



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ESHRE / ESGE KADIN GENİTAL TRAKTUS ANOMALİLERİ
KLASİFİKASYONUNA GÖRE U1-A UTERİN ANOMALİLERİN
ENDOMETRİYUMUN LATERAL DUVARLARINDAN ALINAN SPESMEN
BİYOPSİLERİNDE İMPLANTASYON BELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

TEMMUZ 2020



T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ESHRE / ESGE KADIN GENİTAL TRAKTUS ANOMALİLERİ
KLASİFİKASYONUNA GÖRE U1-A UTERİN ANOMALİLERİN
ENDOMETRİYUMUN LATERAL DUVARLARINDAN ALINAN SPESMEN
BİYOPSİLERİNDE İMPLANTASYON BELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezin ORAL YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Recai PABUÇCU

TEMMUZ 2020

ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki asistanlık eğitimi sürecimde mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, iyi bir kadın doğum uzmanı olmam konusunda üzerimde çok emeği olan tez danışmanı hocam Sayın Prof. Recai Pabuçcu'ya en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecimde hocalarım olan Sayın Prof. Dr. Sevim Dinçer Cengiz'e ve Sayın Prof. Dr. Gamze Sinem Çağlar olmak üzere Doç. Dr. Emre Pabuçcu, Doç. Dr. Mine Kiseli ve Doç. Dr. Aslı Yarcı Gürsoy'a ve uzmanlarım Dr. Tufan Arslanca ve Dr. Müge Keskin'e eğitimime bilimselliğime ve hastalarımın yaklaşım konusunda değerli katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Umudum ve Dr. Öğr. Üyesi Esin Kaymaz'a tezime olan katkıları nedeniyle en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun fedakârlıklarıyla her zaman yanımda olan, tez sürecimde çalışmalarımın her aşamasında maddi manevi tüm desteğini her zaman yanımda hissettiren değerli eşim Dr. Yiğit Yıldız, babam Osman Oral, annem Birsen Dürdane Oral ve ağabeyim Dr. Onur Oral'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
RESİMLER DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomik Konjenital Uterin Anomaliler	3
2.2. ESHRE/ESGE Klasifikasyon Sistemi	6
2.2.1 Sınıf U0	7
2.2.2 Sınıf U1 veya Dismorfik Uterus	8
2.2.3 Sınıf U2 veya Septat Uterus	8
2.2.4 Sınıf U3 veya Bikorporeal Uterus	9
2.2.5 Sınıf U4 veya Hemi-uterus	9
2.2.6 Sınıf U5 veya Aplastik Uterus	10
2.2.7 Sınıf U6 veya Sınıflandırılmayan Malformasyonlar	10
2.3. Uterin Anomaliler	11
2.4. T-Shape Uterus ve DES ile İlgili Uterin Anomaliler	11
2.5. Müllerian Sistem Gelişimi	14
2.6. Uterin Vaskülarite	16
2.7. Menstüral Endometriyum	16
2.8. Proliferatif Faz	17
2.9. Sekretuar Faz	19
2.10. İmplantasyon Fazı	22
2.11. İmplantasyon İçin Endometrial Hazırlık	24
2.12. Erken İmplantasyon	26

2.13. İntegrinlerin İmplantasyondaki Rolü	31
2.14. İntegrinler ve İn Vitro Hücrel Fonksiyonun Düzenlenmesi	34
2.15. Endometrial İntegrin Ekspresyonunun Düzenlenmesi	34
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	36
3.2. Etik Kurul	36
3.3. Araştırmanın Tipi	36
3.4. Dahil Edilme /Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	36
3.5. Tanı Yöntemleri	37
3.6. Uterin Anomali (T-Shape-U1a) Yönetimi	37
3.7. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme	38
3.8. Histopatolojik Değerlendirme	39
3.9. İmmünohistokimyasal İnceleme	39
4. BULGULAR	40
4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	40
4.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonuçları	43
4.3. İstatistiksel Analiz	45
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. HASTA TAKİP FORMU	58
8. KAYNAKLAR	59

Sayfa No

KISALTMALAR

AFS	: Antral folikül sayısı
AMH	: Anti müllerien hormon
AMP	: Adenozin monofosfat
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CONUTA	: Konjenital uterin malformasyonlar
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DES	: Dietilstilbestrol
ESHRE	: European Society for Human Reprodüksiyon ve Embriyoloji Derneği
ESGE	: European Society for Gynaecologic Endoskopi
ER-α	: Östrojen reseptörü α
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FOXO1	: Forkhead Box O1
HB-EGF	: Heparin Binding Epidermal Growth Factor
HB-EGFR	: Heparin Binding Epidermal Growth Factor Receptor
HE	: Hematoksilen-Eozin
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HLA	: Human lökosit antijen
HOXA10	: Homeobox gen10
HOXA11	: Homeobox gen11
HSG	: Histerosalpingografi
IGF	: Insulin-like growth factor

IGFBP-1	: Insulin-like growth factor-binding protein 1
IGFBPs	: Insulin-like growth factor-binding protein s
IVF:	: In Vitro Fertilizasyon
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
MRKH	: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
MUC1	: Musin-1
NK	: Natural Killer
OPN	: Osteopontin
PR	: Progesteron
PR-A	: Progesteron reseptör- A
PR-B	: Progesteron reseptör- B
TGF-β	: Trasnforming Growth Factor Beta
TGK	: Tekrarlayan gebelik kaybı
TsU	: T-shaped uterus
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular Epithelial Growth Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Figür 1** : Müllerian kanal gelişimi
- Figür 2** : AMH ve Testesteron gonadal etkileri
- Figür 3** : Erken Proliferatif Faz
- Figür 4** : Geç Proliferatif Faz
- Figür 5** : Erken Sekretuar Faz
- Figür 6** : Geç Sekretuar Faz
- Figür 7** : 0. – 3. Ay CD61 Gland Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması
- Figür 8** : 0. – 3. Ay CD61 Gland Sol Değerlerinin Karşılaştırılması
- Figür 9** : 0. – 3. Ay CD61 Stroma Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması
- Figür 10** : 0. – 3. Ay CD61 Stroma Sol Değerlerinin Karşılaştırılması
- Figür 11** : 0. – 3. Ay CD61 Damar Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması
- Figür 12** : 0. – 3. Ay CD61 Damar Sol Değerlerinin Karşılaştırılması
- Figür 13** : Gland ve Damarın Aylar ve Taraflar Arası Karşılaştırılması

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	: AFS Konjenital Uterin Malformasyon Sınıflaması, 1998
Tablo 2	: Uterus Anomalilerinin ESHRE / ESGE Sınıflandırması
Tablo 3	: Yeni ESHRE / ESGE Sınıflandırma Sistemine Göre Kadın Genital Sistem Anomalilerinin Sınıflandırılması.
Tablo 4	: 0. – 3. Ay CD61 Gland Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 5	: 0. – 3. Ay CD61 Gland Sol Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 6	: 0. – 3. Ay CD61 Stroma Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 7	: 0. – 3. Ay CD61 Stroma Sol Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 8	: 0. – 3. Ay CD61 Damar Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 9	: 0. – 3. Ay CD61 Damar Sol Değerlerinin Karşılaştırılması
Tablo 10	: Gland ve Damarın Aylar ve Taraflar Arası Karşılaştırılması

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1a** : Endometrial biyopsi biyopside yüzey epiteli altında yer alan sekretuar fazdaki glandlar görünmektedir. (HEx20)
- Resim 1b** : Endometrial biyopsi biyopside yüzey epiteli altında yer alan sekretuar fazdaki glandlar görünmektedir. (HEx10)
- Resim 2a** : 1BBA' da 2-3 adet, ince duvarlı, küçük çaplı kapiller özellikle vasküler yapılar.(HEx40)(Operasyon Öncesi)
- Resim 2b** : Ameliyat sonrası gruba ait örneklerin HE boyası ile değerlendirilmesinde 1BBA'da 8-10 adet kapiller özellikteki damarlar. Damar çaplarının genişlemiş ve endotelin kalınlaşmış olduğu izlenmiştir.(HEx40)
- Resim 3a** : Operasyon öncesi supepitelyal alanda küçük çaplı az sayıda glandlar. (2-3 adet) (HEx20)
- Resim 3b** : Operasyon sonrasına ait örneklerde subepitelyal alanda artmış gland sayısı (6-8 adet) ve glandlarda genişleme (HEx20)
- Resim 4** : Sekretuar evredeki endometrial gland ile hemen yanındaki vasküler yapı görülmektedir. Ok vasküler yapıyı gösteriyor. (45X H-E)
- Resim 5** : $\alpha 5\beta 3$ integrin(CD61) içeren vasküler endotel. CD61 antikoru ile yapılan immüno histokimyasal inceleme damar duvarındaki kahverengi birikim CD61 ekspresyonunu göstermektedir. (45X– CD61)
- Resim 6** : Glandlarda ve stromada noktacıklar halinde CD61 birikimi, dot like glandüler CD61 ekspresyonu. (CD61 immünohistokimyasal inceleme (45X)
- Resim 7** : Stromal hücrelerde intrastoplazmik CD61 ekspresyonu.

ÖZET

Giriş

Uterin malformasyonların çeşitli türleri ve sınıfları tanımlanmış ve yakın zamanda kadın genital sistem anomalileri üzerine ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır. Daha önce T-shaped uterin anomalilerinde de açıklanmayan inferitilite, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, rekürren gebelik kaybı olan hastalarda yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası olumlu gebelik sonuçları elde edilmiş. Bu hastalarda yapılan cerrahi işlem sonrası endometrial gland ve vaskülaritesinin artmasının sebep olduğu düşünülerek çalışmamızda primer amacımız, sınıf U1a anomalileri olan hastalarda histeroskopik cerrahi öncesi ve sonrasında endometriumun lateral duvarlarından alınan spesmen biyopsilerinde implantasyon belirteçlerini ($\alpha V\beta 3$ integrin) subepitelyal gland sayısı ve vaskülarizasyonunu karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

U1-A uterin anomalili 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda açıklanmayan infertilite tekrarlayan implantasyon başarısızlığı rekürren gebelik kaybı gibi kötü obstetrik sonuç öyküleri vardır. Daha önce uterin cerrahi öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalardan 3 ay ara ile histeroskopik T-shaped operasyonu öncesi ve sonrasında endometium lateral duvarlarından sekretuar fazda biyopsi spesmeni alınmıştır. Patoloji laboratuvarında alınan spesmen biyopsileri histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Histopatolojik incelemede subepitelyal gland sayımı ve vasküler yapı sayımı yapılmıştır. İmmünohistokimyasal incelemede endometrial reseptivite markırlarından $\alpha V\beta 3$ integrin DAKO autostainer CD61 antikoru 1/60 konsantrasyonda kullanılarak incelenmiştir. İncelemeler sonucunda CD61 gland, stroma ve vasküler duvar ekspresyonu, gland ve vasküler yapı sayı parametreleri kaydedilmiştir. Veriler, SPSS V25 ile analiz edilmiştir.

Bulgular

Örnekler vaskülarizasyon açısından değerlendirildiğinde, ameliyat sonrasında alınan materyallerde vasküler yapıların sayıca artmış oldukları izlendi. Ayrıca ameliyat sonrasına ait biyopsi örneklerinde damar çaplarının göreceli olarak daha geniş ve damar duvarlarının ise daha kalınlaşmış oldukları gözlemlendi. Subepitelyal gland sayısı, ameliyat sonrası biyopsi alınan grupta glandların sayısı, ameliyat öncesi alınan gruba göre daha yüksek olduğu izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede CD61 ekspresyonu 2 paternde izlendi. Birincisi hücreler içerisinde belirgin, yoğun sitoplazmik bir boyanmaydı. Birkaç olguda ise CD61 ekstraselüler alanlarda noktalar halinde (Dot-like ekspresyonu) gözlemlendi. Yaygın ve kuvvetli sitoplazmik ekspresyonun yanı sıra noktalar halindeki (Dot-like ekspresyon) CD61 ekspresyonu da pozitif olarak kabul edildi. Ameliyat öncesi ve sonrasında CD61 endometrial gland ve damar ekspresyonu yönünden anlamlı bir fark olmadığı ancak stromada ise ameliyat sonrası daha yoğun ekprese olduğu gözlemlendi . 0. ve 3. Aylar arasında CD61 gland, damar sağ ve sol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). 0. ve 3. aylar arasında CD61 Stroma sağ değerleri ($p=0,012$) ve sol değerleri ($p=0,227$) yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur. 0. ve 3. aylar arasında; hem gland hem de damar sayımında sağ ve sol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur.

Sonuç

Sonuçlar bize gland ve damar yapılarında $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunda bir fark olmadığı, stromada ise ekspresyon artışının olduğu, ilaveten gland ve vasküler yapı sayısında hem sağda hem de solda 0. ay değerlerinin daha düşük olduğu bulunurken, gland ve vasküler yapı sayısında hem sağda hem de solda 3. ay değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca integrin $\alpha V\beta 3$ diğer çalışmalarda gösterilen yoğun glandüler ve luminal epitel ekspresyonunun aksine bizim çalışmamızda stromal ekspresyonu daha yoğun gözlenmiştir.T-shaped operasyonu sonrasında lateral duvarlarından alınan spesmen biyopsileri konusunda yapılmış literatürdeki ilk ve tek çalışma olup, bu çalışmanın sonraki çalışmalarda yapılacak olan $\alpha V\beta 3$ integrin ve diğer implantasyon belirteçleri hakkında uterin anomalili hastalara kaynak olacağını düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Introduction

Various types and classes of uterine malformations have been identified and the ESHRE / ESGE classification system has recently been published on female genital system anomalies. Postoperative positive pregnancy results were obtained in studies conducted in patients with infertility, recurrent implantation failure, and recurrent pregnancy loss, which were not previously described in T-shaped uterine anomalies. Considering the increase in endometrial gland and vascularity after the surgical procedure performed in these patients, our primary goal in our study is to compare the number of implantation markers ($\alpha V\beta 3$ integrin) and subepithelial glands in the specimen biopsies taken from the lateral walls of the endometrium before and after hysteroscopic surgery in patients with class U1a anomalies.

Material and Method

Twenty patients with U1-A uterine anomaly were included in the study. Patients have poor obstetric outcome stories such as unexplained infertility, recurrent implantation failure, recurrent pregnancy loss. Those with a history of uterine surgery were excluded from the study. Secretory phase biopsy specimens were taken from the endometrium lateral walls before and after hysteroscopic T-shaped operation with an interval of 3 months. The specimen biopsies taken in the pathology laboratory were examined histopathologically and immunohistochemically. In histopathological examination, subepithelial gland count and vascular structure count were performed. In immunohistochemical examination, $\alpha V\beta 3$ integrin DAKO autostainer CD61 antibody, one of the endometrial receptivity markers, was examined using 1/60 concentration. As a result of the examinations, CD61 gland, stroma and vascular wall expression, gland and vascular structure number parameters were recorded. The data were analyzed with SPSS V25.

Results

When the samples were evaluated for vascularization, the number of vascular structures was increased in the materials taken after surgery. In addition, it was observed that the vessel diameters were relatively wider and the vessel walls were thicker in the biopsy samples after surgery. It was observed that the number of subepithelial glands was higher in the group that received the biopsy after surgery than in the group that received it before the surgery. In immunohistochemical examination, CD61 expression was observed in 2 patterns. The first was a prominent, dense cytoplasmic staining within cells. In a few cases, CD61 was observed as dots (Dot-like expression) in extracellular areas. Common and strong cytoplasmic expression, as well as Dot-like expression, CD61 expression was also considered positive. It was observed that there was no significant difference in CD61 endometrial glandular and vascular expression before and after surgery, but more intense expression was observed in stroma after surgery. It was found that there was no statistically significant difference between 0 and 3 months in terms of CD61 gland, vascular right and left values ($p>0.05$). There was a statistically significant difference between 0 and 3 months between CD61 Stroma right values ($P=0.012$) and left values ($P=0.227$). It was found that there was a statistically significant difference in left and right values ($p<0.05$) in both gland and vein counts between 0 and 3 months.

Conclusion

The results showed us that there was no difference in $\alpha V\beta 3$ integrin expression in the gland and vascular structures, while there was an increase in expression in the stroma. In addition, it was found that the number of glands and vascular structures was lower both on the right and on the left. It showed that the number of gland and vascular structures were higher on the right and left on the third month. In addition, in contrast to the intense glandular and luminal epithelial expression shown in other studies, integrin $\alpha V\beta 3$ was observed in our study. Stromal expression was the first and only study in the literature on specimen biopsies taken from the lateral walls after T-shaped operation. We think that implantation markers will be a source for patients with uterine anomalies.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Uterin malformasyonlar müllerian kanalların anormal embriyolojik gelişmesinden kaynaklanır. Yakın tarihli bir sistematik derlemede, genel popülasyonda prevalans %5,5, infertil kadınlarda %8, düşük öyküsü olanlarda %13,3, düşük ve infertiliteli hastalarda %24,5 olarak bildirilmiştir.[1] Uterin malformasyonların çeşitli türleri ve sınıfları tanımlanmış ve yakın zamanda kadın genital sistem anomalileri üzerine ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır.[2] Anatomik distorsiyonun türüne ve derecesine bağlı olarak, bu anomalilerin çoğu infertilite ve tekrarlayan düşük, erken doğum gibi olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir.[3-7] T-shaped uterus (sınıf U1a), utero DES'e maruz kalan kadınlarda sıklıkla bildirilen nadir bir uterus malformasyonudur.[8] Patogenezi ve etiyoloji hala bilinmemektedir. Ancak bazı durumlarda Asherman Sendromuna bağlı olabilir. Tedavi edilmediğinde infertilite ile de ilişkilendirilmiştir.[9-11] Bu anomalilerde uterus kavitesinde ciddi daralmalar mevcuttur. T-shaped uterus (ESHRE/ESGE Sınıfı U1a) daralma lateral taraflardan olmaktadır. Bu tip daralmalarda hook ya da bipolar prob kullanılarak kavite kolayca genişletilebilir.

İmplantasyon blastosist ve endometrial tabakalar arasında gelişen dinamik bir süreç olmasına rağmen implantasyon penceresi boyunca endometriumun hazırlanması tamamen maternal kaynaklıdır. Aksine sağlıklı kadınların infertilitesinin en büyük sebebi, üreme tıbbının henüz çözümlenememiş olan implantasyon başarısızlığıdır. Gerçekte, in-vitro fertilizasyonda implantasyon oranı %25 civarındadır.[12] Yetersiz uterin reseptivite implantasyon başarısızlığının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur.[13] İn-vitro fertilizasyonda tekrarlayan implantasyon başarısızlığı kompleks bir konudur ve tamamen anlaşılamamıştır.[14] Embriyonik anöploidi, uterin kavite anomalileri ve değişmiş endometrial reseptivite potansiyel sebepler olarak rapor edilmiştir.[15] Embriyo transfer öncesi morfolojik olarak bazı kriterlere uygun olmalıdır. Ancak buna rağmen anöploidi olabilir ve implantasyonu etkileyebilir.[16]

Doğal sikluslarda, gelişmekte olan embriyo ile olgunlaşan endometrium arasında kendiliğinden bir uyum vardır. IVF sikluslarında azalmış implantasyon oranlarından ovo-endometrial uyumsuzluk sorumludur. Östrojen ve progesteronun birçok fizyolojik rolü çizilmiş olsa da bu moleküler ağ ve ortalama faaliyetleri büyük ölçüde

bilinmemektedir. Bu moleküller sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar, adezyon molekülleri, hücre dışı matriks bileşenleri içeren genlerdir.[17] Hücre adezyon molekülü ailesi integrinler, kadherinler, selektinler ve immünoglobulinlerdir. İntegrinler, hücre matriksi ve hücre-hücre adezyonunu içeren embriyolojik gelişimin başlıca fizyolojik olaylarının çoğunda yer alan transmembran glikoproteinlerdir. $\alpha V\beta 3$ integrin ve onun ligandı osteopontin, trofoblast ile ilk etkileşimde endometrium lümen epitel yüzeyinden immünohistokimya ile pozitif olarak saptanmıştır. Epitelyal lokalizasyon ve ekspresyonuna bakarak $\alpha V\beta 3$, embriyonik tutunma için potansiyel bir reseptör olabilir. [18] İntegrinler, en iyi çalışılan adezyon moleküllerindendir. İntegrin $\alpha V\beta 3$ ekspresyonu in-vitro fertilizasyon programının başarısını tahmin etmek için faydalı olabilir. [19] İntegrin $\alpha V\beta 3$ ekspresyonunun artması endometrial reseptivite için bir işarettir. Literatüre bakılınca $\alpha V\beta 3$ integrin, klinik için oldukça umut vericidir. [16]

Daha önce T-shaped uterin anomalilerinde de açıklanmayan infertilite, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, rekürren gebelik kaybı olan hastalarda yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası olumlu gebelik sonuçları elde edilmiş. [5,6,9] Bu hastalarda yapılan cerrahi işlem sonrası endometrial gland ve vaskülaritesinin artmasının sebep olduğu düşünülerek çalışmamızda, sınıf U1a anomalileri olan hastalarda histeroskopik cerrahi öncesi ve sonrasında endometriumun lateral duvarlarından alınan spesmen biyopsilerinde implantasyon belirteçlerini ($\alpha V\beta 3$ integrin) subepitelyal gland sayısı ve vaskülarizasyonunu karşılaştırdık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomik Konjenital Uterin Anomaliler

Kadın genital sistem konjenital anomalileri, müllerian veya paramezonefrik kanalların embriyolojik gelişme bozukluğundan kaynaklanan anatomik sapma olarak tanımlanır. [20-28] Müllerian kanallarının konjenital anomalileri tüm kadınların %7-10'unda görülür ve uterus anomalisi olan kadınların yaklaşık %25'inde infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı ve düşük gebelik oranlarına katkıda bulunur. [29-33] Bu anomaliler, genellikle asemptomatiktir ve tanı konulamamaktadır. Ancak reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %2-6, infertilitesi olan kadınların yaklaşık %7,3'ü ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların yaklaşık %16,7'si oranında olduğu rapor edilmiştir. [34]

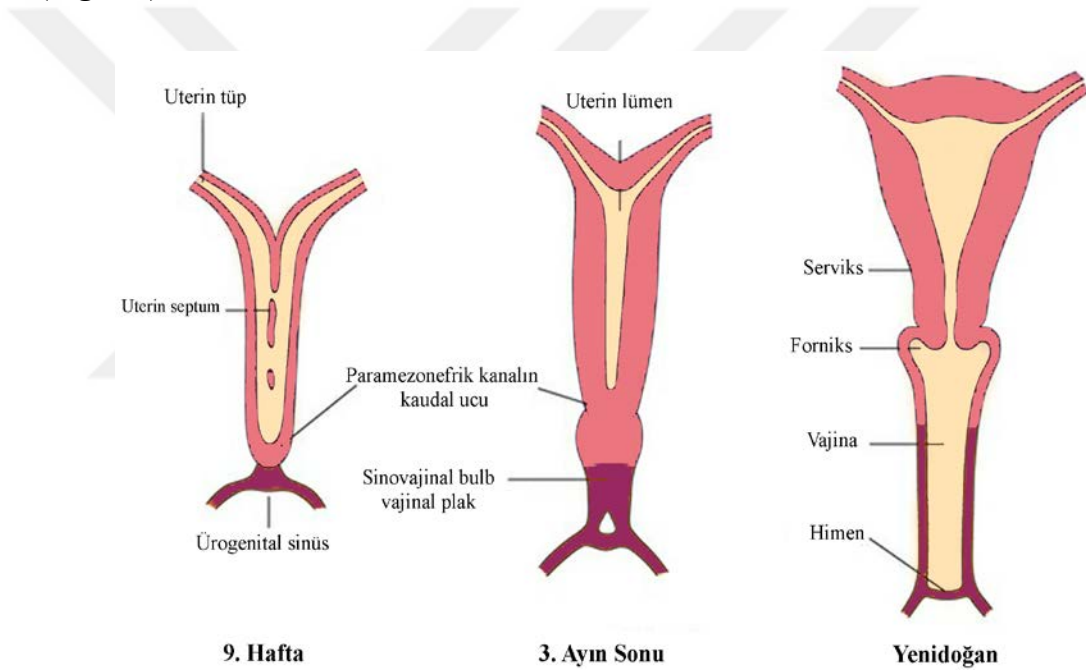
Majör anomaliler, tekrarlayan abortus öyküsü olan kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazladır. [35] Gebelikte karşılaşılan problemler arasında preterm doğum, makat prezentasyon, intrauterin gelişme geriliği, anormal plasenta ve diğer komplikasyonlar perinatal mortaliteye yol açar. Bu anomalilerde servikal serklaj genellikle preterm doğumun önlenmesi için endikedir. Ek olarak, bu anomaliler dismenore, dispareni ve hatta amenore semptomlarına neden olabilir. Genç kadınlarda, özellikle de adolesanlarda, endometriozis genital sistem malformasyonlarının klinik şüphesini arttırmaktadır. Ağrı, obstrüksiyona bağlı endometriozis ve kötü obstetrik sonuçlar sebebiyle cerrahi düzeltme önerilmektedir. [36]

Overlerin embriyolojik kökenleri müllerian yapılardan ayrı ve farklı olduğu için müllerian anomalisi olan hastalar normal over ve overian fonksiyonlara sahiptir. Prevalansı ve klinik önemi nedeniyle güvenilir bir sınıflandırma sistemi yönetimi için kategorizasyon son derece yararlı gibi görünmektedir. [20,34,37] Bu kategorizasyon daha etkili tanı ve tedavinin yanı sıra patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlar. [2] Şimdiye kadar, tarihsel olarak kategorizasyon girişimleri daha erken başlamış olsa da kadın genital sistem anomalilerinin sınıflandırılması için üç sistem bildirilmiştir: AFS (American Fertility Society) şu anki adıyla ASRM (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği) sınıflaması, genito-üriner malformasyonların embriyolojik- klinik sınıflama sistemi ve onkolojide

kullanılan TNM sınıflama prensibine dayanan Vajina, Serviks, Uterus ve Adneks İlişkili Malformasyonlar Sistemi (VCUAM). [38-43]

Gebeliğin 8-18. haftasından itibaren müllerian kanal, dişi üreme yapılarına yol açan uzama, füzyon, kanalizasyon ve septal rezorpsiyon sürecine girer. Yaklaşık 12 haftada müllerian kanallarının kaudal kısmı uterovajial kanalı oluşturmak için birleşir ve ardından her kanalın iç kavitesi bir septumla ikiye bölünür. Septum daha sonra 20. haftada reabsorbe edilir, uterus ve üst vajina oluşur. İki müllerian kanalın füzyon olmamış üst kısımları fallop tüplerini oluşturur. Alt vajina, iki müllerian kanalın kaudal kısmıyla füzyondan sonra sinovajinal ampullerden ortaya çıkar ve vajinal plakayı oluşturur. [44]

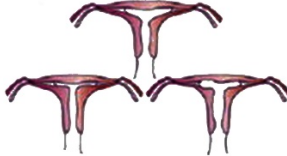
(Figür 1)



Figür 1: Müllerian kanal gelişimi

Vajinal kanalın obstrüksiyonunu hafifletmek için sıklıkla cerrahi düzeltme gereklidir. Vajinal plaka, 20 haftaya kadar vajinanın tamamen kanalizasyonuna izin veren merkezi rezorpsiyona uğrar. [36] Müllerian kanalın agenezisi, değişken uterus gelişimi ile birlikte vajinanın konjenital yokluğu ile sonuçlanır. (Mayer Rokintansky Kuster Hauser sendromu). Süreçteki herhangi bir adımın başarısızlığı, üreme yolu varyantlarının gelişmesine neden olabilir. [44]

Tablo 1: AFS Konjenital Uterin Malformasyon Sınıflaması, 1998

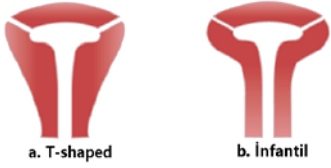
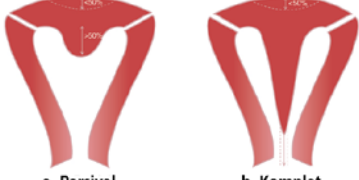
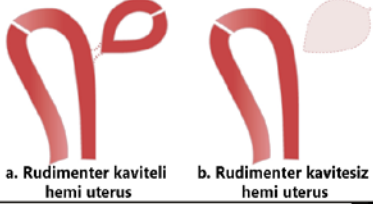
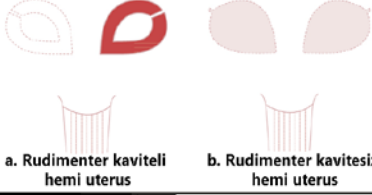
I. Hipoplazi/ Agenezi				
				
a. Vajinal	b. Servikal	c. Fundal	d. Tubal	e. Kombine
II. Unikornuat				III. Didelfis
				
a. Kommünike	b. Non-Kommünike	c. Kavitesiz	d. Boynuzsuz	
IV. Bikornuat		V. Septat		VI. Arkuat
				
a. Total	b. Parsiyel	c. Total	d. Parsiyel	
VII. Des-İlaç Bağımlı				
				

Kadın üreme anomalilerinin klinik önemini tanıyan ESHRE/ESGE, CONUTA adı altında ortak bir çalışma grubu oluşturup yeni bir sınıflama sistemi de bildirmişlerdir.[2]

2.2. ESHRE/ ESGE Klasifikasyon Sistemi

ESHRE/ESGE sınıflandırma sistemi **Tablo2 ve Tablo 3** de sunulmaktadır. Aşağıdaki genel özelliklere sahiptir.

Tablo 2: Uterus anomalilerinin ESHRE / ESGE sınıflandırması

Class U0/Normal uterus 	Class U1/Dismorfik uterus  a. T-shaped b. İnfanıl c. Diğerleri
Class U2/ Septat uterus  a. Parsiyal b. Komplet	Class U3/Bicorporeal uterus  a. Parsiyel b. Komplet c. Bikorpyal septat
Class U4/ Hemi uterus  a. Rudimenter kaviteli hemi uterus b. Rudimenter kavitesiz hemi uterus	Class U5/ Aplastik uterus  a. Rudimenter kaviteli hemi uterus b. Rudimenter kavitesiz hemi uterus
Class U6/ Klasifiye edilememiş malformasyonlar	

- Anomalilerin sistematik kategorizasyonu anatomi baz alınarak yapılmıştır.
- Aynı embriyolojik orijinden gelen uterin anatomi farklılıkları ana sınıfların şekillendirilmesinde kullanılmıştır.
- Alt sınıflar aynı anatomik deformitenin farklı derecelerine göre oluşturulmuştur.
- Servikal ve vajinal anomaliler bağımsız alt gruplar olarak sınıflandırılmıştır.
- Sınıflandırma anatomik deformitenin derecesine göre hafiften ağıra doğru yapılmıştır.

Tablo 3: Yeni ESHRE / ESGE sınıflandırma sistemine göre kadın genital sistem anomalilerinin sınıflandırılması

Uterin Anomali Ana Grup		
U0	Normal Uterus	
U1	Dismorfik Uterus	a. T-Shaped Uterus b. İnfanıl Uterus c. Diğer
U2	Septat Uterus	a. Parsiyel b. Total
U3	Bikorpore Uterus	a. Parsiyel b. Total c. Bikorpore septat
U4	Hemi-Uterus	a. Gelişmemiş kavite ile birlikte b. Gelişmemiş kavite olmadan
U5	Aplastik	a. Gelişmemiş kavite ile birlikte (bilateral veya unilateral horn) b. Gelişmemiş kavite olmadan (bilateral veya unilateral remnant/aplazi)
U6	Sınıflandırılmayan	

2.2.1. Sınıf U0:

Normal uterusu olan tüm vakaları içerir. Normal bir uterus, düz veya kavisli interostiyal çizgiye sahip olan; ancak fundal orta çizgisinde dahili bir indentasyon olan ve uterus duvar kalınlığının %50'sini geçmeyen bir uterustur. Uterus boyutları gibi tanımlarda mutlak sayıların (örneğin 5 mm indentasyon-çökme) kullanımından kaçınılmaktadır ve uterus çeper kalınlığı normal olarak bir hastadan diğerine değişebilmektedir. Bu nedenle, uterus deformitesinin uterus anatomik simgelerinin (örneğin uterus duvar kalınlığı) oranları olarak tanımlanmasına karar verilmiştir. [21-25]

2.2.2. Sınıf U1 veya Dismorfik Uterus:

Normal uterus dış hatlarına sahip, ancak septa hariç uterus boşluğunun anormal şekilli tüm vakalarını içerir.

Sınıf U1 üç kategoriye ayrılır:

- **Sınıf U1a veya T-shaped uterus**, 2/3 uterus korpusu ve 1/3 serviks ile kalınlaşmış lateral duvarlara bağlı olarak dar bir uterus kavitesi ile karakterize edilir.
- **Sınıf U1b veya infantil uterus**, lateral duvar kalınlaşması olmayan dar bir uterus kavitesi, 1/3 uterus korpusu ve 2/3 serviksin ters korelasyonu ile karakterize edilir.
- **Sınıf U1c veya diğerleri**, uterus duvar kalınlığının %50'si fundal orta hat seviyesinde internal indentasyon olanlar dahil, uterus boşluğunun tüm küçük deformitelerini içerecek şekilde eklenir. Bu alt grup sınıflandırma, küçük deformiteleri olan hastaların incelenmesini kolaylaştırmayı ve bunları septat uterusu olan hastalardan açıkça ayırmayı amaçlamaktadır. [28,45]

2.2.3. Sınıf U2 veya Septat Uterus

Normal füzyon ve orta hat septumunun anormal absorbsiyona sahip tüm vakalarını içerir. Septat, normal dış hatlı uterus ve uterus duvar kalınlığının %50'sinin üzerinde fundal orta hat çizgisinde internal indentasyon olarak tanımlanır. Bu indentasyon septum olarak tanımlanır ve bazı durumlarda serviks ve/veya vajina dahil uterus boşluğunu kısmen veya tamamen bölebilir.

Sınıf U2 uterus korpus deformitesinin derecesine göre iki alt sınıfa ayrılır:

- **Sınıf U2a veya parsiyel septat uterus**, uterin kaviteyi kısmen iç servikal os seviyesinin üzerine bölen bir septumun varlığı ile karakterize edilir.
- **Sınıf U2b veya komplet septat uterus**, uterin kaviteyi iç servikal os seviyesine tamamen bölen bir septumun varlığı ile karakterize edilir. Komplet septat uterusu (Sınıf U2b) olan hastalarda servikal ve/veya vajinal defektler olabilir veya olmayabilir. [46]

2.2.4. Sınıf U3 veya Bikorporeal Uterus:

Tüm füzyon defekti vakalarını içerir. Bikorporeal anormal fundal ana hat ile uterus tanımlandığı gibi uterus duvar kalınlığının %50'sinin üzerinde fundal orta çizgide eksternal indentasyon varlığı ile de karakterizedir.

Sınıf U3 uterus korpus deformitesinin derecesine göre üç alt sınıfa ayrılır:

- **Sınıf U3a veya parsiyel bikorporyal uterus,** uterus korpusunu serviks seviyesinin üzerinde kısmen bölen eksternal bir fundal indentasyon ile karakterize edilir.
- **Sınıf U3b veya komplet bikorporyal uterus;** uterus korpusunu serviks seviyesine tamamen bölen eksternal bir fundal indentasyon ile karakterize edilir.
- **Sınıf U3c veya bikorporyal septat uterus,** ana füzyon defektine ek olarak bir absorbsiyon defektinin varlığı ile karakterize edilir. Bikorporeal septat uterusu olan hastalarda (Sınıf U3c) orta hat fundal indentasyon genişliği uterus duvar kalınlığının %150'sini aşmaktadır.

2.2.5. Sınıf U4 veya Hemi-uterus

Tüm tek taraflı oluşan uterus vakalarını içerir. Hemi uterus tek taraflı uterus gelişimi olarak tanımlanır. Kontralateral kısım ya tam olarak oluşmamış ya da yok olabilir. Bu bir formasyon defektidir; aplastik uterustan farklı bir sınıfta sınıflandırmanın gerekliliği, tamamen gelişmiş bir fonksiyonel uterus hemi-kavitesinin varlığından kaynaklanmaktadır.

Sınıf U4, fonksiyonel bir rudimenter kavitenin varlığına veya olmamasına bağlı olarak iki alt sınıfa ayrılır;

- **Sınıf U4a veya rudimenter kaviteli hemi-uterus,** uterusla bağlantılı veya bağlantısız fonksiyonel kontralateral horn varlığı ile karakterize rudimenter bir kaviteye sahiptir.
- **Sınıf U4b veya rudimenter kavitesiz hemi-uterus,** non-fonksiyonel kontralateral uterin horn varlığı veya kontralateral parçanın aplazisi ile karakterize edilir. [47-48]

2.2.6. Sınıf U5 veya Aplastik Uterus

Tüm uterus aplazisi vakalarını içerir. [49-50.] Tam veya tek taraflı olarak gelişmiş uterin kavitenin olmaması ile karakterize edilen bir formasyon defektidir. Bununla birlikte, bazı durumlarda kavite ile iki veya tek taraflı rudimenter horn olabilirken diğerlerinde kavite olmadan uterin remnantlar olabilir. [50] Kavite ile rudimenter horna sahip hastalarda tedavi seçenekleri henüz net değildir. [51] Ayrıca, aplastik uteruslu hastalar ile eşlik edebilecek diğer kusurların (örneğin Vajinal aplazi / MRKH sendromu) olabileceği belirtilmelidir. [50]

Sınıf U5, mevcut rudimenter horndaki fonksiyonel kavitenin varlığına veya olmamasına bağlı olarak iki alt sınıfa ayrılır:

- **Sınıf U5a aplastik rudimenter kaviteli**, iki veya tek taraflı fonksiyonel horn varlığı ile karakterize rudimenter kavite ile aplastik uterusur.
- **Sınıf U5b aplastik rudimenter kavitesiz**, uterus, uterin remnant varlığı veya tam uterus aplazisi ile karakterize edilir. Kavitesi olan bir horn varlığı klinik olarak önemlidir ve alt sınıflandırma için kriter olarak kullanılır.

2.2.7. Sınıf U6 veya Sınıflandırılmayan Malformasyonlar

Sınıflandırılmamış vakalar için kullanılır. Modern görüntüleme teknolojisi (ultrason ve/veya magnetik rezonans görüntüleme), altı grup arasında ayırıcı tanı ihtiyaçları için uterus anatomisinin objektif tahminlerini sağlayabilir. Bununla birlikte nadir anomaliler, hafif değişiklikler veya kombine patolojiler altı gruptan birine doğru şekilde paylaşılamamıştır. Diğer grupları açık tutmak ve bu durumlar için altıncı bir sınıf oluşturulmuştur. Ayrıca, sistem normal embriyolojik gelişimin oluşumu, füzyonu veya absorpsiyon kusurlarından kaynaklanan tüm vakaları içerecek şekilde tasarlanmıştır. [2]

2.3. Uterin Anomaliler

Anomaliler, müllerian kanallarının orta hatta füzyonu, ürogenital sinüs ile bağlantının kurulması veya merkezi vajinal hücrelerin ve kaynaşmış müllerian kanallar arasındaki septumun rezorpsiyonu ile üst vajina ve uterusu uygun lümen oluşturmamasından kaynaklanabilir. [36]

Vajinal çıkış yolu obstrüksiyonu, transvers septum ile minimal veya agenezi nedeniyle tam olabilir. Septum, müllerian kanallarının füzyona uğrayarak ürogenital sinüse bağlanması veya vajina kanalizasyonundaki başarısızlığının bir sonucudur. Septumun yeri değişebilir, ancak genellikle vajinanın üst veya orta üçte birinde bulunur. Vajinal agenezi, kanalizasyonda tam bir başarısızlığın sonucudur. Bu hastalar menstrüel kan birikimi nedeniyle amenore veya ağrı ile başvururlar.

Müllerian anomaliler her biri adölesan döneminde amenore ve siklik ağrı ile ortaya çıkan obstrüksiyonlar ile ilişkilendirilebilir.[53]

2.4. T-Shaped Uterus ve DES ile İlgili Uterin Anomaliler

DES, ilk olarak 1938'de sentezlenen non-steroidal bir östrojendir. İlk başta postpartum laktasyonun baskılanması ve postmenopozal semptomların tedavisi için kullanıldı. Ancak kullanımı daha sonra abortus, preterm doğum ve diğer obstetrik problemlerin önlenmesine kadar genişledi. Dünya çapında toplam 5 milyon kadının gebelik sonuçlarını iyileştirmek için DES aldığı tahmin edilmektedir. FDA, bu ilacı kullanan hastaların kız çocuklarında vajinal berrak hücreli adenokarsinom raporlarını takiben 1971'de gebelikte kullanımı yasaklamıştır. DES, plasentayı geçer ve kritik organogenez döneminde DES'e maruz kalmak multiple uterus malformasyona, myometriumun yanlış gelişmesine, vajinal epitelin stratifikasyon eksikliğine ve vajinal adenozise yol açan vajinal glandların rezorpsiyonuna neden olur. [68]

1938-1971 yıllarında gebeliklerinde yüksek dozda DES ile tedavi edilen kadınların, hipoplastik T-shaped uterusu adezyonlu düzensiz kaviteye kadar çeşitli anomaliler geliştiren çocukları vardı.[69] Uterin anomalileri olan kadınlar genellikle servikal defektlere de sahiptir. Bu bireylerde, ektopik gebelik, spontan abortus ve preterm doğum riskinin yüksek olması nedeniyle term gebelik şansı azalır.[70] Genelde servikal

yetersizlik eşlik eder. Kötü sonuç histerosalpingografide anormal bir uterus ile ilişkilidir. Servikal serklaj dışında tedavisi yoktur.

Yeni ESHRE/ESGE sınıflandırmasına göre dismorfik uterus veya sınıf U1, uterus kavitesinin sadece hafif bir deformasyonu ile normal uterustan ayrılır. [71] T-shaped uterus, normal serviks-korpus oranı ve normal fundal miyometriyumun kalınlığı ile lateral duvarların kalınlığına bağlı dar bir kavite ile karakterize edilen dismorfik grubun bir alt kümesidir. [72-73] T-shaped (U1a), infantil (U1b) ve miks formlar (U1c) arasında ayırıcı tanı sağlamak için T-shaped ile fundal artmış miyometrial kalınlık kombinasyonu U1c'ye dahil edilebilir. Son yıllarda, T-shaped uterus (TsU), DES' e intra uterin maruziyeti ile olan ilişkisi nedeniyle özel ilgi görmüştür. 70'lerin sonları ve 80'lerin başlarında, çeşitli raporlar DES' i konjenital uterin malformasyon, özellikle de TsU ile ilişkilendirdi. [8,74] Bununla birlikte bu durumun gelişiminde başka faktörler de rol oynayabilir ve TsU, DES maruziyeti olmayan hastalarda da bulunabilir. [75]

1971'den beri DES kullanılmamasına rağmen konjenital T-shaped uterus anomalisi aynı insidansda görülebilmektedir. Bu durum DES etiyolojisini düşündürmemektedir. Bu nedenle etiyolojide DES maruziyetini düşünmemekteyiz. Gerçek prevalansının tahmin edilmesi zor olmasına rağmen bu malformasyon nadir bir durum olarak kabul edilir. Geçmişte bu malformasyonu bir gruba düzgün ve objektif bir şekilde dahil edilebilmesi için uygun sınıflandırma sistemlerinin olmaması, bu uterin malformasyonun yetersiz raporlanmasına neden olmuştur. Ayrıca, sağlık çalışanları tarafından bu malformasyonun farkındalığının eksikliği ve asemptomatik görülebilmesi, kayıtlı insidansını daha da az göstermektedir. 50'li yıllardan 60'lı yılların sonuna kadar erken gebelik döneminde DES hormonu uygulanması nedeniyle TsU insidansında önemli bir iyatrojenik artış vardır. Bu spesifik popülasyon kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. [8,76] Kaufman infertilite riskinin T-shaped bir konfigürasyon varlığında 1,49 hafif kontraksiyon varlığında 2,26 ve her iki durum varlığında 2,63 oranında arttığını bildirmiştir. [77]

Gebelik sonuçları ise yüksek oranda ektopik gebelik, abortus ve preterm doğum riski ile görülürken in vitro fertilizasyon sonrası implantasyon oranları da azalmaktadır. [76-82]

T-shaped bir uterus, 1977 yılına kadar Fransa'da DES'e maruz kalan kadın hariç nadir bir uterus malformasyonudur. [8] Kazanılmış formlar, örneğin Asherman sendromu vakalarında da mevcuttur. T-shaped bir uterus, Amerikan Doğurganlık Derneği müllerian kanal anomalilerinin sınıflandırılmasında sadece genel olarak tip VII (DES ilişkili anormallikler) olarak sınıflandırılır. Patogenezi belirsizliğini koruyor ve nedeni hala bilinmiyor. Çeşitli çalışmalar, bu uterus malformasyonunun tedavi edilmediğinde reproduktif performansın çok kötü olduğunu göstermiştir. [83-84] Septat uterus için çok sayıda cerrahi raporla karşılaştırıldığında, T-shaped uterusu olan kadınlarda histeroskopik metroplasti sonrası reproduktif performansı ile ilgili sadece üç rapor vardır. [9,10,85,86]

Geçmişte, infertil olan kadınlara, özellikle tekrarlayan veya missed abortus gibi kötü obstetrik sonucu olan kadınlara metroplasti önerilmiştir. Operatif histeroskopinin gelişimi, daha önce laparotomi ile tedavi edilen bu malformasyonların tedavisini kolaylaştırmıştır. Bugün, bu metroplastilerde monopolar aletler kullanılmaktadır. Son zamanlarda tanıtılan bipolar aletler de aynı etkinlikte ve daha az morbidite ile sonuçlanmaktadır. [87]

Bu sınıftaki uterin varyantlar, T-shaped olabilen tek, dar ve/veya düzensiz endometrial kavite ile küçük bir uterin segmenti göstermektedir.[88] Fundus orta hatta myometrial kontraksiyon bantları ve adezyonlar görülebilir. Müllerian kanal gelişimi, mezonefrik kanalların embriyolojik gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle müllerian yapıların gelişimindeki defektler, renal anatomide ektopik yerleşim veya tam agenezi gibi defektlere de yol açabilir. Arkuat, bikornuat ve septat uterus vakaları renal anomaliler ile daha az ilişkiliyken unikorn uterus, didelfis uterus ve müllerian agenezii renal agenezi veya diğer renal anomaliler ile ilişkisi daha fazladır. Unikorn uterus ile kadınların %40'ında kontralateral renal agenezi olabilir. [61] Renal anomali olasılığı yüksek olan hastalar radyolojik yöntemler ile değerlendirilmelidir. Tek taraflı rudimenter uterin horn veya müllerian agenezisi olan hastalar, ektopik lokasyon veya etkilenen tarafta gonadın tamamen yokluğu ya da gonadal dokuda da bir varyasyona sahip olabilirler.

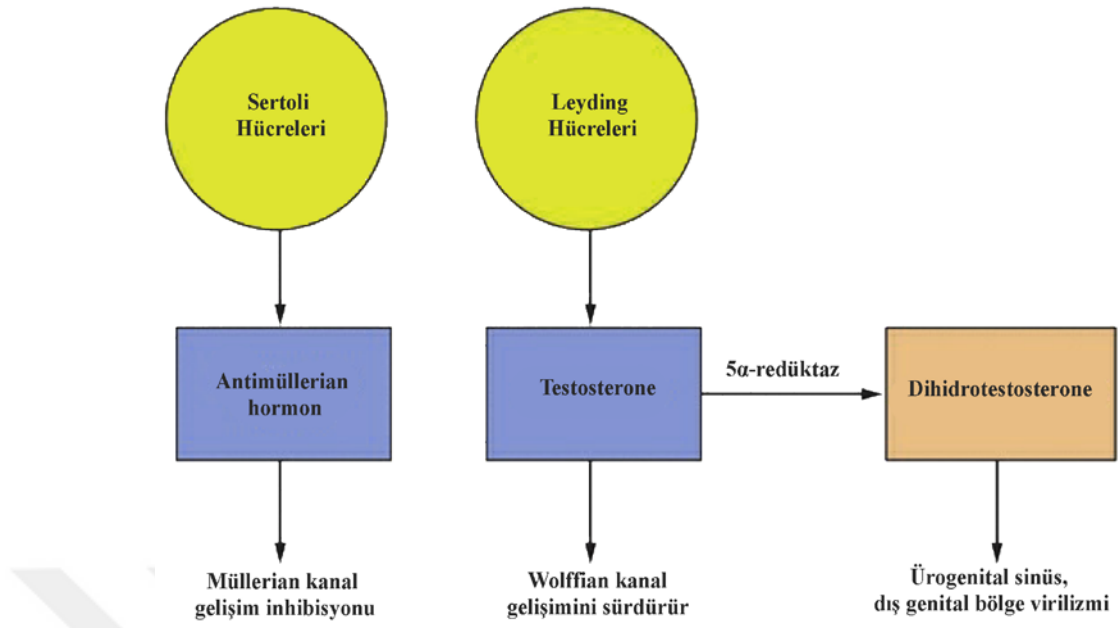
2.5. Müllerian Sistem Gelişimi

Wolffian (mezonefrik) ve müllerian (paramezonefrik) kanalları gelişimin ambiseksüel döneminde (8 haftaya kadar) geçici olarak tüm embriyolarda bir arada

bulunan ayırık primordialardır. Daha sonra kanal sistemi normal olarak devam eder, özel kanallara ve glandlara neden olurken diğeri fonksiyonel olmayan izler hariç üçüncü fetal ay boyunca kaybolur. Memeli somatik cinsiyet farklılaşmasının hormonal kontrolü, Alfred Jost'un klasik deneyleri ile kurulmuştur. [89] Jost'un dönüm noktası çalışmalarında, kadın farklılaşmasının kurucu doğasının aksine, erkek belirleyici faktörlerin aktif rolü cinsiyet farklılaşmasının yönlendirici özelliği olarak tanımlandı. [89]

Bu ilke sadece iç kanallar için değil, gonad, dış genital bölge ve hatta beyin için de geçerlidir. Kanal yapılarından hangilerinin stabilize edildiğini veya gerilediğini belirlemedeki kritik faktörler testislerden salgılanır. Y kromozomu ve fonksiyonel testis yokluğunda, AMH eksikliği müllerian sisteminin tutulmasına ve fallop tüplerinin, uterusun ve üst vajinanın gelişmesini sağlar. Testosteronun yokluğunda Wolffian sistemi geriler. Normal her iki overin varlığında veya herhangi bir gonadın yokluğunda, müllerian kanal gelişimi gerçekleşir. [90]

AMH, inhibin ve aktivin içeren glikoprotein farklılaşma faktörlerinin TGF- β ailesinin bir üyesidir. AMH, testiküler farklılaşmadan kısa bir süre sonra sertoli hücreleri tarafından sentezlenir ve müllerian kanallarının yüzeyinde bulunan ilgili tip II reseptörleri üzerinde etki ederek 8 hafta boyunca aynı taraf gerilemeleri ile sonuçlanır. 19p13.3 kromozomu üzerinde bulunan AMH genindeki mutasyonlar, aksi halde fenotipik olarak normal erkeklerde uterus, fallop tüpleri ve vajinanın üst kısmı ile karakterize kalıcı müllerian kanal sendromuna neden olur. [91] AMH' de fetus paramesonefrik kanallardan (müllerian kanallar) fallop tüpleri, uterus ve üst vajinayı geliştirir. Bu gelişme, mezonefrik kanalların önceden ortaya çıkmasını gerektirir ve bu nedenle, tüplerin, uterus ve üst vajinanın gelişimindeki anormallikler, renal sistemdeki anormalliklerle ilişkilidir **(Figür 2).**



Figür 2: AMH ve Testesteron gonadal etkileri

İnsan geç fetal yaşamında AMH' nin over içindeki granüloza hücreleri tarafından üretilmeye başlanmasıyla cinsiyet-dimorfik AMH ekspresyon paterni kaybolur. Bu noktada müllerian kanal farklılaşması tamamlandığından zamanlaması iyi koordine edilir. Uzun yıllar boyunca AMH' nin işlevinin, diğer keşiflerin AMH' nin doğum sonrası over biyolojisinde önemli bir rol oynadığını ve klinik üreme tıbbı alanını dönüştürdüğünü ortaya çıkardığı 20. yüzyılın sonlarına kadar utero fetal cinsel farklılaşma ile sınırlı olduğu düşünülmüştür. [92]

Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst kısmı 10. haftada müllerian kanallarının birleşmesiyle oluşur. [93] Uterus boşluğu, servikal kanal ve vajinal kanal oluşturmak için 22. gebelik haftası ile tamamlanır. Epitel altında uterus stroma ve düz kas hücrelerinin kaynağı olacak mezenkimal doku bulunur. Gebeliğin 20. haftasında, uterus mukozası endometriuma tamamen ayrılır. Kaynaşan müllerian kanalların mukozal çeperinden oluşan endometrium, üreme için gereklidir ve insan vücudundaki en karmaşık dokulardan biri olabilir. Overler menstrual siklusun östrojen ve progesteronun siklik paternleri, kendi intrasellüler ve intersellüler faktörleri arasında karmaşık bir etkileşime yanıt olarak her zaman değişmektedir. [90]

2.6. Uterin Vaskülarite

Uterusu besleyen iki uterin arter, internal iliak arterlerin dallarıdır. Uterusun alt kısmında, uterin arter vajinal artere ayrılır ve arkuat arterlere ayrılan asendan bir daldır. Arkuat arterler uterin kaviteye paralel olarak ilerler ve birbirleriyle anastomoz yapar ve kavite etrafında bir vasküler halka oluşturur. Küçük santrifugal dalları (radial arterler), miyometriumu beslemek için endometrial kaviteye dik olan arkuat damarlardan ayrılır. Bu arterler endometriuma girdiğinde küçük dallar (bazal arterler) bazalis tabakasını beslemek için lateral olarak uzanır. Bazal arterler hormonal değişikliklerden etkilenmez. Radial arterler endometrial yüzey yönünde devam eder, endometriumun fonksiyonel tabakasının beslenmesi için kıvrımlı hale gelir ve spiral arterler olarak devam eder. Spiral arterler hormonal değişikliklere çok hassastır. Fonksiyonel tabakanın vasküler iskemiye karşı daha duyarlı olmasının nedeni spiral arterler arasında anastomoz olmamasıdır. Endometrial glandlar ve stromal doku, endometriumun her seviyesinde spiral arterlerden çıkan kapillerler tarafından beslenir. Kapiller damarlar venöz pleksusa ve sonunda miyometrial arkuat venlere ve uterin venlere dökülür. Bu vasküler yapı sayesinde tekrarlanan endometrial büyüme ve deskuamasyon sağlanır. [36]

2.7. Menstrüel Endometrium

Menstrüel endometrium nispeten ince fakat yoğun bir dokudur. Menstruasyon sırasında sadece bazal tabaka kalıntıları, istmik ve tubal ostium çevresinde stratum spongiosum bir miktar kalır. Menstruasyon sırasında bu ikinci doku, glandların düzensizliği ve kırılması, damarların ve stromaların nekroz, beyaz hücre infiltrasyonu ve kırmızı hücre interstisyel ekstrevasyonu gibi çeşitli fonksiyonel durumları gösterir. Menstrüel dökülme kalıntıları bu dokunun genel görünümüne hâkim olsa bile tüm doku bileşenlerinde onarım tespit edilebilir. Endometrial rejenerasyon epitelyal ve stromal kök hücrelerden kaynaklanır. Endometriumda erişkin kök hücrelerinin varlığına dair ilk kanıt 2004 yılında verilmiştir. Yale'deki Taylor grubu tarafından HLA-antijeni ile eşleşmeyen kemik iliği nakli alıcılarında bazı epitel hücrelerinin ve insan endometriumunun stromal hücrelerinin donör kaynaklı olduğu bildirilmiştir. [92]

O zamandan beri, yetişkin endometrial kök hücreler insanlarda ve hayvan modellerinde daha da karakterize edilmiştir. Endometrial epitelyal kök hücreler, bazalis

tabakası içindeki bezlerde bulunmuştur ve endometriumun maruz kalan yüzeyinin reepitelizasyonundan ve daha sonra menstrüasyon sonrası artan östrojen seviyelerinin etkisi altında fonksiyonel tabakayı yeniden oluşturmak için glandüler proliferasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Endometrial mezenkimal kök/progenitör hücreler bazalis tabakasındaki vasküler yapıların etrafında bulunur. Bu progenitör hücrelerin endometrial fonksiyonel stromanın rejenerasyonuna ve büyümesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. [94]

Menstrüel endometrium, siklusun proliferatif ve sekretuar fazlarını birleştiren bir geçiş halidir. Bununla birlikte, fonksiyonel endometriumun üçte ikisi menstrüasyon sırasında kaybolur. Doku kaybı ne kadar hızlı olursa, akış süresi o kadar kısa olur. Gecikmeli veya eksik dökülme, daha ağır akış ve daha fazla kan kaybı ile ilişkilidir. [90]

DNA sentezi, menstürel siklusun 2-3. gün bazalis tabakasında meydana gelir. Yeni yüzey epiteli, menstürel deskuamasyondan sonra kalan bazalis tabakasından oluşur. [95] Hızlı yeniden epitelizasyon, bazalis tabakasındaki hücrelerin ve istmik ve tubal ostial endometriumdaki yüzey epitel hücrelerinin proliferasyonunu izler.

Bu epitel onarımı altta yatan fibroblastlar ve kök hücreler tarafından desteklenir. Ek olarak, stromal tabakanın büyüme ve göç için önemli otokrin ve parakrin faktörlerine katkıda bulunması muhtemeldir. Bununla birlikte, bazalis tabakası östrojen reseptörleri içeriği bakımından zengindir. Bu “onarım” hızlıdır; siklusun 4. gününde kavitenin üçte ikisinden fazlası yeni epitel ile kaplıdır. 5-6. günlerde tüm kavite yeniden epitelize edilir ve stromal büyüme başlar. [95]

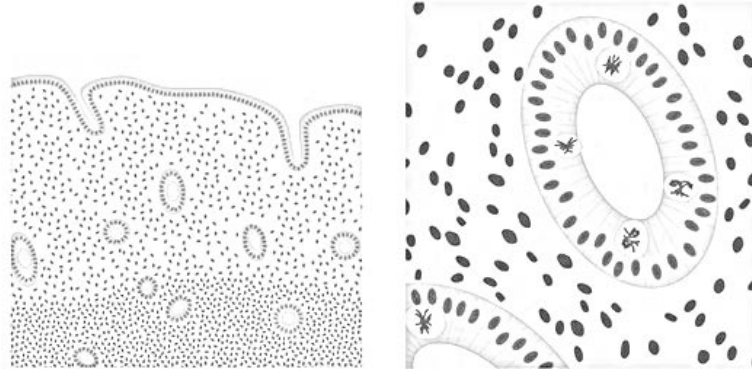
2.8. Proliferatif Faz

Proliferatif faz, ovaryan foliküllerin gelişimi ve östrojen sekresyon artışı ile ilişkilidir. Bu steroidale etkinin sonucunda endometriumun rekonstrüksiyonu ve büyümesi sağlanır. Özellikle glandlardaki değişiklik dikkat çekicidir. İlk başta, düşük kolumnar epitel hücreleri ile kaplı dar ve tübüler şeklindedir. Mitoz bölünme ve psödostratifikasyon gözlenir. Glandüler epitel periferik olarak uzanır ve yakın komşuluğundaki gland segmenti ile bağlanır. Endometrial kaviteyi oluşturan epitel tabakası oluşur. Stromal bileşen, dens hücresel menstrüel durumundan kısa bir ödem süresi ve sonrasında gevşek

sinsityal benzeri duruma dönüşür. Stroma boyunca uzanan spiral damarlar, epitel tutunma membranının hemen altındaki bir noktaya kadar uzanır. Burada gevşek bir kapiller ağ oluştururlar. Tüm doku bileşenleri (gland, stromal hücreler ve endotel hücreleri), siklusun 8-10 günlerinde en üst seviyede proliferasyonu, dolaşımdaki artan östradiol seviyelerini ve endometriumdaki maksimum östrojen reseptör konsantrasyonunu yansıtır. [96]

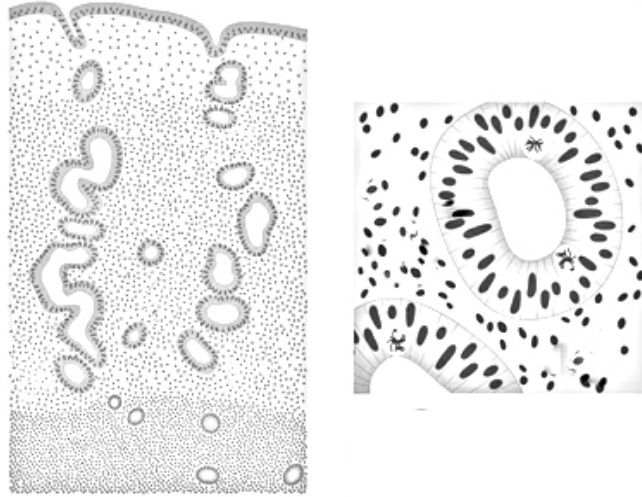
Proliferasyon, artmış mitotik aktivite ve artmış nükleer DNA ve sitoplazmik RNA sentezi ile belirgin hale gelir. Blastosist implantasyonunun uygun bölgesi olan uterusun üst 2/3 fonksiyonel tabakasında en yoğundur. Proliferasyon sırasında endometrium, ultrason görüntülemesinde görülen trilaminar endometriuma karşılık gelen, her bir tek kat kalınlığı yaklaşık 0,5 mm ile 3,5-6,0 mm ye ulaşır. Bu görüntü uterusun her iki taraf endometrium ve ikisinin birleşimini içerir. Doku bileşenlerinin düzenlenmesi, östrojen kaynaklı büyümenin yanı sıra çeşitli iyonların, su ve amino asitlerin dahil edilmesiyle sağlanmıştır. Stromal tabaka, menstrüel yıkım sonrası yeniden genişler. Endometrial kalınlığa ulaşmada önemli unsur stromanın yeniden gelişimidir. Endometrium tabakasının kalınlaşma sınırlarını düzenleyen faktörler iyi tanımlanmamıştır. Östrojene maruz kalması gerekli olsa da normal endometrial büyüme, östradiol seviyelerinin henüz pik seviyeye ulaşmadığı siklusun 9-10. günlerinde zirveye ulaşır. [97]

Endometrial büyümede östrojen baskınlığı sırasında en önemli bulgu, siliyer ve mikrovillöz hücrelerdeki artıştır. Silya oluşumu siklusun 7-8. günlerinde başlar. [95] Östrojene bu yanıt, hiperöstrojenizmin sonucu olan hiperplastik endometriumda daha abartılıdır. Bu siliyer hücrelerin gland ağızları etrafındaki konsantrasyonu ve siliyer hareket paterni, sekretuar faz sırasında endometrial sekresyonların mobilizasyonunu ve dağılımını etkiler. **(Figür 3)**. Ayrıca östradiole yanıt olarak ortaya çıkan hücre yüzey mikrovillüsleri, sitoplazmik uzantılardır ve aktif hareketi sağlarlar.



Figür 3: Erken Proliferatif Faz

Her zaman, endometriumda kemik iliğinden türetilen çok sayıda hematopoetik hücre bulunur. Bunlar arasında stromada dağınık olarak bulunan lenfositler ve makrofajlar bulunur (**Figür 4**).

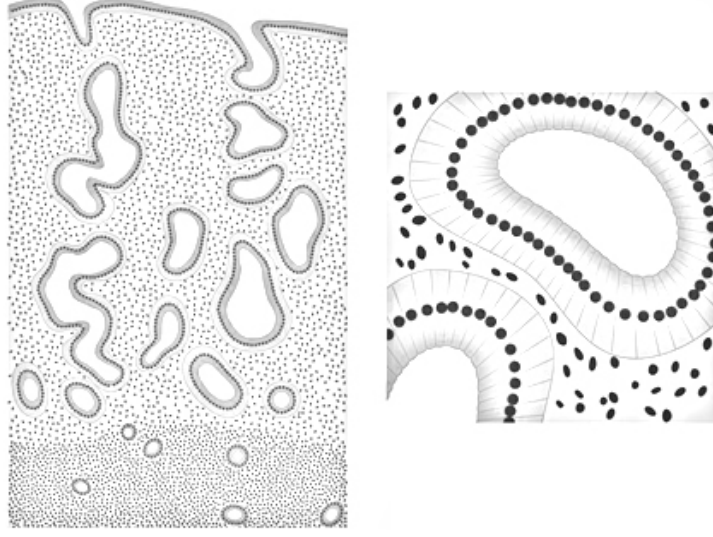


Figür 4: Geç Proliferatif Faz

2.9. Sekretuar Faz

Ovulasyon sonrasında endometrium, östrojen ve progesteron etkisinde kombine bir etki gösterir. (**Figür 5**). Buradaki etkileyici olay, toplam endometrial kalınlığın, östrojenin devam etmesine rağmen yaklaşık olarak preovulatuvar ölçüde (5-6 mm) sabit olmasıdır. Epitel proliferasyonu ovulasyondan 3 gün sonra durur. [98] Endometrial hücrelerdeki progesteron reseptör ekspresyonu, foliküler fazda ER- α yoluyla artan östrojenler tarafından uyarılır ve luteal faz sırasında progesteron yanıt hızının artmasına

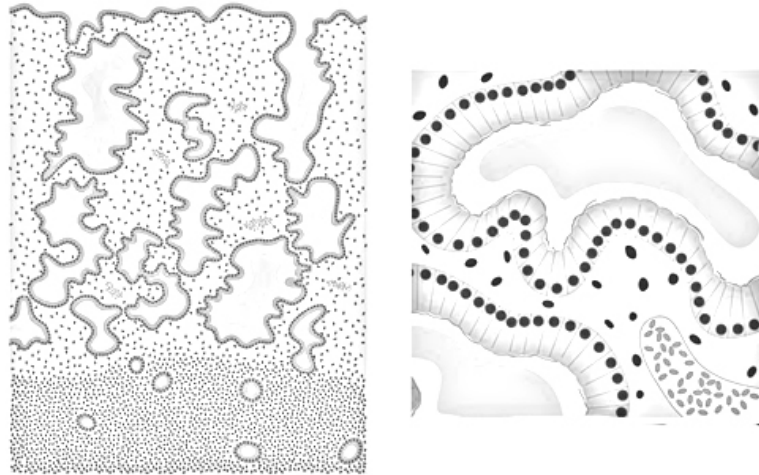
neden olur. [99] Tersine, endometrial hücrelerdeki ER-a ekspresyonu progesteron tarafından progesteron reseptörleri yoluyla inhibe edilir. [100]



Figür 5: Erken Sekretuar

Progesteron eylemi, endometriumun embriyo implantasyonu için hazırlanmasına yönelik luteal fazda geçirdiği değişikliklerde merkezi rol oynar. Progesteronun endometrial epitelyal ve stromal hücreler üzerindeki farklı etkilerinin PR-A ve PR-B ekspresyon ve fonksiyonlarındaki hücre tipine özgü farklılıklara bağlı olduğu düşünülmektedir. PR-A ve PR-B proliferatif faz sırasında endometrial epitelde bulunur ve östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar. Endometrial epitelde, PR-A seviyeleri sekretuar fazın sonuna doğru azalırken PR-B seviyeleri sabit kalır ve PR-B'nin glandüler sekresyonun kontrolünde rol oynadığını gösterir. Stromal hücrelerde, aksine PR-A menstrüel siklus boyunca baskın izoformdur. Bu durum desidualizasyon ve gebeliğin oluşumunu desteklemek için bu bölgede uzun süreli progesteron-PR-A sinyali gereksinimini gösterir. [101-102] Progesteronun uterustaki etkisi acil kontrasepsiyon için Mifepriston (RU486) gibi PR antagonistlerini kullanan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Orta veya geç foliküler fazda düşük dozlarda Mifepriston uygulanması endometrial maturasyonu geciktirerek infertiliteye neden olurken LH dalgalanmasını geciktirir ve daha yüksek dozlarda ovulasyonu da engeller. [103-104] Gebelik döneminde uygulanırsa gebelik haftasına bağlı olarak fetal kayıp veya doğumu indükler. [105-106]

Ek olarak, östrojen muhtemelen östrojen kaynaklı büyümeye aracılık eden birçok onkojeni stimüle eder. Progesteron, onkojen mRNA'nın östrojen aracılı transkripsiyonunu baskılayarak bu eylemi antagonize eder. [112] Dokunun tek tek bileşenleri büyüme göstermeye devam eder. Ancak yapılarıdaki sınır, glandların ilerleyen kıvrımlı ve spiral damarlarla yoğun bir şekilde sarılmasına yol açar. Glandüler hücrelerdeki sekresyon olayları, vakuollerin hücre içi intraluminal görünüme ilerlemesi ile iyi bilinir ve 7 günlük postovulatuvar aralıkta gerçekleşir. Bu olayların sonunda, glandüler lümen kıvrımları düzensiz bir şekilde dağılır ve tek tek hücre yüzeyleri testere dişi görünümünde parçalanır. Stroma giderek daha ödemlidir ve spiral damarlar daha belirgin ve yoğun bir şekilde sarılmıştır. Ovulasyonun meydana geldiği ilk histolojik işaret, siklusun 17-18. günlerinde glandüler epitelde subnükleer intrasitoplazmik glikojen vakuollerin ortaya çıkmasıdır. **(Figür 6)** Dev mitokondri ve nükleolar kanal sistemi gland hücrelerinde görülür. Nükleolar kanal sistemi, nükleer zarların katlanması olan progesteron nedeniyle benzersiz bir görünüme sahiptir. Bu yapısal değişiklikleri endometrial kaviteye glikoproteinlerin ve peptidlerin aktif sekresyonu takip eder. Plazmanın transüstasyonu da endometrial sekresyonlara katkıda bulunur. Önemli immünoglobulinler dolaşımdan elde edilir ve epitel hücreleri tarafından üretilen proteinlere bağlanarak endometrial kaviteye iletilir. Pik sekretuar seviyesine, blastosist implantasyon zamanı ile çakışan midsiklus gonadotropin artışından 7 gün sonra ulaşılır.



Figür 6: Geç Sekretuar

2.10. İmplantasyon Fazı

Endometriumda postovulasyonun 7. gününden 13. gününe kadar (siklusun 21-27. günleri) önemli değişiklikler meydana gelir. Bu dönemin başlangıcında kıvrımlı glandları çok az müdahale eden stroma ile en belirgin olmuştur. Endometrium postovulasyon 13. gün ile üç farklı bölgeye ayrılmıştır. Dokunun dörtte birinden daha azı düz damarları tarafından beslenen ve iç şeklindeki stroma ile çevrili değişmemiş bazal kısımdır. Endometriumun orta kısmı (yaklaşık %50'si), sıkıca sarılmış ancak her yerde bulunan spiral damarlar ve yıpranmış dilate glandüler şeritler ile gevşek ödemli stromadan oluşan dantel benzeri stratum spongiosumdur. Spongiosumu örten, stratum kompaktum adı verilen endometriumun yüzeysel tabakasıdır (yaklaşık %25'i). Burada belirgin histolojik özellik, büyük ve çok katlı hale gelen stromal hücrelerdir. Sitoplazmik genişlemede, bir hücre diğerine dayanır ve kompakt, yapısal olarak sağlam bir tabaka oluşturur. [36]

İmplantasyon sırasında, siklusun 21-22. günlerinde baskın morfolojik özellik endometrial stroma ödemidir. Bu değişiklik, kapiller geçirgenliğin artmasına neden olan endometriumun prostaglandin ve VEGF üretiminde östrojen ve progesteron aracılı artışa sekonder olabilir. Seks steroidleri için reseptörler endometrial kan damarlarının kas duvarlarında bulunur ve prostaglandin sentezi için enzim sistemi hem kas duvarlarında hem de endometrial arteriollerin endotelinde bulunur. Mitoz ilk olarak 22. günde endotel hücrelerinde görülür. Vasküler proliferasyon, spiral damarların sarılmasına, cinsiyet steroidlerine, prostaglandinlere östrojen ve progesterona yanıt olarak üretilen otokrin ve parakrin faktörlerine tepki verir. Sekretuar faz sırasında, ovulatuvar ve ovaryan P4 üretimi, menstrüel siklusun orta-geç sekretuar fazında tüm endometrial hücrelerin %40'ına ulaşan lökosit sayılarında belirgin bir artışa neden olur. Lökosit sayısındaki bu artış esas olarak UNK hücrelerinin birikmesinden kaynaklanır ve gebeliğin ilk üç ayında pik konsantrasyona ulaşır. Bunlar implantasyon ve yerleştirmede immünoprotektif bir role sahip olan uzmanlaşmış granülositlerdir. Desidual spiral arter vasküler yeniden şekillenmesinin desteklenmedeki rolleri yakın zamanda kabul edilmiştir. Bunun da gebelik patolojileri için önemli etkileri olabilir. [113]

Perivasküler olarak bulunurlar ve kandan türetildiklerine inanılırlar. 26-27. günlerde endometrial stroma, çoğunluğu NK hücreler ve makrofajlar olan endometrial

parçalanma ve menstrüasyon sürecine dahil olduğuna inanılan birçok lökosit tarafından infiltre edilir. Bu hücrelerin görünümü ve fonksiyonu, hormonal sinyallemeye yanıt olarak endometriumdaki kompleks peptit ve sitokin dizisi tarafından düzenlenir. UNK hücreleri ve makrofajlarına ek olarak endometrium, luteal endometriumda nadir görülen, ancak gebeliğin desiduasında daha bol olan UDC' ler ve görünür siklusa bağlı değişiklikler olmayan dağınık T hücreleri içerir. [284]

Menstrüel siklus boyunca endometriumdaki gen ekspresyon paterni, implantasyon penceresine odaklanarak oluşturulmaktadır. [17,114-117] Beklendiği gibi mikrodizi analizleri, endometrial menstrüasyon siklusunda her bir hormonal ve morfolojik aşama ile ilişkili değişen gen ekspresyonu paternini ortaya çıkarır. [118] Sonuçta bu, endometriumun östrojen ve progesteron düzenlemesindeki her olayın gen imzasıyla kapsamlı bir tablo verecektir. İmplantasyon için gerekli olan düzenleyici büyüme faktörleri, sitokinler ve peptit hormonları ile ekspresyonlarında tekrarlayan implantasyon başarısızlığı gibi endometrial patolojilerin altında yatan sapmalar tanımlanacaktır.

Endometriumun stromal hücreleri hormonal sinyallere cevap verir, prostaglandinleri sentezler ve desidual hücrelere dönüştürüldüğünde bazıları prolaktin, relaksin, renin, IGF ve IGFBPs olan etkileyici bir dizi madde üretir. Desidual hücrelerin progenitörleri olan endometrial stromal hücrelerin başlangıçta kemik iliğinden türetildiği öne sürüldü. Ancak daha sonra primitif uterin mezenkimal kök hücrelerden meydana geldiği dikkate alındı. [119]

İnsan ve hayvan modellerinden toplanan yeni bulgular, endometrial stromal hücrelerin en azından bazılarının yetişkin kemik iliği progenitörlerinden türetildiği fikrini desteklemektedir. İlginç bir şekilde farelerdeki son bulgular, önemli desidual hücre popülasyonunun yetişkin kemik iliği progenitörlerinden türetildiğini ve kemik iliğinin bu hematopoetik olmayan katkısının implantasyon ve gebelik için önemli olabileceğini göstermektedir. [120-123]

Desidualizasyon süreci progesteronun etkisi altında luteal fazda başlar ve otokrin ve parakrin faktörleri aracılık eder. 22-23. siklus günlerinde, başlangıçta sitonükleer genişleme, artmış mitotik aktivite ve bazal membran oluşumu ile karakterize

edilen kan damarlarını çevreleyen predesidual hücreler tanımlanabilmiştir. Stromal hücrelerden türetilen desidua, gebeliğin önemli bir yapısal ve biyokimyasal dokusu haline gelir. Desidual hücreler trofoblastın invazyonunu kontrol eder ve desiduanın fetal ve maternal dokularda önemli otokrin ve parakrin rolleri vardır. Desidual hücreler hem endometrial kanama (menstruasyon) sürecinde hem de endometrial hemostaz sürecinde (implantasyon ve plasenta) anahtar rol oynar. [124-126]

Endometrial kanamanın inhibisyonu, desidualizasyonun bir sonucu olarak kritik faktörlerdeki uygun değişikliklere, örneğin daha düşük plazminojen aktivatör seviyelerine, stromal hücre dışı matriksi bozan enzimlerin ekspresyonunun azalmasına ve plazminojen seviyelerinin artmasına bağlanabilir. Bununla birlikte östrojen ve progesteron desteğinin geri çekilmesi, endometrial yıkımla tutarlı olarak zıt yönlerde değişikliklere yol açar.

2.11. İmplantasyon İçin Endometrial Hazırlık

Gebe kalmanın zamanlaması ovarian fonksiyonlarla mükemmel bir şekilde senkronize edilmiştir. Foliküler gelişim ile ilişkili östrojenin yükselmesiyle endometrium kalınlaşır. Ovulasyondan sonra, ortaya çıkan korpus luteumdan yükselen progesteron, proliferatif endometriumu sekretuar bir yapıya dönüştürür ve yeni fertilize olmuş ovum için reseptif hale getirir. Uygun endokrin ortamda, büyüyen embriyo yüzey epiteli ile etkileşime girecek ve hızlı bir şekilde altta yatan stromaya invaze olup gebeliği başlatacaktır. [127-128] İmplantasyon, endometriumda devam eden steroid aracılı değişikliklere göre zamanlanmış, farklı ve ayrı aşamalara ayrılabilir. Ovulasyondan sonra, oosit fertilizasyonunun gerçekleştiği fallop tüpüne girer. [129]. Erken hücre bölünmeleri olur ve embriyo, fertilizasyondan yaklaşık 3 ila 4 gün sonra morula aşamasında uterus boşluğuna girer. İmplantasyon döllenmeden yaklaşık altıncı ila yedinci gün sonra başlar. İlk bağlanma reaksiyonu (apozisyon) hız sınırlayıcı adım olabilir ve yapışmayan, sonraki implantasyon aşamalarını engelleyebilir.

Deneyssel ve evcil hayvanlarda yapılan çalışmalar, normal implantasyon ve gelişimin gerçekleşmesi için gerekli olan embriyo ve endometriumun eşzamanlı gelişimini göstermiştir. Laboratuvar hayvanlarında, bazı türlerde sadece birkaç saat süren implantasyon için ayrı bir “zaman penceresi” vardır. [130-134] İmplantasyon için bir

"pencere" kavramı, kadınlarda da açıklanmaya devam eden moleküler temeli ile gösterilmiştir. [135-140]

Uterin reseptivite, blastosistin trofoektoderminin endometrial epitel hücrelerine tutunabileceği ve daha sonra endometrial stroma ve vaskülaritesi istila edebileceği endometrial olgunlaşma süresi olarak tanımlanır. Reseptif duruma geçiş, trofoblast bağlanması ve membrana bağlı, çözünür ve salgılayıcı faktörler ile belirlenir. Bu pencere sırasında ifade edilen faktörler, reseptif durumun biyobelirteçleri olarak kullanılmıştır. [141]

İmplantasyonun zamanlaması, son 50 yılda detaylı bir şekilde incelenmiştir. 1950'lerde, gebe deneklerde luteal faz histerektomi örnekleri, embriyoların 28 günlük bir döngünün 20. gününe kadar bağlanmadığını gösterdi. [142] Bergh ve Navot, hormonal olarak hazırlanmış reseptiflere aktarılan donör oosit türevi embriyoları kullanarak, daha sonra implantasyonun siklus günleri 20 ve 24. gün arasında gerçekleştiğini ileri sürdü. [143] Bu ve diğer donör oosit döngü çalışmaları, tek başına östrojen ve progesteronun değiştirilmesinin, embriyo implantasyonu için endometriumu hazırlamak için yeterli olduğunu ve progesterona maruz kalmanın uzunluğunun endometrial reseptivitenin penceresini belirlediğini vurgulamaktadır.

Daha yakın zamanda, gebeliği deneyen normal sikluslu 221 kadında hamilelik zamanını inceleyerek Wilcox ve arkadaşları implantasyonun normalde ovulasyondan 7 ila 10 gün sonra (21 ila 24 günler arasında) meydana geldiğini gösterdi. Bu çalışmalarda, gecikmiş implantasyon çok nadirdir. Ancak ortaya çıktığında implantasyonda gecikme, implantasyon zamanındaki kayma ve endometrium ile embriyo arasındaki eşzamanlı senkronizasyon kaybından dolayı daha yüksek bir düşük oranı ile ilişkilendirildi. [138]

Bu tanımlama, açıklanamayan infertilite ve açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı vakalarına ilişkin bilgiler sağlayabilir. İmplantasyon, maternal endometrium ile yeni oluşan embriyo arasında oldukça karmaşık ve düzenlenmiş bir etkileşim olarak görülebilir. [144] Maternal faktörlerin aynı zamanda maternal dokuya embriyonik invazyon derecesini sınırlarken aynı anda izinsiz girişlere izin verdiği görülmektedir. Embriyonik sinyallerin veya reseptörlerin çoğunun, maternal yüzeyde tamamlayıcı ligandlara veya koreseptörlere sahiptir. Maternal antijenlerin embriyo tarafından taklit

edilmesi, konakçı savunmalarını tetiklemeden endometriuma nüfuz etmek için de kullanılan bir stratejidir. [145]

2.12. Erken İmplantasyon

Oosit fertilizasyon durumunda implante olacak embriyodan hCG, korpus luteumu apoptoz, regresyon, serum progesteron sekresyonunu ve endometrial bütünlüğünü korur. Senkronizasyonun önemini gösteren bu entegre mekanizma, gebeliğin başarısı için gerekli olan bir endometrial ve ovarian reseptivite penceresi oluşturur. Normal implantasyon penceresinin ötesinde (ovulasyondan 7 ila 10 gün sonra) embriyo implantasyonu oluşturmada geciken kadınlar gebelik kaybı riski altındadır.

Histerektomi örneklerinin incelenmesi, erken gebelik endometriumundaki ilk tutarlı yapısal değişikliklerin, glandüler salgı aktivitesinin tekrarlanması veya vurgulanması, ödem ve predesidual reaksiyon olduğunu ortaya çıkarmıştır. [142] Gebelik siklusundaki endometrial biyopsiler, stromal ödem ve vasküler konjesyonun gebelik sırasındaki endometriumun en erken kalıcı morfolojik özellikleri olduğunu düşündürmektedir. [146] Gebeliğin ilk haftalarında endometrium, endometrial glandların epitel hücrelerinin berrak bir sitoplazma ile genişlediği karakteristik değişikliklere uğrar. Epitel hücrelerinin çoğunda genişlemiş ve hiperkromatik çekirdekler gelişir. Epitelyal hücrelerde paralel endoplazmik retikulum kanalları ve büyük mitokondriler bol miktarda bulunur ve golgi kompleksleri çok sayıda yığılmış keseciklere sahiptir. Bu değişiklikler genellikle Arias-Stella reaksiyonu olarak adlandırılır. [147-148] Endometriumun yapısal özellikleri, embriyo ile erken beslenme ve maternal iletişimi sağlayan hipersekretuar bir durumla tutarlıdır. Plasentaya kan akışı daha sonra ortaya çıkan vasküler yeniden şekillenmeyi gerektirdiğinden, endometrial glandlardan gelen bu uterin salgılar fetus için doğrudan ve gerekli besinleri sağlar. [149]

Desidua, önce korpus luteum ve daha sonra plasenta tarafından salgılanan uterusun progesterona maruz kalmasıyla gelişir. İn vitro çalışmalara dayanarak, diğer faktörler (hCG ve relaksin dahil) desidualizasyonu desteklemek için progesteron ile sinerjik olarak hareket edebilir. Progesteron varlığında eksojen cAMP, desidual hücrelere stromal hücre farklılaşmasını indüklemek için yeterli bir in vitro uyarıcı temsil ettiğinden, relaksin ve hCG muhtemelen bu ikinci haberci yoluyla etkilerini gösterir.

Desidualizasyonda kusurlu olduğu tespit edilen bulgular da dahil olmak üzere fare üzerindeki çalışmalardan elde edilen bulgulara göre AMP, cAMP, HOXA10, HOXA11, IL-11, LIF, Cox-2 ve prostaglandinlerin insanlardaki desidual yanıtta rol almaları mümkündür. [150-152]

Desidualize stroma hem izin veren hem de aynı anda trofoblast invazyonu ve plasentasyonun kısıtlayıcı bariyeri olan bir dokuyu temsil eder; yeniden şekillendirilmesi, plasentanın morfogenez ve uteroplasental dolaşımın kurulması için çok önemlidir. Ayrıca desidualize edilmiş stroma, fetal semi allogreftin maternal immünolojik komponent hücrelere maruz kaldığı alanı gösterir. Trofoblast invazyon için uygun bir ortam oluştururken desiduada, penetrasyon ve doku destrüksiyonu için belirli bir sınır koyar. İri, poligonal desidual hücreler kaldırım taşı konfigürasyonunda düzenlenmiştir. Belirgin golgi kompleksleri, dilate endoplazmik retikulum ve dens membrana bağlı sekretuar granülleri de dahil olmak üzere desidual hücrelerin yapısal özellikleri sekretuar hücrelerin karakteristiğidir. Desidual hücrelerin etrafındaki histolojik olarak farklı hücre sınırları, periselüler bir matris birikimini yansıtır. [153-154]

Kollajen sentezinde yer alan bir enzim olan desidual hücre prolil hidroksilaz, bu hücrelerin ekstraselüler matris üretiminde önemli rol oynar. Fibriler kollajenler kısmen yıkılır ve yeniden düzenlenir. Tip V kollajen epitopları açıktır; kollajen tip VI, diğer fibriller kollajenleri bağlayan sert kısa kollajen lifleri stromanın büyük bir kısmında kaybolur ve sadece damarlar ve glandların bazal membranı ile birlikte devam eder.

Desidual hücrelerin etrafında laminin ve Tip II kollajen içeren bazal membran matriks birikimi, invaze eden trofoblast hücreleri için substrat görevi gören daha gevşek bir stroma formasyonuna katkıda bulunur. Örneğin, bazal membranın bir bileşeni olan entaktin, trofoblast hücre adezyonu ve migrasyonunu artırır. Desidual matris aynı zamanda zengin bir sitokin, proteaz inhibitörleri, proteaz prekürsörleri ve hücre fonksiyonlarını düzenleyen diğer faktörlerin kaynağıdır., Bunlar kısmen sekretuar ürünleri de içeren IGFBP-1 ve TGF- β içeren desidual hücreler tarafından üretilir ve bu da trofoblast hücrelerinin invazyonunu sınırlayabilir. [155-191] FOXO1'in, IGFBP-1 ve prolaktin dahil olmak üzere desidualizasyon sırasında indüklenen birçok geni düzenlediği gösterilmiştir. [156] Ghrelin, büyüme hormonu sekretagog reseptörü için endojen bir ligandır ve aynı zamanda endometrium desidualizasyonuna da dahil olduğu

gösterilmiştir. [157-158] Ghrelin, seks steroidleri östradiol, progesteron ve cAMP ile birlikte hem prolaktin hem de IGFBP-1'i artırırken, tek başına cAMP etkisini antagonize eder. [159] Azalmış grelin infertilite ile ilişkilendirilmiştir. [160]

Yüzey epiteli ile etkileşimden önce, blastosist zona pellucidadan ayrılmalıdır. Zona incelmesi ve embriyoların tamamen ayrılması in vitro olarak görülebilir. Ektopik implantasyonun varlığı, bu işlemin başarıyla tamamlanması için endometriumun bulunma zorunluluğunun olmadığını göstermektedir. Zona pellucidanın bozulması embriyo tarafından kontrol edilen bir süreç olmasına rağmen "zona sertleşmesini" indükleyen inhibitörler veya ajanlar sürecin zamanlamasını etkileyebilir.

İnsan olmayan primatlar üzerinde yapılan çalışmalar, blastosist trofoektoderminin mononükleer sitotrofoblastlarının, bu hücrelerin endometrial epitele bağlanmasından önce sinsityal füzyonunu göstermektedir. [161] Erken implantasyon bölgelerinin dikkatli histolojik tanımları (Hertig ve arkadaşları tarafından incelendiği gibi) insan embriyosunun sinsityotrofoblast tabakasının implantasyonun ilk birkaç günü boyunca invazyon bölgesini içerdiğini belirtir. [142] Ancak embriyo endometriuma tamamen yerleştikten sonra sitotrofoblast hücre kolonları trofoblastik kabuktan dışarıya çıkar ve uterusu daha fazla invaze olur. [162-163] Bu süreç, implantasyonun başlamasından yaklaşık 1 hafta sonra başlar ve gebeliğin ikinci trimesterine kadar devam eder.

Histolojik olarak incelenen erken implantasyon bölgeleri, ovulasyondan sonraki 12. güne kadar embriyonun neredeyse tamamen endometrium ile kaplandığını göstermektedir. İmplantasyon alanının etrafındaki endometrial stroma, predesidua reaksiyonu gösterir ve ödemlidir. Noyes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klasik histolojik kriterlerine göre implantasyon alanının endometriumu, gebe olmayan midsekretuar faz endometriumundan farklı değildir. [164.] Embriyoya bitişik glandlar, trofoblastları invaze ederek çevrilir. Ancak menstrüel siklusun bu aşaması için tipik olan tortuoze ve sekresyon dolu görünümü korur. İnsan embriyolarını veya insan trofoblastlarını kullanan in vitro gözlemler, trofoblast-endometrial etkileşimlerin erken olaylarının bazı morfolojik özelliklerini karakterize etmeye çalışmışlardır. [165 -169]

Çok sayıda endometrial ve trofoblast hücre adezyon molekülü ve ilişkili kısımlar, reseptör bağlantıları olarak hizmet etmek için aday olarak önerilmiştir. [170-174] Geçmişte glikokaliksin yüzey modifikasyonu çok ilgi çeken bir konuydu. [175-177] Ancak son zamanlarda lümen yüzeyini dolduran moleküller incelenmeye başlandı. Bu yüzeydeki reseptör ve ligandların sayısı, endometriumdaki diğer hücrelerle karşılaştırıldığında biraz sınırlı görünmektedir. MUC1, implantasyon sırasında çoğu türün endometrial yüzeyinde down regüle edilmiş büyük bir glikoproteindir. Ancak insanlarda menstrüel siklus boyunca ortaya çıkar. [174-178] Bununla birlikte, insan embriyosu için olası bir bağlanma reseptörü olarak büyük glikoprotein ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Diğer küçük moleküller mevcuttur ve trofinin, integrinler, CD44, L-selektinler ve HB-EGF dahil olarak ilk bağlanma sırasında hizmet edebilirler. [179-180]

Başarılı implantasyonu sağlayan olayların kaskadı, farklı fonksiyonel görevlere sahip birçok kritik protein gerektirir. Trofinin adı verilen yeni bir hücre yüzey proteini, implantasyon sırasında trofoblast ve endometrium arasında homolog eşleştirme ortağı olarak öne sürülmüştür. [171] $\alpha V\beta 3$ integrin ve OPN ligandı, endometrium reseptörü luminal yüzeyinde implantasyon sırasında ortaya çıkar. Salgılanan OPN, bu integrine bir RGD dizisi ile bağlanır. [181-182] OPN, CD44 hiyalüronat reseptörüne non-RGD bağlayıcı bölgeler aracılığıyla da bağlanabildiğinden bunların yan yüzey noktasında bir sandviç eşleştirme mekanizmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür. [183-184.] İnsanda hem embriyo hem de endometrium üzerindeki yüzey epitel hücreleri $\alpha v\beta 3$ integrin ve CD44 eksprese eder. [185] Ayrıca RGD bağlanmasının implantasyon süreci için hayati olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır. [186-187] Bu sekansı içeren peptitler, tavşan ve fare hayvan modellerinde implantasyon verimliliğini azaltır. [188-189] Böylece integrin aracılı adezyon, başarılı implantasyonda rol oynayabilir. Son zamanlarda, OPN, $\alpha v\beta 3$ integrin ve CD44 bağlanmasının, tamamlayıcı alt birim C3 ile DAF aracılığıyla immün sistemi baskıladığı öne sürülmüştür. [190-191]

HB-EGF ve ErbB-4'ün transmembran formu endometrium yüzeyinde ve embriyonun dış hücrelerinde sırasıyla ortaya çıkar. Hem kemirgenlerde hem de insanlardaki kanıtlar, bu moleküllerin implantasyon sırasında bir bağlanma reseptörü-ligand çifti olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. [192,194] Transmembran HB-

EGF, özellikle embriyo uterus kaviteye girdiğinde transmembran lokasyonundan ayrılırsa, bir parakrin rolü de oynayabilir. L-selektin ve oligosakkarit ligandı, sırasıyla insanda blastosist ve endometrial yüzey üzerinde ifade edilir. [193]

İmplantasyon sırasında embriyo ve endometrium arasındaki adezyon reaksiyonu oldukça ilginçtir ve muhtemelen inflamasyon bölgelerindeki lökosit interkalasyonuna benzer şekilde embriyo invazyonu için integrin mekanizmalarını içerir. İnsanlardan elde edilen kanıtlar, luminal ve glandüler epitel üzerinde L-selektin ligand ekspresyonunun zaman ve mekân olarak regülasyonunu göstermektedir. [195] İnfertil kadınlarda implantasyon aşamasındaki her mekanizma bozulabilir ve bu da implantasyon başarısızlığına neden olabilir. [196]

Bu kusurların tanı ve düzeltme yöntemleri, ayrıca UI veya uRPL'ye sahip olanlar için bir umut olabilir. Yapısal değişiklikler, yüzey epitelinde belirtilen biyokimyasal değişikliklere eşlik eder. Elektron mikroskopisi, endometrial epitelin sekretuar ve silyer hücrelerden oluştuğunu ortaya koymaktadır. Silyasız hücrelerin silyalı hücrelere oranı menstrüel siklus sırasında değişir, geç proliferatif fazda azalır ve sekretuar fazda artar. Genel olarak, östradiol seviyeleri silyer hücrelerin varlığı ile doğrudan ilişkilidir ve östrojenin geri çekilmesi silya kaybı ile ilişkilidir. Siliyer hücreler, menstrüel siklus sırasında yüzey morfoloji değişikliklerine maruz kalmazken sekretuar hücreler süklusa bağlı önemli yüzey modifikasyonları gösterir. Pinopodlar veya uterodomlar olarak da bilinen sekretuar hücrelerin geçici yüzey uzantıları, araştırmanın odak noktası olmuştur. Çünkü zamansal ifadesi maksimum uterin reseptivite zamanına denk görünmektedir. [197] Bu yüzey yapıları ilk olarak uterusun implantasyona açık olduğu sınırlı süre (yaklaşık 12 saat), boyunca kemirgen endometriumun lümen epitelinde tanımlanmıştır. Pinopodun adlandırılmasıyla pinositoza dahil olduğu gösterildi. [198] Benzer yapılar, farklı morfolojilere sahip olmasına rağmen daha sonra insanlar da dahil olmak üzere çok sayıda türde keşfedilmiştir. Ortaya çıkmaları genellikle implantasyon zamanı ile ilişkilidir.

Pinopodların kemirgen uterusunda pinositoz ile ilişkili olsa da in vitro çalışmalar kadınlarda bu işleve hizmet ettiklerini gösteremedi. Dolayısıyla yapıların “pinopod” olarak değil “uterodomlar” olarak adlandırılması önerilmiştir. [199] Endometriumda pinopod oluşumunun altında yatan mekanizmalar aydınlatılmamıştır. Sekretuar

aktivitenin bir sonucu olarak membran komponentlerinden veya hücre iskeletinin reorganizasyonu ile oluşabilirler. Bazı araştırmacılar, yüzeyel adezyon reseptörlerinin gerekli tamamlayıcılarla birlikte platform oluşturarak, endometrial yüzeydeki siliyer hücreleri arttırdığını ileri sürdüler.

İnsan embriyo implantasyonundaki pinopodların rolü, blastosistlerin endometrial epitel hücrelerine sadece pinopodların bulunduğu alanlarda implante olduğunu gösteren in vitro çalışmalar ile desteklenmektedir. Diğer çalışmalar, yüzey biyomarkerlarının pinopodlarda mevcut olduğunu göstermiştir. Embriyoya sinyal iletiminde önemli olan bir membran ligandı ve jukstakrin / parakrin faktör olarak adlandırılan HB-EGFR molekülü, implantasyon zamanında pinopodların yüzeyindedir. [201] $\alpha V\beta 3$ integrin ve ligandı her ikisi de implantasyon penceresi sırasında bu apikal çıkıntılarda bulunur. MUC-1 ve OPN, elektron immünohistokimyaya dayalı olarak luminal yüzeyin farklı hücre tiplerinde görünmektedir; MUC-1 sadece silyer hücreler üzerinde bulunurken OPN sekretuar veya pinopod bulunan hücreler üzerinde bulunur. [18]

Pinopodların oluşumu progesteron bağımlı gibi görünürken östrojen ise gerilemesine neden olur. Kontrollü ovarian stimülasyon sikluslarında pinopodların daha erken görünümü, plazma progesteronundaki preovulatar artış ile ilişkilidir. Bir siklusun 14-15. günlerinde düşük dozda PR antagonisti mifepristonun uygulanması pinopod oluşumunu geciktirir. Farelerdeki çalışmalar, pinopod oluşumu için progesteron ilişkili gen olan HOXA10'un gerekli olduğunu göstermektedir. [202-205]

2.13. İntegrinlerin İmplantasyondaki Rolü

İmplantasyon, endometriumun blastosist tarafından tutunmasını, bağlanmasını ve invazyonunu içeren dinamik bir süreçtir. Başarılı implantasyon hem embriyolojik hem de endometrial faktörlere bağlıdır. Menstrüel siklus boyunca, endometrium embriyonik implantasyona hazırlanan siklik değişikliklere uğrar. Endometrium, luteal fazda genellikle "implantasyon penceresi" olarak adlandırılan dönemde embriyoya açıktır. Bu zamanda endometrium implantasyonu kolaylaştırdığı ve desteklediği düşünülen proteinleri eksprese eder. [206-208]

İntegrinler, hücre dışı matris proteinlerini bağlayan ve hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerini düzenleyen hücre yüzeyi glikoproteinlerdir. Her integrin iki farklı alt birimden (α ve β) oluşur. Günümüze kadar 24 integrin alt birimi (16 α ve 8 β) tanımlanmıştır. $\alpha 1$, $\alpha 4$, αV ve $\beta 3$ integrin molekülleri, menstürel siklus sırasında endometriumda siklik olarak eksprese edilir. [209] Çalışmalar, bu moleküllerin ekspresyonundaki değişiklikleri, özellikle implantasyon penceresi sırasında yukarıya doğru regülasyonu göstermiştir. [170,210-216] Ek olarak hidrosalpinks, endometriozis ve luteal faz defekti gibi subfertilite ile ilişkili durumların anormal integrin ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [170,216-218] Bu nedenle, endometrial reseptivitenin potansiyel belirteçleri olduğu önerilmiştir. [8] Integrin $\alpha V\beta 3$ 'ün embriyonun endometriuma ilk bağlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir ve siklusun luteal fazındaki azaltılmış ekspresyonun blastosist implantasyonu üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. [219-221] Birçok çalışma in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi sonucundaki endometrial integrin ekspresyonunun prediktif değerini incelemiştir, ancak sonuçlar yetersiz görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, daha sonra başarılı bir gebelik geçiren kadınların luminal epitelinde $\alpha V\beta 3$ ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. [222] Bununla birlikte IVF veya ICSI ve kontrol grupları arasında veya IVF-ET ve kontrol grupları arasında endometrial integrin ekspresyonunda hiçbir farklılık görülmemiştir. Tekrarlayan IVF-ET başarısızlığı, tekrarlayan RIF ile aynı değildir ve ovaryan stimülasyonuna zayıf yanıt, başarısız fertilizasyon, düşük embriyo kalitesi ve implantasyon başarısızlığı gibi birçok farklı nedene bağlı olabilir. RIF'nin genellikle endometrial bir kusur nedeniyle tekrarlayan IVF başarısızlığının bir alt kümesi olduğu düşünülse de RIF'in kesin olarak IVF başarısızlığının tam bir alt kümesi olmadığını, in vivo fertilizasyondan sonra implantasyon başarısızlığının da meydana gelebileceğini belirtmek önemlidir. [221-223]

İntegrinlerin üremedeki rolü yakın zamanda gözden geçirilmiştir. Endometriumdaki integrinler üzerinde durulması, implantasyon sırasında hücre adezyon moleküllerinin embriyo-endometrial etkileşimine potansiyel katılım olmuştur. Endometrial epitelyal integrin $\alpha V\beta 3$, endometrial epitelin yüzeyinde görüldüğü Mardon ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır. [224]

Bu özel integrin, trofoblast eki ve büyümesinde rol oynayan üç amino asit dizisi arg-gly-asg'yi tanıır. [187,225] İmplantasyon penceresi sırasında azalmış $\alpha V\beta 3$ ekspresyonu LPD, endometriozis, açıklanamayan infertilite ve hidrosalpinkslerle gözlenmiştir. [170,210,210]

Son veriler, $\alpha V\beta 3$ integrin'in matriks metaloproteinazları ve plazminojen aktivatörlerini bağladığını ve aktive ettiğini göstermektedir. [227,228] $\alpha V\beta 3$ ekspresyonu hem endometriumun luminal yüzeyinde hem de embriyonun yüzeyinde epitel apikal kısmında izlendiği için bu moleküller implantasyona katıldığı düşünölen enzimleri aktive etmeye ve pozisyonuna katkıda bulunabilir.

$\alpha V\beta 3$ 'e benzer integrin $\alpha V\beta 5$, implantasyon sırasında hem endometrial hem de embriyonik epitelde bulunur. [185,229] Bu nedenle bu iki integrin, $\alpha V\beta 5$ 'in değil $\alpha V\beta 3$ 'ün RL95 endometrial hücrelerine trofoblast bağlanmasında rol oynadığı Tran ve Illsley tarafından gösterilmiştir. [230] Bu hücreleri kullanarak Thie ve ark., apikal integrinlerin rolü üzerine çalışmalarını genişletmiş ve trofoblast adezyonunun epitel polarizasyonuna ve sağlam bir hücre iskeletine bağlı olduğunu göstermiştir. [231]

Pytela ve arkadaşları, $\alpha V\beta 6$ fibronektin ve tenascin reseptörünün epitel fonksiyonunda rolü olduğunu tanımlamışlardır ve primat uterusun endometrial lüminal epitelinde bulunurlar. [232] $\alpha 4\beta 7$ integrin öncelikle lökositler, endotelde bulunur ve Campbell bu integrini insan oositinde tarif eder. Vitronektin reseptörü olarak tarif edilen $\alpha v\beta 8$ integrin henüz kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir ve üreme dokularındaki dağılımı bilinmemektedir. [233]

Endometriyumda incelenen iki yeni integrin, $\alpha 8\beta 1$ ve $\alpha 9\beta 1$ sırasıyla fibronektin, vitronektin ve tenasini tanıır. $\alpha 8\beta 1$ görölmese de $\alpha 9\beta 1$, menstürel siklus boyunca luminal epitelde ve sadece luteal fazda glandüler epitelde mevcuttur. [234-236] Integrin ekspresyonunun bu paterni, menstürel siklus endometriumundaki tenasin doğal sıklık dağılımını takip eder. $\alpha 9\beta 1$ tenasin (3 farklı şekilde yazılmış) reseptörü de fare embriyosunda tarif edilmiştir ve dokuların gelişimi ve farklılaşması ile ilgili olduğu düşünölmektedir. [237]

2.14. İntegrinler ve İn Vitro Hücrel Fonksiyonun Düzenlenmesi

Hücre şeklinin ve polaritesinin, hücre fonksiyonunun korunması için önemli olduğu uzun zamandır bilinmektedir. [238] Bu süreçte integrinlerin rolü, farelerden gelen meme epitelinde Bissell ve Streuli tarafından başarılı bir şekilde gösterilmiştir. [239-240] Integrin ekspresyonu in vitro endometrial hücrelerde incelenmiştir. [241] İnsan stromasında, seks steroid etkilerinden bağımsız olarak integrin ekspresyonunun düzenlenmiş olduğu görülmektedir. [242] Kültürdeki epitelyal ve stromal hücreleri karşılaştıran son çalışmalar da steroid hormonlarının integrin ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etki bulamadı. Ancak hücre tipleri arasında belirgin farklılıklar kaydedildi. [241]

2.15. Endometrial İntegrin Ekspresyonunun Düzenlenmesi

Sekretuar faz integrinlerinin regüle edilmiş ekspresyonu, steroid hormonlarının ortaya çıkmasında büyük olasılıkla rol alır. Östrojen ve progesteronun endometriumu implantasyon için hazırladığı iyi bilinmektedir. $\alpha 1\beta 1$ kollajen/laminin reseptörünün tanınması ve sekretuar faz endometrial epitelyum üzerindeki ekspresyonu ile progesteronun endometriumda integrini doğrudan yukarı doğru düzenlemesi muhtemel görünüyordu. [170-211]

Ovulasyondan 6-8 gün sonra epitelyal $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunu nasıl düzenlediğini anlamak zordur. Çünkü ekspresyon zamanlaması serum progesteronundaki artıştan daha sonra gerçekleşir. [170] 1988'de Lessey ve arkadaşları tarafından, sekretuar faz endometrial epitelin progesteron reseptörünü (PR) seçici olarak kaybettiğini, stromal hücreler bu reseptörün ekspresyonunu koruduklarını keşfettiler. PR kaybı, PR' yi ve östrojen reseptörünü (ER) etkili bir şekilde azaltan serum progesteron konsantrasyonlarındaki artıştan kaynaklanır. Reseptör içeriğindeki bu değişimler, $\alpha V\beta 3$ 'ün ortaya çıkmasıyla birlikte 19-20 (LH artışının 5-6. gününde) siklus günlerinde uterus reseptivitesinin başlangıcına yakın bir yerde meydana gelir. [243-245]

Bu gözlemden, $\alpha V\beta 3$ 'ün seks steroidleri tarafından inhibe edilmesi gerektiği ve steroid reseptörlerinin kaybının bu integrin ekspresyonunu artıracığı hipotezi geliştirildi. Bu hipotez 1996 yılında yayınlanan ve luteal faz eksikliği olan kadınlarda $\alpha V\beta 3$ ekspresyonunu endometrial PR ve histoloji ile ilişkilendiren bir çalışmada desteklenmiştir. Bu hastalarda histolojik gecikme, $\alpha V\beta 3$ integrin olmaması ve epitelyal

PR düzeylerinin sürmesi ile ilişkili idi. Normal histolojiyi restore eden başarılı tıbbi tedavi hem $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunun hem de epitelyal PR kaybının geri dönüşüyle sonuçlandı. Steroid etki mekanizması, spesifik büyüme faktörlerinin detaylandırılması yoluyla dolaylı olabilir. [246]

Bu ve devam eden çalışmalara dayanarak, uterin reseptivitenin başlamasının, endometrial epitelde steroid etkisinin lokal olarak geri çekilmesine ve stromadan steroid aracılı parakrin etkilerine bağlı olduğuna düşünülmektedir. İntegrinlerin endometriozis ve/veya açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda infertiliteye veya gebelik kaybı riskini gösterebilecek endometrial fonksiyondaki değişiklikleri tespit etmek için belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürülmüştür. [216,226]

III. MATERYAL-METOT

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Aralık 2019-Mart 2020 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. Etik Kurul

Etik Kurul onayı Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. (E1/190/2019- 24.12.19).

3.3. Araştırmanın Tipi

Çalışma prospektif kohort tipte bir araştırma olup araştırmaya 20 kişi dahil edilmiştir. Her bir kişiden 3 ay ara ile 2 kez biyopsi alınmıştır.

3.4. Dahil Edilme / Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18-45 yaş,
2. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan,
3. ESGE U1-A uterin anomalili olmak,
4. Primer infertil, tekrarlayan implantasyon kaybı, rekürren gebelik kaybı öyküsü,
5. Önceden uterin cerrahi geçirmemek.

Çalışma dışı bırakma kriterleri;

1. 18 yaş altı 45 yaş üstü hastalar,
2. Sistemik hastalığı olanlar (Hipertansiyon, Kalp Hastalığı, Astım, Renal Hastalık, Karaciğer Hastalığı, Epilepsi),
3. Önceden uterin cerrahi geçirmek,
4. Doğum yapmış olanlar.

3.5. Tanı Yöntemleri

Rutin jinekolojik muayeneye ek olarak USG (2D ve 3D), HSG ve histeroskopi tanı yöntemlerini kullandık.

Jinekolojik Muayene: Uterin kavite ve duvar yapısı hakkında fazla fikir vermedi. Ancak uterus şeklini subjektif de olsa değerlendirme imkanı sağladı.

Histerosalpingografi: HSG kullandığımız, yaygın ve kolay erişilebilir bir tanı aracıdır. Uterin kavite hakkında güvenilir bilgi verdi. Özellikle adezyon, polip ve myom gibi intra-kaviter patolojilerin ayırıcı tanısında yardımcı oldu. Ancak uterusun duvar ve eksternal sınırları hakkında veremediği için 2D ve 3D-Ultrasonografiden yararlanıldı.

2D-Ultrasonografi: 2D-USG, değerlendirmede kullandığımız birinci basamak tanı yöntemidir. Non-invaziv, basit, ulaşılabilir ve maliyeti düşük olması tercih etmemizin ilk sebebidir. Araştırma sırasında bizim için bu tanı yönteminin en önemli avantajı uterin kavite, duvarlar ve dış kontürler hakkında ölçülebilir veri sağlamasıydı. Aynı zamanda diğer pelvik patolojiler hakkında da bilgi verdi.

3D-Ultrasonografi: Daha yüksek güvenilirlik ve objektif bilgi sağladığı için tercih ettik. Yapılan ölçümlerde tanı kriteri olarak uterus lateral duvar kalınlığının > 17 mm olması kullanıldı.

Histeroskopi: Eş zamanlı olarak servikal kanal ve endometrial kaviteyi değerlendirme imkanı sağladı. İnternal ostan bakıldığında her iki ostium görülemezse tanı T-shaped uterus lehine kondu.

3.6. Uterin Anomali (T-shaped- U1a) Yönetimi

Histeroskopi, minimal invaziv oluşu hem tanı hem de tedavi yöntemi olması nedeni ile avantaj sağladı. Cerrahi için endikasyonlar açıklanamayan infertilite, tekrarlayan implamasyon başarısızlığı ve tekrarlayan gebelik kayıpları olarak değerlendirildi. Hastalar USG ve HSG yöntemleri ile erken foliküler fazda değerlendirilip T-shaped uterin anomali şüphesi olan hastalara sekretuar fazda ofis histeroskopi operasyonu planlandı. Operasyon litotomi pozisyonunda sedoanaljezi (Propofol ve Fentanil IV) altında yapıldı. Operasyondan önce uterusun pozisyonu değerlendirildi ve

bimanuel muayene yapıldı. Povidon iyot %10 (Poviodex; Kimpa, İstanbul, Türkiye) ile perineal ve vajinal dezenfeksiyondan sonra ofis histeroskopi (5 mm çaplı histeroskop, 30 derece ileri oblik teleskop, 5 Fr çalışma kanalı, Karl Storz, Tuttlingen. Almanya) ile uterin kaviteye girildi. Distansiyon medyumunu olarak normal salin çözeltisi (NaCl %0,9) kullanıldı. Kavite panoramik görüntüsünde her iki tubal ostium görülemez ise T-shaped uterus olarak tanı konuldu ve histeroskopik forceps yardımı ile her iki lateral duvardan endometrial biyopsi materyali alındı. Elektronik irrigasyon ve aspirasyon parametreleri; 100 mmHg irrigasyon basıncı, 250-350 mm Hg akım hızı, 0.2 bar vakum basıncı ve 40 mm Hg intrauterin basınç şeklinde ayarlandı.

Daha sonra bipolar cutting (kesme) elektrot (26040 BL1 Karl Storz, Tuttlingen. Almanya) ile her iki lateral horna, myometriuma dik olacak şekilde, ostiumların altından yan duvarlar üzerine istmusa kadar tek bir insizyon gerçekleştirildi. İnsizyonun derinliği 5 ila 7 mm arasındaydı. Üçgen ve simetrik olacak şekilde kavite genişletildi. Her iki tubal ostium cerrahinin sonunda istmustan net izleniyordu. Tüm hastalar operasyon günü taburcu edildi ve ameliyat sonrası herhangi bir hormon tedavisi ve intrauterin balon uygulanmadı. Histeroskopik T-shaped operasyonundan yaklaşık 3 ay sonra hastalara, sekretuar fazda, uterin kavite ve post-operatif sineşi kontrolü yapmak ve post-operatif kontrol endometrial biyopsi spesmeni almak amacıyla ofis histeroskopi operasyonu planlandı. İşlem litotomi pozisyonunda, sedoanaljezi altında salin çözeltisi (NaCl %0,9) kullanılarak gerçekleştirildi. Uterin kavite yeniden değerlendirildi. Hiçbir hastada sineşi durumu gözlenmedi. Her iki lateral duvardan kontrol patoloji spesmenleri alınarak işleme son verildi. Ek komplikasyon gözlenmedi. Hastalar operasyon günü taburcu edildi.

3.7. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal inceleme:

Hastadan alınan örnekler %4 lük formaldehit içinde tespit edildi. Daha sonra rutin doku takibi işlemlerine alındıktan sonra parafine döküldü. Ertesi gün parafin bloklamadan sonra hem hematoksilin-eozin (H&E) için hem de immünohistokimyasal inceleme için 4 mikronluk kesitler hazırlandı. H&E boyama rutin patolojik işlemler içerisinde gerçekleştirildi.

İmmünohistokimyasal boyama için ise, lamlar deparafinize edildi, daha sonra da antijen retrieval işlemi için, antijen retrieval solüsyonuna ve cihazına konuldu. Daha

sonra immünohistokimya boyam amacı ile DAKO autostainer adlı cihazda 1/60 lık konsantrasyonda CD61 antikoru (DAKO 3329TN0 klonu ile) kullanıldı, cihazda otomatik boyanma sonrasında kromojen (diaminobenzen) ile kapatıldı ve dehidratasyondan sonra lamel yapıştırıcısı ile kapatılıp incelemeye alındı.

20 hastadan elde edilen 80 adet biyopsi materyaline ait H&E boyalı lamalar, ışık mikroskobu ile bir patolog tarafından incelemeye alındı.

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

H&E boyalı lamalar, spesmenlerin yeterli olup olmaması, spesifik patoloji içermesi ve endometrium evresi açısından incelendi. Ayrıca her spesimde vaskülarizasyon ve gland sayısı değerlendirildi.

Vaskülarizasyonun değerlendirilmesi: Örnekler ait H&E boyalı kesitler değerlendirildi. Örneklerin ortalama büyüklükleri göz önünde bulundurularak her örnek için 10 BBA (Büyük büyütme alanı)' da küçük kapiller tipte vasküler yapılar sayıldı. Toplam vasküler yapılar sayılarak ortalaması bulundu. Aynı zamanda vasküler yapılar semi-kantitatif olarak çap ve duvar kalınlığı açısından değerlendirildi.

Gland sayısının değerlendirilmesi: Örnekler ait H&E boyalı kesitler değerlendirildi. Örneklerin ortalama büyüklükleri göz önünde bulundurularak her örnek için 3 adet 20' lik büyütme alanında rastgele alan seçilerek gland sayısı değerlendirildi. Gland sayısı değerlendirilirken subepitelyal alan dikkate alınarak toplam gland sayısının ortalaması bulundu.

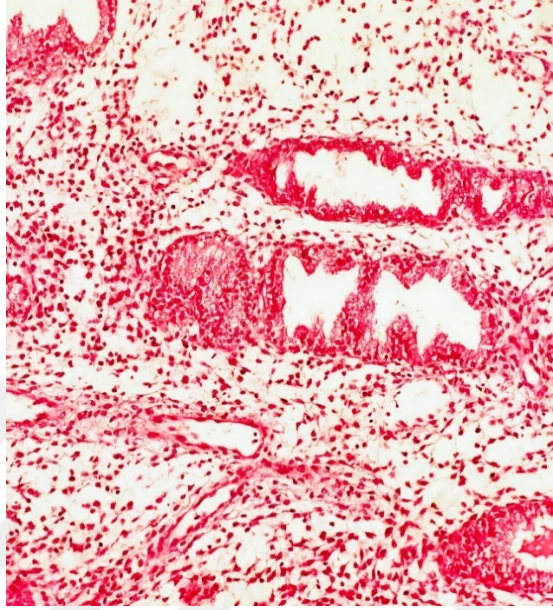
3.9. İmmünohistokimyasal İnceleme

Rutin ışık mikroskobunda 4 büyütme, 10 büyütme ve gerekli olduğunda 20 ve 40 büyütme ile yapıldı. CD61 ekspresyon paternleri 2 kategori halinde değerlendirildi. Bu kategorilerden '0' hiçbir ekspresyon paterni bulunmadığı, '1' ise ekspresyonun bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca her bir doku için endometrial glandlarda, endometrial stromada ve vasküler yapıların duvarlarında CD61 ekspresyonu değerlendirildi.

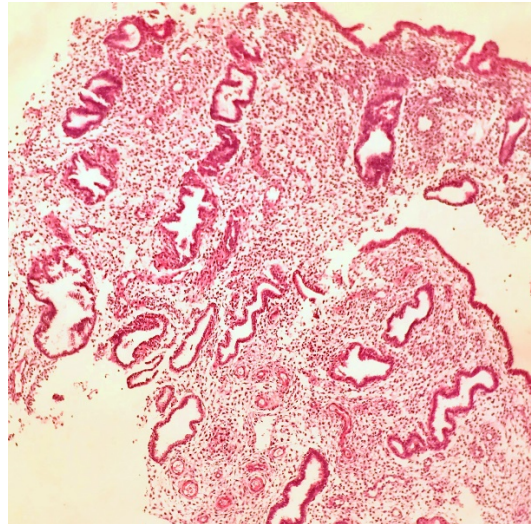
IV. BULGULAR

4.1. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

Hastalara ait tüm örnekler sekretuar fazda izlenmiř olup herhangi bir spesifik patoloji saptanmadı.

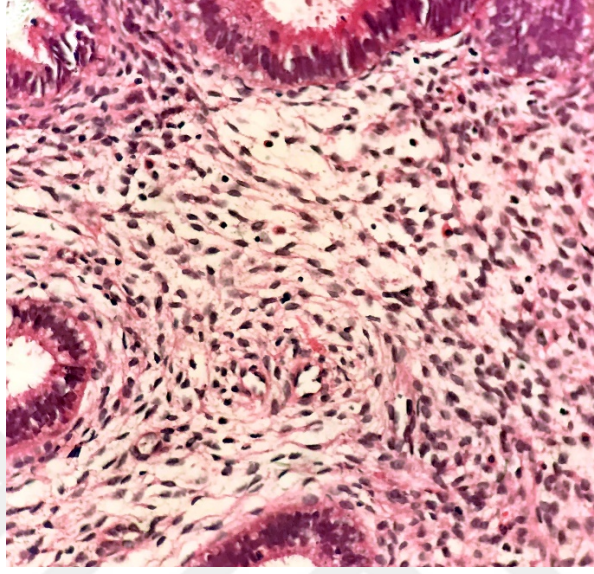


Resim 1a: Endometrial biyopsi; biyopside yüzey epiteli altında yer alan sekretuar fazdaki glandlar görünmektedir. (HEx20)

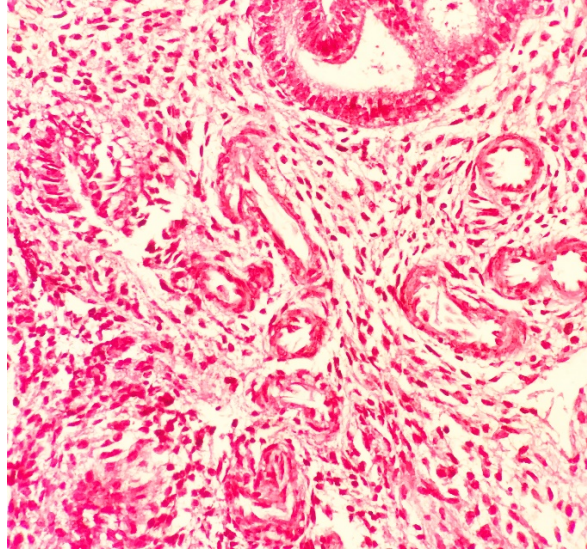


Resim 1b: Endometrial biyopsi; biyopside yüzey epiteli altında yer alan sekretuar fazdaki glandlar görünmektedir. (HEx10)

Örnekler vaskülarizasyon açısından değerlendirildiğinde, ameliyat sonrasında alınan materyallerde vasküler yapıların sayıca artmış oldukları izlendi. Ayrıca ameliyat sonrasına ait biyopsi örneklerinde damar çaplarının göreceli olarak daha geniş ve damar duvarlarının ise daha kalınlaşmış oldukları gözlemlendi.

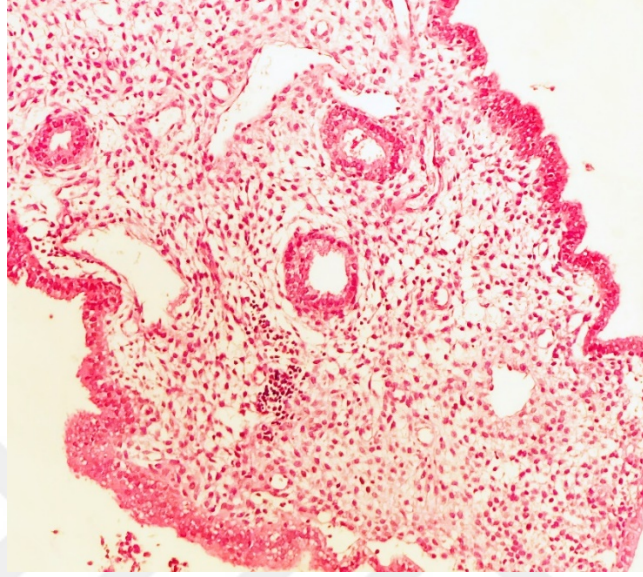


Resim 2a: Operasyon öncesindeki biyopsi materyalinde 1BBA’ da 2-3 adet, ince duvarlı, küçük çaplı kapiller özellikle vaskuler yapılar. (HEx40)

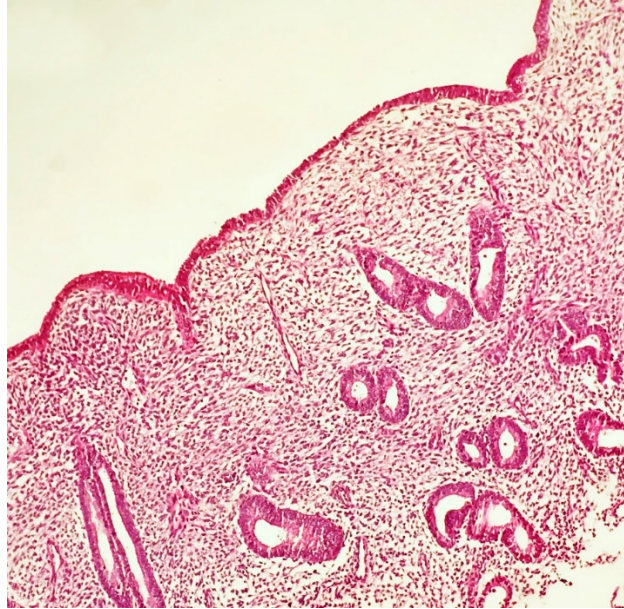


Resim 2b: Operasyon sonrası gruba ait örneklerin HE boyası ile değerlendirilmesinde 1BBA’da 8-10 adet kapiller özellikteki damarlar. Damar çaplarının genişlemiş ve endotelin kalınlaşmış olduğu izlenmiştir. (HEx40)

Subepitelyal gland sayısı, ameliyat sonrası biyopsi alınan grupta glandların sayısı, ameliyat öncesi alınan gruba göre daha yüksek ve daha genişlemiş olarak izlendi.



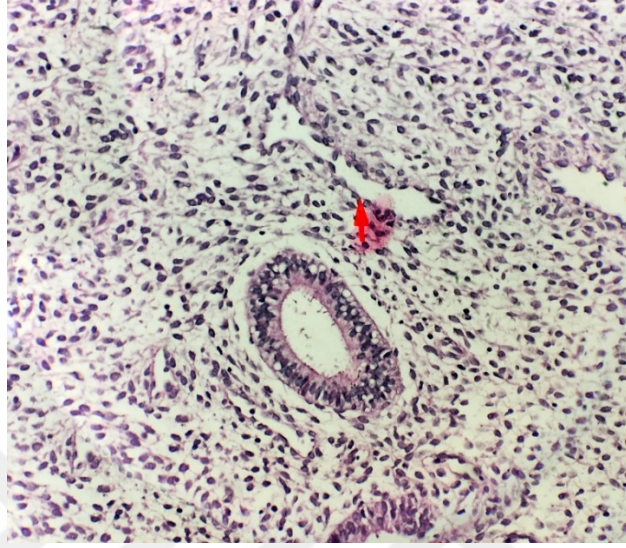
Resim 3a: Operasyon öncesi subepitelyal alanda küçük çaplı az sayıda glandlar.
(2-3 adet) (HEx20)



Resim 3b: Operasyon sonrasına ait örneklerde subepitelyal alanda artmış gland sayısı
(6-8 adet) ve glandlarda genişleme. (HEx20)

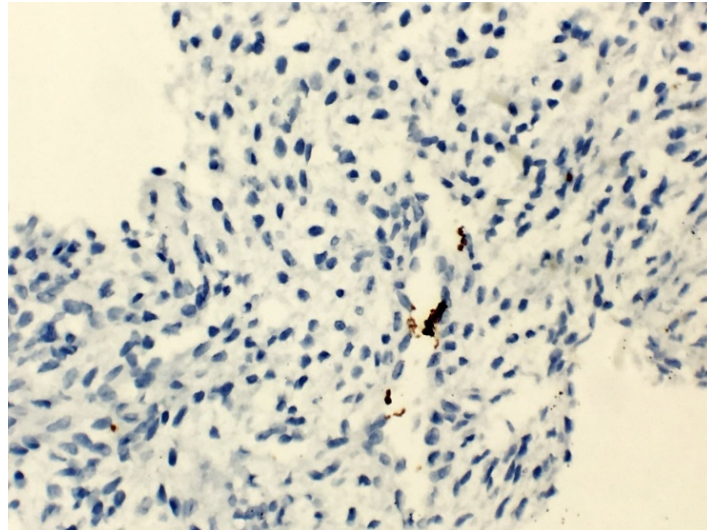
4.2. İmmünohistokimyasal değerlendirme sonuçları

İmmünohistokimyasal incelemede CD61 ekspresyonu 2 paternde izlendi. Birincisi hücreler içerisinde belirgin, yoğun sitoplazmik bir boyanmaydı.

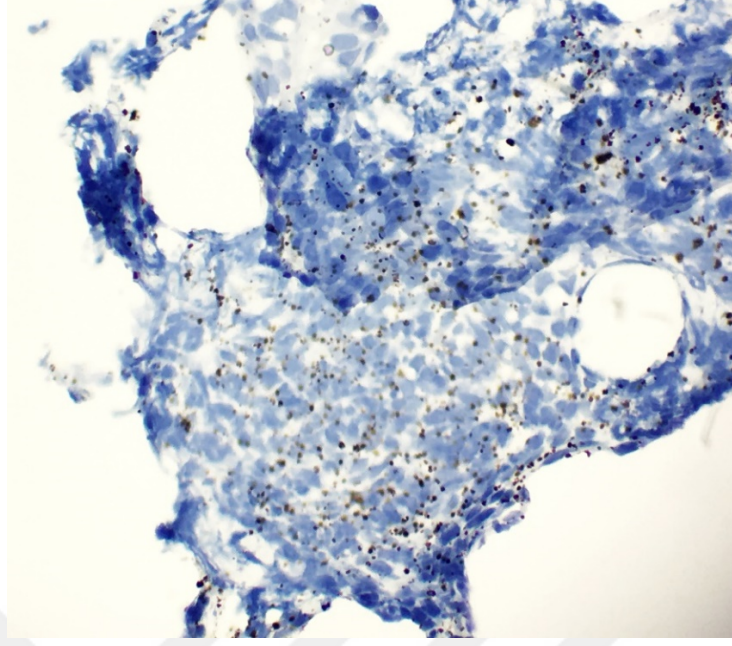


Resim 4: Sekretuar evredeki endometrial gland ile hemen yanındaki vasküler yapı görülmektedir. Ok vasküler yapıyı gösteriyor. (45X H-E)

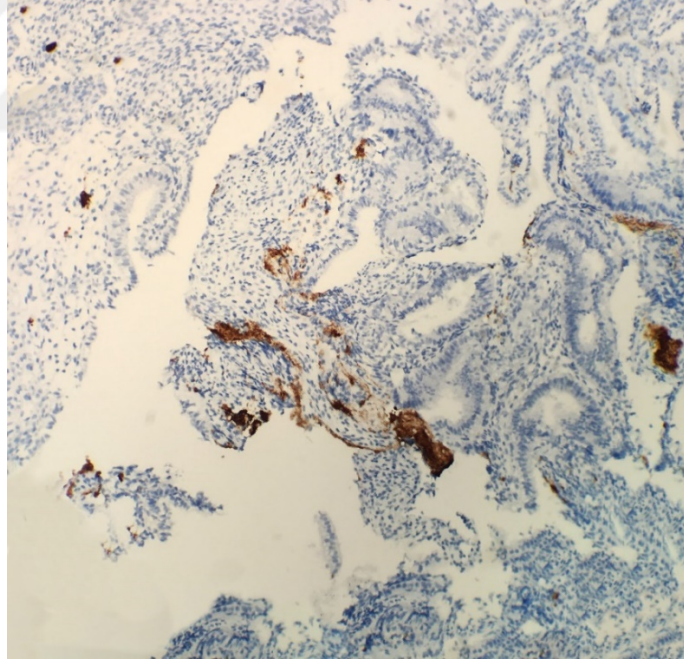
Birkaç olguda ise CD61 ekstraselüler alanlarda noktalar halinde (Dot-like ekspresyonu) gözlemlendi.



Resim 5: $\alpha 5\beta 3$ integrin (CD61) içeren vasküler endotel. CD61 antikoru ile yapılan immüno histokimyasal inceleme damar duvarındaki kahverengi birikim CD61 ekspresyonunu göstermektedir. (45X– CD61)



Resim 6: Glandlarda ve stromada noktacıklar halinde CD61 birikimi, dot like glandüler CD61 ekspresyonu. (CD61 immünohistokimyasal inceleme 45X)



Resim 7: Stromal hücrelerde intrastoplazmik CD61 ekspresyonu.

Bu spesifik çalışma için yaygın ve kuvvetli sitoplazmik ekspresyonun yanı sıra noktalar halindeki (Dot-like ekspresyon) CD61 ekspresyonu da pozitif olarak kabul edildi.

Bunlar dışında CD61 ekspresyonu seyrek ve adalar halindeydi, yoğun ve yaygın bir CD61 ekspresyonu bu çalışmada izlenmedi. Ameliyat öncesi ve sonrasında CD61 endometrial gland ve damar ekspresyonu yönünden anlamlı bir fark olmadığı ancak stromada ise ameliyat sonrası daha yoğun eksprese olduğu gözlemlendi.

Bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak CD61 ekspresyonu daha seyrek, daha fokal olarak gözlemlendi. Bu farkın temel nedenleri şunlar olabilir:

- 1- Biz bu çalışmada DAKO firmasına ait 1/60 konsantrasyonda 3329TN0 klonu kullandık. Diğer çalışmalarda kullanılan klonlar ile bizim çalışmamızda kullandığımız arasında farklılıklar olabilir.
- 2- Bu çalışmada glandlarda çok belirgin bir CD61 ekspresyonu görmedik ama literatür çalışmalarında CD61 ekspresyonu glandüler yapılarda yoğun olarak gözlemlenmiştir. Bu durum bizim T- shaped anomalilerindeki glandların yapısal farklılığından olabilir.

4.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında McNamer testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırmalarında Independent Samples t Test ve tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Paired Samples t Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmada 20 hastanın CD61 $\beta 3$ İntegrin Ekspresyonu, Damar ve Gland sayım verileri kaydedildi. Her grubun 0., 3. ay ve sağ, sol olmak üzere karşılaştırmalı olarak ayrı tabloları ve tululum grafileri düzenlendi.

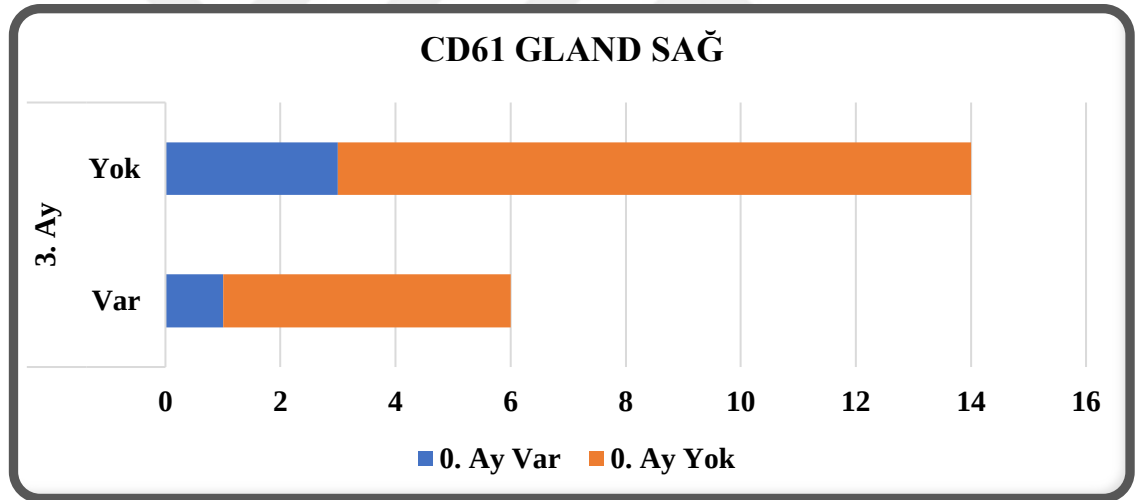
Tablo 4: 0.-3. Ay CD61 Gland Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması

CD61 GLAND SAĞ		3. Ay		%	P*
		Var	Yok		
0. Ay	Var	1	3	20	0,727
	Yok	5	11	80	
%		30	70	100	

*: McNamer Test

0. ve 3. Aylar arasında CD61 Gland Sağ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Figür 7: 0.-3. Ay CD61 Gland Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması



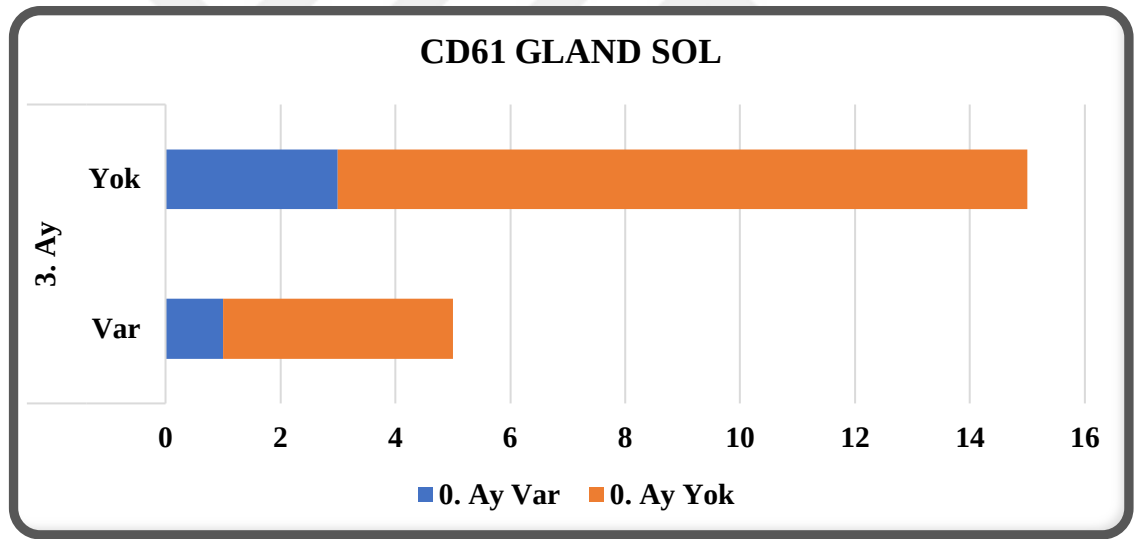
Tablo 5: 0.-3. Ay CD61 Gland Sol Değerlerinin Karşılaştırılması

CD61 GLAND SOL		3. Ay		%	P*
		Var	Yok		
0. Ay	Var	1	3	20	1,000
	Yok	4	12	80	
%		25	75	100	

*: McNamer Test

0. ve 3. Aylar arasında CD61 Gland Sol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Figür 8: 0.-3. Ay CD61 Gland Sol Değerlerinin Karşılaştırılması



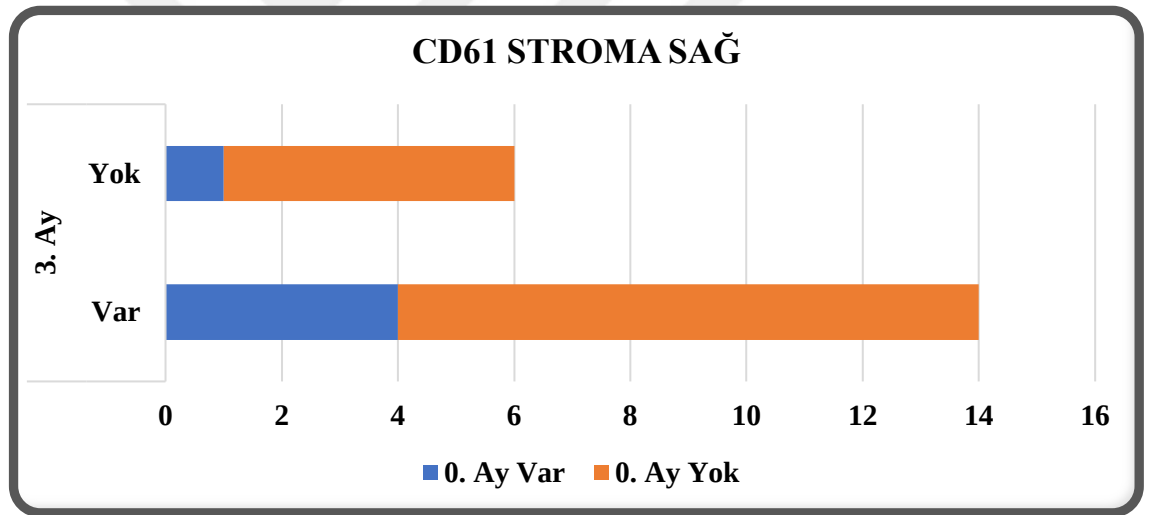
Tablo 6: 0.-3. Ay CD61 Stroma Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması

CD61 STROMA SAĞ		3. Ay		%	P
		Var	Yok		
0. Ay	Var	4	1	25	0,012
	Yok	10	5	75	
%		70	30	100	

*: McNamer Test

0. ve 3. Aylar arasında CD61 Stroma Sağ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

Figür 9: 0.-3. Ay CD61 Stroma Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması



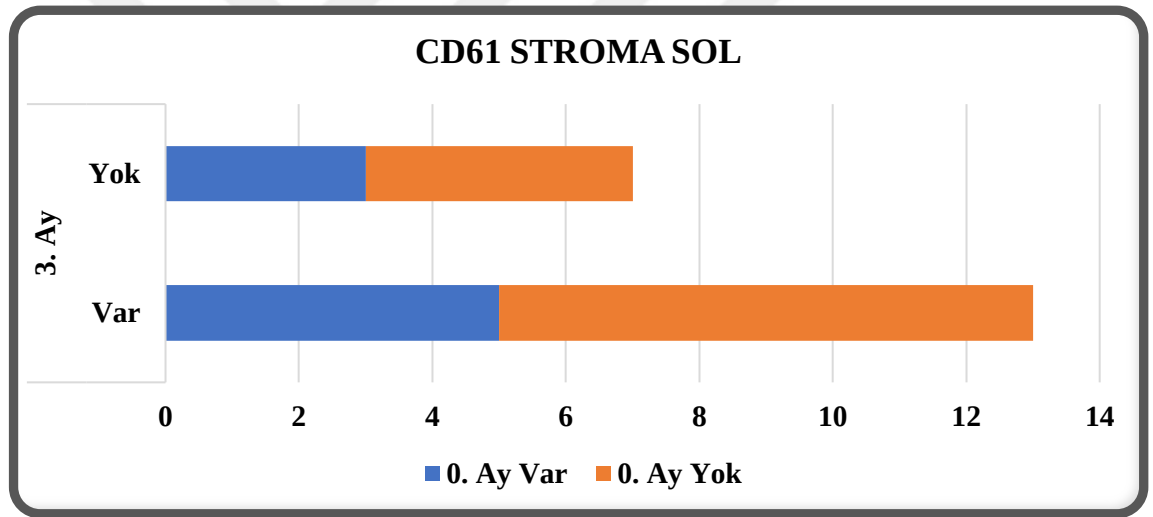
Tablo 7: 0.-3. Ay CD61 Stroma Sol Değerlerinin Karşılaştırılması

CD61 STROMA SOL		3. Ay		%	P
		Var	Yok		
0. Ay	Var	5	3	40	0,227
	Yok	8	4	60	
%		65	35	100	

*: McNamer Test

0. ve 3. Aylar arasında CD61 Stroma Sol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p>0,05$).

Figür 10: 0.-3. Ay CD61 Stroma Sol Değerlerinin Karşılaştırılması



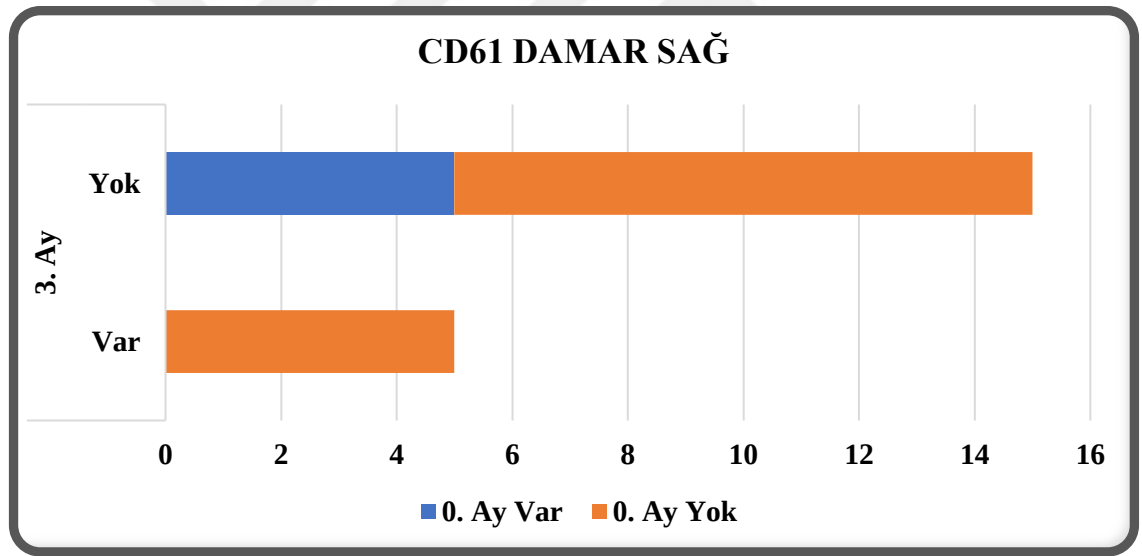
Tablo 8: 0.-3. Ay CD61 Damar Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması

CD61 DAMAR SAĞ		3. Ay		%	P*
		Var	Yok		
0. Ay	Var	0	5	25	1,000
	Yok	5	10	75	
%		25	75	100	

*: McNamer Test

0. ve 3. Aylar arasında CD61 Damar Sağ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Figür 11: 0.-3. Ay CD61 Damar Sağ Değerlerinin Karşılaştırılması



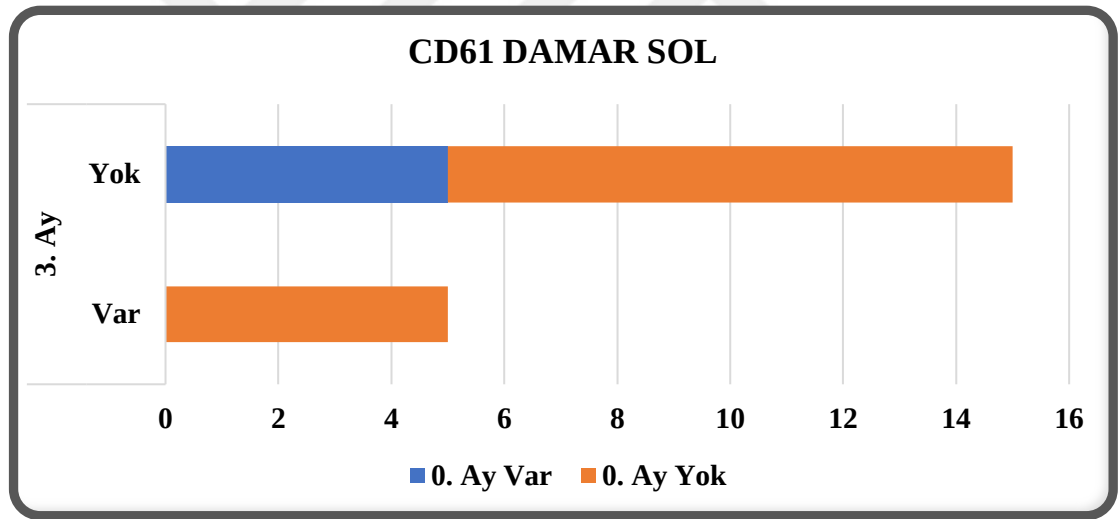
Tablo 9: 0.-3. Ay CD61 Damar Sol Değerlerinin Karşılaştırılması

CD61 DAMAR SOL		3. Ay		%	P*
		Var	Yok		
0. Ay	Var	0	5	25	1,000
	Yok	5	10	75	
%		25	75	100	

*: McNamer Test

0. ve 3. Aylar arasında CD61 Damar Sol değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

Figür 12: 0.-3. Ay CD61 Damar Sol Değerlerinin Karşılaştırılması

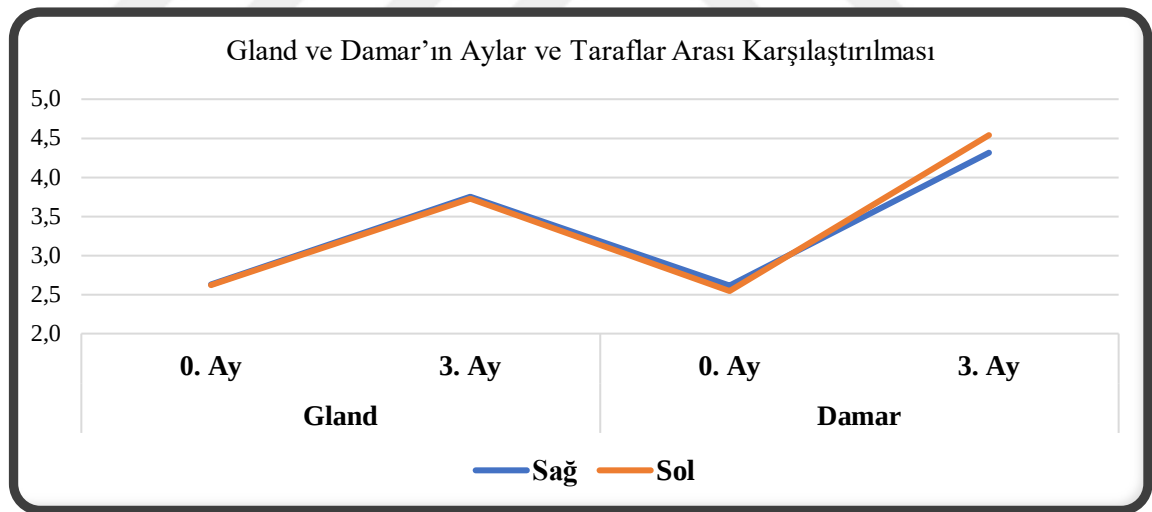


Tablo 10: Gland ve Damar'ın Aylar ve Taraflar Arası Karşılaştırılması

		0. Ay	3. Ay	P*
Gland	Sağ	2,63 ± 0,84	3,75 ± 0,99	0,003
	Sol	2,62 ± 0,86	3,73 ± 0,89	0,001
	P**	0,446	0,255	
Damar	Sağ	2,62 ± 0,51	4,32 ± 0,67	0,001
	Sol	2,55 ± 0,38	4,54 ± 0,93	0,002
	P**	0,497	0,361	

*: Paired Samples t Test, **: Independent Samples t Test

0. ve 3. Aylar arasında; hem Gland'da hem de Damar'da Sağ ve Sol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p < 0,05$), Gland ve Damar sayımında hem sağda hem de solda 3. Ay değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Figür 13: Gland ve Damar'ın Aylar ve Taraflar Arası Karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

ESHRE/ESGE kadın genital traktus anomalileri klasifikasyonunda U1-a uterin anomalilerde histeroskopik metroplasti operasyonu öncesi ve sonrası endometrium lateral duvarlarından alınan spesmen biyopsilerinde implantasyon belirteçlerinden $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunu araştırdık. Endometrial gland ve vasküler yapıların sayımını yaptık. Çalışmamızda yaygın ve kuvvetli sitoplazmik ekspresyonun yanı sıra noktalar halindeki (dot-like) CD61 ($\alpha V\beta 3$) ekspresyonunu pozitif olarak kabul ettik. Histeroskopik T-shaped operasyonu sonrası endometrial biyopsilerde yapılan incelemelerde gland ve vasküler yapı sayısında hem sağda hem de solda 0. Ay değerlerinin daha düşük olduğu bulunurken, gland ve vasküler yapı sayısında hem sağda hem de solda 3. Ay değerlerinin daha yüksek olduğu izledik. Stromada $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunda histeroskopik T-shaped operasyonu öncesi ve sonrasında anlamlı fark olmasına karşılık, gland ve vasküler yapılarda $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunda T-shaped operasyonu öncesi ve sonrasında artış izlemedik.

İmplantasyon sürecindeki endometrial adezyon moleküllerinin rolü tartışmalıdır ve reproduktif tıp alanındaki modern çalışmalar için hala önemli bir sorudur. Chung ve ark.ları integrin heterodimer $\alpha V\beta 3$ ve $\alpha V\beta 5$ 'in artmış ekspresyonunun embriyo implantasyonunda endometrial reseptiviteyi arttırmada önemli bir rol oynadığını gösterene kadar Gonzales ve ark., farklı integrinlerin endometrial ekspresyonlarını ve bunların menstrüel siklusun çeşitli fazlarıyla korelasyonunu çalışmışlardır. Ek olarak, endometrial kalınlık ile endometrial reseptivite arasındaki korelasyona dair farklı görüşler mevcuttur. [247-248] İntegrinler, embriyonik implantasyonda çok önemli bir adım olan hücrel farklılaşma ve adezyona aracılık eden heterodimerik trans-membran reseptörleridir. [251]

İntegrinlerin endometrial reseptiviteyi arttırmadaki rolü hakkındaki bilgi fertil ve infertil kadınların veya tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların endometriumunda niceliksel ve nitel durumunu araştıran çalışmalardan gelmiştir. [248] Ayrıca yakın tarihli bir sistematik derlemede, implantasyon başarısızlığı insidansının arttığı hastalarda endometrial $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonuna dair tartışmalı veriler gösterilmiştir. [221] Elnaggar ve ark., çalışmalarında, açıklanamayan infertilite ile birlikte $\alpha V\beta 3$ integrin

ekspresyonu kombinasyonunun uterin reseptivitesiyi tahminde daha iyi bir yöntem sağlayıp sağlayamayacağını bulmak için ultrasonografik görüntüleme verilerini moleküler olaylarla ilişkilendirmiştir. [249] Başarılı implantasyon, embriyo gelişiminin doğru aşamasında olmasına bağlıdır (gelişim penceresi), endometrium eş zamanlı olarak reseptif aşamaya ulaşır (reseptif pencere). [250]

Literatürde T-shaped uterin anomalilerindeki glandüler, stromal ve damarsal yapı farklılığından kaynaklanabilecek implantasyon başarısızlıklarına dair herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Birçok çalışmada implantasyon sürecinde endometrial integrinlerin görevi kapsamlı olarak araştırılmış ve birkaç çalışmada da integrin ekspresyonu ve kadın fertilitesi arasında bir ilişki olduğu belirlenmiş ve integrinlerin uterus reseptivitesinin belirteci olarak potansiyel kullanımı önerilmiştir. Tanımlanan integrinlerden $\alpha V\beta 3$ en kapsamlı şekilde incelenendir. [170,211,212,253-259] Integrin $\alpha V\beta 3$ 'ün siklustaki implantasyon penceresi sırasında maksimum düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir. [257,260] Overin luminal epitelinde bulunan $\alpha V\beta 3$ kompleksinin embriyonun implantasyonunu kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Daha önceki çalışmalarda, integrin $\alpha V\beta 3$ 'ün implantasyon penceresi döneminde özellikle glandüler ve luminal epitel hücrelerinde eksprese edildiği gösterilmiştir. [212,247,261]

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak CD61 ekspresyonu daha seyrek ve fokal olarak gözlemlendi. Çalışmamızda glandlarda belirgin bir integrin $\alpha V\beta 3$ ekspresyonu izlenmemesine karşılık stromal ekspresyon izlendi. Literatürde de glandlarda integrin $\alpha V\beta 3$ ekspresyonunun düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Bu durum T-shaped uterin anomalilerdeki glandların yapısal farklılığından kaynaklanabilir. Couhlan ve ark., 2013 yılında yaptığı çalışmada stromada tüm integrinlerin ekspresyonu çok düşük düzeyde görülmüş, $\alpha 1$ ve $\alpha 4$ integrinlerinin ekspresyonunun, glandüler ve luminal epitelde ve kan damarlarında özellikle yüksek olduğu saptanmıştır. Integrin $\alpha V\beta 3$ için, epitel ve vasküler yapılarda stromadan daha yoğun boyanma izlenirken, glandüler ve lüminal epitel arasında boyanma yoğunluğunda anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. [262]. Boroujerdnia ve ark., yaptığı çalışmada, fertil ve infertil kadınların endometrium dokularında $\alpha V\beta 3$ integrin moleküllerinin bulunduğu gösterilmiştir. Negatif kontrolde glandüler epitel hücreleri, vaskülarite, lenfositler, makrofajlar ve stromal hücreler ile

reaktivite saptanmamıştır. Stroma, glandüler ve vasküler yapılarda $\beta 3$ integrin ekspresyonunda benzerlikler ve farklılıklar olduğu gözlenmiştir ve endometrial dokulardaki gland, vasküler yapı ve stromal hücrelerde reseptivite tespit edilmiştir. [263] Mehran Dorostghoal ve ark., açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunun implantasyon penceresinde bozulduğunu göstermiştir. [264] Menstrüel siklus sırasında, fertil kadınlarda $\beta 3$ integrin'in maksimum ifadesi implantasyon penceresinde bulunmuştur [188]. Endometrial $\beta 3$ integrin blokajının implantasyon başarısızlığına neden olur. [210]

Bununla birlikte açıklanamayan infertil kadınların endometriumunda beta3 integrin ekspresyonu hakkında çelişkili veriler vardır. Bazı yazarlar, tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) olan kadınlarda beta3 integrin ekspresyonunda fertil kadınlara kıyasla bir fark olmadığını ileri sürmüştür. [265-267] Bununla birlikte Lessey ve ark., Tei ve ark., Othman ve ark. ve Germeyer ve ark., açıklanamayan TGK'ı olan kadınlarda kontrollere kıyasla $\beta 3$ integrin ekspresyonunu azalttığını bulmuşlardır. [210,221,268,269] DuQuesnay ve ark., açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda $\alpha V\beta 3$ integrin mRNA ekspresyonunun luteal fazda azaldığını göstermişlerdir. [270]

Araştırmamızda esas hedefimiz T-shaped uterin anomalisi olan kadınlarda histeroskopik metroplasti operasyonu öncesi ve sonrasında alınan biyopsileri karşılaştırmaktır. Fakat çalışmamızın, T-shaped uterusda metroplasti öncesi ve sonrasında alınan spesmenlerin değerlendirilmesine dair ilk çalışma olması nedeniyle literatürdeki diğer çalışmalarla korelasyonunu yapamadık. Literatürdeki çalışmalar genel olarak uterin integrin ekspresyonunu, reseptivite ve implantasyon belirteçlerinin normal fertil kadınlar, gebe ve tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar arasında karşılaştırma üzerinedir. [71] Nikzad ve ark., yaptığı çalışmada, $\alpha V\beta 3$ integrin'in, insan endometriumunun mid luteal fazındaki luminal yüzey epitelinde ve glandüler epitelde eksprese olduğunu ve embriyo implantasyonu sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Integrinlerin hedeflenmesi, kontraseptif teknolojilerin geliştirilmesi için yeni bir yol sağlayabilir ve bu integrinin bazı infertilite durumlarındaki kaybı, kadınlarda siklik fertilitiyi azaltan implantasyon kusurlarının varlığını gösterebilir. [271]

Biz bu çalışmada DAKO firmasına ait 1/60 dilüsyonda 3329TN0 klonu kullandık. Diğer çalışmalarda kullanılan klonlar ile bizim çalışmamızda kullanılan arasında farklılıklar olabilir. Creus M. Ve ark., yaptığı çalışmada $\alpha V\beta 3$ integrin, EnVision sistemi (Dako Co., Carpinteria, CA, ABD) kullanılarak frozen kesitlerde saptanmış. [272-274] Her durumda, primer spesifik antikor ile inkübasyonun ihmal edilmesiyle negatif bir kontrol gerçekleştirilmiştir. $\alpha V\beta 3$ vasküler endotelde anlamlı şekilde eksprese edildiğinden, endometrial damarların pozitif boyanması pozitif kontrol olarak kabul edilmiştir. [275]

Çalışmamızda operasyon sonrası endometrial biyopsilerde yapılan incelemelerde gland sayısında ve vaskülaritede anlamlı artış saptandı. Yapılan diğer çalışmalarda ise endometrial glandların epitelinde ve endometrial stromal hücrelerin ve damarların lümen yüzey epitelindeki $\alpha V\beta 3$ integrin reaktivitesi değerlendirilmiştir. Endometrial bileşenlerin boyanma yoğunluğu, yarı kantitatif bir puanlama sistemi (0-3) ile şu şekilde; yok (0), zayıf veya fokal (+), orta (++) ve kuvvetli (+++) olarak tanımlanmıştır. [276-279] Önceki çalışmalarda olduğu gibi luminal yüzey epitelindeki $\alpha V\beta 3$ ekspresyonunun, siklusun 19-20. gününde başladığı, böylece implantasyon penceresini başlattığı ve sadece glandlarda boyanmanın klinik olarak anlamlı olduğu görülmüştür. [170,280,281] Ordi ve ark., yaptığı çalışmada endometrial glandlarda ve luminal yüzey epitelinde integrin tespit edildiğinde endometrial biyopsiler $\alpha V\beta 3$ integrin eksprese ettiği düşünülmüştür. [275] Bu çalışmada neden T-shaped operasyonunun erken proliferatif fazda yapılmadığı düşünülebilir, eğer bu dönemde yapılsaydı implantasyon dönemi hakkında bilgi sahibi olamazdık.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

ESHRE/ESGE kadın genital traktus anomalileri klasifikasyonunda U1-a uterin anomalileri olan hastalarda histeroskopik T-shaped operasyonu öncesinde ve sonrasında, endometrium her iki lateral duvarından biyopsi örnekleri alınmıştır. Biyopsi örnekleri sekretuar fazda (19-24. Günler) alınmış olup sonuçlar iki biyopsi örneği sağ ve sol lateral duvardan olacak şekilde sıfırıncı (operasyon öncesi) ve üçüncü aylarda (operasyon sonrası) karşılaştırılmıştır. Sonuçlar bize gland ve damar yapılarında $\alpha V\beta 3$ integrin ekspresyonunda bir fark olmadığı, stromada ise ekspresyon artışının olduğu, ilaveten gland ve vasküler yapı sayısında hem sağda hem de solda 0. ay değerlerinin daha düşük olduğu bulunurken, gland ve vasküler yapı sayısında hem sağda hem de solda 3. ay değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca integrin $\alpha V\beta 3$ diğer çalışmalarda gösterilen yoğun glandüler ve luminal epitel ekspresyonunun aksine bizim çalışmamızda stromal ekspresyonu daha yoğun gözlenmiştir. Histeroskopik operasyon öncesi ve sonrasında belirgin ekspresyon farklılıklarının olmayışı hasta sayısı ve T-shape uterin anomalilerdeki glandların yapısal farklılığından kaynaklanabilir. Histeroskopik T-shaped operasyonu sonrası yapılan değerlendirmede öncesine kıyasla gland ve vasküleritede anlamlı artış saptanmıştır.

T-shaped uterin anomalili kadınlarda infertilite ve kötü obstetrik sonuçlar histeroskopik operasyon sonrası genişleyen uterin kavite ve artan endometrial vasküler perfüzyon ile embriyo implantasyon olasılığı artarak olumlu sonuçlanabilir. T-shape uterin anomalisi olan hastaların histeroskopik T-shaped operasyonu sonrasında lateral duvarlarından alınan spesmen biyopsileri konusunda yapılmış literatürdeki ilk ve tek çalışma olup, bu çalışmanın sonraki çalışmalarda yapılacak olan $\alpha V\beta 3$ integrin ve diğer implantasyon belirteçleri hakkında uterin anomalili hastalara kaynak olacağını düşünmekteyiz. Devam eden zamanlarda T-shaped uterin anomalisi ile birlikte açıklanamayan infertilite, tekrarlayan implantasyon başarısızlığı veya rekürren gebelik kaybı öyküsü gibi kötü obstetrik sonucu olan hastalara operasyon öncesi biyopsi sekretuar fazda alınıp daha sonra erken proliferatif dönemde histeroskopik T-shaped operasyonu ve operasyondan 3-6 ay sonra sekresyon fazında ikinci biyopsi materyalleri alınarak çalışmamız devam edecektir.

VII. HASTA TAKİP FORMU

Başvuru Tarihi:.....

Hasta No :.....

Adı Soyadı :.....

Doğum Yeri /

Tarihi :.....

Meslek :.....

Kan Grubu :.....

G	P	A	D/C	Y	SAT	:.....	Olay	:.....
					Adet	:.....	Boy	:.....
					Düzeni	:.....	Kilo	:.....
					Operasyon	:.....	Hbs / AntiHBS	:.....
					Hastalık	:.....	AntiHCV/AntiHIV	:.....
					İlaç	:.....		

Anamnez:

HSG	:.....	Plan	:.....
Hormon	:.....		
AMH	:.....		
USG	:.....		

VIII. KAYNAKÇA

1. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine- Fenning N, Coomarasamy A The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review Hum Reprod Update 2011;17(6):761-7711
2. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al The ESHRE/ ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies Hum Reprod 2013;28(8):2032-2044
3. Valle RF, Ekpo GE Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis J Minim Invasive Gynecol 2013;20(1):22-423
4. Paradisi R, Barzanti R, Fabbri R The techniques and outcomes of hysteroscopic metroplasty Curr Opin Obstet Gynecol 2014; 26(4):295-3014
5. Giacomucci E, Bellavia E, Sandri F, Farina A, Scagliarini G Term delivery rate after hysteroscopic metroplasty in patients with recurrent spontaneous abortion and T-shaped, arcuate and septate uterus Gynecol Obstet Invest 2011;71(3):183-1885
6. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27(9):949-9536
7. Bendifallah S, Faivre E, Legendre G, Deffieux X, Fernandez H Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patients with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study J Minim Invasive Gynecol 2013;20(2):178-184
8. Kaufman RH, Binder GL, Gray PM Jr, Adam E Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol Am J Obstet Gynecol 1977;128(1):51-59
9. Katz Z, Ben-Arie A, Lurie S, Manor M, Insler V Beneficial effect of hysteroscopic metroplasty on the reproductive outcome in a ‘T-shaped’ uterus Gynecol Obstet Invest 1996;41(1):41-43
10. Garbin O, Ohl J, Bettahar-Lebugle K, Dellenbach P Hysteroscopic metroplasty in diethylstilboestrol-exposed and hypoplastic uterus: a report on 24 cases Hum Reprod 1998;13(10): 2751-2755

11. Barranger E, Gervaise A, Doumerc S, Fernandez H Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in the hypoplastic uterus: a study of 29 cases BJOG 2002;109(12):1331-1334
12. De los Santos MJ, Mercader A, Galan A, Albert C, Romero JL, Pellicer A Implantation rates after two, three or five days of embryo culture Placenta 2003 ;24: 13-9
13. Ledee-Bataille N, Lapree-Delage G, Taupin JL Concentration of leukaemia inhibitory factor (LiF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation Hum Reprod 2002;17:213-8
14. Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK BJOG 2005;112:773-80
15. Urman B, Yakın K, Balaban B Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage A General considerations and treatment options that may benefit the couple Reprod Biomed On/ine 2005;11:371-81
16. Haddad-Filho J, Cedenho AP, Katz SG Endometrial expression of IL- 1Rtl in patients undergoing miscarriage or unsuccessful IVF cycles Reprod Biomed Online 2007;14: 117-24
17. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, Wang H, Molecular cues to implantation, Endocr Rev 25:341, 2004
18. Lessey BA Two pathways of progesterone action in the human endometrium: implications for implantation and contraception Steroids 2003;68:809-15
19. Revel A Implementation of integrin 3 level as predictor of implantation in an IVF program ASRM/CFAS Annual Meeting, Montreal, Canada 2005
20. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P, Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results, Hum Reprod Update 7:161, 2001
21. Grimbizis GF, Tsalikis T, Mikos T, Papadopoulos N, Tarlatzis BC, Bontis JN Successful end-to-end cervico-cervical anastomosis in a patient with congenital cervical fragmentation: case report HumReprod 2004;19:1204 – 1210

22. Joki-Erkila MM, Heinonen PK Presenting and long-term clinical implications and fecundity in females with obstructing vaginal malformations *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:307–312
23. Strawbridge LC, Crough NS, Cutner AS, Creighton SM Obstructive Mullerian anomalies and modern laparoscopic management *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:195–200
24. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, Cobellis L, Perino A, Venezia R, Alviggi C, De Placido G Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial *Fertil Steril* 2009;91:2628–2631
25. Rock JA, Roberts CP, Jones HW Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol *Fertil Steril* 2010;94:1858–1863
26. Chan YY, Jayarapakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011b;38:371–382
27. Brucker SY, Rall K, Campo R, Oppelt P, Isaacson K Treatment of congenital malformations *Semin Reprod Med* 2011;29:101–112
28. Gergolet M, Campo R, Verdenik I, Kenda Suster N, Gordts S, Gianaroli L No clinical relevance of the height of fundal indentation in subseptate or arcuate uterus: a prospective study *RBM Online* 2012;24:576–582
29. Rock JA, Schlaff WD, The obstetrical consequences of utero-vaginal anomalies, *Fertil Steril* 43:681, 1985
30. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E, Congenital anomalies of the müllerian system, *Fertil Steril* 51:747, 1989
31. Acién P, Reproductive performance of women with uterine malformations, *Hum Reprod* 8:122, 1993
32. Acién P, Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women, *Hum Reprod* 12:1372, 1997
33. Rackow BW, Arici A, Reproductive performance of women with müllerian anomalies, *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:229, 2007

34. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC: Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal *Hum Reprod Update* 14:415–429, 2008
35. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D, A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage, *Hum Reprod* 18:162, 2003
36. Hugh S Taylor MD, Lubna Pal MD, MBBS, MRCOG, MS, Emre Sell MD Speroff's *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Ninth Edition* p232-236
37. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review *Hum Reprod Update* 2011a;17:761–771, 2011
38. Grimbizis GF, Campo R Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system *Fertil Steril* 2010; 94:401–407
39. Acien P, Acien MI The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system *Hum Reprod Update* 2011;17:693–705
40. Buttram VC, Gibbons WE Mullerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases) *Fertil Steril* 1979;32:40–46
41. American Fertility Society The AFS classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions *Fertil Steril* 1988;49:944–955
42. Acien P, Acien M, Sanchez-Ferrer M Complex malformations of the female genital tract New types and revision of classification *Hum Reprod* 2004;19:2377–2384
43. Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, Doerr HG, Schott GE, Hucke J, Wallwiener D et al The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex Associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations *Fertil Steril* 2005; 84:1493–1497
44. Yen & Jaffe's *Reproductive Endocrinology*, Eighth Edition P938-940
45. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M, Premru-Srsen T, Verderik I Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:154–157

46. Grimbizis GF, Campo R; on Behalf of the SC of the CONUTA ESHRE/ESGE Working Group, Gordts G, Brucker S, Gergolet M, Tanos V, Li T-C, De Angelis C, Di Spiezio Sardo A Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations *Gynecol Surg* 2012;9:119–129
47. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Bergamini V Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases *Fertil Steril* 2005;83:432–436
48. Theodoridis TD, Saravelos H, Chatzigeorgiou KN, Zepiridis L, Grimbizis GF, Vavilis D, Loufopoulos A, Bontis JN Laparoscopic management of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn (three cases) *RBM Online* 2006;12:126–128
49. Aittomaki K, Eroila H, Kajanoja P A population-based study of the incidence of Müllerian aplasia in Finland *Fertil Steril* 2001;76:624–625
50. Oppelt PG, Lermann J, Strick R, Dittrich R, Strissel P, Rettig I, Schulze C, Renner SP, Beckmann MW, Brucker S et al Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH) *Reprod Biol Endocr* 2012;10:57–64
51. Rall K, Barresi G, Wallwiener D, Brucker SY, Staebler A Uterine rudiments in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome consist of typical uterine tissue types with predominantly basalis-like endometrium *Fertil Steril* 2013; pii: S0015-0282(12)02493-4 doi: 101016/j.fertnstert2012
52. The American Society for Reproductive Medicine, Classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions, *Fertil Steril* 49:944, 1988
53. Creatsas G, Cardamakis E, Hassan E, Deligeoroglou E, Salakos N, Aravantinos D, Congenital uterine anomalies with obstructed cervix, hemivagina, or both during adolescence: report of 22 cases, *J Gynecol Surg* 10:159, 1994
54. Vercellini P, Dagmati R, Somigliana E, Viganò P, Lanzani A, Fedele L, Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus

- didelphys: institutional case series and a systematic literature review, *Fertil Steril* 87(4):719, 2007
55. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A, Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies, *Hum Reprod* 12:2277, 1997
 56. Heinonen P, Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow-up of 49 cases, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91:183, 2000
 57. Andrews MC, Jones HW Jr, Impaired reproductive performance of the unicornuate uterus: intrauterine growth retardation, infertility, and recurrent abortion in five cases, *Am J Obstet Gynecol* 144:173, 1982
 58. Heinonen PK, Unicornuate uterus and rudimentary horn, *Fertil Steril* 68:224, 1997
 59. Akar ME, Bayar D, Yildiz S, Ozel M, Yilmaz Z, Reproductive outcome of women with unicornuate uterus, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 45:148, 2005
 60. Jayasinghe Y, Rane A, Stalewski H, Grover S, The presentation and early diagnosis of the rudimentaryuterine horn, *Obstet Gynecol* 105:1456, 2005
 61. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M, Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus, *J Urol* 155:847, 1996
 62. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D, Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening, *Obstet Gynecol* 98:1099, 2001
 63. Heinonen PK, Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum, *Fertil Steril* 85:700, 2006
 64. Daly DC, Maier D, Soto-Albors C, Hysteroscopic metroplasty: six years experience, *Obstet Gynecol* 73:201,1989
 65. Fedele L, Bianchi S, Hysteroscopic metroplasty for septate uterus, *Obstet Gynecol Clin North Am* 22:473,1995
 66. Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR, The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum, *Am J Obstet Gynecol* 190:1669, 2004
 67. Pace S, Cipriano L, Pace G, Catania R, Montanino G, Septate uterus: reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty, *Clin Exp Obstet Gynecol* 33:110, 2006

68. CDC's DES Update - DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTIONr (1-888-232-6789) p7-45
69. Kaufman RH, Adan E, Binder GL, Gerthoffer E, Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol, *Am J Obstet Gynecol* 137:299, 1980
70. Goldberg JM, Falcone T, Effect of diethylstilbestrol on reproductive function, *Fertil Steril* 72:1, 1999
71. Meier R, Campo R T-Shaped Uterus Female Genital Tract Congenital Malformations2015 p 261-70
72. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies *Gynecol Surg* 2013;10(3):199–212 21
73. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies *Hum Reprod* 2013;28(8):2032–44
74. Herbst AL, Hubby MM, Blough RR, Azizi F A comparison of pregnancy experience in DES-exposed and DES-unexposed daughters *J Reprod Med* 1980; 24(2):62–9
75. Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS, Nakajima ST Female genital anomalies affecting reproduction *Fertil Steril* 2002;78(5):899–915
76. Pons JC, Goujard J, Derbanne C, Tournaire M Outcome of pregnancy in patients exposed in utero to diethylstilbestrol Survey by the National College of French Gynecologists and Obstetricians *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1988;17(3):307–16
77. Kaufman RH, Adam E, Noller K, Irwin JF, Gray M Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol- exposed women *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(6):1312–8
78. Karande V, Lester RG, Muasher SJ, Jones DL, Acosta AA, Jones Jr HW Are implantation and pregnancy outcome impaired in diethylstilbestrol-exposed women after in vitro fertilization and embryo transfer? *Fertil Steril* 1990;54(2):287–91

79. Kaufman RH, Noller K, Adam E, Irwin JF, Gray M, Jefferies JA, et al Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol-exposed progeny *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(7):973–84 30
80. Kaufman RH, Adam E, Noller K, Irwin JF, Gray M Upper genital tract changes and infertility in diethylstilbestrol- exposed women *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(6):1312–8
81. Kerjean A, Poirot C, Epelboin S, Jouannet P Effect of in-utero diethylstilboestrol exposure on human oocyte quality and fertilization in a programme of in-vitro fertilization *Hum Reprod* 1999;14(6):1578–81
82. Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:493–8
83. Berger MJ, Goldstein DP Impaired reproductive performance in DES-exposed women *Obstet Gynecol* 1980;55:25–27
84. Herbst AL, Hubby MM, Azizi F, Makii MM Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:1019–1028
85. Nagel TC, Malo JW Hysteroscopic metroplasty in the diethylstilbestrol-exposed uterus and similar nonfusion anomalies: effects on subsequent reproductive performance; a preliminary report *Fertil Steril* 1993;59:502–506
86. Homer HA, Li TC, Cooke ID The septate uterus: a review of management and reproductive outcome *Fertil Steril* 2000;73:1–14
87. Fernandez H, Gervaise A, de Tayrac R Operative hysteroscopy for infertility using normal saline solution and a coaxial bipolar electrode: a pilot study *Hum Reprod* 2000;15:1773–1775
88. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Eighth Edition p941
89. Jost A, Vigier B, Prepin J, Perchellet JP, Studies on sex differentiation in mammals, *Recent Prog Horm Res* 29:1, 1973
90. Hugh S Taylor MD, Lubna Pal MD, MBBS, MRCOG, MS, Emre Sell MD Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Ninth Edition p196-209
91. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY, AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome, *Hum Reprod Update* 11(4): 351, 2005

92. Seifer DB, Tal R, eds Anti-Mullerian Hormone: Biology, Role in Ovarian Function and Clinical Significance, Nova Biomedical, Hauppauge, New York, 2016
93. Ación P, Embryological observations on the female genital tract, Hum Reprod 7:437, 1992
94. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA, Endometrial stem/progenitor cells: the first ten years, Hum Reprod Update 22(2):137, 2016
95. Ludwig H, Spornitz UM, Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling, In: Bulletti C, Gurpide E, eds The Primate Endometrium, The New York Academy of Sciences, New York, 1991, p 28
96. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G, Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic, and neoplastic human endometrial tissues, Lab Invest 58:338, 1988
97. Bromer JG, Aldad TS, Taylor HS, Defining the proliferative phase endometrial defect, Fertil Steril 91(3):698,2009
98. Tabibzadeh SS, Proliferative activity of lymphoid cells in human endometrium throughout the menstrual cycle, J Clin Endocrinol Metab 70:437, 1990
99. Tsai M-J, Clark JH, Schrader WT, O'Malley BW, Mechanisms of action of hormones that act as transcription-regulatory factors, In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, eds Williams Textbook of Endocrinology, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998, pp 55–94
100. Haluska GJ, West NB, Novy MJ, Brenner RM, Uterine estrogen receptors are increased by RU486 in late pregnant rhesus macaques but not after spontaneous labor, J Clin Endocrinol Metab 70(1):181, 1990
101. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL, Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle, J Clin Endocrinol Metab 84(8):2963, 1999
102. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL, Heterogeneity of progesterone receptors A and B expression in human endometrial glands and stroma, Hum Reprod 15(Suppl 3):48, 2000

103. Spitz IM, Croxatto HB, Lähtenmäki P, Heikinheimo O, Bardin CW, Effect of mifepristone on inhibition of ovulation and induction of luteolysis, *Hum Reprod* 9(Suppl 1):69, 1994
104. Lakha F, Ho PC, Van der Spuy ZM, Dada K, Elton R, Glasier AF, Critchley HO, Williams AR, Baird DT, A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel), *Hum Reprod* 22(9):2428, 2007
105. Chwalisz K, The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery, *Hum Reprod* 9(Suppl 1):131, 1994
106. Shaw KA, Topp NJ, Shaw JG, Blumenthal PD, Mifepristone-misoprostol dosing interval and effect on induction abortion times: a systematic review, *Obstet Gynecol* 121(6):1335, 2013
107. Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA Jr, Shyamala G, Conneely OM, O'Malley BW, Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities, *Genes Dev* 9(18):2266, 1995
108. Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM, Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(17):9744, 2003
109. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM, Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform, *Science* 289(5485):1751, 2000
110. Gurside E, Gusberg S, Tseng L, Estradiol binding and metabolism in human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma, *J Steroid Biochem* 7:891, 1976
111. Falany JL, Falany CN, Regulation of estrogen sulfotransferase in human endometrial adenocarcinoma cells by progesterone, *Endocrinology* 137:1395, 1996
112. Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM, Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus, *Endocrinology* 130:3223, 1992
113. Lima DA, Zhang J, Dunk C, Lye SJ, Croy BA, Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy, *Cell Mol Immunol* 11:522, 2014

114. Carson DD, Lagow E, Thathiah A, Al-Shami R, Farach-Carson MC, Vernon M, Yuan L, Fritz MA, Lessey B, Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening, *Mol Hum Reprod* 8:871, 2002
115. Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Tulac S, Overgaard MT, Dosiou C, Le Shay N, Nezhat CN, Kempson R, Lessey BA, Nayak NR, Giudice LC, Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women, *Endocrinology* 147:1097, 2006
116. Garrido-Gómez T, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, Vilella F, Simón C, Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results, *Fertil Steril* 99(4):1078, 2013
117. Koot YE, van Hooff SR, Boomsma CM, van Leenen D, Groot Koerkamp MJ, Goddijn M, Eijkemans MJ, Fauser BC, Holstege FC, Macklon NS, An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF, *Sci Rep* 6:19411, 2016 doi:101038/srep19411
118. Giudice LC, Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes, *Reprod Biol Endocrinol* 4(Suppl 1):S4, 2006
119. Ferenczy A, Bergeron C, Histology of the human endometrium: from birth to senescence, In: Bulletti C, Garpide E, eds *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York, 1991, p 6
120. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE, Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells, *Biol Reprod* 70:1738, 2004
121. Du H, Taylor HS, Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis, *Stem Cells* 25:2082, 2007
122. Morelli SS, Rameshwar P, Goldsmith LT, Experimental evidence for bone marrow as a source of nonhematopoietic endometrial stromal and epithelial compartment cells in a murine model, *Biol Reprod* 89:7, 2013
123. Tal R, Liu Y, Pluchino N, Shaikh S, Mamillapalli R, Taylor HS, A murine 5-fluorouracil-based submyeloablation model for the study of bone marrow-derived cell trafficking in reproduction, *Endocrinology* 157(10):3749, 2016

124. Lockwood CJ, Schatz F, A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation, *J Soc Gynecol Investig* 3:159, 1996
125. Krikun G, Lockwood GJ, Steroid hormones, endometrial gene regulation and the Sp1 family of proteins, *J Soc Gynecol Investig* 9:329, 2002
126. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F, The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states, *Semin Thromb Hemost* 33:111, 2007
127. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al: Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis *Endocrinology* 148:3814–3826, 2007
128. Seppälä M, Suikkari AM, Julkunen M: Human endometrial proteins *Reprod Nutr Dev* 28:1649–1654, 1988
129. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, et al: Embryo implantation *Dev Biol* 223:217–237, 2000
130. Paria BC, Reese J, Das SK, et al: Deciphering the cross-talk of implantation: advances and challenges *Science* 296:2185–2188, 2002
131. Finn CA, Martin L: The control of implantation *J Reprod Fertil* 39:195–206, 1974
132. Psychoyos A: Hormonal control of ovoimplantation *Vitam Horm* 31:201–256, 1973
133. Psychoyos A: Uterine receptivity for nidation *Ann N Y Acad Sci* 476:36–42, 1986
134. Pope WF: Uterine asynchrony: a cause of embryonic loss *Biol Reprod* 39:999–1003, 1988
135. Vasquez YM, DeMayo FJ: Role of nuclear receptors in blastocyst implantation *Semin Cell Dev Biol* 24:724–735, 2013
136. Hodgen GD: Surrogate embryo transfer combined with estrogenprogesterone therapy in monkeys: implantation, gestation, and delivery without ovaries *JAMA* 250:2167–2171, 1983
137. Navot D, Bergh P: Preparation of the human endometrium for implantation *Ann N Y Acad Sci* 622:212–219, 1991
138. Wilcox AJ, Baird DD, Wenberg CR: Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy *N Engl J Med* 340:1796–1799, 1999

139. Cha J, Sun X, Dey SK: Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy *Nat Med* 18:1754–1767, 2012
140. Rubel CA, Wu SP, Lin L, et al: A Gata2-dependent transcription network regulates uterine progesterone responsiveness and endometrial function *Cell Rep* 17:1414–1425, 2016
141. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, Eighth Edition p226-227
142. Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development *Am J Anat* 98:435–493, 1956
143. Bergh PA, Navot D: The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation *Fertil Steril* 58:537–542, 1992
144. Paria BC, Song H, Dey SK: Implantation: molecular basis of embryouterine dialogue *Int J Dev Biol* 45:597–605, 2001, Carson DD, Bagchi I, Dey SK, et al: Embryo implantation *Dev Biol* 223:217–237, 2000
145. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al: Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate—a strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 99:2139–2151, 1997
146. Mazur MT, Duncan DA, Younger JB: Endometrial biopsy in the cycle of conception: histologic and lectin histochemical evaluation *Fertil Steril* 51:764–769, 1989
147. Thrasher TV, Richart RM: Ultrastructure of the Arias-Stella reaction *Am J Obstet Gynecol* 112:113–120, 1972
148. Arias-Stella J: The Arias-Stella reaction: facts and fancies four decades after *Adv Anat Pathol* 9:12–23, 2002
149. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS: Human early placental development: potential roles of the endometrial glands *Placenta* 28(SupplA):S64–S69, 2007
150. Ahn JI, Yoo JY, Kim TH, et al: cAMP-response element-binding 3-like protein 1 (CREB3L1) is required for decidualization and its expression is decreased in women with endometriosis *Curr Mol Med* 16:276–287, 2016,
151. Gui Y, Zhang J, Yuan L, et al: Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal endometrium *Mol Hum Reprod* 5:866–873, 1999 284 Dey SK, Lim H, Das SK, et al: Molecular cues to implantation *Endocr Rev* 25:341–373, 2004 285

152. Paiva P, Menkhorst E, Salamonsen L, et al: Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy Cytokine Growth Factor Rev 20:319–328, 2009
153. Chan RW, Kaitu'u-Lino T, Gargett CE: Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration Reprod Sci 19:102–114, 2012 173
154. Gargett CE, Healy DL: Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome J Hum Reprod Sci 4:49–52, 2011
155. Johnson GA, Spencer TE, Burghardt RC, et al: Progesterone modulation of osteopontin gene expression in the ovine uterus Biol Reprod 62:1315–1321, 2000
Fedarko NS, Fohr B, Robey PG, et al: Factor H binding to bone sialoprotein and osteopontin enables tumor cell evasion of complement-mediated attack J Biol Chem 275:16666–16672, 2000
156. Buzzio OL, Lu Z, Miller CD, et al: FOXO1A differentially regulates genes of decidualization Endocrinology 147:3870–3876, 2006
157. Kauma S, Shapiro SS: Immunoperoxidase localization of prolactin in endometrium during normal menstrual, luteal phase defect, and corrected luteal phase defect cycles Fertil Steril 46:37–41, 1986
158. Ohata Y, Harada T, Fujii A, et al: Menstrual cycle-specific inhibition of endometrial stromal cell proliferation by oncostatin M Mol Hum Reprod 7:665–670, 2001
159. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, et al: Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, müllerian duct derivatives, and ovarian tumors J Clin Endocrinol Metab 90:1798–1804, 2005
160. Aghajanova L, Rumman A, Altmae S, et al: Diminished endometrial expression of ghrelin and ghrelin receptor contributes to infertility Reprod Sci 17:823–832, 2010 288
161. Enders AC, Welsh AO: Structural interactions of trophoblast and uterus during hemochorial placenta formation J Exp Zool 266:578–587, 1993
162. Larsen JF, Hubinot PO, Leroy F, et al: Electron microscopy of nidation in the rabbit and observations on the human trophoblastic invasion In *Ovo-implantation, human gonadotrophins and prolactin*, Basel, 1970, S Karger, pp 38–51 291

163. Bernirschke K, Kaufmann P, Bernirschke K, et al, editors: Early development of the human placenta In *Pathology of the human placenta*, New York, 1991, Springer-Verlag, pp 13–21
164. Noyes RW, Hertig AI, Rock J: Dating the endometrial biopsy *Fertil Steril* 1:3–25, 1950
165. Lindenberg S: Experimental studies on the initial trophoblast endometrial interaction *Dan Med Bull* 38:371–380, 1991
166. Coutifaris C, Babalola GO, Feinberg RF, et al: Purified human cytotrophoblasts: surrogates for the blastocyst in in vitro models of implantation In Mashiach S, et al, editors: *Advances in assisted reproductive technologies*, New York, 1990, Plenum Press, pp 687–695
167. Bentin-Ley U, Horn T, Sjögren A, et al: Ultrastructure of human blastocyst-endometrial interactions in vitro *J Reprod Fertil* 120:337–350, 2000
168. Bentin-Ley U, Pedersen B, Lindenberg S, et al: Isolation and culture of human endometrial cells in a three-dimensional culture system *J Reprod Fertil* 101:327–332, 1994
169. Bentin-Ley U: Relevance of endometrial pinopodes for human blastocyst implantation *Hum Reprod* 15(Suppl 6):67–73, 2000
170. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA Integrin adhesion molecules in the human endometrium Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle *J Clin Invest* 1992;90:188–195
171. Fukuda MN, Sato T, Nakayama J, et al: Trophinin and tastin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation *Genes Dev* 9:1199–1210, 1995
172. Chobotova K, Spyropoulou I, Carver J, et al: Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst *Mech Dev* 119:137–144, 2002
173. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, et al: Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface *Science* 299:405–408, 2003
174. Carson DD, Julian J, Lessey BA, et al: MUC1 is a scaffold for selectin ligands in the human uterus *Front Biosci* 11:2903–2908, 2006

175. Anderson TL, Hoffman LH: Alterations in epithelial glycocalyx of rabbit uteri during early pseudopregnancy and pregnancy and following ovariectomy *Am J Anat* 171:321–334, 1984
176. Peverini S, Kramer B: Superovulation affects glucosamine trisaccharides in the glycocalyx of the rat endometrium at the time of implantation *J Anat* 187(Pt 2):487–490, 1995
177. Aplin JD: MUC-1 glycosylation in endometrium: possible roles of the apical glycocalyx at implantation *Hum Reprod* 14(Suppl 2):17–25, 1999
178. DeSouza MM, Surveyor GA, Price RE, et al: MUC1/episialin: a critical barrier in the female reproductive tract *J Reprod Immunol* 45:127–158, 1999
179. Achache H, Revel A: Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation *Hum Reprod Update* 12:731–746, 2006
180. Donaghy M, Lessey BA: Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease *Semin Reprod Med* 25:461–475, 2007
181. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, et al: Osteopontin and its receptor α v β 3 integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially *J Clin Endocrinol Metab* 86:4991–5000, 2001
182. von Wolff M, Strowitzki T, Becker V, et al: Endometrial osteopontin, a ligand of β 3-integrin, is maximally expressed around the time of the “implantation” window *Fertil Steril* 76:775–781, 2001
183. Behzad F, Seif MW, Campbell S, et al: Expression of two isoforms of CD44 in human endometrium *Biol Reprod* 51:739–747, 1994
184. Lessey BA, Ilesanmi AO, Sun J, et al: Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: implications for implantation, contraception, and infertility *Am J Reprod Immunol* 35:195–204, 1996
185. Campbell S, Swann HR, Seif MW, et al: Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo *Hum Reprod* 10:1571–1578, 1995
186. Yelian FD, Edgeworth NA, Dong LJ, et al: Recombinant entactin promotes mouse primary trophoblast cell adhesion and migration through the Arg-Gly-Asp (RGD) recognition sequence *J Cell Biol* 121:923–929, 1993

187. Yelian FD, Yang Y, Hirata JD, et al: Molecular interactions between fibronectin and integrins during mouse blastocyst outgrowth *Mol Reprod Dev* 41:435–448, 1995
188. Illera MJ, Cullinan E, Gui Y, Yuan L, Beyler SA, Lessey BA Blockade of the $\alpha v \beta 3$ integrin integrin adversely affects implantation in the mouse *Biol Reprod* 2000; 62: 1285-1290
189. Illera MJ, Lorenzo PL, Gui YT, et al: A role for $\alpha v \beta 3$ integrin during implantation in the rabbit model *Biol Reprod* 68:766–771, 2003
190. Jain A, Karadag A, Fohr B, et al: Three SIBLINGs (small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins) enhance factor H's cofactor activity enabling MCP-like cellular evasion of complement-mediated attack *J Biol Chem* 277:13700–13708, 2002
191. Fedarko NS, Fohr B, Robey PG, et al: Factor H binding to bone sialoprotein and osteopontin enables tumor cell evasion of complement-mediated attack *J Biol Chem* 275:16666–16672, 2000
192. Chobotova K, Spyropoulou I, Carver J, et al: Heparin-binding epidermal growth factor and its receptor ErbB4 mediate implantation of the human blastocyst *Mech Dev* 119:137–144, 2002
193. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, et al: Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface *Science* 299:405–408, 2003
194. Raab G, Kover K, Paria BC, et al: Mouse preimplantation blastocysts adhere to cells expressing the transmembrane form of heparin-binding EGF-like growth factor *Development* 122:637–645, 1996
195. Lai TH, Shih Ie M, Vlahos N, et al: Differential expression of L-selectin ligand in the endometrium during the menstrual cycle *Fertil Steril* 83(Suppl 1):1297–1302, 2005
196. Foulk RA, Zdravkovic T, Genbacev O, et al: Expression of L-selectin ligand MECA-79 as a predictive marker of human uterine receptivity *J Assist Reprod Genet* 24:316–321, 2007
197. Nikas G, Psychoyos A: Uterine pinopodes in peri-implantation human endometrium—clinical relevance *Ann N Y Acad Sci* 816:129–142, 1997
198. Enders AC, Nelson DM: Pinocytotic activity of the uterus of the rat *Am J Anat* 138:277–299, 1973

199. Murphy CR: Understanding the apical surface markers of uterine receptivity Pinopods or uterodomes? *Hum Reprod* 15:2451–2454, 2000
200. Adams SM, Gayer N, Hosie MJ, et al: Human uterodomes (pinopods) do not display pinocytotic function *Hum Reprod* 17:1980–1986, 2002
201. Lessey BA, Gui Y, Apparao KB, et al: Regulated expression of heparinbinding EGF-like growth factor (HB-EGF) in the human endometrium: a potential paracrine role during implantation *Mol Reprod Dev* 62:446–455, 2002
202. Kodaman PH, Taylor HS: Hormonal regulation of implantation *Obstet Gynecol Clin North Am* 31:745–766, ix, 2004
203. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, et al: Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility *Fertil Steril* 79:970–974, 2003
204. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, et al: Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women *Fertil Steril* 73:788–798, 2000
205. Quinn C, Ryan E, Claessens EA, et al: The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window *Fertil Steril* 87:1015–1021, 2007
206. Aplin JD, Kimber SJ Trophoblast-uterine interactions at implantation *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:48–60
207. Ilesanmi AO, Hawkins DA, Lessey BA Immunohistochemical markers of uterine receptivity in the human endometrium *Microsc Res Tech* 1993;25: 208–22
208. Giudice LC Genes associated with embryonic attachment and implantation and the role of progesterone *J Reprod Med* 1999;44(Suppl):165–71
209. Ceydeli N, Kaleli S, Calay Z, Erel CT, Akbas F, Ertungealp E Difference in alpha(V)beta3 integrin expression in endometrial stromal cell in subgroups of women with unexplained infertility *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:206–11
210. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility *Fertil Steril* 1995; 63:535–542
211. Tabibzadeh SS Patterns of expression of integrin molecules in human endometrium throughout the menstrual cycle *Hum Reprod* 1992;7:876–82

212. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy *Fertil Steril* 1994;62:497–506
213. Ruck P, Marzusch K, Kaiserling E, Horny HP, Dietl J, Geiselhart A, et al Distribution of cell adhesion molecules in decidua of early human pregnancy An immunohistochemical study *Lab Invest* 1994;71:94–101
214. Klentzeris LD, Bulmer JN, Trejdosiewicz LK, Morrison L, Cooke ID Beta-1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile women *Hum Reprod* 1993;8:1223–30
215. Shiokawa S, Yoshimura Y, Nagamatsu S, Sawa H, Hanashi H, Oda T, et al Expression of beta 1 integrins in human endometrial stromal and decidual cells *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1533–40
216. Lessey BA, Arnold JT Paracrine signaling in the endometrium: integrins and the establishment of uterine receptivity *J Reprod Immunol* 1998;39:105–16
217. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643–9
218. Creus M, Balasch J, Ordi J, Fabregues F, Casamitjana R, Quinto L, et al Integrin expression in normal and out-of-phase endometria *Hum Reprod* 1998;13:3460–8
219. Ceydeli N, Kaleli S, Calay Z, Erel CT, Akbas F, Ertunçalp E Difference in alpha(V)beta3 integrin expression in endometrial stromal cell in subgroups of women with unexplained infertility *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:206–11
220. Nardo LG, Bartoloni G, DiMercurio S, Nardo F Expression of alpha(V)beta3 and alpha4beta1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:753–8
221. Tei C, Maruyama T, Kuji N, Miyazaki T, Mikami M, Yoshimura Y Reduced expression of alphaVbeta3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment *J Assist Reprod Genet* 2003;20:13–20

222. Thomas K, Thomson A, Wood S, Kingsland C, Vince G, Lewis-Jones I Endometrial integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome *Fertil Steril* 2003;80:502–7
223. Thomas K, Thomson AJ, Wood SJ, Kingsland CR, Vince G, Lewis-Jones DI Endometrial integrin expression in women undergoing IVF and ICSI: a comparison of the two groups and fertile controls *Hum Reprod* 2003;18: 364–9
224. Rai, V, Hopkisson, J, Kennedy, S et al (1996) Integrins alpha 3 and alpha 6 are differentially expressed in endometrium and endometriosis *J Pathol*, 180, 181-187
225. Armant, DR, Kaplan, HA, Mover, H and Lennarz, WJ (1986) The effect of hexapeptides on attachment and outgrowth of mouse blastocysts cultured in vitro: evidence for the involvement of the cell recognition tripeptide Arg-Gly-Asp *Proc Natl Acad Sci USA*, 83, 6751-6755
226. Lessey, BA, Castelbaum, AJ, Sawin, SJ et al (1994b) Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis *J Clin Endocrinol Metab*, 79, 643-649
227. Brooks, PC, Stromblad, S, Sanders, LC et al (1996) Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin $\alpha V\beta 3$ *Cell*, 85, 683-693
228. Yebra, M, Parry, GCN, Stromblad, S et al (1996) Requirement of receptor-bound urokinasetype plasminogen activator for integrin $\alpha v\beta 5$ -directed cell migration *J Biol Chem*, 271, 29393-29399
229. Aplin, JD, Spanswick, C, Behzad, F et al (1996) Integrins $\alpha 3$, $\alpha 3b$, αv are apically distributed in endometrial epithelium *Mol Hum Reprod*, 2, 527-534
230. Tran TQ and Illsley, NP (1997) Role of the $\alpha v\beta 3$ and $\alpha v\beta 5$ integrins in human endometrial blastocyst attachment *Abstr Ann Meeting Soc Gynecol Invest* 432 187A
231. Thie, M, Harrach-Ruprecht, B, Sauer, H et al (1995) Cell adhesion to the apical pole of epithelium: a function of cell polarity *Eur J Cell Biol*, 66, 180-191
232. Busk, M, Pytela, R and Sheppard, D (1992) Characterization of the integrin $\alpha v\beta 6$ as a fibronectin-binding protein *J Biol Chem*, 267, 5790-5796
233. Brezinschek, RI, Brezinschek, HP, Lazarovits, AI et al (1996) Expression of the P7 integrin by human endothelial cells *Am J Pathol*, 149, 1651-1660

234. Schnapp, LM, Hatch, N, Ramos, DM et al (1995) The human integrin $\alpha_5\beta_1$ functions as a receptor for tenascin, fibronectin, and vitronectin *J Biol Chem*, 270, 23196-23202
235. Palmer, EL, Riegg, C, Ferrando, R et al (1993) Sequence and Tissue Distribution of the Integrin Alpha 9 Subunit, a Novel Partner of Beta 1 That Is Widely Distributed in Epithelia and Muscle *J Cell Biol* 123, 1289-1297
236. Lessey, BA, Ilesanmi, AO, Castelbaum, AJ et al (1996b) Characterization of the functional progesterone receptor in an endometrial adenocarcinoma cell line (Ishikawa): progesterone-induced expression of the $\alpha_5\beta_1$ integrin *J Steroid Biochem Mol Biol*, 59, 31-39
237. Harrington, DJ, Lessey, BA, Rai, V et al (1997) Tenascin is differentially expressed in endometrium and endometriosis *J Pathol*, in press
238. Folkman, J and Moscona, A (1978) Role of cell shape in growth control *Nature*, 273, 345-349
239. Streuli, CH and Bissell, MJ (1991) Mammary epithelial cells, extracellular matrix, and gene expression *Cancer Treat Res*, 53, 365-381
240. Streuli, CH, Bailey, N and Bissell, MJ (1991) Control of mammary epithelial differentiation: basement membrane induces tissue-specific gene expression in the absence of cell-cell interaction and morphological polarity *J Cell Biol*, 115, 1383-1395
241. Grosskinsky, CM, Yowell, CW, Sun, JH et al (1996) Modulation of integrin expression in endometrial stromal cells in vitro *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 2047-2054
242. Sillem, M, Prifti, S, Schmidt, M et al (1997) Endometrial integrin expression is independent of oestrogen or progestin treatment in vitro *Fertil Steril*, 67, 877-882
243. Lessey, BA, Killam, AP, Metzger, DA et al (1988) Immunohistochemical analysis of human uterine oestrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 334-340
244. Garcia, E, Bouchard, P, De Brux, J et al (1988) Use of immunocytochemistry of progesterone and oestrogen receptors for endometrial dating *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 80-87

245. Press, MF, Udove, JA and Greene, GL (1988) Progesterone receptor distribution in the human endometrium Analysis using monoclonal antibodies to the human progesterone receptor *Am J Pathol*, 131, 112-124
246. Lessey, BA, Yeh, IT, Castelbaum, AJ et al (1996c) Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation *Fertil Steril*, 65, 477-83
247. Gonzalez RR, Palomino A, Boric A, Vega M, Devoto L A quantitative evaluation of alpha1, alpha4, alphaV and beta3 endometrial integrins of fertile and unexplained infertile women during the menstrual cycle A flow cytometric appraisal *Hum Reprod* 1999;14(10):2485–92
248. Chung TW, Park MJ, Kim HS, Choi HJ, Ha KT Integrin alphaVbeta3 and alphaVbeta5 are required for leukemia inhibitory factor-mediated the adhesion of trophoblast cells to the endometrial cells *Biochem Biophys Res Commun* 2016;469(4):936–40
249. Ahmed Elnaggar , Amr H Farag, Mohamed E Gaber, Mohamed Abdel Hafeez, Mohamed S Ali1 and Alaa M Atef1AlphaVBeta3 Integrin expression within uterine endometrium in unexplained infertility: a prospective cohort study *BMC Women's Health* (2017) 17:90
250. Baracat MC, Serafini PC, Simoes Rdos S, Maciel GA, Soares JM Jr, Baracat EC Systematic review of cell adhesion molecules and estrogen receptor expression in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome *Int J Gynaecol Obstet* 2015;129(1):1–4
251. Anderson TL, Hodgen GD Uterine receptivity in the primate *Prog Clin Biol Res* 1989;294:389–99
252. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy *Fertil Steril* 1994;62:497–506,
253. Klentzeris LD Adhesion molecules in reproduction *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:401–9 23

254. Sueoka K, Shiokawa S, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M, Yoshimura Y Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation *Fertil Steril* 1997;67:799–811 24
255. Lanteri E, Pistritto M, Bartoloni G, Cordaro S, Stivala F, Montoneri C Expression of alpha6 and beta4 integrin subunits on human endometrium throughout the menstrual cycle and during early pregnancy *Fertil Steril* 1998;69:37–40
256. Achache H, Revel A Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation *Hum Reprod Update* 2006;12:731–46
257. Lessey BA Adhesion molecules and implantation *J Reprod Immunol* 2002; 55:101–12
258. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M The human endometrium as a fertility-determining factor *Hum Reprod Update* 2006;12:617–30
259. Casals G, Ordi J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, et al Osteopontin and alphaVbeta3 integrin as markers of endometrial receptivity: the effect of different hormone therapies *Reprod Biomed Online* 2010;21:349–59
260. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, Meyer WR, Chambers AF, Truong PR, et al Osteopontin and its receptor alphaVbeta(3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4991–5000
261. Lessey BA The use of integrins for the assessment of uterine receptivity *Fertil Steril* 1994;61:812–4
262. Carol Coughlan, Melanie Sinagra, William Ledger, Susan Laird, Endometrial integrin expression in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization and its relationship to pregnancy outcome *Fertility and Sterility* Vol 100, No 3, September 2013 0015-0282/\$3600
263. M Ghafourian Boroujerdnia, R Nikbakht Beta3 Integrin Expression within Uterine Endometrium and its Relationship with Unexplained Infertility *Pakistan Journal of Biological Sciences* 11 (21): 2495-2499, 2008
264. Mehran Dorostghoal, Hamid-o-allah Ghaffari, Nahid Shahbazian, Maryam Mirani Endometrial expression of $\beta 3$ integrin, calcitonin and plexin-B1 in the window of

implantation in women with unexplained infertility Int J Reprod BioMed Vol 15 No 1 pp: 33-40, January 2017

265. Tuckerman EM, Laird SM, Prakash A, Li TC Expression of integrins in the endometrium of women with recurrent miscarriage Fertil Steril 2006; 86: 755-757
266. Xu B, Sun X, Li L, Wu L, Zhang A, Feng Y Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin-beta3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss Fertil Steril 2012; 98: 389-395
267. Coughlan C, Sinagra M, Ledger W, Li TC, Laird S Endometrial integrin expression in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization and its relationship to pregnancy outcome Fertil Steril 2013; 100: 825-830
268. Othman R, Omar MH, Shan LP, Shafiee MN, Jamal R, Mokhtar NM Microarray profiling of secretory-phase endometrium from patients with recurrent miscarriage Reprod Biol 2012; 12: 183-199 36
269. Germeyer A, Savaris RF, Jauckus J, Lessey B Endometrial beta3 integrin profile reflects endometrial receptivity defects in women with unexplained recurrent pregnancy loss Reprod Biol Endocrinol 2014; 12: 53 3
270. DuQuesnay R, Wright C, Aziz AA, Stamp GW, Trew GH, Margara RA, et al Infertile women with isolated polycystic ovaries are deficient in endometrial expression of osteopontin but not alphavbeta3 integrin during the implantation window Fertil Steril 2009; 91: 489-499
271. Hossein Nikzad, Ali Akbar Taherian, Yoshiro Akimoto, Mitsutoshi Iwashita, Javad Amini Mahabadi, Mahdi Salehi, Mohsen Nikzad, $\alpha v \beta 3$ Integrin Express on Mid-luteal Human Endometrium: An Immunogold and Immunofluorescent Staining Study Anatomical Sciences August 2013, Volume 10, Number 3)
272. Creus, M, Balasch, J, Ordi, J, FaÂbregues, F, Casamitjana, R, QuintoÂ, L, Coutifaris, C and Vanrell, JA (1998) Integrin expression in normal and out-of-phase endometria Hum Reprod, 13, 3460±3468
273. Creus, M, Ordi, J, FaÂbregues, F, Casamitjana, R, Vanrell, JA and Balasch, J (2001) Mid-luteal serum inhibin -A concentration as a marker of endometrial differentiation Hum Reprod, 16, 1347±1352

274. Creus, M, Ordi, J, FaÀbregues, F, Casamitjana, R, Ferrer, B, Coll, E, Vanrell, JA and Balasch, J (2002) avb3 integrin expression and pinopod formation in normal and out-of-phase endometria of fertile and infertile women *Hum Reprod*, 17, 2279±2286
275. Ordi, J, Creus, M, Ferrer, B, FaÀbregues, F, Carmona, F, Casamitjana, R, Vanrell, JA and Balasch, J (2002) Midluteal endometrial biopsy and avb3 integrin expression in the evalution of the endometrium in infertility: implications for fecundity *Int J Gynecol Pathol*, 21, 231±238
276. Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menken MC Thirty-four fertilized human ova, good, bad and indifferent, recovered from 210 women of known fertility A study of biologic wastage in early human pregnancy *Pediatrics* 1959;23:202–11
277. Dallenbach-Hellweg G The endometrium associated with infertility In: *Histopathology of the Endometrium*, 3rd ed Berlin: Springer-Verlag, 1981:141–4
278. Davidson BJ, Thrasher TV, Seraj MI An analysis of endometrial biopsies performed for infertility *Fertil Steril* 1987;48:770–4
279. Wentz AC, Kossoy LR, Parker RA The impact of luteal phase inadequacy in an infertile population *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:937–45
280. Somkuti, SG, Appenzeller, MF and Lessey, BA (1995) Advances in the assesement of endometrial function *Infertil Reprod Med Clin N Am*, 6, 303±328
281. Acosta, AA, Elberger, L, Borghi, M, Calamera, JC, Chemes, H, Doncel, GF, Kliman, H, Lema, B, Lustig, L and Papier, S (2000) Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women *Fertil Steril*, 73, 788±798
282. King A, Uterine leukocytes and decidualization, *Hum Reprod Update* 6:28, 2000