



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”
<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Preimplantasyon Sürecinde Sıçan Uterus Dokusunda Meydana Gelen Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Examination in the Light Microscopical Level of the Changes Occurring in the Rat Uterus Tissue during Preimplantation

Duygu Mutluay¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, 15030, BURDUR

Abstract: In this study it was aimed to determine the structural changes occurring in the rat uterus between gestational days 0-5 using light microscope. The tissue samples obtained from female pregnant Wistar-albino were stained by using (Hematoxylin and Eosin (HE), Mason's trichrome and Periodic Acid Schiff techniques. Uterine tissue in the 0. day of pregnancy showed normal histological structure. At day 1 decidual reaction areas began to appear and a large number of mitotic and apoptotic cells were observed in uterine luminal and glandular epithelium and stroma. At day 3, we observed that the decidualization in the uterus tissue was spread toward the mesometriyal side that implantation will be occurred. At day 5, we observed a decrease in the height of the uterine luminal epithelial, shrink in the glands and an increase, expansion of maternal blood vessels. These results indicate that the decidual reaction begins at the first day of pregnancy and mitosis, apoptosis has played a role in this process and blood vessels are improved to provide the maternal placental circulation.

Öz: Çalışmada; sıçanlarda gebeliğin 0. gününden 5. gününe kadar uterus dokusunda meydana gelen yapısal değişikliklerin ışık mikroskopik düzeyde araştırılması amaçlandı. Wistar-albino cinsi gebe sıçanlardan elde edilen doku örnekleri, Hematoksilen-Eosin (HE), Masson's üçlü boyaması (Triple boyama) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyası ile boyandı. Gebeliğin 0.gününde uterus dokusu normal histolojik yapı gösterdi. Gebeliğin 1.gününde desidual reaksiyon alanlarının ortaya çıktığı, uterus lümen epitel, bez epitel ve stromada çok sayıda mitoz ve apoptotik hücrelerin olduğu görüldü. Gebeliğin 3.gününde desidualizasyonun uterus dokusunda implantasyonun şekilleneceği antimezometriyal tarafa doğru yayıldığı gözlemlendi. Gebeliğin 5.gününde uterus lümen epitel yüksekliğinin azaldığı, bezlerin küçüldüğü ve maternal kan damarlarında artış ve genişleme olduğu görüldü. Sonuçlar, sıçan uterus dokusunda desidual reaksiyonun gebeliğin 1.gününde başladığını, bu süreçte mitoz ve apoptozisin rol oynadığını ve gebelik ilerledikçe plasental dolaşım için maternal kan damarlarının geliştiğini göstermektedir.

Key words: Microscopy, preimplantation, rat, uterus tissue.

Anahtar sözcükler: Mikroskopi, Preimplantasyon, sıçan, uterus dokusu.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç. Dr. Duygu MUTLUAY
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 15030, BURDUR, TÜRKİYE.
E-posta: duygumutluay@mehmetakif.edu.tr **Tel:** 0248 213 2048

Geliş Tarihi: 05.08.2015

Kabul Tarihi: 15.10.2015

Kaynak göstermek için: Mutluay D. 2015. Preimplantasyon sürecinde sıçan uterus dokusunda meydana gelen değişikliklerin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 3(2): 43-53.

Giriş

Memelilerde gebelik; implantasyon, plasenta oluşumu, embriyo gelişimi ve doğum gibi olayları içeren kompleks bir süreçtir. Gebelik esnasında uterus hem morfolojik hem de fizyolojik olarak değişir. Uterusta endometriyal stromal fibroblastlar çoğalarak farklılaşmaya başlar (Welsh ve Enders, 1983; Abrahamsohn ve Zorn, 1993; Demir, 1997), ekstrasellüler matriks (ESM) moleküllerinin yapısı da yeniden şekillenir (Clark ve ark., 1993).

Kemiricilerde implantasyon, genellikle gebeliğin 4-6. günlerinde gerçekleşir. Blastosistin uterus lumen epiteli bazal membranı ile temasından sonra da desidualizasyon başlar (Abrahamsohn ve Zorn, 1993; Demir, 1997). Desidual reaksiyon, gebeliğin erken dönemlerinde ovaryum hormonları ile blastosist ve uterus arasındaki sinyal mekanizmalarının etkisi altında gerçekleşir (Welsh ve Enders, 1983; Abrahamsohn ve Zorn, 1993). Gebeliğin başlangıcında ilk olarak uterus lumen ve bez epitel hücreleri çoğalmaya başlar. Sonra epitel hücre proliferasyonu durur, stromal hücre proliferasyonu başlar. Bu süreçten ovaryum tarafından salgılanan östrojen ve progesteron hormonları sorumludur (Oshea ve ark., 1983). Kemirgenlerde desidual endometriyum, bazal zon, kapsül, antimezometriyal desidua, mezometriyal desidua ve glikojenik bölge olmak üzere 5 farklı bölge gösterir. Sıçanlarda gebeliğin erken dönemlerinde görülen desidualizasyon ve implantasyon olayları, uterusun antimezometriyal bölgesinde özellikle primer desidual alanda gerçekleşmektedir. Antimezometriyal desiduanın iç tabakası embriyoyu saran ileri derecede yassı, ara tabakası poligonal, miyometriyuma komşu dış tabakası predesidual hücrelerden oluşmaktadır (Oshea ve ark., 1983). Gebelik ilerlerken, implantasyonun gerçekleşeceği antimezometriyal bölgedeki epitel hücrelerinde hücre ölümü başlar, epitelyal dejenerasyon mezometriyal bölgeye doğru uzanır (Scott ve Pendergrass, 1981; Oshea ve ark., 1983; Joswig ve ark., 2003;). İmplantasyon esnasında uterusun antimezometriyal bölgesinde blastosisti çevreleyen uterus endometriyumunda stromal hücrelerin çoğalması ve farklılaşması ile desidual hücrelere dönüşür (Wang ve ark., 2004a).

İnsan ve fare gibi invaziv hemo-koryal ya da hemo-endotelial plasentasyona sahip türlerde implantasyon, blastosist trofoblastı ve uterus lumen epitelinin apikal plazma membranlarının kaynaşması ile başlar. Sonra embriyoya komşu uterus epitel hücreleri apoptozise uğrar ve altındaki bazal membrandan ayrılır. Böylelikle embriyo ESM'den oluşan bazal membrana ulaşır. Daha sonra uterus luminal epitelyumunun ortadan kalkması ve bazal

membranının yıkımlanması ile desiduaya dönüşen stroma içerisine trofoblast penetrasyonunun başladığı invaziv süreç başlar, blastosist endometriyuma gömülür. Bu süreç embriyo büyümesi ve plesantasyonu içeren postimplantasyon fazı ile devam eder (Bany ve ark., 2004; Wang ve ark., 2004b; Herington ve Bany, 2007). Bu çalışmada, preimplantasyon periyodunda sıçan uterus dokusunda meydana gelen yapısal değişikliklerin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç

Araştırmada daha önce çiftleşmemiş, ortalama ağırlıkları 190-210 gr olan ergin, 24 adet dişi 12 adet erkek Wistar-Albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Akdeniz Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Deneysel hayvanları 210C oda ısısında 12 saat ışık ve 12 saat karanlıkta, normal yem ve musluk suyu ile beslendiler. Östrus evresinde bulunan dişi sıçanlar, dişi/erkek oranı 2/1 olacak şekilde bir gece aynı kafeste bırakıldılar. Ertesi sabah vajinal smearinde spermium belirlenen dişi sıçanlar, gebeliğin 0.gününde (sıfır) kabul edildiler. Gebeliğin 0., 1., 2., 3. ve 5.günlerinde olmak üzere 5 deneysel gruba (her grupta 6 hayvan) oluşturuldu. Her deneysel grubun sonunda intramusküler (i.m) olarak rompun (5mg/kg)/ketamin (60mg/kg) kombinasyon anesteziyi uygulanan hayvanlara, femoral venden %0.9'luk serum fizyolojikte çözülmüş 1ml %1'lik Evans blue (AppliChem, Darmstadt, Germany) verildi ve 15 dakika sonra karın ön duvarı açılarak mavi renge boyanan uterus bölgelerinden toplanan doku örnekleri tespit için Bouin's solüsyonuna konuldu. Dokular Bouin's solüsyonunda 6 saat süreyle tespit edildi. Tespit edilen doku örnekleri dehidrasyon ve şeffaflaştırma işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesilen kesitler lamlar üzerine alınarak, Hematoksilen-Eosin (HE), Masson's üçlü boyaması (Triple boyama) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyası ile boyandılar. Boyanan doku örnekleri Olympus CX41 marka ışık mikroskobu ile incelenerek, bulgular fotoğraflandı.

Bulgular

Sıçanlarda gebeliğin ilk 5 gününde HE, üçlü boyama ve PAS boyası ile boyanan doku kesitleri üzerinde yapılan incelemeler sonucunda, 0 (sıfır) günlük gebe uterus dokusunun endometriyum, myometriyum ve perimetriyumdan oluşan normal histolojik yapı gösterdiği görüldü. Uterus lümen epitelinin ve bez epitelinin normal ve tek katlı yüksek prizmatik özellikte olduğu ve bezlerin lümene açıldığı gözlemlendi. Endometriyum bağ dokusunun normal

yapıda olduğu, uterusun yüzlek ve derin endometriyum tabakasında kollajen lif yapısının düzenli bir seyir gösterdiği izlendi (Şekil 1a, b).

Gebeliğin 1. gününde uterus lümen epitelinin hemen altında endometriyumunun yüzlek kısmının (pars fonksiyonalis), hücresel unsurlardan yana yoğunlaştığı ve desidualizasyonun oluşmaya başladığı gözlemlendi. Kollajen ipliklerin hücresel yoğunlaşmanın olduğu desidual alanın altından itibaren miyometriyuma doğru yayıldığı görüldü (Şekil 2a). Uterus lümen epiteli prizmatik epitel özellik göstermekle birlikte, epitel hücre çekirdeklerinin 0.güne göre oval görünümlü olduğu ve hücrelerin mitotik aktivite gösterdiği görüldü. Uterus lümen epitelinde çok sayıda apopitotik ve dejeneratif hücreler gözlemlendi. Bu tip hücrelerin sitoplazmalarının boya almadığı, çekirdeklerinin koyu piknotik yuvarlak, yıldız ve çomak benzeri görünümlü olması dikkati çekti. Benzer hücreler bez epitelinde ve endometriyum stromasında da gözlenmekle birlikte, stromada apopitotik hücrelerin yaygın olduğu görüldü (Şekil 2b, c, d).

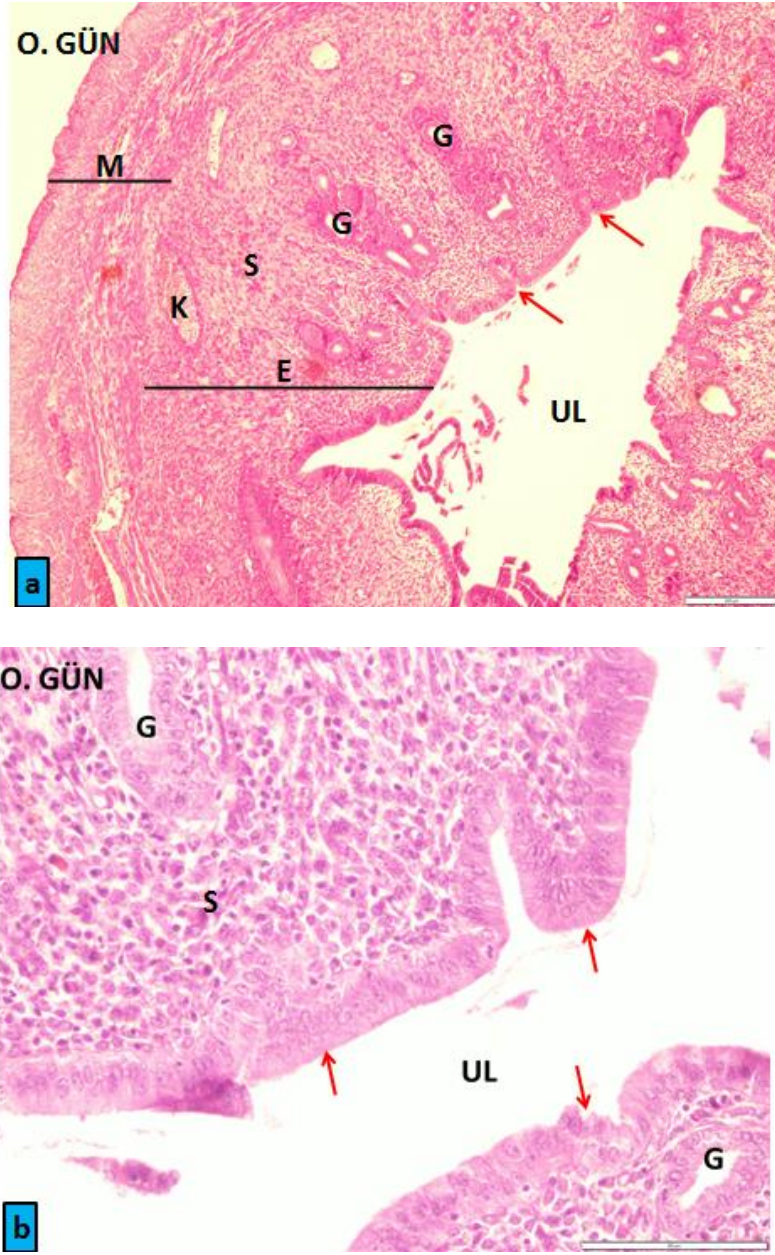
Gebeliğin 3. gününde desidualizasyonun uterus dokusunda implantasyonun şekilleneceği antimezometriyal tarafa doğru yayıldığı gözlemlendi. Endometriyum stromasının antimezometriyal bölgede gevşek bir yapı sergilediği, uterus bezlerinin desidual alandan ziyade çoğunlukla miyometriyuma yakın stromada yerleşim gösterdiği görüldü. Gebeliğin 1. gününde lümen epitel hücrelerinde ve bez epitelinde gözlemlenen mitotik aktivite ve apopitotik görünümlü hücreler gebeliğin 3. gününde nadiren gözlemlendi. Fakat endometriyum stromasında apopitotik görünümlü hücrelerin gebeliğin 3. gününde de mevcut olduğu görüldü (Şekil 3a, b).

Gebeliğin 5. gününde uterus lümen epitel yüksekliğinin diğer gebelik günleri ile karşılaştırıldığında azaldığı, özellikle desidual alanda damarlaşmanın arttığı, maternal kan damarlarının genişlediği ve endometriyal stromadaki bezlerin küçüldüğü gözlemlendi (Şekil 4a, b).

PAS reaksiyonunun gerçekleştirildiği uterus dokusundaki bazal membran yapısının tüm gebelik günlerinde normal görünümlü olduğu, epitel hücrelerinin altında kopuntusuz olarak devam ettiği görüldü.

Preimplantasyon Sürecinde Sıçan Uterus Dokusunda Meydana Gelen Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

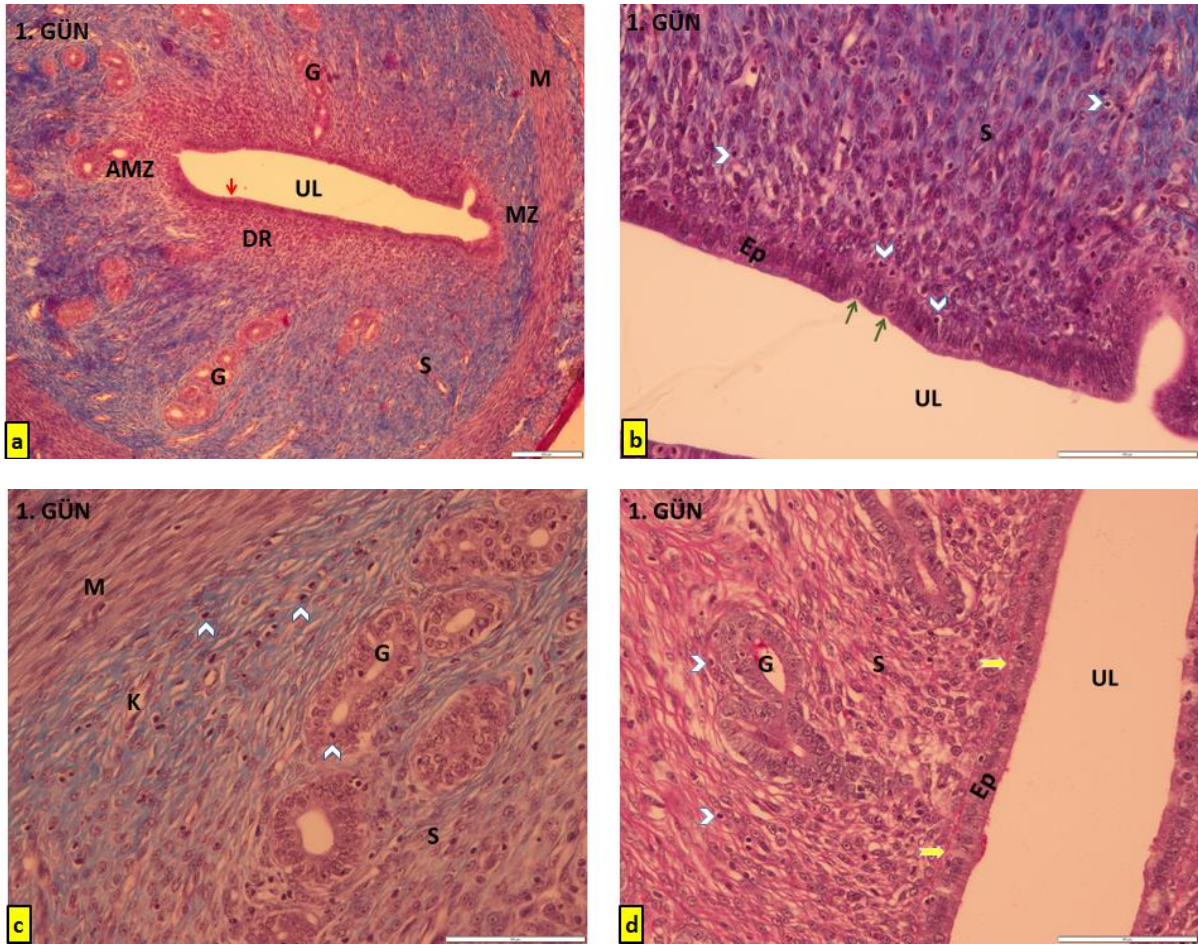
Examination in the Light Microscopical Level of the Changes Occurring in the Rat Uterus Tissue during Preimplantation



Şekil 1. Gebeliğin 0. gününe ait sıçan uterus dokusunun ışık mikroskopik görünümü. HE boyama. E: endometriyum, UL: uterus lümeni, M: miyometriyum, K: kan damarı, S: stroma, G: uterus bezi, Kırmızı ok: lumen epiteli. (a) Büyütme çizgisi: 200µm. (b) Büyütme çizgisi: 100µm.

Preimplantasyon Sürecinde Sıçan Uterus Dokusunda Meydana Gelen Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

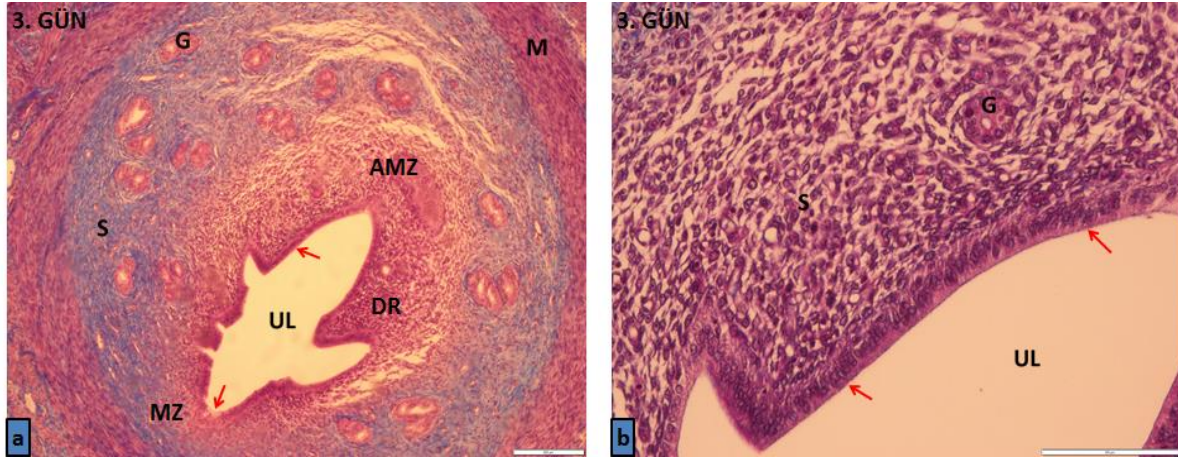
Examination in the Light Microscopical Level of the Changes Occurring in the Rat Uterus Tissue during Preimplantation



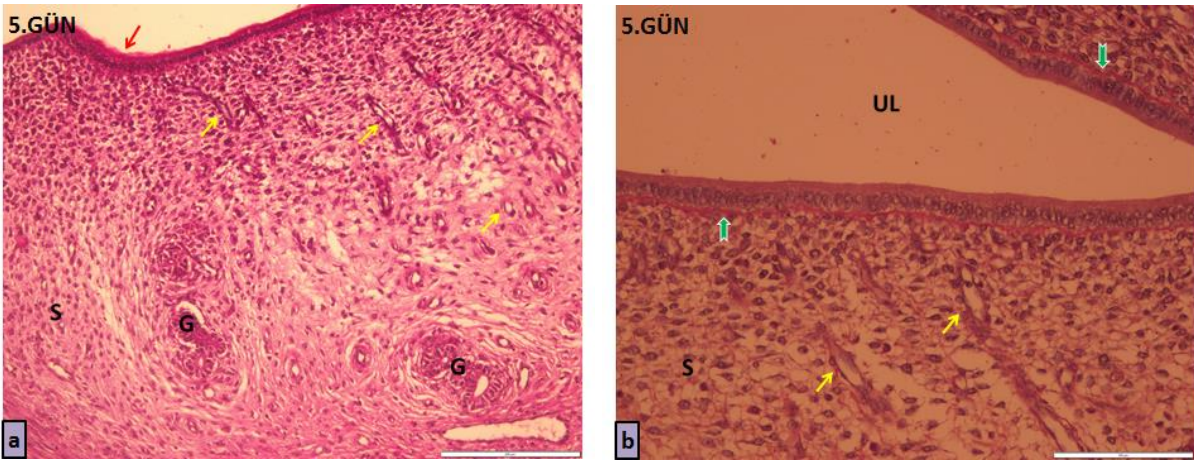
Şekil 2. Gebeliğin 1. gününe ait sıçan uterus dokusunun ışık mikroskopik görünümü. UL: uterus lümeni, M: miyometriyum, S: stroma, G: uterus bezi, K: kapiller, AMZ: antimezometriyal bölge, MZ: mezometriyal bölge, DR: desidual reaksiyon alanı, Ep: lumen epiteli, kırmızı ok: lumen epiteli, yeşil oklar: mitotic hücreler, sarı oklar: bazal membran, ok başları: apoptotik hücreler. (a) Masson's üçlü boyaması. Büyütme çizgisi: 200µm. (b) Masson üçlü boyama. Büyütme çizgisi: 100µm. (c) Masson's üçlü boyaması. Büyütme çizgisi: 100µm. (d) PAS boyama. Büyütme çizgisi: 100µm.

Preimplantasyon Sürecinde Sıçan Uterus Dokusunda Meydana Gelen Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Examination in the Light Microscopical Level of the Changes Occurring in the Rat Uterus Tissue during Preimplantation



Şekil 3. Gebeliğin 3. gününe ait sıçan uterus dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Masson's üçlü boyaması. UL: uterus lümeni, M: miyometriyum, S: stroma, G: uterus bezi, AMZ: antimezometriyal bölge, MZ: mezometriyal bölge, DR: desidual reaksiyon alanı, oklar: lumen epiteli. (a) Büyütme çizgisi: 200µm. (b) Büyütme çizgisi: 100µm.



Şekil 4. Gebeliğin 5. gününe ait sıçan uterus dokusunun ışık mikroskopik görünümü. S: stroma, G: uterus bezi, Kırmızı oklar: lumen epiteli, Sarı oklar: kapiller, Yeşil oklar: bazal membran (a) HE boyama. Büyütme çizgisi: 200µm. (b) PAS boyama. Büyütme çizgisi: 100µm.

Tartışma

Gebelikte, implantasyona yanıt olarak uterus dokusunun farklı bölgelerinde, farklı zaman aralıklarında büyüme, farklılaşma ve gerileme gibi bir takım olaylar gerçekleşir (Bell, 1983; Correia-da-Silva ve ark., 2004). Mevcut çalışma, gebeliğin ilk 5 gününde sıçan endometriyumunda meydana gelen değişiklikleri ışık mikroskopik düzeyde incelemek için planlandı. Çalışmamızın verileri desidual reaksiyonun, hücre çoğalma ve farklılaşmasının ve hücre ölümünün sıçan endometriyumunun, başta lümen epiteli ve endometriyal stroma olmak üzere endometriyal bezler de dahil her alanda gebeliğin 1.gününde oluştuğunu gösterdi. Zhang ve Paria (2006), hamsterların çiftleşmesinden sonra gebe uterus dokusunda TUNEL metodu ile yapmış olduğu çalışmada, epitelyal apoptozisin gebeliğin 1.gününde en yüksek düzeyde olduğunu, gebeliğin 2.gününde apoptotik hücre sayısının azaldığını, bir apoptotik belirteç olan Caspase-3 (Cas-3)'ün epitelyal hücrelerde gözlemlenmediğini, endometriyum stromasında ve kas tabakasında bazı hücrelerde görüldüğünü bildirmişlerdir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, apoptozisin asıl olarak gebeliğin 2.gününde hem stromal hem de luminal epitelyal tabakada gözlemlendiği kaydedilmiştir. Yazarlar epitelyal hücre çoğalmasının gebeliğin 2.günde, stromal hücre çoğalmasının ise gebeliğin 3. ve 4.gününde bulunduğunu göstermişlerdir (Huet-Hudson ve ark., 1989). Erken gebelik döneminde hücre proliferasyonu ve hücre ölümü üzerine immunohistokimyasal düzeyde yapılan başka bir çalışmada, proliferasyon/hücre ölümü arasındaki dengenin gebeliğin 3.gününden itibaren hücre ölümü yönünde değiştiği bildirilmiştir (Öner ve ark., 2010). Çalışmamızın bulguları, diğer çalışmalardan farklı olarak hem hücre çoğalmasının hem de apoptozisin gebe sıçanların uterus dokusunda gebeliğin 1.gününde, asıl olarak uterus lümen epiteli ile endometriyal stromada bulunduğunu gösterdi. Gebeliğin 3. ve 5.günlerinde bu gibi bulgulara rastlanmadı. Bu durum hayvan türlerinin farklı olması ve dokulardan elde edilen farklı kesit alanlarının incelenmesinden kaynaklanabilir.

Önceki kayıtlarda laboratuvar kemirgenlerinde desidualizasyonun blastosist ile uterus lümen epiteli bazal membranı ile temas etmesi ile başladığı bildirilmiştir (Abrahamsohn ve Zorn, 1993). Kramer (1997), sıçanların endometriyumunda stromal hücre desidualizasyonun gonadotropinlerin etkisi altında gebeliğin 4,5. gününde oluştuğunu, gebeliğin 5,5. ve 6,5.günlerinde stromada belirginleştiğini bildirmişlerdir. Kayışlı ve ark. (2000) immunohistokimyasal düzeyde yaptıkları bir çalışmada, yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde

gebe sıçanların uterus dokusunda desidual alanın gebeliğin 4.gününde olduğu kaydetmişlerdir. Yazarlar desidual reaksiyon alanının gebeliğin 5. ve 6.günlerinde antimezometriyal alandan mezometriyal alana doğru genişlediğini gösterdiler. Çalışmamızda biz, desidual reaksiyonun gebeliğin 1.gününde uterus lümen epitelinin altı ile sınırlı da olsa başladığını, gebeliğin 3.gününde mezometriyal alana doğru genişlediğini gözlemledik. Ayrıca mezometriyal alandaki stromal yapının antimezometriyal alanla karşılaştırıldığında gevşek bir yapı kazandığı görüldü.

Çalışmamızda gebeliğin ilk 5 gününde uterus lümen epitelinin bazal membranı devamlı ve normal bir yapıdaydı. Kayışlı ve ark. (2000) gebeliğin ilk 8 haftalık dönemlerine ilişkin yapmış oldukları araştırmalarında gebeliğin 6.gününde uterus lümen epitel bazal membranının sürekli olmayıp kesintili bir yapı gösterdiğini kaydetmişlerdir. Yazarlar sonuçlarımıza benzer şekilde uterus lümen epiteli bazal membranını desidual implantasyondan ve implantasyondan etkilenen bir yapı olduğunu ve gebeliğin 5.gününden itibaren bu yapının giderek bozulmaya başladığını ifade etmişlerdir.

İmplantasyon zamanında endometriyal damar geçirgenliği ve endotel hücre çoğalmasına ilişkin yapısal düzeyde sınırlı sayıda çalışmalara rastlandı. Macpherson ve Rogers (1993) sıçanlarda endotel hücre çoğalmasının gebeliğin 3.gününden itibaren arttığını ve gebeliğin 5.gününe kadar tüm endometriyum boyunca artış gösterdiğini kaydetmişlerdir. Aynı yazarların yapmış oldukları başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Macpherson ve Rogers, 1995). Abberton ve Rogers (1995) da yapmış oldukları çalışmada sıçan endometriyumunda endotel hücre göç faktörlerinin gebeliğin 3-4.günlerinde düşük konsantrasyonlarda üretildiğini, gebeliğin 5.gününde arttığını bildirmişlerdir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nin de gebeliğin 5.gününde sıçan endometriyumunda mevcut ve aktif olduğu bildirilmiştir (Rabbani ve Rogers, 2001). Mevcut çalışmada da biz yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak gebeliğin 5.gününde sıçan uterus dokusunda desidual alanlar dahil endometriyum stromasında kan damarlarında artış ve genişleme gözlemledik. Bu sonuçlar, gebelik esnasında kan damarlarının gelişiminin implantasyondan önce maternal olarak kontrol edildiğini gösteren bir işaret olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, mevcut çalışmada gebelik esnasında sıçan uterus dokusunda desidual reaksiyon alanının gebeliğin 1.gününde başladığı, gebeliğin 3.gününde implantasyonun gerçekleşeceği mezometriyal alana doğru genişlediği, gebeliğin 5.gününde damarlaştırmanın

arttığı görüldü. Endometriyal stromada gebeliğin 5.gününde kan damarlarındaki gelişme plasantasyona cevap olarak şekillenmiş olabileceği düşünülebilir. Ancak, daha önceki araştırmalardan elde edilen bulgulardan farklı olarak, gebeliğin 1.gününde sıçan endometriyumunda ilk desidual reaksiyonun oluşması oldukça düşündürücüdür ve bu bulgumuz yukarıdaki literatür bilgisine dayalı bulguları yeniden gözden geçirmeyi telkin etmektedir. Bu sonuç, desidual reaksiyonun yukarıdaki literatür bilgilerine paralel olarak implantasyondan önce oluştuğunu desteklemekle birlikte, desidual reaksiyonun gebeliğin daha ilk gününde ortaya çıkmasında spermiyumların bir etkisinin olup olmadığını bize düşündürmüştür. Bu nedenle, desidual dokunun oluşumunda etkili olan faktörlerin veya sinyal mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Abberton KM, Rogers PAW. 1995. Production of an endothelial cell migratory signal in rat endometrium during early pregnancy Cell Tissue Res. 279: 215–220.
2. Abrahamssohn PA, Zorn MT. 1993. Implantation and decidualization in rodents. J. Exp. Zoo. 266: 603-628.
3. Bany BM, Harvey MB, Schultz GA. 2000. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the mouse uterus during implantation and oil-induced decidualization. J. Reprod. Fertil. 120: 125-34.
4. Bell SC. 1983. Decidualization: regional differentiation and associated function. Oxf. Rev. Reurod. Biol. 5: 220-271.
5. Clark DE, Hurst RP, McLennan IS ve ark. 1993. Immunolocalization of collagen type I and laminin in the uterus on days 5 to 8 of embryo implantation in rat. Anat. Rec. 237: 8-20.
6. Correia-da-Silva G, Bell SC, Pringle JH ve ark. 2004. Patterns of uterine cellular proliferation and apoptosis in the implantation site of the rat during pregnancy. Placenta 25: 538-547.
7. Demir R. Functional differentiation of the blastocystic ring trophoblast cells in the rat. Biomed Res. 1997;8:127-132.
8. Herington JL, Bany BM. 2007. Effect of the conceptus on uterine natural killer cell numbers and functioning the mouse uterus during decidualization. Biol. Reprod. 76: 579-588.
9. Huet-Hudson YM, Andrews GK, Dey SK. 1989. Cell type-specific localization of c-myc protein in the mouse uterus: modulation by steroid hormones and analysis of the periimplantation period. Endocrinology 125: 1683–1690.
10. Joswig A, Gabriel HD, Kibschull M. 2003. Apoptosis in uterine epithelium and decidua in response to implantation: evidence for two different pathways. Reprod. Biol. Endocrinol.1: 1-9.
11. Kayışlı ÜA, Asar M, Demir R. 2000. Ratlarda desidualizasyon süresince ekstrasellüler matriksin yeniden modellenmesinde laminin ve fibronektin ile reseptör alt birimleri integrin $\beta 4$ ve $\alpha 5$ 'in dağılımları ve muhtemel rolleri. Turk. J. Biol. 24: 379-395.

Preimplantasyon Sürecinde Sıçan Uterus Dokusunda Meydana Gelen Değişikliklerin Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Examination in the Light Microscopical Level of the Changes Occurring in the Rat Uterus Tissue during Preimplantation

12. Kramer B. 1997. Changes in vascular permeability and desiduoma formation during the peri-implantation period of the rat in response to exogenous gonadotropins. *Anat. Rec.* 242: 20-24.
13. Macpherson AM, Rogers PAW. 1993. Uterine endothelial cell proliferation before and after embryo implantation in rats. *J. Reprod. Fertil.* 99: 451-457.
14. Macpherson AM, Rogers PAW. 1995. Blood vessel growth and endothelial cell density in rat endometrium. *J. Reprod. Fertil.* 105: 259-261.
15. Oner H, Oner J, Demir R. 2010. Distributions of PCNA and Cas-3 in rat uterus during early pregnancy. *Folia Histochem. Cytobiol.* 48: 71-77.
16. Oshea JD, Kleinfeld RG, Morrow AH. 1983. Ultrastructure of decidualization in the pseudopregnant rat. *Am. J. Anat.* 166: 271-298.
17. Rabbani ML, Rogers PA. 2001. Role of vascular endothelial growth factor in endometrial vascular events before implantation in rats. *Reprod.* 122: 85-90.
18. Scott JN, Pendergrass PB. 1981. Scanning electron microscopy of the decidual stalk and decidua basalis in the mouse. *Anat. Embryo.* 1162: 435-441.
19. Wang X, Su Y, Deb K ve ark. 2004a. Prostaglandin E2 is a product of induced prostaglandinendoperoxide synthase 2 and microsomal-type prostaglandin E synthase at the implantation site of the hamster. *J. Biol. Chem.* 279: 30579-30587.
20. Wang X, Matsumoto H, Zhao X ve ark. 2004b. Embryonic signals direct the formation of tight junctional permeability barrier in the decidualizing stroma during embryo implantation. *J. Cell Sci.* 117: 53-62.
21. Welsh AO, Enders AC. 1983. Occlusion and reformation of the rat uterine lumen during pregnancy. *Am. J. Anat.* 167: 463-477..
22. Zhang Q, Paria BC. 2006. Importance of uterine cell death, renewal, and their hormonal regulation in hamsters that show progesterone-dependent implantation. *Endocrinol.* 147: 2215-2227.