitler sonucunda antimezometrial deciduayı sınırlayan bölgede lümeni çevreleyen epitelin seyrek yerleşimli prizmatik hücrelerden oluştuğu, karşı bölgede ise, normal görünümlü ve yüksek boylu prizmatik hücrelerden oluştuğu belirlendi (Şekil 61). Ayrıca, lümende bol miktarda eritrosit, lökosit, dejenere epitel hücreleri ve piknotik nükleuslu decidua hücrelerinin bulunması da dikkati çekti (Şekil 61).

Bu dönemde, antimezometrial decidual hücreler arasında ödem yaygın olup, hücrelerde küçülme gözlemlendi (Şekil 62). Bu hücrelerin ultrastrüktürel görüntülerinde, bazı hücreler arasında bağlantı kompleksleri

yapılarını korumuş olmasına rağmen, diğer hücreler komşularından ayrılmış ve bu alanlar yoğun bir materyal ile doldurulmuş olarak gözlendi. Bu hücrelerde plazma membranı seçilemezken, sitoplazmada vakuolizasyon ve bazı miyelin figürlerin gözlenmesinin yanısıra, dilate olmuş endoplazmik retikulum sisternalarının homojen bir materyal ile dolu olduğu saptandı. Ayrıca, sitoplazmada değişik çapta lizozom-benzeri yapıların biriktiği ve bunların bazen bir araya gelerek daha büyük kitleler oluşturdukları gözlenirken, nükleusta da dejeneratif değişiklikler belirlendi (Şekil 63a). Bu hücrelerin daha ileri dejenerasyonlarında henüz organel kalıntılarını içeren alanlar da izlenmektedir (Şekil 63 a-b).

#### **Ekstrasellüler matriks**

Gebeliğin 10.gününde, implantasyon bölgesinde kollajen lif dağılımında önemli bir farklılık gözlenmemesine karşın, mezometrial alanda decidua bazalisin şekilleneceği bölgede, çok ince kollajen liflerin varlığı belirlenmiştir (Şekil 64). Antimezometrial alan (Şekil 64a) ile chorioallontoik plasentanın fetal bölümü (Şekil 64b) kollajen liflerden yoksundur.

Bu dönemde, stromanın genelinde önceki dönemlerde belirtilen zengin argirofilik lif ağının varlığını sürdürdüğü belirlendi (Şekil 59). Antimezometrial bölgede, çoğunlukla decidual hücre grupları arasında yerleşim gösteren bu liflerin (Şekil 65) mezometrial decidual hücreler etrafında daha zengin bir ağ oluşturdukları belirlendi (Şekil 66).

Şekil' 67a' da PAS reaksiyonu ile kolayca tanımlanan glikojenik bölgenin, yayılma gösterdiği ve hücrelerin zengin glikojen içeriklerini korudukları gözlenirken, glikojen partiküllerinin geniş sinüzoidal kapillerler aracılığı ile, fetal plasenta bölgesine iletildiği belirlenmiştir (Şekil 67 a,b). Mezometrial decidual hücreler etrafındaki ekstrasellüler matriks PAS(+) reaksiyon vermesine karşın (Şekil 67a,b), antimezometrial bölgedeki damar bazal membranı hariç, ekstrasellüler matriksde boyanma, önceki dönemlerle karşılaştırıldığında yok denecek kadar azdır (Şekil 68). Ayrıca,

antimezometrial hücrelerin 9.günde sahip oldukları glikojen birikimlerini yitirmeleri dikkat çekici diğer bir özelliktir (Şekil 68).

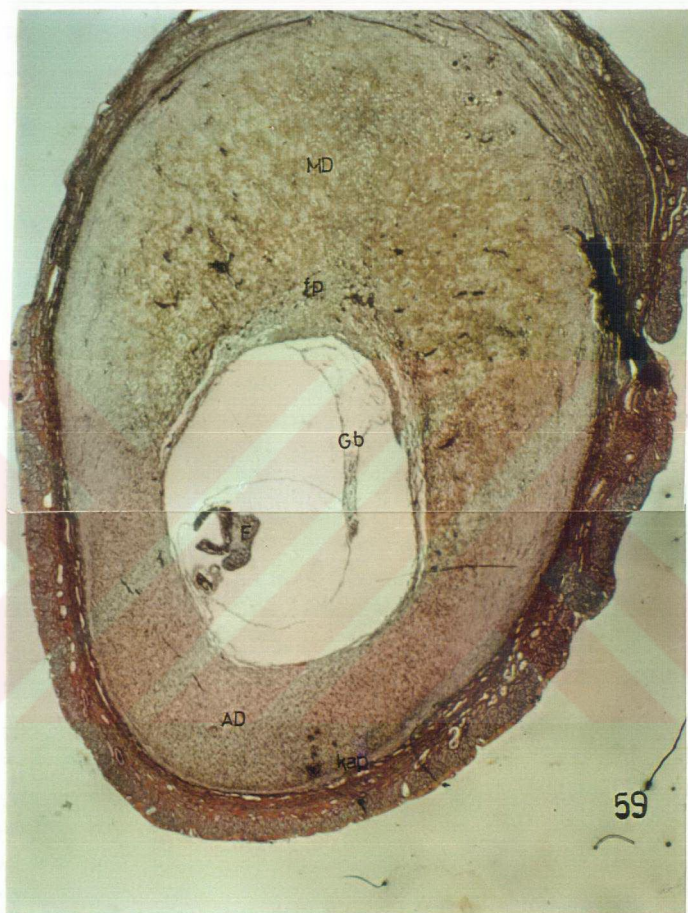
Fibronektin immünolokalizasyonu fetal plasenta bölgesinde ve kan damarları bazal membranında oldukça kuvvetli olmasına rağmen (Şekil 69), stromadaki lokalizasyonu önceki dönemlere göre oldukça zayıftır (Şekil70).

Laminin fibronektin ile benzer bir lokalizasyona sahip olup, fetal plasenta ve kan damarları bazal membranlarında kuvvetli bir boyanma sergilediği gözlemlendi (Şekil 71a,b). Stromadaki immünolokalizasyonu azalma göstermekle birlikte, derin stromadaki decidual hücreler etrafında zayıf bir lokalizasyon (Şekil 71 b) miyometriuma komşu mezometrial decidual hücreler etrafında ise kuvvetli bir boyanma gözlenmiştir (Şekil 72).

Bu çalışmada elde edilen bulgular özetlenecek olursa; gebeliğin 7. gününde farklılaşmanın değişik aşamalarında bulunan antimezometrial decidual hücrelerin gebeliğin 8-9. günleri ile birlikte gelişimini tamamladığı ve embriyonun antimezometrial bölgesinde vitellus kesesi plasentasının geliştiği belirlenirken, gebeliğin 10. gününde mezometrial bölgede chorioallantoik plasentanın şekillenmesi ile birlikte antimezometrial decidual hücrelerin kitleler halinde dejenerasyona gittiği saptanmıştır. Gebeliğin 8.gününden itibaren, mezometrial decidual hücrelerin glikojenik bölgeyi oluşturmak üzere glikojence zengin hücrelere farklılaştığı belirlenmiştir.

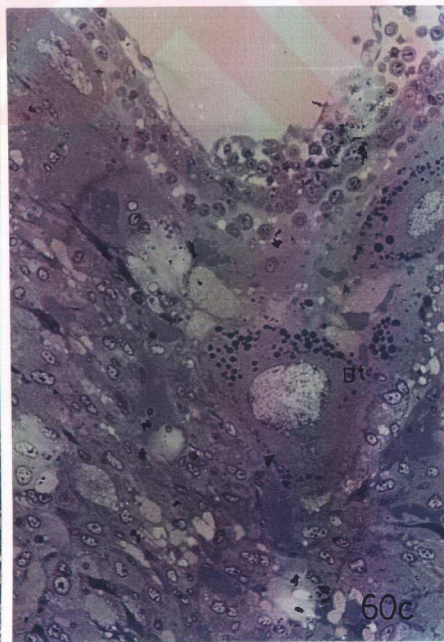
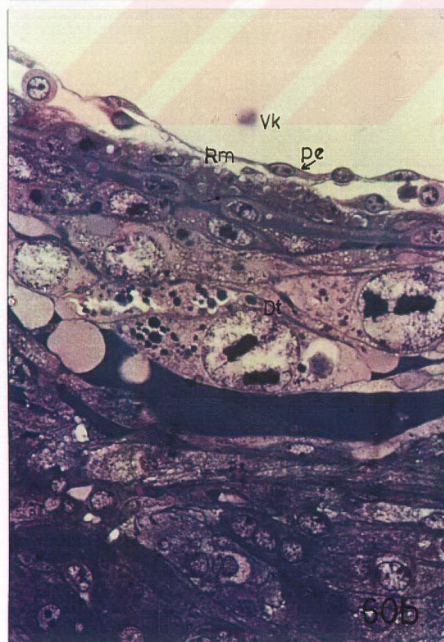
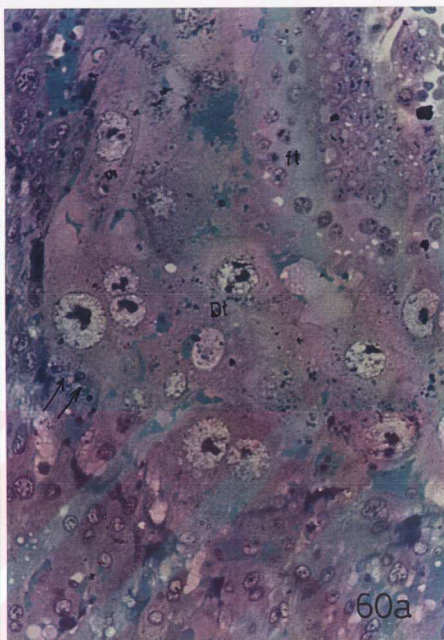
Gebeliğin incelenen dönemlerinde, ekstrasellüler matriksde kaba kollagen lif kaybı gözlenirken, zengin bir argirofilik lif ağı içeren decidual ekstrasellüler matriksin PAS(+) reaksiyon verdiği dikkati çekmiştir. Ayrıca, benzer bir lokalizasyona sahip olan fibronektin ve lamininin, primer decidual zonda negatif oldukları, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde antimezometrial matriksde azaldıkları, mezometrial bölgede ise güçlü immünolokalizasyonlarını korudukları saptanmıştır.

**Şekil 59** : Gebeliğin 10.gününde fetus bölgesinden genel görünüm. Uterus ve fetus hacminin önemli derecede arttığı izlenirken, mezometrial bölgede chorioallantoik plasentanın şekillendiği ve antimezometrial decidual alanın azaldığı dikkati çekmektedir. Mezometrial decidua (MD), antimezometrial decidua (AD), kapsül (Kap), fetal plasenta (fp), gelişen göbek bağı (Gb), miyometrium (My), fetus (F). Gümüşleme, X32.



**Şekil 60:** Gebeliğin 10. gününde fetal zarların daha belirgin hale geldiği ve antimezometrial bölgede lümenin (UL) şekillendiği izlenmektedir. Fetus (F), amniyon (A), dev trofoblast hücreleri (dt), mezometrial decidua (MD), antimezometrial decidua (AD). Toluidin blue, X32.

**Şekil 60 a-c:** Gebeliğin 10. gününde farklı kesitlerde trofoblast- decidual hücre ilişkileri izlenmektedir. Dev trofoblast hücrelerinin (Dt) farklılaşan trofoblastlar dışında (ft) 2-3 sıralık bir hücre tabakası oluşturduğu, uzantılarının dejenerasyona giden decidual hücreleri (→) sardığı izlenmektedir (**a**). Bazen dev trofoblast hücreleri ile decidual hücreler arasında kan plazmasına benzer bir materyal birikimi dikkati çekerken (**b**) dev trofoblast hücrelerinin morfolojik özellikleri gözlenmektedir (**a-c**). Reichert membranı (Rm), vitellus kesesi (Vk), parietal (ekstraembriyonik) endoderm (pe). Toluidin blue, **a**: X200, **b-c**: X400.



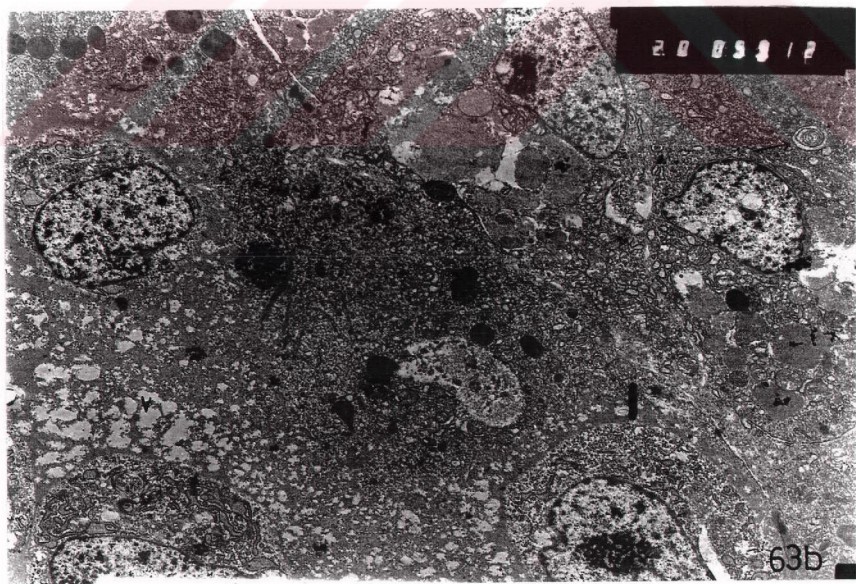
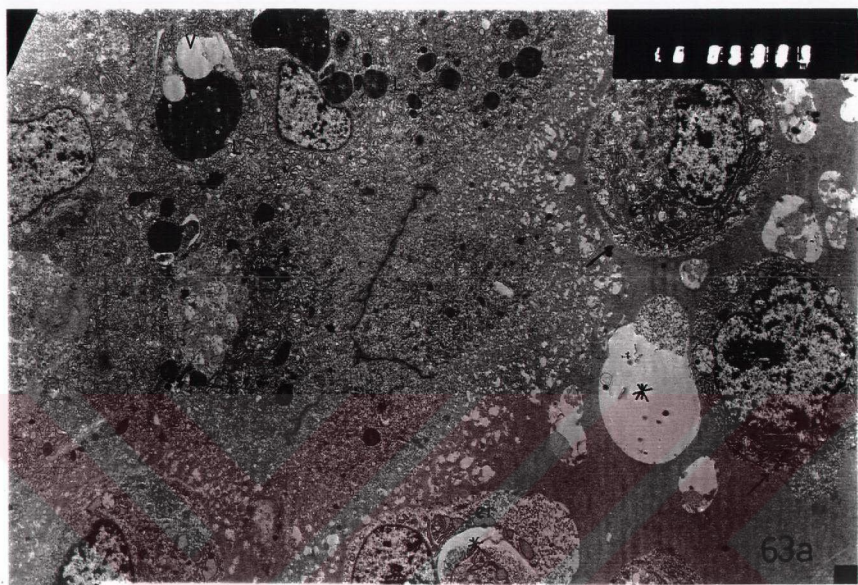
**Şekil 61:** Gebeliğin 10.gününde seri plastik kesitlerde antimezometrial alanda şekillenen lümende kan hücreleri, lökositler, dejenere epitel ve decidual hücrelere izlenmektedir. Ayrıca antimezometrial deciduayı sınırlayan epitel hücrelerindeki seyrek dizilimine rağmen, karşı taraf epitelin normal görünümü dikkati çekmektedir. Lümen (L), antimezometrial decidua (AD), epitel (Ep). Toluidin blue, X200.

**Şekil 62 :** Antimezometrial deciduada ödem ve hücrelerdeki küçülme izlenmektedir. Antimezometrial decidual hücreler (AD), dev trofoblast hücreleri (dt). 10.gün. Toluidin blue, X200.



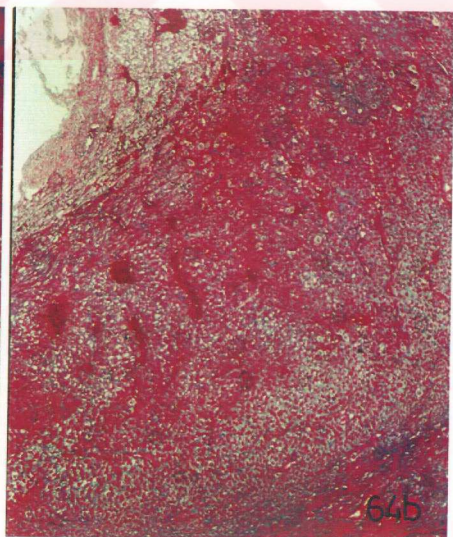
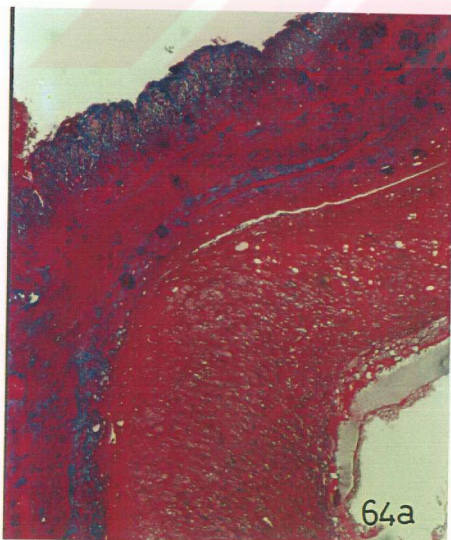


**Şekil 63 a-b** : Antimezometrial decidual hücrelerdeki dejenerasyon değişiklikleri izlenmektedir. Bu hücrelerde lizozom-benzeri (L) yapıların birikimi ve komşularından ayrılan bazı hücrelerde plazma membranı gözlenemezken (→), endoplazmik retikulum sistenaları (er) da dilatedir. Hücrelerin ileri dejenerasyonlarında ise, hücrelerin köpük görünümü aldıkları (\*) dikkati çekmektedir. Vakuolizasyon (V) ve miyelin-benzeri figürler (→).10.gün. Uranil asetat-kurşun sitrat, **a**: X1600, **b**: X2000.



**Şekil 64:** Gebeliğin 10.günününde kollajen liflerin genel dağılımı izlenmektedir. Mezometrial decidua (MD), antimezometrial decidua (AD), fetal plasenta (fp), göbek bağı (Gb),antimezometrial bölgede şekillenen lümen (→) , vitellus kesesi (Vk), myometrium (My). Mallory-azan, X32.

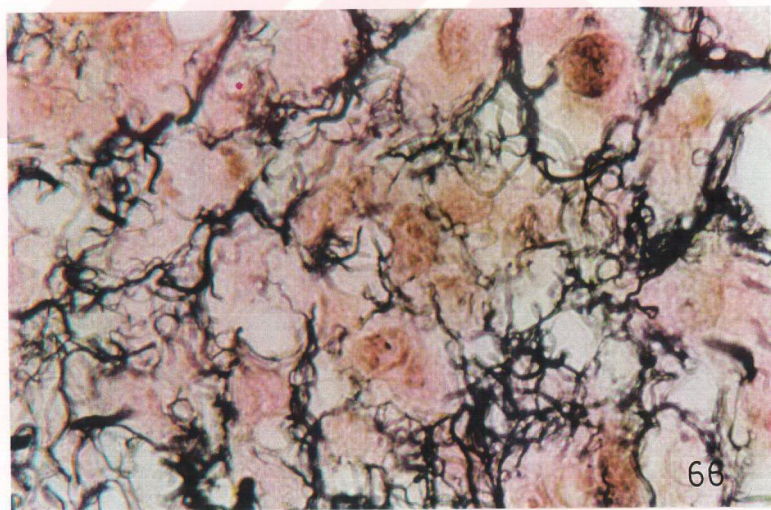
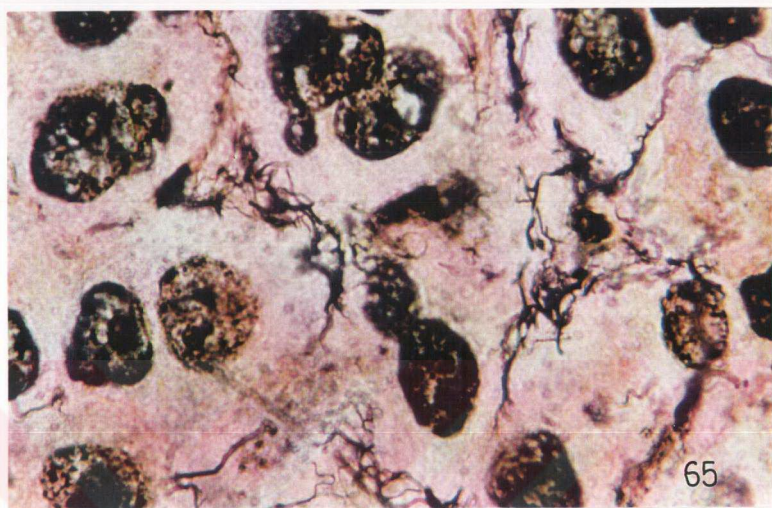
**Şekil 64a-b:** Daha büyük büyütmede antimezometrial (a) ve mezometrial bölgedeki (b) kollajen lif dağılımı izlenmektedir. Antimezometrial decidua (AD), mezometrial decidua (MD), fetal plasenta (fp). 10.gün. Mallory-azan, X100.



**Şekil 65:** Antimezometrial decidual hücreler etrafındaki retiküler lif dağılımı izlenmektedir. 10. gün. Gümüşleme, X1000.

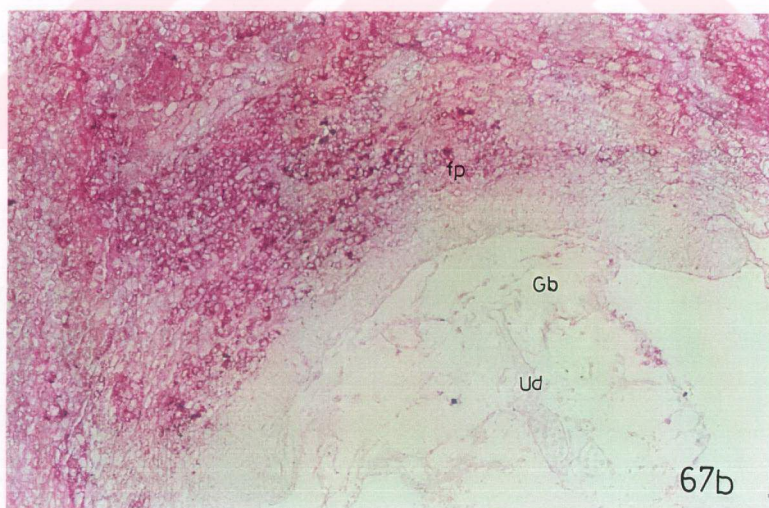
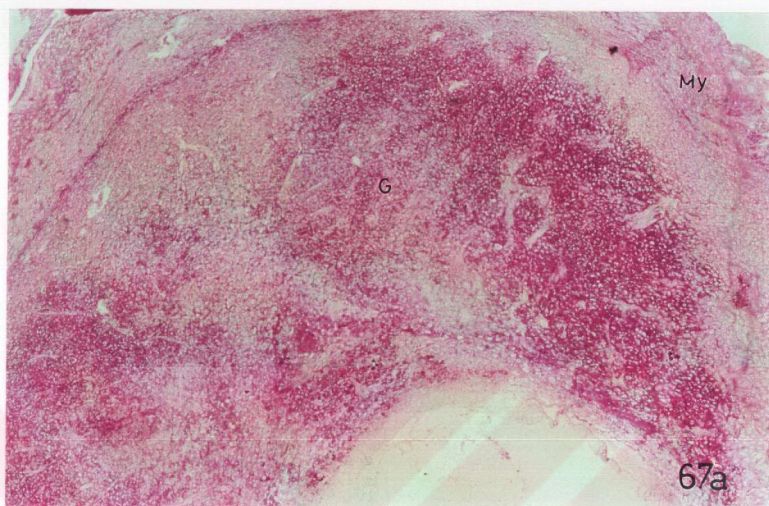


**Şekil 66:** Mezometrial decidual hücreler etrafındaki zengin argirofilik lif ağı gözlenmektedir. 10. gün. Gümüşleme, X100.



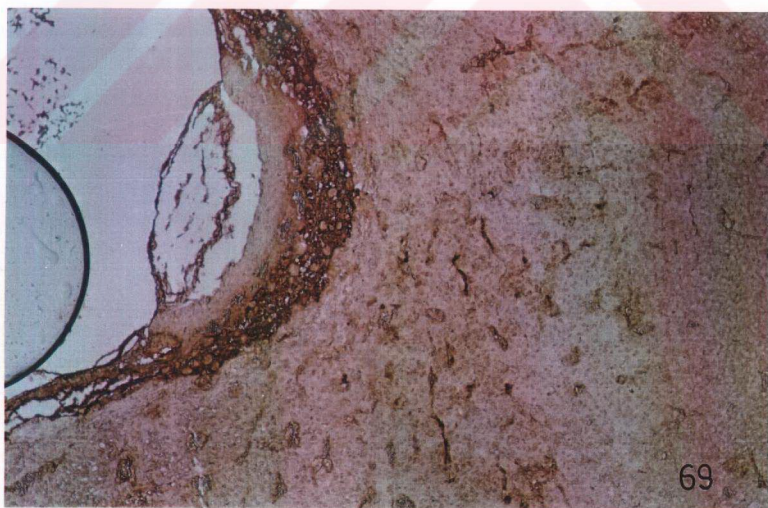
**Şekil 67 a-b:** Gebeliğin 10.gününde PAS(+) reaksiyon gösteren alanlar izlenmektedir. Glikojenik bölge (G), fetal plasenta (fp), göbek bağı (Gb), umbilikal damarlar (Ud), myometrium (My). PAS, **a:** X42, **b:** 100.





**Şekil 68:** Antimezometrial bölgede kan damarı bazal membranı (Kd) güçlü PAS (+) reaksiyon vermesine rağmen, bu dönemde ekstrasellüler matriksdeki zayıf boyanma ve hücrelerin glikojen içeriklerini kaybettikleri dikkati çekmektedir. 10.gün. PAS, X200.

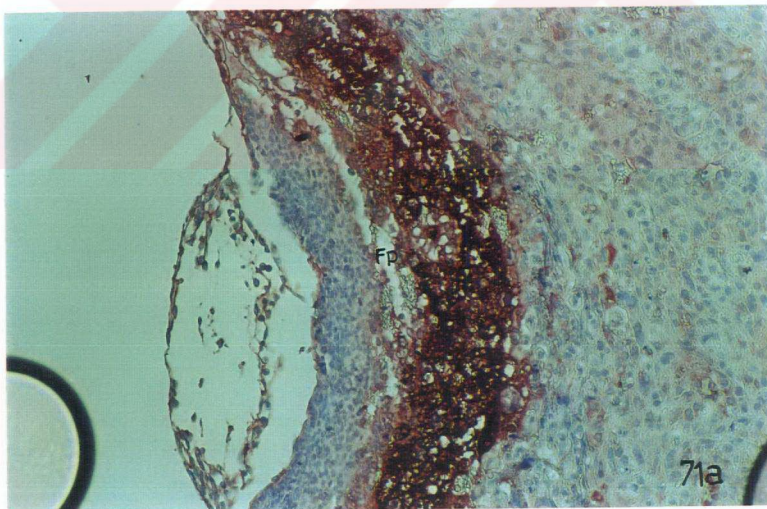
**Şekil 69:** Gebeliğin 10. gününde antimezometrial alanda fibronektin immüno lokalizasyonu izlenmektedir. Fibronektin immüno reaktivitesi fetal plasenta yapısındaki labirentte ve kan damarı bazal membranlarında güçlü olup, bazal zona yakın mezometrial decidual hücreler etrafında da derin bölgedekine göre daha kuvvetli olduğu gözlenmektedir. Anti-fibronektin (DAB), X100.




**Şekil 70:** Antimezometrial decidua ekstrasellüler matriksinde fibronektinin negatif olduğu, kan damarı bazal membranında ise kuvvetli boyanma sergilediği izlenmektedir 10.gün. Anti-fibronektin (DAB), X100.



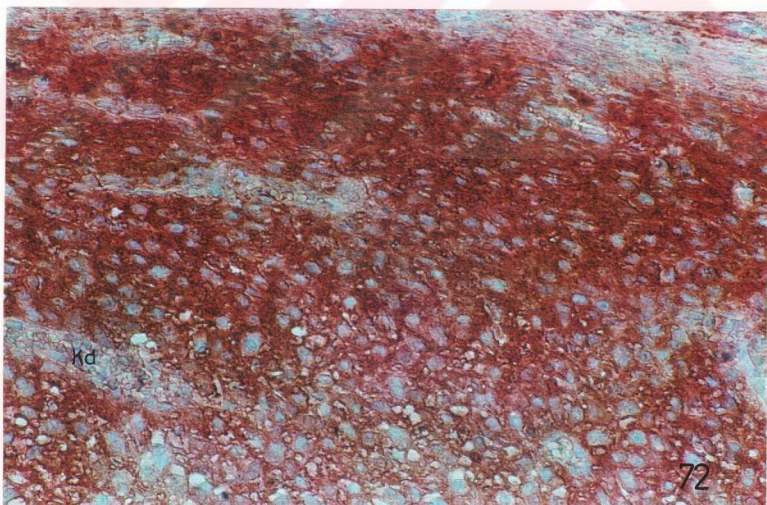
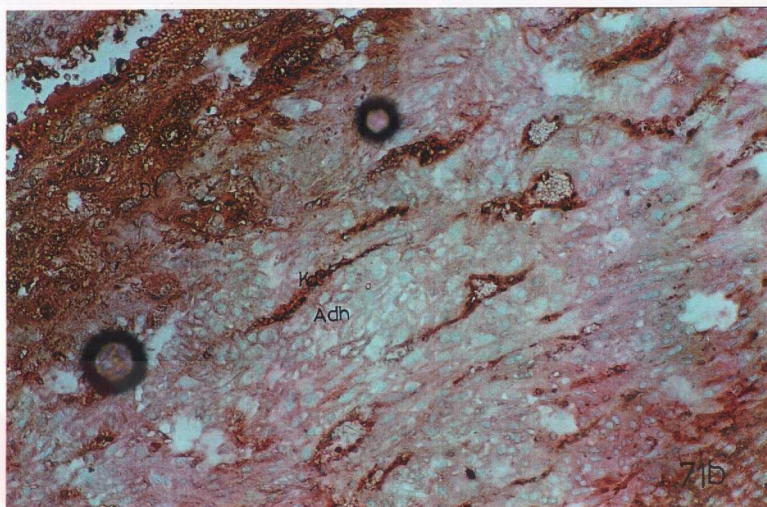
**Şekil 71 a:** Gebeliğin 10. Gününde fetal plasenta (fp) bölgesinde laminin immünoreaktivitesinin kuvvetli olduğu dikkati çekmektedir.. Kan damarı (Kd). Anti-laminin (AEC), X100..



**Şekil 71 b:** Antimezometrial deciduada laminin immünoreaktivitesi izlenmektedir. Kan damarı (kd), dev trofoblast hücreleri (Dt), antimezometrial decidual hücreler (Adh). Anti-laminin (AEC), X200.



**Şekil 72:** Mezometrial deciduada laminin immünolokalizasyonu gözlenmektedir. 10.gün anti-laminin (AEC), X200.



## V. TARTIŞMA.

Kemiricilerde olduğu gibi, özellikle invazif implantasyonun olaylandığı türlerde, uterusu implante olan blastosiste komşu yüzey epitelinde entegrasyon kaybı ve hücre ölümünün yanısıra, stromal hücrelerin decidualizasyona uğradığı bir dizi karmaşık morfolojik değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Stromal hücrelerin bu farklılaşması sırasında blastosist etrafında bir implantasyon odasının şekillenmesi ile birlikte, stromal fibröz ve vasküler ağların yeniden organize olduğu, polimorf nükleuslu lökositlerin decidualize stromaya göç ettiği ve ekstrasellüler matriks yapısında değişiklikler olduğu gözlenir (1,10,29,21).

### **İmplantasyon bölgesi ve stromal hücrelerde morfolojik değişiklikler**

Stromal hücrelerin kademeli farklılaşması olan decidualizasyonun kemiricilerde blastosist implantasyonunun gerçekleştiği antimezometrial bölgenin sublüminal stromasında başladığı, buradan endometriumun lateral ve mezometrial alanlarına doğru yayıldığı bilinmektedir (9,109).

Welsh ve Enders (109-111), sıçanlarda gebeliğin 7-9. günleri arasında mezometrial-antimezometrial ekseninde yayılma gösteren implantasyon odasının, konseptusu içeren antimezometrial oda, uterus lümeni ile antimezometrial oda arasındaki konseptusu içermeyen mezometrial oda ve blastosiste göre antimezometrial olarak yerleşim gösteren bir decidual kript veya implantasyon zonundan ibaret olduğunu belirlemişlerdir. Aynı araştırmacılar, sıçanlarda 10.günde gelişiminin ve karmaşıklığının en üst sınırına ulaşan decidual hücre popülasyonunu, yukarıda tanımlanan bölgelerdeki yerleşimlerine göre mezometrial decidua, antimezometrial decidua ve decidual kript olarak tanımlamışlardır (16).

Gebeliğin erken dönemlerinde, antimezometrial deciduayı da stromal hücrelerin farklılaşma derecelerine göre sınıflayan çalışmalar da mevcuttur (14, 112,113 ). Buna göre, gebeliğin 7. gününde sıçan primer decidual zonunu, implante olan blastosisti çevreleyen ve mezometrial-antimezometrial ekseninde uzamış bir grup olgun decidual hücre tabakası



olarak tanımlayan Parr ve ark. zonun aynı zamanda, damarlardan yoksun olduğunu da ileri sürmüşlerdir (10). Benzer şekilde, Christofferson ve Nilsson da primer decidual zonda az sayıda damar bulunduğunu ancak bunların büyük kısmının kollaps biçiminde gözlemlendiğini belirlemiştir (113).

Primer decidual zondan kesin bir sınırla ayrılamayan sekunder decidual zondaki decidual hücrelerin ise daha gevşek bir düzenlenme gösterdiği ve miyometriuma komşu farklılaşmamış fibroblastlardan kurulu bir bazal zon tarafından çevrelendiği ileri sürülmüştür (10).

O'Shea ve ark. antimezometrial deciduomayı mezometrial deciduoma sınırına kadar bazal zondan ayıran bir kapsülün geliştiğini belirlemişlerdir. Araştırmacılar, decidualizasyonun gerçekleşmediği bu tabakanın, kırırdağı saran kondrojenik tabaka gibi antimezometrial decidual hücrelerde gerilemenin başlamasından sonra deciduanın appozisyonel büyümesine kaynaklık eden bir yapı olabileceğini düşünmüşlerdir (14).

Bu çalışmada, implantasyonun incelenen dönemlerinde, sıçan deciduasının ileri derecede karmaşık bir morfolojik yapıya sahip olduğu ve yukarıdaki çalışmalarda tanımlandığı gibi bölgesel farklılıkları gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda implantasyon bölgesinin ardışık günlerde incelenmesi, bu bölgesel farklılıkların ve stromal hücrelerdeki morfolojik değişikliklerin daha kolay anlaşılmasına olanak tanımıştır. Buna göre, gebeliğin 7. gününde antimezometrial bölgede stromal hücrelerin kademeli farklılaşma aşamasında olduğu, primer decidual zonun olgun decidual hücrelerden oluşmasına rağmen, sekonder decidual zon hücrelerinden bir kısmının poligonal şekil kazandığı, diğerlerinin ise (Predecidual hücreler) henüz farklılaşma aşamasında olduğu izlenmektedir (Şekil 1a-b, 2, 2a-b). Diğer taraftan, gebeliğin 8.-9.günlerinde, antimezometrial deciduanın tamamı olgun decidual hücrelerden oluşmakta ve antimezometrial deciduayı mezometrial decidua sınırına kadar saran kapsül gelişimi ile deciduoma yapısında tanımlanana benzerlik göstermektedir (Şekil 23-25, 40). Bu çalışmada, kapsül oluşumunun decidual dokunun büyümesindeki

rolü dikkate alınmamışsa da, decidual hücrelerin hacimce büyümesi, sekonder decidual zondaki hücrelerin mitotik aktivitesi ve stromal hücrelerin farklılaşarak olgun decidual hücrelere katılması (Şekil 26,27) implantasyon bölgesindeki doku artışına kaynaklık eden önemli faktörler olarak dikkate alınabilir.

Olgun antimezometrial decidual hücreler, belirgin nükleoluslu olup çoğunlukla iki veya daha fazla nükleusa sahip, sıkıca biraraya gelmiş polihedral hücrelerdir (Şekil 1-3). Deciduoma ince yapısının gerçek deciduaya çok benzer olduğunu ileri süren O'Shea ve ark. antimezometrial deciduoma hücrelerinin poliploidik olduğunu ve steroid sentezinden çok protein sentezinde gereken organelleri taşıdığını saptamıştır. Bu hücrelerde mikrotübüllerin yanısıra 6 ve 10 nm'lik ara filamentler de bulunur (14). Gebelik esnasındaki antimezometrial decidual hücrelerin ince yapısı da tanımlanana benzer olup makromolekül ve protein sentezinde gerekli organelleri içerdiği bildirilmiştir (16). Bu çalışmada da gösterilen zengin organel içeriklerine bağlı olarak (Şekil 4,6,7,28,47), sıçan decidual hücrelerinin 29, 43 ve 66 kDa'luk düşük moleküler ağırlıklı proteinleri (114), insan deciduasının ise plasental protein 14 (pp14) (115), pp 12 (IGFBP) ve 34, 24 bin moleküler ağırlıklı diğer formlarını (116, 117), inhibin (118), prolaktin (119,120) ve prostaglandin (121) salgıladıkları belirlenmiştir. Bu hücrelerdeki poliploidinin fonksiyonel önemi bilinmemekle birlikte, sitoplazmik bölünme olmaksızın hızlı büyüme için gerekli enerji ihtiyacının karşılanmasının yanında, genom başına diploid hücrelerdekinden daha fazla mRNA salınımına izin vermesi açısından bir anlam taşıyabilir.

Decidual hücrelerin fonksiyonları arasında, özellikle antimezometrial deciduanın blastosist etrafında bir implantasyon odasının şekillenmesindeki rolü fazla dikkate alınmamışsa da, bu bölgenin ardışık günlerde incelenmesi sonucu elde edilen morfolojik bulgular (Şekil 1-3,23-25,29,30,40-42a,b) antimezometrial decidual hücrelerin blastosist etrafında bir implantasyon odasının şekillenmesinde önemli olabileceğini

göstermektedir. Gebeliğin 7. gününde, antimezometrial alanda blastosiste komşu olarak yerleşen primer decidua hücreleri sıkıca biraraya gelmiş ve ilerleyen günlerde mezometrial-antimezometrial ekseninde gitikçe yassılaşıırken (Şekil 25,30), sekonder deciduadaki hücreler arasındaki ekstrasellüler matriks alanı da gittikçe azalmaktadır. Bu durum, blastosistin implantasyon odasında tutulmasında önemli bir mekanik bariyer olarak işlev görebilir.

Diğer taraftan sıkı bağlantı komplekslerinin predecidual hücreler ve mezometrial decidual hücreler arasında değil de blastosisti çevreleyen primer decidual zondaki hücreler arasında gözlenmesi (10) (Şekil 30), özellikle primer decidual zonun, trofoblast hücrelerin invazyonun kontrolünde önemli bir bariyer olabileceğini göstermektedir. Bu bağlantılar dışında, sıçan primer decidual zonunda tanımlanan gap junction ve desmozom-benzeri özel bağlantı kompleksleri insanda tamamen farklılaşmış decidual hücreler arasında (11), predecidual hücreler arasında (122,123) ve deciduoma (14) yapısında da gözlenmiştir. Yapay olarak indüklenmiş fare deciduomasının predecidual hücreleri arasında da desmozoma ait desmoplakin I ve II proteinlerinin varlığı gösterilmişse de (123), tipik desmozomlarda tanımlanan ekstrasellüler plak ve ara filament yapılarını taşımadıklarından desmozom-benzeri olarak isimlendirilmişlerdir (1). Decidual hücreler arasındaki bu bağlantı komplekslerinin fonksiyonu açıkça tanımlanamamışsa da gap junctionların hücreler arasında fonksiyel iletişim ve senkronun kurulmasında (9), sıkı bağlantıların ise trofoblast invazyonunun sınırlanmasında gerekli yapısal direncin sağlanmasında önemli olabileceği ileri sürülmüştür (11).

Çalışmamızda da, gebeliğin farklı dönemlerinde mezometrial ve antimezometrial hücrelerin yanısıra, predecidual hücreler ile gebeliğin 8. gününde primer decidual hücreler arasında yukarıda tanımlananlara benzer bağlantı kompleksleri izlenmiştir (Şekil 4,6,28-30,32,44).

### **Decidual hücre dejenerasyonu**

Decidual hücrelerin gerilemesinde veya ölümünde iki mekanizma gözönüne alınmıştır. Bunlardan biri otofajik dejenerasyon diğeri ise apoptozis olarak isimlendirilen programlı fizyolojik hücre ölümüdür. Gebeliğin 9-11.günleri arasında fare antimezometrial bölgesindeki decidual hücrelerdeki gerilemenin ultrastrüktürel özelliklerini inceleyen Katz ve Abrahamsohn, gerilemenin embriyoya yakın iç tabakada başladığını ve diğer alanlara yayıldığını saptamışlardır. Bu dejenerasyon, nükleusta kromatin kümelenmesi, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon, sitoplazmada otofagozom ve heterofagozom birikimi ile karakterizedir. Araştırmacılar, bu bulguların otofajik dejenerasyon tipine uyumlu olduğunu ve trofoblastların bazı hücre fragmanlarını sindirmek hariç bu tip dejenerasyonda direkt bir rol almadığını ileri sürmüşlerdir (122). Apoptozisle ilgili ilk morfolojik bulgular ise Kerr ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Bu tip hücre ölümünde, sitoplazmik ve nükleer yoğunlaşmanın yanısıra , nükleer membran altında kromatin yoğunlaşmasının oluştuğu, nihayet apoptotik cisimcikleri oluşturan etkilenmemiş hücre organellerinin komşu hücreler tarafından ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir (124). Sıçanlarda decidual apoptotik cisimciklerin bir kısmı da trofoblast hücreleri tarafından ortadan kaldırılır (125). Bu alandaki decidual hücrelerdeki dejenerasyonun nekrotikten çok apoptotik olduğunu ileri süren Welsh ve Enders apoptotik hücre veya cisimciklerin trofoblastlarca sindiriminin, trofoblastlar ile maternal endotel hücrelerinin yakınlaşmasına ve bağlantı kurarak vitellus kesesi dolaşımının gerçekleşmesine katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (125).

Morfolojik bulgularımız, antimezometrial deciduadaki dejenerasyonun zamana ve bölgeye bağlı olarak her iki tipte de gerçekleşebileceğini göstermektedir. Gebeliğin erken günlerinde primer decidual zon ve decidual kript bölgesinde (Şekil 2b,) daha sonra da dev trofoblast hücrelerine komşu iç bölge olarak isimlendirilen (Şekil 30,41,43,60a-c) alanlardaki dejenerasyon değişiklikleri nekrotik veya

otofajik dejenerasyondan çok apoptotik hücre ölümünü desteklerken, 10. günden itibaren antimezometrial deciduanın diğer bölümlerinde gözlenen hücre ölümü (Şekil 61-63a,b), Katz ve Abrahamsohn'nun (122) tanımladığı otofajik dejenerasyona uyum göstermektedir.

Decidual hücelerdeki programlı hücre ölümünü tetikleyen veya burada rol alan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, son zamanlarda Akcalı ve ark. tarafından, decidual hücre apoptozisi esnasında, steroid hormonlarına bağlı olarak apoptozisi baskılayıcı bir gen olan bcl-2'nin ekspresyonunun azaldığı, bax ekspresyonunun ise arttığı tanımlanmıştır. Böylece, bcl-2 ve bax genleri arasındaki dengenin decidual hücrelerdeki apoptotik mekanizmanın bir parçası olabileceği ileri sürülmüştür (126).

Çalışmamızda da, embriyonun büyümesi ile antimezometrial deciduanın küçüldüğü ve erken dönemlerde dejenerasyonun çoğunlukla trofoblastlara komşu tabakada meydana geldiği gözlenmektedir (Şekil 2b,30, 41) Bu nedenle, morfolojik bulgularımız özellikle primer decidual zon ve trofoblastlara komşu hücrelerin ölümü hangi tipte olursa olsun, antimezometrial bölgedeki sağlıklı ve dejenere decidual hücreler arasındaki dengenin, uterus entegrasyonunu bozmaksızın embriyonik büyüme esnasında trofoblastların uterusu yayılmasını kontrol eden önemli faktörlerden biri olarak göz önüne alınması gerektiği görüşünü (122) desteklemektedir.

### **İmplantasyon odasını sınırlayan epitelin dejenerasyonu ve erken plasentasyon değişiklikleri**

İnterstisyel implantasyonun önemli bir özelliği de implantasyon odasını sınırlayan epitelin kademeli olarak ortadan kaldırılmasında etkin olmasıdır. Chorioallantoik plasentanın oluşumunda önemli olan maternal kan damarları ile trofoblastlar arasında bir bariyer teşkil etmesi ve dolaşımı engellemesi nedeniyle, epitelin ortadan kaldırılması plasentanın fonksiyon görebilmesi için zorunlu gözükmektedir (69,110). Hamsterde, gebeliğin 7. gününde mural trofoblastların temas ettiği epitelin aralıklı bölgelerinden penetre olduğu (Yer değiştirerek penetrasyon) ve epitel hücrelerini

sindirdiği, buna karşın diğer alanlardaki epitelin normal görünümde olduğu saptanmıştır (69). Bu çalışmada da gebeliğin 7. gününde antimezometrial bölgede epitelin kaybolduğu ve trofoblast hücrelerinin bazal laminayla temas ettikleri izlenirken, implantasyon odasının diğer bölümlerinde varlığını koruduğu gözlenmiştir (Şekil 2, 2a, 15,16).

Kemiricilerde gebeliğin erken dönemlerinde, chorioallantoik plasentanın şekillenmesinden önce, vitellus kesesi plasentasının fonksiyonel olarak önemli işlev gördüğü bilinmektedir (109). Sıçanlarda gebeliğin 6-7. günlerinde maternal kan damarları ile trofoblastlar arasında bir bariyer teşkil eden antimezometrial alandaki decidual hücrelerin, bu günlerden sonra ise epitel bazal laminasını penetre eden decidual hücrelerin apoptozis yolu ile ortadan kalktıkları ve trofoblastların antimezometrial alandaki maternal kan damarları ile ilişki kurarak bir ağ yapısı oluşturan trofoblast-kan aralıklarında, maternal kanın dolaşımına başladığını ileri sürmüştür (125). Bölgedeki trofoblast uzantıları karakteristik olarak incelmış ve pencerelere sahiptir. Trofoblastların Reichert membranı boyunca gözlenen bu düzenlenişi maternal dolaşımdan visseral endoderme doğru olan madde geçişi için potansiyel bir rol üstlenebilir (125).

Çalışmamızda da, gebeliğin 7. gününde primer decidual zondaki hücrelerin kan damarları ile trofoblastlar arasında bir bariyer teşkil ettikleri ( Şekil 2a), yine bu dönemde özellikle decidual kript bölgesindeki epitel ve decidual hücrelerde dejenerasyonların olduğu gözlenmiştir (Şekil 11). Gebeliğin 9. gününde ise, embriyonun antimezometrial bölgesinde trofoblast hücrelerinin kan damarları ile ilişki kurdukları ve bu bölgenin bol miktarda kan hücreleriyle dolarak, yukarıdaki tanımlara uygunluk gösteren bir vitellus kesesi dolaşımının belirgin hale geldiği saptanmıştır (Şekil 42a,b).

Chorioallantoik plasenta, sıçanlarda mezometrial bölgede şekillenir (109). Gebeliğin sonuna kadar embriyo için oksijen ve besin maddelerinin sağlanması ve karbondioksit ve diğer artık ürünlerin uzaklaştırılmasını

sağlayan chorioallantoik plasentanın şekillenmesi esnasında embriyo ile maternal damarlar arasında bir bariyer teşkil eden, epitel, epitel bazal laminası ve ekstrasellüler matriksin aşılması gerekmektedir (109). Christofferson ve Nilsson implantasyon bölgesinde , plasental dolaşım kurulmadan önce vasküler geçirgenlikte artış,vasküler endotelin metabolik aktivasyonu, blastosiste yakın vasküler kapanma ve yeni bir vasküler düzenlenmenin meydana geldiğini belirlemiştir (113). Araştırmacılar, metabolik aktivasyon sinyalleri gösteren hücrelerin, bol miktarda poliribozom ve granüler endoplazmik retikulum içerdiklerini ve bu aktivasyonun yeni kan damarlarının şekillenmesi için bir hazırlık olduğunu ileri sürmüşlerdir (113).

Bulgularımızda, sıçanlarda gebeliğin 7.gününde mezometrial bölgede belirlenen bazı hücreler morfolojik görünüşleri nedeni ile endotel hücrelerine ileri derecede benzerlik göstermektedir. Bu hücrelerin toluidin blue ile koyu boyanması belki de yukarıda belirtilen ve yüksek derecede metabolik aktiviteye sahip hücrelerin bir özelliği olan bol miktardaki, poliribozom ve granüler endoplazmik retikulum içeriği nedeniyle. Ultrastrüktürel inceleme sırasında yoğun boyanma nedeniyle bu hücrelerin hangi tip hücre organellerini içerdikleri saptanamamışsa da, decidual hücreler arasında uzanan ve bazen bu hücreler üzerinde sonlanan yalancı ayakcık benzeri yapılara sahip olmaları, bu hücrelerin göçeden endotel hücreleri olabileceğini düşündürmüştür (Şekil 9,10). Diğer taraftan, fibronektin boyamasında elde edilen bulgular, bu hücrelerin aynı zamanda kuvvetli bir immünoreaktivite sergilediğini göstermiştir (Şekil 20). Bu nedenle, endotel hücrelerindeki aktivasyonun bir bölümünün göçleri esnasında gerekli olan fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini sentezleme yeteneğinde olduklarını göstermiştir. Diğer taraftan 7.günde az miktarda olmakla birlikte, gebeliğin 8.gününde özellikle mezometrial bölgede endotel hücrelerinde bol miktarda mitotik bölünmenin varlığı (Şekil 31a,b), bu bölgede anjiogenezdeki artışın bir nedeni olabilir.

Daha önceki çalışmalarda mezometrial odayı sınırlayan epitelin dejenerasyonu ve sinüzoidlerin lümene açılması rapor edilmemişse de, son zamanlarda Welsh ve Endres'in de tanımladığı gibi (109) bu çalışmada elde ettiğimiz morfolojik bulgular, bu bölgede kademeli olarak epitel dejenerasyonunun meydana geldiğini, endotel hücrelerinin yüksek mitotik ve metabolik aktivasyonu sonucu şekillenen yeni damarların lümene kadar ulaştığını göstermektedir (Şekil 33a-b, 34a-b)

Mezometrial odayı sınırlayan epitel dejenerasyonu ve bölgedeki anjiogenezden sorumlu olan mekanizmalar ve hücrel sinyaller henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu bölgeye ulaşamadıklarından dolayı, trofoblast hücrelerinin epitel dejenerasyonunda ve diğer değişimlerde direkt bir rol oynamadıkları düşünülmektedir. Ancak, araştırmacıların da ileri sürdüğü gibi bu hücreler salgıladıkları büyüme faktörleri gibi bazı düzenleyici moleküller aracılığı ile indirekt bir etkiye sahip olabilirler (109). Welsh ve Enders bu bölgedeki epitel dejenerasyonunda, granüler naturel killer hücrelerin rol alabileceğini ileri sürmüşse de, çalışmamızda çok az sayıda rastlanmıştır (Şekil 7,8, 47). Buna rağmen, decidual hücrelerin yer yer epiteli penetre ettikleri ve bazı lökositlerin bu alanda bulunduğu dikkat çekicidir. Ayrıca decidual hücrelerin özellikle endotel ve göçeden hücrelerle yakın ilişkide olması, gelişen chorioallantoik plasentanın erken sinyalleri sayılabilecek bu değişikliklerinde önemli rol üstlenebileceklerini düşündürmüştür (Şekil 10, 31a-b). Mezometrial odayı sınırlayan epitelin ortadan kalkması ve kanın damarlarının lümene açılmasından sonra, bu alandaki bazı decidual hücrelerin yüksek oranda glikojen birikimi için özelleştiklerini göstermektedir (Şekil 37 a,b).

Trofoblastlara komşu decidual hücrelerin zengin glikojen içerikleriyle embriyonun erken dönem beslenmesine katıldıkları varsayımı ile ilgili görüşler netlik kazanmamıştır (14). PAS reaksiyonu sonucu elde ettiğimiz bulgular, decidual hücrelerin glikojen içerikleri açısından üniform bir dağılıma sahip olmadığını göstermektedir. Gebeliğin 7. gününde, decidual kript bölgesine yakın bir grup hücrenin kuvvetli PAS(+)



boyanması (Şekil 17), bu hücrelerin dejenerasyonlarından sonra glikojen içeriklerinin embriyo tarafından kullanılma ihtimalini arttırmaktadır. Diğer taraftan, gebeliğin 8-9.günlerinde gelişen ve 10.günle birlikte gelişiminin üst sınırına ulaşan glikojenik bölge, yüksek miktarda glikojen depolayan hücrelerden ve aralarındaki oldukça geniş lümenli kapillerlerden oluşmaktadır (Şekil 37a, 50, 50a, 67a-b). Gebeliğin ilerleyen günlerinde bu kapillerlerin lümenlerinde PAS(+) boyanan partiküllerle birlikte fetal plasenta bölgesine ulaştıkları da belirlenmiştir. Bu bulgular, glikojenik bölgenin hızlı gelişim sürecindeki embriyonun beslenmesine kaynaklık edebileceği görüşünü güçlü olarak desteklemektedir. Glikojenik bölge ve morfolojik yapısı için tanımlanan özellikler decidoma yapısında da belirlenmiştir (14). Buna rağmen, glikojen partiküllerinin embriyonun mezometrial kutbuna ulaşması rapor edilmemiştir. Bu nedenle, glikojenik bölgedeki bu farklı organizasyon muhtemelen embriyonik bir stimülusa bağlı olarak gelişmektedir.

#### **Ekstrasellüler matriksdeki değişiklikler**

Ekstrasellüler matriksin dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasının yanısıra, hücrelerin göçü, farklılaşması ve davranışında önemli roller oynayan dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ekstrasellüler matriksin fibriler ve nonfibriler komponentlerindeki yeni yapılanmalar yalnız organogenez sürecinde değil, erişkindeki anjiogenezde, menstrual siklus sırasında uterus ve meme bezlerindeki değişikliklerde, dokuların yenilenmesinde ve trofoblast invazyonu gibi süreçlerde de önemli bir rol oynayabilir (86,87).

Clark ve ark. gebelik esnasında implantasyon bölgesindeki kollajenin yeniden yapılanmasının uterusun implantasyona önemli bir cevabı olarak tanımlamışlardır (127). Uterusta total kollajen yoğunluğu üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır. Bazı çalışmalarda gebe hayvanlarda kollajen yoğunluğunun arttığı ileri sürülmüşse de (128), bu araştırmalar çoğunlukla uterusun miyometriumu da içeren bütünü üzerinde gerçekleştirilmiştir. Son zamanlardaki

çalışmalarda ise, implantasyon bölgesindeki total kollajen miktarının ara bölgelere göre oldukça düşük olduğu belirlenmiştir (129,130). Bu azalma sıçanlarda gebeliğin 11. günü ile birlikte % 75'e kadar ulaşabilir (129). Martello ve Abrahamsohn, fare implantasyon bölgesinin kollajen fibrillerden yoksun olduğunu, bunların yerini sonra decidual hücrelerin ürünü olduklarını ileri sürdükleri retiküler fibrillerin almaya başladığını saptamışlardır (131).

Bazı araştışıcılar kollajen yoğunluğundaki azalmadan plazminojen aktivatör, plazminojen ve kan kollajenazların sorumlu olabileceğini ileri sürerken (129), diğerleri kollajen sindiriminin hücre içinde ( 132,133) veya her iki yolla gerçekteşebileceğini savunmuşlardır (127). Zorn ve ark ilk kez farede kollajen fibrillerin decidual hücrelerin sitoplazmasında asit fosfataz aktivitesi gösteren vakuoller içerisinde sindirdiğini göstererek, kollajen yeniden yapılanmasının embriyo büyümesi ve yayılmasının kaçınılmaz bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (133).

Kollajenin deciduadaki bu sindirimine rağmen, bu hücrelerdeki güçlü pirolil hidroksilaz immünoreaktivitesi, hücrelerin farklı tipte kollajen sentezleme kapasitesinde olabileceğini de düşündürmüştür. İnsanda decidualizasyon tip IV kollajen ve laminin komponentlerinin perisellüler birikimi ile karakterizedir (134). Myers ve ark da gerçekteştirdikleri immünohistokimyasal bir çalışmada, tip IV kollajene ilaveten bazı kollajen tiplerinin ilerleyen günlerde yeniden sentezlendiğini göstermişler ve implantasyon esnasında kaba kollajen fibrillerin degradasyondan sonra daha ince kollajen fibrilleri şeklinde salındığını, tip IV sentezinin sağlıklı bir implantasyon bölgesinin yapılanmasına yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (129).

Bu çalışmada, gebeliğin 7-10 günleri arasındaki kollajen ve retiküler liflerin implantasyon bölgesindeki dağılımının elde edildiği histokimyasal bulgular, kaba kollajen liflerin kaybını ve bunların yerini daha ince arjirofilik liflerin aldığını göstermektedir (Şekil 12-16, 35-36ab,48,49,49a,64-65a,b ). Bu fibrillerin oranı interimplantasyon bölgesinde oldukça düşük (Şekil

36a,b), implantasyon bölgesinde ise yüksek olduğundan ve gittikçe artırdından, retiküler liflerin decidual hücrelerin bir ürünü olabileceği fikrini (131) desteklemektedir. Diğer taraftan, Mallory-azan boyamasında, decidual hücreler arasında yeralan kan damarlarının bazal membranında ve ilerleyen günlerde Reichert membranındaki boyanmaya eşdeğer nonfibriler bir boyanma gözlenmiştir (Şekil 48). Bu muhtemelen tip IV kollajen gibi nonfibriler kollajenlerden kaynaklanmaktadır. Fibriler kollajenlerin kaybı daha yumuşak bir matriks ortamı sağlarken, daha ince fibriller decidual hücreler için yapısal bir destek oluşturabilir.

Kollajen ve ekstrasellüler matriksin remodellenmesini sağlayan faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte , blastosist kaynaklı bazı faktörlerin bu yeniden yapılanmayı düzenlediği ileri sürülmüştür (129).

Laminin, fibronektin, kollajen tip IV, heparan sülfat ve entactinin bazal membran komponentleri olarak işlev gördüğü bilinmektedir (135,136). Wewer ve ark. fare deciduasının in vitro koşullarda yukarıda belirtilen bazal membran proteinlerine ilave olarak kondroidin sülfat, glikozaminoglikan ve nitroz asit salgıladığını göstermişlerdir (137). Kisalus ve ark. da insanda decidual hücreler etrafında eksternal bir lamina gibi yerleşim gösteren matriks proteinlerinin sentezlenmesinin, birinci trimester deciduanın primer fonksiyonu olduğunu ileri sürmüştür(21).

Decidual hücrelerin bu eksternal lamina salgısının önemi bilinmemekle birlikte, istilacı trofoblastların adhezyonu ve göçlerinin kontrolünde(138), fetal ve kemik iliği kökenli hücrelerin göçleri sırasındaki adhezyonun sağlanmasında ve decidual hücrelerin stromadaki diğer hücrelerden izolasyonunda etkili olabileceği bildirilmiştir (19). Ayrıca, decidual hücreler etrafındaki bu yoğun matriks yapısının, trofoblastlar tarafından sunulabilecek fetal antijenlerin maternal hücreler tarafından tanınmaması için maskeleyici bir rol oynayabileceği de ileri sürülmüştür (21).

Armant ve ark. ekstrasellüler matriks glikoproteinlerinden fibronektin ve lamininin, blastosistin in vitro atışmasını ve büyümesini sağladığını

ileri sürerken (139) Rider ve ark. sıçanlarda fibronektin mRNA sının gebeliğin 4-5. günlerinde artış göstermesi nedeniyle blastosist atışmanında fonksiyon görebileceği fikrini desteklemişlerdir Aynı araştırmacılar, 6. gün ve sonrasında primer decidual zonda azalma gösteren fibronektinin hormonal ve nidator bir stimulusa bağılı olarak implantasyonda önemli rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (140).

Bazı immünohistokimyasal çalışmalarda fibronektininin gebeliğin ilerleyen günlerinde, özellikle antimezometrial deciduada azaldığı bildirilirken (141), Glasser ve ark. gebeliğin 10. günü sonlarına kadar mezometrial ve antimezometrial deciduada fibronektininin varlığını koruduğunu belirlemişlerdir (142).

İnsanda da farklılaşan decidual hücreler etrafında yerleşimi saptanan laminin ve fibronektinin, ayrıca kan damarları duvarındaki varlığının istilacı trofoblastların damarlara yapışmasında bir rol alabileceği ileri sürülmüştür (19). Blankenship ve ark. trofoblast hücrelerinin kan damarlarıyla ilişki kurmasından sonra, etraflarının kollajen tip IV ve laminince zengin bir matriks tarafından çevrelendiğini ve bu tabakanın trofoblastlar tarafından sentezlendiğini ileri sürmüşlerdir (143).

Diğer taraftan ekstrasellüler matriksin bazı proteinlerinin primer decidual zondaki dağılımının özellikle yüksek derecede invazif trofoblastlara sahip embriyoların implantasyon odasında tutulmasında anahtar bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (144-146). Brown ve ark. farede embriyoyu çeviren decidual bölgenin hyaluronattan negatif, bunun dışındaki bölgenin ise pozitif olduğunu belirlemişler ve embriyo etrafında hyaluronat kaybının trofoblast invazyonunun sınırlandırılmasında rol aldığını ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar, mezometrial bazal deciduadaki hyaluronat varlığının ise plasentasyonla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (144). Jacobs ve ark. ise, primer decidual zonda yüksek orandaki kondroidin sülfatın trofoblastların matriks boyunca invazyonunu kısıtlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (145).

Gebeliğin 7-10. günleri arasında sıçan decidual hücrelerin etrafındaki ekstrasellüler matriksin PAS (+) olarak boyanması nedeniyle (Şekil 17,17a, 37a-b,50-52, 64a-b ) bazal membrana benzer bir yapıda olduğu veya bazal membranla ilişkili proteinleri içerdiği ileri sürülebilir.

Bu çalışmada elde edilen immünohistokimyasal bulgular da, decidual hücreler etrafındaki ekstrasellüler matriksde bazal membranın önemli proteinlerinden fibronektin ve laminin varlığını göstermektedir (Şekil 18, 19, 21,22, 38, 39a-b, 53-58). Gebeliğin erken dönemlerinde decidual hücreler etrafında daha güçlü bir boyanma gösteren laminin ve fibronektinin (Şekil18,19,21,22,38,39) ilerleyen dönemlerde özellikle antimezometrial decidual hücrelerin etrafındaki ekstrasellüler matriksde azalma gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 53,56,57,69b,70,72). Bu proteinlerdeki azalmanın, gebeliğin 10. gününde antimezometrial deciduada üst sınıra ulaştığı (Şekil 70,72) ve bu bölgede daha önceki dönemlerde güçlü PAS (+) reaksiyon gösteren ekstrasellüler matriksin bu özelliğini kaybettiği saptanmıştır (Şekil 68). Gebeliğin 10.gününde ekstrasellüler matriksde meydana gelen bu değişikliklerin, antimezometrial deciduada yaygın involusyonla (Şekil 61-63a,b) aynı döneme denk gelmesi, fibronektin ve laminince zengin decidual ekstrasellüler matriksin decidual hücrelerin yapısal bütünlüğünün korunmasında önemli olabileceğini göstermektedir.

Diğer taraftan, gebeliğin erken dönemlerinde primer decidual zonun sonraki dönemlerinde embrioyu çeviren iç decidual tabakanın, her iki proteinden de yoksun olduğu belirlenmiştir (Şekil 18,19,21,39b,53,56). Şayet trofoblast hücrelerinin invazif özellikleri tümör hücrelerine benzerlik gösteriyorsa ve embriyonik gelişim sırasında matriks boyunca yayılmasında laminin ve fibronektine bağlanabilen reseptörlere sahipse (M6,86), primer decidual zondaki ve embriyo etrafındaki bu proteinlerin kaybı, trofoblast invazyonunu kısıtlayabilir. Böylece bölgedeki diğer proteinlerin kaybıyla (144) veya artışıyla (145) birlikte embriyonun implantasyon odasının içinde tutulmasında önemli bir rol üstlenebilir.

Bu çalışmada elde edilen morfolojik bulgularımız da immünohistokimyasal bulguları desteklemekte, antimezometrial deciduanın ve özellikle primer decidual zonun trofoblast invazyonun kontrolünde bir bariyer rolü oynayabileceğini göstermektedir (Şekil 1a,b-2a, 30). Diğer taraftan, yukarıda da belirtildiği gibi, embriyoya komşu decidual hücrelerin apoptotik hücre ölümü ile ortadan kaldırılması, trofoblast invazyonuna sınırlı olarak izin verebilir ve uterus entegrasyonunu bozmaksızın embriyonun sağlıklı gelişimine katkıda bulunabilir (Şekil 2b,30,41,60a-c).

Maternal kan damarları duvarındaki ve mezometrial decidual hücreler arasındaki fibronektin ve laminin immünoreaktivitesi ise chorio allantoik plasentanın şekillendiği gebeliğin 10. gününe kadar artarak devam etmektedir (Şekil 38,53,55,58,69,70-72a,b). Laminin ve fibronektinin kan damarı bazal membranındaki bu güçlü lokalizasyonu, bu proteinlerin anjiogenezde rol aldıkları ile ilgili fikirleri (147) desteklemektedir. Laminin ve fibronektinin özellikle gebeliğin 9 ve 10 günlerinde plasental labirent bölgesinde güçlü bir reaktivite göstermesi (Şekil 53,69,71a), bu proteinlerin aynı zamanda trofoblastlar ile maternal kan damarları arasında bağlantı kurulmasında bir substrat rolü üstlenebileceği görüşünü (30) de desteklemektedir.

Sonuç olarak, implantasyondan gebeliğin 10. gününe kadar takip edilen, sıçan deciduasına ait elde ettiğimiz morfolojik bulgular, kısa bir decidualizasyon süreci içinde karmaşık bölgesel ve yapısal değişikliklerin olaylandığını göstermiştir. Histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgularda ise, decidualizasyon esnasında stromal ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandığı izlenmekte ve matriks kompozisyonundaki bu değişikliklerin trofoblast invazyonunun kontrolü, decidual hücrelerin organizasyonunun korunması, anjiogenez ve plasentasyon süreçlerinde önemli olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ekstrasellüler matriksde meydana gelen değişikliklerden hangi mekanizmaların sorumlu

olduğu bilinmemektedir, konunun aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## ÖZET

### **SIÇAN İMPLANTASYONUNDA DECİDUALİZASYON VE EKSTRASELLÜLER MATRİKS DEĞİŞİKLİKLERİ: Histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel bir çalışma**

İnvazif implantasyonun gerçekleştiği türlerde, decidualizasyon endometriumdaki stromal hücrelerin karakteristik bir özelliği olup, iç şekilli bu hücrelerin, epiteloid özellikli decidual hücrelere farklılaştığı, blastosist etrafında bir implantasyon odasının şekillendiği, stromal vasküler ağın ve ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlendiği karmaşık bir süreci ifade eder.

Bu çalışmada, sıçanlardaki decidualizasyon esnasında morfolojik farklılaşmanın yanısıra, endometrial ekstrasellüler matriks organizasyonunda yer alan kollajen, retiküler lifler ile laminin ve fibronektin proteinlerindeki değişimlerin saptanması amaçlanmıştır.

Gebeliğin 7-10. günleri arasında elde edilen implantasyon bölgeleri ışık ve elektron mikroskopi prosedürüne uygun olarak takip edildi. Parafin kesitlerin yarısı Mallory Azan, gümüşleme, PAS ve H+E histokimyasal yöntemleri ile diğer yarısı ise, fibronektin ve lamininin gösterilmesi için ekstravidin-biotin immünohistokimyasal yöntemi ile boyanarak JENAMED II fotomikroskopta, uranil asetat ve kurşun sitratla kontrastlanan ince kesitler de JEOL 100 C TEM' de değerlendirildi.

Gebeliğin 7. gününde mezometrial-antimezometrial ekseninde yayılma gösteren implantasyon odasının, mezometrial oda, blastosisti içeren antimezometrial oda ve decidual kript olmak üzere farklı bölgeleri içerdiği gözlenmiştir. Bu dönemde, mezometrial decidual hücreler üniform bir görünümde olmalarına ve aralarında geniş bir ekstrasellüler alan bulunmasına rağmen, antimezometrial decidual hücrelerin farklılaşmanın değişik aşamalarında olduğu ve aralarındaki ekstrasellüler alanların gittikçe daraldığı belirlenmiştir. Gebeliğin 8.gününden itibaren



trofoblastlara komşu decidual hücrelerin apoptozisi andıran hücre ölümü ile geriledikleri gözlenirken, trofoblast hücrelerinin maternal kan damarları ile ilişki kurduğu ve 10.günde mezometrial bölgede chorioallantoik plasentanın şekillendiği saptanmıştır. Ayrıca gebeliğin 8. gününde mezometrial bölgede bir grup hücrenin glikojence zengin hücrelere farklılaştığı ve bu hücrelerin oluşturduğu glikojenik bölgenin gebeliğin 9. ve 10.günlerinde genişleyerek mezometrial alanın büyük bir bölümünü kapladığı belirlenmiştir.

Gebeliğin 7.gününden itibaren, bazal zon hariç farklılaşmaya giden tüm stromada kaba kollajen lif kaybı gözlenirken, decidual hücreler etrafında zengin bir argirofilik lif ağının bulunduğu ve ekstrasellüler matriksin PAS (+) reaksiyon verdiği saptanmıştır. İmmünohistokimyasal boyama, damar bazal membranlarında ve decidual hücreler arasında fibronektin ve laminin varlığını gösterirken, her iki proteine ait boyanma implante olan blastosisti çeviren primer decidual zonda negatif olup, 9 ve 10. günlerde antimezometrial deciduada azalma, fetal plasenta bölgesinde ise kuvvetli bir immünoreaktivite sergilemiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen morfolojik bulgular, sıçan deciduasında kısa bir farklılaşma süreci içinde karmaşık bölgesel ve yapısal değişikliklerin olaylandığını, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular da decidualizasyon esnasında stromal ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandığını göstermektedir. Matriks kompozisyonundaki bu değişikliklerin, trofoblast invazyonunun kontrolünde, decidual hücrelerin organizasyonunun korunmasında, anjiogenez ve plasantasyon süreçlerinde önemli rol oynadığı ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler : İmplantasyon, decidualizasyon, ekstrasellüler matriks, sıçan.

## SUMMARY

### **DECIDUALIZATION AND EXTRACELLULAR MATRIX ALTERATIONS IN RAT IMPLANTATION: An histochemical, immunohistochemical and ultrastructural study**

In species that invasive implantation occur, decidualization, a characteristic of endometrial stromal cell, is a complex process including transformation of spindle shaped stromal cell to epitheloid decidual cells, formation an implantation chamber around the blastosist , and remodeling of the extracellular matrix and reformation vascular network of the endometrium.

The aim of the present study was to determine the morphological changes during rat decidualization as well as the alterations in collagen and reticular fibres and some glycoprotein content such as fibronectin and laminin that all together take place in extracellular matrix organization.

Implantation sites obtained on days 7 through 10 of pregnancy were processed for light and electron microscopy. Paraffin sections were divided into two groups. While the first group sections were stained with Mallory-azan, silver impregnation, PAS and haematoxiline-eosin, staining techniques, the rest were stained immunohistochemically for determininig the localization of fibronectin and laminin by using extravidin-biotin method. All paraffin sections were evaluated under a JENAMED II photomicroscope. On the other hand, ultrathin epon sections were stained with uranyl acetate-lead citrate and evaluated under a JEOL 100 C transmission electron microscope.

On day 7 of pregnancy, implantation chamber consisting of a mesometrial chamber, an antimesometrial chamber containing the blastocyst, and a decidual crypt extended through the mesometrial-antimesometrial axis. During this period, although the mesometrial decidual cells were uniformly shaped and there was a large extracellular matrix between them, antimesometrial cell were in different stages of

differentiation and they have a narrow space. On day 8, decidual cells neighbouring to the trophoblasts involuted with apoptotic-like mechanism whereas trophoblast cells come to a contact with blood vessels and the chorioallantoic placenta started to form on day 10 of pregnancy. Also a group of cells in mesometrial started to differentiate cells with rich in glycogen material on day 8. Those cells formed a glycogen-rich region on day 9 and 10, and that region spreaded throughout the the mesometrial region.

While there was a thick collagen fibre loss in whole stroma with the exception of basal zone on day 7 of pregnancy, there was an argyrophilic fibre network around the decidual cells, and extrasellular matrix was PAS positive. Fibronectin and laminin immunolocalization was present in all days studied in blood vessel basement membranes and around decidual cells. It was negative on day 7 in the primary decidual zone surrounding the implanting blastocyst. The immunolocalization of those proteins seemed to be decreased in the antimesometrial decidua on days 9 and 10 wheras there was a strong immunoreactiviy in the foetal placental region on these days.

In conclusion, morphological findings of the present study indicated a complicated regional and structural changes in rat decidua. Histochemical and immunohistochemical findings also suggested the remodeling of the stromal extracellular matrix during decidualization process. These alterations in extracellular matrix composition may play crucial roles in the control of trophoblast invasion, maintenance of decidual cell organization, angiogenesis and placentation process.

**Key words:** Implantation, decidualization, extracellular matrix, rat.

**KAYNAKLAR**

- 1- Abrahamsohn P.A., Zorn T.M.T.: Implantation and decidualization in rodents. *J Exp Zool.*, 266: 603-628, 1993.
- 2-Guillomot M., Flechon J.E., Leroy F.: Blastocyst development and implantation. *Reproduction in Mammals and Man*. Edited by M.C. Levsseur, R.H.F. Hunter, Ellipses, Paris, 386-410, 1993.
- 3-Kaloğlu C., Gürsoy E.: İmplantasyon. *C.Ü. Tıp Fak. Der.*, 19: 233-241, 1997.
- 4-Gürsoy E., Bulut H.E., Başımoglu Koca Y: Blastocyst implantation in rats: A morphological approach. *Okajimas Folia Anat.Jpn.*, 74: 293-316, 1998.
- 5-Saleh M.I., Warren M.A., Li T.C., Cooke I.D.: A Light microscopical morphometric study of the luminal epithelium of human endometrium during the peri-implantation period. *Human Rep.* 10: 1828-1832, 1995.
- 6-Tekelioğlu-Uysal M., Edwards R.G., Kışınışcı H.A.: Ultrastructural relationships between decidua, trophoblast and lymphocytes at the beginning of human pregnancy. *J. Reprod. Fert.*, 42:431-438, 1975.
- 7-Kirk A.T., Murphy C.R.: Increase in lysosomal number and activity in the rat uterine luminal and glandular epithelium during early pregnancy: A histochemical study. *Acta Anat.*, 141: 63-69, 1991.
- 8-Aplin J.D.: Glycans as biochemical markers of human endometrial secretory differentiation. *J Reprod Fert.*, 91: 525-541, 1991.
- 9-Ono H., İde C., Nishiya I.: Electron microscopic study on early decidualization of the endometrium of pregnant mice, with special reference to gap junctions. *Placenta*, 10: 247-261, 1989.
- 10- Parr M.B., Thung H.N., Parr E.L.: The ultrastructure of rat primary decidual zone. *Am J Anat.*, 176: 423-436, 1986.
- 11- Lawn A.M., Wilson W., Finn C.A.: The ultrastructure of human decidual and predecidual cells. *J Reprod Fert.*, 26: 85-90, 1971.
- 12-Rasweiler IV J.J.: Spontaneous decidual reactions and menstruation in the black mastiff bat, *Molossus ater*. *Am J Anat.*, 191:1-22, 1991.

- 13-Steward I., Mukhtar D.D.Y.:** The morphology of cultured cell from the mouse endometrium and decidua. *J Anat.*, 156: 197-206, 1988.
- 14-O'Shea J.D., Kleinfeld R.G., Morrow H.A.:** Ultrastructure of decidualization in the pseudopregnant rat. *Am J Anat.*, 166: 271-298, 1983.
- 15-Keys J.L., Kennedy T.G.:** Effect of indomethacin and prostoglandin E2 on structural differentiation of rat endometrium during artificially induced decidualization. *Am J Anat.*, 188: 148-162, 1990.
- 16-Welsh A.O., Enders A.C.:** Light and electron microscopic examination of the mature decidual cells of the rat with emphasis on the antimesometrial decidua and its degeneration. *Am J Anat.*, 172: 1-29, 1985.
- 17-Schlafke S., Welsh A.O., Enders A.C.:** Penetration of basal lamina of the uterine luminal epithelium during implantation in rat. *Anat. Rec.*, 212: 47-56, 1985.
- 18-Charpin C., Koop F., Pourreau-Schneider N., Lissitzky J.C., Lavaut M.N., Martin P.M., Toga M.:** Laminin distribution in human decidua and immature placenta. *Am J Obstet. Gynecol.*, 151: 822-826, 1985.
- 19-Aplin J.D., Charlton A.K., Ayad S.:** An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res.*, 253: 231-240, 1988.
- 20- Wan Y.J., Wu T.C., Chung A.E., Damjanov I.:** Monoclonal antibodies to laminin reveal the heterogeneity of basement membranes in the developing and adult mouse tissues. *J Cell Biol.*, 98: 791-799, 1984.
- 21-Kisalus L.L., Herr J.C., Little C.D.:** Immunolocalization of extracellular matrix proteins and collagen synthesis in first trimester human decidua. *Anat Rec.*, 218: 402-415, 1987.
- 22-Wewer U.M., Faber M., Liotta L.A., Albrechtsen R.:** Immunochemical and ultrastructural assessment of the nature of the pericellular basement membrane of human decidual cells. *Lab Invest.*, 53: 624-633, 1986.
- 23-Glasser S.R., Julian J.:** Intermediate filament protein as a marker of uterine stromal cell decidualization. *Biol. Reprod.*, 35: 463-374, 1986.

- 24-Foidart J.M., Chistine Y., Emonard H.:** Interactions between the human trophoblast cells and the extrasellular matrix of the endometrium. *Trophoblast Res.*, 4: 159-174,1990.
- 25-Glasser S.R.:**Biochemical and structural changes in uterine endometrial cell types following naturel or artificial deciduogenic stimuli: A review. *Trophoblast Res.*,4: 377-409,1990.
- 26-Graham C. H., Lala P. K.:** Mechanism of control of trophoblast invasion in situ. *JCell. Physiol.*,148: 228-234,1991.
- 27-Alberto-Rincon M.C., Zorn T.M.T., Abrahamson P.A.:** Diamater increase of collagen fibrils of the mouse endometrium during decidualization. *Am J Anat.*,186 :417-429,1989.
- 28-Loke Y.W., King A., Burrows T.D.:** Decidua in human implantation. *Human Reprod.*, 10 (3):14-21,1995.
- 29-Finn C.A., Pope M.D.:** Infiltration of neutrophil polymorphonuclear leucocytes into the endometrial stroma at the time of implantation of ova and the initiation of the oil decidual cell reaction in mice. *J Reprod Fert.*, 91:365-369,1991.
- 30-Aplin J.D., Charlton A.K.:**The role of matrix macromolecules in the invasion of decidua by trophoblast :Model studies using Be Wo cells. *Trophoblast Res.*,4:139-158,1990.
- 31-Bloom W., Fawcett DW.:** Female Reproductive system. *A Text Book of Histology*, W.B. Saunders Company, Tenth ed., pp: 858-916, 1975.
- 32-Ross M.H., Romrell L.J., Kaye G.I.:** Female reproductive system. *Histology, A Text And Atlas*, Williams and Wilkins pres., third ed., pp: 678-739, 1995.
- 33-Arıncı K., Elhan A.:** Kadın Genital Organları. *Anatomi*, 1. Cilt, Set Offset shf: 425-441,1995.
- 34-Stevens A., Lowe J.:** Female Reproductive System. *Histology*, Mosby-Year Book Europe Lmt.pub., pp:322-347, 1993.

- 35-Sadler T.W.:** Genital Sistem. Langman's Medikal Embriyoloji, Çeviri, editörü: Doç Dr. Can Başaklar,6. Baskı , Palme Yayıncılık, shf: 257-281, 1993.
- 36-Petorak İ.:** Genital Yollar. Medikal Ebriyoloji, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş., 2.baskı shf: 228-238,1986.
- 37-Moore K.L., Persaud T.V.N.:** The Urogenital System.The Developing Human, W.B. Saunders Company, fifth ed.,pp: 265-303, 1993.
- 38-Bigsby R.M.:** Reciprocal tissue interactions in morphogenesis and hormonal responsiveness of the female reproductive tract.In cellular signals controlling uterine function Ed by Lavia LA.Plenum pres. Pp:11-30.1991.
- 39-Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O.:** Dişi Üreme Sistemi . Temel Histoloji. Çev. Editörü: Pfor.Dr. Yener Aytekin, Barış Kitabevi / Appleton& Lange 7. Basımdan çeviri, shf: 517-548, 1993.
- 40-Han S.S., Holmstedt J.O.V.:** Uterus. Human Microscopic Anatomy, Mc Graw-Hill Book Company, pp:542-557,1981.
- 41-Brenner R.M., Slayden O.D.:** Cyclic changes in the primate oviduct and endometrium. The Physiology of Reproduction, Second ed.,edited by E. Knobil and J.D. Neill, Raven Press.Lmt. New York,pp : 541-569,1994.
- 42-Glasser S.R, Mc Cormack S.A.:** Role of stromal cell function diversity in altering endometrial cell responses. Blastocyst-Endometrium Relationships, Edited by F.Leroy, C.A. Finn, Psychoyos A.,Hubinont P.O., S. Karger A.G. Press. Progres in reproductive biology (7): 102-114, 1980.
- 43-Demir R.:** Genital Siklus ve Regülasyonu. İnsanın Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi, Palme Yayıncılık, Shf: 56-77, 1995.
- 44- Dockery P., Rogers A.W.:** The effects of steroids on the fine structure of the endometrium. Bab Clin Obst Gynaecol 3: 227-248, 1989.
- 45-Wynn R.M.:** Histology and ultrastructure of the human endometrium. Biolgy of the uterus, Plenum Pres., New York and London. pp:341-376,1977.

- 46-**Holinka CF, Gurpide E: Proliferatif potential and polimorphism of human endometrial stromal cells. *Gynecol. Endocrinol.*,1:71-81,1987.
- 47-**More I.A.R., Armstrong E.M., Carty M., McSeveney D.: Cyclical changes in the ultrastructure of the normal human endometrial stromal cell. *J.Obs.Gynecol. British Commonwealth*, 81(5): 337-347, 1974.
- 48-** Spornitz U.M.: The functional morphology of the human endometrium and decidua. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 124: 1-100, 1992.
- 49-** Li T.C., Warren M.A., Hill C.J., Saravelos H.: Morphology of the human endometrium in the peri-implantation period . *Ann N Y Acad Sciences*, 169-184,1994.
- 50-**Björklund T.K., Hamberger L., Johannisson E: Comparative morphometric study of the endometrium, the follapian tube, and the corpus luteum during the postovulatory phase in normally menstruating women.
- 51-** Ferin M, Jewelwewiez R, Warren M:The menstrual cycle: Physiolyg, reproductive disorders and infertilitiy. Oxford University Press.New York, 247s,1993.
- 52-**Kohorn E.I., Rice S., Gordon M.: In vitro production of nucleolar channel system in human endometrium. *Nature*, 228: 671-672, 1970.
- 53-**More I.A.R., Armstrong E.M., McSveney Chatfield WR.: The morphogenesis and fate of the nucleolar channel system in the human endometrial glandular cell. *J Ultrastructure Res.*, 47: 74-85,1974.
- 54-** Luginbuhl W.H.: Electron microscopic study of the effects of tissue culture on human endometrium. *Am J obst Gynecol.*, 102: 192-201, 1968.
- 55-**Peek M., Landgren B.M., Johannisson E.: The endometrial capillaries during the normal menstrual cycle: A morphometric study. *Human Rep.*, 7: 906-911.1992.
- 56-**Roberts D.K., Parmley T. H., Walker N.J., Horbelt D. V.: Ultrastructure of the microvasculature in the human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *Am J obstet Gynecol.*, 166: 1393-1406, 1992.
- 57-**Ganong W.F.: Dişi Üreme Sistemi. *Ganong Tıbbi Fizyoloji (Çev.)*, Çeviri Editörü: Dr. Ayşe Doğan, 16. Baskı, Barış Kitabevi, Shf: 473-495,1995.



- 58-**Spornitz U.M., Rinderknecht B.P., Edelman A., Scheidegger B., Cairoli F.: Ultrastructure as a basis for dating of rat endometrium. *Anat. Rec.*, 238: 163-176, 1994.
- 59-**Tabibzadeh S., Babaknia A.: The signals and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocyst and endometrium involving adhesion and tissue invasion. *Hum Rep*, 10: 1579-1602, 1995.
- 60-**Weitlauf H.M.: Biology of implantation, *The physiology of reproduction*, sec. ed, ed.by E.Knobel and J.D. Veill, Raven Press, New York pp: 391-425, 1994.
- 61-** Johnson M., Everitt B.: *Essential reproduction*. Blackwell Scientific Pub., third ed., pp: 171-285, 1988.
- 62-**Campbell S., Swamn H.R., Aplin J.D., Seif M.W., Kimber S.J., Elstein M.: CD44 is expressed throughout pre-implantation human embryo development. *Human Reprod.*, 10: 425-430, 1995.
- 63-**Carnegie J.A., Mccully M.E., Robertson H.A.: The early development of the sheep trophoblast and the involvement of cell death. *Am J Anat.*, 174: 471-488, 1985.
- 64-** Bonnin M, Canivenc R.: Endometrial factors involved in delayed implantation, *Blastocyst-endometrium relationships*, *Progress in reproductive biology*, ed.by Leroy F, Finn C.A., Psychoyos A., Hubinont P.O., S Karger Press vol 7, pp:173-188, 1980.
- 65-** Enders A.C.: Anatomical aspects of implantation. *J Reprod. Fert. Supl.*, 25: 1-15, 1976.
- 66-**Smith SE, Cullen WC, Godkin JD.: Ultrastructural morphometric analysis of uterine epithelium during early pregnancy in the sheep. *J Reprod Fertil.*, 89 : 517-525, 1990.
- 67-**Winkelmann A, Spornitz UM.: Alkaline phosphatase distribution in rat endometrial epithelium during early pregnancy: A scanning electron-microscopic study. *Acta Anat.*, 158: 237-246, 1997.

- 68-Johannisson E.:** Morphological and histochemical factors related to implantation, *Baill Clin Obst Gynecol.*,5: 191-210, 1991.
- 69-Blankenship T.N, Given R.L., Parkening T.A.:** Blastocyst implantation in Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). *Am J Anat*, 187: 137-157,1990.
- 70-Marx M., Denker H.W.:** Penetration of the basal lamina by processes of the uterine epithelial cells during implantation in the rabbit, Trophoblast invasion and endometrial receptivity, novel aspects of the cell biology of embryo implantation. Ed by Denker H.W., Aplin J.D., Plenum Med. Book Company, Trophoblast Res., 4: 417-430,1990.
- 71-Enders A.C., Hendrickx G., Schlafke S.:** Implantation in the Rhesus Monkey: Initial penetration of endometrium, *Am J Anat.*, 167: 275-298, 1983.
- 72-Lindenberg S., Hyttel P., Sjøgren A., Greve T.:** A comparative study of attachment of human, bovine and mouse blastocyst to uterine epithelial monolayer. *Hum Reprod*, 4: 446-456,1989.
- 73- Schlafke S., Enders A.C.:** Cellular basis of interaction between trophoblast and uterus at implantation. *Biol Reprod.*, 12: 41-65, 1975.
- 74-Denker H.W.:** Cell biology of endometrial receptivity and of trophoblast-endometrial interactions. In *Endocrinology of Embryo-Endometrium Interactions*,Ed. by S.R Glasser, Plenum Press, New York, pp: 17-31, 1994.
- 75- Denker H.W.:** Implantation: A cell biological paradox *J Exp Zool* 266: 541-558, 1993.
- 76-Chávez D.J.:** Cell surface of mouse blastocyst at the trophectoderm-uterine interface during the adhesive stage of implantation. *Am J Anat*, 176: 153-158, 1986.
- 77-Anderson T.L, Hoffman L.H. :** Alteration in epithelial glycocalyx of rabbit uteri during early pseudopregnancy and pregnancy, and following ovariectomy. *Am J Anat.*, 171: 321-334, 1984.

- 78**-Thie M., Denker H.W.: Endometrial receptivity for trophoblast attachment: Model studies using cell lines. *Microscopy of reproduction and development*, edited by P.M.Motta, pp: 241-249, 1997.
- 79**-Biermann L., Gabius H. J., Denker H.W.: Neoglycoprotein-binding sites ( endogenous lectins) in the fallopian tube, uterus and blastocyst of the rabbit during the preimplantation phase and implantation. *Acta Anat.*, 160: 159-171,1997.
- 80**-Denker H.W.: Trophoblast-endometrial interactions at embryo implantation : A cell biological Paradox., *Trophoblast Res.*, 4: 3-32, 1990.
- 81**-Blankenship T.N., Given R.L.: Penetration of the uterine basement membrane during blastocyst implantation in the mouse. *Anat Rec.*, 233: 196-204, 1992.
- 82**-Moore H.D.M., Gems S., Hearen J.P.: Early implantation stages in the marmoset monkey ( *Callithrix jacchus*). *Am J Anat.*, 172: 265-278,1985.
- 83**-Aplin J.D., Mylona P., Kiely C.M.; Ball S., Williams J.D.L., Church H.J., Jones C.J.P.: Collagen VI and laminins as markers of differentiation of endometrial stroma: In molecular and cellular aspects of periimplantation processes. Edited by S.K.Dey, Springer-Verlag New York, pp:331-351, 1995.
- 84**-Tarachand U.: Decidualisation: Origin and role of associated cells. *Biol Cell.* 57: 9-16, 1986.
- 85**- Horwitz A.R., Werb Z.: Cell adhesion and the extracellular matrix: recent progress and emerging themes. *Curr Opin cell Biol.*, 10: 563-565, 1998.
- 86**- S Karp G.: *Cell and Molecular Biology: Concepts and experiments.* John Wiley and Sons Inc, pp: 249-286, 1996.
- 87**-Streuli C.: Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Current Opinion in Cell Biology.*, 11: 634-640, 1999.
- 88**-Hay ED.: Extracellular matrix alters epithelial differentiation. *Current Opinion in Cell Biology.*, 5: 1029-1065, 1993.

- 89**-Yoshinaga K.: Uterine receptivity for blastocyst implantation. *Annal NY Acad. Sci.*, 541:424-431,1988.
- 90**-Harper MJ.: The implantation window. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 6 : 351-371, 1992.
- 91**-Simon C., Garcia Velasco J.J., Valbuena D., Peinado J.A., Moreno C., Remohi J., Pellicer A.: Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *Fertil Steril* 70: 234-239,1998.
- 92**-De Ziegler D., Fanchin R., de Moustier B., Bulletti C.: *J Reprod Immunol.*, 39: 149-166,1998.
- 93**-Shiotani M., Noda Y., Mori T.: Embryo-dependent induction uterine receptivity assessed by an in vitro model of implantation in mice. *Biol Reprod.*, 49: 794-801, 1993.
- 94**-Wakuda K., Takakura K., Nakanishi K., Kita N., Shi H., Hirose M., Noda Y.: Embryo-dependent induction of embryo receptivity in the mouse endometrium. *J Reprod Fertil.*, 115 : 315-324,1999.
- 95**-Bentin-Ley U., Sjögren A., Nilsson L., Hamberger L., Larsen J.F., Horn T: Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation in vitro. *Hum Reprod.*, 14: 515-520, 1999.
- 96**-Martel D., Monnier M.N., Roche D., Psychoyos A.: Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Hum Reprod.*, 6: 597-603.
- 97**-Sarantis L., Roche D., Psychoyos A.: Displacement of receptivity for nidation in the rat by the progesterone antagonist RU 486: A scanning electron microscopy study. *Hum Reprod.*, 3: 251-255,1988.
- 98**-Nikas G., Develioğlu O.H., Toner J.P., Jones H.W. Jr.: Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Rep.*, 14: 787-792,1999.

- 99-Kramer B., De Wet G.:** Exogenous gonadotropin administration affects the glycocalyx of rat endometrial epithelial cells during the period of implantation. *J Assist Reprod Genet.*, 11: 504-509, 1994.
- 100-Chávez D.J, Anderson T.L.:** The glycocalyx of the mouse uterine luminal epithelium during estrus, early pregnancy, the peri-implantation period, and delayed implantation. I. Acquisition of Ricinus communis I binding sites during pregnancy. *Biol Reprod.*, 325: 1135-1142, 1985.
- 101-Mc Neer P.R., Carraway C.A., Fregien N.L., Carraway K.L.:** Characterization of the expression and steroid hormone control of sialomucin complex in the rat uterus: Implications for uterine receptivity. *J Cell Physiol.*, 176: 110-119, 1998.
- 102- Grümmer R., Winterhager E.:** Regulation of gap junctional connexin in the endometrium during early pregnancy. *Cell Tissue Res.*, 293: 189-194, 1998.
- 103-Zhu L.J., Cullinan-Bove K., Polihronis M., Bagchi M.K., Bagchi I.C.:** Calcitonin is a progesterone-regulated marker that forecasts the receptive state of endometrium during implantation. *Endocrinol.*, 139: 3923-3934, 1998.
- 104- Kumar S., Zhu L.J., Polihronis M., Cameron S.T., Baird D.T., Scathz F., Dua A., Yink Y.K., Bagchi M.K., Bagchi I.C.:** Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *J Clin Endocrinol Metab.*, 83: 4443-4450, 1998.
- 105-Tabibzadeh S.:** Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod.*, 4 : 465-471, 1998.
- 106-Surani M.A.H., Fishel S.B.:** Blastocyst-uterine interactions at implantation *Progress in reproductive biology*, ed. by Leroy F., Finn C.A., Psychoyos A., Hubinont P.O., S karger press vol 7, pp:173-188, 1980.
- 107-Harvey M.B., Leco K.J., Arcellana-Panlilio M.Y., Zhang X., Edwards D.R., Schultz G.A.:** Roles of growth factors during peri-implantation development. *Mol Hum Reprod.*, 10: 712-718, 1995.

- 108-Hill J.A.:** Cytokines considered critical in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.*, 28 : 123-126, 1992.
- 109-Welsh A.O., Enders A.C.:** Chorioallantoic placenta formation in the rat: I: Luminal epithelial cell death and extracellular matrix modifications in the mesometrial region of implantation chambers. *Am J Anat.*, 192: 215-231, 1991.
- 110-Welsh A.O., Enders A.C.:** Chorioallantoic placenta formation in the rat: Granulated cells invade the uterine luminal epithelium at the time of epithelial cell death. *Biol Reprod.*, 49: 38-57, 1993.
- 111-Welsh A.O., Enders A.C.:** Chorioallantoic placenta formation in the rat: II. Angiogenesis and maternal blood circulation in the mesometrial region of the implantation chamber prior to placenta formation. *Am J Anat.*, 192: 347-365, 1991.
- 112-Welsh A.O., Enders A.C.:** Occlusion and reformation of rat uterine lumen during pregnancy. *Am J Anat.*, 167: 463-477, 1983.
- 113-Christofferson R.H., Nilsson B.O.:** Morphology of the endometrial microvasculature during early placentation in the rat. *Cell Tissue Res.*, 253: 209-220, 1988.
- 114-Pande S., Malaviya B., Mehrotra P.K., Kamboj V.P.:** Determination of proteins secreted by growing rat decidual cells in vitro. *Ind. J Exp Biol.*, 34: 1100-1103, 1996.
- 115-Julkunen M.:** Human decidua synthesizes placental protein 14 (PP14) in vitro. *Acta Endocrinologica.*, 112: 271-277, 1986.
- 116-Rutanen E.M., Koistinen R., Wahlström T., Bohn H., Ranta T., Seppälä M.:** Synthesis of placental protein 12 by human decidua. *Endocrinol.*, 116: 1304-1309, 1985.
- 117-Clemmons D.R., Thrailkill K.M., Handwerger S., Busby W.H.:** Three distinct form of insulin-like growth factor binding proteins are released by decidual cells in culture. *Endocrinol.*, 127: 643-650, 1990.

- 118-**Petraglia F., Calza L., Garuti G.C., Abrate M., Giardino L., Genazzoni A.R., Vale W., Meunier H.: Presence and synthesis of inhibin subunits in human decidua. *Clin endocrinol Metab.*, 71: 487-492, 1990.
- 119-**Wu W-X., Brooks J., Glasier A.F., McNeilly A.S.: The relationship between decidualization and prolactin mRNA and production at different stages of human pregnancy. *Mol Endocrinol.*, 14: 255-261, 1995.
- 120-**Meuris S., Sounenkoff G., Malengreau A., Robyn C.: Immunoenzymatic localization of prolactin-like immunoreactivity in decidual cell of the endometrium from pregnant and nonpregnant women. *Histochem Cytochem.*, 28:1347-1350, 1980.
- 121-** Murray D.M., Donald J.D., Samuel S.E., Sarah L.S.: Interleukin-6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol.*, 192: 189-191, 1991.
- 122-**Katz S., Abrahamsohn P.A.: Involution of antimezometrial decidua in the mouse : An ultrastructural study. *Anat Embriol.*, 176: 251-258, 1987.
- 123-**Andrade C.G.T.J., Savino W., Abrahamsohn P.A., Zorn T.M.T.: Distribution of desmoplakin I/ II in endometrial cells of mice in the artificially induced decidua. *Tissue and Cell.*, 26: 639-647, 1994.
- 124-**Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R.: Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.*, 26: 239-257, 1972
- 125-**Welsh A.O., Enders A.C.: Trophoblast-decidual cell interactions and establishment of maternal blood circulation in the parietal yolk sac placenta of the rat. *Anat Rec.*, 217: 203-219, 1987.
- 126-**Akcalı K.C., Khan S.A., Moulton B.C.: Effect of decidualization on expression of bax and bcl-2 in the rat uterine endometrium. *Endocrinol.*, 137: 3123-3130, 1996.
- 127-**Clark D.E., Hurst P.R., Myers D.B., Spears G.F.: Collagen concentrations in dissected tissue compartments of rat uterus on days 6, 7, and 8 of pregnancy. *Reprod Fertil.*, 94: 169-175, 1992.

- 128**-Montfort I., Perez-Tomayo R.: Studies on uterine collagen during pregnancy and puerperium. *Lab Invest.*, 10: 1240-1258, 1961.
- 129**-Myers D.B., Clark D.E., Hurst P.R.: Decreased collagen concentration in rat uterine implantation sites compared with non-implantation tissue at days 6-11 of pregnancy. *Reprod Fertil Dev.*, 2: 607-612, 1990.
- 130**-Hurst P.R., Palmay R.D., Myers D.B.: Localization and synthesis collagen types III and V during remodelling and decidualization in rat uterus. *Reprod Fertil Dev.*, 9: 403-409, 1997.
- 131**-Martello E.M.V.G., Abrahamsohn P.A.: Collagen distribution in the mouse endometrium during decidualization. *Acta Anat.*, 127: 146-150, 1986.
- 132**-Bijovsky A.T., Zorn T.M.T., Abrahamsohn P.A.: Remodelling of the mouse endometrial stroma during preimplantation period. *Acta Anat.*, 144: 231-234, 1992.
- 133**-Zorn T.M.T., Bijovsky A.T., Bevilacqua M.A.F., Abrahamsohn P.A.: Phagocytosis of collagen by mouse decidual cells. *Anat Rec.*, 225: 96-100, 1989.
- 134**-Iwahashi M., Muragaki Y., Ooshima A., Yamoto M., Nakano R.: Alterations in distribution and composition of the extracellular matrix during decidualization of the human endometrium. *Reprod Fertil.*, 108: 147-155, 1996.
- 135**-Laurie G.W.; Leblond C.P., Martin G.R.: Light microscopic immunolocalization of type IV collagen, laminin, heparan sulfate proteoglycan and fibronectin in the basement membranes of a variety of rat organs. *Am J Anat.*, 167:71-82, 1983.
- 136**-Porcile E.V., Picart R., Vigny M., Tixier-vidal A., Tougerd C.: Immunolocalization of laminin, entactin, heparan sulfate proteoglycan, and type IV collagen in the rat anterior pituitary I. An in vivo study. *Anat Rec.*, 232: 482-492, 1992.



- 137**-Wewer U.M., Damjanov A., Weiss J., Liotta L.A., Damjanov I.: Mouse endometrial stromal cells produce basement-membrane components. *Differentiation.*, 32:49-58, 1986.
- 138**-Church H.J., Richards A.J., Aplin J.D.: Laminins in decidua, plasenta and choriocarcinoma cells. *Trofoblast Res.*, 10: 143-162, 1997.
- 139**-Armant D.R., Kaplan H.A., Lennarz W.J.: Fibronectin and laminin promote in vitro attachment and outgrowth of mouse blastocysts. *Developmental Biol.*, 116: 519-523, 1986.
- 140**-Rider V., Carlone D.L., Witrock D., Cai C., Oliver N.: Uterine fibronectin mRNA content and localization are modulated during implantation. *Dev Dyn.*, 195: 1-14, 1992.
- 141**-Grinnell .F, Head J.R., Hoffpauir J.: Fibronectin and cell shape in vivo: studies on the endometrim during pregnancy. *J Cell Biol.*, 94: 597-606, 1982.
- 142**-Glasser S.R., Lampelo S., Munir M.I., Julian J. :Expression of desmin, laminin and fibronectin during in situ differentiation (decidualization) of rat uterine stromal cells. *Differentiation.*, 35:132-42 1987.
- 143**-Blankenship T.N., Enders A.C., King B.F.: Trofoblastic invasion and the development of uteroplacental arteries in the macaque: Immunohistochemical localization of cytokeratins, desmin, type IV collagen, laminin, and fibronectin. *Cell Tissue Res.*,272: 227-236, 1993.
- 144**-Brown J.J.G, Papaioannou V.E.: Distrubution of hyaluronan in the mouse endometrium during the periimplantation period of pregnancy. *Differentiation.*, 52: 61-68, 1992.
- 145**-Jacobs A.L, Carson D.D.: Proteoglycan synthesis and metabolism by mouse uterine stroma cultured in vitro. *J Biol. Chem.*, 266: 15464-15473, 1991.
- 146**-Carson D.D.,Julian J., Jacops A.L.: Uterine stromal cell chondroidin sulfate proteoglycans bind to collagen type I and inhibit embryo outgrowth in vitro. *Developmental Biol.*, 149: 307-316, 1992.
- 147**-Eisenstein R.: Angiogenesis in arteries. *Pharmac Ther.* 49: 1-19,1991.

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Celal KALOĞLU**

Eylül 1973 yılında Tunceli'nin Ovacık ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Ovacık'ta tamaladıktan sonra 1987 yılında Bolu Atatürk Lisesi'nden mezun oldu. Aynı yıl kazandığı Uludağ Üniversitesi, Fen -Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden 1991 yılında mezun oldu.

1993 tarihinde Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı ve araştırma görevlisi kadrosuna atandı. 'Sıçanlarda Gonadların Gelişimi ve Testiküler Farklılaşma' adlı tez çalışması ile yüksek lisansını tamamlayarak 1996 yılında doktora programına başladı.

Mayıs 1998 yılında KPDS doktora dil barajını aşarak doktora yeterlilik sınavını verdi.

Celal Kaloğlu halen Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nda 'Sıçan İmplantasyonunda Decidualizasyon ve Ekstrasellüler Matriks: Histokimyasal, İmmünohistokimyasal ve Ultrastrüktürel Bir Çalışma' adlı doktora tezi ile çalışmalarını sürdürmektedir.