



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL DİYABETİK DIŞI SIÇAN GENİTAL
SİSTEMİNDE *ORIGANUM HYPERICIFOLIUM*
ESANSİYEL YAĞININ ETKİLERİNİN İNCE YAPI
DÜZEYİNDE ARAŞTIRILMASI**

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Zeliha Merve KÜTÜKCÜ

**Haziran 2016
DENİZLİ**

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABETİK DIŞI SIÇAN GENİTAL SİSTEMİNDE
ORIGANUM HYPERICIFOLIUM ESANSİYEL YAĞININ
ETKİLERİNİN İNCE YAPI DÜZEYİNDE
ARAŞTIRILMASI

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zeliha Merve KÜTÜKCÜ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nazan KESKİN

Denizli, 2016

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAY FORMU

Zeliha Merve KÜTÜKCÜ tarafından Doç. Dr. Nazan KESKİN yönetiminde hazırlanan “Deneysel Diyabetik Dişi Sıçan Genital Sisteminde *Origanum Hypericifolium* Esansiyel Yağının Etkilerinin İnce Yapı Düzeyinde Araştırılması” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş olup, kapsamı ve niteliği açısından bir yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. RECEP KUTLUBAY
Pamukkale Üniversitesi

Üye(DANIŞMAN): Doç. Dr. Nazan KESKİN
Pamukkale Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Beyhan GÜRCÜ
Celal Bayar Üniversitesi

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 4.8.20
Tarih ve 15.19 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zekiye Melek BOR KÜÇÜKATAY

Müdür

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı :

İmza :

ÖZET

DENEYSEL DİYABETİK DIŞI SIÇAN GENİTAL SİSTEMİNDE *ORIGANUM HYPERICIFOLIUM* ESANSİYEL YAĞININ ETKİLERİNİN İNCE YAPI DÜZEYİNDE ARAŞTIRILMASI

Zeliha Merve KÜTÜKCÜ
Yüksek Lisans Tezi, Histoloji ve Embriyoloji AD
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Nazan KESKİN

Haziran 2016, 33 Sayfa

Diyabet, bir metabolik bozukluktur ve üreme sisteminde yağ dokusunda artış ve hücre içi lipid birikimine bağlı olarak yapısal değişikliklere neden olur. Son zamanlarda, diyabet tedavisinde tıbbi bitkiler fitoterapi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. *Origanum hypericifolium* esansiyel yağının (OhEY) monoterpenleri içerdiği bilinmektedir. Monoterpenler, antioksidan, antikanser ve vazorelaksant etkilere sahiptir. Bu çalışmada, OhEY'nin uterus dokusunda diyabetle meydana gelen değişimler üzerine etkileri ince yapı düzeyinde araştırılmıştır.

Siçanlardan dört grup oluşturulmuştur (n=5): 1: kontrol; 2: diyabetik kontrol; 3: OhEY uygulanan; 4: diyabetik/ OhEY uygulanan. Diyabet, 45 mg/kg STZ (45 mg/kg, i.p.) uygulaması ile oluşturulmuştur. Altı hafta süresince, 0,2 mL OhEY intraperitoneal olarak uygulanmıştır [0,12 µL/mL (ds)]. Süre sonunda, alınan doku örnekleri fosfat tamponlu gluteraldehitli fiksatifte tespit edildikten sonra, OsO₄ ile tekrar tespit edilmiştir. Dereceli alkol serilerinde dehidrate edilen dokular toluen ile şeffaflaştırılarak Epona gömülmüşlerdir. Yarı ince kesitler Toluidin blue (TB) ile boyanarak ışık mikroskopunda, negatif boyanan ince kesitler ise elektron mikroskopunda incelenmiştir.

Genel histolojik yapı bakımından Grup 1-3 ile Grup 2-4 arasında belirgin bir farklılık ayırt edilmemiştir. Grup 2-4'de görülen granüller literatürlere dayanılarak lipid damlaları olarak değerlendirilmiştir. Grup 3'de, yağın epitel hücrelerde lipid damlalarının oluşumu üzerine bir etkisi gözlenmemiştir. Grup 2-4'de, epitel hücrelerin apikal ve bazal bölgelerinde farklı büyüklükte ve yoğunlukta TB-pozitif lipid damlaları, epitel hücre nüklear membranında girintiler ve bazal membranda düzensiz çıkıntılar gözlenmiştir. Grup 4'de, elektron mikroskopi ile elektronca çok yoğun lipid damlaları ve bazı elektronca az yoğun lipid damlalarının merkezinde koyu partiküller ayırt edilmiştir.

Bu çalışma, *O. hypericifolium* esansiyel yağı uygulanmış diyabetik siçan uterusunun ışık ve elektron mikroskobu düzeyindeki bir ön çalışmasıdır. Ek olarak, diyabetik uterusu yağın farklı konsantrasyonları ile yapılacak farklı analizlere gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: *Origanum hypericifolium*, Uterus, Elektron mikroskopi

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından (Proje no: 2014SBE016) desteklenmiştir.

ABSTRACT**ULTRASTRUCTURAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF *ORIGANUM HYPERICIFOLIUM* ESSENTIAL OIL ON REPRODUCTIVE SYSTEM IN FEMALE RATS**

Zeliha Merve KÜTÜKCÜ
M.Sc. Thesis in Histology and Embryology
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nazan KESKİN

June 2016, 33 Pages

Diabetes is a metabolic disorder and it causes structural alterations on the reproductive system by depending on the increase in adipose tissue and intracellular lipid deposition. Recently, medicinal plants have been used extensively in phytotherapy of diabetes. It is known that *Origanum hypericifolium* essential oil (OhEO) contains monoterpenes. Monoterpenes have antioxidant, anticarcinogenic, and vasorelaxant effects. In this study, the effects of OhEO on the diabetes-induced alterations in uterus were ultrastructurally investigated.

Four groups of rats (n=5) were created: 1: control; 2: diabetic control; 3: OhEO applied; 4: diabetic/OhEO applied. Diabetes was induced using STZ (45 mg/kg, i.p.). 0.2 mL OhEO was intraperitoneally applied [0.12 µL/mL (dw)] during six weeks. At the end of this period, tissue samples were fixed in glutaraldehyde in phosphate buffer, post-fixed with osmiumtetroxide, dehydrated in graded ethanol series, cleared in toluene and embedded in Epon. Semithin sections were stained with Toluidin blue (TB) and examined with light microscope. Negatively stained ultrathin sections were examined with electron microscope.

No significant differences were recognised between Groups 1-3 and 2-4 by means of general histological features. The granules observed in Groups 2-4 were evaluated as lipid droplets from literature depend. In Group 3, no effects of oil were observed on the formation of lipid droplets in epithelial cells. In Groups 2-4, TB-positive lipid droplets of different sized and density in apical and basal regions of epithelial cells, indentations in the nuclear membrane, irregular pseudopods in basement membrane of epithelial cell were observed. In Group 4, lipid droplets having high electron density and dark particles in the electron lucent dense centre of some lipid droplets were distinguished by electron microscopy.

This study is a preliminary study on the uterus in OhEO applied diabetic rats at the light and electron microscope levels. Additionally, different analyses are required using different concentrations of OhEO in diabetic uterus.

Keywords: *Origanum hypericifolium*, Uterus, Electron microscopy

This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Fund (Project no: 2014SBE016).

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince tecrübelerinden yararlandığım, tez içeriğinin düzenlenmesinde ve sonuçlarının yorumlanmasında verdiği destekten dolayı başta tez danışman hocam Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Nazan KESKİN'e,

Yüksek lisansa başladığım ilk günden itibaren desteklerini ve bilgi paylaşımını esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Recep KUTLUBAY'a, Prof. Dr. Gülçin ABBAN METE'ye, Doç. Dr. Emin Oğuzhan OĞUZ'a, Doç. Dr. Erdoğan KOCAMAZ'a,

Tez çalışmamın deney sürecinde ve devamında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Hizmetleri MYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar İLİ'ye,

Tez çalışmamın temel taşıyı oluşturan, bitki tayininde yardımlarını esirgemeyen Pamukkale Üniversitesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali ÇELİK'e,

Tez çalışmamda, esansiyel yağ eldesinde yardımcı olan ve hayvan deneyleri sürecini takip eden sevgili arkadaşım Sefa OCAK'a

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında desteklerini esirgemeyen sevgili ablam Nilüfer AYDINLIK'a ve yine laboratuvar aşamasında ve tez yazım aşamasında bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve desteğini esirgemeyen sevgili abim Fikret SARI'ya

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı asistanlarına, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde maddi destek sağlayan Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne

Beni bugünlere getiren, tüm hayatım boyunca her koşulda yanımda olan ilk öğretmenlerim olan annem Mükerrerem KÜTÜKCÜ ve babam Mustafa KÜTÜKCÜ'ye teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ	1
1.1. AMAÇ	2
2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI	3
2.1. Dişi Genital Sistemi	3
2.1.1. Ovaryumların histolojisi	3
2.1.2. Tuba uterinaların histolojisi	4
2.1.3. Uterusun histolojisi	4
2.1.4. Sıçanlarda östrus siklusu	6
2.1.5. Vajinanın histolojisi	6
2.2. Diyabet/Dişi Genital Sistemi	6
2.3. Lipit Damlalarının Rolü ve Oluşumu	7
2.4. Bitkisel Ajanlar/Diyabet.....	8
2.5. Origanum- Diyabet	9
2.6. Geçirimli Elektron Mikroskobu/Dişi Genital Sistemi	11
2.7. Hipotez.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
3.1. <i>O. hypericifolium</i> 'un Toplanması ve Yağ Eldesi	12
3.2. Hayvan Deneyleri	12
3.3. Geçirimli Elektron Mikroskobu Uygulamaları	13
4. BULGULAR	14
4.1. Grupların Kan Şekeri Bulguları	14
4.2. Işık Mikroskobu Bulguları	14
4.2.1. Grup 1 (Kontrol grubu):	15
4.2.2. Grup 2 (Diyabetik kontrol grubu):.....	16
4.2.3. Grup 3 (<i>O. hypericifolium</i> yağı uygulanan grup):	17
4.2.4. Grup 4 (Deney grubu-STZ ve <i>O. hypericifolium</i> yağı uygulanan grup): ..	18
4.3. Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu Bulguları.....	19
4.3.1. Grup 1 (Kontrol grubu):	19

4.3.2.	Grup 2 (Diyabetik kontrol grubu):.....	20
4.3.3.	Grup 3 (<i>O. hypericifolium</i> yağı uygulanan grup):	21
4.3.4.	Grup 4 (Deney grubu-STZ ve <i>O. hypericifolium</i> yağı uygulanan grup): ..	22
5.	TARTIŞMA	23
6.	SONUÇLAR.....	27
7.	KAYNAKLAR	28
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	33



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1: Grup 1 (Kontrol Grubu) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epiteli hücreleri (E). Genel olarak yağ damlaları görülmemektedir..	15
Şekil 4.2: Grup 2 (Diyabetik Kontrol Grubu) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epiteli hücrelerinde (E) çok sayıda ve farklı yoğunlukta TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları görülmektedir.....	16
Şekil 4.3: Grup 3 (<i>O. hypericifolium</i> yağı Uygulanan Grup) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epiteli hücrelerinde (E) TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları görülmemektedir.....	17
Şekil 4.4: Grup 4 (Deney Grubu-STZ ve <i>O. hypericifolium</i> yağı Uygulanan Grup) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epiteli hücrelerinde (E) çok sayıda ve farklı yoğunlukta TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları görülmektedir.....	18
Şekil 4.5: Epitel hücrelerinde salgı vezikülleri (SV), GER kesecikleri ve bazal lamina(BL)..	19
Şekil 4.6: Epitel hücrelerinde lipit damlaları (L), nukleus zarı girintisi (kırmızı ok), bazal lamina (BL), bazal lamina çıkıntıları, hücre zarı, mikrovillus..	21
Şekil 4.7: Epitel hücrelerinde az yoğun içerikli damlalar (D), mikrovillus, GER kesecikleri.....	21
Şekil 4.8: Epitel hücrelerinde yoğun lipit içerikli lipit damlaları (L), partiküller, orta açık bölge, Nukleus zarı girintisi, mitokondri, hücre zarı, bazal lamina çıkıntıları.....	22

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. <i>O. hypericifolium</i> yağının kimyasal içeriği.....	10
Tablo 4.1. Sıçanlara ait son ölçülen kan şekeri değerleri.....	14



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C.....	Santigrat Derece
µl.....	Mikrolitre
cc.....	Santimetreküp
EDV.....	Estradiol valerat
ER.....	Endoplazmik Retikulum
GER.....	Granüllü Endoplazmik Retikulum
GLUT2.....	Glukoz taşıyıcısı
M.....	Molar
mg/dl.....	Miligram/desilitre
mg/kg.....	Miligram/kilogram
ml.....	Mililitre
OsO ₄	Osmiyum tetraoksit
STZ.....	Streptozotosin

1. GİRİŞ

Diyabet, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının durması veya yetersizliği ya da hedef organların hücrelerinde insülin reseptör duyarlılığının azalması sonucunda meydana gelen metabolik bir hastalıktır. Diyabetin iki tipi bulunmaktadır. Tip 1 diyabette insülin salınımı gerçekleşmezken, Tip 2 diyabette insülin salınımının yeterli olmaması ve/veya reseptör duyarlılığının azalması durumu meydana gelir (Quinn 2002). Diyabet, metabolik komplikasyonlara ek olarak, uzun vadede vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açar. Morbidite ve erken mortalite riski yüksek olan yaygın bir hastalıktır (Bağrıaçık 1997).

Streptozotosin (STZ), deneysel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer şekilde diyabet oluşturabilmek için kullanılan N-nitroso türevi D-glukozamin yapısında bir maddedir (Altan 2006). Yapısındaki glukoz molekülü aracılığı ile plazma membranındaki glukoz taşıyıcısına (GLUT2) bağlanır, molekül; nitrozoüre bölümünden ayrılır ve hücre içine girerek toksik etki gösterir (Bell 1983). STZ, oksidan maddeler meydana getirerek pankreas beta hücrelerinin apoptozuna veya nekroz yoluyla ölümüne neden olur ve böylece diyabet gelişir (Szkudelski 2001).

Diyabetin tedavi edilmesi amacı ile pek çok farklı yöntemlere başvurulmaktadır. Bunlardan biri de bitkisel tedavilerdir. Çeşitli bitkisel ajanların, alloxan ya da STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda çeşitli biyokimyasal parametreler ve histolojik etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Eliakim-Ikechukwu ve Obri, 2009). Lamiacea familyasına ait Origanum cinsi bitkilerin esansiyel yağı, pek çok ekolojik fonksiyonunun yanında, baharat ve koku olarak, ayrıca antimikrobiyal, antioksidan olarak kullanılmaktadır. Origanum esansiyel yağının uzun süreli kullanımının diyabetin tedavisinde ya da etkilerinin azaltılmasında etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Harborne ve Tomas-Barberan 1991; Deans ve Waterman 1993; Lermioglu vd 1997; Harrewijn vd 2001).

Diyabetin yol açtığı biyokimyasal hasarlar ve doku hasarları pek çok yöntem ile tedavi edilmekte olsa da bitkisel tedavi yöntemleri, geçmiş yüzyıllardan günümüze

kadar popülaritesini korumuştur. Bitkisel tedavi yöntemlerinin, hayvan modellerinde birçok doku üzerinde denenmesiyle olumlu ve olumsuz etkileri ortaya konmaktadır.

1.1. AMAÇ

Bu çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulmuş dişi sıçanların uterus dokusunda *Origanum hypericifolium* esansiyel yağının etkileri, ince yapı düzeyinde geçirimli elektron mikroskopi teknikleriyle araştırılması amaçlanmıştır. Hayvan modellerinde, *O. hypericifolium* esansiyel yağı/diyabet ilişkisinin uterus dokusu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçları, bilimsel veriler olarak bitkisel ajanların çeşitli hastalıklar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı birçok çalışmaya önemli katkılar sağlayacaktır.

2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

2.1. Dışı Genital Sistemi

Dışı genital sistemi; ovaryum, tuba uterina, uterus, vajina, dış genital organlardan oluşur.

2.1.1. Ovaryumların histolojisi

Ovaryumlar, uterusun iki yanında yerleşiktir. Ovaryumların en dış katmanı germinal epitel adı verilen bir katmanla çevrilidir. Germinal epitel değişkenlik gösteren, yassı ve kübik hücrelerden oluşan tek sıralı bir epiteldir. Germinal epitelin altında tunika albugenia adı verilen damarsız, sıkı bağ dokusundan yapılmış bir katman bulunur. Ovaryumun enine kesitlerinde, dışta korteks ve içte medulla katmanları görülür. Bu iki katman arasında kesin bir sınır olduğu söylenemez.

Ovaryum korteksi, kollajen ve retiküler liflerce zengin stromadan (intersitisyel bağ doku) ve farklı gelişim evrelerindeki foliküllerden meydana gelir. Histolojik olarak 3 temel folikül tipi bulunur. **Primordiyal foliküller**, korteksin en üst kısmında bulunur ve sayılarında artış gözlenmez. **Gelişen foliküller**, primer foliküller ve sekonder foliküller olmak üzere 2 tiptedir. **Graaf folikülü** ise olgunlaşmış en büyük folikül tipidir. Olgunlaşma sürecine başlayan çok sayıda primer folikül bulunur, ancak sadece bir tanesi gelişimi tamamlayabilir. Bu durumda diğer foliküller atreziye uğrayarak dejenere olur. Ovulasyon sonrası yırtılan folikülün duvarında kalan granüloza ve teka interna hücrelerinin sitoplazmasında lüteinizan hormon etkisi ile sarımsı bir pigment birikir. Değişim geçiren hücreler 'granüloza lütein ve teka lütein' hücrelerine dönüşerek geçici bir endokrin bez halini alırlar. Ovaryumun korteksinde bulunan bu bez yapısı 'korpus luteum' adını alır. Östrojen ve progesteron hormonu salgılanarak, uterus mukozasının embriyonun implante olabilmesi için uygun hale getirilmesi sağlanır.

2.1.2. Tuba uterinelerin histolojisi

Tuba uterineler (Fallop tüpü) proksimalden distale doğru; infundibulum, ampulla, isthmus ve interstisyel kısım (intramural parçacık) olmak üzere dört kısımdan oluşur. Tuba uterinanın duvarı, dışta seroza tabakası (periton), arada muskular tabaka ve içte mukoza tabakasından oluşur. Submukoza ayırt edilmez.

Seroza, mezotel ve ince bağ dokusundan oluşur. Muskular tabaka, içte sirküler ve dışta ince longitudinal olmak üzere sınırı belli olmayan katmanlardan oluşur. Mukoza, tuba uterinanın uzunluğu boyunca lümeneye uzanan katlantılar gösterir. Bu katlantılar, ampullada sayıca fazla ve karmaşık iken isthmusa doğru küçülür. Mukozada, ampulla ve infundibulumda çok sayıda silyumlu hücreler ve salgı üreten silyumsuz peg hücreleri bulunur.

2.1.3. Uterusun histolojisi

Uterus, pelvis boşluğunda, orta çizgi üzerinde, mesane ile rektum arasında bulunan kalın duvarlı içi boş bir organ olup, anatomik olarak iki bölgeye ayrılır.

Uterusun büyük üst kısmı gövde adını alır. Anteriyor yüzeyi neredeyse düz, posteriyor yüzey ise konvektir. Gövdenin tuba uterina bağlantısının üstünde genişleyen yuvarlak parçası fundus adını alır.

Uterusun alttaki silindirik biçimli kısmı olan serviks, isthmus tarafından uterusun gövdesinden ayrılır. Serviksin lümeninin her iki ucunda dar açıklıklar bulunur. Bu açıklıklardan internal os uterin kaviteye açılırken, eksternal os vajinaya açılır.

Uterusun duvarı lümeniden dışa doğru üç tabakadan oluşmaktadır. Endometriyum, uterusun mukoza tabakasıdır. Miyometriyum, kalın kas tabakasıdır. Tuba uterinanın ve vajinanın kas tabakası ile devamlılık gösterir. Miyometriyumdaki düz kas lifleri uterusu bağlı ligamentlere uzanır. Perimetriyum ise uterusu kaplayan visseral periton tabakası olup, pelvik ve abdominal periton ile devamlılık gösterir. Mezotel ve ince bir gevşek bağ dokusu tabakasından meydana gelir. Mezotelin altında belirgin elastik doku tabakası bulunur. Perimetriyum anteriyor yüzeyin bir kısmını, posteriyor yüzeyin ise tamamını kaplar. Anteriyor yüzeyin kalan kısmı bağ dokusu ile kaplıdır.

Hem miyometriyum, hem de endometriyum, uterusu embriyo implantasyonuna hazırlamak için her ay siklik değişimlere uğrar ve bu değişimler menstrual siklusu oluşturur. Embriyo implantasyonu gerçekleşirse siklus durur ve gebelik süresince her iki tabaka da önemli ölçüde büyür ve değişim geçirir.

Miyometriyum, üç düz kas tabakasından oluşan, uterus duvarının en kalın katmanıdır. Orta kas tabakası, büyük kan damarları ve lenfatikler içeren, en kalın tabakadır ve düz kas demetleri iç içe geçmiştir. İç ve dış tabakalarda bulunan düz kas demetleri ise uterusun uzun eksenine paralel şekilde konumlanmışlardır.

Üreme çağında endometriyum siklik değişimlere uğrar. Bu değişimler sırasında endometriyumdaki salgı aktivitesi, ovaryum foliküllerinin olgunlaşmasıyla ilişkilidir. Her siklus sonunda, endometriyum bölgesel olarak yıkıma uğrar ve mukozal damarlarda kanama meydana gelir. Bu kanama menstruasyon adını alır ve menstrual siklus, kanamanın başladığı gün başlar. Üreme çağında endometriyum, kalın olan ve menstruasyon sırasında dökülen fonksiyonel tabaka ve menstruasyon sırasında korunan bazal tabaka olmak üzere iki farklı tabakadan oluşur. Menstrual siklus fazları sırasında endometriyum kalınlığı 1-6 mm arasında değişkenlik gösterir. Endometriyum yüzey epiteli, alttaki endometriyal stromaya doğru invajine olarak endometriyumun derin kısımlarına doğru dallanma gösteren uterus bezlerini oluşturur. Menstrual siklus 28 günde bir tekrarlar ve 3 fazdan meydana gelir.

- Proliferasyon Fazı: Foliküler olgunlaşma ile aynı anda, östrojen etkisi ile başlar. Endometriyumun kalınlığı artmaya başlar. Proliferasyon fazının başlangıcında, bezler düz, dar ve kısa, lamina propria ise sıkı dizilimlidir. Fazın ortasında bezler daha uzun ve dar bir şekil alır. Fazın son evresinde ise mitoz artar ve bezler hızla büyüyerek kıvrımlı bir hal alır. Endometriyum yaklaşık 3 mm kalınlığa ulaşır. Lamina propria yüksek miktarda ödemli görünür.
- Sekretuar Faz: Fonksiyonel tabakada progesteron etkisi ile değişimler meydana gelir. Artan ödem ile endometriyum 6mm kalınlığa kadar ulaşır. Spiral arterler uzayarak endometriyum yüzeyine kadar uzanırlar. Blastokist implantasyonunun gerçekleşmesi durumunda stromal hücreler, desidual hücrelere dönüşebilir.
- Menstrual Faz: Korpus luteumun dejenerasyonu nedeniyle ovaryumdan progesteron ve östrojen salgısının azalması sonucunda meydana gelir. Hormonların ortadan kalkışı spiral arterlerde kasılmaya neden olur. Kan desteği ortadan kalkınca dokularda nekroz görülür ve endometriyum yüzeyindeki hücreler pıhtılaşan kan ile birlikte atılır. Bu duruma menstrual kanama denir.

Serviks, endoserviks ve ektoserviks olmak üzere iki kısımdan oluşan, uterus boşluğu ile vajina arasında bağlantı kuran uterusun alt uzantısıdır. Endoservikte, mukus salgılayan silli silindirik epitelden oluşan tübüler bezler bulunur. Bezlerin salgısı östrojenler tarafından düzenlenir. Bu salgı, bakterilerin uterus boşluğuna geçişini engellemede yardımcı olur. Endoserviks ve ektoserviks arasında ani bir epitel değişimi gözlenir. Ektoserviks, çok katlı yassı epitel ile döşelidir.

2.1.4. Sıçanlarda östrus siklusu

Sıçan östrus siklusu, ortalama 4-5 gün devam eder. Sıçanlar pubertadan yaşlılığa kadar, mevsimden bağımsız olarak östrus siklusu geçiren poliöstrik hayvanlardır. Östrus siklusu; proöstrus, östrus, metaöstrus, diöstrus olmak üzere 4 evreden oluşur.

Dişide, puberteyle beraber vajina açılarak 12 saat süren **proöstrus** evresi gözlenir. Bu evrede uterus lümenindeki epitel, prizmatik ve tek sıralıdır. Epitel çöküntülerinin lamina propria'ya doğru uzanarak yalancı bezleri oluşturduğu gözlenir.

Östrus evresi 12 saat sürer ve evrenin sonunda ovulasyon gerçekleşir. Yüzey epiteli yüksek boylu prizmatik bir hal alır. Epiteldeki bazı hücreler apoptozise uğrar. Lümeninde belirgin katlantılar oluşur.

Metaöstrus evresi ise 21 saat devam eder. Yüzey epitelinin boyu diğer iki evreye göre daha kısa görünümündedir. Uterus bezlerinin lümenleri büyük oranda genişlemiş ve içi sıvı dolgulu görülür.

En uzun dönem olan **diöstrus** evresi ise 57 saat sürer. Yüzey epiteli oldukça incelmıştır. Değişkenlik gösteren kübik şekilli hücreler görülür. Uterus bezleri belirgindir

2.1.5. Vajinanın histolojisi

Vajina fibromuskuler boru şeklinde bir organ olup, alt ucunda hymen adı verilen bir membran bulunur. Vajina duvarı dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşur. Adventisya tabakasının iç katmanı sıkı bağ dokusundan, dış katmanı ise gevşek bağ dokusundan oluşur. Muskular tabaka, sınırları belli olmayan, içte sirküler ve dışta longitudinal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Mukozal tabakada çok sayıda enine kıvrımlar ve katlantılar bulunur ve çok katlı yassı epitel ile döşelidir.

(Gartner LP ve Hiatt JL 1997; Junqueira LC ve Carneiro J 2006; Moore K ve Persaud TVN 2008; İnanç İ, 2010; Özcan 2010; Ross MH ve Pawlina W 2014; Dernek D 2015).

2.2 Diyabet/Dişi Genital Sistemi

Dünya üzerindeki insanların yaklaşık %6' sında diyabet görülmektedir. Yakın gelecekte ise bu oranın artacağı tahmin edilmektedir. Diyabet başlangıcı sonrası uterusu ne gibi değişiklikler meydana geldiği, yapılan çalışmalarla gözlenmeye

çalışılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, 15 gün gibi erken bir sürede başlayan uterus atrofisi 8 haftalık çalışmanın bitimine kadar devam etmiştir. Bu atrofiler, ışık mikroskobu ile gösterilmiştir (Tariq vd 2016).

Diyabetli obez ve diyabetli obez olmayan fareler karşılaştırılmıştır. Diyabetli obez fareler; uterustaki ağırlık kaybı, salgı epitelinde lipid birikmesi, endometriyum ve miyometriyumdaki atrofiler ve hücrelerindeki sayıca azalma bakımından incelenmiştir. Ayrıca ovaryumlarındaki granüloza hücrelerinde ve atretik foliküllerde yüksek oranda lipid damlacığı ve atrofi, stroma hücrelerinde ise lipid eksikliği gözlenmiştir. Uterus yapısal değişikliklerinin, implantasyon ve implantasyon sonrası canlı embriyo oranında görülen azalma ile bağlantılı olduğu anlaşılmıştır. Yapılan son çalışmalar, bozulmuş yapısal çevre ve metabolik çevrenin, oosit olgunlaşması ile implantasyon ve implantasyon sonrası aşamalarında anormal gelişime neden olduğunu göstermiştir. Bu durum aynı zamanda hormonal çevrelerinde de değişikliğe neden olur (Tatewakil vd 1989). Yaşa bağlı olarak ilerleyen diyabetik durum da endometriyum epitelinde hücresel bütünlükte azalmaya, bazal membran katlantılarında artışa ve kalınlaşmaya, sitoplazmadaki organellerin hacimce küçülmesine ve buna ek olarak bazal kutupta lipid birikime sebep olduğu, yapılan bazı çalışmalarda gözlenmiştir (Garris DR ve Garris BL 2003).

2.3 Lipit Damlalarının Rolü ve Oluşumu

Lipit damlaları, enerji ve membran lipid metabolizması üzerinde merkezi rol oynayan ve pek çok hücrede bulunan, lipid depolanmasında önemli ölçüde görevi olan hücre organelleridir. Fosfolipit sentezleyen enzimlerin çoğu, triasilgliseroller ve bunların ara ürünleri, ayrıca lipaz ve lipolitik düzenleyiciler, lipid damlasının yüzeyinde lokalizasyon gösterirler.

Lipit damlalarının yüzeyleri, lipid metabolizmasında etkili olan spesifik proteinlerle döşelidir. Lipit damlaları, mevcut lipid damlalarından ayrılarak ya da yeniden oluşabilirler. Yeni oluşumlar, lipid sentezinin gerçekleştiği ER' dan meydana gelebilir. Lipit sentezi sırasında, nötral lipitler ER'da bulunan enzimler aracılığı ile sentezlenir ve ikili katman arasında birikir, belli bir yoğunluğa ulaştığında lens yapısı oluşturarak dışa doğru büyümeye başlar, sonrasında ER membranından ayrılır (Wilfling vd 2014).

2.4. Bitkisel Ajanlar/Diyabet

Tıbbi bitkilerle yapılan geleneksel ilaçlar, dünya nüfusunun yaklaşık %60'ı tarafından kullanılmaktadır. Bitkisel formülasyonlar diyabetin etkilerini ve yan etkilerini azaltmak amacıyla, daha az yan etkisi ve düşük maliyetinden dolayı tercih edilmektedir. Dünyanın botanik bahçesi olarak anılan Hindistan, tıbbi bitki üretiminde en geniş paya sahiptir. Hindistan'da özellikle kentsel kesimde hızla artan diyabet görülme oranından dolayı, bitkiler üzerinde pek çok çalışmalar yapıldığı ve diyabet etkilerinin azaltılmasında hangi bitkilerin etkili olabileceği yapılan araştırmalarla ortaya konmaya çalışılmıştır. *Allium cepa* (soğan)' dan elde edilen S-metil sistein sülfoksit, alloxan ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, *Aloe barbadensis* ise hem alloxanize diyabetik hem de doğal diyabetik sıçanlarda kan şekerinin düşmesinde etkili olmuştur. *Tinospora cordifolia* bitkisinin köklerinden elde edilen ekstraktın alloxanize sıçanlara 6 hafta süresince uygulanması sonucunda, kan ve idrardaki glukoz miktarında ve serum ve dokulardaki lipit oranında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (Modak vd 2007).

Turunçgiller, vişne-kiraz, nane, kekik gibi bitkilerin esansiyel yağları monoterpenleri içerir. Monoterpenlerin besin değeri yoktur (Crowell 1999). *Nigella sativa* (Çörek otu) bitkisinin içeriğinde bulunan monoterpenlerden, timokinon'un hipoglisemik etkisi olabileceği öne sürülmüştür (Badary vd 1998). *Panax quinquefolius*, *Morus alba* and *Cinnamomum cassia* gibi bitkilerin, diyabet tedavisinde oldukça etkili antidiyabetik ajan oldukları bildirilmiştir. Bitkisel formülasyonların ayrı ayrı alınmasından ziyade, çoklu formda kullanıldığında daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Ghorbani 2014). *Galega officinalis*'te bulunan metformin, diyabet tedavisinde yaygın şekilde kullanılan bir guanidin türevidir (Ucbek vd 2014). İnsulin düzenleyici ajan olan metforminin, ovarian sitokromp450c17 aktivitesini azalttığı, hiperandrojenizmi düzelttiği ve polikistik over sendromu olan bayanlarda ovulasyonu yeniden yapılandırdığı bildirilmiştir (Marshall 2001). Yapılan başka bir çalışmada *Artemisia* bitki ekstraktının diyabet komplikasyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya dayanarak, bitki ekstraktının dişi üreme sistemindeki diyabete bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azalttığı öngörülmüştür (Farhad vd 2013). Yapılan bir araştırmada; overleri çıkarılmış albino sıçanların uterus dokusuna, *Cassia fistula* tohumlarından elde edilen ekstrakt, estradiol valerat (EDV) ile birlikte ve EDV olmadan uygulanmıştır. Tek başına uygulanan ekstrakt sonucunda uterusun ıslak ağırlığı ve luminal epitel hücre yüksekliği artmıştır, ancak vajinanın erken açılması uyarılmamıştır. Bu durum ekstraktın tek başına verildiğinde hafif östrojenik etkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, EDV ile birlikte verildiğinde östrojen kaynaklı uterotropik etkiyi önemli ölçüde önlemiştir. Böylece ekstrakt, yüksek östrojen varlığında anti-östrojenik bir durum sergilemiştir. Bu

çalışma sonucu, ekstraktın anti-östrojenik özelliğe sahip olması nedeniyle bir bakıma gebelik oluşumuna karşı etkisi olduğunu göstermiştir (Yadav ve Jain 2013). Bununla birlikte, *Ginko biloba* ekstraktının antioksidan enzimleri ve fetal gelişimi azalttığı da bildirilmiştir (Rudge vd 2007).

2.5. Origanum- Diyabet

Eski zamanlardan bu yana bilinen ve önemini yitirmemiş olan faydalı bitkilerin çoğunluğunu Lamiacea familyasında bulunan bitkiler oluşturmaktadır. Bu familyadaki bitkilerin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığına dair ilk kayıtlar, eski çağlara ait mezar ve anıtların yazı ve resimlerinde yer almaktadır (Baytop 1999). *Hypericum perforatum* L., *Salvia tomentosa* Mill., *O. onites* L. ve *O. vulgare* L. bitkisel tedavi amaçlı kullanılan bitkilerden sadece birkaçıdır (Polat ve Satıl 2012).

Bir çalışmada, *O. vulgare* bitkisinin sulu ekstraktının ve Glibenclamide isimli diyabet tedavisinde kullanılan bir ilacın diyabetik sıçanların dokuları üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırma sonucuna göre *O. vulgare* yapraklarının sulu ekstraktı ile oral olarak beslenen sıçanların ilaç tedavisi görenlere kıyasla, kan glikozu değerlerinde, glikozile hemoglobin miktarında, pankreatik amilaz miktarında belirgin bir azalma olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca karaciğer ağırlığı/vücut ağırlığı oranında düşüş gözlenirken, böbrek ağırlığı/vücut ağırlığı oranında, üre, ürik asit ve kreatinin değerlerinde ise kısmi olarak gelişim gözlenmiştir (Mohamed ve Nassier 2013).

Oregano esansiyel yağı, *Origanum*, *Thymus*, *Coridothymus*, *Thymbra*, *Satureja* ve *Lippia* genuslarından su buharı distilasyonu ile elde edilir. Ancak, Türkiye’de satılan kekik yağları, *Origanum* türlerinden (*O. onites* ve *O. vulgare*) elde edilmektedir. Genellikle, Güney ve Güneybatı Anadolu’da elde edilen bu yağlar, karvakrol gibi, anitiseptik fenol bileşikleri içermektedir. *O. onites* (Syn: *O. smyrnaeum* L.) “ İzmir kekiği” olarak bilinmektedir. Baharat olarak kullanılmasının yanında, su buharı distilasyonu ile elde edilen esansiyel yağı da kullanılmaktadır (Baytop 1999). Oregano’nun biyolojik aktivitelerinden karvakrol sorumludur (Baser 2008).

Denizli yöresinde de bulunan *O. hypericifolium* endemik bir bitki türüdür. Çok yıllık olan *O. hypericifolium* bitkisi, yarı çalı formunda, boyu 30-105 cm civarında ve tüylüdür. Yapraklar belirgin olmayan şekilde saplı, yeşilimsi, pulsus, siyah noktalar halinde salgı tüyleri taşır (Davis 1982). Bitki esansiyel yağı temel olarak p-simen, karvakrol, timol ve γ -terpinen gibi monoterenleri içerir (Celik vd 2010b; İli ve Keskin 2013) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. *O. hypericifolium* yağının kimyasal içeriği

Bileşikler	As	İçerik (%)
α -pinene	7,2	1,83
camphene	8,5	0,17
β -pinene	10,1	0,09
Myrecene	12,3	0,90
α -terpinene	13,3	1,75
γ -terpinene	16,6	13,91
cymene	18	34,33
1-octene-3-ol	25,8	1,78
Terpineol	29,9	0,35
Caryophyllene	38,5	1,07
terpinene-4-ol	38,9	0,76
Borneol	44,4	0,52
Spathulenol	68,2	0,11
Thymol	70,1	19,54
Carvacrol	71,6	21,76
Bilinmeyen		1,13

As: Alıkonulma Süresi

Kekik yağı ve ekstraktının diyabet üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Kekik yağının (*O. onites* L. esansiyel yağı) uzun süreli kullanımının, STZ ile indüklenen doku hasarını anlamlı şekilde iyileştirdiği, ancak kan glukoz seviyesinde herhangi bir etkisinin gözlenmediği, kekik yağının uzun süreli kullanımına bağlı olarak normal sıçanlarda görünür bir toksisite ya da hematolojik parametrelerde ve karaciğer/böbrek dokularında bozukluk oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilerin, kekik yağının uzun süreli kullanımının diyabetin bazı komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesinde ya da en azından geciktirilmesinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (Lermioglu vd 1997). *O. vulgare* yapraklarının sulu ekstraktının günlük oral alınımının (20 mg/kg), STZ diyabetik sıçanlarda bazal plazma insülin konsantrasyonuna etki etmeden anti-hiperglisemik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Lemhadri vd 2004). Lamiaceae familyasına ait bir tür olan ***O. hypericifolium***, Lamiaceae familyasının Türkiye'deki 21 endemik türünden biridir (Davis 1982; Baser 2002). Bitkinin esansiyel yağının içerdiği monoterpenlerin, antifungal, antibakteriyal, antioksidan, antikanser, antispazmodik, hipotansif ve vazorelaksant etkilerinin olduğu bilinmektedir (Cowan 1999; Crowell 1999; Astudillo vd 2004; Garcia vd 2008; Singh vd

2010; Santos vd 2011; Jaafari vd 2012). Bitki çayı olarak diyabet tedavisinde ve toz haline getirildikten sonra peynir ve yiyeceklerde baharat olarak kullanılır (Sonmez 1999).

2.6. Geçirimli Elektron Mikroskobu/Dışı Genital Sistemi

Diyabete bağlı yağ dokusundaki artışın, üreme sisteminin yapısı ve fonksiyonu üzerindeki etkisi 4-16 haftalık diyabetik farelerde incelenmiştir. Uterus ve ovaryum dokuları, hücre içi lipid birikimine bağlı olarak meydana gelen üst düzey yapısal değişiklikleri geçirimli elektron mikroskobu ile incelenmiştir. 8-16 haftalık fareler arasında kontrol grubuna kıyasla; granuloza hücreleri, teka hücreleri ve stroma hücreleri ile birlikte uterus epiteli hücrelerindeki hücre içi yağ damlacıkları diyabetli farelerde artış göstermiştir. 16 haftalık farelerde lipid damlacıklarının hem ovaryum hem de uterus hücrelerinde tüm sitoplazmik alanı kapladığı görülmüştür. Kontrol grubuna göre diyabetli farelerde, uterus epitelindeki bazal lamina genişlemiş ve hiperglisemik duruma bağlı olarak endometrial hücreler arası alanda yapısı ve orijini tanımlanamayan hiyalin benzeri zemin yapısı oluşumu gözlenmiştir. Bu yapısal değişikliklerle birlikte, diyabetli farelerde kontrol grubuna göre ovaryum ve uterustaki lipaz aktivitesinde yüksek oranda artış görülmüştür. Bu verilere göre diyabetli farelerin üreme sisteminde meydana gelen yapısal yağlanmanın ve fonksiyonel düşüşün, artan hücresel lipid damlacıkları ile bağlantılı olduğu öngörülmüştür (Garris vd 1986). Başka bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla diyabetli sıçanların endometriyumunda, silindirik yüzey epiteli hücrelerinde atrofi, miyometriyum miyofibril miktarında indirgenme ve düz kas hücrelerinde oluşan hasar elektron mikroskobu ile gösterilmiştir (Tariq vd 2016). Yapılan bir yüksek lisans tezi çalışmasında, elektron mikroskopisi incelemelerinde; diyabetik grupta, lümeneye bakan epitelde hasar, epitel hücrelerin apikal yüzeyindeki pinopodlarda bozunma, stromada yer alan kapillerlerin endotel hücrelerinde hipertrofi ve buna bağlı lümen daralması olduğu gözlenmiştir (Özcan 2010).

2.7. Hipotez

O. hypericifolium esansiyel yağının, diyabetik sıçan uterusu ince yapısındaki değişiklikler üzerine etkisi olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. *O. hypericifolium*'un Toplanması ve Yağ Eldesi

Denizli ilinin Honaz dağından toplanan bitkiler güneş almayan serin bir odada kurutulmuştur. 2000 ml'lik balon joje içerisine konulan kurumuş bitkilerin üzerine 1000 ml distile su eklenmiş ve Clevenger aparatı ile yağı elde edilmiştir. Cihazın cam borusunda biriken yağ, 4 ml'lik amber cam şişeye alınıp +4°C'de muhafaza edilmiştir.

3.2. Hayvan Deneyleri

Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan PAUHDEK-2012/030 numarası ile onayı alınan çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı tarafından sağlanan 190-255 gr ağırlıklarında 20 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Tüm sıçanlar, Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında, etik kurallara uygun şekilde düzenlenen 21°C'lik odalarda 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyotta, standart pellet yemi ve içme suyu (çeşme suyu) ile ad libitum beslenmiştir.

Gruplar:

1. Grup 1: STZ ve *O. hypericifolium* yağı uygulanmayan kontrol grubu
2. Grup 2: STZ uygulanan kontrol grubu
3. Grup 3: *O. hypericifolium* yağı uygulanan grup
4. Grup 4: STZ ve *O. hypericifolium* yağı uygulanan grup

DeneySEL tip-1 diyabet oluşturulmadan önce sıçanların ağırlıkları ve kan şekerleri ölçülmüştür. 45 mg/kg STZ distile suda çözünerek her sıçana 0,5 cc olacak şekilde uygulanmıştır. Uygulamalardan sonra standart beslenmelerine devam edilen sıçanların kuyruk venlerinden 3. ve 8. günlerde alınan kanlarından, şeker düzeyleri Optium Xceed şeker cihazı ve Optium Freestyle kan glukoz test çubukları ile ölçülmüştür. İki ölçüm

sonucunda kan glikoz düzeyleri 250 mg/dl'den fazla olan sıçanlar tip-1 diyabet kabul edilip deneye alınmıştır (Lermioglu vd. 1997). Grup 3 ve Grup 4'e, 0,12 µl *O. hypericifolium* esansiyel yağı 1 ml distile suda iyice karıştırıldıktan sonra, her sıçana 0,2 ml olacak şekilde 6 hafta süresince uygulanmıştır. (Tüm uygulamalar intraperitoneal olarak yapılmıştır). Disseksiyonlar, son enjeksiyondan iki gün sonra gerçekleştirilmiştir.

3.3. Geçirimli Elektron Mikroskobu Uygulamaları

Sıçanların uterus dokularının, 0,1 M Sorenson fosfat tamponlu (SFT) gluteraldehit fiksatifinde tespit edilmesinden ve 0,1 M SFT'de yıkanmasından sonra tamponlanmış OsO₄ ile ikinci tespit işlemi yapılmıştır (Millonig 1961). Dokular tekrar fosfat tamponuyla yıkandıktan ve sırasıyla etil alkol, toluol ve epon serilerinden geçirildikten sonra epoksi reçineye gömülerek bloklar elde edilmiştir. Polimerizasyon işlemi için 45°C'lık etüvde bir gece ve ardından 60°C'lık etüvde 24 saat bırakılan bloklardan ultramikrotomla alınan yarı ince kesitler, Toluidin mavisi (Toluidin blue-TB) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiş (Olympus BX53) ve fotoğraflanmıştır (Olympus SC30) . Belirlenen yerlerden alınan ince kesitler gridlere aktarılmış ve uranil asetat-kurşun sitrat (Reynolds 1963) ile boyanarak Alan Emisyon Taramalı Elektron mikroskobunun (Field Emission Scanning Electron Microscope-FESEM) (Zeiss supra 40 VP) Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu (Scanning Transmission Electron Microscope-STEM) dedektörü ile incelenerek mikrografları alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Kan Şekeri Bulguları

Tablo 4.1. Sıçanlara ait son ölçülen kan şekeri değerleri

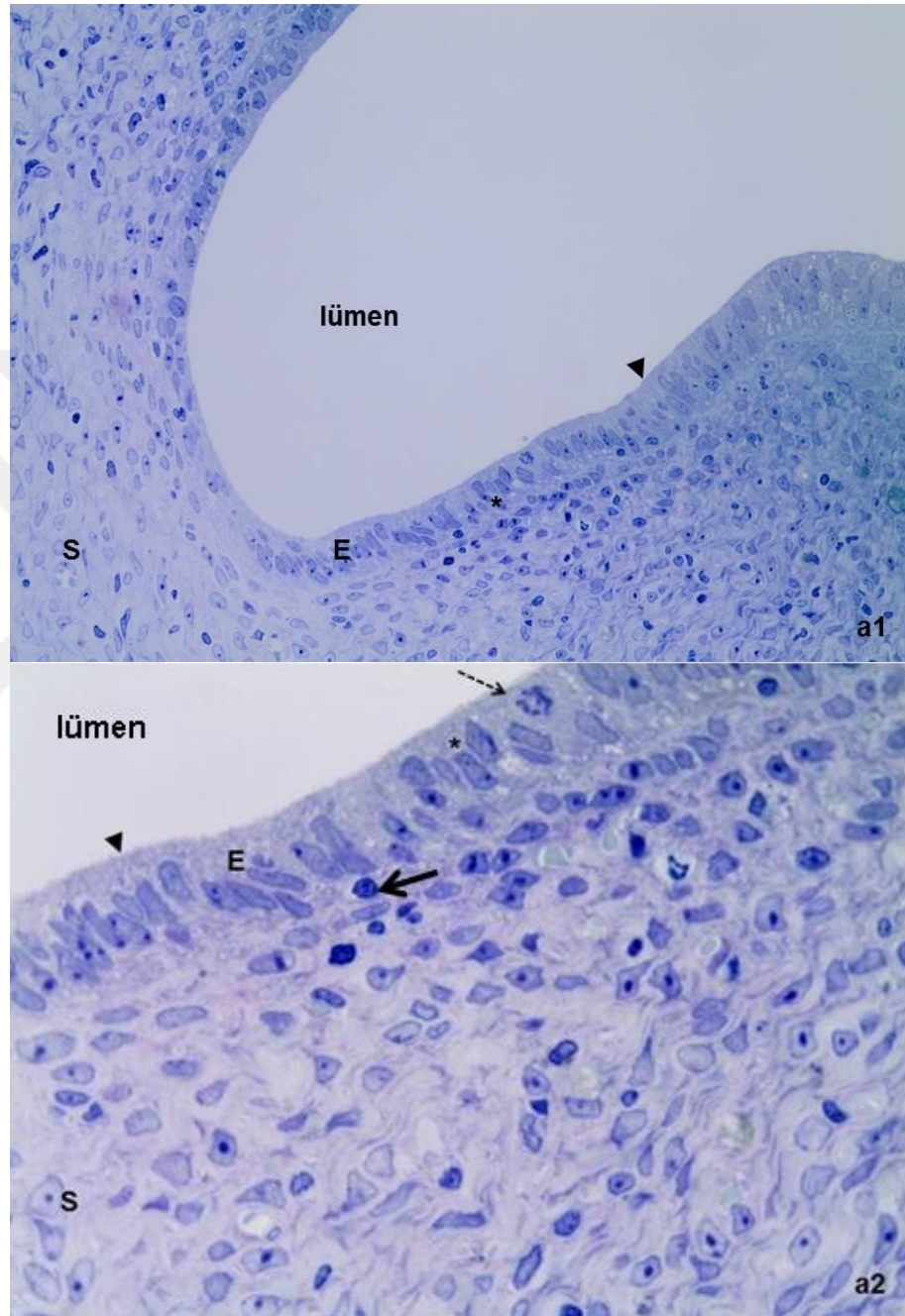
SON ÖLÇÜLEN KAN ŞEKERİ SONUÇLARI				
Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	245	429	177	404
2	252	498	196	HI
3	239	458	229	294
4	246	456	161	393
5	193	HI	260	HI

4.2. Işık Mikroskobu Bulguları

Literatür araştırmalarına dayanarak, tüm gruplarda genel histolojik yapı uterus östrüs siklusunun proöstrus fazına benzetilmiştir. Yapı, proliferatif faz olarak da değerlendirilebilir.

4.2.1. Grup 1 (Kontrol grubu):

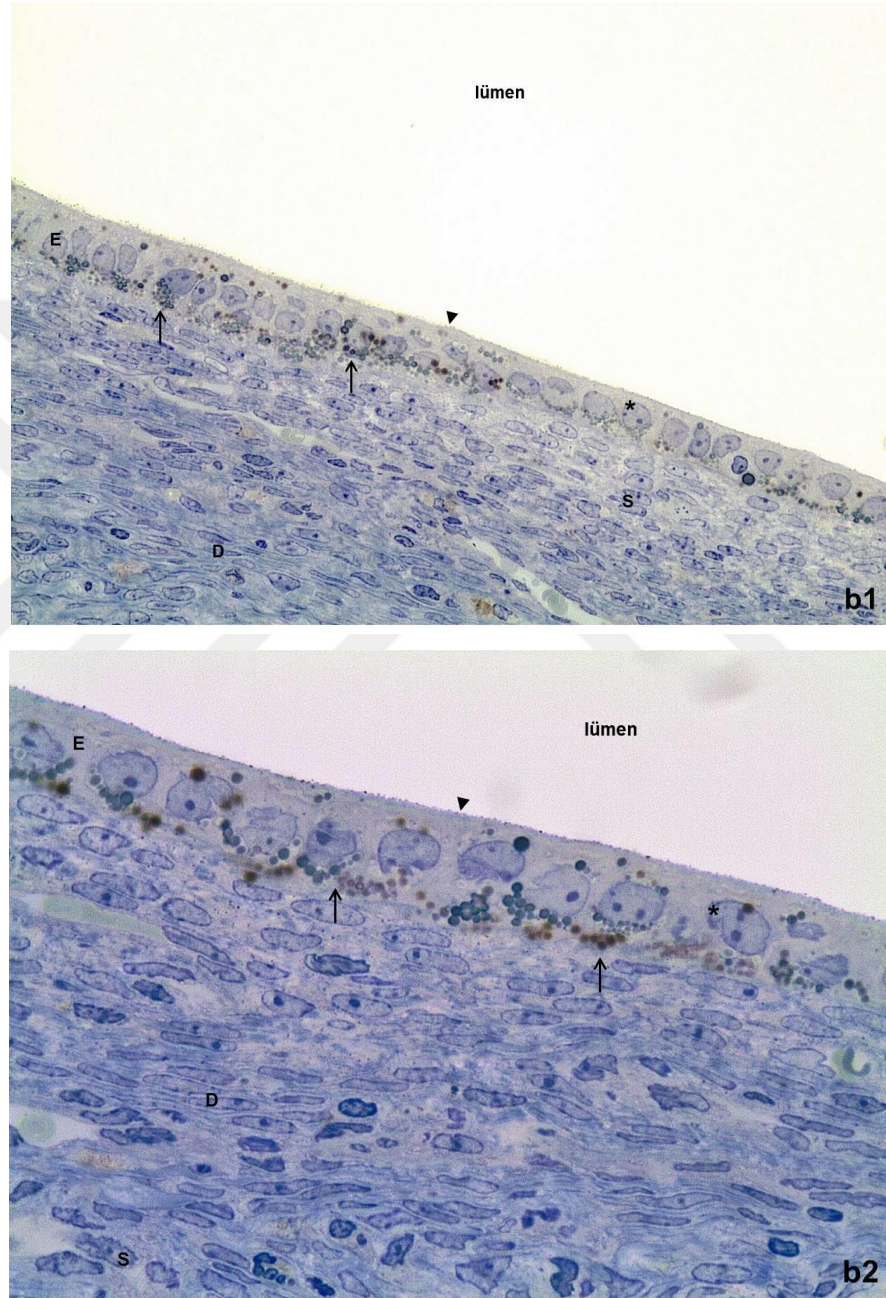
Uterusun yüzey silli silindirik epitel hücrelerinde yağ damlaları genel olarak ayırt edilmemiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Grup 1 (Kontrol grubu) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epitel hücreleri (E). Genel olarak yağ damlaları görülmemektedir (Stroma (S), Siller (ok başı), Nukleus (yıldız), Mitotik figür (kesikli ok), Epitel içi lenfosit (kalın ok). a1: x400, a2: x1000).

4.2.2. Grup 2 (Diyabetik kontrol grubu):

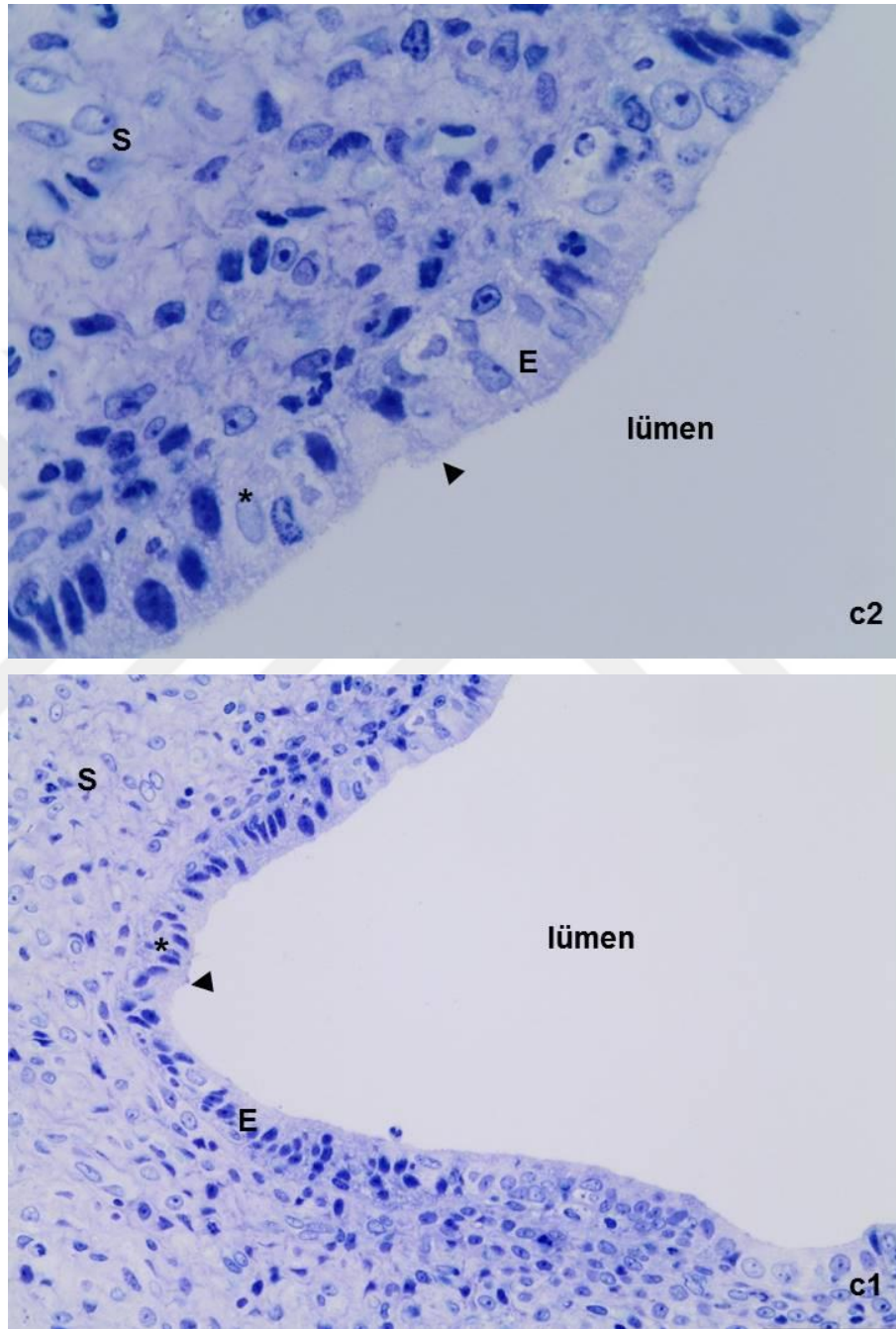
Bu grupta epitel hücrelerde, daha çok sayıda bazalde olmak üzere apikal bölgede de değişik iriliklerde ve farklı yoğunlukta TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları gözlenmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Grup 2 (Diyabetik kontrol grubu) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epiteli hücrelerinde (E) çok sayıda ve farklı yoğunlukta TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları görülmektedir (S: Stroma, D: Düz kas hücresi, ▼: Siller, *: Nukleus, Ok: Yağ damlası, b1: x400, b2: x1000)

4.2.3. Grup 3 (*O. hypericifolium* yağı uygulanan grup):

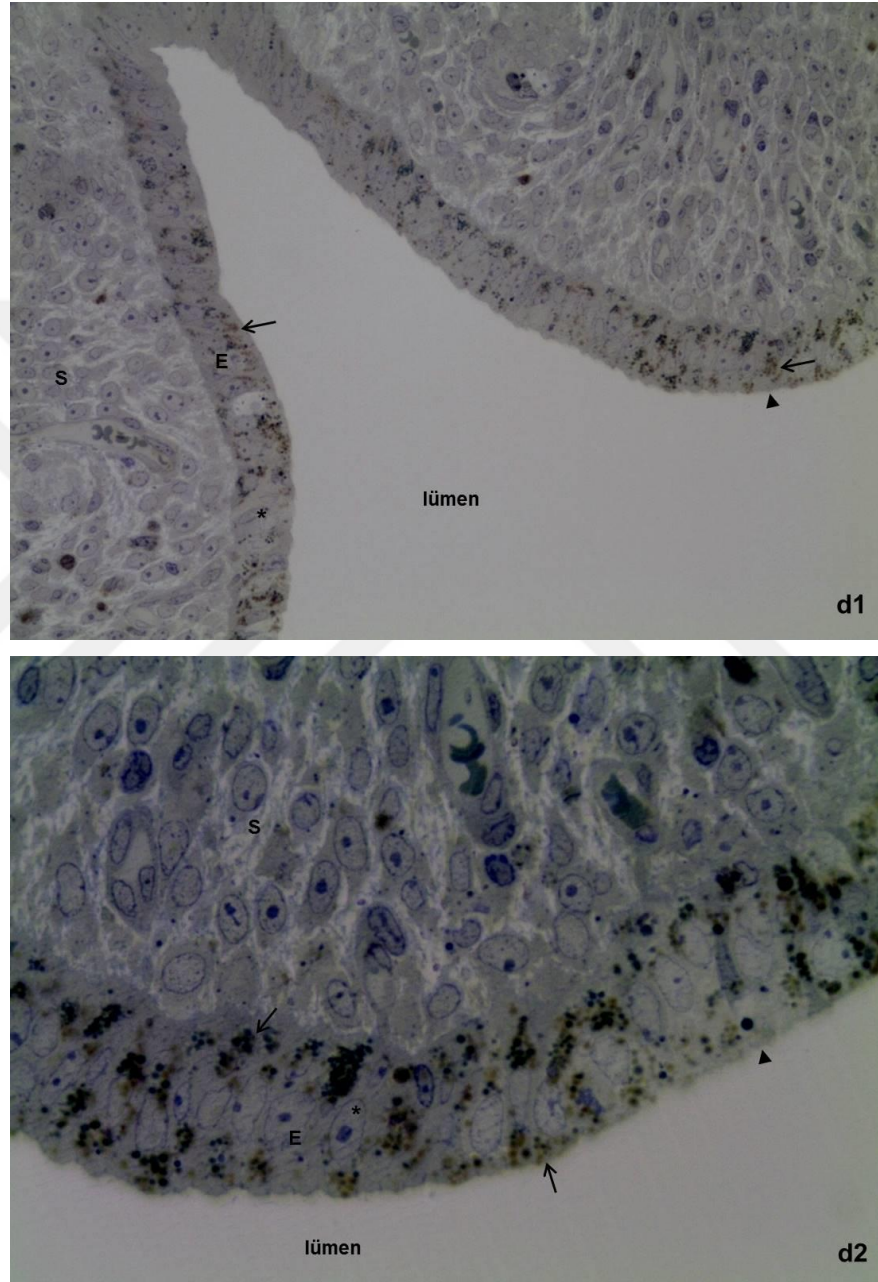
Bu grubun epitel hücrelerinde kontrol grubuyla benzer şekilde yağ damlalarına genel olarak rastlanmamıştır (Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Grup 3 (*O. hypericifolium* yağı uygulanan grup) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epitel hücrelerinde (E) TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları görülmemektedir (S: Stroma, ▼: Siller, *: Nukleus, c1: x400, c2: x1000).

4.2.4. Grup 4 (Deney grubu-STZ ve *O. hypericifolium* yağı uygulanan grup):

Deney grubunun uterus yüzey epitel hücrelerinde diyabetik kontrol grubuna benzer şekilde bazal ve apikal bölgede değişik iriliklerde ve farklı yoğunluklarda TB-pozitif reaksiyonu gösteren yağ damlaları izlenmiştir (Şekil 4.4).

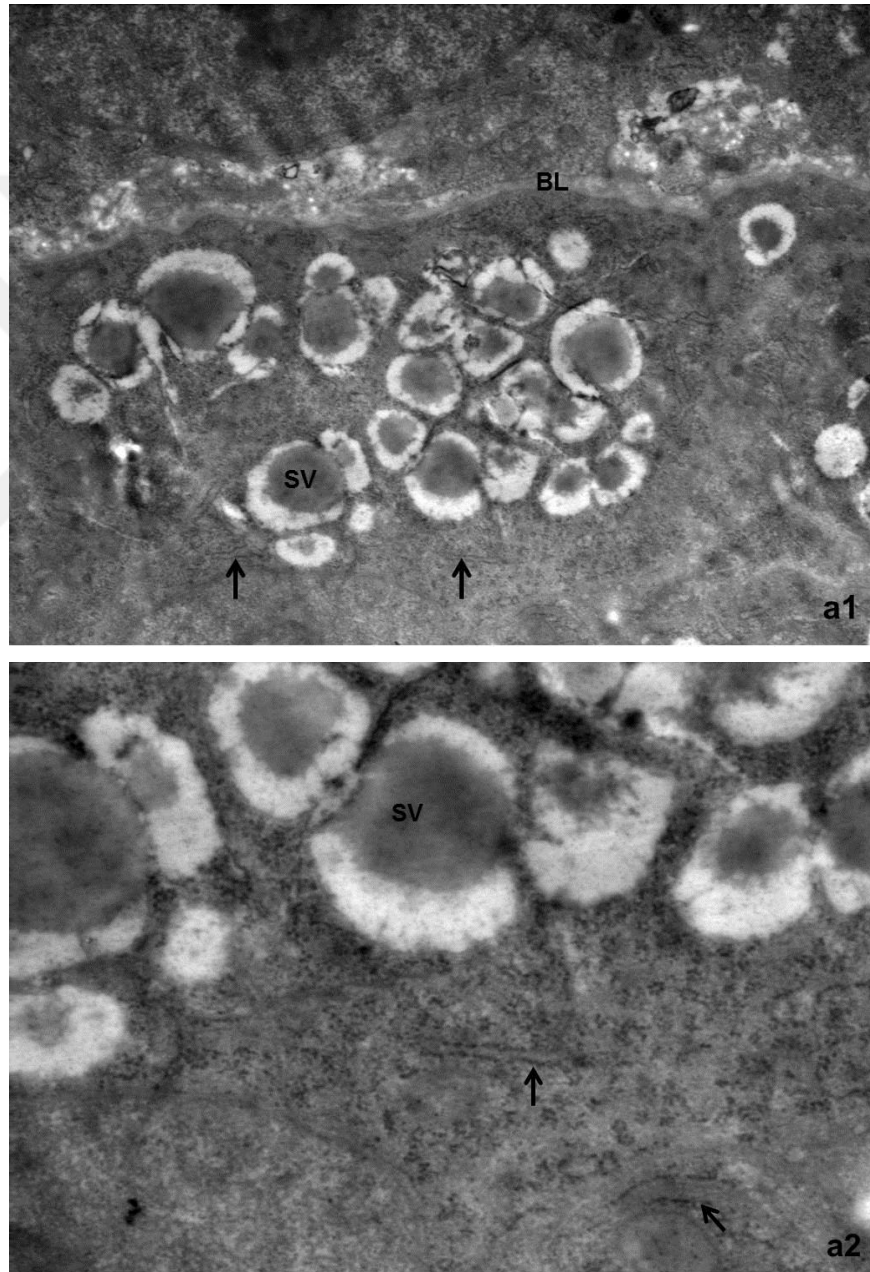


Şekil 4.4: Grup 4 (Deney Grubu-STZ ve *O. hypericifolium* yağı uygulanan grup) uterusu endometriyum yüzey silli silindirik epitel hücrelerinde (E) çok sayıda ve farklı yoğunlukta TB-pozitif reaksiyon gösteren yağ damlaları görülmektedir (S: Stroma, ▼: Siller, *: Nukleus, Ok: Yağ damlası, d1: x400, d2: x1000).

4.3. Taramalı Geçirimli Elektron Mikroskobu Bulguları

4.3.1 Grup 1 (Kontrol grubu):

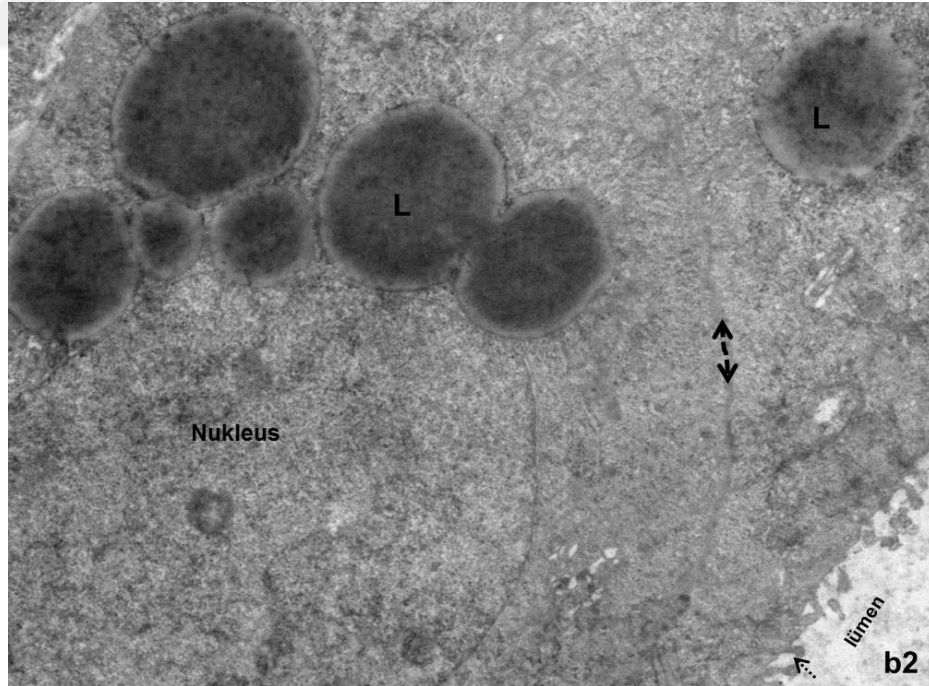
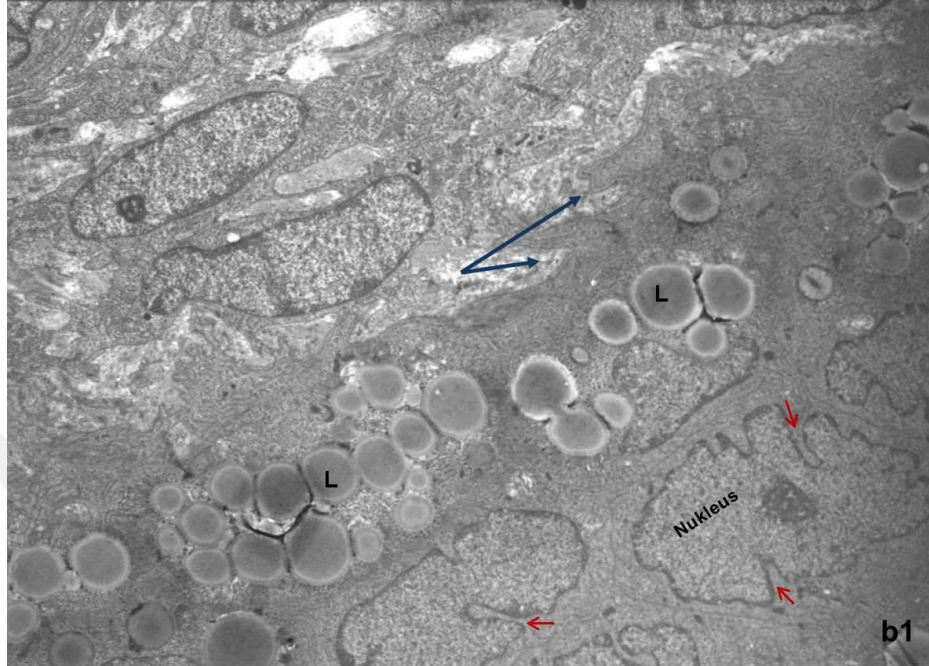
Uterusun endometriyum yüzey silli silindirik epitel hücrelerinde, Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER) kesecikleri ile çevrelenmiş literatür bilgilerine dayalı olarak morfolojik benzerlik gösteren çok sayıda salgı vezikülleri yer almaktadır (Şekil 4.5).

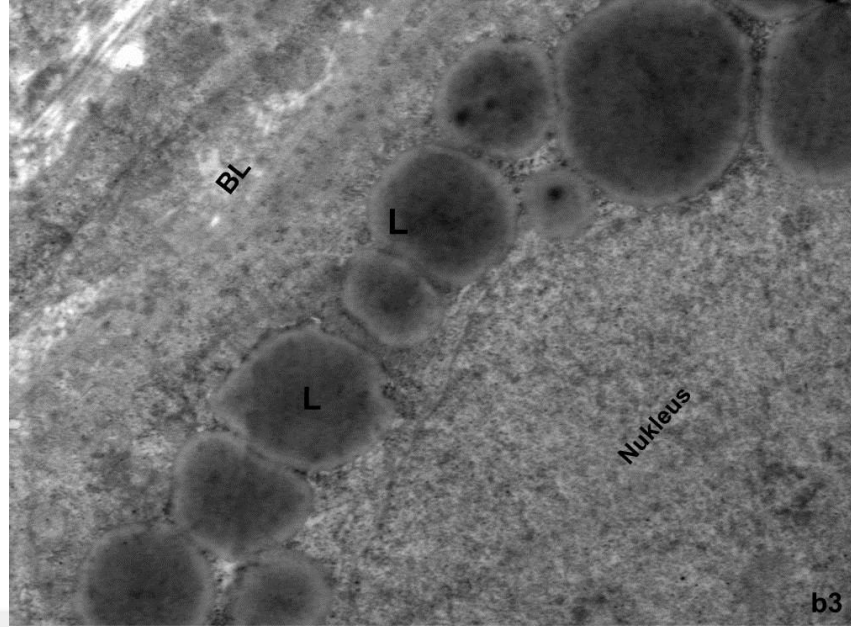


Şekil 4.5: Epitel hücrelerinde salgı vezikülleri (SV), GER kesecikleri (ok) ve bazal lamina (BL). (a1: x29000, a2: x82000).

4.3.2. Grup 2 (Diyabetik kontrol grubu):

Bu grupta epitel hücrelerde, apikal ve bazal bölgelerde değişik iriliklerde yağ damlaları, dejeneratif nukleuslar ve literatürde diyabetik farelerde tipik olarak gözleendiği belirtilen bazal lamina çıkıntıları (psödotopod) gözlenmiştir (Şekil 4.6).

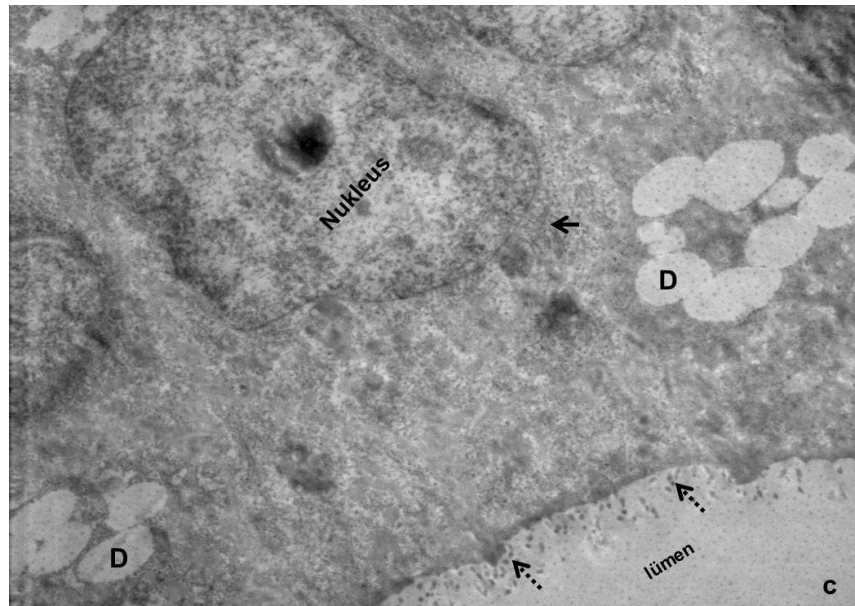




Şekil 4.6: Epitel hücrelerinde lipit damlaları (L), nukleus zarı girintisi (kırmızı ok), bazal lamina (BL), bazal lamina çıkıntıları (koyu mavi ok), hücre zarı (çift yönlü kesikli ok), mikrovillus (kesikli ok). (b1: x11530, b2: x22000, b3: x33000).

4.3.3. Grup 3 (*O. hypericifolium* yağı uygulanan grup):

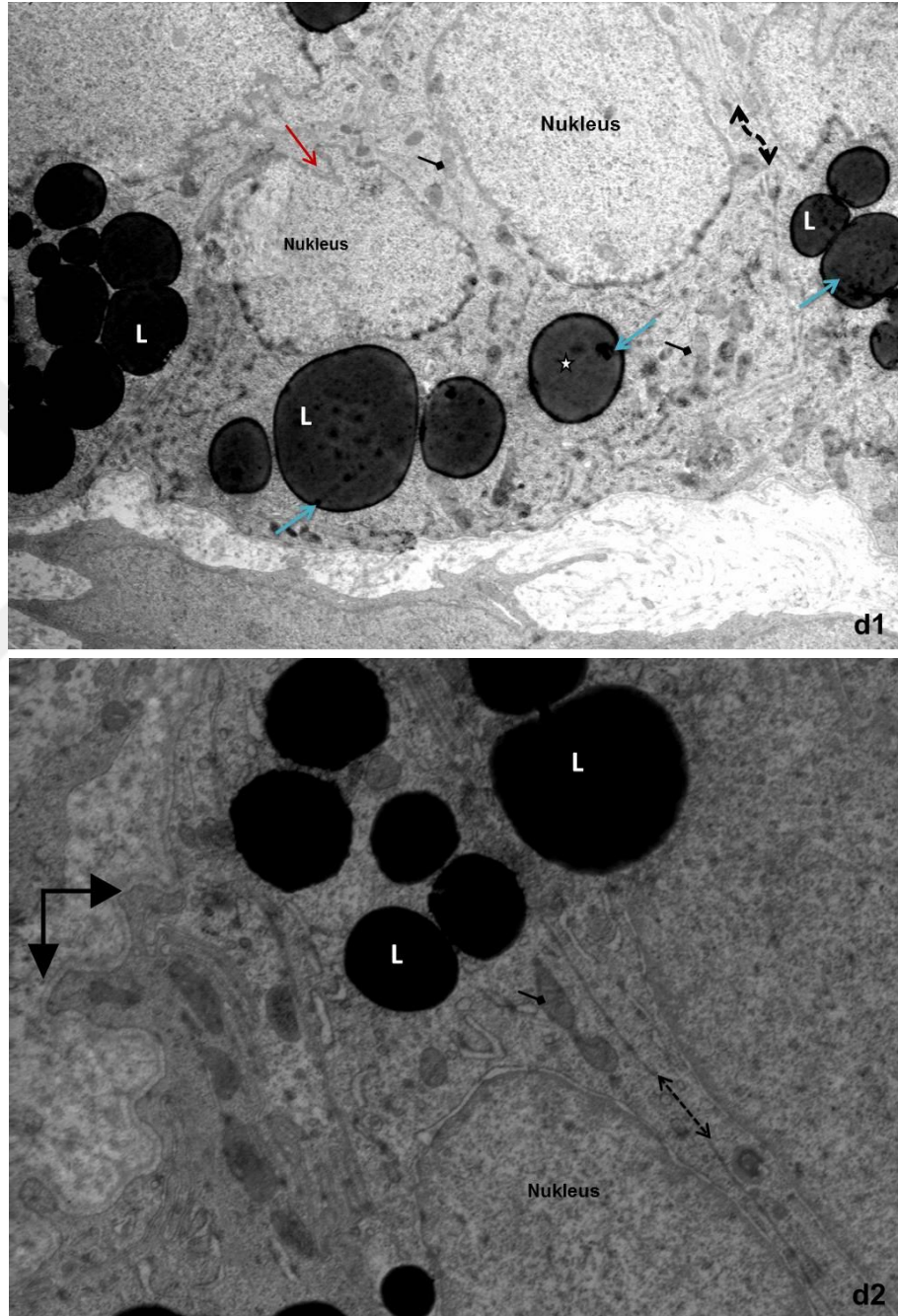
Bu grupta salgı granülleri olarak değerlendirilen elektronca az yoğun, farklı iriliklerde granüller görülmüştür (Şekil 4.7)



Şekil 4.7: Epitel hücrelerinde az yoğun içerikli damlalar (D), mikrovillus (kesikli ok), GER kesecikleri (ok). (c: x15640).

4.3.4. Grup 4 (Deney grubu-STZ ve *O. hypericifolium* yağı uygulanan grup):

Deney grubunun uterus yüzey epitel hücrelerinde farklı iriliklerde elektronca yoğun damlalar ayırt edilmiştir. Bazı lipit damlalarının elektronca az yoğun orta bölgelerinde düzensiz granüller şeklinde partiküller yer almaktadır (Şekil 4.8).



Şekil 4.8: Epitel hücrelerinde yoğun lipit içerikli lipit damlaları (L), partiküller (mavi ok), orta açık bölge (yıldız), Nukleus zarı girintisi (kırmızı ok), mitokondri (elmas uçlu ok), hücre zarı (çift yönlü kesikli ok), bazal lamina çıkıntıları (çift yönlü ok), (d1: x14000, d2: x34000).

5. TARTIŞMA

Diyabet, değişmiş karbohidrat, yağ ve protein metabolizması ile karakterize olan heterojen metabolizma bozukluğudur. Birçok insanı etkileyen ve dokulara zarar vererek ciddi komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır (Sunil vd 2009). Üreme sisteminde yağ dokusunda artış ve hücre içi lipid birikimine bağlı olarak yapısal değişiklikler meydana gelir. Yapay olarak diyabet oluşturulmuş farelerdeki üreme sisteminde meydana gelen yapısal yağlanmanın ve üreme sistemindeki fonksiyonel düşüşün, hücre içi lipid damlalarının artışı ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Garris vd 1986).

Diyabetin tedavisine yönelik yapılmakta olan birçok çalışmada bitkisel ajanların etkileri de denenmektedir. Diyabet komplikasyonlarının gelişiminde oksidatif stresin önemli rol oynadığı bilinmektedir (Altan vd 2006). Yüksek antioksidan kaynağı olan ve biyolojik sistemlerde oksidatif stresin etkilerine karşı koruyucu rol oynayan bitkilerle, alloxan veya STZ ile diyabet oluşturulmuş hayvan modellerinde farklı yöntemlerle yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Kekik yağının (*O. onites* L. esansiyel yağı) diyabet üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bazı çalışmalarda, yağın uzun süreli kullanımının STZ ile indüklenen doku hasarını anlamlı şekilde iyileştirdiği, ancak kan glukoz seviyesinde herhangi bir etkisinin gözlenmediği, uzun süreli kullanıma bağlı olarak normal sıçanlarda görünür bir toksisite ya da hematolojik parametrelerde ve doku (karaciğer/böbrek) yapısında değişiklik oluşturmadığı bilinmektedir (Lermioglu vd, 1997).

O. hypericifolium esansiyel yağının başlıca p-simen, karvakrol, timol ve γ -terpinen gibi monotерpenleri içerdіęi bilinmektedir (Çelik vd 2010; İli ve Keskin 2013). Bu bileşenlerin çeşitli dokularda etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bayramoğlu vd (2014), diyabetik sıçanlarda karvakrolün karaciğer enzimleri üzerine koruyucu rolü olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, karvakrolün rosiglitason ile birlikte antidiyabetik ilaç olabileceği ileri sürülmüştür (Ezhumalai vd 2014). *O. vulgare* ekstraktının, gebe tavşan embriyosu genital çizgi gelişimi üzerine toksik etkisi olmadığı gösterilmiştir (Al-Kushi 2014). Bununla birlikte, *O. vulgaris* ekstraktının, ovaryum gelişiminde anormal foliküllerin meydana gelmesi şeklinde histolojik değişiklikleri artırdığı bildirilmiştir (EISawy vd 2014).

O. hypericifolium esansiyel yağının içerdiği monoterpenlerin, antifungal, antibakteriyal, antioksidan, antikanser, antispazmodik, hipotansif ve vazorelaksant etkileri vardır. Bu çalışmada, diyabet tedavisinde kullanıldığı bilinen bitkinin, diyabetik uterus dokusundaki etkisi, hayvan modelinde ince yapı düzeyinde araştırılmıştır.

Diyabetik kontrol grubu uterusunda kontrol grubundan farklı olarak gözlenen lipit damlaları, Garris vd (1985, 1986, 1989) ve Tatewakil vd (1989)'nin çalışmalarında da ortaya konmuştur. Ek olarak, Garris vd'nin (1986) diyabetik farelerin uterus epitel hücreleri nükleus zarında gösterdikleri girintili yapı ile hücre bazal lamina çıkıntıları, bu çalışmanın diyabetik kontrol grubunda (Grup 2) ve *O. hypericifolium* yağı uygulanan diyabetik grupta (Grup 4) da izlenmiştir.

Sitosolik lipit damlaları, nötral lipitlerden (trigliserit ve kolesterol) oluşmuş bir hidrofobik çekirdek ile yüksüz, polar olmayan lipitleri (diyaçilgliserol, kolesterol ve monoaçileter-diyaçilgliserol) içerir. Bu organel, bir fosfolipit tabakayla çevrelenir (Wolins vd 2006a). Bu çalışmada, ışık mikroskobu bulguları hücre içindeki lipit damlaları bakımından değerlendirildiğinde, kontrol grubu (Grup 1) ile yağ uygulanan kontrol grubu (Grup 3) genel olarak benzerlik göstermiştir. Lermioglu vd'nin (1997), *O. onites* L. esansiyel yağının doku (karaciğer/böbrek) yapısında bir hasara neden olmadığı şeklindeki bulgularına benzer şekilde, *O. hypericifolium* esansiyel yağının da uterus dokusunda lipit damlalarının oluşumu bakımından bir değişime yol açmadığı ileri sürülebilir. Grup 3'de elektron mikroskobu mikrografında görülen elektronca açık farklı iriliklerdeki veziküller, tükrük bezlerindeki muköz ve seröz salgı veziküllerine (WEB_2) benzetilmiştir.

Diğer dokulardan, adipoz, karaciğer ve iskelet kasındaki lipit damlaları oluşumunda aşırı trigliserit birikiminin, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Savage vd 2007). Obezitenin bir komplikasyonu olan Tip 2 diyabette, adipositlerde ve makrofajlarda lipit birikimi meydana gelir (Chen vd 2002).

Uterusun yüzeyel ve yüzeye yakın bez epitel hücrelerindeki sitoplazmik lipit'in, siklik değişimlere bağlı olduğu bilinmektedir (Skjerven 1956; Marinov ve Lovell 1968). Yoğun lipit damlalarının östrus döngüsünün 8-14. günlerinde olduğu gösterilmiştir (Wordinger vd 1977). Diğer taraftan, Gould vd (1978), kısır farelerin uterus epitel hücrelerinin apikal bölgesinde yuvarlak şekilli granül popülasyonunun varlığını göstermiş, lipit granül görünümünün ilk raporlarla uyumlu olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada, literatür bilgilerine dayanılarak, diyabet oluşturulmayan gruplardan farklı olarak diyabet oluşturulan gruplarda görülen yoğun damlacıkların diyabetle ilişkili olduğu şeklinde değerlendirme yapılmıştır.

Tavşanlarda tip 1 maternal diyabetin preimplantasyon blastosistlerinde lipit birikimi ve lipogenik belirleyicilerin ekspresyonu üzerine etkilerini araştıran çalışmada, maternal

kanda, embriyoda yoğun hücre içi lipit birikimi ile yağ asidi transfer edici 4, yağ asidi-bağlama proteini 4, perilipin/adipopilin ekspresyonunun ve sterol-düzenleyici element bağlama proteininin olgunlaşmasının arttığı ifade edilmiştir (Schindler vd 2014). Ayrıca, Garris (1985, 1986) diyabetik fare uterus epitelinde belirgin bir şekilde sitoplazmik lipit birikiminin olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, diyabetik grupta ve deney grubunda, yoğunlukları değişen görünümde çok sayıda lipit damlaları ayırt edilmiştir. Elektron mikroskobu mikrograflarında sitoplazmada farklı yoğunluklardaki lipit damlalarının görünümünün, doymuş ve doymamış yağ asitleri içeriği ve bu asitlerin doymamışlık derecesi, damlaların büyüklüğü, fiksasyon ve doku preparasyon yöntemi ile ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, doymamış yağ asidi içeriği ve doymamışlık derecesindeki yüksek artışın elektronca çok yoğun lipit görünümünü oluşturması, osmiumla bağlanma eğilimine dayandırılmıştır (Ghadially 1988). Buna göre, bu çalışmada, hücre içinde farklı büyüklük ve yoğunlukta görülen granüller lipit damlaları olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, lipit damlalarının periferinde, granüler düzensiz fokal birikimler şeklindeki partiküllerin de varlığı belirtilmiştir (Ghadially 1988). Deney grubunun (Grup 4) elektron mikroskobu mikrograflarındaki damlaların içerisinde düzensiz granüller şeklinde tarif edilen partiküllere de rastlanmıştır. Bu çalışmanın deney grubunun elektron mikroskobu mikrograflarında da görülen lipit damlalarının merkezindeki açık bölgenin, doku preparasyonu sırasında bazı materyallerin (olasılıkla lipit) merkezden uzaklaşması ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Ghadially 1988).

Tükrük bezlerinde çoğunlukla apikal bölgede yer alan değişen iriliklerdeki salgı granülleri (WEB_1) ile adenohipofizdeki endokrin salgı veziküllerinin (WEB_2) elektron mikroskobu görüntüleri bu çalışmada elektronca yoğun lipit damlaları şeklinde değerlendirilen (Ghadially'e (1988) göre) görüntülere benzetilmiştir. Ayrıca, testis dokusu leydig hücrelerinde, yuvarlak, düz yüzlü, homojen lipit damlaları genellikle elektronca az yoğun ancak bazı lipit damlalarının ise elektronca çok yoğun oldukları belirtilmiştir (Motta 1984). Ek olarak, Melo vd (2008) eozinofillerin elektron mikroskobu görüntülerinde spesifik granüller olarak belirttiği granüllerin bu çalışmanın kontrol grubunda salgı granülleri olarak değerlendirilen granüllere, lipit yapı olarak belirttiği granüllerin ise bu çalışmada lipit damlaları olarak değerlendirilen granüllere benzediği görülmüştür.

Diyabette;

- a) uterus epitelinde lipit damlalarının artışı
- b) hücre içi granüllerin elektron mikroskobu görüntüleri
- c) farklı yoğunlukta lipit damlalarının görünümünün doymuş ve doymamış yağ asitleri içeriği ve bu asitlerin doymamışlık derecesi ile ilişkisi
- d) nuklear ve basal membranlardaki ince yapı değişiklikleri

literatür bilgilerine dayanılarak;

bu çalışmada deney grubunda (Grup 4);

1. ışık mikroskopuyla diyabetik kontrol grubuyla genel olarak benzer şekilde görünen lipit damlalarının
2. elektron mikroskopuyla farklı yoğunluklarda ve iriliklerde görünen lipit damlalarının
3. diyabetik kontrol grubunda da gözlenen nuklear ve bazal membranlardaki ince yapı değişikliklerinin üzerine, *O. hypericifolium* yağının belirgin bir etki göstermediği ileri sürülebilir.

Bu çalışma, *O. hypericifolium* esansiyel yağı uygulanmış diyabetik sıçan uterusunda ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde yapılmış bir ön çalışmadır. Bu çalışmaya ek olarak, hayvan modellerinde, yağın farklı konsantrasyonlarıyla yapılacak olan çalışmalarla, granüllerin farklı analiz ve işaretleme yöntemleri ile karakterizasyonu ve ince yapı üzerine yapılacak olan çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. Uterus dokusunda, genel histolojik yapı bakımından, kontrol grubu ile *O. hypericifolium* esansiyel yağı uygulaması yapılan grup (Grup 1-Grup 3) ve diyabetik kontrol grubu ile deney grubu (Grup 2- Grup 4) arasında farklılık ayırt edilmemiştir.
2. Uterus epitelinde, *O. hypericifolium* esansiyel yağı uygulaması yapılan grupta (Grup 3), *O. hypericifolium* esansiyel yağının lipit damlalarının oluşumu üzerine bir etkisi görülmemiştir.
3. Diyabetik kontrol ve deney grubunda (Grup 2-Grup 4), epitel hücrelerin apikal ve bazalinde değişik iriliklerde ve yoğunlukta TB-pozitif lipit damlaları ayırt edilmiştir.
4. Diyabetik kontrol ve deney grubunun (Grup 2-Grup 4) elektron mikroskobu mikrograflarında epitel hücre nükleus zarında girintilerle bazal laminada düzensiz çıkıntılar izlenmiştir.
5. Elektron mikroskobunda, deney grubunda elektronca yoğun lipit damlaları görülmüştür. Bazı lipit damlalarının elektronca az yoğun merkezinde koyu partiküller ayırt edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma, *O. hypericifolium* esansiyel yağı uygulanmış diyabetik sıçan uterus dokusunun ışık ve elektron mikroskobu düzeyindeki bir ön çalışmasıdır. Bu ön çalışmaya ek olarak, ileriki çalışmalarda, farklı analiz ve işaretleme yöntemleri ile yağın farklı konsantrasyonlarında yapılacak uygulamalarından elde edilecek yeni veriler literatüre katkı sağlayacaktır. Ayrıca, bitkisel ürünlerin halk arasında kullanılması bakımından, bu alanda öncelikle hayvan modellerinde yapılması gereken çalışmalardan elde edilecek veriler, **bilimsel veriler** olarak önem göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

- Al-Kushi A G. The effect of aqueous extract of *Origanum vulgare Linn* on the development of genital ridge in the embryonic stages of rabbit. **Int. J. Pure Appl. Sci. Technol** 2014; 20 (1): 101-110.
- Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. **Turkish Journal of Biochemistry** 2006; 31 (2): 51-6.
- Astudillo A, Hong E, Bye R and Navarrete A. Antispasmodic activity of extracts and compounds of *Acalypha phleoides*. **Cav. Phytotherapy Research** 2004; 18, 102-106.
- Badary OA, Al-Shabanah OA, Nagı MN, Al-Bekairı AM, Elmazar MMA. Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. **Drug Development Research** 1998; 44: 56-61.
- Bağrıaçık N. Diabetes mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. **Diabetes Mellitus Sempozyumu**, İstanbul, 2007, s.9-18. (http://www.steteskop.net/Tibbi_Makale-file-print-sid-1102.html) (alındığı tarih: 02.06.2016).
- Baser KH. Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. **Current Pharmaceutical Design** 2008; 14: 3106-3119.
- Baser KHC. Aromatic biodiversity among the flowering plant taxa of Turkey. **Pure & Applied Chemistry** 2002; 74: 527-545.
- Bayramoglu G, Senturk H, Bayramoglu A, Uyanoglu M, Colak S, Ozmen A, Kolankaya D. Carvacrol partially reverses symptoms of diabetes in STZ-induced diabetic rats. **Cytotechnology** 2014; 66: 251-257. DOI 10.1007/s10616-013-9563-5.
- Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. **Nobel Tıp Kitapevleri**, İstanbul, 1999, 3-31, 254.
- Bell RH Jr., Hye RJ. Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. **Journal of Surgical Research** 1983; 35(5): 433-60.
- Celik A, Herken EN, Arslan I, Ozel MZ and Mercan N. Screening of the constituents, antimicrobial and antioxidant activity of endemic *Origanum hypericifolium* O. Schwartz & P.H. Davis. **Natural Product Research** 2010b; 24: 1568-1577.
- Chen HC, Stone SJ, Zhou P, Buhman KK, Farese RV Jr. Dissociation of obesity and impaired glucose disposal in mice overexpressing acyl coenzyme A: diacylglycerol acyltransferase 1 in white adipose tissue. **Diabetes** 2002; 51: 3189-95.

Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12: 564-582.

Crowell PL. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *The Journal of Nutrition* 1999; 129: 775-778.

Davis PH. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. *Edinburgh University Press*, Edinburgh, UK. 1982; 7: 297-313.

Deans SG, Waterman PG. Biological activity of volatile oils. In: Hay RKM, Waterman PG (eds) Volatile oil crops. *Longman Scientific and Technical*, Harlow, UK, 1993; s. 97-109.

Dernek D. Neonatal Dönemde Dişi Ratlara Uygulanan Bisfenol A'nın Uterusta Oluşturduğu Değişikliklere Karşı Melatoninin Olası Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Gazi Üniversitesi, 2015, 87.

Eliakim-Ikechukwu CF and Obri AI. Histological changes in the pancreas following administration of ethanolic extract of *Alchornea cordifolia* leaf in alloxan-induced diabetic Wistar rats. *Niger J Physiol Sci* 2009; 24(2): 153-155.

ElSawy NA, Hadda TB, Bakr EH, Header EAM, Fakim AG, Mabkhot YN, Aljofan M. Effects of Crude Aqueous Extract of *Origanum vulgare* in Developing Ovary of Rabbits Following *in Utero*, Adolescent and Postpubertal exposure. *VRI Phytomedicine* 2014; 2(3): 77-84.

Ezhumalai M, Radhiga T, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of carvacrol in combination with rosiglitazone in high-fat diet-induced type 2 diabetic C57BL/6J mice. *Mol Cell Biochem* 2014; 385: 23-31. DOI 10.1007/s11010-013-1810-8.

Farhad K, Shahla Z, Hossein KJ, Sara A, Mohammad F, Saeid MT. Stereological and Histopathological Study of Ovarian Tissue after Hydro-alcoholic Extract of Artemisia Plants Compared with Metformin in Diabetic Rats. *Advances in Environmental Biology* 2013; 7(4): 749-754.

Garcia R, Alves ESS, Santo MP, Aquije GMFV, Fernandes AAR, Santos RB, Ventura JA and Fernandes PMB. Antimicrobial activity and potential use of monoterpenes as tropical fruits preservatives. *Brazilian Journal of Microbiology* 2008; 39: 163-168.

Garris DR. Diabetes-associated alterations in uterine structure in the C57BL/KsJ Mouse: Relationship to changes in estradiol accumulation, circulating ovarian steroid levels, and age. *The Anatomical Record* 1985; 211(4): 414-9.

Garris DR. Effects of Estradiol and Progesterone on Diabetes-Associated Utero-Ovarian Atrophy in C57BL/KsJ (*db/db*) Mutant Mice. *The Anatomical Record* 1989; 225: 310-317.

Garris DR and Garris BL. Diabetes-Induced, Progressive Endometrial Involution Characterization of Periluminal Epithelial Lipoatrophy. *Diabetes* 2003; 52: 51-58.

Garris DR, West RL, Pekala PH. Ultrastructural and metabolic changes associated with reproductive tract atrophy and adiposity in diabetic female mice. *The Anatomical Record* 1986; 216 (3): 359-366. DOI: 10.1002/ar.1092160304

Gartner LP, Hiatt JL. Color Text Book of Histology, First Edition. **Saunders Company**, Philadelphia, 1997, 383-399.

Ghadially FN. Ultrastructural Pathology of the Cell and Matrix: A Text and Atlas of Physiological and Pathological Alterations in the Fine Structure of Cellular and Extracellular Components, Third Edition. **Butterworth-Heinemann**, England, 1988, 974-975.

Ghorbani A. Clinical and experimental studies on polyherbal formulations for diabetes: current status and future prospective. **Journal of Integrative Medicine** 2014; 12(4): 336-345.

Gould SF, Bernstein MH and Pourcho RG. Endometrial Lipid Inclusions in the Estrogen Stimulated Uterus. **Biology Of Reproduction** 1978; 19: 790-796.

Harborne JB, Tomas-Barberan FA. Ecological chemistry and biochemistry of plant terpenoids. **Oxford University Press**, London, UK, Oxford, 1991.

Harrewijn P, van Oosten AM, Piron PGM Natural terpenoids as messengers. **Dordrecht: Kluwer Academic Publishers**, 2001, 299-300.

Ili P, Keskin N. A histochemical study of ultraviolet B irradiation and *Origanum hypericifolium* oil applied to the skin of mice. **Biotechnic & Histochemistry** 2013; 88(5): 272-279.

İnanç İ. Hiperterminin Dişi Germ Hücrelerine Etkisinin Yapısal Düzeyde İncelenmesi. **Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi**, Ankara, 2010, 152.

Jaafari A, Tilaoui M, Ait Mouse H, Ait M'bark L, Aboufatima R, Chait A, Lepoivre M and Ziad A. Comparative study of the antitumor effect of natural monoterpenes: relationship to cell cycle analysis. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn** 2012; 23(2): 534-540.

Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. ÇE: Aytekin Y ve Solakoğlu S, **Nobel Tıp Kitabevleri**, Ankara, 2006, 435-451.

Lemhadri A, Zeggwagh NA, Maghrani M, Jouad H and Eddouks M. Anti-hyperglycaemic activity of the aqueous extract of *Origanum vulgare* growing wild in Tafilalet region. **Journal of Ethnopharmacology** 2004; 92: 251–256.

Lermioglu F, Bagci S, Onderoglu S, Ortac R and Tugrul L. Evaluation of the long-term effects of *Oleum origani* on the toxicity induced by administration of streptozotocin in rats. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology** 1997; 49(11): 1157-1161.

Marinov V and Lovell JE. Cytology of the bovine uterine epithelium during the estrous cycle. **Am. J. Vet. Res.** 1968; 29: 13-30.

Marshall K.: Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Considerations. **Altern Med Rev** 2001; 6(3): 272-292.

Melo RC, Spencer LA, Dvorak AM, Weller PF. Mechanisms of eosinophil secretion: large vesiculotubular carriers mediate transport and release of granule-derived cytokines and other proteins. **J Leukoc Biol** 2008; 83(2): 229–236.

Millonig G. Advantages of phosphate buffer for OsO₄ solution in fixation. **J. Appl. Physiol** 1961; 32: 1637.

Modak M, Dixit P, Londhe J, Ghaskadbi S and Devasagayam TPA. Indian Herbs and Herbal Drugs Used for the Treatment of Diabetes. **J. Clin. Biochem. Nutr.** 2007; 40: 163-173.

Mohamed NA and Nassier OA. The Antihyperglycaemic Effect of the Aqueous Extract of *Origanium vulgare* Leaves in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Jordan Journal of Biological Sciences** 2013; 6: 31-38. ISSN 1995-6673

Moore K, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. ÇE: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H, **Nobel Tıp Kitabevleri**, İstanbul 2008, 262-281.

Motta PM. Scanning electron microscopy of adrenal gland in mammals. In: Motta (Ed) Ultrastructure of Endocrine Cells and Tissues. **Martinus Nijhoff**, Boston, 1984. ISBN-13: 978-1-4613-3863-5.

Özcan T. Diyabetin, İmplantasyon Penceresi Dönemindeki Sıçan Endometriyumunda Avβ3 İntegrin Ekspresyonuna Ve İnce Yapıya Etkisi. **Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin Üniversitesi**, Mersin, 2010, 57.

Polat R, Satıl F. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir - Turkey). **Journal of Ethnopharmacology** 2012; 139: 626-641.

Quinn L. Mechanism in the development of type 2 diabetes mellitus. **J Cardiovasc Nurs** 2002; 16(2): 1–16.

Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electro opaque stain in electron microscopy. **J. Cell Biol** 1963; 17: 208-212.

Ross MH, Pawlina W. Histoloji: Konu Anlatımı ve Atlas/6.Baskı. ÇE: Baykal B, **Palme Yayıncılık**, Ankara, 2014, s.830-862.

Rudge MV, Damasceno DC, Volpato GT, Almeida FC, Calderon IM, Lemonica IP. Effect of *Ginkgo biloba* on the reproductive outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. **Braz J Med Biol Res** 2007; 40: 1095-1099.

Santos MRV, Moreira FV, Fraga BP, De Sousa DP, Bonjardim LR and Quintans-Junior LJ. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. **Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn** 2011; 21: 764-771.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. **Physiol Rev** 2007; 87: 507–20.

Schindler M, Pendzialek M, Santos AN, Plösch T, Seyring S, Gürke J, Haucke E, Knelangen BF and Santos A N. Maternal Diabetes Leads to Unphysiological High Lipid Accumulation in Rabbit Preimplantation Embryos. **Endocrinology** 2014; 155: 1498-1509.

Singh P, Shukla R, Prakash B, Kumar A, Singh S, Mishra PK and Dubey NK. Chemical profile, antifungal, antiaflatoxic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. **Food and Chemical Toxicology** 2010; 48: 1734-1740.

Skjerven O. Phosphatase, fat and carbohydrate content of normal bovine endometrium; biopsy studies of cyclic variations. **Fert. Steril** 1956; 7: 31-37.

Sonmez S.: Morphological, anatomical and chronological investigations local endemic *Origanum hypericifolium* growing in Denizli Region. **M.Sc.Thesis. Balikesir University, Institute of Science**, Department of Biology Education Balikesir, Turkey, 1999.

Sunil C, Latha PG, Suja SR, Shine VJ, Shyamal S, Anuja GI, Sini S, Rajasekharan S, Agastian P, Ignacimuthu S, Kalichelvan V. Effect of Ethanolic Extract of *Pisonia alba* Span. Leaves on Blood Glucose levels and Histological Changes in Tissues of Alloxan-Induced Diabetic Rats. **International Journal of Applied Research in Natural Products** 2009; 2(2): 4-11.

Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. **Physiol. Res.** 2001; 50: 536-546.

Tariq S, Nurulain SM, Rashed H, Lotfy M, Emerald SB, Koturan S, Tekes K, Adeghate E. Diabetes-induced changes in the morphology and nociceptinergic innervation of the rat uterus. **J Mol Hist** 2016; 47: 21–33. DOI 10.1007/s10735-015-9643-2

Tatewakil R, Otani H, Tanaka O, Kitadal J. A morphological study on the reproductive organs as a possible cause of developmental abnormalities in diabetic NOD mice. **Histol. Histopath.** 1989; 4: 343-358.

Turhan F, Erdoğan D, Take G ve Bardakçı Y. Electron microscopic changes in the rat uterus during the menstrual cycle. **Gazi Medical Journal** 2008; 19(3): 102-111.

Ucbek A, Ozunal ZG, Uzun O, Gepdiremen A. Effect of metformin on the human T98G glioblastoma multiforme cell line. **Exp. Ther. Med** 2014; 7(5): 1285-1290.

WEB_1. < <http://pathologyoutlines.com/topic/salivaryglandssuperpage.html> > (Son güncelleme tarihi: 07.2010, alındığı tarih: 08.06.2016)

WEB_2. <<https://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Anatomie/workshop/EM/EMSekretE.html> > Alındığı tarih: 08.06.2016

Wilfling F, Haas JT, Walther TC, Farese RV. Lipid droplet biogenesis. **Current Opinion in Cell Biology** 2014; 29: 39-45. DOI:10.1016/j.ceb.2014.03.008

Wolins NE, Brasaemle DL, Bickel PE. A proposed model of fat packaging by exchangeable lipid droplet proteins. **FEBS Lett** 580 2006a; 5484–91.

Wordinger RJ, Dickey JF and Ellicot AR. Histochemical evaluation of the lipid droplet content of bovine oviductal and endometrial epithelial cells. **Journal of Reproduction & Fertility** 1977; 49: 113-114.

Yadav R, Jain GC. Effect Of Petroleum Ether Extract Of *Cassia fistula* Seeds On Uterine Histoarchitecture Of Ovariectomized Female Rats. **Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences** 2013; 3(1): 167-174. ISSN: 2231-6345.

8. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Denizli'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Denizli'de tamamladı. 2012 yılında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji opsiyonundan mezun oldu. 2010-2011 Eğitim ve Öğretim yılında başladığı pedagojik formasyon eğitimini 2012 yılında tamamladı.

2013 Şubat ayında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı.