

Araştırma Makalesi
10.34108/eujhs.1653175

Künye:

Seçiniz: 34(3)
Yıl: 2025
Sayfa: 392-400

© Berna ÖZDENOĞLU KUTLU^{a*}
© Serpil ÜNVER SARAYDIN^b

^aDr. Öğr. Üyesi, Cumhuriyet
Üniversitesi,
bernaozdenoglu@gmail.com
^bProf. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi,
unversaraydin@gmail.com

*Sorumlu Yazar

Geliş Tarihi: 07/03/2025
Kabul Tarihi: 05/10/2025

Atıf:

Özdenoğlu Kutlu, B., Ünver Saraydin,
S. Ratlarda Uterusta Follitropin
Alfanın Matriks Metalloproteinaz-7
Ekspresyonuna Etkisi. *Sağlık Bilimleri
Dergisi*, 2025;34(3):392-400.
<https://doi.org/10.34108/eujhs.1653175>

Screened by
 iThenticate[®]
for Authors & Researchers



Except where otherwise noted, content
in this article is licensed under a
Creative Commons 4.0 International
license. Icons by Font Awesome.

Ratlarda Uterusta Follitropin Alfa'nın Matriks Metalloproteinaz-7 Ekspresyonuna Etkisi

Öz

Follitropin alfa, gonadotropinler olarak tanımlanan hormon ailesine ait bir çeşit folikül uyarıcı hormondur ve yardımla üreme teknolojisinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda, Follitropin alfa verilmiş hayvanların uterus dokusu üzerinde, Matrix Metalloproteinaz-7 ekspresyonunun gösterilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, vücut ağırlıkları ortalama 200-220 gram ağırlığında 8-10 haftalık *Wistar albino* cinsi 16 adet erişkin dişi rat kullanıldı. Diöstrus dönemini 3'e bölecek şekilde Follitropin alfa (4 IU) enjeksiyonu yapıldı. 21 günün sonunda uterus dokuları alındı. Dokudan alınan örnekler %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildi. 3 µm kalınlığında kesitler alınan doku uterus örneklerine genel morfoloji için Periyodik asit-Schiff ve Hematoksilen-eozin boyama yöntemleri, Matriks Metalloproteinaz-7 lokalizasyonun belirlenebilmesi için immünfloresan yöntemler uygulandı. Elde edilen dokular karşılaştırılarak değerlendirildi ve uygun alanlardan fotoğraflar çekilerek semikantitatif olarak değerlendirildi. Kontrol ve deney grupları morfolojik olarak karşılıklı değerlendirildiğinde, deneysel grupta uterus lümeninin kontrol grubuna oranla çok fazla genişlediği, epitel tabakasında yer alan hücrelerin çekirdek sayılarında artışla beraber epitel tabasının da hücre sınırlarında artış meydana geldiği gözlemlendi. Matrix Metalloproteinaz-7 ekspresyonunda ise gruplar arası yine anlamlı farklılıklar izlendi. Sonuç olarak Follitropin alfa'nın uterus dokusu üzerinde hormonal düzenlenim açısından farklılıklara ve matriks bozulması gibi değişikliklere sebep olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Follitropin alfa, matrix metalloproteinaz-7, uterus.



Effect of Follitropin Alpha on Matrix Metalloproteinase-7 Expression in Uterus in Rats Abstract

Follitropin alfa is a type of follicle-stimulating hormone belonging to the hormone family registered as gonadotropins and is used in assisted reproductive technology. In our study, we aimed to demonstrate the expression of Matrix Metalloproteinase-7 in the uterine tissue of animals given Follitropin alfa. In the study, 16 adult female *Wistar albino* rats with an average weight of 200-220 grams, 8-10 weeks old, were recorded. Follitropin alfa (4IU) filling was administered in a manner that divided the diestrus phase into three segments. Uterine tissues were taken at the end of 21 days. Tissue samples were fixed in 10% buffered neutral formalin solution. Periodic Acid-Schiff and Hematoxylin-eosin staining methods were used for general morphology in tissue uterine samples from which 3 µm sections were taken, and immunofluorescence methods can be used to determine Matrix Metalloproteinase-7 localization. The obtained tissues were compared and evaluated semi-quantitatively by taking photographs in appropriate areas. Morphological comparison between control and experimental groups revealed a marked expansion in the uterine lumen across control categories, along with increased epithelial cell diversity and enhanced delineation of epithelial cell borders. Significant differences in Matrix Metalloproteinase-7 expression were observed

between groups. In conclusion, follitropin alfa alters the hormonal milieu of uterine tissue, leading to matrix-related structural changes.

Keywords: Follitropin alfa, matrix metalloproteinase-7, uterus.



Giriş

Follitropinalfa (FA), gonadotropinler olarak tanımlanan hormon ailesine ait bir çeşit folikül uyarıcı hormondur. Gonadotropinler ise üreme ve fertilité ile ilişki içerisindeyler. Yetişkin kadın bireylerde; yumurtlama yapamayan ve kломifen sitratla tedaviye yanıt vermemiş kadınlarda yumurtlamayı gerçekleştirmek, yardımcı üreme teknolojisinde birden çok folikülün gelişmesine katkı sağlamak için Gonadotropin (GnRH)den yararlanılmaktadır. Gonadotropin alfa (Gonal-f) adında bir ilaç içermektedir.¹ Folikül uyarıcı hormon (FSH) menstruasyon, foliküler gelişim ve ovulasyon da dahil olmak üzere büyüme, cinsel gelişim ve üremenin düzenlenmesinde görev alan bir hormondur. FSH kısmen, dolaşımdaki seks hormonu seviyeleri de dahil olmak üzere birçok sinyale yanıt olarak hipotalamusta üretilen Gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH)ile düzenlenmektedir. FSH ve lüteinizan hormon (LH), üreme dönemindeki kadınlarda östrojen üretimini düzenlerken, kan dolaşımında bulunan östrojen FSH ve LH seviyelerinin azalmasına yol açtığı için bazı oral kontraseptiflerde (doğum kontrol ilacı) östrojenler bulunmaktadır.² Matriks metalloproteinaz ailesinin bir üyesi olan matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7) matrilizin ismiyle de bilinmekte ve ekstrasellüler matrikste proteolitik aktivite sergilemektedir.³ İnvazyon, metastaz, anjiogenez, hücre büyümesi ve tümör oluşumunun pek çok aşamasında yer alırken ve kanser dokusunda da yoğunlukla lokalize olmaktadır.⁴ MMP'lerin pekçoğu predominant olarak stromal hücrelerden üretilmesine nazaran MMP-7'yi de içeren bazı MMP'ler tümör hücrelerinde ekspresyon göstermektedir.⁵ MMP-7 ile FA arasındaki ilişki doğrudan, net olarak tanımlanmamıştır. Fakat edinilen sınırlı bilgiler doğrultusunda, MMP-7 ve FA'nın dolaylı yollarla birbirlerine bağlı olabileceği düşünülmektedir. FSH'nin hedef dokular üzerinde başlattığı bazı biyolojik süreçler FSH'nin ifadesini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla, FA uygulaması sonucu MMP-7 lokalizasyonu etkilenebilir.⁶ Çalışmamızda, folikül uyarıcı bir hormon olan FA'nın, hayvanlara verilmesi sonrasında uterus üzerinde meydana getirdiği değişikliklerin histokimyasal ve immünfloresan yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 29.03.2024 tarih ve 65202830-050.04.04-60 sayılı onay belgesi alınmıştır. Çalışmamızda ağırlıkları ortalama 200-220 gram arasında değişen 8-10 haftalık *Wistar albino* cinsi 16 adet erişkin dişi rat kullanıldı. Ratların beslenmesi için standart pellet yem ve çeşme suyu tercih edilirken, aynı zamanda oda ısısında, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyodlar oluşturularak yetiştirildi. İlaç enjeksiyonunu, en uzun zaman aralığında ve aralıklı yapabilmek amacıyla siklus döneminin en uzun dönemini kapsayan diöstrus dönemi belirlendi. Ortalama 52-60 saat süren diöstrus dönemi için, diöstrus dönemini 3'e bölecek şekilde ilk 18. saatte 1 IU, ikinci 18. saatte 1 IU ve üçüncü 18. saatte ise 2 IU, FA (GONAL-f 900 IU/1,5 ml, Merck, Merck Serono S.A, Aubonne/İsviçre) toplamda (4 IU) ilaç enjeksiyonu yapıldı⁷ ve bu gruptaki hayvanlar enjeksiyon sonrası başka hiçbir işlem yapılmadan 21 gün süreyle günlük olarak takip edildi. 21günün sonunda uterus doku örnekleri alındı. Doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alındı.⁸ Alınan doku uterus örneklerine genel morfoloji için Periodic Acid-Schiff (PAS) ve Hematoksilen-eozin boyama yöntemleri, MMP-7 lokalizasyonunun belirlenebilmesi için immünfloresan yöntemler uygulandı. Elde edilen dokular karşılaştırılarak semikantitatif değerlendirme yapıldı ve uygun alanlardan fotoğraflar çekildi.⁹ Semikantitatif değerlendirme için (Tablo 1), bloklardan alınan tüm kesitler birbirlerinden bağımsız iki farklı gözlemci tarafından incelendi. Alınan uterus dokusu örneklerinde MMP-7 antikorunun boyanma derecesine bakılarak; boyanma gerçekleşmediğinde negatif (-), hafif derecede boyanma meydana geldiğinde (+), orta derecede boyanma varsa (++) , kuvvetli derecede boyanma meydana gelmiş ise (+++), çok kuvvetli derecede boyanma olmuş ise (++++) boyanma kabul edilerek uterus örneklerine semikantitatif değerlendirme yapıldı.⁸

İmmünfloresan Boyama

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3µm'lık seri kesitler bir gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı. Ksilol içerisinde de parafinizasyon işlemi gerçekleştirildi. Devamında örnekler sırası ile %100, %95, %80, %70'lik alkol serilerinde 2'şer dakika

bekletilerek devamında distile su içerisinde 5 dk yıkandı. Kaynatma solüsyonu için sodyum sitrat tamponu (pH=6) tercih edildi ve mikrodalgada toplamda 10 dk olacak şekilde kaynatıldı. Doku örneklerinin kenarları Pappen (Daido Sangyo Co., Ltd. Tokyo, Japan) kalem ile çizildi. Doku örnekleri yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100, Merck) 2 defa 3'dk olacak şekilde yıkandı. Kesitler üzerinde immünoglobulinin nonspesifik taşınmasına engel olmak için Super Block (SkyTechLab,USA) çözeltisinde oda ısısında yaklaşık 30 dakika inkübe edildi. Doku örnekleri primer antikorlarla 4°C'de nemli karanlık ortamda 1 gece boyu inkübe edildi. Çalışmada kullanılan primer antikor MMP-7 ve antikorun seyreltilme oranı (1:100) olarak tercih edildi. Primer antikor (ab5706, Abcam), pH=7.4 olan antibody diluent reagent (Invitrogen, USA) çözeltisi ile sulandırıldı. Yıkama çözeltisi içerisinde (PBS-Triton X-100) 4 kez 3'er dk boyunca yıkandı. Sekonder antikor; Goat Anti-Rabbit IgG H&L (Alexa Flour 568: ab175473: Abcam) ile oda ısısında yaklaşık 1 saat nemli ortam sağlanarak inkübe edildi. Yıkama çözeltisi içerisinde (PBS-Triton X-100) 4 kez 3'er dk yıkandı. 0.5 µg/ml DAPI (Sigma, USA) ile oda ısısında 5 dk çekirdek boyaması yapıldı. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 5 dakika yıkandı. Dokuların kapatılması için kapatıcı kullanıldı ve dokular kapatıldı.⁸

İstatistiksel Analiz

IBM SPSS istatistik 23.0 (IBM Corp, Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY; IBM Corp.) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-Kare testi ile incelendi. Tüm hipotezler için anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edildi.

Bulgular

Semikantitatif Bulgular

Uterus dokularında görüntülenen MMP-7 ekspresyonunun şiddeti semikantitatif skorlama yöntemi ile belirlendi ve sonuçlar tablolar halinde bulgular bölümünde gösterildi (Tablo 1). Bütün kesitler birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından incelenerek, 15 kontrol ve 15 deney preparatı olacak şekilde uterus dokusunda bakılan her bir alan için toplamda 90 preparat incelenmiştir. MMP-7 antikorunun boyanma derecelerine göre; boyanma olmamış ise negatif (-), hafif derecede boyanma olmuş ise (+), orta derecede boyanma olmuş ise (++), kuvvetli derecede boyanma olmuş ise (+++), çok kuvvetli derecede boyanma olmuş ise (++++) boyanma olarak uterus dokuları değerlendirildi.

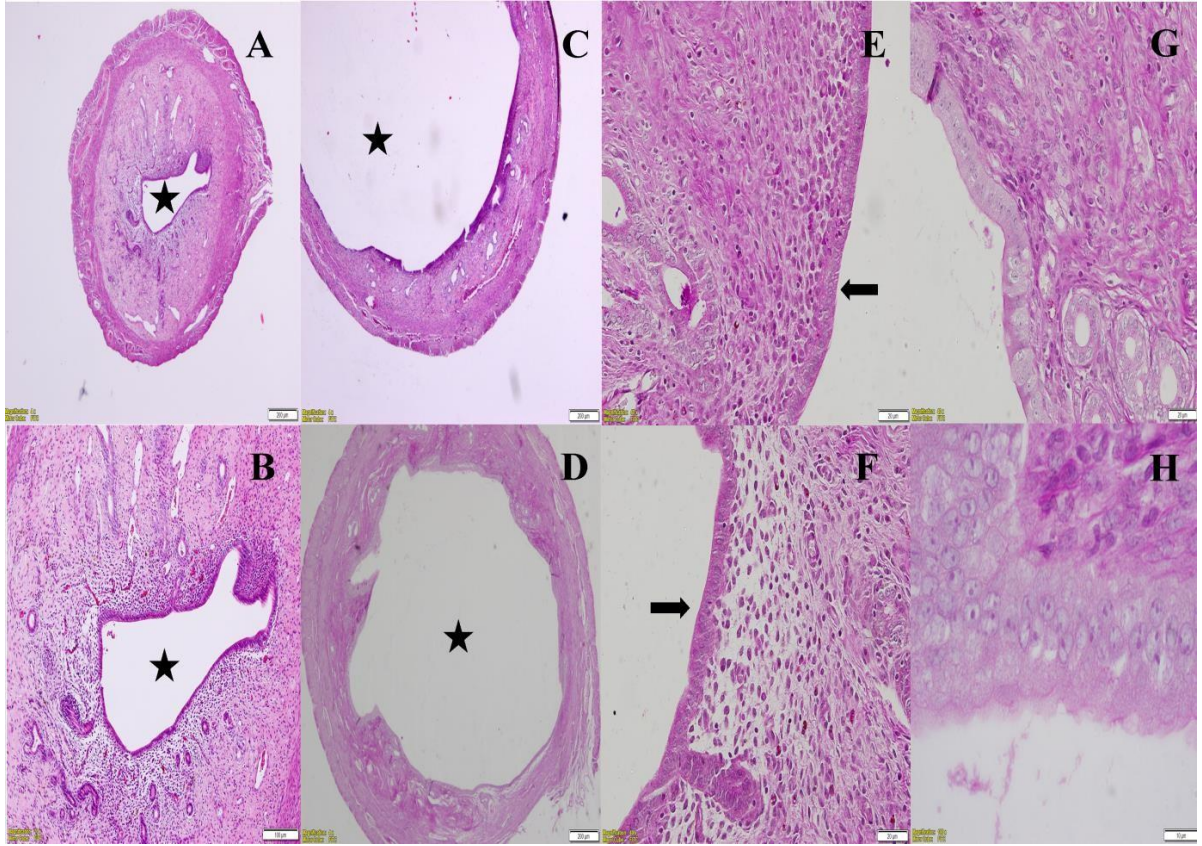
Tablo1. Kontrol ve deney grubunun semikantitatif yönden değerlendirilmesi.

MMP-7	Kontrol (n=45)	Deney (n=45)	
Luminal Epitel	+++	+	
Bez Epiteli	+++	+	
Stroma	+	+++	
n (%)			
Luminal Epitel	22 (%73.3)	8 (%26.7)	p=0.001*
Bez Epiteli	23 (% 76.7)	7(23.3%)	
Stroma	10(33.3%)	20(66.7%)	

+++; Kuvvetli lokalizasyon, +; Zayıf lokalizasyon, *: Pearson ki-kare

Histolojik Bulgular

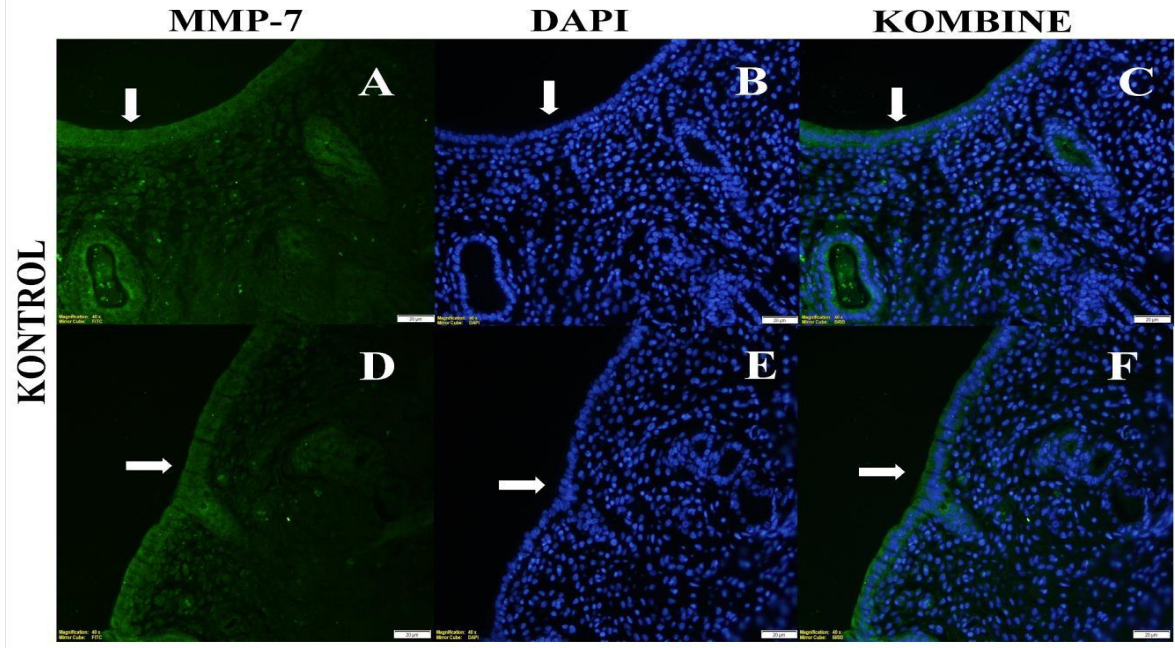
Kontrol ile deney grubu karşılaştırıldığında, deney grubunda uterus lümenin oldukça genişlemiş olduğu dikkat çekti. Kontrol grubunda normal düzenlenim gösteren uterus epitelinin, deney grubunda farklı seyir gösterdiği belirlendi. Hücre düzenlenimi ve çekirdek sayılarında farklanmalar oldukça belirgindi. Hücrelerin çekirdek sınırları düzensizdi, hücrelerde pileomorfik çekirdek ve bazı hücrelerin sitoplazmalarında vakuoller izlendi (Şekil1).



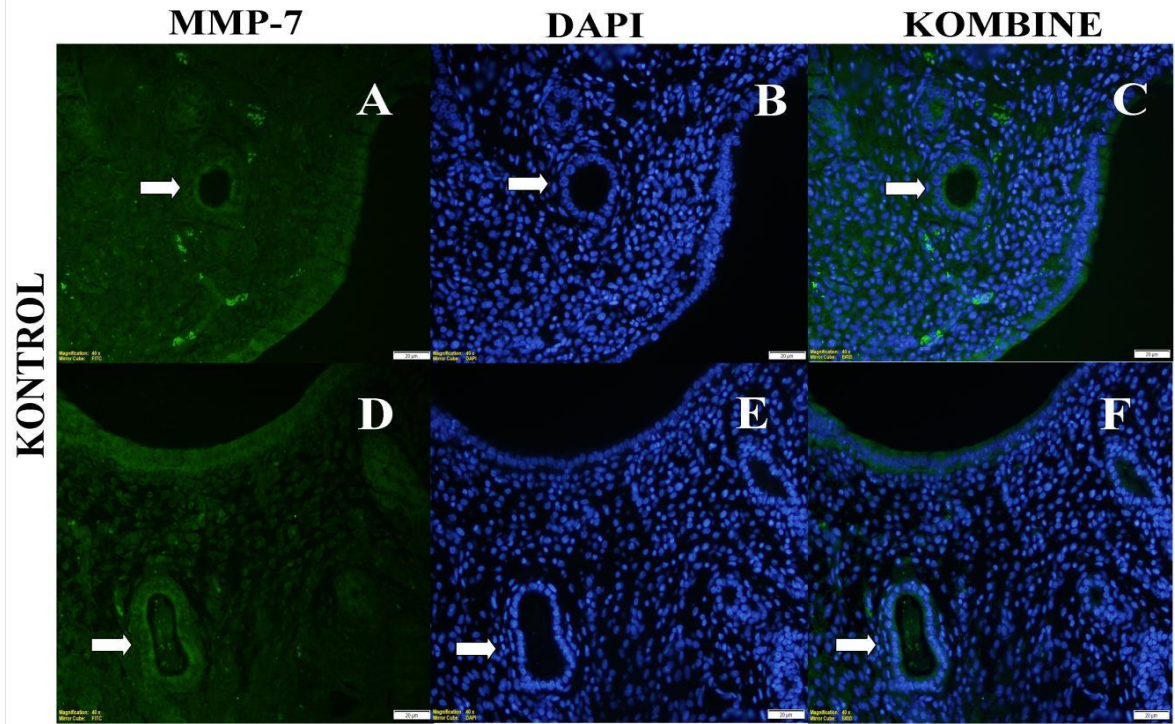
Şekil 1. Kontrol ve FA grubu uterus dokusunun morfolojik görüntüsü. Kontrol grubu uterus lümeni (yıldız), Hematoksilen-Eozin A) 4X, B) 10X. FA grubu, uterus lümeni (yıldız), Hematoksilen-Eozin. C) 4X, D) 4X. Luminal epitel (ok), Periodik asit-Schiff (PAS) E) 40X, F) 40X. Luminal epitel (ok), Periodik asit-Schiff (PAS) G) 40X, H) 100X.

İmmüno Floresan Bulgular

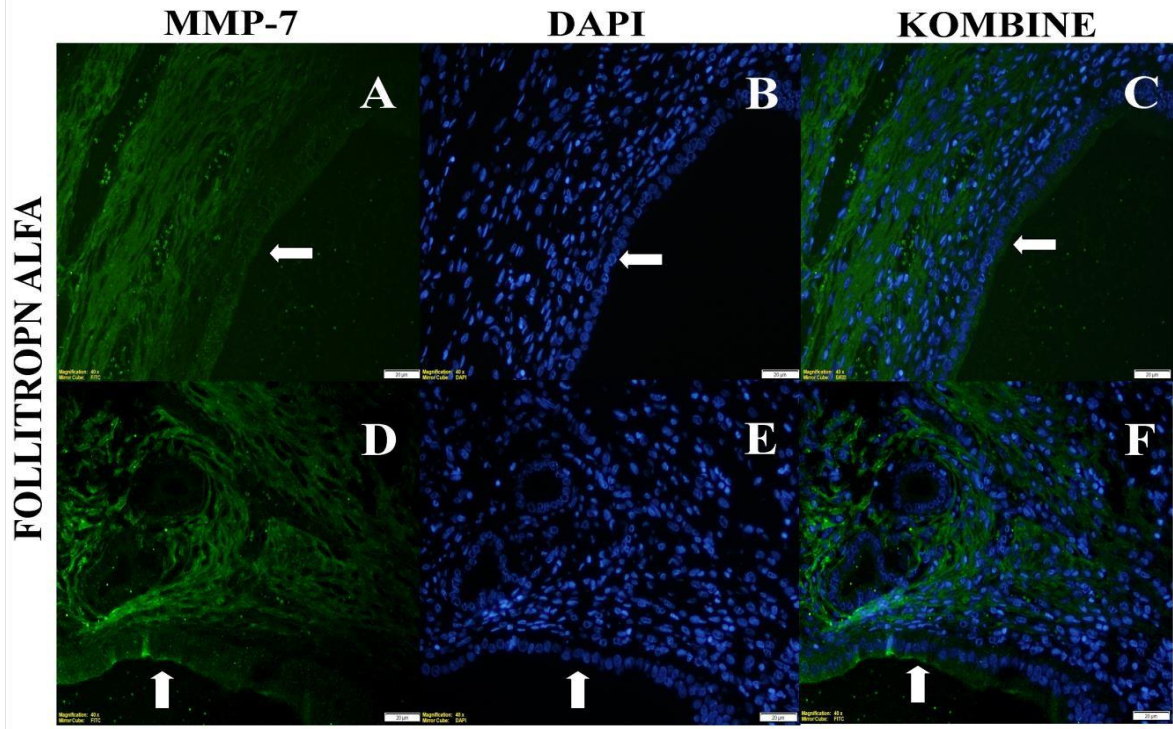
Kontrol grubu uterus dokularında MMP-7 ekspresyonuna bakıldığında, luminal epitel (Şekil 2) ve endometrial bezlerin sitoplazmik alanlarında yoğun şekilde izlendi (Şekil 3). Uterusun diğer alanlarında MMP-7 ekspresyonu dikkat çekici şekilde değildi. FA grubunda ise luminal epitel (Şekil 4) ve bez epitelinde MMP-7 ekspresyonunun kontrol grubuna nazaran azaldığı gözlemlendi. Stroma alanlarında ise MMP-7 lokalizasyonunun artmış olduğu belirlendi (Şekil 5).



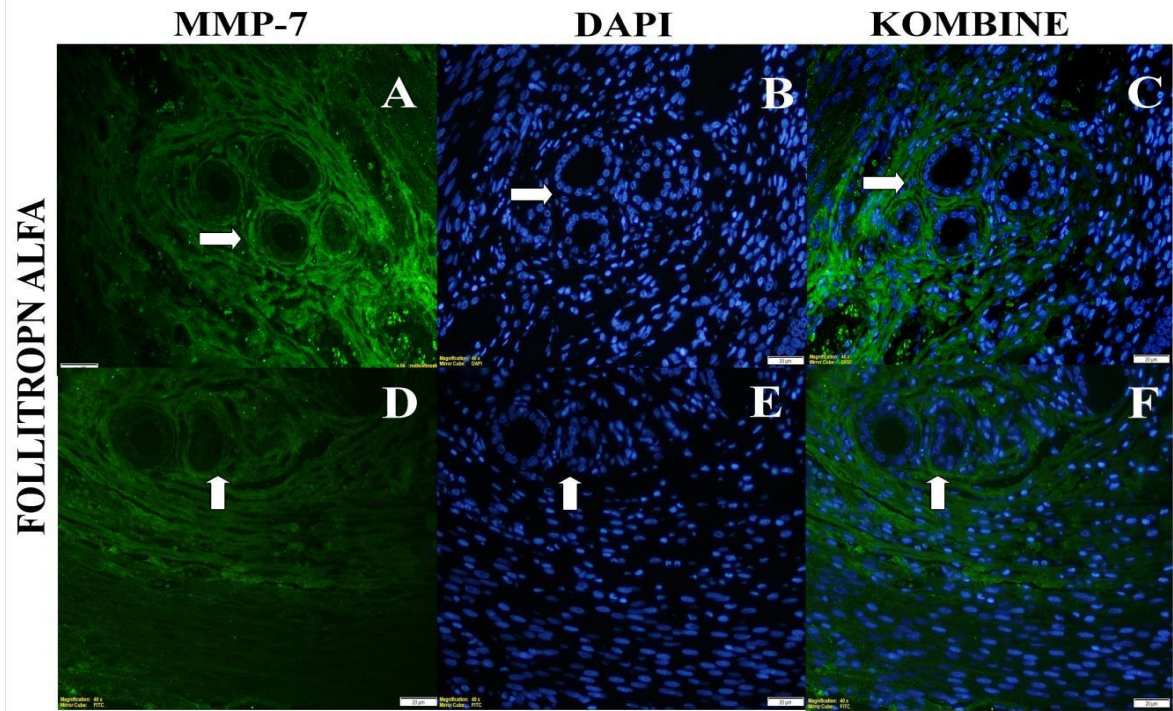
Şekil 2. Kontrol grubu uterus dokusunda MMP-7 immüno lokalizasyonu (A-F) 40X. Luminal epitelde yoğun MMP-7 lokalizasyonu izlendi. Luminal epitel (beyaz ok).



Şekil 3. Kontrol grubu uterus dokusunda MMP-7 immüno lokalizasyonu (A-F) 40 X. Endometrial bezlerde yoğun MMP-7 lokalizasyonu izlendi. Endometrial bezler (beyaz ok).



Şekil 4. FA grubu uterus dokusunda MMP-7 immüno lokalizasyonu (A-F) 40X. Luminal epitelde az yoğunlukta MMP-7 lokalizasyonu izlendi. Luminal epitel (ok).



Şekil 5. FA grubu uterus dokusunda MMP-7 immüno lokalizasyonu. Endometrial bezlerde orta seviyede MMP-7 lokalizasyonu izlendi (A-F) 40X. Endometrial bezler (beyaz ok).

Tartışma

Gonadotropinler, üremeye yardımcı tedavi protokollerinin birçoğunda rutin olarak uygulanmaktadır. Folikül uyarıcı hormon (FSH), ovaryum foliküllerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesini indüklerken, LH ise foliküller tarafından östradiol sekresyonunu artırır, ayrıca oosit maturasyonu ve

yumurtlamadan sorumludur.¹⁰ Rekombinant insan folikül uyarıcı hormon (r-hFSH, FA) ve rekombinant insan luteinize edici hormon (r-hLH, lutropin alfa) bireysel hasta ihtiyaçlarına göre bağımsız olarak veya kombinasyon halinde uygulanabilmektedir. FA, gonadotropinler hormon ailesine ait bir çeşit folikül uyarıcı hormondur. Gonadotropinler ise üreme ve fertilite ile ilişkilidir. GONAL-f, yumurtalıkların aynı anda birden fazla yumurta üretmesini sağlamak için verilir ve LH ile beraber yumurtalığın ve testislerin işlevlerine katkıda bulunur.¹¹ Birçok MMP'nin insan endometriumunda eksprese edildiği bilinmektedir. Goffin ve ark.nın yaptıkları çalışmada,¹² MMP-7'nin epitelyal hücreler üzerinde yoğunlukla olarak eksprese olduğu, ileri sekretuar fazda ve mensturasyondaki stromal odaklarda desidualize hücrelerde üzerinde de bulunduğunu belirtmişlerdir. Brenner ve Slayden ise yaptıkları çalışmada ¹³ progesteronun MMP-indükleyici faktörlerin (sitokinler gibi) lokalizasyonunu önleyerek MMP-7'nin de dahil olduğu MMP ailesi üyelerinden bazılarının transkripsiyonunu baskıladığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, morfolojik olarak uterusun düzenleniminin kontrol grubu ile deney grubu kıyaslandığında oldukça farklı olduğu dikkati çekti. Uterus fonksiyonlarının düzenlenmesinde steroid hormonlar, büyüme ve anjiogenik faktörler ve sitokinleri içeren ekstraselüler uyarım yollarının etkileşimi oldukça önemlidir. Transmembran veya sitoplazmik olarak lokalize olan bu faktörlerin ligandları, reseptörlerine bağlanarak aktive olurlar. Bu sayede uterusu yer alan hücrelerin farklılaşma, büyüme ve proliferasyonunu uyarak endometriyumun siklik rejenerasyonunu sağlamaktadır.¹⁴⁻¹⁶ Dolayısıyla uterus fonksiyonunu ve düzenlenimini olumsuz yönde etkilediğini ve bundan kaynaklı uterus morfolojisinde deformasyonlar meydana getirdiğini ve pleomorfik değişiklikler oluşturduğunu söyleyebiliriz. Bu değişimin, hücrelerin sınırlarında yer alan düzensizliklerin, çekirdek yerleşimi yönünden farklılıkların ve sitoplazma alanlarında yer alan kayıpların olması nedeniyle meydana geldiğini düşünüyoruz. Deneyisel grupta lümen genişliğinin kontrol grubuyla oldukça farklı olmasıyla beraber, endometriyum bölgesi üzerinde kayıplar izlenmesinin sebebinin FA olduğu açıktır. Dolayısıyla FA'nın endometriyal büyüme üzerinde olumsuz etkisinin olduğu söylenebilir.¹⁷ Ayrıca elde edilen bulguların, yapılan benzer çalışmalar ile karşılaştırılması sonucu, MMP-7 ve FA arasında doğrudan moleküler bir etkileşim bulunmadığı, hayvan çalışmaları sonucu FSH'nin folikül içerisindeki ekstrasellüler matriks (ECM) yıkımını etkilemesinden kaynaklı MMP-7'nin bu süreçte rol oynayabileceği düşünülmektedir.¹⁸ Çünkü, foliküler gelişim ve ovulasyonda ECM yenilenmesi kritik olduğundan FSH kaynaklı ECM değişimleri MMP-7 enzimatik aktivitesinin doğrudan ilişkili olması beklenmektedir.¹⁹ FA'nın FSH reseptörüne bağlanması sonucu farklı sinyal yollarını aktive ederek, ovaryumda MMP-7 ekspresyonunu artırabilmektedir. Bu enzimlerin de folikül çatlamasından oosit salınımına kadar pek çok süreçte bulunduğunu ve FSH'nin MMP genlerini uyardığını gösteren pek çok çalışma da bulunmaktadır.¹⁹ Sonuç olarak çalışmamızda, MMP-7'nin daha çok luminal epitel ve bez epitelinde lokalize olduğu deneyisel grupta bu durumun azaldığı daha çok stromal alanlarda yoğunlaşma meydana geldiği belirlenmiştir. Bu durumdan kaynaklı FA'nın, uterusun hormonal düzenlenimi üzerinde farklılıklar yarattığı, matriks bozulmasına yol açması gibi olumsuz sonuçlar doğurduğu açıktır.

Sonuç

Çalışmamızda, kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında gruplar arası çeşitli farklılıklar bulunmuştur. FA'nın uterusun hormonal düzenlenmesini etkileyerek farklı ekspresyon alanlarının oluşmasına ve matriks bozulması gibi olumsuz durumların meydana gelmesine neden olduğu açıktır. Dolayısıyla, FA'nın aracı olarak FSH reseptörünü aktive ederek dolaylı yoldan MMP-7 lokalizasyonu üzerinde etkisi gösterilmiştir. Sonuç olarak; FA, folikül gelişiminde MMP-7'in potansiyel olarak kritik bir ara düzenleyici olduğunu düşündürmektedir. Konunun tam olarak aydınlatılabilmesi için daha spesifik araştırmalara duyulmaktadır.



Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Teşekkür: -

Beyanlar:

- 1. Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (Tarih: 29.03.2024, Sayı: 65202830-050.04.04-60) onay alınmıştır.
- 2. Bilgilendirilmiş Onam:** Bilgilendirilmiş onam alınmasına gerek yoktur.
- 3. Yazar Katkıları:** Fikir-BK, SS; Tasarım-BK, SS; Denetleme-BK, SS; Kaynaklar-BK; Malzemeler-BK, SS; Veri Toplanması ve işlenmesi-BK, SS; Analiz ve yorum-BK, SS; Literatür taraması-BK; Yazıyı yazan-BK; Eleştirel inceleme-BK, SS.

4. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

5. **Finansal Destek:** Bu araştırma herhangi bir finansman kuruluşundan/sektörden destek almamıştır.

6. **Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları:**



KAYNAKLAR

1. Olivennes F, Trew G, Borini A et al. Randomized, controlled, openlabel, non inferiority study of the consort algorithm for individualized dosing of follitropin alfa. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(3):248-257. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.013.
2. Saroj K Pradhan, Yiming Li, Andreas R Gantenbein et al. A Potential Jing Fang Decoction for Headache Disorders? *Medicines (Basel)*. 2022;9(3):22. doi:10.3390/medicines9030022.
3. Jiang J, Dong R, Du M et al. Serum matrix metalloproteinase-7 for discriminating biliary atresia: a diagnostic accuracy and validation study. *J Transl Med*. 2024;22(1):636. doi:10.1186/s12967-024-05442-x.
4. Yin T, Chen S, Zhou R et al. Relationships of serum MMP-7 and clinical characteristics in choledochal cyst children. *BMC Surg*. 2024;24(1):195. doi:10.1186/s12893-024-02488-y.
5. Lin C, He H, Cui N, Ren Z, Zhu M, Khalil RA. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(1):H165-H180. doi:10.1152/ajpheart.00602.2019.
6. Amir M, Romano S, Goldman S, Shalev E. Plexin-B1, glycodelin and MMP7 expression in the human fallopian tube and in the endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7(1):152. doi:10.1186/1477-7827-7-152.
7. Lass A, McVeigh E. Routine use of r-hFSH follitropin alfa filled-by-mass for follicular development for IVF: a large multicentre observational study in the UK. *Reproduct Biomed Online*. 2004;9(6):604-610. doi:10.1016/S1472-6483(10)61768-3
8. Hamutoğlu R, Bulut HE, Kaloğlu C, et al. The regulation of trophoblast invasion and decidual reaction by matrix metalloproteinase-2, metalloproteinase-7, and metalloproteinase-9 expressions in the rat endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*. 2020;19(4):385-397. doi:10.1002/rmb2.12342.
9. Kaloğlu C, Bulut HE, Hamutoğlu R et al. Wingless ligands and beta-catenin expression in the rat endometrium: The role of Wnt 3 and Wnt 7a/beta-catenin pathway at the embryo-uterine interface. *Mol Reprod Dev*. 2020;87(11):1159-1172. doi:10.1002/mrd.23423.
10. Luo J, Wang W, Sun S. Research advances in reproduction for dairy goats. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2019;32:1284-1295. doi:10.5713/ajas.19.0486
11. Marco HG, Glendinning S, Ventura T, et al. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) super family across Pancrustacea/Tetraconata: A role in metabolism? *Mol Cell Endocrinol*. 2024;590:112238. doi: 10.1016/j.mce.2024.112238.
12. Goffin F, Munaut C, Franken F, et al. Expression pattern of metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix-metalloproteinases in cycling human endometrium. *Biol Reprod*. 2003;69(3):976-984. doi:10.1095/biolreprod.103.015933.
13. Brenner RM and Slayden OV. Molecular and functional aspects of menstruation in the macaque. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13:309-318 doi:10.1007/s11154-012-9225-5.
14. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progestogen Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):723-729. doi:10.1016/j.jaip.2023.07.050.

15. Aharon D, Lederman M, Ghofranian A, et al. In vitro fertilization and early pregnancy outcomes after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination. *Obstet Gynecol*. 2022;139:490-497. doi:10.1097/AOG.0000000000004713.
16. Guo F, Si C, Zhou M, Wang J, Zhang D, Leung PCK. Decreased PECAM1-mediated TGF-beta1 expression in the mid-secretory endometrium in women with recurrent implantation failure. *Hum Reprod*. 2018; 33:832-843. doi:10.1093/humrep/dey022.
17. Barakhoeva Z, Vovk L, Fetisova Y, et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:6-12. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.07.032.
18. Humaidan P, Chin W, D Rogoff D, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod*. 2017;32(3):544-555. doi:10.1093/humrep/dew360.
19. Lispi M, Humaidan P, Bousfield GR, D'Hooghe T, Alfredo Ulloa-Aguirre A. Follicle-Stimulating Hormone Biological Products: Does Potency Predict Clinical Efficacy? *Int J Mol Sci*. 2023;19:24(10):9020. doi:10.3390/ijms24109020.

