

Fertil kadınlar ve implantasyon başarısızlığı olan infertil kadınlarda endometriumun ince yapı ve immünohistokimyasal değerlendirilmesi

Fine structure and immunohistochemical evaluation of endometrium in fertile and infertile women with implantation failure

Leyla Bahar¹, Semra Kahraman², Murat Akkuş³, Tülin Baykal⁴

¹Mersin Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mersin, Türkiye

²Memorial Hospital Assisted Reproduction Technologies & Genetics Center, İstanbul, Türkiye

³Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Mersin, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 10.10.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 23.12.2011

ÖZET

Amaç: Endometrial reseptivite; endometrium epitelinin fonksiyonel başarısı olan geçici bir süreçtir. Bu çalışmada, fertil ve Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) olan bireylerin endometrium dokuları, Transmisyon Elektron Mikroskopuyla (TEM) ve E-cadherinle immünohistokimyasal açıdan değerlendirilmiştir. Amacımız, sadece fertil ve TİB olan kadınların endometrium dokularının karşılaştırılmasını yapmak değil aynı zamanda endometriumda implantasyon sürecinin hücresel çatısı ve mekaniğinin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır.

Gereç ve yöntem: Araştırmamız için İn vitro fertilizasyon (IVF)/ Embriyo Transferi (ET) sonrası gebelik oluşmayan onyediy infertil ve on fertil kadın çalışmamıza dahil edilmiştir. Rutin ışık mikroskobu ve TEM teknikleriyle doku takibi sağlanmıştır.

Bulgular: Fertil grubun endometrium yüzey epitelinde implantasyon belirteci pinopod oluşumuna yoğun olarak rastlanırken, infertil grupta yetersiz pinopod oluşumu ve belirgin silya ve mikrovillus varlığı dikkat çekmektedir. E-cadherin'le yapılan immünohistokimya çalışmasında skorlanma yapılmıştır. Fertil grup epitelinde immünreaktivite çok belirsizken, infertil grupta daha belirgin bir boyanma olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Son bulgular E-cadherin'in reseptif dönemdeki endometrial epitele yapıştırıcı özellikler aktarıyor olması yanısıra, ikili fonksiyona sahip olması üzerinedir. İlk aşamalarda, hücre yüzeyinde yapışkanlık sağladığı, daha sonra epitel hücrelerde ayrılma yaptığı ve blastosistin invazyonunu etkinleştirmek için suprese olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada TİB grubunun aksine, fertil grup epitelinin, çok zayıf boyanması, blastosist implantasyonunu kolaylaştırması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: E-cadherin, endometrium, immünohistokimya, implantasyon

ABSTRACT

Objectives: Being a temporary process, endometrial receptivity is the functional success of endometrial process. In this study, the fertile and recurrent implantation failure (RIF) of individuals with endometrial tissues is analyzed by Transmission Electron Microscopy (TEM) and immunohistochemistry using the E-cadherin. Our goal is not only to make a comparison of endometrial tissues in women with RIF and fertile but also to provide a better understanding of the process and mechanics of the cellular roof during the implantation of endometrium.

Materials and methods: Our research consists of seventeen infertile women who are after In-Vitro fertilization (IVF) / embryo transfer (ET) not occur on pregnancy and ten fertile women were included. Tissue follow-up were performed using routine light microscopy and TEM techniques.

Results: In fertile group, markers of endometrial implantation in the surface epithelium, which are pinopodes were found in heavily. In infertile group, there was prominent cilia formation, microvillus and the presence of inadequate pinopod. E-cadherin using immunohistochemistry study was scoring. When immune-reactivity was very pale in the epithelium of the fertile group, infertile groups showed a clear staining.

Conclusion: Recent findings; E-cadherin transmits adhesive properties to receptive period of endometrial epithelium as well as, having dual functions. Firstly, the cell surface adhesion is provided, then the separation of epithelial cells and is thought to be suppressed to enable the invasion of the blastocyst. Unlike TIB group, weak staining of epithelium of the fertile group, is important to facilitate implantation of the blastocyst.

Key words: E-cadherin, endometrium, immunohistochemistry, implantation.

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Leyla Bahar

Gülnaz Öner Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karaduvar-Mersin, Türkiye E-mail: laylabahar@gmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

İmplantasyon, insan endometrium dokusuna özel bir süreçtir. Endometrium ‘implantasyon penceresi’ olarak adlandırılan zaman dilimi içinde embriyo-yu kabul eder.¹ İmplantasyon, döllenmeyi takiben embriyonun endometriuma gelmesi ve burada zonasından sıyrılması sonrasında gerçekleşir. İnsanda embriyo yaklaşık ovulasyon sonrası +6 günde, blastosist haline geldikten sonra implantasyon sürecine girer. Diğer canlı türlerinden farklı olarak, IVF sıkluslarından elde edilen sonuçlara göre insan embriyosu 6-8 hücre iken implantasyon yeteneği kazanabilmektedir. İmplantasyon gerçekleşmeden önce endokrin, otokrin ve parakrin mesajlarla, endometrium ve embriyo implantasyon için hazırlanır ve uygun ortam sağlanır.²

Endometriumda çeşitli yapısal, hücrel ve moleküler olaylar dizisi implantasyon penceresi ile kontrol edilir ve bu durumun sonucunda endometrial reseptiviteyi sağlayan gerekli elemanlar ortaya çıkabilir.³ Blastosistler, endometrial epitel ile sadece implantasyonun pencere döneminde etkileşime girebilirler.¹ Bunu belirleyen ise, korpus luteumdan salgılanan progesteronun, endometriumdaki etkileri ve bunları takip eden gebeliğin 4. günündeki küçük bir östrojen pikidir.³⁻⁴ İmplantasyon penceresi sırasında, endometrium epitel hücrelerinin plazma zarı bir dizi değişikliğe uğrar.⁵ Birçok memeli türünde, epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde geniş yuvarlak, projeksiyon görünümünde yapılar mevcuttur.⁶⁻⁷ Endometriumun reseptif faza ulaşması için ve gebeliğin oluşmasında progesteron esastır.⁸ Reseptivite fazında; embriyonun yaklaşması, tutunması ve penetrasyonuna izin veren endometriumda aynı zamanda desidualizasyona giden stromal değişiklikler meydana gelir.⁹ İmplantasyon yetersizliği, IVF’un başarısını sınırlayan önemli faktörlerden biridir. Bir blastosist, implantasyonun başlangıcı için reseptivite kazanmış bir endometriumla etkileşime ihtiyaç duyar.¹⁰ IVF’un başarısı bunların uyumlu gelişimine bağlıdır. Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığının altında, embriyo ve endometrium bağlantılı problemler olduğu ileri sürülmektedir.¹¹

Başarılı implantasyonun ön koşulu olarak, reseptif endometriumun hazırlanması ve blastosistin implantasyonunda önemli rol oynayan molekül etkileşimler, karmaşık bir kaskad içerir.⁸ Bu konuda belirlenen moleküller; sitokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazları (MMP), adezyon mo-

lekülleri, ekstrasellüler matriks komponentleri ve homeoboks element içeren genlerdir.¹² E-cadherin, ağırlıklı olarak epitel dokulardan ekspresye olan kalsiyum bağımlı hücre adezyon molekülüdür. Doku mimarisinin kontrolü ve bütünlüğünün korunması ile hücrelerin büyüme ve gelişiminde önemli bir rol oynar.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, 17 TİB olan ve 10 fertil kadın dahil edilmiştir. Vaka grubu olarak, İstanbul Memorial Hastanesi Yardımcı Üreme Teknikleri ve Genetik Tanı Merkezi’ne infertilite nedeniyle başvuran ve TİB endikasyonu konan toplam 17 ve 10 kontrol bireyin endometriumlarından alınan biyopsi örnekleri toplandı. Biyopsi örnekleme yapılmadan önce bireyler detaylı şekilde bilgilendirildi ve onamları alındı. Bu çalışma İstanbul Memorial Hastanesi Etik Kurulu tarafından onay alınarak yapıldı. Endometrial doku örneklerine TEM ve immunohistokimyasal analiz yapılmak amacıyla rutin doku takibi uygulanmıştır.

Elektron mikroskop doku takibi

Elektron mikroskopik inceleme için alınan dokular, öncelikle, kan, mukus, akıntı sıvısından temizlenmek üzere, hassasiyetle 100IU/ml penisilin, 0.1mg/ml streptomisin ve 0.25µg/ml amfoterisin içeren Early’s Balanced Salt Solution (EBSS) ile birkaç kez yıkandı. Tesbit edilmek üzere, 1 mm³’lük parçalara bölündü ve 1. tesbit solüsyonumuz olan % 2.5’luk hazırlanan gluteraldehitte, yaklaşık 4-6 saat tesbit edilen dokular, tampon solüsyonu içine alınarak yıkandı (3x10 dak.) sonrasında yeni tampona alındı. Ertesi gün tamponu uzaklaştırılan dokular, ikinci tesbit solüsyonu içine kondu. (%1’lik osmium tetroksit, 1,5 saat). Tesbit işleminin ardından PH’yı nötralize ederek doku hasarını en aza indirmek için, dokular tamponda bekletildi. Dehidratasyon için, artan oranlarda etil alkole konuldu (% 30, % 50, % 70, % 90, %100, %100 etil alkol X10dak.). Geçiş sıvısı olarak propilen oksit kullanıldı (2X15 dak. rotatorda). Propilen oksit ve gömme materyalinin aşamalı olarak dokulara infiltrasyonunu sağlamak üzere, propilen oksit ve rezin karışımları uygulandı. Gömme Materyali için Araldite (CY212 R1030) kullanıldı. Ertesi gün dokular polietilen kapsüllere gömüldü ve 60 °C etüvde 36 saat bırakılarak, polimerizasyonu sağlandı. Doku blokların-

dan, ultramikrotom (Leica Ultracut) ile cam bıçak kullanılarak ortalama 70 nm kalınlıkta kesitler elde edildi ve bakır gridlere alındı. Kesitler, kontrastlandıktan sonra incelenmek üzere transmisyon elektron mikroskobu (Jeol 1011) ile değerlendirildi.

İmmünohistokimya doku takibi

Dokuların immünohistokimyasal açıdan değerlendirilmesinde E-cadherin kullanıldı. Lamlara alınan doku kesitleri, 55°C'de bir gece, 65°C'de bir saat bekletildi, deparafinizasyon ve dehidratasyon işlemleri uygulandı, sonraki aşamalarda distile suda ve fosfat tuz tamponunda (PBS, pH: 7.2-7.4) yıkanması sağlandı. Antijenik maskelenmenin oluşmaması için doku kesitleri, sodyum sitrat tamponu (0.01M, pH: 6.0, 978 ml dH₂O için de 2.94 gr trisodyum sitrat ve 22 ml HCl) içinde mikrodalga fırında işlem gördü (2X3 dak.). Sonra PBS'den geçirilerek hidrojen peroksit (Biogenex HK 111-5K, %3) uygulandı. PBS'de yıkanan kesitler primer antikorlarıyla bir gece inkübe edildi (oda ısısı ve nemli ortam). PBS'den geçirilen kesitlere sırasıyla 30'ar dakika biyotinli sekonder antikor human E-cadherin (Zymed, San Francisco, CA) ve streptavidin-peroksidaz kompleksi uygulandı. Tekrar PBS'den geçirilen kesitler, 3,3' diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB-Kit, 00-2020, Zymed) ile 2-5 dakika işlem gördü. Distile suyla yıkanan kesitlerin takipleri yapıldı. Kesitler alınarak ışık mikroskopik inceleme yapıldı (Nikon Eclipse 80i).

İstatistiksel Analiz

Kesitler, Nikon Eclipse 80i ışık mikroskopunda incelendi. İmmünreaktivite yoğunluğu 0.5 (Çok zayıf), 1 (Zayıf), 2 (Orta dereceli), 3 (Güçlü) gruplarında yarı kantitatif olarak aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. İmmünreaktif hücre yüzdesi ortalama 100-300 hücre sayılarak elde edildi. İmmünreaktif hücre yok ise skor 0, %10 pozitif hücre skor 1, %10-50 skor 2, %51- 80 skor 3, %80 ve üzeri skor 4 olarak değerlendirildi. İmmüno Histokimyasal Skor (İHS); literatüre göre immünreaktif hücre sayı skoru ile yarı kantitatif immünoreaktivite yoğunluğu değerlerinin çarpımı sonucunda elde edildi.¹³⁻¹⁴

BULGULAR

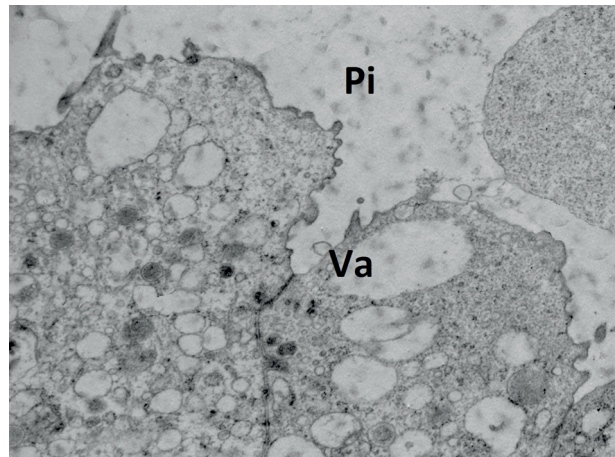
Fertil ve TİB grubu endometrium dokusunun elektron mikroskopik değerlendirilmesi

Fertil grubun endometrium yüzey epitel hücreleri incelendiğinde; salgı vakuolleri ve salgı içeriğiyle dolu pinopod adı verilen sitoplazmik uzantılar gözlemlendi. Lümen içinde salgı materyali olarak, hücrelerle bağlantısını yitirmiş sitoplazmik uzantı (pinopod) parçaları bulunmaktaydı. Salgı vakuollerinin daha yoğun olarak hücrelerin supranükleer bölgelelerinde yer aldığı gözlemlendi (Şekil 1a).

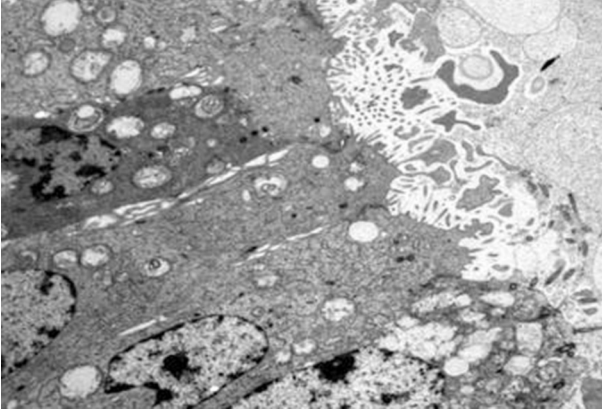
Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı grubu endometrial doku örneklerinde ise; Endometriumun yüzey epitelinin alçak silindirik hücrelerden oluştuğu gözlemlendi. Çoğu hücrelerin apikalinde çok sayıda düzensiz mikrovilluslar vardı, bu hücrelerin arasında daha seyrek olarak silyuma sahip hücrelere rastlandı. Lümene yakın alanlarda salgı vakuolleri de bulunmasına rağmen sağlıklı pinopod yapısı oluşturamadıkları gözlemlendi. Lümene doğru az miktarda pinopod benzeri yapı bulunuyordu. Yüzey epitel hücrelerinin sitoplazmasında gelişigüzel dağılmış salgı vakuolleri vardı (Şekil 1b).

Tablo 1. Fertil ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) gruplarının yüzey ve bez epitelinde E-cadherin immünreaktivitesinin değerlendirilmesi.

	N	Ortalama	Standart Sapma
Yüzey epitel Fertil	6	0,9500	0,54314
TİB	6	2,6833	0,31885
Bez epitel Fertil	6	1,9667	0,38297

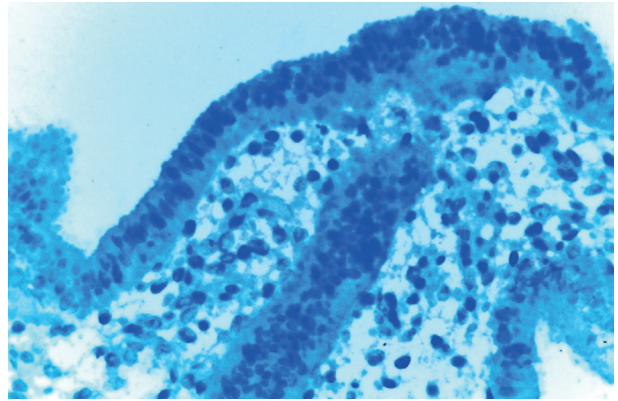
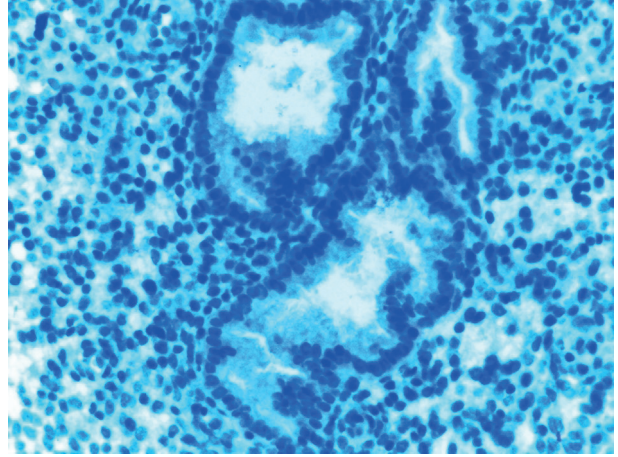


Şekil 1a. Fertil grup endometriyal yüzey epiteli X20000

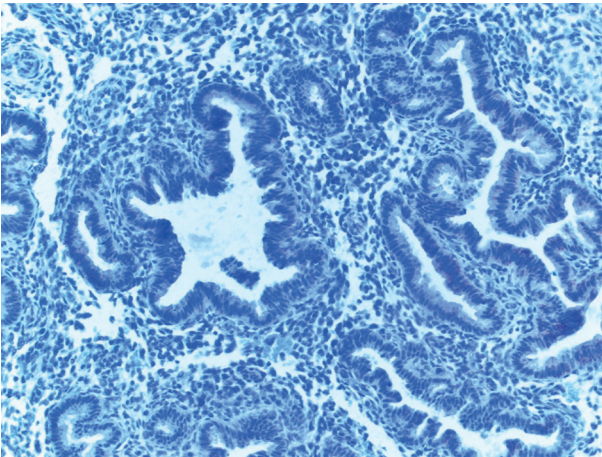
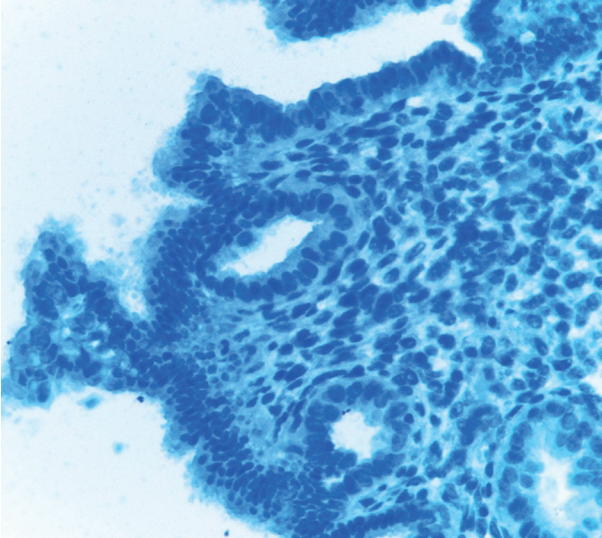


Şekil 1b. TİB grubu endometriyal yüzey epiteli X7500

Va: vakuol, Pi: pinopod, Mi: Mitokondri, Beyaz ok: Mikrovillüs, Siyah ok: Silya.



Şekil 3a ve 3b. (altta) sırasıyla Fertil ve TİB grubun bez epitel lümenindeki immünreaktif boyanma. Beyaz ok; yüzey epitelinde, kıvrımlı ok; bez lümen epitelinde boyanma X20, X40.



Şekil 2a ve 2b. (üstte) sırasıyla Fertil ve TİB grubun endometriyum dokusu yüzey epiteli X20, X40.

Fertil ve TİB grubu endometrium dokusunun immünohistokimyasal değerlendirilmesi

Bu grupların ışık mikroskopik olarak değerlendirilmesinde fertil grubun endometrium epitel hücrelerinde immünohistokimyasal açıdan E-cadherin'in immünreaktivitesi değerlendirilmiştir (Tablo 1). Fertil grup endometrium dokusu yüzey epitelinde, E-cadherin ile IHS skorlamasına göre yok veya çok zayıf boyanma olmasına rağmen (Şekil 2a), bez epitelinin daha belirgin olarak ve IHS skorlamasına göre orta boyanma gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 3a). TİB grubunun E-cadherin immünreaktivitesi açısından değerlendirilmesinde; endometrium yüzey epitelinde orta düzeyde boyanma gösterdiği (Şekil 2b), bez epitelinde ise boyanmanın zayıf olduğu belirlenmiştir (Şekil 3b).

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS 11.5 paket programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermesi nedeniyle Independent-Samples T testi yapılmıştır. Fertil ve TİB grubu endometrial yüzey epitelleri E-cadherin için karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Fertil ve TİB grubu bez epitelleri de E-cadherin için karşılaştırıldığında $p=0,009$ olarak bulunmuş olup, istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tesbit edilmiştir.

TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen başlıca faktörler arasında oosit, embriyo kalitesi ve endometrium yer almaktadır.¹⁵ Üremeye Yardımcı Tekniklerle ilgilenen uzmanların IVF başarısızlıklarında altta yatan nedeni, kötü embriyo kalitesine bağlama eğilimleri oldukça fazladır. Oysa embriyolojik faktörler yanında, implantasyon problemine yol açan kötü endometrial reseptivite gibi birçok faktör IVF başarısını etkileyebilir.¹⁶⁻¹⁷ Yetersiz endometrial reseptivite, implantasyon başarısızlığının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur.¹⁸ IVF'da tekrarlayan implantasyon başarısızlığı kompleks bir konudur ve henüz tamamen anlaşılammıştır.¹⁹

İmplantasyon; blastosist ve endometrial tabakalar arasında kendiliğinden gelişen dinamik bir süreç olmasına rağmen, implantasyon penceresi boyunca endometriumun hazırlanması tamamen maternal kaynaklıdır. Aksine sağlıklı kadın infertilitesinin en büyük sebebi, üreme tıbbında henüz çözümlenememiş olan implantasyon başarısızlığıdır. TİB'nin tanımı; ardışık üç IVF/ICSI-ET siklusunda veya toplam 10 adet iyi kalitede embriyonun transferini takiben gebelik oluşmaması olarak kabul edilmektedir.²⁰ Reseptif periyotta, hormonlarla kontrol edilen endometrial epitel hücrelerinde, moleküler anlamda da bazı değişiklikler oluşur ve hücre yüzey değişiklikleriyle birlikte, glikokaliksin kalınlığında azalma meydana gelir.²¹⁻²³ Apiko-bazal polarite kaybı olmaksızın eş zamanlı olarak epitel hücre adezyon moleküllerinde kayıp oluşur. Ancak apikal hücre-hücre etkileşimi ve endometrium epiteliiyle trofoblast arasında bir yakınlaşma meydana gelir.²⁴⁻²⁵ İmplantasyonla ilgili olarak, bizim de kullandığımız E-cadherin, en çok çalışılan bir alt sınıfı temsil eder. Epitel plazma membranlarının lateralindeki ara bağlantılar (adherens junction) denilen özel

bölgelerde lokalize olduğu bilinmektedir. E-cadherin ekspresyonunun bastırılması, temel moleküler olaylarda hücre-hücre adezyonunun engellenmesine neden olabilir. Fare embriyo implantasyonunda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, E-cadherin genlerinde oluşturulan mutasyonlar, preimplantasyon sürecinde defektler oluşturmaktadır.²⁶ İnsan embriyosunun implantasyonunda E-cadherin'in rolü bilinmiyor, ancak bu süreç için E-cadherin ekspresyonunun önemi bilinmektedir. Luteal faz boyunca E-cadherin mRNA seviyelerinde artış gözlenmektedir.²⁷ Dawood, Poncolet ve arkadaşları tarafından, bu menstrual siklus değişikliklerinin, immunohistokimyasal çalışmalarla protein seviyesinde tesbit edilmediği belirtilmektedir.²⁸⁻²⁹ Bizim çalışmamızda fertil ve TİB olan kadınların endometrium dokularının, E-cadherin'in ekspresyonu açısından değerlendirilmesi sağlanmıştır. E-cadherin'in regülasyonu, hücreler arası kalsiyum tarafından yapılır. Kalsiyumdaki artış, ara bağlantılardaki E-cadherin'in dağılımına ve hücre iskeletinin yeniden organize olmasını sağlayan, anahtar sinyal yollarının aktive olmasına yol açar. Hücreler arası kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, hücre adezyon moleküllerinin yeniden yapılanmasını tetikler ve bu durumdan epitel hücrelerinin yapışıklık ve polaritesi etkilenmektedir.³⁰ Bu çalışmada da fertil ve TİB grubu bireylerin endometrium dokularının E-cadherin açısından farklı sonuçlar vermesi bu durumu doğrulamaktadır. Li ve arkadaşlarının kültüre edilmiş Ishikawa hücreleriyle yaptığı çalışmada, hücreler arası kalsiyum artışı, kalsitonini tetikleyerek, E-cadherin ekspresyonunun hücresel bağlantı bölgelerinde suprese edildiğini ortaya koymuşlardır.³¹ Sekretuar faz boyunca insan endometrial epitelinde artan progesteron nedeniyle kalsitonin seviyesinin artması dikkat çekicidir.³² Bizim çalışmamızda da, sekretuar fazda alınan fertil grup endometrial dokularının yüzey epitelinde E-cadherin'le boyanma yok veya çok zayıf şeklinde tesbit edilmiştir (Şekil 2a). Oysa TİB grubunda E-cadherinle homojen olarak daha belirgin bir immünreaktivite gözlenmiştir (Şekil 2b). Fertil grubun bez epitelinin boyanmasını TİB grubuyla karşılaştıracak olursak, Fertil grupta belirgin boyanma gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmiştir (Şekil 2b,3b).

Özellikle insan endometrial epiteli progesteron tarafından indüklenir. Progesteron belki de, endometrial kalsitonon indüksiyonu yoluyla hücreler arası kalsiyumu artırabilir ve E-cadherin ekspres-

yonunu regüle edebilir.³³ Bu durumda E-cadherin'in ikili fonksiyona sahip olması ihtimali mümkündür. İlk aşamalarda, hücre yüzeyinde eksprese olması yapışkanlık sağlamak için gereklidir. Buna karşılık, daha sonra E-cadherin'in epitel hücrelerde ayrılma yaptığı ve blastosistin invazyonunu etkinleştirmek için suprese olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda fertil grup yüzey epitelinin E-cadherin için yok veya çok zayıf boyanması, burada bahsedilen düşünceyle de doğrulanmaktadır.

E-cadherin, hücre-hücre arası etkileşimde önemli olan, Ca bağımlı, transmembran glikoprotein ailesidir. Bu ailenin üyeleri çeşitli dokularda farklı olarak eksprese olurlar. Tip 1 ve tip 2 şeklinde subgrupları olan cadherinler endometrial epitelde doku bütünlüğü ve morfogenezini sağlayan önemli bir moleküldür. Başarılı implantasyon, yaşam için kritik olduğundan dolayı, endometrial reseptivite için büyük olasılıkla birden fazla ve dinamik mekanizmalar var olabilir. Ayrıca bu fonksiyonda bulunan, bazı kritik genlerin yer aldığı düşünülmektedir. İmplantasyondaki moleküller ve eylem mekanizmalarının tanımlanması, implantasyon sürecinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Son bulgular E-cadherin'in reseptif dönemdeki endometrial epitele yapıştırıcı özellikler aktarıyor olduğu üzerinedir. E-cadherin ekspresyonunun, AN3-CA hücrelerinde epigenetik olarak düzenlenmesi endometrial reseptiviteyi kontrol eden bir mekanizmadır.³⁴⁻³⁵ Bu epigenetik düzenleme mekanizması, doğum kontrolünü geliştirme ya da yardımcı üreme tekniklerinde başarı oranının artırılması için yeni terapötik hedeflerin belirlenmesinde kritik bir ilk adım olabilir. E-cadherin'in insan endometrial reseptivitesinin gelişmesinde anahtar rol oynadığı ve biyolojik olaylarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak, bunun aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Susan JK. Molecular interactions at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation. *Sem Reprod Med* 2000;18(3):237-43.
- Attar E. Spermatogenezis, Fertilizasyon, Erken embriyo gelişimi ve İmplantasyon. Umur Çolgar. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006:34-45.
- Paria BC, Lim H, Wang XN, Liehr J, Das SK, Dey SK. Coordination of different effects of primary estrogen and catecholesterogen on two distinct targets mediates embryo implantation in the mouse. *Endocrinology* 1998;139(12):5235-46.
- Sunder S, Lenton E. Endocrinology of the Peri-Implantation Period. *Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(5):789-800.
- Murphy CR, Shaw TJ. Plasma membrane transformation: a common response of uterine epithelial cells during the peri-implantation period. *Cell Biol Int* 1994;18(12):1115-28.
- Murphy CR. Junctional barrier complexes undergo major alterations during the plasma membrane transformation of uterine epithelial cells. *Hum Reprod* 2000;15(3):182-8.
- Salmani MK, Nikzad H, Shiokawa S, Akimoto Y, Iwashita M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF. *Mol Hum Reprod* 2005;11(8):553-9.
- Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, Gemzell-Daniels-son K. Endometrial Receptivity and Human Embryo Implantation. *Am J Reprod Immunol* 2011;66(1):23-30.
- Defrere S, Langendonck A, Moulin P, et al. Human endometrial epithelial cells (EEC) constitutively express more intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 than endometrial stromal cells (ESC) in culture. *Am J Reprod Immunol* 2005;54(1):5-12.
- Nikas G, Develioğlu OH, Toner JP, Jones HW. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Hum Reprod* 1999;14(3):787-92.
- Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *BJOG* 2005;112(6):773-80.
- Dey SK, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, Wang H. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 2004;25(3):341-73.
- Lee CN, Chang SW, Cho NH, Cho SH. Nitrous oxide synthase expression in placenta of preeclampsia. *J Korean Med Sci* 1997;12(6):532-8.
- Mutlu C, Koyutürk M, Karpuz V. Evaluation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) immunoreactivity of fetal and maternal placenta. *Cerrahpaşa J Med* 2005;36(1):109-15.
- İtemur DC, Şatıroğlu H, Berker B, Çetinkaya H, Kahraman K. Yardımla üreme tekniklerinde implantasyon ve gebelik oranlarını etkileyen faktörler. *T Klin J Gynel Obst* 2003;13(4):466-75.
- Akar M, Kurşun S, Taşkın Ö. Tekrarlayan İn vitro Fertilizasyon Başarısızlıklarında Yaklaşım. *Türk Fertil Der* 2004;12(3):217-24.
- Bahar L, Baykal T. İmplantasyon Sürecinde Endometriyum. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008;1(2):1-7.
- 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(1):213-8.
- Bee K, Tan BK, Vandekerckhove P, Kennedy R, Keay SD. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK. *Int J O & G* 2005;112(6):773-80.
- El-Toukhy T. and Taranissi M. Towards better quality research in recurrent implantation failure: standardizing its definition is the first step. *Reprod Biomed Online* 2006;12(3):383-5.
- Elder K, Dale B. Preimplantation Genetic Diagnosis. In *Vitro Fertilization*, 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2000:1-33.

22. Bahar L, Kahraman S, Baykal T. Comparatively Evaluation of Infertile (RIF) and Fertile Women Endometrial Biopsies at the Ultrastructural Level by TEM. In: Dubuisson JB, Gomel V. Reproductive Medicine and Surgery from the Proceedings of the 15th World Congress on In Vitro Fertilization and 4th World Congress on In Vitro Maturation, 1st edn. Geneva, Monduzzi International Proceedings, 2009:171-3.
23. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod* 1999;14(2):99-106.
24. Tinel H, Denker HW, Thie M. Calcium influx in human uterine epithelial RL95-2 cells triggers adhesiveness for trophoblast-like cells. Model studies on signalling events during embryo implantation. *Mol Hum Reprod* 2000;6(12):1119-30.
25. Thie M, Harrach-Ruprecht B, Sauer H, Fuchs P, Albers A, Denker HW. Cell adhesion to the apical pole of epithelium: a function of cell polarity. *Eur J Cell Biol* 1995;66(2):180-91.
26. Bloorl DJ, Metcalfe AD, Rutherford A, Brison DR, Kimber SJ. Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development. *Mol Hum Reprod* 2002;8(3): 237-45.
27. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Alteration of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNA expression in human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 1996;10(1):187-91.
28. Dawood MY, Lau M, Khan-Dawood FS. E-cadherin and its Messenger ribonucleic acid in periimplantation phase human endometrium in normal and clomiphene-treated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(5):996-1001.
29. Poncelet C, Leblanc M, Walker-Combrouze F, et al. Expression of cadherins and CD44 isoforms in human endometrium and peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(3):195-203.
30. Gumbiner B, Stevenson B, Grimaldi A. The role of the cell adhesion molecule uvomorulin in the formation and maintenance of the epithelial junctional complex. *J Cell Biol* 1988;107(4):1575-87.
31. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem* 2002;277(4):447-55.
32. Kumar S, Zhu LJ, Polihronis M, et al. Progesterone induces calcitonin gene expression in human endometrium within the putative window of implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12):4443-50.
33. Zhu LJ, Bove KC, Polihronis M. Calcitonin is a progesterone regulated marker which forecasts the receptive state of endometrium during implantation. *Endocr J* 1998;139(9):3923-34.
34. Rahnama F, Thompson B, Steiner M, et al. Epigenetic regulation of e-cadherin controls endometrial receptivity. *Endocrinology* 2009;150(3)1466-72.
35. Shih HC, Shiozawa T, Miyamoto T, et al. Immunohistochemical expression of e-cadherin and catenin in the normal and malignant human endometrium: An inverse correlation between e-cadherin and nuclear -catenin expression. *Anticancer Res* 2004;24(8):3843-50.