



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Aşlınur KELEŞ*
Alev Gürol BAYRAKTAROĞLU^b

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

ORCID^a: 0000-0003-3500-7942

ORCID^b: 0000-0001-9248-8370

*Sorumlu Yazar: Aşlınur KELEŞ
E-Posta: aslikeles42@gmail.com

Geliş Tarihi: 09.05.2023

Kabul Tarihi: 02.10.2023

14 (3): 108-117, 2023

DOI: 10.38137/vftd.1294795

İMLANTASYON PENCERESİ

ÖZET. İmlantasyon, gebelikte embriyo ile endometriyum epiteli arasında sürekli olarak temasın sağlanmasıdır. Endometriyumun implantasyona açık olduğu dönem, implantasyon penceresi olarak tanımlanmaktadır. İmlantasyon penceresi döneminde birçok molekül etkili olmaktadır. Hormonlar, sitokinler, kemokinler, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve çeşitli genlerin etkisi ile bu süreç koordineli bir şekilde yönetilmektedir. İmlantasyon bu faktörlerin etkisi ile sırasıyla apozisyon, adezyon ve invazyon aşamalarından oluşmaktadır. Bu aşamalar sadece implantasyon penceresinde gerçekleşebilmektedir.

Başarılı bir implantasyon olmadan, embriyonun gebeliğin diğer dönemlerine geçişi mümkün değildir ve gebelik erken embriyonik ölümle sonuçlanmaktadır. Bu açıdan multifaktöriyel birçok molekülün koordinasyonu meydana gelen implantasyonda, implantasyon penceresi zaman aralığı gebelik sürecindeki kritik noktalardan biridir. -Bu derlemede sağlıklı bir gebeliğin oluşabilmesi için gerekli olan başarılı bir implantasyon ve implantasyon penceresi hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır. Fakat bilinmelidir ki, implantasyon mekanizmaları tüm bilinenlere rağmen hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Blastosist, embriyo, endometriyum, implantasyon, implantasyon penceresi.

WINDOW of IMPLANTATION

ABSTRACT. Implantation is the establishment of continuous contact between the embryo and the endometrial epithelium of the uterus. The period when the endometrium is open to implantation; known as the implantation window. Many molecules are effective during the implantation window period. This process is managed with the effect of hormones, cytokines, chemokines, adhesion molecules, growth factors and various genes. Implantation consists of apposition, adhesion and invasion stages, respectively, with the effect of these factors. These stages can only be performed in the implantation window.

Without successful implantation, transition of the embryo to other stages of pregnancy is not possible and pregnancy results in early embryonic death. In this respect, implantation is one of the most critical moments in the reproductive process. In this review, it has been tried to give in-depth information about a successful implantation, which is necessary for a healthy pregnancy. However, it should be known that the mechanisms of implantation are still not fully elucidated despite all the known ones.

Keywords: Blastocyst, embryo, endometrium, implantation, windows of implantation.

Makale atf

Keleş, A. ve Bayraktaroğlu, A.G. (2023). İmlantasyon Penceresi, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 14 (3), 108-117. DOI: 10.38137/vftd.1294795.

GİRİŞ

İmplantasyon, genetik açıdan farklı olan embriyonik ve maternal dokular arası birleşmedir (Gökçimen ve Temel, 2004). İmplantasyonun amacı, embriyonun, maternal dokuya nüfuz etmesi ve gelişimi için, gerekli besinlere erişmesidir. İmplantasyon için embriyo ve endometriyum arasında kapsamlı bir hazırlık, çift yönlü bir ilişki gerektiğinden implantasyon öncesi embriyo ve endometriyumun koordine olduğu bir süreç başlar (Carson ve ark., 2000). Reseptif (alıcı durumda) bir uterus ile kaliteli bir embriyo arasında bu karşılıklı ilişki yalnızca, “implantasyon penceresi” olarak bilinen bir zaman aralığında meydana gelmektedir. Bu kısıtlı zaman dışında endometriyum, embriyoya kayıtsız kalmakta hatta embriyoyu antijen olarak algılayabilmektedir (Psychoyos, 1986).

İmplantasyon penceresi döneminden önce uygun uterus epitelinin oluşumu ve embriyonal taslağın gelişim süreçlerinin senkronize olması ve implantasyon penceresinin oluşabilmesi için uygun yer, zaman ve aracı moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır (Aplin, 2000). Bu derlemede sırasıyla blastosist gelişimi, uterusunun implantasyona uygun hale gelebilmesi için geçirdiği değişimler, implantasyon mekanizması ve aracı moleküller detaylandırılması amaçlanmıştır.

BLASTOSİST GELİŞİMİ

Oosit ve spermatozoonun füzyonu sonucu oluşan zigot, arka arkaya mitoz bölünmeler geçirerek hücre sayısını arttırmaktadır. Bu olaya embriyonun segmentasyonu (yarıklanması) denir. Segmentasyon sonucunda oluşan her bir hücre blastomer olarak isimlendirilmektedir. İnsan ve farelerde 8, koyunlarda 16, sığırlarda 32 hücreli evrede blastomerler şekil değiştirir ve birbirlerine çeşitli moleküller ile sıkıca bağlanmış bir hücre topu oluştururlar. Bu yapı “kompaksiyon” olarak adlandırılmaktadır (Yılmaz, 2019).

Kompaksiyon yapısı ile hücrelerin birbirleriyle etkileşimi artmaktadır. İnsan ve farelerde blastomer sayısı 12-32'ye ulaştığında gelişen yapıya morula, morulanın içindeki sıvı dolu boşluğa ise blastosel denilir ve böylece blastula şekillenmektedir. Daha sonra blastomerler ikiye ayrılır; birincisi, trofoblast olarak adlandırılan dış hücre topluluğudur ve blastosistin uterus duvarına implante olmasına eşlik etmekte ve aynı zamanda plasenta oluşumuna da katkı

sağlamaktadır, ikincisi; embriyoblast denilen iç hücre kitlesidir (İHK) ve bu hücreler embriyonun başlangıcını oluşturur. Embriyonun gelişiminin bu aşamasındaki yapısına blastosist denilmektedir. Uterus içinde serbest şekilde yüzen blastosist, uterin bezlerin salgıları ile beslenir (histotrofik beslenme) ve iç hücre kitlesine yakın bölgeden (embriyonik kutup) endometriyum epiteline tutunur. Böylece implantasyon başlamış olur (Yılmaz, 2019).

İMLANTASYON ÖNCESİ UTERUSTA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Uterinal siklus, ovaryum kaynaklı steroid hormonlar tarafından yönetilen bir uterus farklılaşması sürecidir. Bu süreç, uterus blastosisti kabul etmeye hazır olduğunda kritik bir aşamaya gelmelidir. Böyle bir farklılaşma meydana gelmedikçe, uterus implantasyona izin vermeye uygun değildir (Hafez, 1962).

İmplantasyon öncesinde endometriyumda progesteron salınımına bağlı “ön desidualizasyon” olarak isimlendirilen hücresel ve morfolojik değişiklikler gözlenmektedir. Blastosist, endometriyal moleküllerle bağlanma yeteneği kazanmaktadır (Egashira ve Hirota, 2013). Epitel dokuda yeni spesifik gap junction'lar meydana gelmekte, dezmozom yoğunluğu azalmaktadır. Progesteron salınımının artmasıyla musin tabaka azalarak, e- kaderin, integrin 4, 6, 1 molekülleri apikal yüzeyde eksprese olmaktadır (Poon ve ark., 2016; Yılmaz, 2019). Desidualizasyon reaksiyonuna giren stromal hücreler daha iri ve yuvarlak desidual hücrelere dönüşmektedir. Sitoplazmalarında embriyoyu beslemek için lipid ve glikojen birikimi gözlenmektedir (Harem, 2016). İmplantasyon penceresi döneminde, uterus epitelinde pinopod yapıları oluşmaktadır (Gökçimen ve Temel, 2004).

PİNOPODLAR

İmplantasyon öncesinde endometriyum epitelinde birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. Hücrelerin daha yassılaştığı ve mikrovillus sayısının azaldığı belirlenmiştir. Birçok türde mikrovillusların yerini pinopod denilen iri sitoplazmik çıkıntılar almaktadır. İnsanlarda endometriyum epitel hücrelerindeki mikrovillusların ovulasyondan sonra yaklaşık 6. günde yerlerini pinopod yapılarına bıraktığı gözlemlenmiştir. Düzenli biyopsileri içeren çalışmalar, bu pinopodların insan endometriyumunda 48 saatten daha az bir sürede varlığını sürdürdüğünü ve bireysel özellikler taşıdığını ortaya koymuştur. Pinopod yapılarının oluşumu beklenen implantasyon penceresine denk gelmektedir (Bentin-Ley ve

ark., 1999). Endometriyal reseptivitenin zamanını belirlemek için bazı araştırmacılar, pinopodların endometriyumda varlığının ve zamanlamasının incelenmesi gerektiğinden bahsetmektedirler (Quinn ve Casper, 2009).

Pinopodların amacı; blastosist yüzeyi ile yakın temas ve implantasyonu kolaylaştırıcı düzlemlerin oluşturulmasıdır. Kemirgenlerde pinopodların ayrıca uterus lümenindeki sıvının pinositotik alınımını da sağladığından söz edilmektedir (Ender ve Nelson, 1973; Quinn ve Casper, 2009).

Endometrial pinopodlar ve pinopod benzeri yapılar, kertenkele de dahil olmak üzere, deve (Abd-Elnacim ve ark., 1999), tavşan (Segalen ve ark., 1982), koyun (Guillomot ve ark., 1981), hamster (Blankenship ve ark., 1990), domuz (Keys ve King, 1990), geyik (Aitken, 1975), gerbil (Kress ve Mardi, 1990), maymun (Bhartiya ve Bajpai, 1995) gibi farklı türlerde belirlenmiştir (Hosie ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda infertilite problemi olan kadınlarda yetersiz pinopod oluşumunun saptanması, gebelik açısından pinopod oluşumunun önem arz ettiğini düşündürmektedir (Bahar ve ark., 2012).

PİNOPOD OLUŞUMUNUN HORMONAL KONTROLÜ

Canlılarda endometriyumda pinopodların oluşumunun progesterona (P4) bağlı olduğu bildirilmiştir (Ljungkvist ve Nilsson, 1971). Östradiol (E2) uygulamasının ise pinopodların hızlı kaybına (uygulamadan sonraki 18 saat içinde) neden olduğu belirlenmiştir (Martel ve ark., 1991).

İMLANTASYON ve EVRELERİ

Blastosistin endometriyum yüzeyine yaklaşım adezyon molekülleri vasıtasıyla tutunması şeklinde tanımlanan implantasyon 3 aşamada gerçekleşir. Bu adımlar sadece implantasyon penceresinde gerçekleşebilmektedir (Jabbour ve ark., 2006);

1) Apozisyon; blastosistin zona pellusidadan kurtularak uterusu ulaşmasıyla birlikte implantasyonun gerçekleşeceği uygun endometriyum bölgesine yaklaşarak stabil olmayan ilk tutunmasıdır. Apozisyon, trofoblastların apikal yüzeylerinin, uterus epitelinin apikal yüzeyine tutunması ile başlamaktadır (Gardner ve ark., 2010).

2) Adezyon; blastosistin endometrial epitel yüzeyine stabil olarak bağlanmasıdır. Reseptif fazın morfolojik belirteci olan ve endometriyum epitelinde sitoplazmik çıkıntılar olarak belirlenen pinopodlar bu aşamada embriyo için tutunma bölgeleri oluşturarak bu sürece katılmaktadırlar (Achache ve Revel, 2006). İnsanlarda adezyon (yapışma) fazı ovulasyondan 6-7 gün sonra meydana gelirken, koyun, keçi türlerinde fertilizasyondan sonra 15-16. güne denk gelmektedir. Adezyon fazı endometriyumda "implantasyon penceresi" olarak adlandırılan döneme tekabül etmektedir (Gardner ve ark., 2010).

3) İnvazyon; embriyonik trofoblastın endometriyuma penetre olması, anne ile vasküler bir ilişki kurmak için bazal membranı delerek stromaya ilerlemesidir (Yılmaz, 2019). Bu aşamada invaziv trofoblast hücreleri, uterus mukozası ve miyometriyumun iç üçte birine invaze olmaktadır (Prabhudas ve ark., 2015).

İmplantasyon, farklı memeliler arasında önemli farklılıklar gösteren moleküler bir olaydır (Dedeoğlu, 2020). İntersitisyel tip implantasyona sahip kemirgenler ve primatların blastosistleri, uterus mukozasına invaze olurken, evcil hayvanlarda implantasyon yüzeyseldir ve invaziv olmayan trofoblast-uterus epitel hücre apozisyonu ve adezyonu şeklinde gerçekleşir ve invazyon aşaması şekillenmez (Hafez, 1962).

UTERUS RESEPTİVİTESİ ve İMLANTASYON PENCERESİ

İmplantasyon boyunca ovaryan steroidlere tepki olarak gelişen uterus duyarlılığı; prereseptif, reseptif ve nonreseptif olmak üzere 3 aşamada programlanır. Blastosist, endometriyumun morfolojik ve moleküler değişimiyle karakterize olan reseptif aşamasında implante olabilmektedir ki bu döneme implantasyon penceresi adı verilmektedir (Emiliani ve ark., 2005).

Endometriyal reseptivite, implante olabilecek bir embriyoya bariyer görevi görebilecek inhibitör bileşenlerin kaybı ve adezyon ligandlarının kazanılmasıyla saptanmaktadır (Aplin, 2000). Endometriyum östrojeninin küçük bir piki ile embriyoya karşı adezyon yeteneği kazanarak reseptif faza girer. İnsanlarda implantasyon penceresinin düzenli bir menstrual döngünün 20-24. günleri arasında başlayıp (ovulasyon sonrası LH pikinden 6-10 gün sonrası) (Lessey ve Castelbaum, 2002). Sığıçında ise çiftleşmeden 5 gün sonra, 24 saatlik bir dönemi kapsadığı tespit edilmiştir (Quinn ve Casper, 2009).

İmplantasyonun apozisyon aşaması; köpekte gebeliğin (fertilizasyon) 17-18. gününde (Holst ve Phemister, 1971), inekte 19. (Garcia-Isperto ve ark., 2006), koyunda 16. (Spencer ve ark., 2004), domuzlarda ise 13-14. gününde başladığı (Geisert ve ark., 2015), bildirilmiştir. Adezyon safhasının; inekte fertilizasyondan sonra yaklaşık 21-21. günde başladığı ve bu tutunma sürecinin 1-2 hafta sürdüğü (Garcia-Isperto ve ark., 2006), koyunda yaklaşık 22. günde (Spencer ve ark., 2004), domuzda ise 26. günde tutunmanın sağlandığı (Geisert ve ark., 2015) tespit edilmiştir.

Endometrial reseptivite veya implantasyon penceresi döneminin varlığını çeşitli yöntemlerle tayin etmek mümkündür. Bu amaçla immünohistokimya (integrin, p27, siklin E), EAD (Endometrial Alıcılık Dizisi) yöntemleri kullanılabilir (Yılmaz, 2019).

İmmünohistokimyasal olarak uterus glandüler ve bağdoku hücrelerinin sitoplazmasında P27 ve siklin E proteinlerinin saptanması, implantasyon penceresi için gerekli olan hücre döngüsünün yeterli olmadığını göstermektedir (Samoilov, 2011).

Endometrial Alıcılık Dizisi (EAD) ise kişiselleştirilmiş implantasyon penceresini belirleyen bir in vitro tanı kitidir (Robert, 2020). EAD, implantasyon penceresini öngörmedeki yüksek başarısı nedeniyle dünya çapında popüler olmaya devam etmektedir (Mahajan, 2015).

İmplantasyon penceresinin belirlenmesinde araştırmacılar pinopod yapılarının da önemli olabileceğini belirtmiştir (Quinn ve Casper, 2009).

Başarılı implantasyon için üç temel gerekmektedir; implantasyona izin veren değişkenlik potansiyeline sahip bir endometriyum (endometrial reseptivite), moleküler olarak programlanmış hücre büyümesi ve diferansiyasyona sahip kaliteli embriyo ve "cross-talk" diye isimlendirilen endometriyum ile embriyo arasındaki bilgi alışverişi. Bu etkileşime, çeşitli genler, hormonlar, adezyon molekülleri ve sitokinler dâhil olmak üzere birçok faktör aracılık etmektedir. Bu faktörlerden bir veya birkaçının eksikliği implantasyonun gerçekleşmemesine, dolayısıyla infertiliteye sebebiyet vermektedir (Yılmaz ve Tekmen, 2019).

Gebeliğin başarılı bir şekilde kurulabilmesi ve

sonlanabilmesi için hem blastosistin sağlıklı gelişimi hem de uterusun embriyo ile senkronize bir şekilde reseptif evreye ulaşması gerekmektedir (Li ve ark., 2015). Yetersiz uterin reseptivite, implantasyon başarısızlığının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur (De los Santos ve ark., 2003).

İMLANTASYON SIRASINDA MATERNAL TOLERANS

İmplantasyon penceresi sürecinde babaya ait gen taşıyan ve anne için antijen olarak değerlendirilen embriyonal hücre kümesi immun sistem hücreleri ile ilk kez karşılaşmaktadır. Başarılı bir implantasyon, maternal immun toleransın şekillenmesiyle elde edilir (Barnea, 2004). Maternal immün toleransın gelişimi başlangıçta anneye ait faktörlere bağlıdır. İmplantasyonu takiben uterus mukozası maternal toleransı sağlamak üzere hücresel yönden yeniden düzenlenmektedir (Hunt, 2006). Östrojen, testosteron, progesteron gibi steroid hormonların lökosit çoğalmasını baskılayıcı etkilerinin olduğu; mononükleer hücreleri apoptozise uğrattıkları bilinmektedir (Lutton ve Callard, 2006). Bunlara ek olarak plasentanın da hücre geçişini engelleyen anatomik bir immun bariyer görevi gördüğü hipotezi de mevcuttur (De Lemos, 2003; Trowsdale ve Betz, 2006).

Embriyo tarafında koryon kesesi epiteli faktörlerine bakıldığında insanlarda trofoblastlardan immunsupresif etkisi ile bilinmekte olan human lökosit antijen-G (HLA-G) antijeninin; CD8+ sitotoksik T-lenfositlerinin sitolitik aktivitesini, T-lenfositlerinin çoğalmasını ve doğal katil hücrelerinin neden olduğu sitolizi baskılayarak immun toleransın gelişmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Carosella ve ark., 1999; Hunt ve ark., 2005).

İMLANTASYON PENCERESİNİN OLUŞUMUNDA ROL ALAN MOLEKÜLLER

İmplantasyon Penceresinin Hormonal Regülasyonu *Östrojen ve Progesteron*

Başarılı implantasyon için uterus yapısal ve fonksiyonel değişimler geçirmelidir. Östrojen ve progesteron bu değişikliklere aracılık eden ana hormonlardır (Uenoyama ve ark., 2021). Farelerde ve sıçanlarda, uterus hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasını düzenleyen progesteron ve östrojenin koordineli eylemleri, implantasyon penceresini oluşturmaktadır (Huet-hudson ve ark., 1989). Östrojen uygulamasının implantasyon penceresini kısa süreli uzattığı, fizyolojik olarak belli bir miktardan daha yüksek seviyelerde uygulanmasının ise implantasyon penceresini hızlı bir şekilde

kapattığı tespit edilmiştir (Ma ve ark., 2003).

Prostaglandinler (PG)

PG'lerin, embriyo implantasyonunda birçok önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. PG'lerin vasküler geçirgenlik, stromal desidualizasyon, blastosist büyümesi ve gelişimi, lökositlerin bölgeye diyapedezisi, embriyonun taşınması, trofoblast göçü ve implantasyon sırasında hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesindeki artışı sağlamak gibi birçok metabolik faaliyetlerde görev aldığı bildirilmiştir. Düzensiz PG sentezinin implantasyonun gecikmesine, implantasyon alanlarının sayısının azalmasına, implantasyon başarısızlığına neden olduğu tespit edilmiştir (Reese ve ark., 1999; Ma ve ark., 2003; Salleh, 2014).

İmplantasyon Penceresinde Transkripsiyon Faktörleri

Homeobox Genleri

Hox genlerinden Hoxa-10 ve Hoxa-11 geni, ürogenital yollar ve yetişkin dişi üreme sisteminin gelişiminde yüksek oranda bahsedilmekte ve üreme olaylarında rolleri olduğu bildirilmektedir (Dey ve ark., 2004).

Hoxa-10 geninin embriyo implantasyonunu üç aşamada etkilediği düşünülmektedir. Bunlar;

- 1) endometriyal reseptivitenin kazanılması,
- 2) alıcı endometriyumu regüle etmek için blastosistten gelen sinyallere yanıt vermek,

3) desiduayı trofoblast invazyonu ve plasentasyon için uygun hale getirmek olarak sıralanabilir. Ayrıca Hoxa-10 geninin, pinopod gelişiminde önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Abd ElFattah, 2012). Endometrial reseptivite için gerekli olan Hoxa-10 genini bloke etmenin, pinopodların sayısını önemli derecede azalttığı belirlenmiştir (Bagot ve ark., 2001).

Hoxa-10 ve Hoxa-11 genlerinin anormal ekspresyonunun reseptivite üzerine olumsuz etkilerinden söz edilmektedir (Jana ve ark., 2013).

İmplantasyon Penceresinde Sitokinler Lösemi İnhibitör Faktörü (LIF)

Glikoprotein yapısında bir sitokin olan LIF'in implantasyondaki rolüne dair kanıtlar, LIF geninden yoksun transgenik farelerde embriyo implantasyonunun gerçekleşmemesiyle anlaşılmıştır

(Stewart ve ark., 1992). Erken implantasyon penceresinde endometriyal reseptiviteyi etkileyen en önemli sitokinlerden biri olan LIF, plasentadaki trofoblast fonksiyonunu ve vaskülogenezisi düzenlemektedir (Xu ve ark., 2012). LIF, implantasyon için uygun bir ortam yaratmak üzere proteazların (Matriks Metalloproteinaz; (MMPs) ve MMPs enzimlerinin doğal doku inhibitörleri (TIMPs)) ve proteaz inhibitörlerinin üretimini ve aktivitesini düzenlemek için diğer sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek doğrudan ve dolaylı olarak implantasyona katkı sağlar (Harvey ve ark., 1995).

İnterlökinler (IL)

İmplantasyon penceresinde çeşitli işlevleri olduğu tespit edilen IL-1'nin endometriyum tarafından LIF üretimini uyardığı (Kimber, 2005; Van Mourik ve ark., 2009), leptin ve reseptörünün üretimini sağladığı (Dimitriadis ve ark., 2005) belirlenmiştir. Embriyonun IL-1 stimülasyonuna yanıt olarak, trofoblastlarından hCG (human koriyonik gonadotropin-insan koriyonik gonadotropini) salgıladıkları gösterilmiştir (Dimitriadis ve ark., 2005). İmplantasyon sırasında endometriyal epitel ve mezenkimal kök hücreler tarafından üretilen proinflatuar bir sitokin olan IL-6'nın, blastosist gelişimi ve implantasyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (Cork ve ark., 2002; Dominguez ve ark., 2010). Anti-enflatuar özellikteki bir sitokin olan IL-11'in ise desidualizasyonda rol aldığı bildirilmektedir (Cork ve ark., 2002).

Kemokinler

Kemokinler, bağışıklık sistemindeki rolleri ile bilinen kemotaktik sitokinlerin büyük bir ailesidir (Hannan ve Salamonsen, 2007). Uterusta, kemokinlerin trofoblastı implantasyon bölgesine yönlendiren bir molekül olduğu düşünülmektedir (Red-Horse ve ark., 2001). Endometriyumda ekspresyonun implantasyon penceresi döneminde en yüksek seviyeye ulaştığı belirlenmiştir (Salamonsen ve ark., 2007).

İmplantasyon Penceresinde Büyüme Faktörleri

Dönüştürücü Büyüme Faktörü β (TGF- β) türevi olduğu bilinen TGF- β 1'in, embriyo implantasyonu için önemli bir adım olan desidualizasyona yol açtığı tespit edilmiştir (Gao ve ark., 2015).

Birçok çalışma dişi üreme döngüsü sırasında ifade edilen Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)'nün, oosit gelişimi,

gebe uterusun yeniden şekillenmesi esnasında hücrelerin çoğalması ve farklılaşması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Chegini ve ark., 1986; Yarım ve Kazak, 2016).

Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü (HB-EGF), EGF ailesinin bir üyesidir. İmplantasyona hazır blastosistler ve endometriyum, HB-EGF'yi eksprese etmektedir. HB-EGF'nin implantasyon sırasında embriyo ve uterus arasında iki yönlü bir sinyal köprüsü (cross-talk) görevi gördüğü düşünülmektedir (Hamatani ve ark., 2004).

İMLANTASYON PENCERESİNDE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Müsin-1 (MUC-1)

MUC-1 uterus dahil olmak üzere farklı organlardaki salgı ve bez epitel hücreleri tarafından eksprese edilen bir membran glikoproteinidir (Inyawilert ve ark., 2014). MUC-1 endometriyuma embriyo bağlanmasını bloke eden anti-adezyon bir moleküldür. İmplantasyon penceresinde MUC-1 ekspresyonundaki azalmanın başarılı bir implantasyon için gerekli olduğunu bildirilmektedir. Adezyon fazı sırasında implantasyon bölgesinde en azından lokal olarak azalması gerekliliğinden söz edilmektedir (Inyawilert ve ark., 2015).

Farelerde yapılan çalışmalara göre; MUC-1 implantasyon sürecinde progesteron tarafından kontrollü şekilde yüzey epitelinde ekspresyonunun azaldığı ortaya koyulmuştur (Yılmaz, 2019).

İntegrinler

Birçok dokuda ekspresyonu olan adezyon moleküllerinden integrinlerin implantasyon yetersizliklerinde ve infertilitede önemli rol oynadığından bahsedilmektedir. $\alpha\beta3$ ve $\alpha4\beta1$ integrinler implantasyon penceresinde uterus epitelinde birlikte eksprese olurlar. İkisinin koordineli çalışarak embriyo tutunmasına yardımcı oldukları düşünülmektedir (Yetkin, 2011). $\alpha4\beta1$ integrinin kaybı implantasyon penceresinin kapandığının göstergesi olarak bildirilmektedir (Özcan, 2010).

L-Selektin

Selektinler, E-, L- ve P-selektinleri içeren lektin benzeri proteinlerdir (Fouk ve ark., 2007). Son çalışmalar

blastosistin uterus duvarına tutunmasında, trofoblast hücreleri üzerindeki L-selektin'in ve onun uterus epiteli üzerindeki karbonhidrat reseptörlerinin aracılık ettiğini göstermektedir (Sadler, 1996).

Heparan Sülfat Proteoglikan (HSPG)

HSPG'nin bir formu olan perlekan, blastosistin etrafını çevrelemektedir. mRNA ve protein ekspresyonu ile blastosistin adezyon yeterliliği kazanmasını sağladığı belirlenmiştir (Carson ve ark., 1993; Kimber, 2000).

E-Kadherin

Çoğunlukla epitel dokulardan ifade edilen E-kadherin kalsiyum bağımlı hücre adezyon molekülüdür. Fare embriyolarında yapılan çalışmalarda, E-kadherin genlerinde oluşturulan mutasyonlar, preimplantasyon sürecinde defektler oluşturmaktadır. İlk aşamalarda, hücre yüzeyinde eksprese olmasının tutunmayı sağlamak için gerekli olduğu, daha sonraki evrelerde ise E-kadherin'in epitel hücrelerde ayrılma yaptığı ve blastosistin invazyonunu sağlamak için ekspresyonunun baskılandığı düşünülmektedir (Bahar ve ark., 2012).

SONUÇ

İmplantasyon; birçok molekülün senkronize olarak uterus ve blastosisti etkilediği apozisyon, adezyon ve çeşitli türlerde invazyon aşamalarından oluşan komplike bir süreçtir. İmplantasyon penceresi terimi ise uterusun reseptif olduğu dönemi tanımlar. Fakat implantasyon penceresinin başarılı bir şekilde kurulabilmesi için uterusun reseptif olduğu süre içinde blastosistin de implantasyon yeterliliğine ulaşmış olması beklenir.

İnfertiliteye sebebiyet veren veya invitro fertilizasyon başarısızlıklarının nedeni olabilen yetersiz implantasyonun sebebi maternal kaynaklı veya embriyoya bağlı olabilmektedir. Maternal faktörler; uterusun anatomik anomalileri ve patolojileri, endometriyal reseptivitenin düşük olması veya maternal toleransın sağlanamaması gibi immünolojik sebepler olabilmektedir. Embriyoya bağlı faktörler ise blastosist gelişim aşamasında meydana gelen sorunlar, genetik anormallikler veya embriyonun moleküler mekanizmasına bağlı olabilen problemler olarak düşünülebilir. İmplantasyon penceresi döneminde annenin ve embriyonun senkronizasyonunun sağlanamaması da implantasyonun gerçekleşmemesine sebebiyet vermektedir.

Sonuçta infertilitenin en büyük sebeplerinden biri olan

ve henüz tam olarak çözümlenemeyen implantasyon başarısızlıklarının temelinde yatan birçok faktör mevcuttur ve sağlıklı üreme açısından implantasyonun mekanizmalarının derinlemesine incelenmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Abd-Elnaeim, M., Pfarrer, C., Saber, A., Abou-Elmagd, A., Jones, C. & Leiser, R. (1999). Fetomaternal attachment and anchorage in the early diffuse epitheliochorial placenta of the camel (*Camelus dromedarius*). *Cells Tissues Organs*, 164, 141-154.
- Abd ElFattah, L. I. (2012). Pinopodes. *Egyptian Journal of Histology*, 35, 633-639.
- Achache, H., Revel, A., (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 12, 731-46.
- Aitken, R. (1975). Ultrastructure of the blastocyst and endometrium of the roe deer (*Capreolus capreolus*) during delayed implantation. *Journal of Anatomy*, 119, 369.
- Aplin, J. D. (2000). The cell biological basis of human implantation. *Best Practice ve Research Clinical Obstetrics ve Gynaecology*, 14, 757-764.
- Bagot, C. N., Kliman, H. J. & Taylor, H. S. (2001). Maternal Hoxa10 is required for pinopod formation in the development of mouse uterine receptivity to embryo implantation. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 222, 538-544.
- Bahar, L., Kahraman, S., Akkuş, M. & Baykal, T. (2012). Fine structure and immunohistochemical evaluation of endometrium in fertile and infertile women with implantation failure. *Dicle Tıp Dergisi*, 39, 269-275.
- Barnea, E. R. (2004). Insight into early pregnancy events: the emerging role of the embryo. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51, 319-322.
- Bentin-Ley, U., Sjögren, A., Nilsson, L., Hamberger, L., Larsen, J. & Horn, T. (1999). Presence of uterine pinopodes at the embryo–endometrial interface during human implantation in vitro. *Human Reproduction*, 14, 515-520.
- Bhartiya, D. & Bajpai, V. K. (1995). Cyclic alterations in rhesus monkey endometrium by scanning electron microscopy. *Reproduction, Fertility and Development*, 7, 1199-1207.
- Blankenship, T. N., Given, R. L. & Parkening, T. A. (1990). Blastocyst implantation in the Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). *American Journal of Anatomy*, 187, 137-157.
- Carosella, E., Dausset, J. & Rouas-Freiss, N. (1999). Immunotolerant functions of HLA-G. *CMLS*, 55, 327-333.
- Carson, D. D., Bagchi, I., Dey, S. K., Enders, A. C., Fazleabas, A. T., Lessey, B. A. & Yoshinaga, K. (2000). Embryo implantation. *Developmental Biology*, 223, 217-237.
- Carson, D. D., Tang, J.-P. & Julian, J. (1993). Heparan sulfate proteoglycan (perlecan) expression by mouse embryos during acquisition of attachment competence. *Developmental Biology*, 155, 97-106.
- Chegini, N., Rao, C. V., Wakim, N. & Sanfilippo, J. (1986). Binding of 125I-epidermal growth factor in human uterus. *Cell and Tissue Research*, 246, 543-548.
- Cork, B., Tuckerman, E., Li, T. & Laird, S. (2002). Expression of interleukin (IL)-11 receptor by the human endometrium in vivo and effects of IL-11, IL-6 and LIF on the production of MMP and cytokines by human endometrial cells in vitro. *Molecular Human Reproduction*, 8, 841-848.
- De Lemos, M. A. (2003). How your mother tolerated you for nine months. *BioTeach J*, 1, 27-29.
- De los Santos, M., Mercader, A., Galan, A., Albert, C., Romero, J. & Pellicer, A. (2003). Implantation rates after two, three, or five days of embryo culture. *Placenta*, 24, S13-S19.
- Dedeoğlu, E. (2020). RNA based biomarkers for prediction of the endometrial window of implantation. Bilkent University.
- Dey, S., Lim, H., Das, S. K., Reese, J., Paria, B., Daikoku, T. & Wang, H., (2004). Molecular cues to implantation. *Endocrine Reviews*, 25, 341-73.
- Dimitriadis, E., White, C., Jones, R. & Salamonsen, L. (2005). Cytokines, chemokines and growth factors in

- endometrium related to implantation. *Human Reproduction Update*, 11, 613-630.
- Dominguez, F., Gadea, B., Mercader, A., Esteban, F. J., Pellicer, A. & Simón, C. (2010). Embryologic outcome and secretome profile of implanted blastocysts obtained after coculture in human endometrial epithelial cells versus the sequential system. *Fertility and Sterility*, 93, 774-782.
- Egashira, M. & Hirota, Y. (2013). Uterine receptivity and embryo–uterine interactions in embryo implantation: lessons from mice. *Reproductive Medicine and Biology*, 12, 127-132.
- Emiliani, S., Delbaere, A., Devreker, F. & Englert, Y. (2005). Embryo–maternal interactive factors regulating the implantation process: implications in assisted reproductive treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 10, 527-540.
- Ender, A. C. & Nelson, D. M. (1973). Pinocytotic activity of the uterus of the rat. *Am J Anat*, 138, 277-299.
- Fouk, R. A., Zdravkovic, T., Genbacev, O. & Prakobphol, A. (2007). Expression of L-selectin ligand MECA-79 as a predictive marker of human uterine receptivity. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24, 316-21.
- Gao, Y., Duran, S., Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Burghardt, R. C., Bayless, K. J., Bartholin, L. & Li, Q. (2015). Constitutive activation of transforming growth factor Beta receptor 1 in the mouse uterus impairs uterine morphology and function. *Biology of Reproduction*, 92, 34.
- Garcia-Ispuerto, I., Lopez-Gatius, F., Santolaria, P., Yaniz, J. L., Nogareda, C., Lopez-Bejar, M. & De Rensis, F. (2006). Relationship between heat stress during the peri-implantation period and early fetal loss in dairy cattle. *Theriogenology*, 65, 799-807.
- Gardner, D., Weissman, A., Howles, C. & Shoham, Z. (2010). Yardımla üreme teknikleri temel kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Geisert, R. D., Johnson, G. A. & Burghardt, R. C. (2015). Implantation and establishment of pregnancy in the pig. Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals: Tribute to 45 Year Anniversary of Roger V. Short's. *Maternal Recognition of Pregnancy*, 137-63.
- Gökçimen, A. & Temel, S. (2004). İmplantasyon ve moleküler etkileşimler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 11.
- Guillomot, M., Flechon, J. & Wintenberger-Torres, S. (1981). Conceptus attachment in the ewe: an ultrastructural study. *Placenta*, 2, 169-182.
- Hafez, E. S. E. (1962). Reproduction in Farms Animals (E. S. E. Hafez Ed.). Sayfa 573.
- Hamatani, T., Daikoku, T., Wang, H., Matsumoto, H., Carter, M. G., Ko, M. S. & Dey, S. K. (2004). Global gene expression analysis identifies molecular pathways distinguishing blastocyst dormancy and activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 10326-10331.
- Hannan, N. J. & Salamonsen, L. A. (2007). Role of chemokines in the endometrium and in embryo implantation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 19, 266-72.
- Harem, İ. Ş. (2016). Desidual Hücreler. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 5, 202-207.
- Harvey, M., Leco, K., Arcellana-Panlilio, M., Zhang, X., Edwards, D. & Schultz, G. (1995). Proteinase expression in early mouse embryos is regulated by leukaemia inhibitory factor and epidermal growth factor. *Development*, 121, 1005-1014.
- Holst, P. A. & Plemister, R.D. (1971). The prenatal development of the dog: Preimplantation event. *Biology of Reproduction*, 5, 194-206
- Hosie, M. J., Adams, S. M., Thompson, M. B. & Murphy, C. R. (2003). Viviparous lizard, *Eulamprus tympanum*, shows changes in the uterine surface epithelium during early pregnancy that are similar to the plasma membrane transformation of mammals. *Journal of Morphology*, 258, 346-357.
- Huet-hudson, Y. M., Andrews, G. K. & Dey, S. K. (1989). Cell type-specific localization of c-myc protein in the mouse uterus: modulation by steroid hormones and analysis of the periimplantation period. *Endocrinology*, 125, 1683-1690.
- Hunt, J. S. (2006). Stranger in a strange land. *Immunological Reviews*, 213, 36-47.
- Hunt, J. S., Petroff, M. G., McIntire, R. H. & Ober, C. (2005). HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *The FASEB Journal*, 19, 681-693.

- Inyawilert, W., Fu, T. Y., Lin, C. T. & Tang, P. C. (2014). MicroRNA-199a mediates mucin 1 expression in mouse uterus during implantation. *Reproduction, Fertility and Development*, 26, 653-64.
- Inyawilert, W., Fu, T. Y., Lin, C. T. & Tang, P. C. (2015). Let-7-mediated suppression of mucin 1 expression in the mouse uterus during embryo implantation. *Journal of Reproduction and Development*, 2014-2106.
- Jabbour, H. N., Kelly, R. W., Fraser, H. M. & Critchley, H. O. (2006). Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine Reviews*, 27, 17-46.
- Jana, S. K., Banerjee, P., Mukherjee, R., Chakravarty, B. & Chaudhury, K. (2013). HOXA-11 mediated dysregulation of matrix remodeling during implantation window in women with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30, 1505-12.
- Keys, J. & King, G. (1990). Microscopic examination of porcine conceptus-maternal interface between days 10 and 19 of pregnancy. *American Journal of Anatomy*, 188, 221-238.
- Kimber, S. J. (2000). Molecular interactions at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
- Kress, A. & Mardi, L. (1990). Postnatal development of the Mongolian gerbil uterus. *Cells Tissues Organs*, 137, 234-240.
- Lessey, B. A. & Castelbaum, A. J. (2002). Integrins and implantation in the human. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 3, 107-117.
- Li, Y., Sun, X. & Dey, S. K. (2015). Entosis allows timely elimination of the luminal epithelial barrier for embryo implantation. *Cell Reports*, 11, 358-365.
- Ljungkvist, I. & Nilsson, O. (1971). Ultrastructure of rat uterine luminal epithelium at functional states compatible with implantation. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, 135, 101-107.
- Lutton, B. & Callard, I. (2006). Evolution of reproductive-immune interactions. *Integrative and Comparative Biology*, 46, 1060-1071.
- Ma, W.-g., Song, H., Das, S. K., Paria, B. C. & Dey, S. K. (2003). Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 2963-2968.
- Mahajan, N. (2015). Endometrial receptivity array: Clinical application. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 8, 121.
- Martel, D., Monier, M., Roche, D. & Psychoyos, A. (1991). Hormonal dependence of pinopode formation at the uterine luminal surface. *Human Reproduction*, 6, 597-603.
- Özcan, T. (2010). Diyabetin, implantasyon penceresi dönemindeki sıçan endometriyumunda Vβ3 integrin ekspresyonuna ve ince yapıya etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Poon, C. E., Madawala, R. J., Dowland, S. N. & Murphy, C. R. (2016). Nectin-3 is increased in the cell junctions of the uterine epithelium at implantation. *Reproductive Sciences*, 23, 1580-1592.
- PrabhuDas, M., Bonney, E., Caron, K., Dey, S., Erlebacher, A., Fazleabas, A., Fisher, S., Golos, T., Matzuk, M. & McCune, J. M. (2015). Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nature Immunology*, 16, 328-34.
- Psychoyos, A. (1986). Uterine receptivity for nidation a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 476, 36-42.
- Quinn, C. & Casper, R. (2009). Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity. *Human Reproduction Update*, 15, 229-236.
- Red-Horse, K., Drake, P. M., Gunn, M. D. & Fisher, S. J. (2001). Chemokine ligand and receptor expression in the pregnant uterus: reciprocal patterns in complementary cell subsets suggest functional roles. *The American Journal of Pathology*, 159, 2199-2213.
- Reese, J., Brown, N., Paria, B. C., Morrow, J. & Dey, S. K. (1999). COX-2 compensation in the uterus of COX-1 deficient mice during the pre-implantation period. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 150, 23-31.
- Robert, C. A. (2020). Endometrial receptivity array for individualized determination of endometrial receptivity. *Human Reproduction Open*, 2020, 2.
- Sadler, T. (1996). Langman's Medical Embryology, 338 9. In: Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık.

- Salamonsen, L. A., Hannan, N. J. & Dimitriadis, E. (2007). Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
- Salleh, N. (2014). Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Samoïlov, M., Bessmertnaia, V., Serebrennikova, K. & Mishnev, O. (2011). Endometrial implantation window in infertility. *Arkhiv Patologii*, 73, 13-18.
- Segalen, J., Lescoat, D. & Chambon, Y. (1982). Ultrastructural aspects of uterine secretion during the establishment of pregnancy in the rabbit: role of the egg. *Journal of Anatomy*, 135, 281.
- Spencer, T. E., Johnson, G. A., Bazer, F. W. & Burghardt, R. C. (2004). Implantation mechanisms: insights from the sheep. *Reproduction*, 12, 657-68.
- Stewart, C. L., Kaspar, P., Brunet, L. J., Bhatt, H., Gadi, I., Köntgen, F. & Abbondanzo, S. J. (1992). Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*, 359, 76-79.
- Trowsdale, J. & Betz, A. G. (2006). Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nature Immunology*, 7, 241-246.
- Uenoyama, Y., Inoue, N., Nakamura, S. & Tsukamura, H. (2021). Kisspeptin Neurons and Estrogen–Estrogen Receptor α Signaling: Unraveling the Mystery of Steroid Feedback System Regulating Mammalian Reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 9229.
- Xu, B., Sun, X., Li, L., Wu, L., Zhang, A. & Feng, Y. (2012). Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility*, 98, 389-395.
- Yarım, G. F. & KAZAK, F. (2016). Epidermal büyüme faktörü. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9, 215-225.
- Yılmaz, F. (2019). Sıçanlarda prenatal kafein tüketimin implantasyon üzerine etkilerinin immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi.
- Yılmaz, F. & Tekmen, I. (2019). İmplantasyon Sürecinde Embriyo, Endometriyum Farklanması ve Moleküler Yolaklar. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 39, 212-220.