



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN SIÇANLARDA  
İYONLAŞTIRICI RADYASYON İLE OLUŞTURULAN UTERUS  
TOKSİSİTESİNDE QUERCETİN-3-O-RUTİNOSE'DE'İN KORUYUCU  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Fatih DOĞAN**

**TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**16 EYLÜL 2019**







T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAğLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN SIçANLARDA  
İYONLAŞTIRICI RADYASYON İLE OLUŞTURULAN UTERUS  
TOKSİSİTESİNDE QUERCETİN-3-O-RUTİNOSİDE'İN KORUYUCU  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Fatih DOğAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Barış BAYKAL**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**16 EYLÜL 2019**

## TEZ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalında Fatih DOĞAN tarafından hazırlanan "Ovulasyon İndüksiyonu Yapılan Sıçanlarda İyonlaştırıcı Radyasyon ile Oluşturulan Uterus Toksisitesinde Quercetin-3-O-Rutinoside'in Koruyucu Etkisinin Araştırılması" Başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman/Başkan:** Prof. Dr. Barış BAYKAL

İMZA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum.~~

**Üye:** Prof. Dr. Petek KORKUSUZ

İMZA

Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum.~~

**Üye:** Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI

İMZA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum.~~

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 16.09.2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ömer AZAL

Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tezin Teslim Edildiği Tarih: 16 / 09 / 2019



## BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişikliklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Fatih DOĞAN

16 Eylül 2019

**OVULASYON İNDÜKSİYONU YAPILAN SIÇANLARDA İYONLAŞTIRICI  
RADYASYON İLE OLUŞTURULAN UTERUS TOKSİSİTESİNDE  
QUERCETİN-3-0-RUTİNOSİDE'İN KORUYUCU ETKİSİNİN**

**ARAŞTIRILMASI  
(Yüksek Lisans Tezi)**

**Fatih DOĞAN**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
GÜLHANE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
16 Eylül 2019**

**ÖZET**

**Amaç:**

Batın bölgesi tümörleri (kolon, uterus, mesane vb.)'nin tedavisinde etkili bir şekilde uygulanan radyoterapi yöntemi uterus dokusunda da hasara sebep olabilmektedir. Hücre ile etkileşime giren radyasyonun hücrenin genetik materyali olan DNA molekülünde tek yada çift zincir kırıkları oluşturduğu veya hücre içerisinde Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) olarak bilinen bileşiklerin miktarını artırarak oksidatif strese neden olduğu ve bunlara bağlı olarak da doku hasarını ortaya çıkardığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı; ovulasyon indüksiyonu yapılan sıçanlarda iyonlaştırıcı radyasyon ile oluşturulan uterus toksisitesinde güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olan Quercetin-3-0-Rutinoside'in radyoprotektif etkisinin olup olmadığını histokimyasal olarak ışık mikroskopik düzeyde incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:**

Çalışmamızda 38 adet Wistar albino türü dişi sıçan 3 kontrol grubu (Sham, Radyasyon ve Radyasyon+Dimetilsülfoksit) ve 2 deney grubu (Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside (100 mg) ve Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside (200 mg)) olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Sham grubu ovulasyon senkronizasyonunun yapıldığı, östrus siklusu (4 gün) boyunca intraperitoneal (i.p.) yoldan 0,1 ml %0,9'luk NaCl uygulandığı ve çalışma sonuna kadar başka herhangi bir uygulamanın yapılmadığı gruptur. Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubu, ovulasyonu senkronize edilen, östrus siklusu (4 gün) boyunca i.p. yoldan 24 saat aralıklarla 1 mg/kg/gün dozunda Dimetilsülfoksit uygulanan gruptur. Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside (100mg/kg) grubu 100 mg/kg, Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside (200mg/kg) grubu ise 200 mg/kg dozunda östrus siklusu (4 gün) boyunca Quercetin-3-0-Rutinoside uygulanan gruptur. Daha sonra sham grubu hariç diğer tüm gruplardaki sıçanlara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi (GEAH) Radyasyon Onkolojisi AD.Bşk.lığında Co-60 teleterapi cihazı ile 10 Gy gamma radyasyon dozu sıçanların abdominal bölgesine tek seansta eksternal olarak uygulanmıştır. Sıçanlara çalışmanın sonuna kadar başka hiçbir uygulama yapılmamıştır. Sıçanların tamamı

Ketamin+Xylazine anestezisi ile açılarak dokuları (ovaryum, uterus, böbrek, mesane) alındıktan sonra sakrifiye edilmiştir. Çalışmamızda stok doku olarak formaldehit içerisinde +4 °C’de saklanan uterus dokusu kullanıldı. Uterus dokusunun makroskopisi yapılarak doku takip işlemlerinden geçirildi. Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü ve bloklardan mikrotom ile 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Elde edilen kesitler ışık mikroskopik inceleme yapmak için Hematoksilen-Eozin (H&E), Masson Trikrom ve Periyodik Asit-Schiff (PAS) boyama yöntemi ile boyandı. Boyanan kesitler epitelde dökülme, kanama, lökosit infiltrasyonu, bağ dokuda kollajen artışı ve bazal membran ondülasyonu yönünden değerlendirildi. Skorlama için H-puan yöntemi kullanıldı.

### **Bulgular:**

Histolojik değerlendirmeler sonucunda; Sham grubunda uterusun normal histolojik yapıya sahip olduğu gözlemlendi. Sham grubu ile Radyasyon grubu epitelde dökülme, hemoraji ve lökosit infiltrasyonu yönünden karşılaştırıldığında Radyasyon grubunda anlamlı derecede artış olduğu gözlemlendi. Sham grubu ve Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubu karşılaştırıldığında hemoraji ve lökosit infiltrasyonu yönünden anlamlı derecede artış olduğu gözlemlendi. Radyasyon grubu ile Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg grubu karşılaştırıldığında epitelde dökülmede anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi. Radyasyon grubu ile Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg grubu karşılaştırıldığında ise epitelde dökülme, hemoraji ve lökosit infiltrasyonu yönünden anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi. Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubu ile Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg grubu kıyaslandığında hemoraji ve lökosit infiltrasyonu yönünden anlamlı derecede azalma gözlemlendi ( $p<0,005$ ). Kollajen artışı yönünden tüm gruplar değerlendirildiğinde Sham grubuna göre Radyasyon grubu ve Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubunda kollajen miktarında artış gözlemlendi ( $p<0,005$ ). Sham grubu ile Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg grubu ve Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg grubu kıyaslandığında kollajen miktarında artış gözlemlendi fakat anlamlı değildi ( $p>0,005$ ). Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg grubu ile Radyasyon Grubu kıyaslandığında kollajen miktarında azalma gözlemlendi fakat anlamlı değildi ( $p>0,005$ ). Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg grubu ile Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubu kıyaslandığında kollajen miktarında anlamlı bir azalma gözlemlendi ( $p<0,005$ ). Radyasyon+ Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg grubu ile Radyasyon grubu ve Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubu kıyaslandığında kollajen miktarında azalma olduğu gözlemlendi ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0,005$ ). Sham grubu, Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg grubu ve Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg grubunda bazal membran normal görünümde iken, Radyasyon grubu ve Radyasyon+Dimetilsülfoksit grubunda bazal membran ondülasyonu gözlemlendi.

**Sonuç:**

Sonuç olarak; radyasyona bağlı olarak ortaya çıkan uterus doku hasarı şiddetinin azaltılmasında Quercetin-3-O-Rutinoside'in iyileştirici etkiye sahip olduğunu gözlemledik.

**Anahtar Kelimeler** : İyonlaştırıcı Radyasyon, Uterus Toksikite,  
Ovulasyon İndüksiyonu, Quercetin-3-O-  
Rutinoside



# INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN-3-O-RUTINOSIDE IN IONIZED RADIATION INDUCED UTERUS TOXICITY IN OVULATION INDUCED RATS

(Master Thesis)

Fatih DOĞAN

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES  
GÜLHANE INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

16 September 2019

## ABSTRACT

### Objective:

The radiotherapy method, which is effectively applied in the treatment of abdominal tumors (colon, uterus, bladder, etc.), can also cause damage to the uterine tissue. Previous studies have shown that radiation that interacts with the cell produces single or double chain fractures in the DNA molecule, which is the genetic material of the cell, or that it causes oxidative stress by increasing the amount of compounds known as Free Oxygen Radicals (FOR) in the cell and correspondingly resulting in tissue damage. The aim of this study is to examine histochemically on light microscopic level, whether or not radioprotective effect of Quercetin-3-O-Rutinoside has a strong antioxidant effect on uterine toxicity induced by ionizing radiation in rats that ovulation is induced.

### Materials and Methods:

In our study, 38 Wistar albino female rats were divided into 5 groups as 3 control groups (Sham, Radiation and Radiation + Dimethylsulfoxide) and 2 experimental groups (Radiation + Quercetin-3-O-Rutinoside (100 mg) and Radiation + Quercetin-3-O-Rutinoside (200 mg)). Sham group is the group in which rats are synchronized with ovulation, 0.1 ml of 0.9% NaCl is injected intraperitoneally (i.p.) during the oestrus cycle (4 days) and no other application is performed until the end of the study. Radiation + Dimethylsulfoxide group is the group in which ovulation was synchronized and during the oestrus cycle (4 days) i.p. 1 mg/kg/day DMSO is injected at 24-hour intervals. Radiation + Quercetin-3-O-Rutinoside (100 mg/kg) group is the group that 100 mg/kg is injected, and Radiation + Quercetin-3-O-Rutinoside (200 mg/kg) is the group that Quercetin-3-O-Rutinoside at a dose of 200 mg/kg is injected during the oestrus cycle (4 days). Then, in all groups except the sham group, 10 Gy gamma radiation dose was applied externally at one stage to the abdominal region of the rats by using Co-60 teletherapy device in Gülhane Education Research Hospital (GERH) Radiation Oncology Department. No other application has been performed to these rats until the end of the study. All of the rats were opened up with Ketamine + Xylazine anesthesia, tissue (ovary, uterus, kidney, bladder) were taken, and then was sacrificed. In our study, uterine tissue which was stored in formaldehyde at +4 °C, was

used as a stock tissue. Macroscopy of uterine tissue was performed and tissue processing was done. Then the tissues were embedded in paraffin blocks and 4 µm thick sections were taken from the blocks with microtome. The sections obtained were stained with Hematoxylin-Eosin (H & E), Masson Trichrome and Periodic Acid-Schiff (PAS) staining methods to perform light microscopic examination. The stained sections were evaluated in terms of epithelial shedding, hemorrhage, leukocyte infiltration, collagen increase in connective tissue and basal membrane undulation. H-point method was used for scoring.

### **Results:**

As a result of histological evaluations; it was observed that Sham group had normal histological structure of the uterus. When the Sham group and Radiation group were compared in terms of epithelium shedding, hemorrhage and leucocyte infiltration, it was seen that there was a significant increase in the Radiation group. When the Sham group and Radiation+Dimethylsulfoxide group were compared, there was a significant increase in hemorrhage and leukocyte infiltration. A significant reduction in epithelium was observed when the Radiation group and Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg group were compared. When the radiation group and Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg group were compared, a significant decrease was observed in terms of the epithelium shedding, hemorrhage and leukocyte infiltration. When the Radiation + Dimethylsulfoxide group and Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg group were compared, a significant decrease was observed in terms of hemorrhage and leukocyte infiltration ( $p < 0,005$ ). When all groups were evaluated in terms of collagen increase, the amount of collagen was increased in Radiation group and Radiation + Dimethylsulfoxide group compared to Sham group ( $p < 0,005$ ). An increase in the amount of collagen was observed when the Sham group was compared with the Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg group and the Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg group but it was not significant ( $p > 0,005$ ). When the Radiation Group was compared with the Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg group, a decrease in the amount of collagen was observed but it was not significant ( $p > 0,005$ ). A significant decrease in the amount of collagen was observed when the Radiation + Dimethylsulfoxide group was compared with the 100 mg group of Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside ( $p < 0,005$ ). When the Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg group and the Radiation group and Radiation + Dimethylsulfoxide group were compared, it was observed that there was a decrease in the amount of collagen and this was statistically significant ( $p < 0,005$ ). While the basement membrane was normal in Sham group, Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg group and Radiation + Quercetin-3-0-Rutinoside 200 mg group, basement membrane undulation was observed in Radiation group and Radiation + Dimethylsulfoxide group.

**Conclusions:**

As a result; we observed that treatment with Quercetin-3-O-Rutinoside has a curative effect in reducing the severity of uterine tissue damage due to radiation.

**Keywords** : Ionized Radiation, Uterus Toxicity, Ovulation Induction, Quercetin-3-O-Rutinoside



## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, hoşgörüsü ve desteği ile her zaman yanımda olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakóltesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli danışman hocam Prof.Dr. Barış BAYKAL'a, yine bu süreçte yapmış olduğum laboratuvar çalışmalarında ve tezimi şekillendirmemde bana yardımcı olan ve yol gösteren değerli bölüm hocalarım Doç.Dr. Esra ERDOĞAN'a ve Doç.Dr. Cem KORKMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Ayşe DOĞAN ve babam Ömer DOĞAN'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yaptığı fedakarlık ve göstermiş olduğu sabırdan dolayı eşim Gonca ve çok sevdiğim çocuklarım Y.Kerem ve M.Yiğit'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	xi
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	xii
<b>ÇİZELGELERİN LİSTESİ</b> .....	xv
<b>ŞEKİLLERİN LİSTESİ</b> .....	xvi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	xix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Radyasyon Tanımı ve Kaynakları .....	3
2.2. Radyasyon Türleri .....	3
2.2.1. İyonlaştırıcı Radyasyon .....	4
2.2.1.1. İyonlaştırıcı elektromanyetik (EM) radyasyon .....	4
2.2.1.1.1. X ışınları .....	5
2.2.1.1.2. $\gamma$ ışınları .....	5
2.2.1.2. İyonlaştırıcı partiküler radyasyon .....	5
2.2.1.2.1. $\alpha$ parçacıkları .....	5
2.2.1.2.2. $\beta$ parçacıkları .....	5
2.2.1.2.3. Nötronlar (n) .....	6
2.2.1.2.4. Protonlar (p) .....	6
2.2.1.2.5. Elektronlar ( $e^-$ ) .....	6
2.2.2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon .....	6
2.2.2.1. Görünür ışık .....	7
2.2.2.2. Morötesi ışınlar (Ultraviyole) .....	7
2.2.2.3. Kızılötesi ışınlar .....	7
2.2.2.4. Mikrodalgalar .....	7
2.2.2.5. Radyo dalgaları .....	7
2.3. Radyasyonun Etki Mekanizmaları .....	7
2.3.1. Radyasyonun Hücre Üzerine Etkileri .....	8
2.4. Oksidatif Stres .....	10

2.5. Antioksidanlar .....	11
2.5.1. Quercetin 3-0-Rutinoside .....	12
2.6. Uterus .....	13
2.6.1. Uterus Anatomisi .....	13
2.6.2. Uterus Embriyolojisi .....	14
2.6.3. Uterus Histolojisi .....	15
2.6.3.1. Endometriyum .....	15
2.6.3.2. Miyometriyum .....	18
2.6.3.3. Perimetriyum .....	18
2.6.4. Sıçanlarda Östrus Siklusu .....	19
2.6.5. Uterus Fizyolojisi .....	19
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>21</b>
3.1. Deney Hayvanları .....	21
3.2. Deney Grupları .....	21
3.2.1. Kontrol Grupları .....	21
3.2.2. Deney Grupları .....	22
3.3. Ovulasyon İndüksiyonu Protokolü .....	23
3.4. Quercetin-3-0-Rutinoside Uygulaması .....	23
3.5. Deneysel Uterus Toksikite Modelinin Oluşturulması .....	23
3.6. Uygulama Takvimi .....	24
3.7. Doku Örneklerinin Alınması .....	24
3.8. Doku Takibi .....	24
3.9. Parafine Gömme .....	25
3.10. Kesit Alınması .....	26
3.11. Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama Yöntemi .....	27
3.12. Masson Trikrom Boyama Yöntemi .....	28
3.13. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Yöntemi .....	36
3.14. Histolojik Değerlendirme .....	37
3.15. İstatistiksel Analiz .....	38
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>39</b>
4.1. Histokimyasal Bulgular .....	39

4.1.1. Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama Değerlendirmesi .....	39
4.1.2. Masson Trikrom Boyama Değerlendirmesi .....	59
4.1.3. Periyodik Asit-Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi .....	67
<b>5. TARTIşMA</b> .....	<b>70</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>77</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>78</b>
<b>8. EKLER</b> .....	<b>86</b>



## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Uygulama Takvimi.....	24
Çizelge 3.2. Doku Takip Aşamaları.....	25
Çizelge 3.3. Hematoksilen-Eozin Boyama Aşamaları.....	27
Çizelge 3.4. Masson Trikrom Boyama Aşamaları .....	29
Çizelge 3.5. Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Aşamaları.....	37
Çizelge 3.6. Histolojik Skorlama Tablosu .....	38
Çizelge 4.1. Gruplar arası epitelde döküme, hemoroji ve lökosit infiltrasyonu düzeylelerinin karşılaştırılması.....	55
Çizelge 4.2. Grupların kollajen düzeylelerinin karşılaştırmaları.....	65

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Radyasyon Türleri.....	3
Şekil 2.2. Quercetin-3-O-Rutinoside'in Moleküler Yapısı .....	13
Şekil 3.1. Doku Takip Cihazı.....	25
Şekil 3.2. Doku Gömme Cihazı.....	26
Şekil 3.3. Mikrotom.....	26
Şekil 3.4. Hematoksilen-Eozin Boyama Cihazı.....	28
Şekil 3.5. Chromotrope 2R Dye çıkartılarak boyanmış kesit görüntüsü.....	30
Şekil 3.6. Adobe Photoshop CS6 ile mavi alanların bırakıldığı kesit görüntüsü.....	30
Şekil 3.7. İmage J'de açılan File-Open işlem menüsü.....	31
Şekil 3.8. İmage J'de açılan kesit görüntüsü.....	31
Şekil 3.9. İmage J'de açılan Image-Type-8 Bit işlem menüsü.....	32
Şekil 3.10. İmage J'de 8 bit'e çevrilen kesit görüntüsü.....	32
Şekil 3.11. İmage J'de açılan Process-Binary-Make Binary işlem menüsü.....	33
Şekil 3.12. İmage J ile belirgin hale getirilen kesit görüntüsü.....	33
Şekil 3.13. İmage J'de açılan Analyze-Set Measurament işlem menüsü.....	34
Şekil 3.14. İmage J'de açılan Analyze-Set Scale işlem menüsü.....	34
Şekil 3.15. İmage J'de açılan Analyze-Analyze Particles işlem menüsü.....	35
Şekil 3.16. Numaralandırılmış partiküllere ait kesit görüntüsü.....	35
Şekil 3.17. Numaralandırılmış partiküllerin alan ölçüm sonuç tablosu.....	36
Şekil 3.18. Numaralandırılmış partiküllerin toplam alanını gösteren işlem menüsü...	36
Şekil 4.1. Sham grubuna ait H&E boyama.....	40
Şekil 4.2. Sham grubuna ait H&E boyama .....	40
Şekil 4.3. Sham grubuna ait H&E boyama.....	41
Şekil 4.4. Sham grubuna ait H&E boyama.....	41
Şekil 4.5. Radyasyon grubuna ait H&E boyama.....	42
Şekil 4.6. Radyasyon grubuna ait H&E boyama.....	43
Şekil 4.7. Radyasyon grubuna ait H&E boyama.....	43
Şekil 4.8. Radyasyon grubuna ait H&E boyama.....	44

Şekil 4.9. Radyasyon grubuna ait H&E boyama.....	44
Şekil 4.10. Radyasyon grubuna ait H&E boyama.....	45
Şekil 4.11. Radyasyon+DMSO grubuna ait H&E boyama.....	46
Şekil 4.12. Radyasyon+DMSO grubuna ait H&E boyama.....	46
Şekil 4.13. Radyasyon+DMSO grubuna ait H&E boyama.....	47
Şekil 4.14. Radyasyon+DMSO grubuna ait H&E boyama.....	47
Şekil 4.15. Radyasyon+DMSO grubuna ait H&E boyama.....	48
Şekil 4.16. Radyasyon+DMSO grubuna ait H&E boyama.....	48
Şekil 4.17. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait H&E boyama.....	49
Şekil 4.18. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait H&E boyama.....	50
Şekil 4.19. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait H&E boyama.....	50
Şekil 4.20. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait H&E boyama.....	51
Şekil 4.21. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait H&E boyama.....	51
Şekil 4.22. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait H&E boyama.....	52
Şekil 4.23. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait H&E boyama.....	53
Şekil 4.24. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait H&E boyama.....	53
Şekil 4.25. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait H&E boyama.....	54
Şekil 4.26. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait H&E boyama.....	54
Şekil 4.27. Gruplar arasındaki epitelde dökülme düzeylerinin değerlendirilmesi.....	56
Şekil 4.28. Gruplar arasındaki hemoraji düzeylerinin değerlendirilmesi.....	57
Şekil 4.29. Gruplar arasındaki lökosit infiltrasyonu düzeylerinin değerlendirilmesi...	58
Şekil 4.30. Gruplar arasındaki kollajen düzeylerinin değerlendirilmesi.....	61
Şekil 4.31. Sham grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	62
Şekil 4.32. Sham grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	62
Şekil 4.33. Radyasyon grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	63
Şekil 4.34. Radyasyon grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	63
Şekil 4.35. Radyasyon+DMSO grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	64
Şekil 4.36. Radyasyon+DMSO grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	64
Şekil 4.37. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	65
Şekil 4.38. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	65

Şekil 4.39. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	66
Şekil 4.40. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama.....	66
Şekil 4.41. Sham grubuna ait PAS boyama.....	67
Şekil 4.42. Radyasyon grubuna ait PAS boyama.....	67
Şekil 4.43. Radyasyon+DMSO grubuna ait PAS boyama.....	68
Şekil 4.44. Radyasyon+Q100 mg grubuna ait PAS boyama.....	68
Şekil 4.45. Radyasyon+Q200 mg grubuna ait PAS boyama.....	69



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklamalar</b>
ADB	: Anabilim Dalı Başkanlığı
CAT	: Katalaz
cGy	: Santigray
cm	: Santimetre
Co <sup>60</sup>	: Kobalt 60
Dk	: Dakika
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DÖ	: Diöstrus
e <sup>-</sup>	: Elektron
E2	: Estradiol
EM	: Elektromanyetik
eV	: Elektron volt
FSH	: Follikülü Stimüle Edici Hormon
GEAH	: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GPx	: Peroksidaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSH-Red	: Glutasyon redüktaz
gr	: Gram
Gy	: Gray
H	: Hidrojen
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HCL	: Hidroklorik asit
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
H <sub>2</sub> O	: Su



<b>Simgeler</b>	<b>Açıklamalar</b>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
İL	: İnterlökin
İOR	: İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon
i.p.	: İnteraperitoneal
İR	: İyonlaştırıcı Radyasyon
kg	: Kilogram
km/sn	: Kilometre/saniye
LET	: Lineer enerji transferi
LH	: Lutein hormonu
LOO <sup>•</sup>	: Lipid peroksit radikali
M	: Metre
MDA	: Malondialdehid
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MÖ	: Metöstrus
n	: Nötron
NaCl	: Sodyum Klorür
nm	: Nanometre
NO <sup>•</sup>	: Nitrik oksit radikali
O <sub>2</sub>	: Oksijen
O <sub>2</sub> <sup>•</sup>	: Süperoksit radikali
OH <sup>•</sup>	: Hidroksil radikali
O.İnd.	: Ovulasyon İndüksiyonu
Ö	: Östrus
p	: Proton
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PÖ	: Proöstrus
R	: Radyasyon
R+DMSO	: Radyasyon+Dimetilsülfoksit
RT	: Radyoterapi

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklamalar</b>
R+Q100 mg	: Radyasyon+Quercetin 100 miligram
R+Q200 mg	: Radyasyon+Quercetin 200 miligram
S	: Sakrifiye
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Sn	: Saniye
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SPSS	: Statistical Programme for Social Sciences
SRY	: Cinsiyet belirleyici bölge Y
TBF	: Testis belirleyici faktör
TGF Beta	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
UV	: Ultraviyole
X	: Röntgen
+	: Pozitif
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\gamma$	: Gama
$\mu\text{m}$	: Mikrometre
$\mu\text{m}^2$	: Mikrometre kare

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Bir atomun kararlı hale geçerken ortam boyunca yaydığı hızlı parçacık ya da elektromanyetik (EM) dalga şeklindeki enerjiye radyasyon denmektedir. 1895 yılında X ışınlarının keşfedilmesi ve daha sonra endüstri ve tıp alanlarında yaygın bir şekilde kullanılması radyasyonun hayatımıza girişini hızlandırmıştır. X ışınlarının bu teknolojik alanlardaki kullanımı hayatımızı kolaylaştırırken aynı zamanda bir takım sağlık problemlerini de beraberinde getirmiştir. Bu problemlerin en önemlisini maligniteler oluşturmaktadır (1,2).

X ışınları aynı zamanda malignitelerin tedavisinde de (Radyoterapi) kullanılmaktadır. Radyoterapi (RT), yüksek enerjili radyoaktif ışınları kullanarak kanser hücrelerini yok eden bir tedavi yöntemidir (3). Günümüzde RT, kanser tedavisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiş olup cerrahi ve kemoterapiyle birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanserli hastaların %60'ından fazlasının da toplam tedavi sürelerinin önemli bir kısmını RT'nin oluşturduğu bilinmektedir (4). RT, batin bölgesi tümörlerinin (gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri, uterus, serviks, ovaryum, mesane ve böbrek tümörleri gibi) tedavisinde sık kullanılmaktadır. RT'de amaç kanserli hücrelerin yok edilmesidir. Fakat RT'nin uygulandığı kanserli bölgenin çevresinde bulunan sağlıklı hücreler de radyasyondan dolayı zarar görmektedir. Hücrelerin radyasyona karşı duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. Genellikle hızlı bölünebilen ancak farklılaşmamış hücrelerin (Lenfoid sistem hücreleri, GİS epitel hücreleri gibi) olduğu dokular radyasyondan daha fazla etkilenirken, bölünmeyen fakat yüksek farklılaşma özelliğine sahip olan hücreler (karaciğer, kas, sinir hücreleri gibi) radyasyondan daha az etkilenmektedir (2,5).

Canlılarda biyolojik hasarın meydana gelebilmesi için radyasyon enerjisinin öncelikle hücre tarafından emilmesi ve dokular üzerinde yayılması gerekmektedir. Bu emilim ve yayılma sonucunda hücre içerisindeki moleküllerde iyonlaşma ve uyarılmalar meydana gelir. İleride meydana gelebilecek biyolojik hasarların tetikleyicisi olan bu iyonlaşmalar, hücrenin DNA'sında tek ve çift zincir kırıklarına ve aynı zamanda hücre içerisinde kimyasal toksinlerin oluşmasına neden olmaktadır (6). Hücrede hasar oluşması durumunda inflamatuvar reaksiyon meydana gelir ve bu reaksiyon dokularda harabiyete neden olur (7-12). İyonlaştırıcı radyasyon hücre ile

etkileştiğinde hücre içerisinde serbest oksijen radikalleri (SOR) olarak bilinen bileşikler ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu bileşiklerin aşırı şekilde artması hücrede oksidatif strese neden olur ve bunun sonucu olarak da hücrede hasar meydana gelir. Vücudumuzda SOR'un oluşumunu ve ortaya çıkardığı hasarı engelleyen aynı zamanda SOR'u dengede tutan bir savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu savunma mekanizmasına antioksidan savunma mekanizması denmektedir. Antioksidanlar SOR'u yakalayıp hapseden ve onları stabil hale getirerek hücrede hasar meydana gelmesini engelleyen maddelerdir. Antioksidan savunma mekanizmanın yetersiz kalması durumunda SOR miktarı artar ve buna bağlı olarak hücrede hasar oluşur. Bu konuda günümüze kadar yapılan çalışmalar SOR'un artışını engelleyen antioksidanların kullanımının hücre üzerinde iyonlaştırıcı radyasyonun ortaya çıkardığı oksidatif hasarı azalttığını ortaya koymuştur (13-16). Antioksidanların flavonoid grubunda yer alan Quercetin-3-O Rutinoside antiviral, antibakteriyel, antialerjik, antidiyabetik, serbest radikal süpürücü, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antitrombotik etkileri olan bir maddedir. Quercetin-3-O Rutinoside'in dokularda bulunan antioksidan enzim miktarını artırıp lipid peroksidasyonunu engelleyerek oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir (17,18).

Batın bölgesi tümörlerinin tedavisinde sıklıkla uygulanan RT sonrasında uterus da tedavi süresince alınan radyasyondan etkilenmekte olup alınan doza bağımlı olarak da implantasyon problemleri ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada ovulasyon indüksiyonu yapılan sıçanlarda iyonlaştırıcı radyasyonla oluşturulan uterus toksisitesinde, güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olan Quercetin-3-O Rutinoside'in koruyucu etkilerinin ışık mikroskop düzeyinde araştırılması amaçlanmıştır.

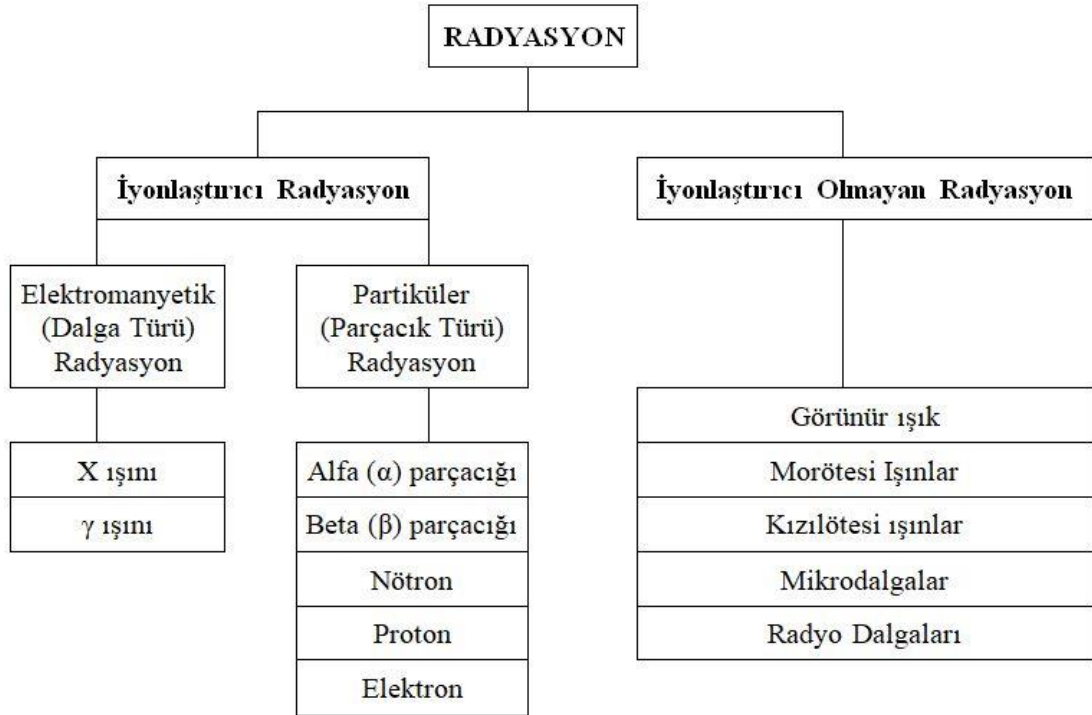
## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1. RADYASYONUN TANIMI VE KAYNAKLARI

Bir atomun kararlı hale geçerken ortam boyunca yaydığı hızlı parçacık ya da elektromanyetik (EM) dalga şeklindeki enerjiye radyasyon denmektedir (1,2). Radyasyonun hücreye ve DNA'ya verdiği hasar dokular tarafından ne kadar emildiğine, radyasyonun enerjisine ve dokunun yapısına göre değişkenlik gösterir (19). Genel olarak radyasyon kaynakları iki türe ayrılmaktadır. Birincisi doğal radyasyon kaynaklarıdır ve bunlar insan faktörünün dışında gelişen kozmik ışınlar, yeryüzünden gelen gama ışınları, radon ve içsel (internal) kaynaklardır. Yapay radyasyon kaynakları ise insan faaliyetleri ile ortaya çıkan radyoloji, nükleer tıp, tüketici ürünleri ve nükleer silah gibi kaynaklardan oluşur (20).

### 2.2. RADYASYON TÜRLERİ

Radyasyon etkileşime girdiği maddelerin yapısında meydana getirdiği değişikliğe bağlı olarak, iyonlaştırıcı (İR) ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon (İOR) olarak 2 sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.1.) (21-24).



Şekil 2.1. Radyasyon Türleri

### 2.2.1. İyonlaştırıcı Radyasyon (İR)

Enerjisi yüksek ışınlar bir atoma çarptıkları zaman atomun yapısındaki elektronu kopartarak iyonlaşmaya sebep oluyorsa bu radyasyon türüne İR adı verilir (25).

İR, atomları iyon haline dönüştürebildiğinden, molekül bağlarında kırıklara da sebep olabilir. Serbest radikallerin ortaya çıkması ve diğer hücreleri etkilemesi sonucunda, zararlı kimyasal reaksiyonlar meydana gelir. Böylece, hücrelerin yapısında ve metabolizmalarında hasarlar meydana gelir (25). Kısacası İR, DNA gibi kritik makromoleküller ile etkileşime girerek ciddi hücresel işlev bozukluğu ve hücre ölümüne yol açmakta, SOR ve diğer toksik maddelerin açığa çıkmasına neden olmaktadır (26,27).

İR'nin bir canlıda hücre ve doku hasarı oluşturabilmesi için radyasyon enerjisinin hücre tarafından absorbe edilmesi gerekir. Bu absorpsiyon neticesinde hücre moleküllerinde iyonlaşma ve uyarılmalar meydana gelir. Bu iyonlaşma ve uyarılmaların ortaya çıkması ortam tarafından İR'nin absorbe edildiğini gösterir. İki tür iyonlaştırıcı radyasyon vardır. Bunlar;

- 1- İyonlaştırıcı elektromanyetik (EM) radyasyon (Dalga türü)
  - a- X ışını
  - b-  $\gamma$  ışını
- 2- İyonlaştırıcı partiküler radyasyon (Parçacık türü)
  - a)  $\alpha$  parçacığı
  - b)  $\beta$  parçacığı
  - c) Nötron (n)
  - d) Proton (p)
  - e) Elektron ( $e^-$ ) (24)

#### 2.2.1.1. İyonlaştırıcı EM radyasyon (Dalga türü):

EM spektrumunda bulunan, dalga boyu kısa ve frekansı yüksek, dolayısıyla yüksek enerji ile kendilerini gösteren X (röntgen) ışınları ve  $\gamma$  ışınlarından oluşan, ışık hızında hareket eden ve uzayda foton olarak adlandırılan enerji paketçikleri halinde yayılan radyasyon tipine iyonlaştırıcı EM radyasyon (dalga türü) denmektedir (28). X ve  $\gamma$  ışınları özellikleri bakımından birbirine benzer fakat

meydana geliş şekilleri açısından birbirinden farklıdırlar (6). EM radyasyon aynı zamanda İOR türlerini de kapsamaktadır (Ultraviyole, radar, radyo gibi) (25).

#### 2.2.1.1.1. X ışınları:

1895 yılında Fizikçi W. Röntgen'in bulduğu X ışınları 0.01 nm ve 10 nm dalgaboyu aralığında kimyasal bağları kırabilecek yüksek enerjiye sahip bir ışınım türüdür. Dalga ve tanecik özelliğine sahip olduğundan dolayı çift karakterlidirler. Tanecik özelliği gösteren X ışınlarına foton adı verilir (29).

#### 2.2.1.1.2. $\gamma$ ışınları:

1900 yılında Paul Villard tarafından bulunmuştur.  $\gamma$  ışını, atomun çekirdeğinde ortaya çıkar. Çekirdekten  $\alpha$  ya da  $\beta$  parçacığı çıkarıldığında genel olarak kararsız duruma geçerler. Atom çekirdeğinin kararsız duruma geçmesine sebep olan enerji kararlı hale geçebilmek amacıyla çekirdekten uzaklaşır ve EM radyasyon halinde yayınlanır.  $\gamma$  ışınlarının enerjisi yüksek ve penetrasyonu fazladır (2,30-32).

### 2.2.1.2. İyonlaştırıcı partiküler radyasyon (Parçacık türü):

Belirli bir oranda kütle ve enerjisi olan ve ayrıca çok yüksek hızda hareket edebilen parçacıklara partiküler radyasyon adı verilmektedir. Bu radyasyon türü  $\alpha$  parçacıkları,  $\beta$  parçacıkları, proton, nötron ve elektronlardan oluşmaktadır (2,30-32).

#### 2.2.1.2.1. $\alpha$ parçacıkları:

Rutherford'un 1903 yılında keşfettiği  $\alpha$  parçacıkları Helyum atomunun çekirdeği olmakla birlikte, çift proton ve nötrondan oluşur. Pozitif yüklüdürler ve daha az penetrandırlar. 15000/25000 km/sn arasında değişen hıza sahiptirler. Etkileştiği maddelerde kuvvetli iyonlaşmaya neden olurlar. Bir kâğıt parçası  $\alpha$  partiküllerini absorbe edebilir (25).

#### 2.2.1.2.2. $\beta$ parçacıkları:

Beta ( $\beta$ ) parçacıkları proton ve nötron içermeyen negatif yüklü partiküllerdir. 120000/299000 km/sn arasında değişen hıza sahip olup  $\alpha$  parçacıklarına göre daha hızlıdırlar ve daha fazla penetrandırlar. İyonlaştırma yetenekleri ise daha zayıftır.  $\beta$  ışını eksi yüke sahip olduğunda negatron olarak adlandırılırken, artı yüke sahip olduğunda pozitron olarak adlandırılır (25).

#### 2.2.1.2.3. Nötronlar (n):

1932 yılında James Chadwick tarafından keşfedilen nötronlar yüksüz parçacıklardır. Nötron, doğal hidrojen hariç tüm atomların çekirdeklerinde bulunan temel parçacıktır. Nötronlar, genellikle yapay şekilde oluşmaktadır. Yüksüz olduklarından dolayı bir maddeye rahatlıkla nüfuz edebilirler. Doğrudan iyonlaşmaya neden olmayıp atomlarla etkileştikleri zaman iyonlaşmaya sebep olan  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve x ışınlarını ortaya çıkarabilirler (25).

#### 2.2.1.2.4. Protonlar (p):

Protonlar, 1886 da Eugen Goldstein tarafından keşfedilmiştir. Bu artı yüklü iyon demetlerine pozitif ışınlar adı verilmektedir. Atom çekirdeğinin yapısında olup kütleleri elektronlardan 2000 kat daha fazladır. Hidrojen atomunun çekirdeği olup yapısındaki protonlar +1 birim yüke sahiptir ve kütle numarası 1'dir ( ${}^1_1\text{H}^+$ ). Madde ile uyarılma ve iyonlaşma yoluyla etkileşirler ve enerjilerini bu şekilde kaybederler (25).

#### 2.2.1.2.5 Elektronlar ( $e^-$ ):

Elektronlar negatif yüklüdürler ve başlangıçta Van de Graaff jeneratörlerinde üretilirken ilerleyen dönemlerde Lineer hızlandırıcı cihazlarda üretilmiştir. Fotonlara kıyasla elektronların penetrasyon yetenekleri daha az olup iyonlaştırma yetenekleri daha fazladır. Biyolojik etkileri ise birbirine benzerdir (24,33).

### 2.2.2. İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon

Bu radyasyon türü, iyonlaştırıcı radyasyon gibi elektromanyetik radyasyondur, fakat daha az enerjiye sahip olduğundan moleküllerin iyonlaşmasına veya elektronların koparılmasına neden olacak kadar güçlü değildir (34). Dalga boyları yaklaşık  $10^{-7}$  metreye eşit olup foton enerjileri iyonlaştırıcı radyasyonun sınırı olarak kabul edilen 12 elektron volttan (eV) daha düşüktür (35,36).

İyonlaştırıcı olmayan radyasyonlar görünür ışık, morötesi ışınlar, kızıl ötesi ışınlar, mikrodalgalar, radyo dalgalarından meydana gelen elektromanyetik radyasyon türlerini içerir (35,36).



#### **2.2.2.1. Görünür ışık:**

İnsan gözünün algılayabildiği, dalga boyları 400 nm ile 700 nm arasında değişen ışınları içerir. Atomların ısı etkisinde uyarılmaları neticesinde yayılırlar (37,38).

#### **2.2.2.2. Morötesi ışınlar (Ultraviyole):**

Görünür ışıktan daha kısa olup 10 nm ile 310 nm arasında değişen dalga boyuna sahip ışınlardır. Morötesi (UV) ışınlar kimyasal bağları bozup bazı molekülleri iyonlaştırabilirler. Aynı zamanda UV ışınım mutajenik etkiye sahiptir ve hücrelerin DNA yapısını bozarak mutasyona neden olur (37,38).

#### **2.2.2.3. Kızılötesi ışınlar:**

Kızılötesi ışınlar dalga boyu 710 nm ile 1 mm arasında değişen ışınları kapsayan radyasyon türüdür. Uzak kızıl ötesi, orta kızıl ötesi ve yakın kızıl ötesi olmak üzere 3 kısma ayrılır. Atomlar kızıl ötesi ışınları absorbe ettiklerinde madde içerisinde ısı meydana getirirler ve bundan dolayı bu ışınım ısı radyasyonu da denmektedir (37,38).

#### **2.2.2.4. Mikrodalgalar:**

Bir metre ile bir milimetre arasındaki farklı dalga boylarına sahip ışınları içerir. Elektromanyetik dalga şeklinde yayılırlar ve genellikle radar, mikrodalga fırın ve iletişim (cep telefonu ve internet gibi) ağlarında kullanılırlar (37,38).

#### **2.2.2.5. Radyo dalgaları:**

Bir milimetreden binlerce kilometreye kadar değişen dalga boylarını içerirler. Önemli biyolojik etkileri yoktur. Çok uzun dalga boyuna sahip olmaları nedeniyle en düşük enerji ve ısıya sahiptirler (37,38).

### **2.3. RADYASYONUN ETKİ MEKANİZMALARI**

Radyasyonun hasar verici mekanizmaları insan hücreleri, dokuları veya diğer maddelerde bulunan atomların iyonlaşması ile olur. Dokular tarafından absorbe edilen radyasyon dokuda bulunan elektronları koparabilmek için gereken yüksek enerjiye sahipse iyonlaşmaya neden olur. Radyasyon, elektronu atomun yörüngesinden kopardığında atom pozitif (+) yüklü iyon haline dönüşür. Koparılan elektron madde içinde yol alırken diğer elektronlarla çarpışarak büyük oranda enerjisini kaybeder ya da birçok elektronun ortaya çıkmasına sebep olur. Tekrar eden bu etki neticesinde pek çok sayıda atom iyon haline gelir (2).

Canlılar üzerinde iyonlaştırıcı radyasyonların biyolojik etki yaratabilmesi için radyasyon enerjisinin hücreler tarafından absorbe edilerek tüm dokulara yayılması gerekmektedir. İyonlaştırıcı radyasyonların canlılar üzerinde oluşturduğu etkiler fiziksel, kimyasal ve biyolojik olmak üzere üç kısımda incelenebilir (24,39).

İyonlaştırıcı radyasyonun canlı dokular üzerindeki etkisinin ilk aşamasını fiziksel etki mekanizması oluşturur. Bu etki mekanizmasında iyonlaştırıcı radyasyonun sahip olduğu yüksek enerjinin canlı dokulara aktarılması ile dokunun yapısında bulunan atom ve moleküller uyarılır ve iyonlaşma meydana gelir. İkincisi; kimyasal etki mekanizmasıdır ve bu aşamada canlı doku tarafından absorbe edilen iyonlaştırıcı radyasyon ile hasara uğramış atom ve moleküller hücre içerisindeki diğer yapılarla etkileşerek serbest radikalleri meydana getirirler. Canlı doku üzerinde iyonlaştırıcı radyasyonun etkisiyle meydana gelen bu tür moleküler değişiklikler ise üçüncü etki mekanizması olan biyolojik etkiyi oluşturur. Biyolojik etki aşamasında değişik hasarlara neden olan enzimatik reaksiyonlar ortaya çıkar. İyonlaştırıcı radyasyon, hücre içinde bulunan moleküllerde ve hücrenin genetik materyalini oluşturan kromozomlarda kırıklar ve buna bağlı olarak hasarlar meydana getirir. Hücre mutasyon adı verilen bu tür genetik hasarları onarabilir, fakat bu hasarlar onarılamazsa, hücreyi apoptoza (hücre ölümü) sevk eden metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Bu özellikleriyle, iyonlaştırıcı radyasyonlar hücre proliferasyonu (çoğalması) ortaya çıkan kanser vakalarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır (24,39).

### **2.3.1. Radyasyonun Hücre Üzerine Etkileri**

Radyasyonun hücreye vermiş olduğu hasar hücrenin maruz kaldığı doz ile doğrudan orantılıdır ve bu doz Gray (Gy) olarak adlandırılır. Radyasyona maruz kalan herhangi bir maddenin bir kg'ında bir Joule' lik enerji ortaya çıkaran radyasyona Gy denmektedir. Fakat bu tanımlamada ışınlanan volümün uzaysal dağılımı hariç tutulmaktadır. Esasen radyobiolojide hayati öneme sahip olan şeylerden birisi de lineer enerji transferi (LET)'dir. Bir maddeye aktarılan radyasyon enerjisi miktarına LET adı verilir. LET düşük seviyede homojen, yüksek seviyede ise heterojen dağılım gerçekleştirilebilmektedir (18,40,41).

Bu sebeple hücre üzerinde çeşitli hasarlar ortaya çıkmaktadır. Radyasyon, hücrede bulunan DNA'yı etkilemektedir. Normal koşullarda hücrenin DNA'sında oluşan tek zincir kırıkları yine hücre tarafından kısa sürede tamir edilir ve hücre

ölümü meydana gelmez. Fakat hücrenin DNA'sında çift sarmal kırıkları meydana gelmiş ise hücre ölümü gerçekleşebilir. DNA üzerinde iyonlaştırıcı radyasyon direkt ve indirekt olarak iki farklı etkiye sahiptir. Bunlar; iyonlaştırıcı radyasyon hücre içerisinde ilerlerken karşısına çıkan atom veya molekülle çarpıştıktan sonra atomun dış yörüngesinden elektronu kopararak iyonlaştırırsa buna direkt etki denir. Bilhassa  $\alpha$ ,  $\beta$  ve aşırı dozda  $\gamma$  ışınlarının hem alt seviye hem de üst seviye birim mesafede LET, radyasyonla etkileştiği yerde bir molekülü iyonlaştırır. Bu olay neticesinde DNA molekülünün yapısında bağ kırıkları ortaya çıkabilir. İyonlaştırıcı radyasyonun DNA molekülü üzerine direkt etki etmesiyle Purin halkaları açılabilir, fosfodiester bağları ile DNA'nın yapısında bulunan tek veya çift zincir halkaları kırılabilir. Bu özelliğinden (DNA molekülü üzerindeki etkilerinden) dolayı İyonlaştırıcı radyasyon, tıpta, genellikle de Radyasyon Onkolojisi ve Nükleer Tıp alanlarında, kanserli hücrelerin ortadan kaldırılması maksadıyla kanser hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır (18,40,41).

Radyasyonun doğrudan DNA molekülünü etkilemeden insan vücudunda bulunan diğer moleküllerle etkileşime geçerek onları iyonlaştırması ve bunun sonucu olarak da serbest radikaller oluşturmaya indirekt etki denir. Yani indirekt etkide öncelikle serbest radikaller ortaya çıkar ve daha sonra bu serbest radikaller DNA molekülünü etkiler (3).

Yörüngesinde bir ya da birden çok eşlenmemiş tek elektron bulunduran ve aynı zamanda yüksek reaktivasyona sahip olan atom ya da moleküllere serbest radikaller adı verilmektedir. Serbest radikaller yapılarında bulunan bu tek elektron sayesinde, özgün kimyasal nitelikler kazanarak canlı hücreler üzerinde toksik etkiye neden olurlar. Örneğin, insan vücudunun büyük bir kısmını oluşturan su molekülü iyonlaştırıcı radyasyon ile etkileşime geçerek serbest radikalleri oluşturur (3).

İyonlaştırıcı radyasyonun su molekülleri tarafından absorbe edilip bunun sonucunda parçalanmasıyla (radyoliz), su molekülleri iyonlaşır, pozitif yüklü su molekülü ve serbest bir elektron ortaya çıkar ( $H_2O + \dot{I}R$  (İyonlaştırıcı radyasyon)  $\rightarrow e^- + H_2O^+$ ). Buradaki serbest elektron suda ( $e^-$ ) başka bir su molekülü ile etkileşinceye kadar ilerler ve su molekülüyle etkileştiği anda onu negatif yüklü bir moleküle dönüştürür ( $H_2O^-$ ). Tepkimeler sonucunda ortaya çıkan  $H_2O^+$  ve  $H_2O^-$  kararsız haldedirler ve bunlar kararlı hale geçebilmek için parçalanırlar, bu

parçalanma sonucunda bir iyon ve bir serbest radikal ( $H_2O^+$  parçalandığında  $H^+$  iyonu ve hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) radikali ortaya çıkarken,  $H_2O^-$  parçalandığında ise  $H\cdot$  radikali ve  $OH^-$  iyonu ortaya çıkar) meydana getirirler. (Reaksiyonlardaki noktalar serbest radikalleri ifade etmektedir) (3).

Yukarıdaki tepkimelerin sonucunda ortaya çıkan ürünler hidrojen, hidroksil iyonları ve serbest radikallerdir. İyonlaştırıcı radyasyon DNA ile etkileşime girerek DNA zincirlerinin çapraz bağlanmasına, bu zincirlerin (tek ve çift zincir kırıkları) kırılmasına ve yapısal bozulmaya yol açarlar. Oksijenin varlığı durumunda radyasyon, hücrenin yapısında tahrip edici gücü yüksek tepkimeler oluşturur. Ortaya çıkan toksik kimyasal mekanizmaların DNA ile indirekt olarak etkileşmesi neticesinde hücre ya kendini tamir edip yaşamını sürdürür ya da hücre kendini tamir edemez ve apoptoz'a gider veya hücre kendini tamir edemez ve hücrede mutasyon oluşur (3).

İndirekt etkide iyonlaştırıcı radyasyonun direkt etki ile DNA molekülünün yapısında oluşturduğu hasarın yaklaşık iki katı oluşabilmektedir. Hücre hasarının şiddeti maruz kaldığı doz ile doğrudan orantılıdır. DNA'nın yapısında oluşan en önemli hasar DNA baz hasarıdır. İyonlaşmanın aşırı şekilde artması DNA'da bulunan timidin, sitozin, adenin ve guanin bazlarının tamamen kopmasına neden olur. Düşük LET radyasyon dozu DNA'nın yapısında tek veya çift zincir kırıkları oluşturabilir. Bu tek ve çift sarmal kırıkları apoptoz'dan sorumludur (3,20,40,42).

#### **2.4. OKSİDATİF STRES**

Yörüngesinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş tek elektron bulunduran yüksek reaktiviteli atom veya moleküllere serbest oksijen radikalleri (SOR) denmektedir. Bunlar yapı bakımından, süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) radikali, hidroksil ( $OH\cdot$ ) radikali, lipid peroksit ( $LOO\cdot$ ) radikali ve nitrik oksit ( $NO\cdot$ ) radikallerine benzer yapılara sahiptirler. Vücutta aşırı şekilde ortaya çıkan ve lipid peroksidasyonuna sebep olan SOR yine vücutta bulunan antioksidan savunma mekanizması ile dengede tutulmaktadır. Buradan yola çıkarak SOR ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin SOR lehine bozulması olayına oksidatif stres adı verilir (43-45).

Aşırı derecede SOR birikimi dokularda oksidatif strese neden olur ve bu da hücrelerde hasara yol açar (40,46). Oksidatif stresin ortaya çıkmasıyla hücrede

bulunan DNA, lipid, protein ve karbonhidrat bileşikleri zarar görür (47). Oksijenin ortaya çıkardığı radikaller biyolojik sistemlerde en ciddi SOR olarak görülmektedir. Yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinler tarafından oksijen süperoksit grubuna indirgenir. Büyük çapta hücre hasarına neden olan bu süperoksit grubu süperoksit dismutaz (SOD)'ın etkisiyle oksijen ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'e dönüşür. Hücre hasarı oluşturmada daha az etkili olan  $H_2O_2$  bileşiği peroksidaz (GPx), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT) vb. hücre içerisinde bulunan enzimlerle bir araya geldiğinde etkinliği daha zayıf olan su ( $H_2O$ ) ve oksijen ( $O_2$ )'e dönüştürülerek etkisizleştirilir. Dietilditiyokarbamat benzeri bileşikler SOD'un etkisini azaltarak lipid peroksidasyonu mekanizmasını hızlandırmaktadırlar. Bununla birlikte aminotriazol türevi maddeler CAT'ın etkisini azaltarak aktif oksijen gruplarını meydana getiren maddelere hassasiyeti artırır (48,49). Süperoksit grupları tarafından oluşturulan singlet oksijen, hücre membranının doymamış yağ asitleriyle (fosfolipid, glikolipid vb.) etkileşerek farklı lipid peroksidasyon maddelerini (peroksitler, aldehitler vb.) meydana getirir (48-51).

Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan en kritik bileşik malondialdehid (MDA)'dir. MDA, yapısında 3 veya 3' ten çok çift bağ bulunduran yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. Ortaya çıkan MDA, hücre zarındaki iyon alışverişini etkileyerek yine burada bulunan kimyasal maddelerin çapraz bağlanmasına neden olur ve ayrıca iyon geçirgenliği ve enzim fonksiyonunda değişim vb. negatif etkilere sebep olur. MDA bu nedenle mutajen, karsinojen ve genotoksik özelliğe sahiptir (52-55).

## 2.5. ANTIOKSİDANLAR

Antioksidanlar, hücreye zarar veren SOR ile etkileşime geçerek onları hapseden ve stabil hale getirerek istenmeyen etkilerine karşı hücreyi koruyan maddelerdir. Antioksidanlar, iki farklı sınıfa ayrılırlar. Bunlar; enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlardır (56).

Enzimatik antioksidanlar; SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon redüktaz (GSH-Red)'den oluşmaktadır. Non-enzimatik antioksidanlar ise polifenoller (fenolik asiler, flavonoidler), karotenoidler ( $\beta$ -karoten, likopen, lutein), vitaminler (vitamin-A, vitamin-C, vitamin-E), mineraller (çinko, selenyum), antioksidan ko-faktörler (ko-enzim  $Q_{10}$ ) 'den oluşmaktadır (49,57-59).

Enzimatik olmayan polifenoller grubunda yer alan flavonoidler 6 alt gruba ayrılır. Bunlar; flavanonlar (hesperetin, naringenin), flavonlar (chrysin), isoflavonoidler (genistein), flavonoller (quercetin, keampferol), flavanoller (katesin, EGCG), antosiyanidinler (siyanidin, pelagonidin)'den oluşur (59-61).

Antioksidanlar bazı etki mekanizmalarına sahiptirler. Bunlar;

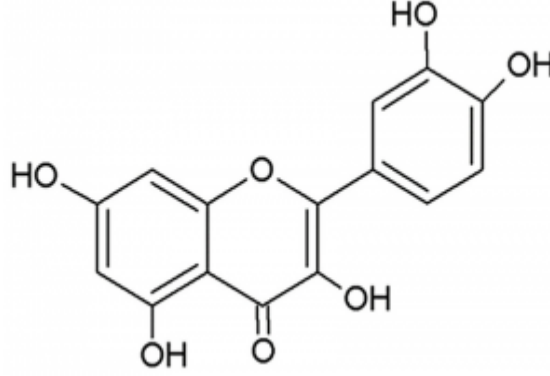
- Toplayıcı etki (SOR'ni yakalayıp hapsetme özelliği)
- Bastırıcı etki (SOR'ni pasif hale getirme özelliği)
- Zincir kırıcı etki (SOR'nin zincirlerini kırarak onları etkisiz hale getirme özelliği)
- Onarıcı etki (SOR'nin ortaya çıkardığı hasarı tamir etme özelliği)
- Hücresel kinaz kayıplarını önleme (Oksidatif reaksiyonların oluşumunu engelleme özelliği)
- Enzimatik etki (Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların salgılanmasını artırma özelliği) (62,63).

### **2.5.1. Quercetin-3-0 Rutinoside**

Flavonoidlerin flavonol alt sınıfının bir üyesi olan Quercetin-3-0 Rutinoside, genellikle glikozile edilmiş bir formda bulunur (64). Quercetin-3-0 rutinoside güçlü bir antioksidan olup polifenol yapıya sahip bioflavonoid bir maddedir (65). Quercetin-3-0 rutinoside'in başlıca kaynakları elma, çilek, hünnap ve kiraz gibi meyveler, soğan, brokoli, lahana gibi sebzeler, kırmızı şarap, çay gibi içeceklerden ve ayrıca ginkgo biloba, hypericum perforatum, sambucus canadensis gibi medikal bitkilerden oluşmaktadır (66-70).

Serbest radikallere karşı Quercetin-3-0-Rutinoside'in birçok etki mekanizması vardır. Quercetin-3-0-Rutinoside'in hidroksil radikali, peroksil ve süperoksit radikalleri üzerindeki etkisi diğer flavonoidlere oranla daha fazladır (71). Quercetin-3-0-Rutinoside, ksantin oksidaz vasıtasıyla süperoksit radikal üretimini engeller (72). Aynı zamanda singlet oksijen ve hidroksil radikallerini ortadan kaldırır (73). Güçlü bir antioksidan olan Quercetin-3-0-Rutinoside, antiviral, antibakteriyel, antialerjik, antiprotozoal, antidiyabetik, serbest radikal süpürücü, antiaterojenik, antiinflamatuvar, antitrombotik, antiadipojenik, antikarsinojenik, sitoprotektif, vazoprotektif, kardioprotektif, nöroprotektif etkileri de olan bir maddedir (17,74-80). Quercetin-3-0-Rutinoside'in metal iyonlarını kendisine bağlayarak membran lipid peroksidasyonunu engellediği düşünülmektedir (81). Ayrıca Quercetin-3-0-

Rutinoside'in dokulardaki antioksidan enzim miktarını artırıp, lipid peroksidasyonunu engelleyerek oksidatif stresi azalttığı daha önce yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (82).



şekil 2.2. Quercetin-3-O-Rutinoside'nin moleküler yapısı (83).

## 2.6. UTERUS

### 2.6.1. Uterus Anatomisi

Uterus; pelvis boşluğunda mesane ile rektum arasında uzanan, kalın müköler bir duvara sahip, lümeni müköz membran ile döşenmiş, üstte ince bağırsak kıvrımları ile komşu, içi boş armut şeklinde bir organdır. Abdominal bölümü tuba uterinalar ile devamlılık gösterirken pelvik bölümü vajina ile devam eder. Uterus önden arkaya hafifçe yassılaşmış bir biçimdedir. Organın geniş olan üst kısmı, gövde veya korpus olarak adlandırılırken, tepedeki kubbe şeklindeki kısım fundus olarak adlandırılır. Uterusun dar olan en alt kısmı ise serviks adını alır ve vajina ile devamlılık gösterir. Uterusun uzunluğuşu yaklaşık 7,5 cm, ön kısmının genişliğı 5 cm, duvar kalınlığı 2,75 cm ve ağırlığı 30-40 gr'dır. Uterus yapı ve fonksiyon olarak birbirinden farklı iki kısımdan oluşur. Bunlar; korpus uteri ve serviks uteri'dir. Bu iki kısım arasında dış yüzden belli olmayan, fakat iç yüzden açıkça fark edilebilen istmus uteri adı verilen bir bölüm bulunur (84,85).

Sıçan uterusu ise şekil olarak boynuz görünümündedir ve bikornuat yapıya sahip olup batın boşluğunun her iki tarafında yer alır. Kornular böbreğın alt kutbunda sonlanır (44,86,87).

### 2.6.2. Uterus Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti, genetik bakımdan fertilizasyon esnasında belirlenmiş olsada gonadlar embriyonik dönemin yedinci haftasına gelinceye kadar dişi ya da erkeğin morfolojik özelliklerini sergilemezler. Bu haftaya kadar geçen dönem genital gelişimin farklılanmamış evresi olarak tanımlanır (88).

Cinsiyetin gelişimi, birçok genin etkili olduğu kompleks bir süreçtir ve Y kromozomunun taşıdığı Sexdetermining Region on Y (SRY) geni de bu genlerden biridir. SRY geninin protein ürünü testis belirleyici faktör (TBF)'dür ve bu faktörün var olması durumunda fetusun cinsiyeti erkek, yokluğunda ise dişi tipinde gelişir (88).

Başlangıçta erkek ve dişi embriyoların her ikisinde de iki çift genital kanal bulunur. Bunlar mezonefrik (Wolf) kanallar ve paramezonefrik (Müller) kanallardır. Paramezonefrik kanal, ürogenital kabartının anterolateral kısmındaki epitelin uzunlamasına bir girintisi olarak ortaya çıkar. Üst uçtan karın boşluğuna huni şeklinde açılır. İlk olarak mezonefrik kanalın yan tarafında bulunur ve mezonefrik kanalları ön tarafta çaprazladıktan sonra kaudal kısımda gelişimini sürdürür. Erkek üreme sisteminin gelişimini mezonefrik (Wolff) kanallar sağlarken, dişi üreme sisteminin gelişimini de paramezonefrik (Müller) kanallar sağlamaktadır (88).

Her paramezonefrik kanalda üç bölüm bulunur (88). Bunlar;

- 1- Batın bölgesine açılan kranial dikey bölüm
- 2- Mezonefrik kanalları çaprazlayan yatay bölüm
- 3- Diğer taraftaki eşiyile biraraya gelen kaudal dikey bölüm

Ovaryumların aşağıya inmesiyle birlikte ilk iki kısımdan yani kranial vertikal parça ve horizontal bölümden uterusun tüpleri olan tuba uterinalar gelişir. Kaudal kısımları da kaynaşarak uterus kanalını oluştururlar. Paramezonefrik kanalın ikinci bölümü mediokaudal yönde ilerlediğinde ürogenital kabartılar giderek daha horizontal bir düzleme yerleşirler. Kanallar orta düzlemde kaynaştıktan sonra pelviste horizontal, kalın bir kıvrım oluşur. Kaynaşmış paramezonefrik kanalların lateralinden pelvis duvarına kadar uzanan horizontal bu kalın kıvrıma uterusun sınırlayıcı (broad) ligamenti denir. Bu ligamentin üst kısmında tuba uterinalar yer



alırken, arka kısmında overler bulunur. Uterus ve broad ligamentler, pelvisi uterorektal ve uterovesikal olmak üzere iki ayrı boşluğa böler. Uterusun korpusu ve serviksi kaynaşan paramezonerik kanallardan oluşur. Bunların etrafı uterusun kas tabakası olan miyometriyum ve periton örtüsü olan perimetriyum oluşturur bir mezenkim katmanıyla sarılmıştır (88).

### **2.6.3. Uterus Histolojisi**

Uterus, kalın bir duvara sahiptir ve histolojik olarak üç katmandan meydana gelir (89,90).

Bunlar;

- Endometriyum
- Miyometriyum
- Perimetriyum'dur.

#### **2.6.3.1. Endometriyum**

Tunika mukoza olarak da bilinen bu tabaka uterusun en iç kısmını oluşturur (91). Endometriyum, epitel ve lamina propriya olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Endometriyumun epiteli tek katlı prizmatik epiteldir. Epitel, iki tür hücreden oluşmaktadır. Bunlardan ilki silyalı hücrelerdir, ikincisi de salgı üreten mikrovilluslu hücrelerdir. Uterus bezleri lamina propriyanın tabanına doğru dallanmalar sergileyebilen basit tübüler yapıda bezlerdir. Bezlerin boyutları genital siklusun dönemlerine göre değişir. Uterus bezlerini meydana getiren epitel, yüzey epiteline benzemesine rağmen silyalı hücreler oldukça azdır (92-94).

Lamina propriya; hücre bakımından zengin, fibroblastların ve esas maddenin bol miktarda bulunduğu, tip III kollajen lifler içeren bağ dokusu tabakasıdır (92).

Endometriyum yapısal ve fonksiyonel açıdan iki farklı tabakadan oluşur. Endometriyumun miyometriyum ile komşu olan 1/3 derin kısmını oluşturan ve uterus bezlerinin son kısımlarının bulunduğu bölgeye endometriyum bazalis (stratum basale endometriale) denir. Bu tabaka menstrual siklus esnasında dökülmez ve aynı zamanda endometriyumun yenilenmesini sağlar. Endometriyumun 2/3 yüzeysel kısmında ise endometriyum fonksiyonalis (stratum functionale endometriale)

tabakası bulunur. Bu tabakada bezlerin boyun ve gövde kısımları yer alır. Bu tabaka menstrual siklus esnasında atılır. Bu tabakanın tekrar yenilenmesi endometriyum bazalis tabakası tarafından gerçekleştirilir (93,94).

Endometriyum fonksiyonalis tabakasının belirli menstrual aralıklarla dökülmesinde endometriyumu besleyen damarların rolü büyüktür. Miyometriyumun orta katmanlarında bulunan arkuat arterler burada sirküler biçimde konumlanmışlardır. Arkuat arterler endometriyum içinde iki dala ayrılır. Birincisi düz arterlerdir, bunlar bazal tabakanın gelişimini sağlar, ikincisi ise spiral arterlerdir, bunlar da fonksiyonel tabakaya kan transportunu gerçekleştirir (93,94).

Spiral arterler, düz arterlere göre menstrual siklus boyunca değişiklik gösteren hormon seviyelerine (östrojen ve progesteron) daha duyarlıdır (95). Dişi üreme organları östrojen ve progesteron hormonları tarafından kontrol edilir. Bu organlar doğum öncesinde anne kanında varolan ve plasenta vasıtasıyla fetüse geçen östrojen ve progesterondan etkilenir. Bu hormonlar epitel hücreleri ve bağ dokusunun çoğalmasını ve aynı zamanda farklılaşmasını sağlar. Puberteden sonra, hipofiz bezinin etkisiyle ovaryumlardan östrojen ve progesteron salgılanır, bunun sonucu olarak menstrual siklus gerçekleşir. Menstrual siklus 28 günde bir gerçekleşir ve genel olarak 12-15 yaşları arasında başlayıp 45-50 yaşlarına kadar devam eder (93,94).

Menstrual siklus'ta endometriyum, proliferasyon, sekresyon ve menstruasyon olarak adlandırılan üç fazı geçirir (96).

**Proliferasyon Fazı:** Menstrual döngünün 5. ve 14. günleri arasında gerçekleşir. Menstrual fazdan sonra uterus mukozası, bezlerin bazal kısımlarını içeren küçük bir bağ dokusuna (lamina propria) dönüşür. Bu faz ovaryum folliküllerinin gelişimi ve östrojen üretimi ile aynı zamanda gerçekleştiği için bu döneme folliküler faz da denmektedir (96).

Hücreler tüm proliferatif faz süresince çoğalmaya devam eder ve hem bezleri hem de endometriyumu kaplayan yüzey epiteli yeniden oluşur. Bağ dokusu hücrelerinin çoğalması ve esas maddenin lamina propriyada birikmesi bir bütün olarak endometriyumun büyümesine katkıda bulunur (96).

Proliferatif fazın sonunda, endometrium 2-3 mm kalınlığa ulaşır ve bez epiteli tek katlı silindirik epitel hücrelerinden oluşur. Ayrıca bezlerin lümeni dar olmakla birlikte düz tübüllüdürler. Faz süresince bez epitel hücreleri ve granüllü endoplazmik retikulumun sisterna sayısında artış görülür. Golgi kompleksi de sekretuar aktiviteye hazırlık için hacimce genişler. Spiral arterler yenilenen stromaya doğru uzar (96).

**Sekresyon Fazı:** Luteal faz olarak da adlandırılmaktadır. Menstrual döngünün 15. ve 28. günleri arasında gerçekleşir. Sekresyon fazı korpus luteumdan salgılanan progesteron hormonuna bağlıdır ve ovulasyondan sonra başlar. Progesteron, östrojenin etkisi ile bezler üzerinde etki ederek, implantasyondan önce, embriyonik beslenmenin temel kaynağı olacak glikoproteinleri salgılamak için salgı bezlerini uyarır. Bezler çoğunlukla kıvrılır ve epitel hücreleri çekirdeklerinin altında glikojen biriktirmeye başlar. Daha sonra, glikojen miktarı azalır ve glikoprotein sekretuar ürünleri bezlerin lümenlerini genişletir. Bu evrede endometriyum, sekresyonların birikmesi ve stroma ödeminin sonucu olarak maksimum kalınlığına (5 mm) ulaşır. Sarmal arterlerin uzaması ve kıvrımı devam ederek endometriyumun yüzeyel kısmına doğru uzanırlar (96).

**Menstrual Faz:** Menstrual döngünün 1. ve 4. günleri arasında gerçekleşir. Overler vasıtasıyla serbest bırakılan ovumun fertilizasyonu ve implantasyonu gerçekleşmez ise ortalama 2 hafta sonra korpus luteumun fonksiyonu kendiliğinden durur. Progesteron ve östrojen hormon miktarı kanda hızlı bir şekilde azalır ve bu hormonlara yanıt olarak gelişen endometriyum, involüsyona (gerileme) uğrar ve kısmen dökülür (96).

Sekretuar fazın sonunda, sarmal arterlerin duvarları büzülür, kan akışı kesilir ve iskemi ortaya çıkar, bu da arter duvarlarının ve endometriyumun fonksiyonel tabakasının ölümüne (nekrozuna) yol açar. Bu sırada büzülen kan damarları yırtılır ve kanama başlar (96).

Endometriyum kısmen ayrılır. Menstruasyon fazının sonunda, endometriyum genellikle sadece uterus bezlerinin bazal uçlarını içeren bazal tabaka olarak kalır. Salgı hücrelerinin çoğalması ve yüzeye göçü, proliferasyon fazının başlamasına neden olur ve bu da döngüyü yeniden başlatır (96).

### **2.6.3.2. Miyometriyum**

Miyometriyum uterusun kalın kas tabakasıdır ve üç düz kas tabakasından meydana gelir. Longitudinal kas iç ve dış tabakayı oluştururken, vasküler yapıdan zengin orta tabaka çoğunlukla sirküler olarak düzenlenmiş düz kas demetleri içerir (92,97).

Vasküler yapıdan zengin olan bu bölgede arkuat arterler bulunur ve stratum vaskülare olarak adlandırılır. Uterus servikse doğru daralırken kas dokusu azalır ve kas dokusu yerini fibröz bağ dokusuna bırakır. Servikste, miyometriyum elastik lifler içeren yoğun, düzensiz bağ dokusu ve yalnızca az sayıda dağınık düz kas hücresinden oluşur (92,97).

Miyometriyumda bulunan kas hücrelerinin boyut ve sayıları östrojen hormonunun seviyesi ile ilgilidir. Hamilelik esnasında östrojen çok fazla üretildiği için kas hücreleri hem büyük hem de çok sayıdadır. Ancak menstruasyonun sonunda östrojen çok az üretilir bu nedenle kas hücreleri hem küçük hem de çok az sayıda olur. Östrojen olmadığında ise miyometriyumda bulunan kas hücreleri atrofiye uğrar ve bazı hücrelerin apoptozu gerçekleşir. Hamilelik süresince miyometriyumda düz kas hücreleri hipertrofiye (büyüme) ve hiperplaziye (çoğalma) uğrar. Düz kas hücreleri bu süreçte kollajen sentezleyerek uterusun kollajen içeriğinde artışa neden olur. Hamilelik sonrasında düz kas hücrelerinin yapısı bozulur, boyutları küçülür ve kollajenin etkisiyle yıkılır. Sonuç olarak uterus hamilelik öncesindeki boyutlarına yakın ölçülere döner (92,97).

### **2.6.3.3. Perimetriyum**

Perimetriyum, dış seröz tabaka veya uterusun visseral peritoneal örtüsüdür. Mezotelyum ve ince bir gevşek bağ dokusundan oluşan perimetriyum, pelvik ve abdominal periton ile devamlılık gösterir. Genellikle mezotelyumun altında, belirgin bir elastik doku tabakası bulunur. Perimetriyum uterusun arka yüzeyinin tamamını kaplar fakat ön yüzeyin sadece bir kısmını kaplar. Ön yüzeyin kalan kısmı bağ dokusu veya adventisyadan oluşur (98).

#### 2.6.4. Sıçanlarda Östrus Siklusu

Sıçanlarda östrus siklusu genel olarak 4-5 günlük bir süreyi kapsamaktadır. Laboratuvar kolonilerinde östrus siklusu mevsime bağlı kalmaksızın tüm yıl sürmektedir. Gebelik süresi ise 22-23 gündür (99,100). Sıçanlarda siklus proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olmak üzere 4 farklı dönemden oluşmaktadır (101).

Proöstrus: Yaklaşık olarak 12 saatlik bir dönemi kapsayan Proöstrus dönemi çekirdekli süperfisiyal hücrelerin ortaya çıktığı dönemdir. Bu dönemde uterusun içi sıvı ile doludur (101).

Östrus: Genellikle 9-15 saat sürmektedir ve erkeğin kabul edildiği dönem olarak bilinmektedir. Ayrıca östrus dönemindeki dişi sıçanlarda hareketlenme, kulaklarda titreme, pelvik stimülasyonunun ardından lordozis görüntüsü izlenir. Östrus döneminde vajina duvarı kuru ve vulva ödemli hale gelir. Östrus döneminin belirlenmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri vajinal sitolojik bakı yöntemidir. Bu dönemin başında yapılan vajinal sitolojik bakıda %75 oranında çekirdekli süperfisiyal hücre ve %25 oranında keratinize süperfisiyal hücre tespit edilirken, dönemin ortalarında keratinize süperfisiyal hücre sayısı çekirdekli süperfisiyal hücre sayısını geçmektedir. Dönemin sonunda ise keratinize süperfisiyal hücreler dejenere olur (101).

Metöstrus: Ovulasyondan sonra görülen bu dönem yaklaşık 21 saat sürer. Metöstrus döneminde alınan sitolojik numunelerde çekirdekli ve keratinize hücrelerin çevresinde bol miktarda lökosit bulunur (101).

Diöstrus: Diöstrus dönemi yaklaşık 57 saat sürmekte olup siklusun en uzun dönemidir. Sitolojik örneklerde baskın hücre türü lökositlerdir (101).

#### 2.6.5 Uterus Fizyolojisi

Dişi üreme sistemini üç farklı hormon grubu etkilemektedir. Bunlardan ilki hipofiz ön lobundan FSH ve LH salınımını indükleyen, hipotalamus kaynaklı Gonodotropin Releasing Hormon (GnRH) (102).

Yaklaşık 2 saatte bir oluşan GnRH salınımı çok kısa bir süre devam eder ve östrojen ile progesteron hormonları tarafından baskılanır (102,103). İkincisi GnRH'ye yanıt olarak hipofiz ön lobundan salgılanan Follikülü Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinizan Hormon (LH). LH korpus luteumun oluşumunu

sağlarken, FSH ovaryumda bulunan folliküllerin gelişimini uyarır (88,104).

Üçüncüsü ovaryumda bulunan folikül ve korpus luteumdan salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarıdır (102).

Uterus ve dış genital organların gelişmesinde önemli bir fonksiyona sahip olan östrojen endometriyumun kalınlaşmasını, meme bezinde bulunan süt kanallarının gelişimini ve yağ birikimini sağlar. Gebelik boyunca meydana gelebilecek kasılmaları önler (102,104,105).

Ovaryum siklusu endometriyum siklusu ile aynı dönemde meydana gelir (106). Genital siklus hipotalamustan köken alan GnRH salınımının artmasıyla başlar. GnRH etkisiyle LH aniden en üst seviyeye çıkar ve böylece ovulasyon gerçekleşir. GnRH'nin gonadotropinleri uyarmasıyla da FSH en üst seviyeye çıkar (105).

GnRH, LH ve FSH östrojen ve progesteron hormonu tarafından baskılanır (105).

Korpus luteum menstruasyondan önce dejenere olur ve bu dejenerasyon menstrual siklusun düzenlenmesinde önemlidir (102,105).

Dolaşımdaki östrojen ve progesteron hormon seviyelerinin azalmasıyla GnRH, LH ve FSH baskılanması ortadan kalkar ve yeni bir menstrual siklus başlar (107).

Gebelik esnasında östrojen ve progesteron hormon seviyesinin artmasıyla uterus birtakım değişiklikler meydana gelir. Östrojen ve progesteron fertilizasyondan sonra korpus luteumdan salgılanır. Buna ek olarak relaksin hormonu da korpus luteumdan salgılanır. Relaksin hormonu gebelik esnasında simfizis pubis ve pelvisin diğer eklemlerini esnek hale getirir. Ayrıca serviksi de esnek hale getirip büyütür doğuma yardımcı olur. Endometriyumda meydana gelen kasılmaları engelleyerek gebeliğin devamlılığını sağlar (107).

Korpus luteumun gebeliğin ilk döneminde gelişmesi ve sürekliliği İnsan Koryonik Gonadotropin hormonu (hCG) tarafından sağlanır. Fertilize olmuş ovumun trofoblast hücrelerinden salgılanarak anne kan dolaşımına katılır ve implantasyonun ardından kanda ölçülebilir. İkinci trimester'den itibaren plasenta çok miktarda östrojen ve progesteron üretir. Bunun sonucu olarak korpus luteum geriler (107).

### **3-GEREÇ VE YÖNTEM**

Araştırmamızda kullanılan sıçanlar rastgele örneklem yöntemi ile seçilmiş olup prospektif bir in vivo çalışmadır. Yaptığımız çalışmada bağımlı değişkenler epitelde dökülme, hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve kollajen artışı iken, bağımsız değişkenler 3 kontrol grubu (Sham, R ve R+DMSO Grubu) ve 2 deney grubu (R+Q100 mg ve R+Q200 mg Grubu)'ndan oluşmuştur.

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Çalışmamızda kullanılmış olan dokular, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun, 28 Mart 2017 tarih ve 2017/03 sayılı toplantı kararı ile etik kurul onayı alınan Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığında halen yapılmakta olan doktora tezinde kullanılan 230-300 gr ağırlığında, 38 adet Wistar albino türü dişi sıçanın stok dokularından temin edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan stok dokuların etik kurul onayı SBÜ Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun, 28 Haziran 2019 tarih ve 2019/07 sayılı toplantı kararı ile alınmış olup yeni deney hayvanı kullanılmamıştır.

#### **3.2. DENEY GRUPLARI**

Çalışma 3 kontrol grubu ve 2 deney grubu olmak üzere toplamda 5 gruptan oluşmuştur.

##### **3.2.1. Kontrol grupları:**

##### **1. Sham Grubu (Negatif Kontrol Grubu) (n=6):**

Bu grup, radyasyon uygulanmayan ancak radyasyon uygulama bölgesinde bulundurulmuş ve diğer gruplardaki sıçanlarla birlikte anestezi uygulanan sıçanlardan oluşmaktadır. Bu gruptaki sıçanlara sadece i.p. yoldan 0,1 ml %0,9'lük NaCl uygulanmış olup çalışmanın sonuna kadar başka hiçbir uygulama yapılmamıştır. Bu gruptaki sıçanlardan stoklanan uterus dokuları negatif kontrol amacıyla kullanılmıştır.

## **2. Radyasyon (R) Grubu (Pozitif Kontrol Grubu) (n=8):**

Radyasyon (R) grubu'ndaki sıçanlara uterus toksisitesi oluşturmak için proöstrus fazına geçtiği vajinal sitolojik bakı ile tespit edilenlere anestezi altında GEAH Radyasyon Onkolojisi AD.Bşk. lığında Co-60 teleterapi cihazı ile 10 Gray (Gy) gamma radyasyon dozu, abdominal bölgeye tek seansta eksternal olarak verilmiştir. Bu gruptaki sıçanlardan stoklanan uterus dokuları pozitif kontrol amacıyla kullanılmıştır.

## **3. Radyasyon (R)+Dimetilsülfoksit (DMSO) Grubu (Vehicle Grubu) (n=8):**

Quercetin-3-0-Rutinoside, Dimetilsülfoksit (DMSO) içinde çözdürüldüğünden tek başına etkisinin belirlenmesi için oluşturulan gruptur. Bu gruptaki sıçanlara, tedavi grubuyla aynı anda başlayacak şekilde östrus siklusu boyunca i.p. yoldan günde bir defa 1 mg/kg/gün dozunda DMSO uygulanmış olup siklus süresini tamamlayan sıçanlara DMSO uygulaması sonlandırılmış ve anestezi altında GEAH Radyasyon Onkolojisi AD.Bşk. lığında Co-60 teleterapi cihazı ile 10 Gray (Gy) gamma radyasyon dozu sıçanların abdominal bölgesine tek seansta eksternal olarak verilmiştir.

### **3.2.2. Deney grupları:**

#### **1. Radyasyon(R)+Quercetin-3-0-Rutinoside Grubu (100 mg) (n=8):**

Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside (100mg/kg) grubundaki sıçanlara östrus siklusu boyunca i.p. olarak günde bir defa 100 mg/kg/gün dozunda Quercetin-3-0-Rutinoside uygulanmıştır. Östrus siklusu bitiminde sıçanlara anestezi altında GEAH Radyasyon Onkolojisi AD.Bşk. lığında Co-60 teleterapi cihazı ile 10 Gray (Gy) gamma radyasyon dozu sıçanların abdominal bölgesine tek seansta eksternal olarak verilmiştir. Bu gruptaki sıçanların stoklanan uterus dokularında 100 mg dozunda uygulanan Quercetin-3-0-Rutinoside'in etkisine bakılmıştır.

#### **2. Radyasyon(R)+Quercetin-3-0-Rutinoside Grubu (200 mg) (n=8):**

Radyasyon+Quercetin-3-0-Rutinoside (200mg/kg) grubundaki sıçanlara östrus siklusu boyunca i.p. olarak günde bir defa 200 mg/kg/gün dozunda Quercetin-3-0-Rutinoside uygulanmıştır. Östrus siklusu bitiminde sıçanlara anestezi altında GEAH Radyasyon Onkolojisi AD.Bşk. lığında Co-60 teleterapi cihazı ile 10 Gray



(Gy) gamma radyasyon dozu sıçanların abdominal bölgesine tek seansta eksternal olarak verilmiştir. Bu gruptaki sıçanların stoklanan uterus dokularında 200 mg dozunda uygulanan Quercetin-3-0-Rutinoside'in etkisine bakılmıştır.

### **3.3. OVULASYON İNDÜKSİYONU PROTOKOLÜ**

Çalışmada kullanılan sıçanların östrus sürelerini senkronize etmek amacıyla 1 litre içme suyu içerisine 200 ml Etanol ve 40 mg Medroksiprogesteron eklenerek hazırlanan solüsyon 6 gün boyunca sıçanlara uygulanmıştır. 6 ncı günün sonunda sıçanlara 1 IU PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotropin) intramüsküler (i.m.) olarak uygulanarak ve östrus indüklenmiştir (101).

### **3.4 QUERCETİN-3-0-RUTİNOSİDE UYGULAMASI**

Quercetin-3-0-Rutinoside'in farklı dokular üzerinde 20 mg, 50 mg, 75mg, 100 mg ve 200 mg dozunda uygulandığı ve genellikle 200 mg dozunda daha etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (108-112). Bizim çalışmamızda da deney gruplarına östrus siklusu (4 gün) boyunca Quercetin-3-0-Rutinoside 100 mg ve 200 mg olarak iki farklı dozda uygulanmış ve Quercetin-3-0-Rutinoside'in doza bağlı etkisine bakılmıştır.

### **3.5. DENEYSEL UTERUS TOKSİSİTE MODELİNİN OLUŞTURULMASI**

Deneysel uterus toksisite modelinin oluşturulması için SBÜ, GEAH, Radyasyon Onkolojisi AD.Bşk.'nda bulunan Co<sup>60</sup> teleterapi cihazı (Theratron 780 E, USA) kullanılmıştır. Vaginal sitolojik bakıda proöstrus fazına geldiği tespit edilen sıçanlara, i.p. yoldan 90 mg/kg Ketamin, 10 mg/kg Xylazine anestezisi yapılarak her seansta 1 adet sıçan Co<sup>60</sup> cihazının masasına supin pozisyonda yatırılmıştır. Sıçanların abdominal bölgesine 5x4cm boyutlarında, 9 dk. 46 sn. süreyle, tek seansta, eksternal olarak, 10 Gy gamma ışını uygulanarak deneysel uterus toksisite modeli oluşturulmuştur (113). Bu ışınlama alanına ait output değeri: 114,278 cGy/dk, SSD: 80 cm, d<sub>max</sub>: 1 cm'dir.

### 3.6. UYGULAMA TAKVİMİ

Çalışmada kullanılan sıçanlara yapılan uygulamaların takvimi Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Uygulama Takvimi.

Günler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
<b>Fazlar</b>							<b>PÖ</b>	<b>Ö</b>	<b>MÖ</b>	<b>DÖ</b>	<b>PÖ</b>	<b>Ö</b>	<b>MÖ</b>	<b>DÖ</b>	<b>S</b>
<b>Gruplar</b>															
<b>Sham (n=6)</b>	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	NaCl	NaCl	NaCl	NaCl	-	-	-	-	S
<b>Radyasyon (n=8)</b>	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	-	-	-	-	R	-	-	-	S
<b>R+DMSO (n=8)</b>	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO	R	-	-	-	S
<b>R+Q100 mg (n=8)</b>	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	Q100	Q100	Q100	Q100	R	-	-	-	S
<b>R+Q200 mg (n=8)</b>	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	O.İnd.	Q200	Q200	Q200	Q200	R	-	-	-	S

PÖ: Proöstrus, Ö: Östrus, MÖ: Metöstrus, DÖ: Diöstrus, O.İnd: Ovulasyon indüksiyonu, NaCl: Sodyum Klorür, DMSO: Dimetilsülfoksit, R+Q100 mg: Radyasyon+Quercetin 100 mg, R+Q200 mg: Radyasyon+Quercetin 200 mg, R: Radyasyon, S: Sakrifiye

### 3.7. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Çalışmada kullanılan uterus dokuları SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji AD. Bşk.lığında doktora tezinde kullanılan 230-300 gr ağırlığında, 38 adet Wistar albino türü dişi sıçanın stok dokularından temin edilmiştir.

### 3.8. DOKU TAKİBİ

%4'lük formaldehit içinde +4 C°'de saklanan uterus dokularının makroskopisi yapıldı. Doku örnekleri kasetlenerek doku takip cihazında (Leica ASP300 S, Almanya) (Şekil 3.1) sırasıyla Tablo 3.2'deki işlem basamaklarından geçirildi.

**Tablo 3.2.** Doku takip aşamaları.

İşlem	Madde	Süre
Fiksasyon	Formaldehit	5 dk.
Fiksasyon	Formaldehit	20 dk.
Dehidratasyon	%60-70-80-96-96 alkol	15, 15, 20, 20, 25 dk.
Şeffaflaştırma	Ksilen	15 dk.
Şeffaflaştırma	Ksilen	20 dk.
Şeffaflaştırma	Ksilen	35 dk.
Bloklama	Parafin	25 dk.
Bloklama	Parafin	35 dk.



**Şekil.3.1.** Doku Takip Cihazı

### 3.9. PARAFİNE GÖMME

Doku takibinden sonra dokular, doku gömme cihazına (Leica, EG 1160, Almanya) alınarak parafin blok haline getirildi (Şekil.3.2).



Şekil.3.2. Doku Gömme Cihazı

### 3.10. KESİT ALINMASI

Parafin bloklardan mikrotom cihazında (Thermo Fisher Scientific, Shandon Finesse ME+, İngiltere) 4 µm (mikron) kalınlığında seri kesitler alınarak boyama işlemi için hazır hale getirildi (Şekil.3.3).



Şekil.3.3. Mikrotom

### 3.11. HEMATOKSİLEN-EOZİN (H&E) BOYAMA YÖNTEMİ

İyonlaştırıcı radyasyonla oluşturulan uterus toksisitesi üzerine Quercetin-3-O-Rutinoside'in etkisini histolojik olarak gösterebilmek amacıyla Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi uygulanmıştır. Lam üzerine alınan dokular deparafinizasyon için 70°C'lik etüvde 45 dakika inkübe edildikten sonra doku boyama cihazında (Thermo Scientific, Shandon, Varistain Gemini, Almanya) (Şekil 3.4) sıra ile Tablo 3.3.'deki işlem basamaklarından geçirildi. Amonyak solüsyonu; 1000 ml distile suya 1 ml konsantre Amonyum hidroksit damlatılarak, asit alkol solüsyonu; 100 ml %70 Etil Alkol'e 1 ml konsantre Hidroklorik Asit (HCL) damlatılarak hazırlandı.

**Tablo 3.3.** H&E boyama aşamaları.

<b>Madde</b>	<b>Süre</b>
<b>Ksilen</b>	3x5 dk.
<b>% 100-100-96-80-70 alkol serisi</b>	5x3 dk.
<b>Distile su</b>	1 dk.
<b>Hematoksilen</b>	10 dk.
<b>Akan su</b>	1 dk.
<b>Asit alkol</b>	1 sn.
<b>Akan su</b>	1 dk.
<b>Amonyak</b>	10 sn.
<b>Akan su</b>	1 dk.
<b>Eozin</b>	7 dk.
<b>% 70-80-96-100-100 alkol serisi</b>	30 sn.
<b>Ksilen</b>	2x3 ve 4 dk.
<b>Entellan</b>	Kapatma



**Şekil.3.4.** Hematoksilen-Eozin Boyama Cihazı

### **3.12. MASSON TRİKROM BOYAMA YÖNTEMİ**

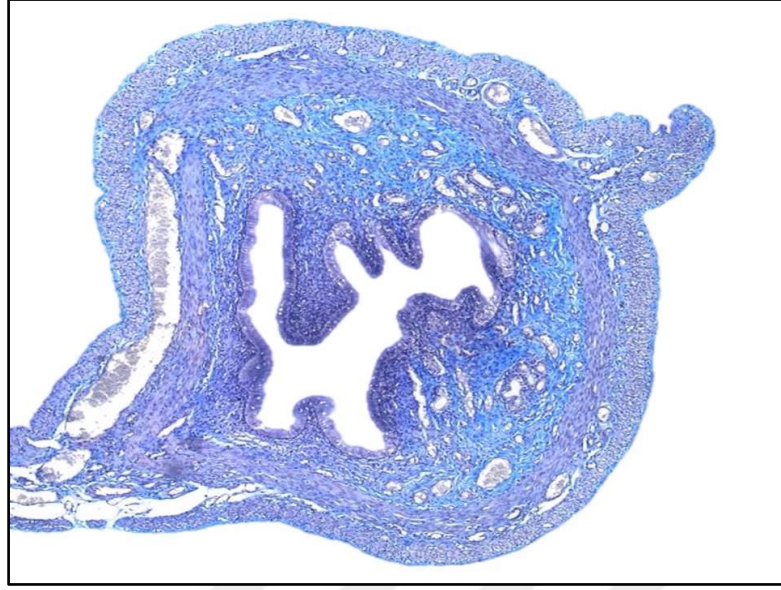
Deneyel uterus toksisitesi modeli uygulanmış gruplarda uterus bağ dokusunda kollajen alanı artışı olup olmadığını gösterebilmek amacıyla Masson Trikrom boyama yöntemi uygulanmıştır. Lam üzerine alınan dokular deparafinizasyon için 70°C'lik etüvde 45 dakika inkübe edildikten sonra Masson Trikrom boyama için önce sıra ile Tablo 3.4.'deki işlem basamaklarından geçirildi.

**Tablo 3.4.** Masson Trikrom boyama aşamaları.

<b>Madde</b>	<b>Damla Sayısı</b>	<b>Süre</b>
<b>Ksilen</b>		3x5 dk.
<b>%100-100-96-80-70 alkol serisi</b>		3x5 dk.
<b>Distile su</b>		1 dk.
<b>Weigert demirli hematoksin A</b>	5 damla	
+	+	10 dk.
<b>Weigert demirli hematoksin B</b>	5 damla	
<b>Pikrik asit alkolik çözeltisi</b>	10 damla	4 dk.
<b>Distile su</b>		3-4 sn.
<b>Gelincik kıvıllı fuksin çözeltisi</b>	10 damla	4 dk.
<b>Distile su</b>		3-4 sn.
<b>Fosfomolibdik asit çözeltisi</b>	10 damla	4 dk.
<b>Masson anilin mavisi çözeltisi</b>	10 damla	5 dk.
<b>Distile su</b>		3-4 sn.
<b>%70-80-96-100-100'lük alkol serisi</b>		30 sn.
<b>Ksilen</b>		2x3 ve 4 dk.
<b>Entellan</b>		Kapatma

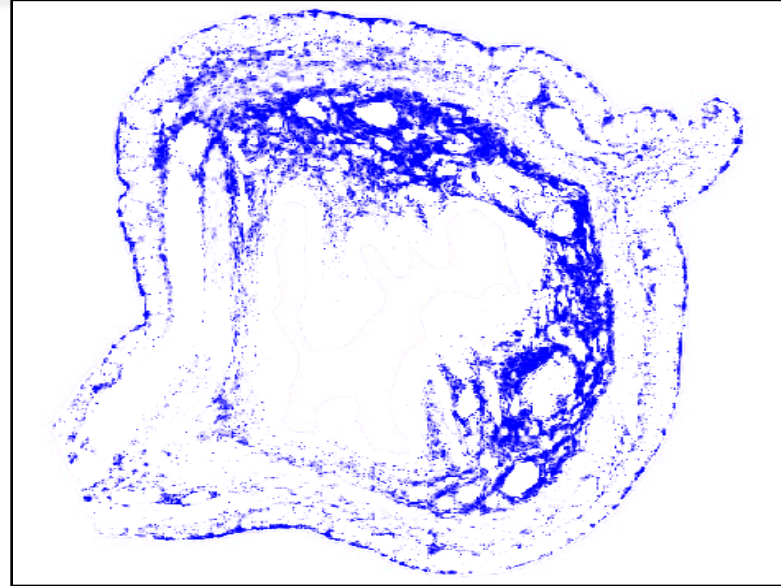
Alınan preparatları kollajen alanı artışı yönünden değerlendirmek için Masson Trikrom boyama kitinden kollajen alanı artışına etkisini engellemek amacıyla hücre çekirdeğini mavi renge boyayan Chromotrope 2R Dye çıkartıldı ve alınan kesitler boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde hücre çekirdeklerinin kahverengiye boyandığı gözlemlendi ve kesitler 10X büyütmede görüntülendi (Şekil 3.5).





**Şekil.3.5.** Chromotrope 2R Dye çıkartılarak boyanmış kesit görüntüsü.

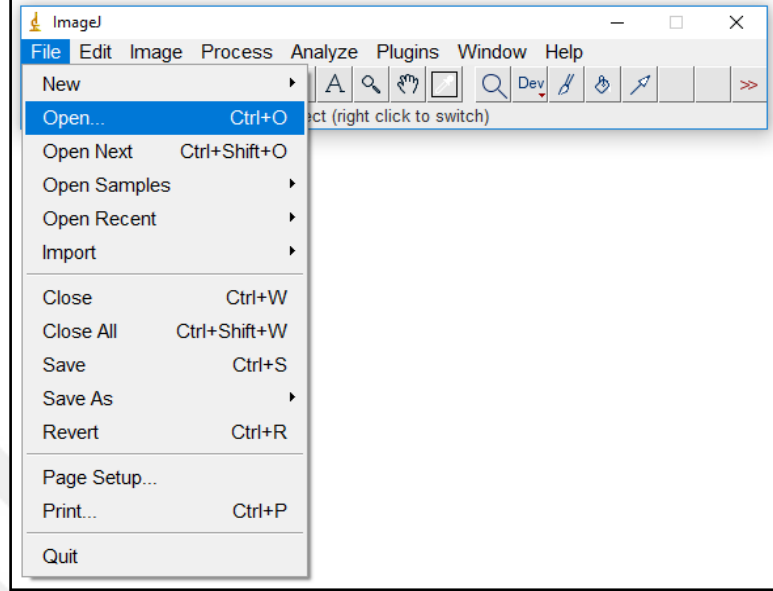
Görüntüler Adobe Creative Cloud Photoshop CS6 2016'ya aktarıldı ve bu programla mavi renk dışındaki alanların çıkartılarak mavi alanların kesit üzerinde kalması sağlandı (Şekil.3.6).



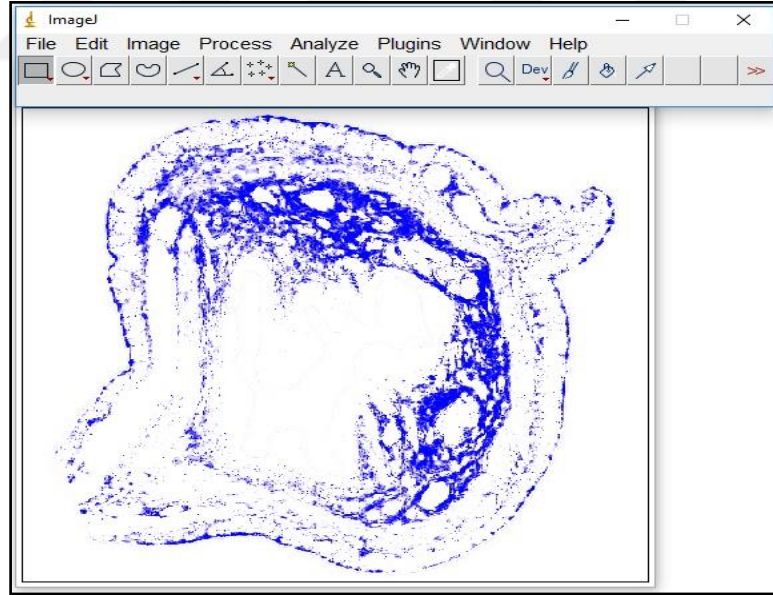
**Şekil.3.6.** Adobe Photoshop CS6 ile mavi alanların bırakıldığı kesit görüntüsü.



İmage J görüntü analiz programında File-Open sekmesi kullanılarak ölçümü yapılacak olan kesit görüntüleri açıldı (Şekil.3.7-8).

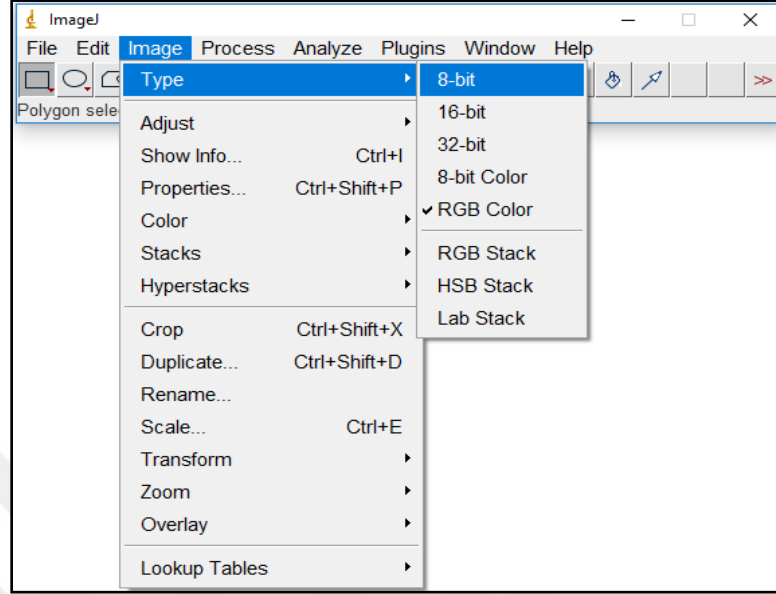


Şekil.3.7. İmage J’de açılan File-Open işlem menüsü.

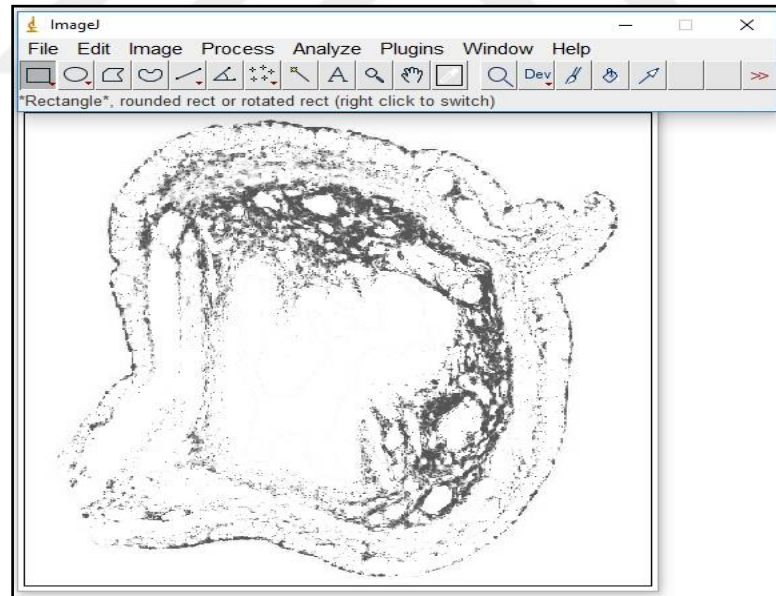


Şekil.3.8. İmage J’de açılan kesit görüntüsü.

Daha sonra bu görüntüler Image-Type sekmesi kullanılarak 8-bit'e çevrildi (Şekil.3.9-10).

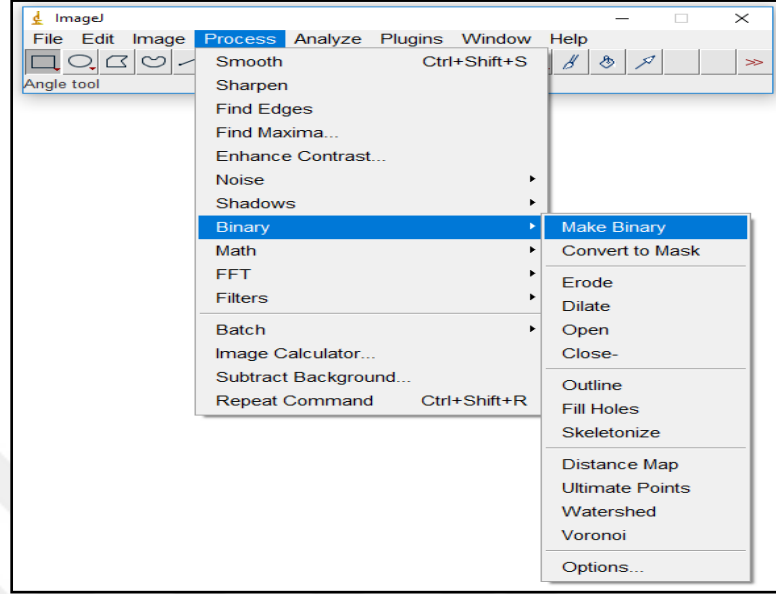


Şekil.3.9. Image J'de açılan Image-Type-8 Bit işlem menüsü.

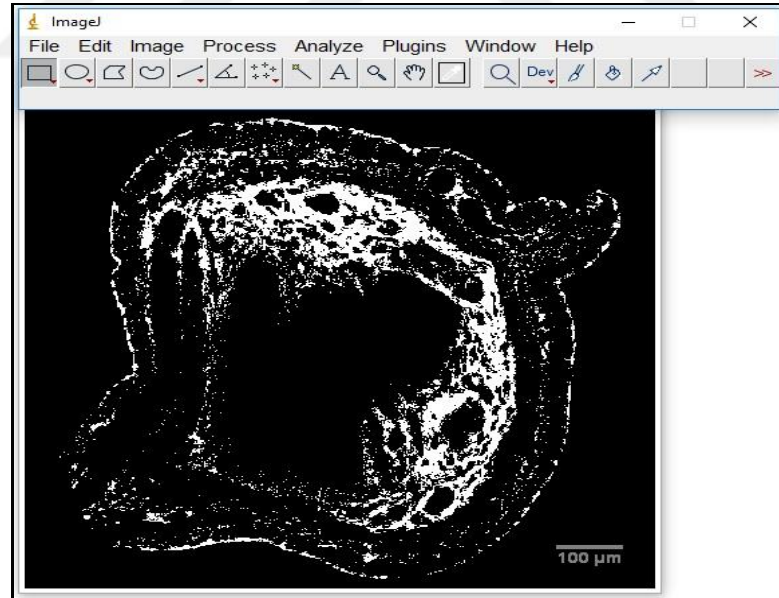


Şekil.3.10. Image J'de 8 bit'e çevrilen kesit görüntüsü.

Alanın daha belirgin olması için Process-Binary-Make Binary sekmesi kullanılarak siyah-beyaz görüntü elde edildi (Şekil.11-12).

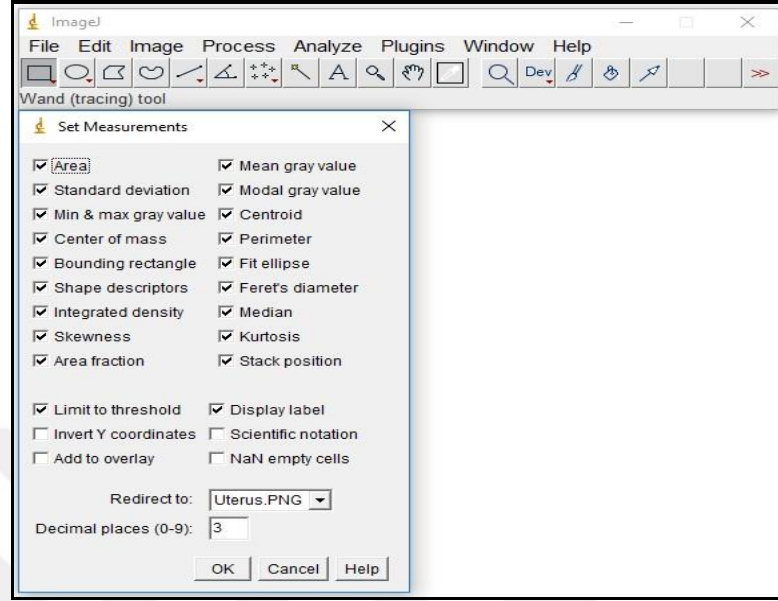


Şekil.3.11. İmage J’de açılan Process-Binary-Make Binary işlem menüsü.



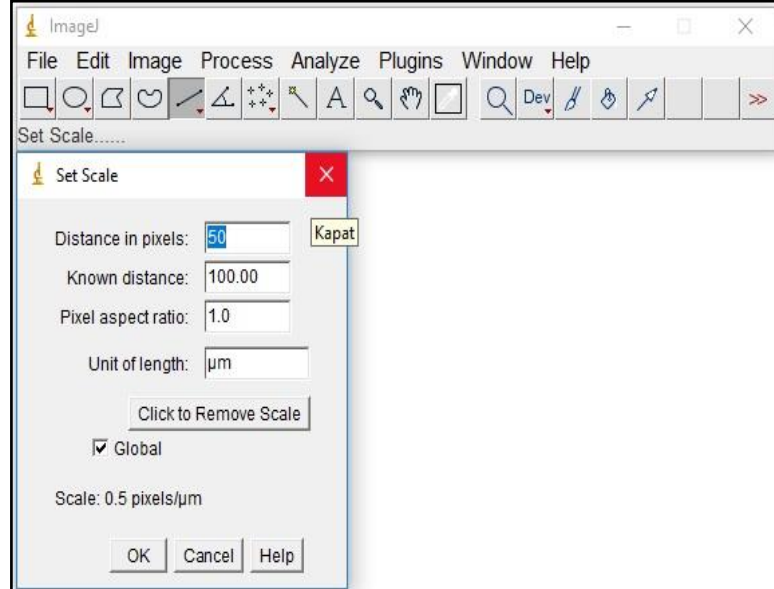
Şekil.3.12. İmage J ile belirgin hale getirilen kesit görüntüsü.

Ölçümü yapılacak olan parametreler Analyze-Set Measurement sekmesi kullanılarak açılan işlem penceresinden seçildi (Şekil.13).



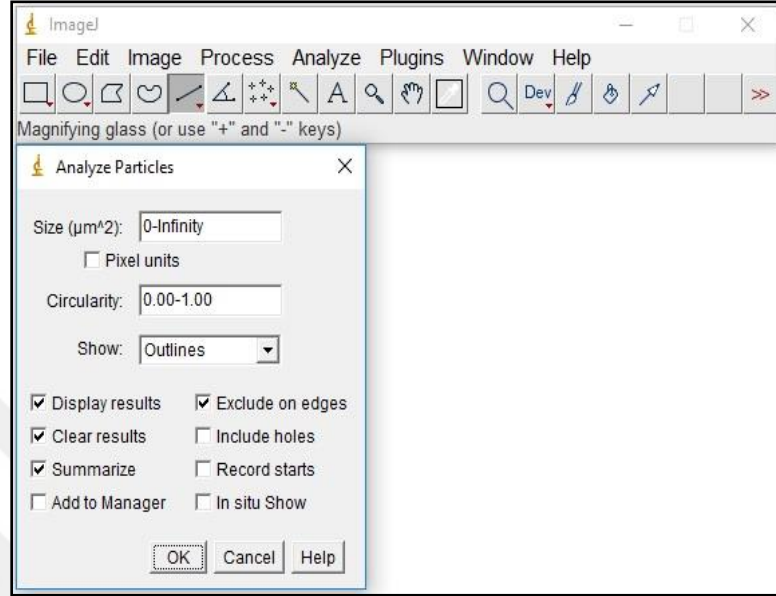
Şekil.3.13. İmage J’de açılan Analyze-Set Measurement işlem menüsü.

Analyze-Set Scale sekmesi kullanılarak gerekli ölçü birimi ayarları yapıldı (Şekil.14).

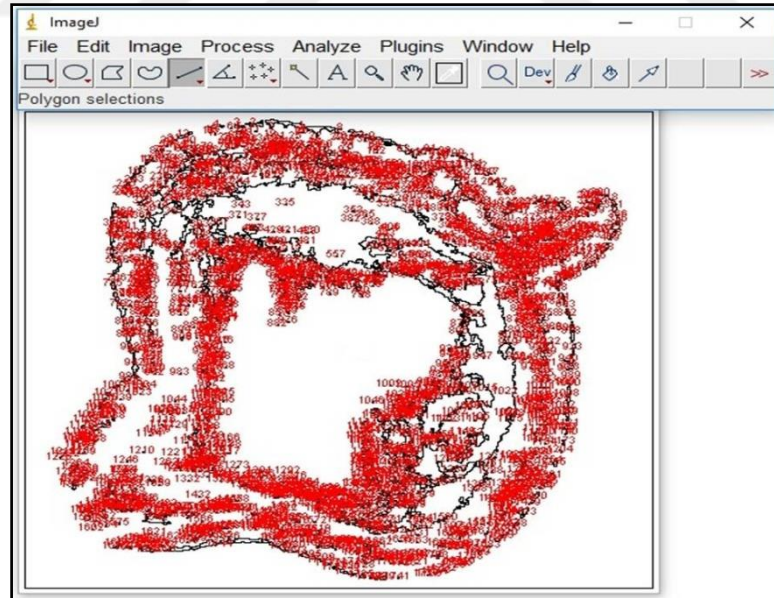


Şekil.3.14. İmage J’de açılan Analyze-Set Scale işlem menüsü.

Son olarak Analyze-Analyze Particle sekmesi kullanılarak açılan işlem penceresinden istenilen parametreler seçilerek ölçümler numaralandırılmış bir şekilde tablo halinde elde edildi (Şekil.15-18).



Şekil.3.15. İmage J’de açılan Analyze-Analyze Particles işlem menüsü.



Şekil.3.16. Numaralandırılmış partiküllere ait kesit görüntüsü.

	Label	Area	Mean	StdDev	Mode	Min	Max	X	Y
1	Uterus.PNG	708	255	0	255	255	255	412.266	25.316
2	Uterus.PNG	116	255	0	255	255	255	344.379	21.207
3	Uterus.PNG	4	255	0	255	255	255	317.000	21.000
4	Uterus.PNG	80	255	0	255	255	255	284.800	25.100
5	Uterus.PNG	96	255	0	255	255	255	318.417	29.083
6	Uterus.PNG	4	255	0	255	255	255	307.000	29.000
7	Uterus.PNG	4	255	0	255	255	255	367.000	29.000

Şekil.3.17. Numaralandırılmış partiküllerin alan ölçüm sonuç tablosu.

Slice	Count	Total Area	Average Size	%Area	Mean	Mode	Perim.	M
Uterus.PNG	1741	87456	50.233	10.383	255	255	19.452	5.

Şekil.3.18. Numaralandırılmış partiküllerin toplam alanını gösteren işlem menüsü.

### 3.13. PERİYODİK ASİT SCHIFF (PAS) BOYAMA YÖNTEMİ

Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama için lam üzerine alınan dokular deparafinizasyon için 70°C'lik etüvde 45 dakika inkübe edildikten sonra PAS boyama için sıra ile Tablo 3.5.'deki işlem basamaklarından geçirildi.

**Tablo 3.5.** PAS boyama aşamaları.

<b>Madde</b>	<b>Süre</b>
<b>Ksilen</b>	3x5 dk.
<b>% 100-100-96-80-70 alkol serisi</b>	3 dk.
<b>Distile su</b>	1 dk.
<b>Periyodik asit solüsyonu</b>	5 dk.
<b>Akan su</b>	10 dk.
<b>Schiff reaktifi</b>	30 dk.
<b>Akan su</b>	10 dk.
<b>Mayer's hematoksilen</b>	1 dk.
<b>Akan su</b>	10 dk.
<b>%70-80-96-100-100 alkol serisi</b>	30 sn.
<b>Ksilen</b>	2x3 ve 4 dk.
<b>Entellan</b>	Kapatma

### **3.14. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Sıçanların uterusundan alınan dokuların, H&E, Masson Trikrom ve PAS boyamaları yapılarak ışık mikroskobunda histolojik incelemesi yapıldı. Uterusta oluşan hasarların skorlaması H-puan yöntemine göre Tablo 3.6.'teki kriterlere göre yapıldı. Skorlamada sıfır (0) uterus dokusunda hiç hasar olmadığını bir (1) az, iki (2) orta ve üç (3) şiddetli hasarın olduğunu göstermek için kullanıldı (113,119).

**Tablo 3.6.** Histolojik skorlama tablosu (H-puan yöntemi).

Uterus Hasarı	Skor			
	Yok	Az	Orta	Şiddetli
<b>Epitelde Dökülme</b>	0	1	2	3
<b>Kanama</b>	0	1	2	3
<b>Lökosit İnfiltrasyonu</b>	0	1	2	3

### 3.15. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 (IBM, 2015, Chicago, USA) programıyla yapıldı. Verilerin dağılımlarının normalliğine Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı ortanca ve minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Tüm gruplardaki histolojik hasar düzeylerinin istatistiksel analizleri nonparametrik test “Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi” ile değerlendirilerek  $p<0.05$  çıkan sonuçlar anlamlı kabul edildi. Anlamlı sonuç veren grupların ikişerli olarak karşılaştırılmalarında grupların denek sayısı  $n<30$  olduğundan Bonferroni düzeltmeli “Mann Whitney U” testi kullanılarak  $p<0.005$  olan değerler anlamlı kabul edildi.



## 4-BULGULAR

### 4.1. HİSTOLOJİK BULGULAR

Çalışmada, sıçan uterus dokularından alınan kesitlerde yapılan histolojik incelemelerde dokularda meydana gelen hasar değerlendirilmiştir.

#### 4.1.1. Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama Değerlendirmesi

Radyoterapi uygulaması ile gruplarda oluşturulan uterus toksisitesi sonrasında dokularda meydana gelen radyasyon hasarını tespit etmek ve aynı zamanda sıçanlara uygulanan güçlü bir antioksidan olan Quercetin-3-O-Rutinoside'in koruyucu etkilerini tespit etmek amacıyla H&E boyaması yapılmıştır.

#### SHAM GRUBU

Sham grubuna ait sıçanların uterus kesitleri histolojik olarak değerlendirildiğinde; endometriyumda lümen epitel hücrelerinin tek katlı prizmatik şekilde ve normal kalınlıkta olduğu, nükleuslarının oval şekilli ve genellikle bazale yerleştiği gözlemlendi (Şekil 4.1).

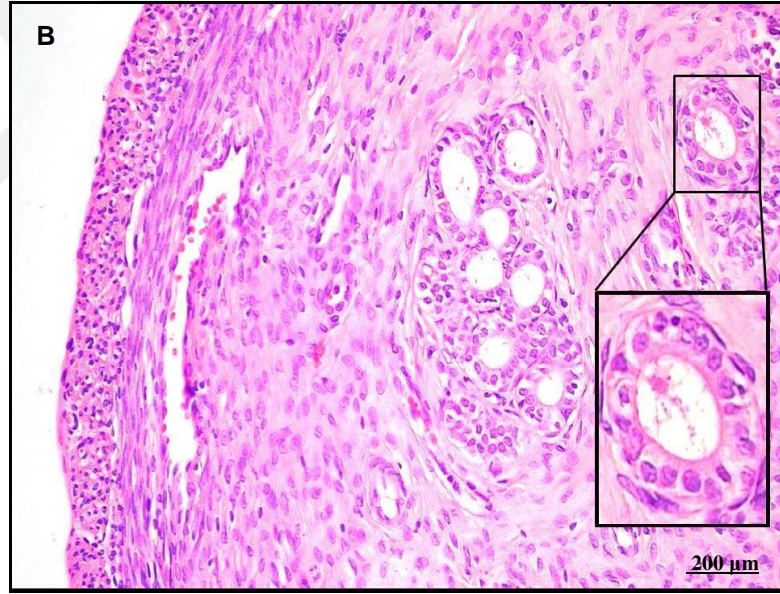
Endometriyumun stromasında bulunan uterus bezlerinin normal yapıda, tübüler biçimde ve tek katlı prizmatik epitel ile döşeli olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2)

Miyometriyum tabakasında yer alan kas liflerinin mekik şekilli olduğu ve kas lifi demetlerinin arasında bulunan gevşek bağ dokusunun düzgün seyirli ve normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3).

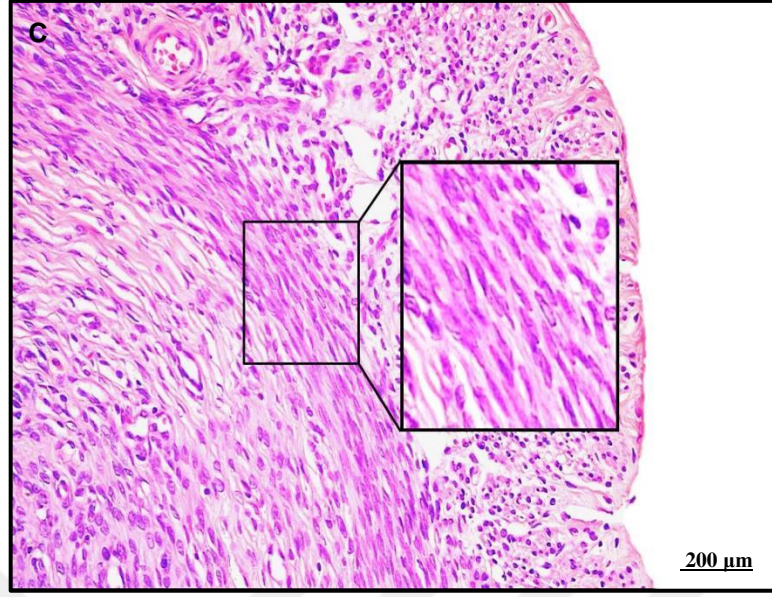
Gevşek bağ dokusu içerisinde yer alan kan damarlarının normal yapıya sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4).



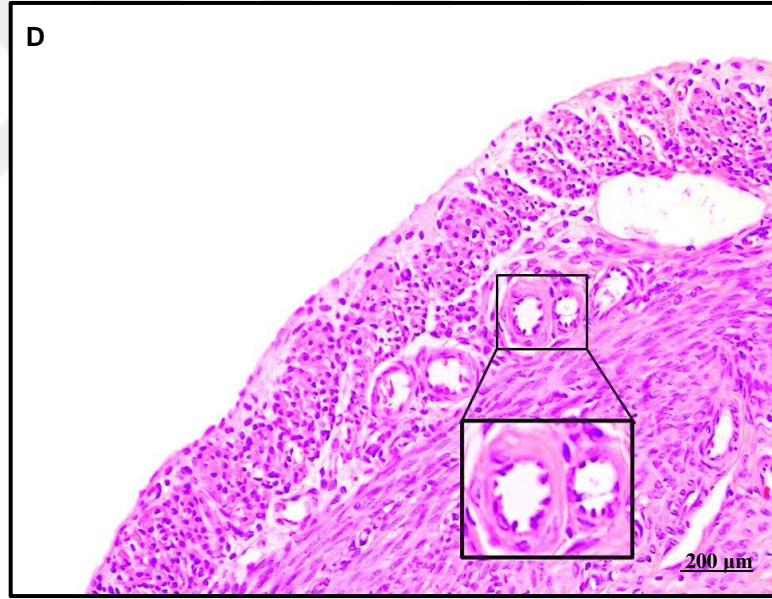
Şekil 4.1. Sham grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde lümen epiteli.



Şekil 4.2. Sham grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde uterus bezleri.



**Şekil 4.3.** Sham grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde düzgün seyreden kas lifi demetleri.



**Şekil 4.4.** Sham grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde kan damarları.

## RADYASYON (R) GRUBU

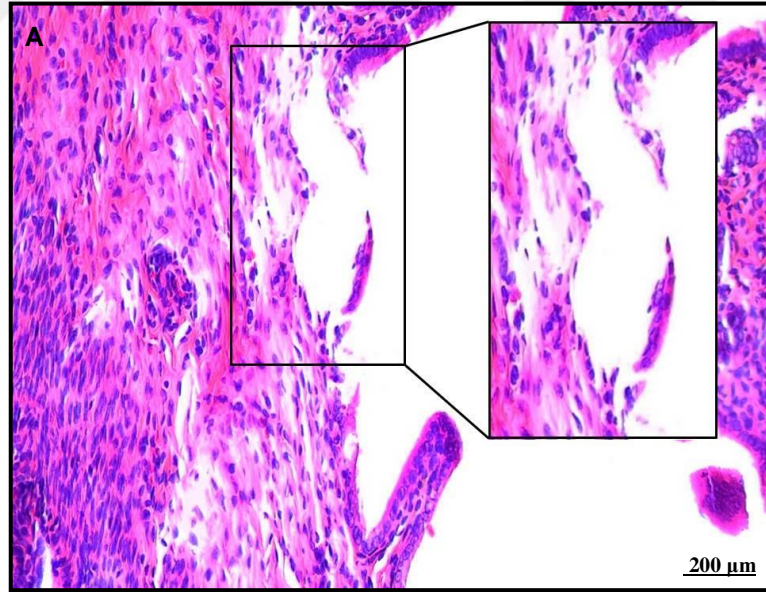
R grubuna ait sıçanların uterus kesitleri Sham grubu ile karşılaştırıldığında endometriyumda; lümen epitel hücrelerinin normal kalınlıkta olduğu ancak epitelin lümenine döküldüğü gözlemlendi ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.5).

Endometriyum stromasında bulunan bezlerin Sham grubu ile benzer histolojik yapıya sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4.6).

Miyometriyum tabakasında yer alan kas lifleri, kas lifi demetleri ve bunların arasında bulunan gevşek bağ dokusunun Sham grubu ile benzer yapıya sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4.7).

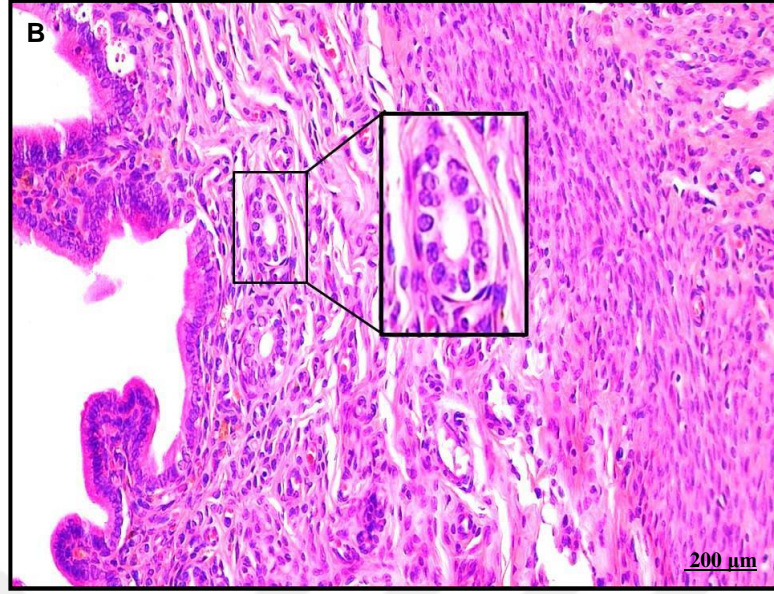
Sham grubu ile kıyaslandığında R grubunda gevşek bağ dokusu içerisinde yer alan kan damarlarında konjesyon gözlemlendi (Şekil 4.8).

R grubu ile Sham grubu kıyaslandığında endometriyum stromasında enflamasyona bağlı olarak fokal hemoraji ve lökosit infiltrasyonu gözlemlendi ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.9-10).

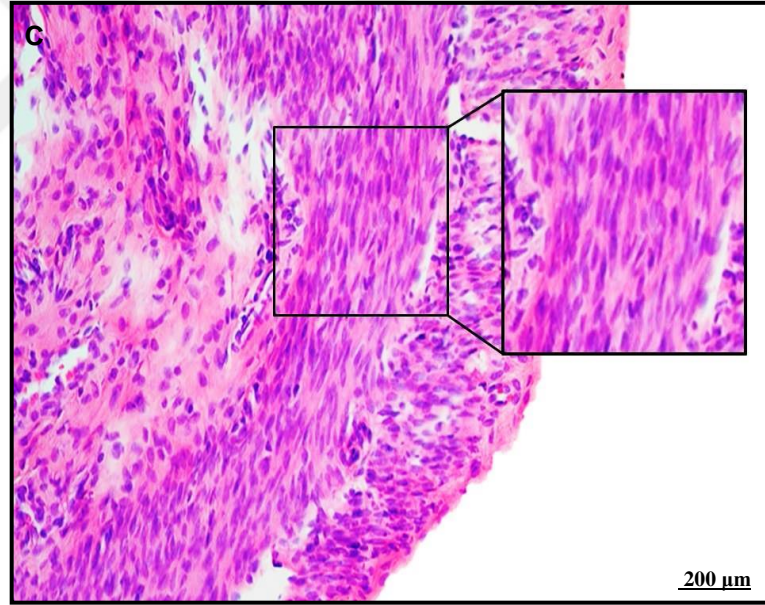


Şekil 4.5. R grubuna ait H&E boyama (X20). Lümen epitelindeki dökülmeye ait görüntü.

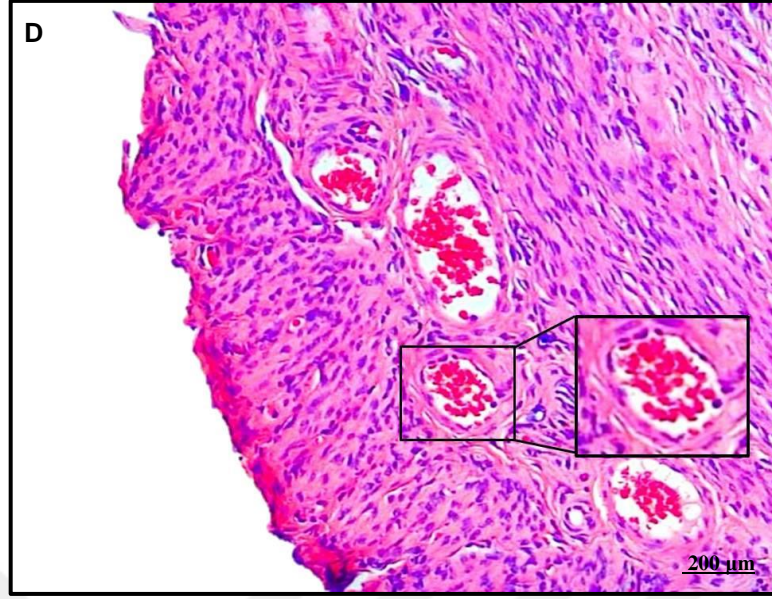




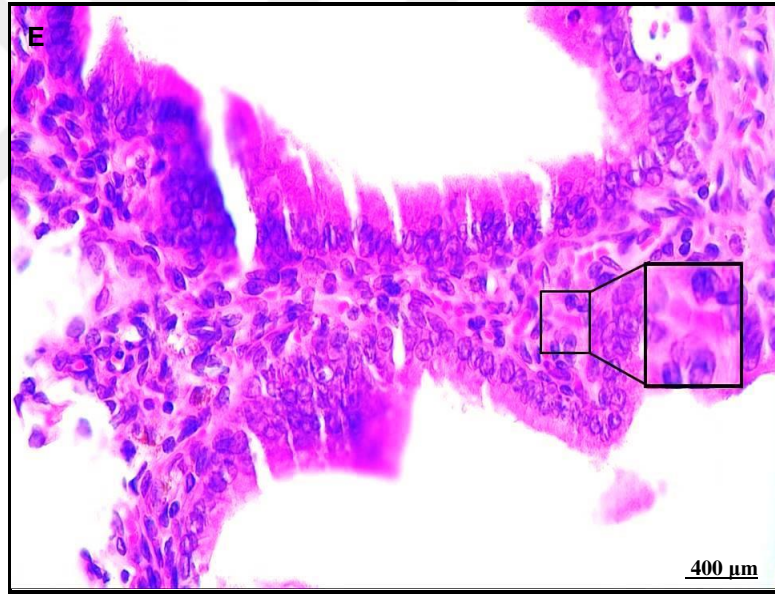
**Şekil 4.6.** R grubuna ait H&E boyama (X20). Endometriyum stromasındaki bezlerin normal görüntüsü.



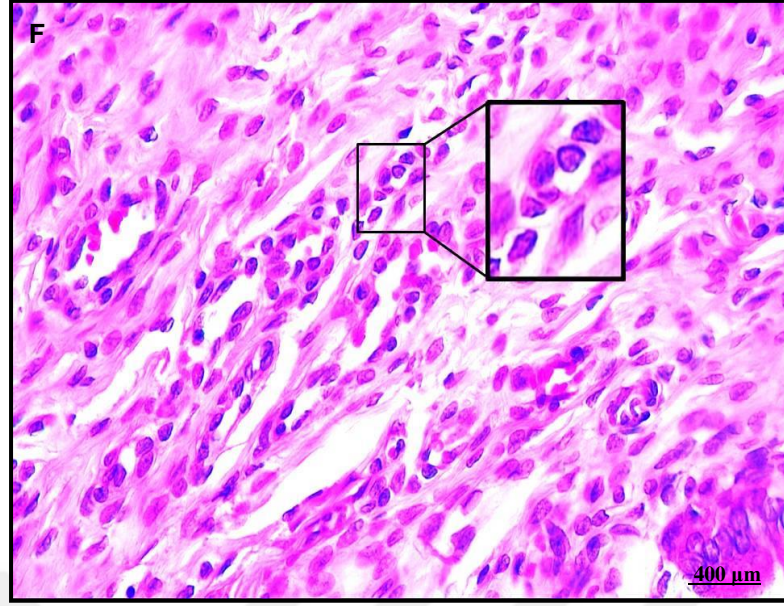
**Şekil 4.7.** R grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde miyometriyumda düzgün seyreden kas lifi demetleri.



Şekil 4.8. R grubuna ait H&E boyama (X20). Kan damarlarındaki konjesyona ait görüntü.



Şekil 4.9. R grubuna ait H&E boyama (X40). Fokal hemorajiye ait görüntü.



**Şekil 4.10.** R grubuna ait H&E boyama (X40). Endometriyum stromasındaki lökosit infiltrasyonuna ait görüntü.

#### **RADYASYON (R)+DİMETİLSÜLFOKSİT (DMSO) GRUBU**

R+DMSO grubu ile Sham grubu kıyaslandığında R grubu ile benzer bulgular gözlemlendi. Endometriyumda; lümen epitel hücrelerinin normal kalınlıkta olduğu ancak lümene döküldüğü gözlemlendi ( $p=0,009$ ) (Şekil 4.11).

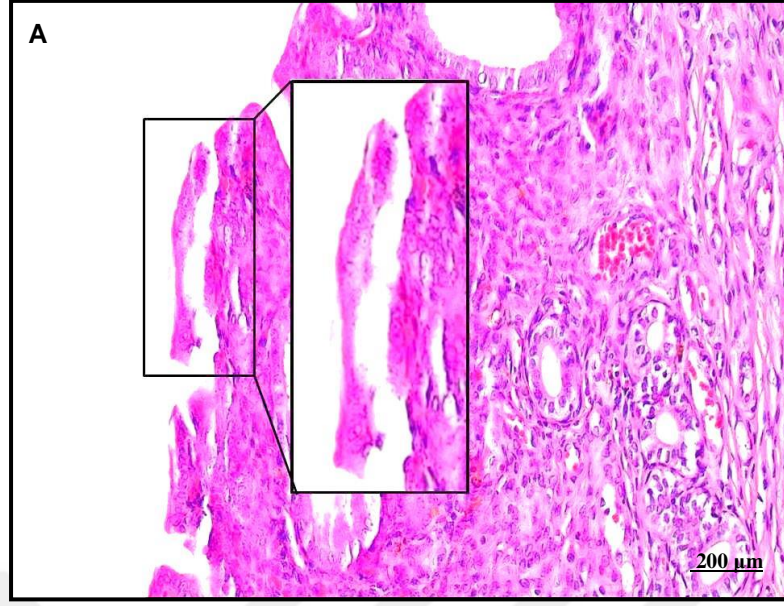
Bağ dokusu içerisinde bulunan bezler normal histolojik yapıya sahipti (Şekil 4.12).

Miyometriyumda yer alan kas tabakasının normal morfolojiye sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4.13).

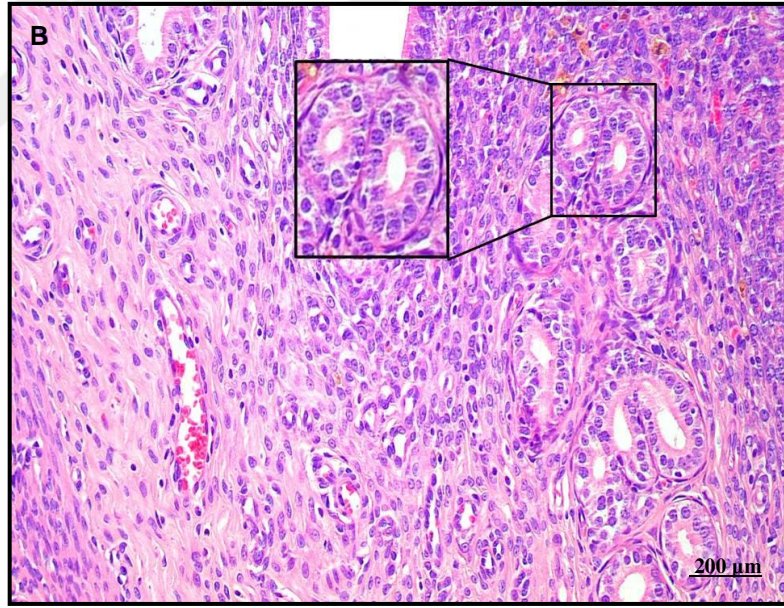
R+DMSO grubu ile Sham grubu kıyaslandığında kan damarlarında R grubunda olduğu gibi konjesyon gözlemlendi (Şekil 4.14).

R+DMSO grubu ile Sham grubu kıyaslandığında enflamasyona bağlı olarak endometriyum stromasında fokal hemoraji ve lökosit infiltrasyonu gözlemlendi ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ) (Şekil 4.15-16).



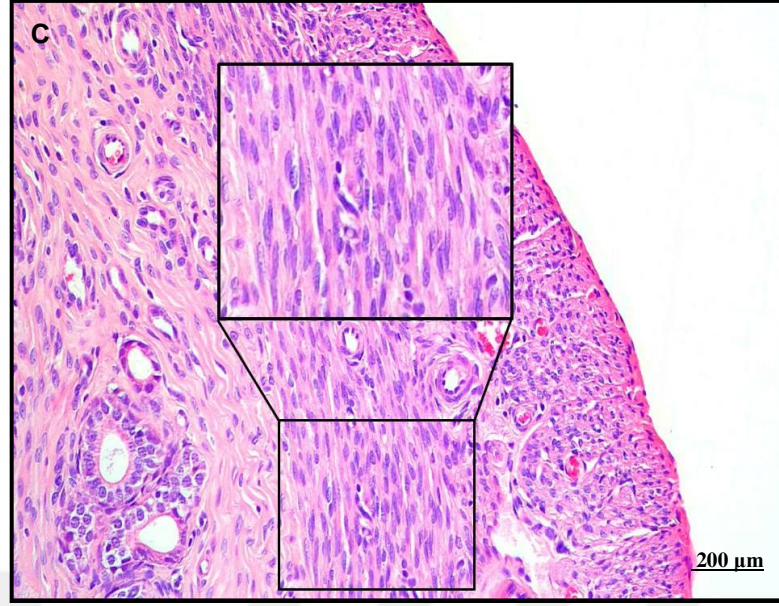


**Şekil 4.11.** R+DMSO grubuna ait H&E boyama (X20). Lümen epitelindeki dökülmeye ait görüntü.

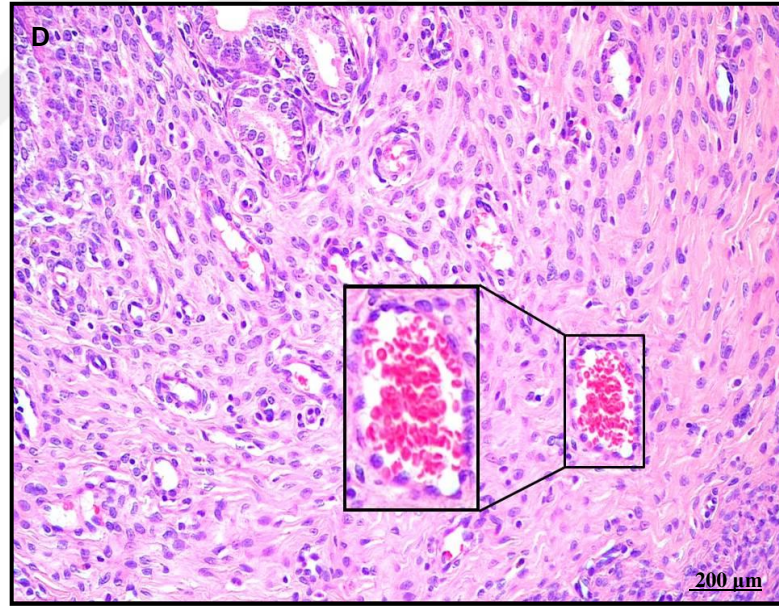


**Şekil 4.12.** R+DMSO grubuna ait H&E boyama (X20). Endometriyum stromasındaki bezlerin normal görüntüsü.

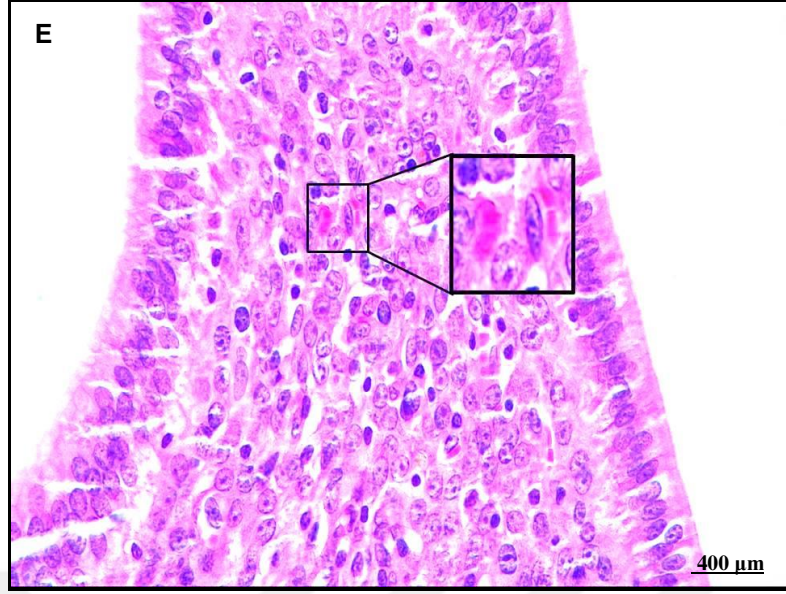




**Şekil 4.13.** R+DMSO grubuna ait H&E boyama (X20). Miyometriyumda kas tabakasına ait normal görüntü.



**Şekil 4.14.** R+DMSO grubuna ait H&E boyama (X20). Bağ dokusu içerisinde bulunan kan damarlarındaki konjesyona ait görüntü.



Şekil 4.15. R+DMSO grubuna ait H&E boyama (X40).Fokal hemorajiye ait görüntü.



Şekil 4.16. R+DMSO grubuna ait H&E boyama (X40). Endometriyum stromasındaki lökosit infiltrasyonuna ait görüntü.

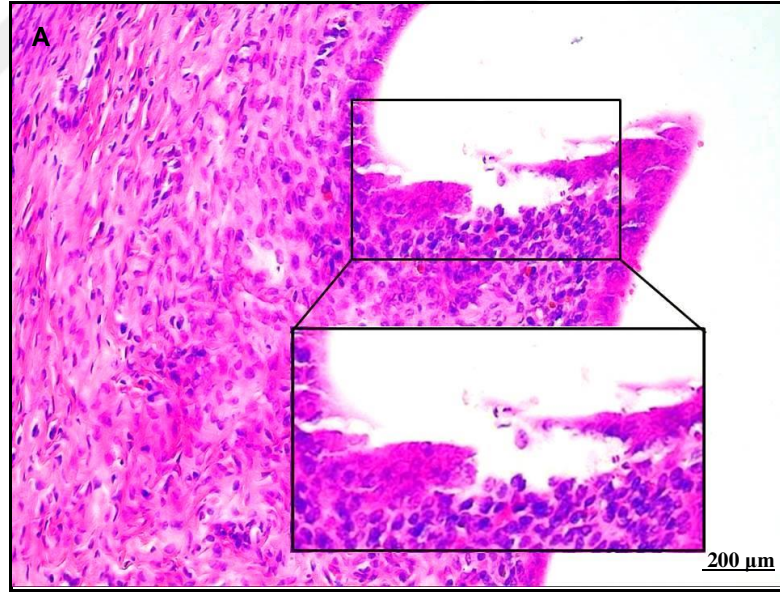
### **RADYASYON (R)+QUERCETİN-3-O-RUTİNOSİDE 100 MG (Q100 MG) GRUBU**

R+Q100 mg grubuna ait sıçanların uterus kesitleri R grubu ile karşılaştırıldığında endometriyumda; lümen epitel hücrelerindeki dökülmenin azaldığı ve epitel hücrelerinin normal kalınlıkta olduğu gözlemlendi ( $p=0,004$ ). R+Q100 mg grubu ile R+DMSO grubu kıyaslandığında epitel hücrelerindeki dökülmenin azaldığı gözlemlendi ( $p=0,113$ ) (Şekil 4.17).

Endometriyum stromasında bulunan bezlerin ve miyometriyumda bulunan kas tabakasının Sham, R ve R+DMSO grubu ile benzer histolojik yapıya sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4.18-19).

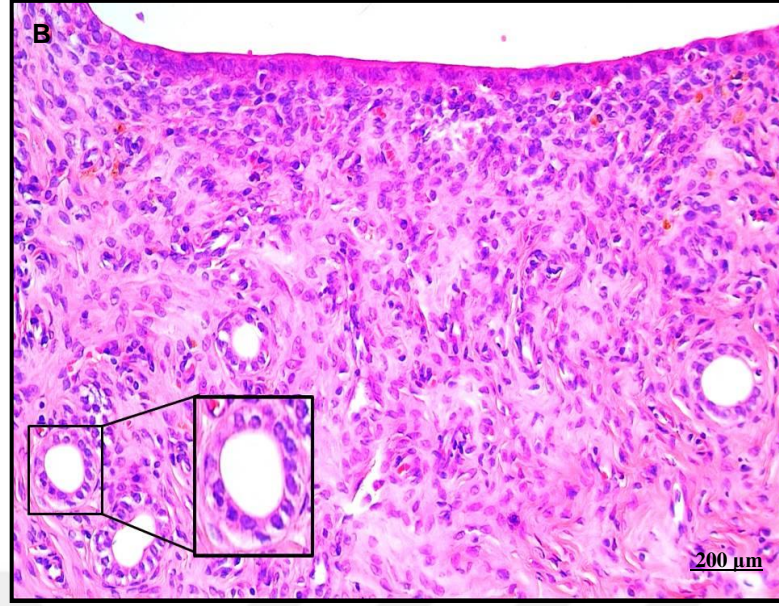
Bağ dokusu içerisinde bulunan kan damarları R ve R+DMSO grubu ile benzer yapıya sahipti (Şekil 4.20).

R+Q100 mg grubu ile R ve R+DMSO grubu kıyaslandığında fokal hemoraji ve lökosit infiltrasyonunun azaldığı gözlemlendi ( $p=0,005$ ) ( $p=0,018$ ) ( $p=0,008$ ) ( $p=0,005$ ) (Şekil 4.21-22).

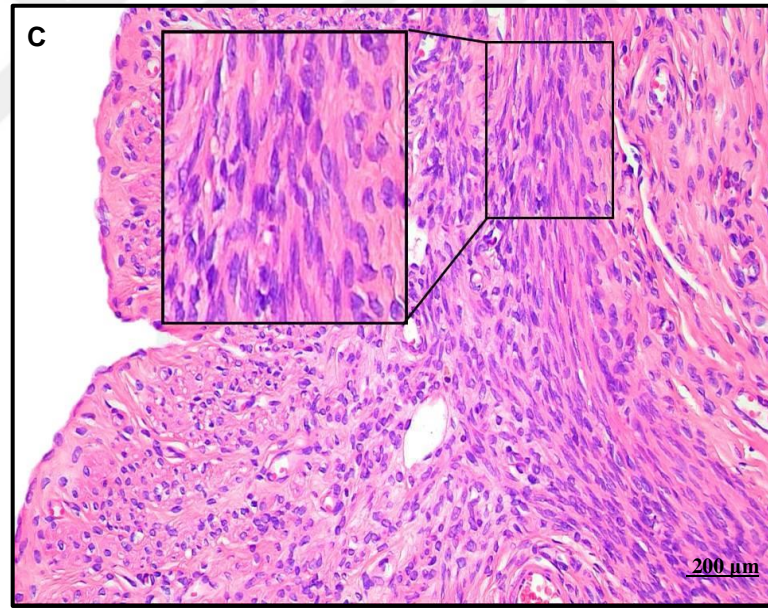


**Şekil 4.17.** R+Q100 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Lümen epitelindeki dökülmeye ait görüntü.

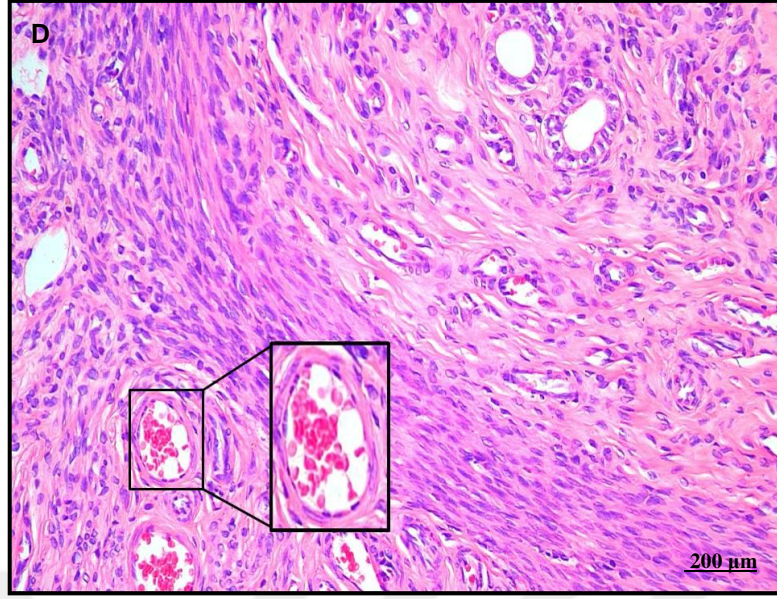




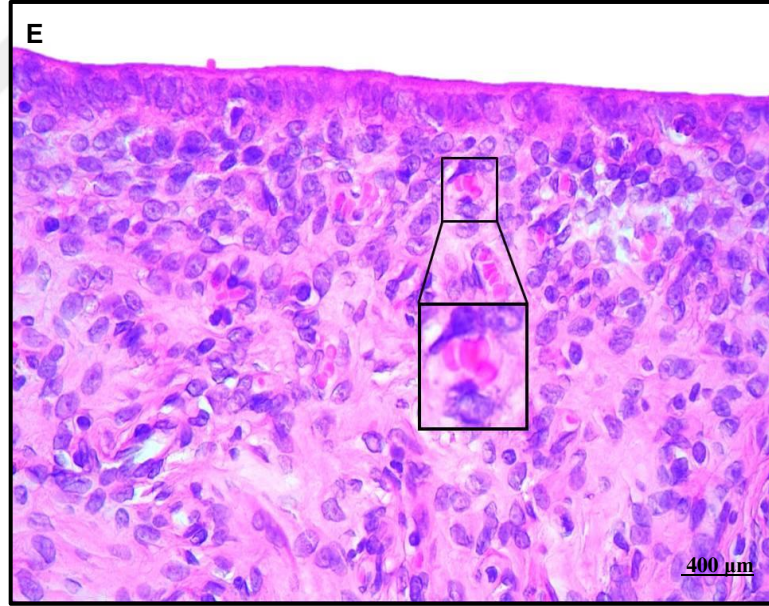
**Şekil 4.18.** R+Q100 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Endometriyum stromasındaki bezlerin normal görüntüsü.



**Şekil 4.19.** R+Q100 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Miyometriyumda kas tabakasına ait normal görüntü.

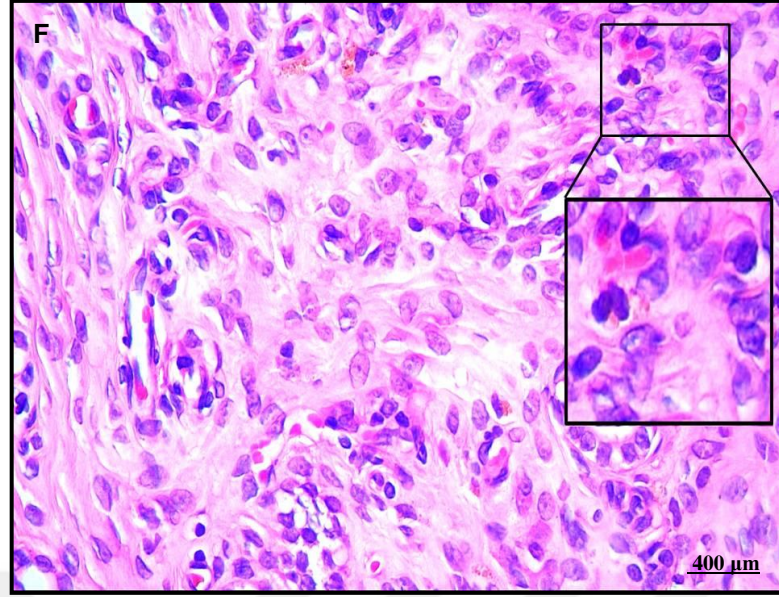


Şekil 4.20. R+Q100 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Kan damarlarındaki konjesyona ait görüntü.



Şekil 4.21. R+Q100 mg grubuna ait H&E boyama (X40). Fokal hemorajiye ait görüntü.





**Şekil 4.22.** R+Q100 mg grubuna ait H&E boyama (40). Endometriyum stromasındaki azalan lökosit infiltrasyonuna ait görüntü.

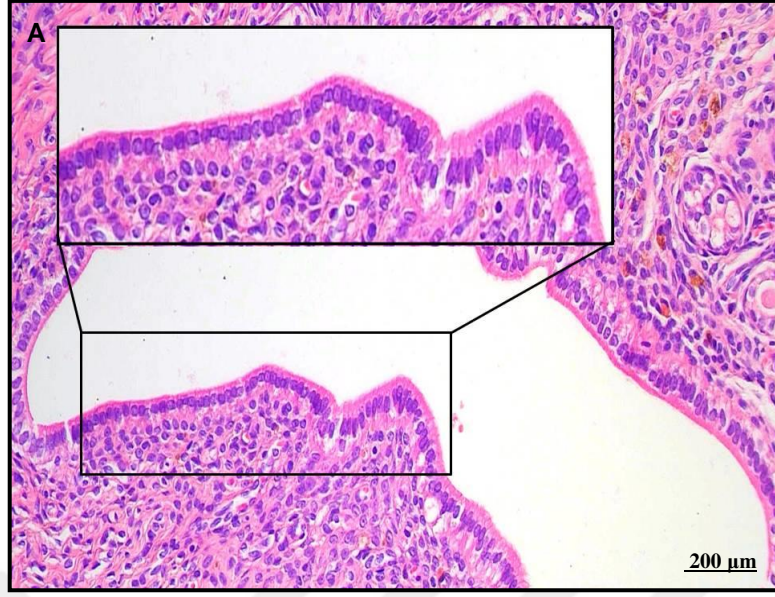
#### **RADYASYON (R)+QUERCETİN-3-0-RUTİNOSİDE 200 MG (Q200 MG) GRUBU**

R+Q200 mg grubuna ait sıçanların uterus kesitleri incelendiğinde genellikle Sham grubu ile benzer özellikler sergilediği gözlemlendi. Endometriyum epiteli Sham grubunda olduğu gibi normal histolojik yapıya sahipti (Şekil 4.23). R+Q200 mg grubu ile R grubu kıyaslandığında lümen epitelinde dökülmenin önemli derecede azaldığı gözlemlendi ( $p=0,001$ ). R+DMSO ve R+Q100 mg grubu ile kıyaslandığında ise epitelde dökülmenin daha az olduğu gözlemlendi ( $p=0,012$ ) ( $p=0,117$ ).

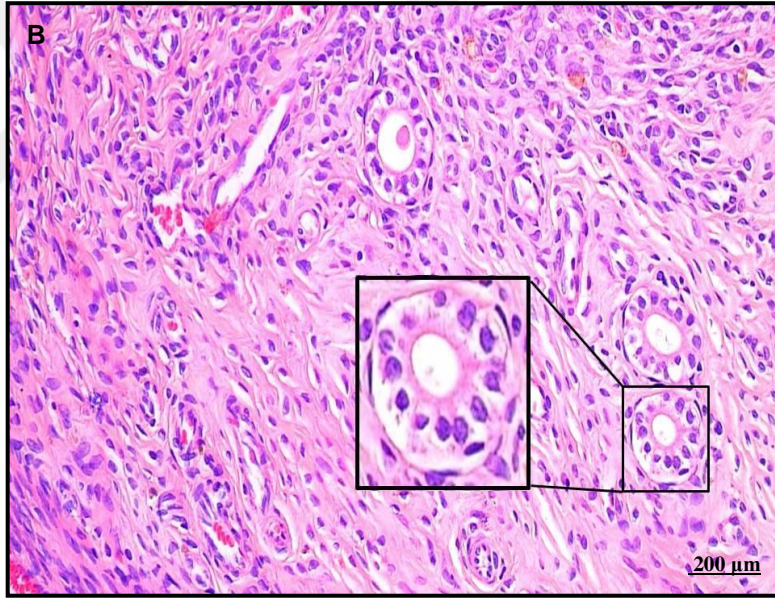
R+Q200 mg grubunda, endometriyumda bulunan bezler ve miyometriyumda bulunan kas tabakasının tüm gruplarda olduğu gibi normal morfolojik yapıya sahip olduğu gözlemlendi (Şekil 4.24) (Şekil 4.25).

R+Q200 mg grubunda R, R+DMSO ve R+Q100 mg grubunda olduğu gibi bağ dokusu içerisinde bulunan kan damarlarında konjesyon gözlemlendi (Şekil 4.26).

R+Q200 mg grubu ile R ve R+DMSO grubu kıyaslandığında hemoraji ve lökosit infiltrasyonunun ciddi anlamda azaldığı gözlemlendi ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ). R+Q100 mg grubu ile kıyaslandığında ise hemoraji ve lökosit infiltrasyonunun nispeten azaldığı gözlemlendi ( $p=0,264$ ) ( $p=0,046$ ).

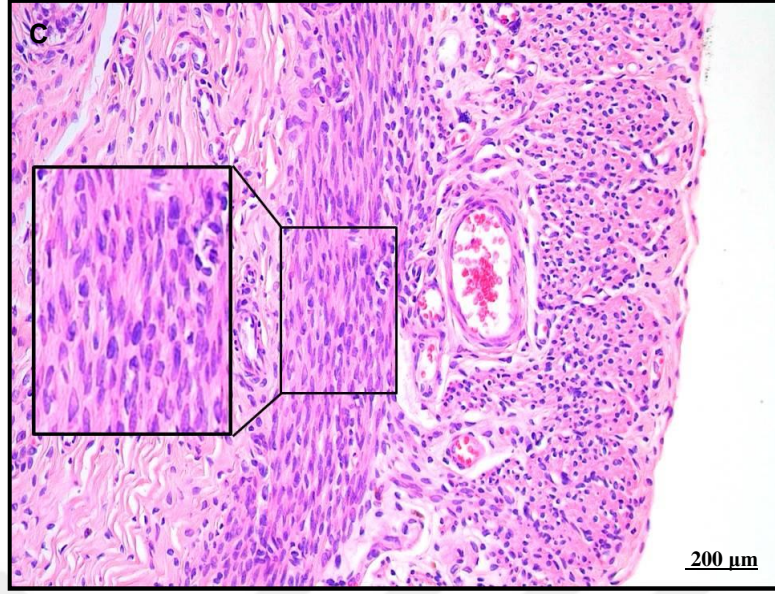


Şekil 4.23. R+Q200 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde lümen epiteli.

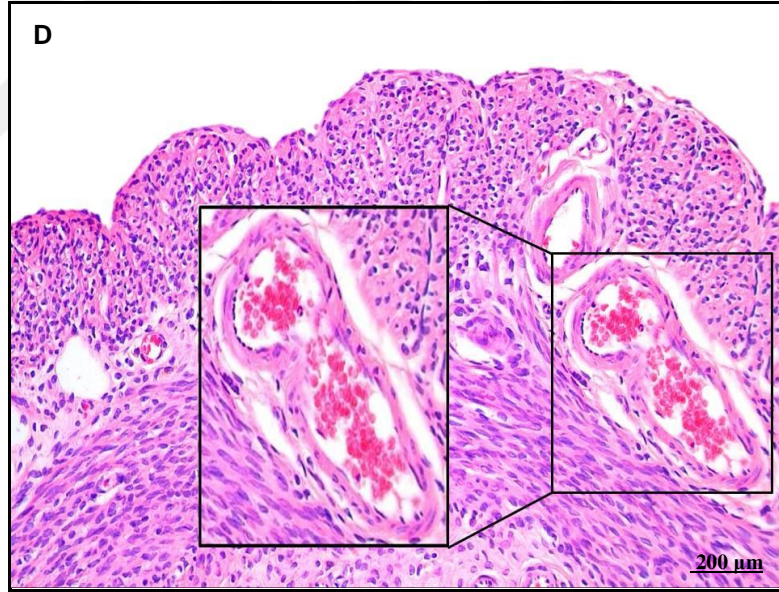


Şekil 4.24. R+Q200 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde endometriyumda bulunan bezler.





**Şekil 4.25.** R+Q200 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Normal görünümde miyometriyumda düzgün seyreden kas lifi demetleri.



**Şekil 4.26.** R+Q200 mg grubuna ait H&E boyama (X20). Kan damarlarındaki konjesyona ait görüntü.



**Tablo 4.1.** Gruplar arası epitelde döküme, hemoraji ve lökosit infiltrasyonu düzeylerinin karşılaştırmaları.

Gruplar	Kriterler	Ortanca, Min./Max. değerleri		p değeri
<b>Sham Grubu</b> <b>Radyasyon (R) Grubu</b>	Epitelde dökülme	0 (0-0)	2 (1-3)	<b>0,001**</b>
	Hemoraji	0 (0-0)	1 (1-3)	<b>0,001**</b>
	Lökosit İnfiltrasyonu	0 (0-0)	1 (1-2)	<b>0,001**</b>
<b>Sham Grubu</b> <b>R+DMSO Grubu</b>	Epitelde dökülme	0 (0-0)	1 (0-2)	0,009*
	Hemoraji	0 (0-0)	1 (1-2)	<b>0,001**</b>
	Lökosit İnfiltrasyonu	0 (0-0)	2 (1-2)	<b>0,001**</b>
<b>Sham Grubu</b> <b>R+Q 100 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	0 (0-0)	0,5 (0-1)	0,048*
	Hemoraji	0 (0-0)	0 (0-1)	0,103*
	Lökosit İnfiltrasyonu	0 (0-0)	1 (0-1)	0,02*
<b>Sham Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	0 (0-0)	0 (0-1)	0,386*
	Hemoraji	0 (0-0)	0 (0-1)	0,386*
	Lökosit İnfiltrasyonu	0 (0-0)	0 (0-1)	0,386*
<b>Radyasyon (R) Grubu</b> <b>R+DMSO Grubu</b>	Epitelde dökülme	2 (1-3)	1 (0-2)	0,158*
	Hemoraji	1 (1-3)	1 (1-2)	0,239*
	Lökosit İnfiltrasyonu	1 (1-2)	2 (1-2)	0,333*
<b>Radyasyon (R) Grubu</b> <b>R+Q 100 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	2 (1-3)	0,5 (0-1)	<b>0,004**</b>
	Hemoraji	1 (1-3)	0 (0-1)	0,005*
	Lökosit İnfiltrasyonu	1 (1-2)	1 (0-1)	0,018*
<b>Radyasyon (R) Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	2 (1-3)	0 (0-1)	<b>0,001**</b>
	Hemoraji	1 (1-3)	0 (0-1)	<b>0,001**</b>
	Lökosit İnfiltrasyonu	1 (1-2)	0 (0-1)	<b>0,001**</b>
<b>R+DMSO Grubu</b> <b>R+Q 100 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	1 (0-2)	0,5 (0-1)	0,113*
	Hemoraji	1 (1-2)	0 (0-1)	0,008*
	Lökosit İnfiltrasyonu	2 (1-2)	1 (0-1)	0,005*
<b>R+DMSO Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	1 (0-2)	1 (0-1)	0,012*
	Hemoraji	1 (1-2)	0 (0-1)	<b>0,001**</b>
	Lökosit İnfiltrasyonu	2 (1-2)	0 (0-1)	<b>0,001**</b>
<b>R+Q 100 mg Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	Epitelde dökülme	0,5 (0-1)	1 (0-1)	0,117*
	Hemoraji	0 (0-1)	0 (0-1)	0,264*
	Lökosit İnfiltrasyonu	1 (0-1)	0 (0-1)	0,046*

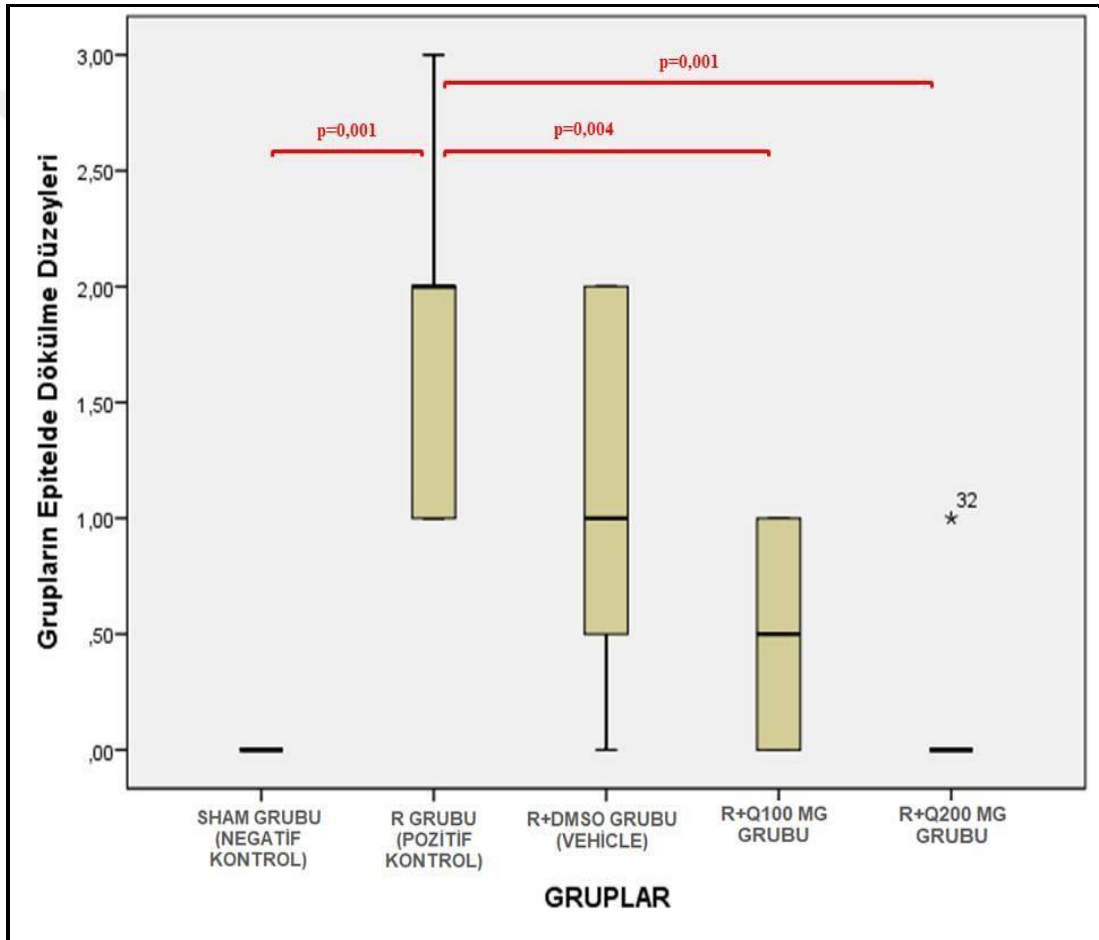
Not: Değerler ortanca, min-max. olarak ifade edildi (p<0,005).

\* gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını göstermektedir.

\*\* gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.

Gruplar arası epitelde dökülme düzeyleri Tablo 4.1.'de değerlendirilmiştir. Gruplar epitelde dökülme düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar bulundu ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında epitelde dökülme düzeylerinde Sham grubu - R grubu, R grubu - R+Q100 mg grubu ve R grubu - R+Q200 mg grubu arasında anlamlı farklılıklar bulundu ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,004$  ve  $p = 0,001$ ) Diğer gruplarda ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,005$ ) (Şekil 4.27).

Şekil 4.27. Gruplar arasındaki epitelde dökülme düzeylerinin değerlendirilmesi.

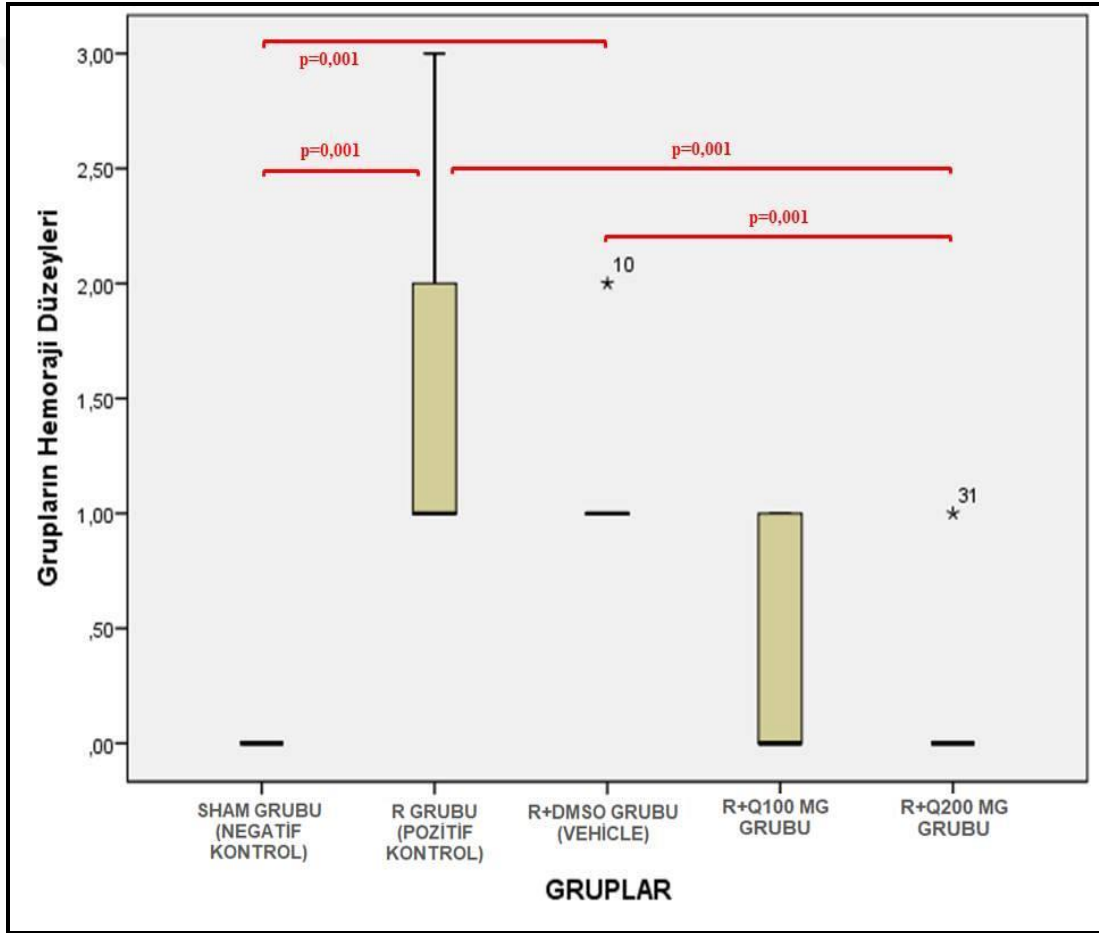


# Sham grubu - R grubu arasında anlamlı bir artış olduğunu ifade etmektedir ( $p = 0,001$ ).

\* R grubu - R+Q100 mg grubu ve R grubu - R+Q200 mg grubu arasında anlamlı bir azalmanın olduğunu ifade etmektedir ( $p = 0,004$ ) ( $p = 0,001$ ).

Gruplar arası hemoraji düzeyleri Tablo 4.1.'de değerlendirilmiştir. Gruplar hemoraji düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar bulundu ( $p<0,05$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında hemoraji düzeylerinde Sham grubu - R grubu, Sham grubu - R+DMSO grubu, R grubu - R+Q200 mg grubu ve R+DMSO grubu ile R+Q200 mg grubu arasında anlamlı farklılıklar bulundu ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Diğer gruplar arasında ise farklılık bulunmadı ( $p>0,005$ ) (Şekil 4.28).

Şekil 4.28. Gruplar arasındaki hemoraji düzeylerinin değerlendirmesi.

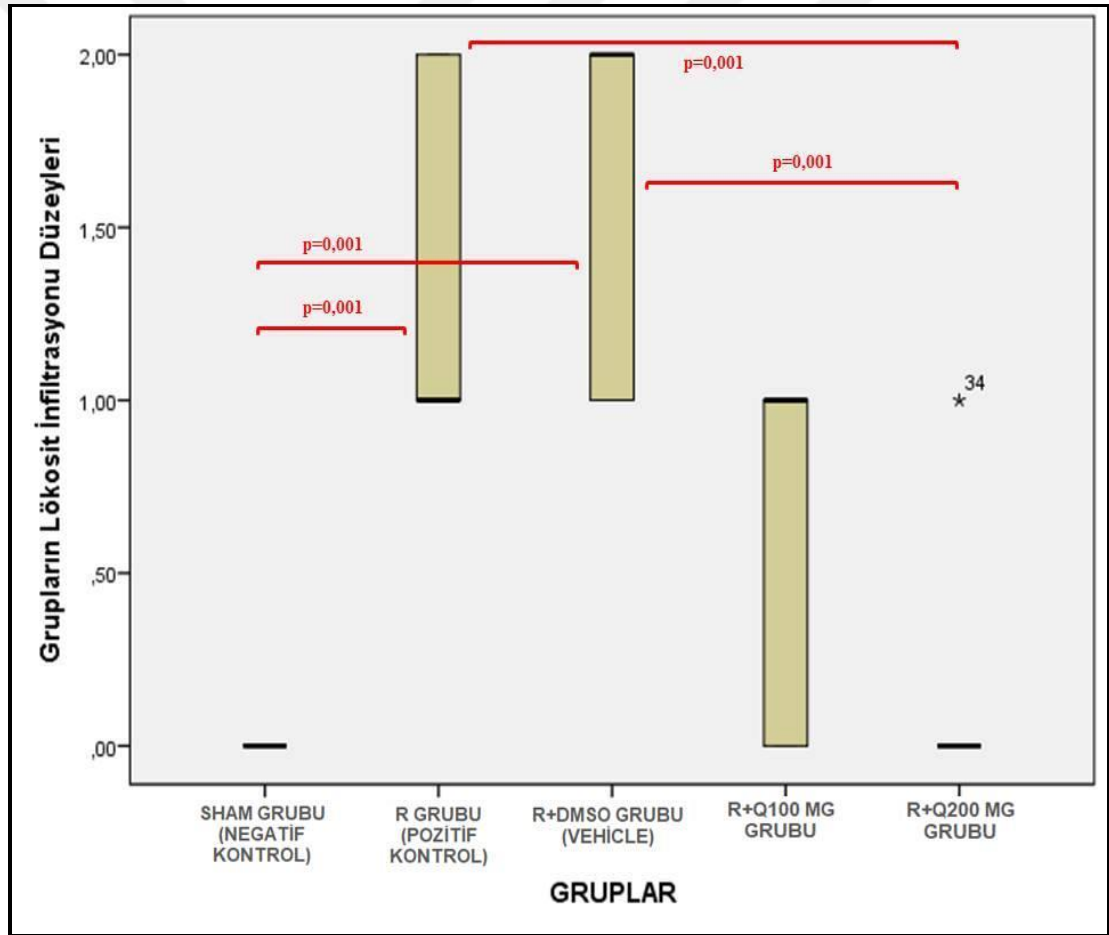


# Sham grubu - R grubu ve Sham grubu - R+DMSO grubu arasında anlamlı bir artışın olduğunu ifade etmektedir ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ).

\* R grubu - R+Q200 mg grubu ve R+DMSO grubu - R+Q200 mg grubu arasında anlamlı bir azalmanın olduğunu ifade etmektedir ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ).

Gruplar arası lökosit infiltrasyonu düzeyleri Tablo 4.1.'de değerlendirilmiştir. Gruplar lökosit infiltrasyonu düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar bulundu ( $p < 0,05$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında lökosit infiltrasyonu düzeylerinde Sham grubu - R grubu, Sham grubu - R+DMSO grubu, R grubu - R+Q200 mg grubu ve R+DMSO grubu ile R+Q200 mg grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Diğer gruplar arasında ise farklılık bulunmadı ( $p > 0,005$ ) (Şekil 4.29).

Şekil 4.29. Gruplar arasındaki lökosit infiltrasyonu düzeylerinin değerlendirilmesi.



# Sham grubu ile R grubu ve Sham grubu ile R+DMSO grubu arasında anlamlı bir artış olduğunu ifade etmektedir ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ).

\* R grubu ile R+Q200 mg grubu ve R+DMSO grubu ile R+Q200 mg grubu arasında anlamlı bir azalmanın olduğunu ifade etmektedir ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ).

#### 4.1.2. Masson Trikrom Boyama Değerlendirmesi

Masson Trikrom boyama yöntemiyle boyanan preparatlardaki kollajen alanları İmage J programı kullanılarak hesaplandı ve buna bağlı olarak gruplar kollajen artışına bağlı olarak fibrozis yönünden değerlendirildi (Şekil 4.31-40) (Tablo 4.2).

R ve R+DMSO grubu ile Sham grubu kıyaslandığında kollajen miktarında artış olduğu gözlemlendi ( $p=0,002$ ) ( $p=0,002$ ).

R+DMSO grubu ile R grubu kıyaslandığında kollajen miktarında artış olduğu gözlemlendi.

R+Q100 mg grubu ile Sham grubu kıyaslandığında kollajen miktarında artış olduğu, R grubu ile kıyaslandığında ise kollajen miktarında azalma olduğu gözlemlendi. R+DMSO grubu ile kıyaslandığında ise kollajen miktarında azalma olduğu gözlemlendi ( $p=0,003$ ).

R+Q200 mg grubu ile Sham grubu kıyaslandığında kollajen miktarında artış gözlemlendi ancak anlamlı değildi. R ve R+DMSO grubu ile kıyaslandığında ise kollajen miktarında azalma olduğu gözlemlendi ( $p=0,001$ ) ( $p=0,001$ ). R+Q200 mg grubu ile R+Q100 mg grubu kıyaslandığında R+Q200 mg grubunda kollajen miktarında azalma gözlemlendi.

Gruplar arası kollajen düzeyleri Tablo 4.2.'de değerlendirilmiştir. Gruplar kollajen düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar bulundu ( $p<0,05$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında kollajen düzeylerinde Sham grubu - R grubu, Sham grubu - R+DMSO grubu, R grubu - R+Q200 mg grubu, R+DMSO grubu ile R+Q100 mg grubu ve R+DMSO grubu ile R+Q200 mg grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,002$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,003$  ve  $p=0,001$ ). Diğer gruplarda ise farklılık bulunmadı (Şekil 4.30.) ( $p>0,005$ ).

**Tablo 4.2.** Grupların kollajen düzeylerinin karşılaştırmaları.

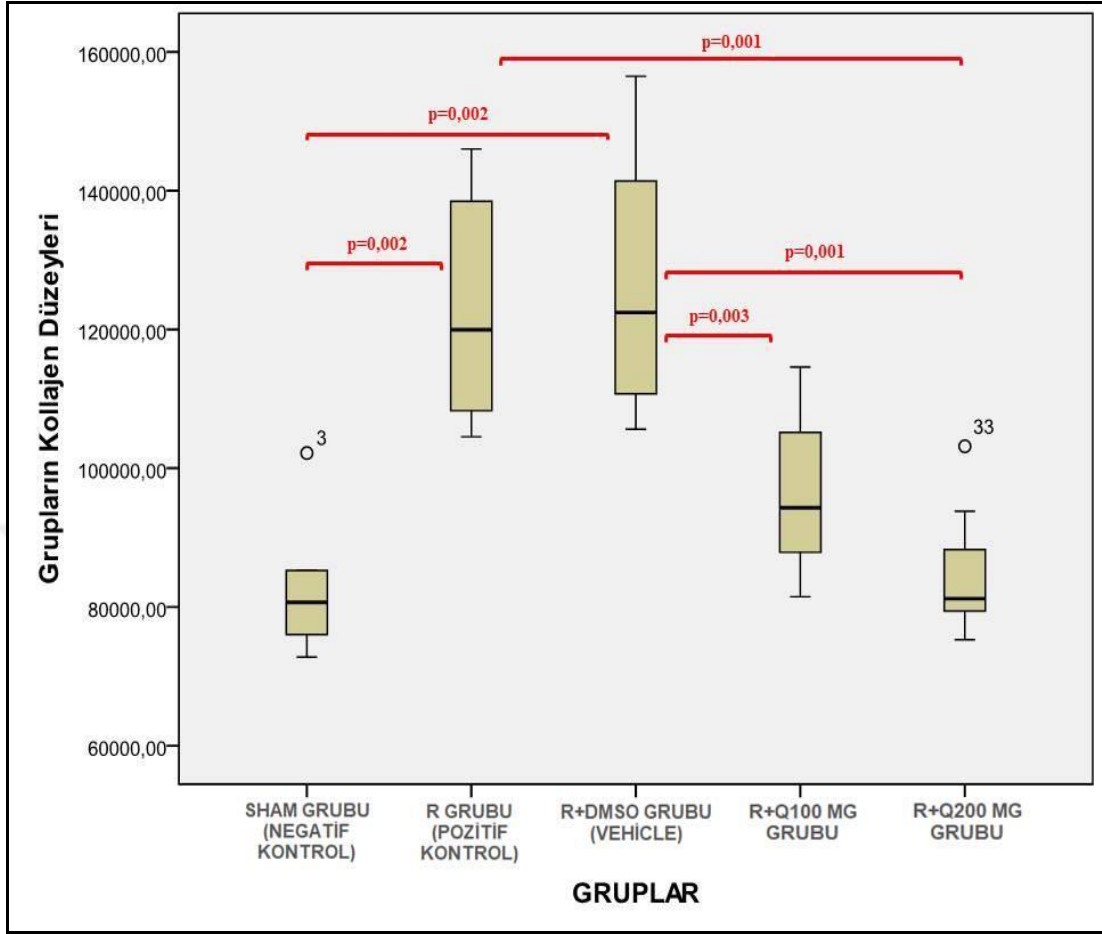
<b>Gruplar</b>	<b>Ortanca,Min./Max. değerleri</b>		<b>p değeri</b>
<b>Sham Grubu</b> <b>Radyasyon (R) Grubu</b>	80663 (72765- 102200)	119954 (104544- 146018)	<b>0,002**</b>
<b>Sham Grubu</b> <b>R+DMSO Grubu</b>	80663 (72765- 102200)	122440 (105616- 156504)	<b>0,002**</b>
<b>Sham Grubu</b> <b>R+Q 100 mg Grubu</b>	80663 (72765- 102200)	94304 (81479- 114572)	0,028*
<b>Sham Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	80663 (72765- 102200)	81197 (75282- 103174)	0,699*
<b>Radyasyon (R) Grubu</b> <b>R+DMSO Grubu</b>	119954 (104544- 146018)	122440 (105616- 156504)	0,6*
<b>Radyasyon (R) Grubu</b> <b>R+Q 100 mg Grubu</b>	119954 (104544- 146018)	94304 (81479- 114572)	0,005*
<b>Radyasyon (R) Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	119954 (104544- 146018)	81197 (75282- 103174)	<b>0,001**</b>
<b>R+DMSO Grubu</b> <b>R+Q 100 mg Grubu</b>	122440 (105616- 156504)	94304 (81479- 114572)	<b>0,003**</b>
<b>R+DMSO Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	122440 (105616- 156504)	81197 (75282- 103174)	<b>0,001**</b>
<b>R+Q 100 mg Grubu</b> <b>R+Q 200 mg Grubu</b>	94304 (81479- 114572)	81197 (75282- 103174)	0,012*

Değerler ortanca, min-max. olarak ifade edildi (p<0,005).

\* gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını göstermektedir.

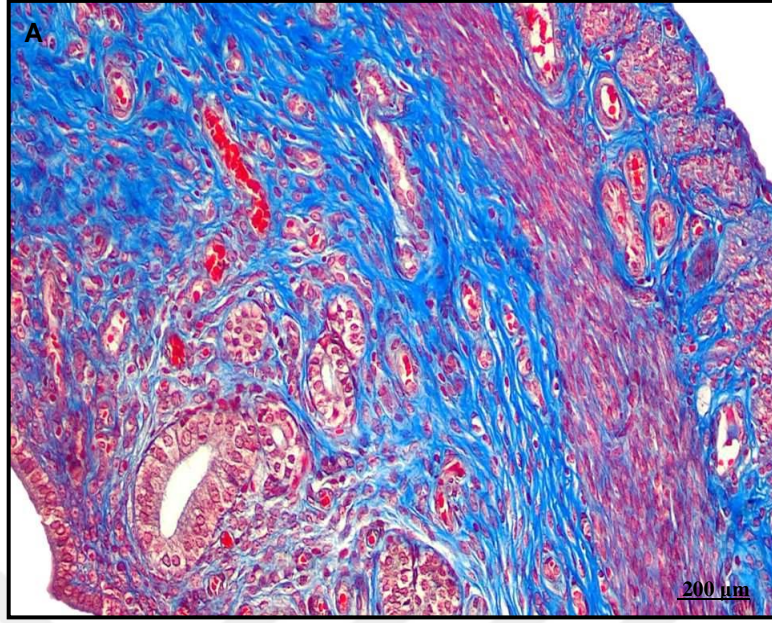
\*\* gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğunu göstermektedir.

Şekil 4.30. Gruplar arasındaki kollajen düzeylerinin değerlendirilmesi.

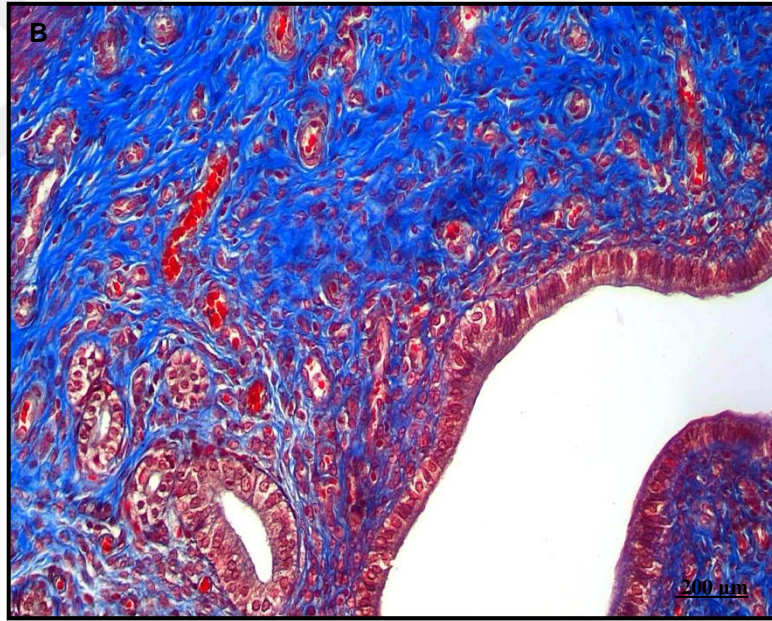


# Sham grubu ile R grubu ve Sham grubu ile R+DMSO grubu arasında anlamlı bir artmanın olduğunu ifade etmektedir (p=0,002, p=0,002).

\* R grubu ile R+Q200 mg grubu, R+DMSO grubu ile R+Q100 mg grubu ve R+DMSO grubu ile R+Q200 mg grubu arasında anlamlı bir azalmanın olduğunu ifade etmektedir (p=0,001, p=0,003, p=0,001).

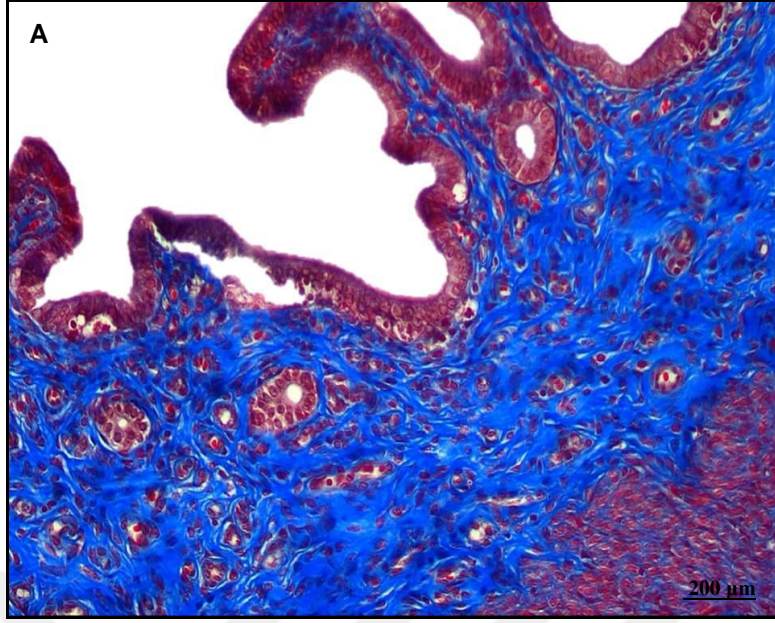


Şekil 4.31. Sham grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

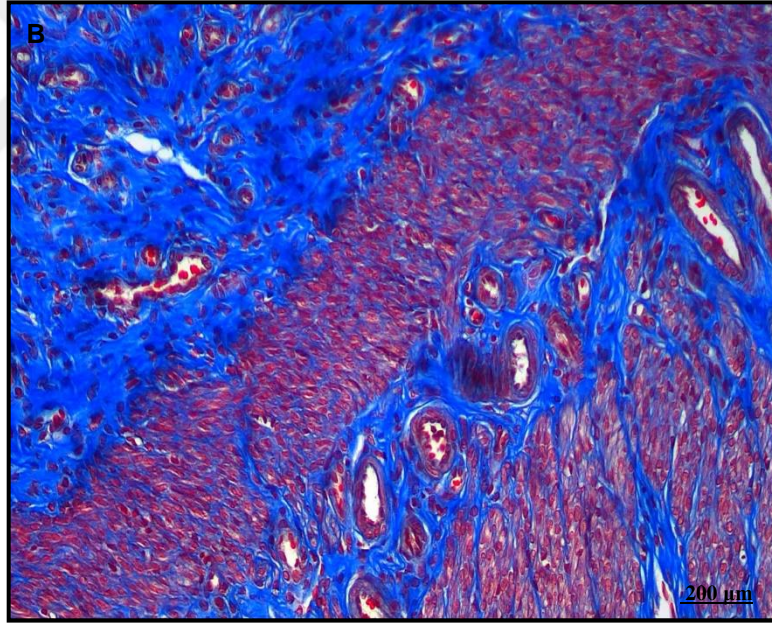


Şekil 4.32. Sham grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

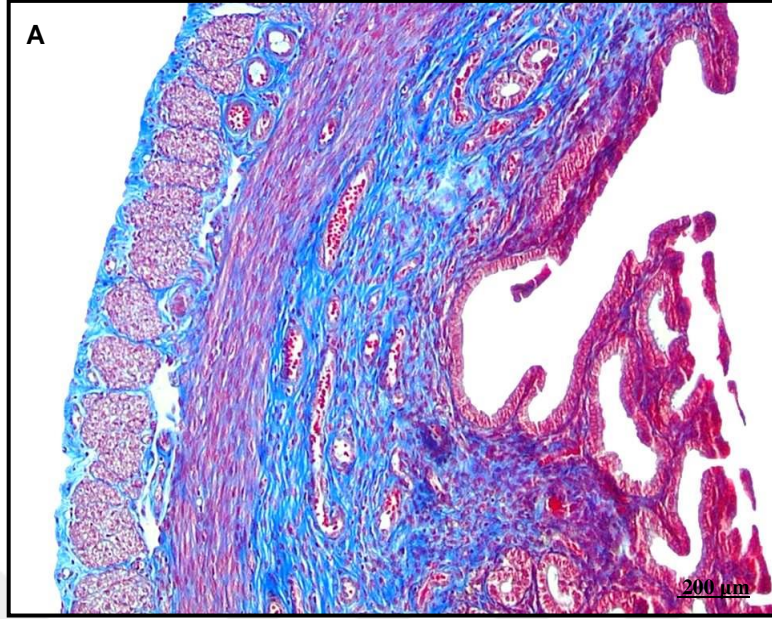




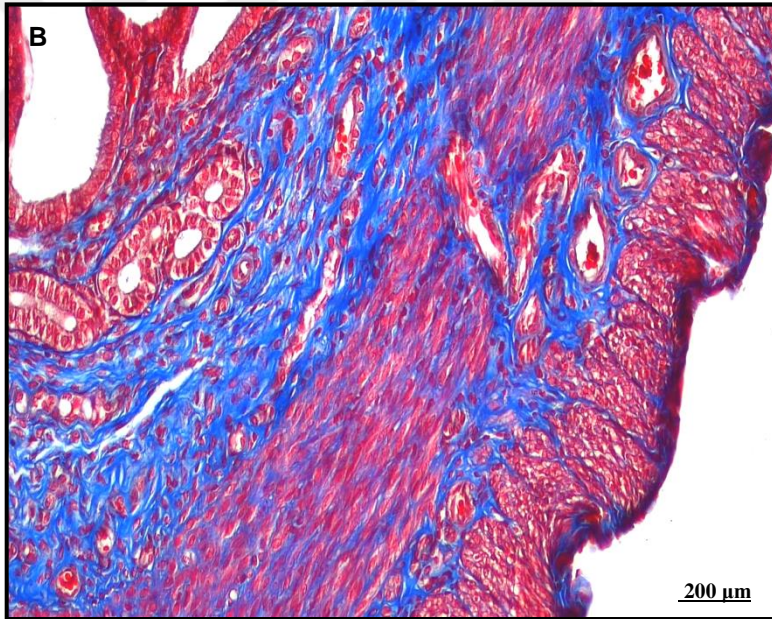
Şekil 4.33. R grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).



Şekil 4.34. R grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

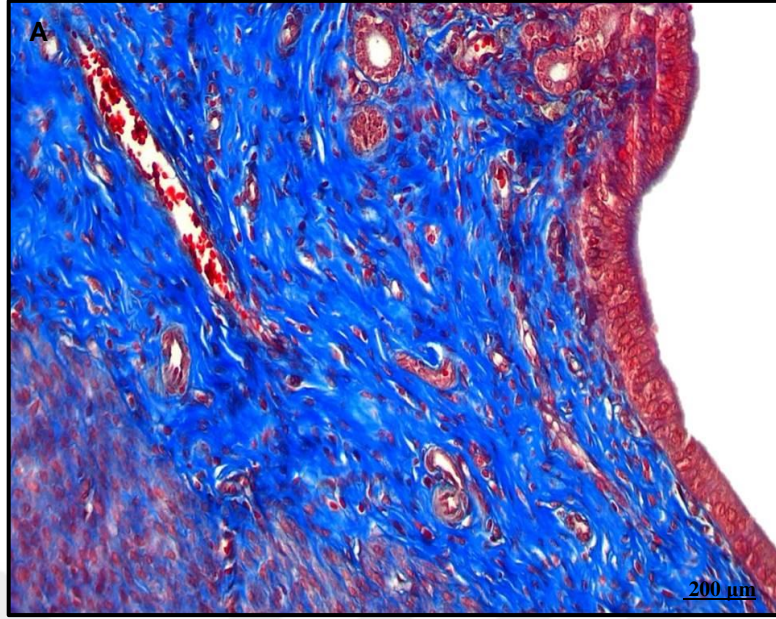


Şekil 4.35. R+DMSO grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

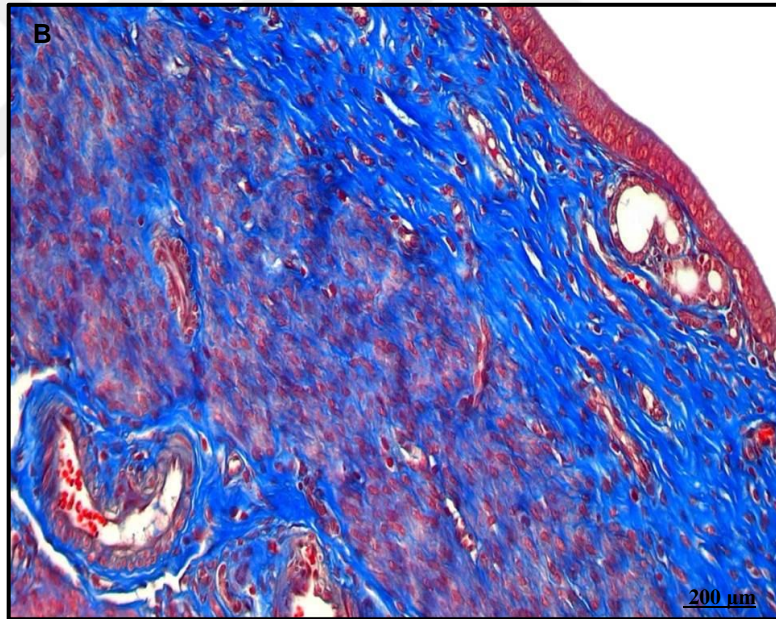


Şekil 4.36. R+DMSO grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

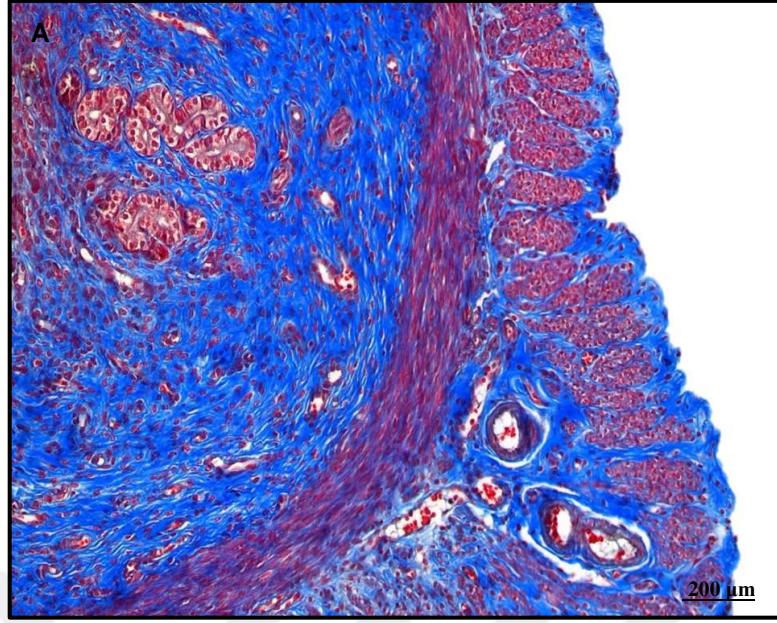




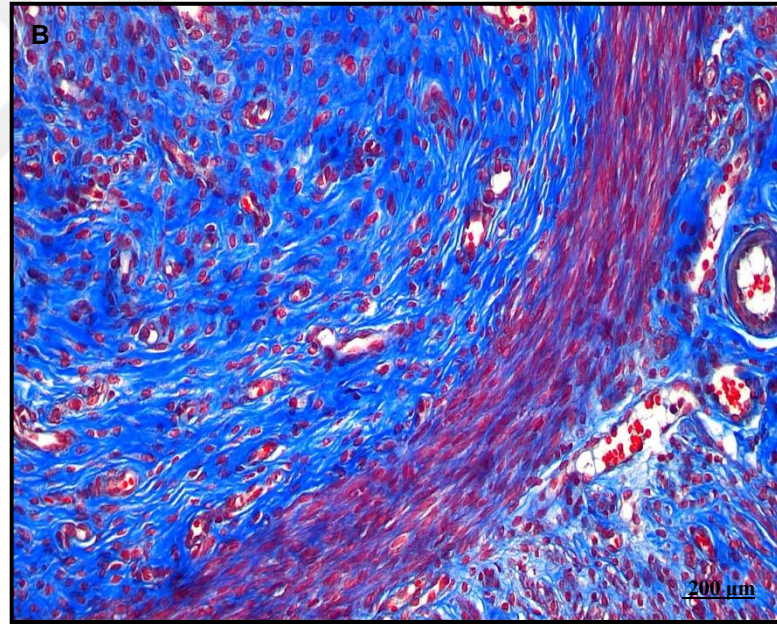
Şekil 4.37. R+Q100 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).



Şekil 4.38. R+Q100 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).



Şekil 4.39. R+Q200 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

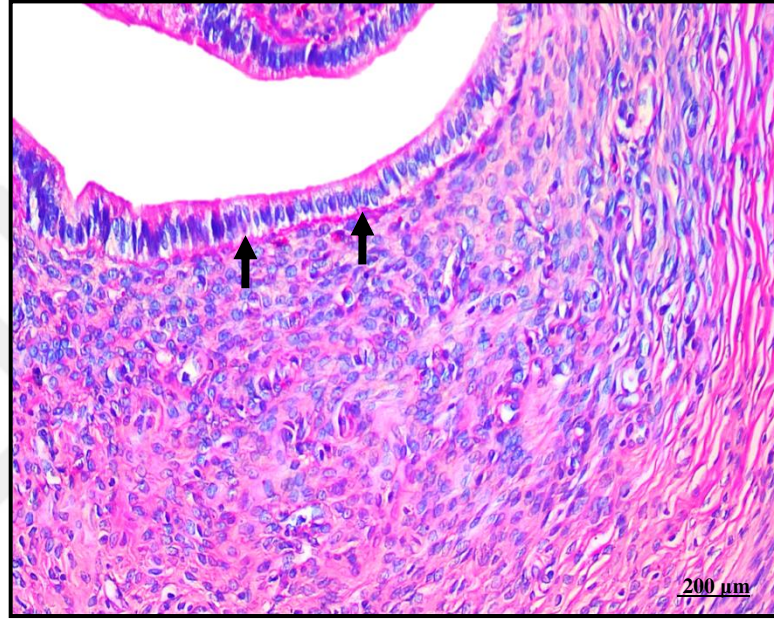


Şekil 4.40. R+Q200 mg grubuna ait Masson Trikrom boyama (X20).

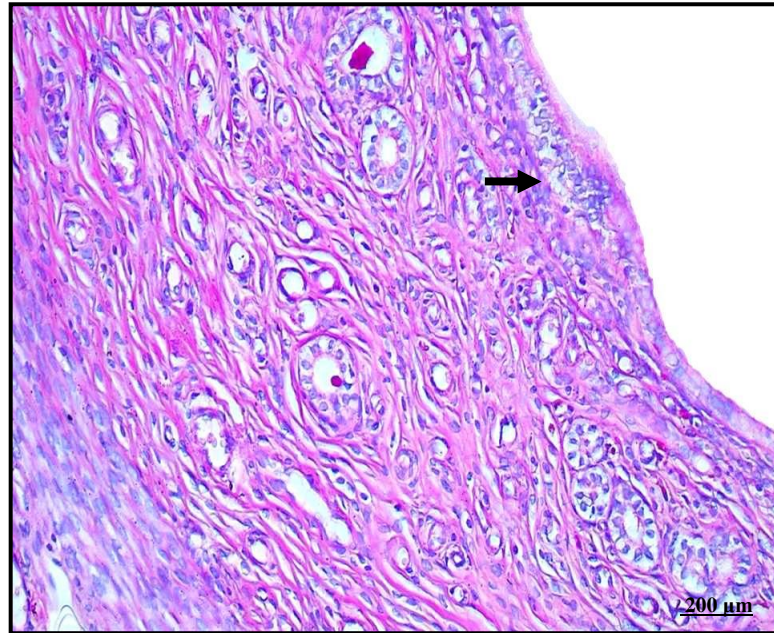


#### 4.1.3. Periyodik Asit-Schiff (PAS) Boyama Değerlendirmesi

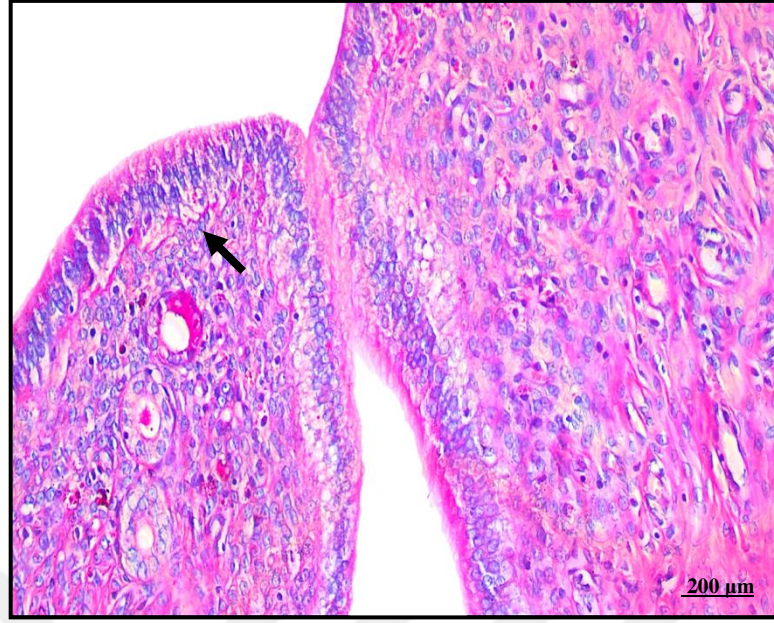
Gruplardan alınan uterus kesitleri PAS boyama yöntemi ile boyanıp bazal membran ondülasyonu yönünden değerlendirilmiştir. Buna göre; Sham grubu, R+Q100 mg grubu ve R+Q200 mg grubunda epitelin normal görünümde olduğu ve bazal membranın normal bir seyir izlediği gözlemlendi. R grubu ve R+DMSO grubunda ise bazal membranda ondülasyon olduğu gözlemlendi (Şekil 4.41-45).



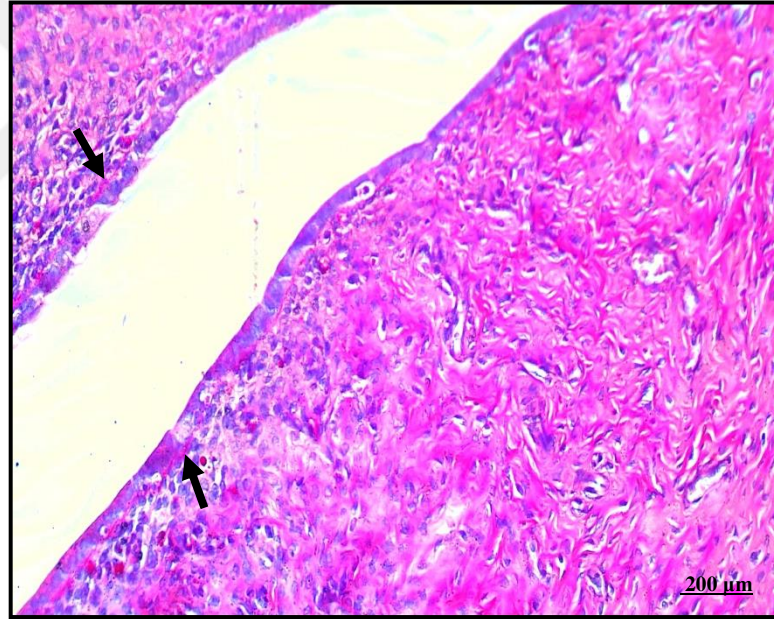
Şekil 4.41. Sham grubuna ait PAS boyama (X20). Ok:Bazal membran görüntüsü.



Şekil 4.42. R grubuna ait PAS boyama (X20). Ok:Bazal membran görüntüsü.

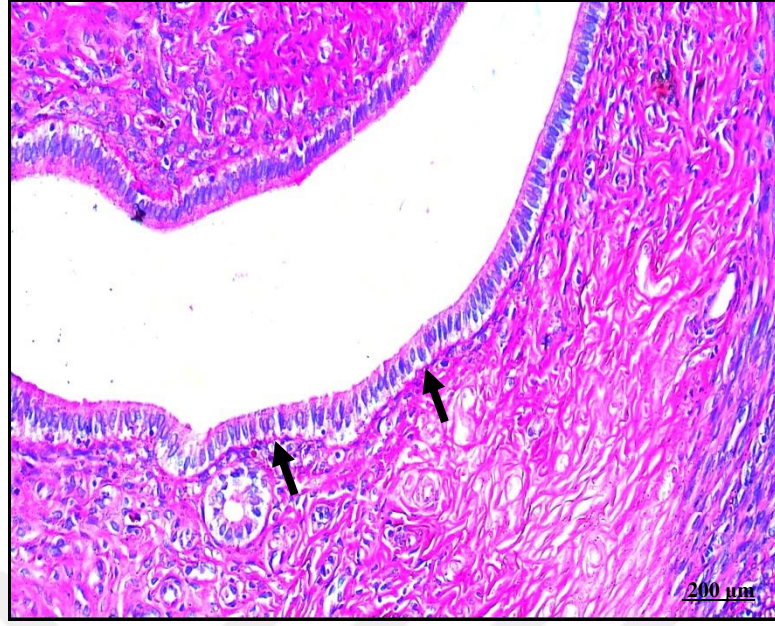


Şekil 4.43. R+DMSO grubuna ait PAS boyama (X20). Ok:Bazal membran görüntüsü.



Şekil 4.44. R+Q100 mg grubuna ait PAS boyama (X20). Ok:Bazal membran görüntüsü.





Şekil 4.45. R+Q200 mg grubuna ait PAS boyama (X20). Ok:Bazal membran görüntüsü.

## 5-TARTIŞMA

X ışınlarının keşfedilmesi ve daha sonra bu ışınların sanayi ve tıp alanlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla radyasyon hayatımızda önemli bir yere sahip olmuştur (2). Radyasyon tıpta en çok Radyoterapi (RT) tedavi yönteminde kullanılmaktadır. RT, yüksek enerjili radyoaktif ışınları kullanarak kanser hücrelerini yok eden bir tedavi şeklidir (3). RT'nin kanserli bölgedeki hücreleri ortadan kaldırdığı ve aynı zamanda bu bölgenin etrafında bulunan sağlıklı hücrelere de zarar verdiği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (5).

İyonlaştırıcı radyasyonun hücreler üzerindeki etkisi direkt ve indirekt yolla olmakla birlikte doku ve hücrelere vereceği hasarın şiddeti de alınan radyasyon dozunun miktarı, uygulanan dozun hızı, hastanın yaşı ve uygulanan bölgeye göre değişiklik göstermektedir. İyonlaştırıcı radyasyonun hücre ile etkileştiğinde hücre içerisinde SOR'u ortaya çıkardığı, SOR artışına bağlı olarak hücrede oksidatif strese neden olduğu ve bunun sonucu olarak hücrenin DNA yapısında tek ve çift zincir kırıkları oluşturarak hücreyi apoptoza sevk eden metabolik değişikliklere neden olduğu da bilinmektedir (5).

Batın bölgesi tümörlerinin tedavisinde RT, abdominal bölgeye uygulandığında bu bölgede bulunan organlar (uterus, ovaryum, mesane, böbek vb.) radyasyondan olumsuz yönde etkilenmektedirler. Casarett, dokuları radyosensitivite (duyarlılık) derecelerine göre 4 grubu ayırmış ve bu sınıflandırmaya göre uterus II. gruptaki radyosensitif organlar arasında yer almıştır. Hızlı bölünebilen ancak, farklılaşmamış hücreler (Lenfoid sistem hücreleri, GİS epitel hücreleri gibi) radyasyondan daha fazla etkilenirken, bölünmeyen fakat yüksek farklılaşma özelliğine sahip olan hücreler (kas ve sinir hücreleri gibi) radyasyondan daha az etkilenmektedir (Kaynak (114)'dan değiştirilerek alıntılanmıştır).

Kanser tedavisi gören kadınlarda pelvik ışınlamaya bağlı olarak alınan doz miktarına göre infertilite gelişmesi ve gebelikte sorunların yaşanma olasılığı yüksektir. Tüm vücut veya pelvik ışınlamanın overler üzerinde hasara neden olabileceği ve aynı zamanda uterus da fertilizasyon ile oluşan zigotun implantasyonu için gerekli ortamın oluşmasını engelleyecek etkilere sahip olduğu bilinmektedir (115).



Pelvik ışınlama ile uterusun radyasyona maruziyeti sonucunda uterus hacminde azalma, miyometriyumda bulunan fibröz yapılarda ve uterusu bulunan vasküler yapılarda bozulma gibi geri dönüşümü olmayan hasarlar oluşabilmektedir. Klinik çalışmalarda prepubertal dönemde pelvik ışınlamaya maruz kalındığında üreme çağına gelen kadınların gebelik dönemlerinde spontan abortuslar, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm ve plasental anomaliler gibi gebelik komplikasyonlarıyla karşı karşıya kaldıkları bildirilmiştir. Tüm vücut ışınlamalarında da pelvik ışınlamada olduğu gibi uterusu müsküler ve vasküler yapılardaki bozulma nedeniyle kadınlarda uterus hacminde ve kan akışında azalma ortaya çıkmakta, bunun neticesinde yine spontan abortuslar, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi problemler yaşanmaktadır (115).

Çalışmamızda ovulasyon indüksiyonu yapılan 38 adet Wistar albino türü dişi sıçanlarda iyonlaştırıcı radyasyonla oluşturulan uterus toksisitesi modelinde radyoprotektif özelliğe sahip olduğu bildirilmiş olan Quercetin-3-O-Rutinoside'in koruyucu etkilerini araştırdık (74-82). Şimdiye kadar iyonlaştırıcı radyasyonla oluşturulan uterus toksisitesi modelinde radyasyonun ortaya çıkardığı etkileri gösteren ve bu etkilere karşı kullanılan protektif ajanların değerlendirildiği deneysel araştırmaların çok az olduğu görülmüştür. Fakat farklı organlar üzerinde farklı dozlarla uygulanan iyonlaştırıcı radyasyonla birlikte çeşitli protektif ajanların kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur.

Carabajal ve ark.'nın Sprague Dawley türü sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada sıçanlara 5 Gy dozunda gamma radyasyon ışınlaması yapılmış ve hayvanlar 72 saat sonra sakrifiye edilerek uterus dokuları ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda radyasyon uygulanan grupta endometriyum yüzeyinde düzleşme ve uterus bezlerinde dejenerasyon görüldüğü bildirilmiştir (116).

Oral ve ark. Tarafından yapılan deneysel çalışmada, Diklorvos verilerek oluşturulan endometriyum toksisitesine karşı antioksidan özelliğe sahip olan Vitamin E ve C kombinasyonunun koruyucu etkilerine bakılmış ve yapılan değerlendirme neticesinde kontrol grubunda yüzey epitel hücrelerinde ve bez epitel hücrelerinde mitotik figürler görüldüğü, diklorvos grubunda endometriyum yüzey epitelinde düzensizlikler ve bez epitelinde de bozulmalar olduğu ayrıca bez epitel hücrelerinde

büzüşme olduğu, Diklorvos+Vitamin E ve C grubu ile Kontrol grubu kıyaslandığında endometriyum yüzey epitelinin düzenli olduğu, Diklorvos+Vitamin E ve C grubunun ise Diklorvos grubu ile benzer özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (117).

Kanter ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada bir kontrol üç deney grubu oluşturulmuş ve II., III. ve IV. Gruplara (deney grupları) radyasyon hasarı için 15 Gy gamma ışını uygulanmış, protektif ajan olarak deney hayvanlarından III. gruba intragastrik yoldan 100 mg/kg curcumin ve IV. gruba i.v. yoldan 200 mg/kg amifostin verilmiştir. Deney sonunda sıçanlar sakrifiye edilmiş ve ince bağırsağın jejunum bölümü alınarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede Radyasyon grubunda histolojik yapının önemli derecede bozulduğu, villus epitel hücrelerinin döküldüğü ve yer yer kaybolduğu, bağ dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte aşırı derecede kapiller konjesyonunun gözlemlendiği bildirilmiştir (118).

Bizim çalışmamızda da abdominal bölgeye 10 Gy ışınlama yapılan sıçanların uterus dokuları alınıp incelendiğinde, Sham grubunda endometriyum yüzey epitel hücrelerinin ve endometriyumda bulunan bezlerin epitel hücrelerinin düzenli bir yapıya sahip olduğu gözlenmiştir. R, R+DMSO ve R+Q100 mg grupları ile Sham grubu karşılaştırıldığında endometriyum yüzey epitelinde dökülmeler olduğu gözlenmiş ve bu gözlemin Sham grubu ile R+DMSO grubu ve R+Q100 mg grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Sham grubu ile R grubu kıyaslandığında ise anlamlı farklılık gözlenmiştir. R+Q200 mg grubuyla Sham grubu kıyaslandığında endometriyum yüzey epitelinde dökülmeler olmadığı ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, tüm gruplarda uterus bezlerinin de normal yapıya sahip olduğu gözlenmiştir. Sham grubu ile R grubu, R+DMSO grubu, R+100 mg grubu ve R+200 mg grubu karşılaştırıldığında tüm gruplarda vasküler yapılarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilemeyen konjesyon gözlenmiştir.

Kaplan ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada 3 hafta boyunca sıçanlara oral yoldan Trikloretilen verilerek hayvanların uterus ve overleri üzerinde toksisite oluşturulmuş, aynı zamanda deney süresi boyunca sıçanlara protektif ajan olarak Benfotiamin verilerek deney sonlandırılmıştır. Deney sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek uterus dokuları ışık mikroskopunda değerlendirilmiş ve bu değerlendirmede

Trikloretilen grubuyla Kontrol grubu kıyaslandığında epitel hücreleri ve kollajen artışı bakımından herhangi bir fark gözlenmediği fakat, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda anlamlı artışın olduğu belirtilmiştir (119).

Şahin ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada Serulein'in endometriyum üzerindeki toksik etkisine karşı protektif bir ajan olan Melatonin'in etkisi değerlendirilmiştir. Melatonin grubu ve Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Serulein grubunda hemoraji ve lökosit infiltrasyonunda anlamlı derecede bir artış olduğu gözlemlenmiş aynı zamanda Melatonin grubu Serulein uygulanan grup ile kıyaslandığında ise histolojik olarak ortaya çıkan yapısal bozuklukların istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (120).

Çağın ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıçanların abdominal bölgesine tek doz 8 Gy gamma ışını uygulayarak bağırsaklar üzerinde radyasyon hasarı oluşturulmuş, koruyucu olarak ise i.p. yoldan 20 mg/kg Aposinin uygulanmıştır. Sıçanların bağırsak dokuları değerlendirildiğinde Kontrol ve Aposinin grubunda bağırsak yapısının normal histolojik yapıya sahip olduğu, Radyasyon grubunda lamina propriada hafif fokal inflamatuvar hücre infiltrasyonunun yanı sıra bağırsak epitelinde hafif dökülme olduğu, Radyasyon+Aposinin grubunda ise lamina propriada hafif fokal inflamatuvar hücre infiltrasyonunun devam ettiği, hemorajinin ve epitelde dökülmenin gözlenmediği bildirilmiştir (121).

Bizim çalışmamızda da sıçanlara radyasyon uygulaması öncesinde protektif ajan olarak Quercetin-3-O-Rutinoside i.p. yoldan 100 mg ve 200 mg olmak üzere iki farklı dozda uygulanmıştır. Deney sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek uterus dokuları alınıp incelendiğinde R grubu ve R+DMSO grubu hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve bağ dokusunda kollajen miktarındaki artış (fibrozis) yönünden Sham grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu gözlenmiştir. R+Q100 mg grubu ile R grubu ve R+DMSO grubu kıyaslandığında ve ayrıca R+Q200 mg grubu ile R grubu ve R+DMSO grubu kıyaslandığında Quercetin-3-O-Rutinoside'in hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve bağ dokusunda kollajen miktarındaki artışı (fibrozis) önlediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda gruplar kollajen artışı yönünden kıyaslandığında en büyük artışın R+DMSO grubunda olduğu gözlenmiştir. DMSO'nun dokularda permeabilizasyonu arttırdığı bilinmektedir (122). Bu nedenle DMSO verilen grupta

dokularda permeabilizasyon artışına bağlı olarak radyasyonun ortaya çıkardığı SOR'un uterus bağ dokusunda yayılımının artmasıyla fibroblastları uyatarak kollajen miktarında artışa sebep olabileceği düşünülmektedir.

Akram ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, 28 adet Sprague Dawley türü dişi sıçan 4 gruba (Kontrol, 50 ppm, 100 ppm ve 200 ppm Sodyum Arsenit grubu) ayrılmış ve daha sonra arsenit'e maruz bırakılan hayvanlardan deney grubunda olanlara 28 nci günden itibaren 4 hafta süreyle 50 ppm, 100 ppm ve 200 ppm sodyum arsenit içme suyu ile birlikte oral yoldan verilerek 56 ncı günün sonunda sıçanlar sakrifiye edilmiş alınan uterus dokuları incelendiğinde kontrol grubunda endometriyum epitel hücrelerinin silindirik şekilli olduğu ve nükleuslarının bazale yerleştiği aynı zamanda epitelin altında bulunan bazal membranın belirgin olduğu ve endometriyumda bulunan bezlerin büyük, elonge ve sirküler şekilli olduğu, miyometriyumda bulunan kas liflerinin içte sirküler dışta longitudinal seyrettiği bildirilirken endometriyumda bulunan epitelin 50 ppm sodyum arsenit grubunda kübik şekilli olduğu, 100 ppm ve 200 ppm sodyum arsenit grubunda ise epitelin yuvarlak ve düzensiz şekilli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca endometriyumda bulunan bezlerin 50 ppm grubu ve 100 ppm grubunda küçük sirküler yapıda olduğu ve 200 ppm grubunda ise bezlerin çoğunlukla atrofik yapıda olduğu gözlenmiştir (123).

Bizim çalışmamızda da Sham grubunda endometriyum lümen epiteli hücrelerinin tek katlı prizmatik şekilde olduğu, nükleuslarının oval şekilli ve genellikle bazale yerleştiği, endometriyumda bulunan bezlerin tübüler biçimde ve tek katlı prizmatik epitel ile döşeli olduğu ve miyometriyumda bulunan kas tabakasının içte sirküler dışta longitudinal seyrettiği gözlenmiştir. Sham grubu ile karşılaştırıldığında R grubu, R+DMSO grubu, R+Q100 mg ve R+Q200 mg grubunda endometriyumda bulunan bezlerin ve miyometriyumda bulunan kas tabakasının normal histolojik yapıya sahip olduğu ve radyasyondan etkilenmediği gözlenmiştir. Sham grubu, R+Q100 mg grubu ve R+Q200 mg grubunda bazal membranın belirgin olduğu ve normal bir seyir izlediği, R grubu ve R+DMSO grubunda ise bazal membran ondülasyonu gözlenmiştir.

Radyasyonun hücreler ile etkileşimi sonucunda hücrede sitotoksik etki yaratarak SOR miktarını arttırdığı ve buna bağlı olarak hücrede oksidatif hasara sebep olduğu bilinmektedir (124). Antioksidan kullanımının SOR artışını engellediği

ve hücre üzerinde iyonlaştırıcı radyasyonun ortaya çıkardığı oksidatif hasarı azalttığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (13-16). Antioksidan özelliğe sahip olan Quercetin-3-O-Rutinoside'in radyasyonla oluşturulan uterus toksitesi üzerinde protektif ajan olarak daha önce hiç kullanılmadığı tespit edilmiştir. Fakat, Quercetin-3-O-Rutinoside'in farklı organlar üzerinde çeşitli maddelerle oluşturulan toksisitelerde farklı dozlarda uygulandığını gösteren çalışmalar yapılmış olup bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Şengül ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada sıçanlarda siklofosfamid ile oluşturulan akciğer toksitesinde Quercetin 50 mg ve 100 mg'ın koruyucu etkisine bakılmış, yapılan histolojik değerlendirmede kontrol grubu kesitlerinde akciğer dokusunun histolojik olarak normal görünümde olduğu, Siklofosfamid grubunda alveoler hücrelerde dejenerasyon, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ve alveol lümeninde hemoraji görüldüğü ve Quercetin 50 mg ve Quercetin 100 mg uygulanan gruplarda akciğer doku hasarının azaldığı ancak Quercetin 100 mg'ın akciğer dokusunda oluşturulan hasarı önlemede Quercetin 50 mg'dan daha etkili olduğu bildirilmiştir (111).

Sanchez-Gonzalez ve ark. tarafından yapılan çalışmada sıçanların böbrekleri üzerinde sisplatin ile toksite oluşturulduğu ve protektif ajan olarak da Quercetin 50 mg kullanıldığı bildirilmiştir. Böbrek dokuları histolojik olarak değerlendirildiğinde, Sisplatin grubunda böbreklerde tübüler dilatasyon, nekroz, vakuolizasyon, inflamasyon ve buna bağlı lökosit infiltrasyonu gözlemlendiği, Quercetin+Sisplatin grubunda ise Sisplatin'in ortaya çıkardığı böbrek dokusu hasarlarını Quercetin'in bir miktar azalttığı değerlendirilmiştir (125).

Bizim çalışmamızda da radyasyon kaynaklı uterus toksitesinde Quercetin-3-O-Rutinoside 100 mg ve 200 mg'ın koruyucu etkisine bakılmış ve her iki dozda da endometriyum yüzey epitelinde dökülmede, hemorajide ve lökosit infiltrasyonunda azalma görülmüştür. Ancak, ortaya çıkan bu hasarların R+Q100 mg grubunda bir miktar önlendiği, R+Q200 mg grubunda ise dokuların Sham grubu ile benzer histolojik yapıya sahip olduğu gözlenmiştir.

## 6-SONUÇ

Ovulasyon indüksiyonu yapılan sıçanlarda iyonlaştırıcı radyasyon ile oluşturulan uterus toksisitesinde Quercetin-3-0-Rutinoside'in koruyucu etkisini araştırdığımız çalışmamızda uterus dokuları histokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

1- Deneysel uterus toksisite modelinde radyasyonla uterus doku hasarı başarı ile oluşturulmuştur.

2- H&E ile boyanan uterus kesitleri incelendiğinde, radyasyona maruz kalan kontrol gruplarında (R ve R+DMSO grubu) endometriyum yüzey epitelinde dökülme, endometriyum stromasında fokal hemoraji ve lökosit infiltrasyonunda artış olduğu görülmüştür. Deney gruplarında (R+Q100 mg ve R+Q200 mg grubu) ise bu bulgularda azalma gözlenmiştir. R grubu ile R+Q100 mg ve R+Q200 mg grubu kıyaslandığında R grubu ile R+Q200 mg grubu arasında bulgularda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğundan dolayı Quercetin-3-0-Rutinoside'in doza bağlı etki ettiği söylenebilir.

3- Masson Trikrom ile boyanan uterus kesitleri incelendiğinde, R grubu ile R+DMSO grubunda kollajen miktarında artış gözlenirken, R+Q100 mg ve R+Q200 mg gruplarında ise uygulanan doza bağlı olarak kollajen artışının önlediği gözlenmiştir. Kollajen artışı açısından R grubu ile R+Q100 mg ve R+Q200 mg grubu kıyaslandığında ise R grubu ile R+Q200 mg grubu arasında kollajen miktarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğundan dolayı Quercetin-3-0-Rutinoside'in doza bağlı etki ettiği söylenebilir.

4- Periyodik Asit-Schiff (PAS) ile boyanan uterus kesitleri incelendiğinde Sham grubu, R+Q100 mg ve R+Q200 mg grubunda bazal membran normal iken, R ve R+DMSO gruplarında ise bazal membran ondülasyonu gözlenmiştir.

Elde edilen bulgular doğrultusunda, güçlü bir antioksidan özelliğe sahip olduğu bilinen Quercetin-3-0-Rutinoside'in antioksidan sistemi uyararak iyonlaştırıcı radyasyonun uterus dokusu üzerinde meydana getirdiği oksidatif stres kaynaklı hasar oluşumunu doza bağımlı olarak belirli bir oranda önlediği gözlenmiştir. Quercetin-3-0-Rutinoside'in klinikte adjuvan bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceği ancak, bu konuda daha fazla deneysel araştırma yapılması gerektiği değerlendirilmektedir.

## 7-KAYNAKLAR

1. Hall, E. J., Astor, M., Bedford, J., Borek, C., Curtis, S. B., & Fry, M. (1988). Basic Radiobiology. *American Journal of Clinical Oncology* , 11 (3), 200-252.
2. Yaren, H., & Karayılanoğlu, T. (2005). Radyasyon ve insan sağlığı üzerine etkileri. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* , 4 (4).
3. Kaya, A. (2002). İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. *Dicle Tıp Dergisi* , 29 (3).
4. Halperin, E. C., Perez, C. A., Brady, L. W., Wazer, D. E., Carolyn, F., & Wolters, K. (2008). *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology (5 th edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
5. Toplan, S. (2012). İyonizan Radyasyonun Biyolojik Etkileri, Biyofizik Ders Kitabı. 451-468.
6. Coşkun, Ö. (2011). İyonize Radyasyonun Biyolojik Etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Teknik Bilimler Dergisi* , 1 (2), 13-17.
7. Kodner, I. J., Fleshman, J. W., & Fry, R. D. (1989). Anal and rectal cancer: Principles of management. In Schwartz SI, et. Al (eds.): *Maingot's Abdominal Operations*. 1107-1117.
8. Adams, R. B., Planchon, S. M., & Roche, J. K. (1993). IFN-gamma modulation of epithelial barrier function. Time course, reversibility, and site of cytokine binding. *Journal of Immunology* , 150 (6), 2356-63.
9. Erbil, Y., Seven, R., Bozbora, A., Bilgiç , L., Gürler, N., Öz, M., et al. (1996). Radyasyon enteritinde bakteriyel translokasyon. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* , 59 (1).
10. Dubois, A., Danquechin, D. E., Wood, L. R., Rogers, J. E., O'Connell, L., Durakovic, A., et al. (1985). Effect of gamma-irradiation on the healing of gastric biopsy sites in monkeys. An experimental model for peptic ulcer disease and gastric protection. 88 (1 Pt 2), 375-81.
11. Breiter, N., Trott, K. R., & Sassy, T. (1989). Effect of X-irradiation on the stomach of the rat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* , 17 (4), 779-84.
12. Elson, C. O., Sartor, R. B., Tennyson, G. S., & Riddell, R. H. (1995). Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 109 (4), 1344-67.
13. Hosseinimehr, S. J. (2007). Foundation review: Trends in the development of radioprotective agents. *Drug Discovery Today* , 12, 794-805.
14. Rainaldi , G., Ferrante , A., Indovina, P. L., & Santini, M. T. (2003). Induction of apoptosis or necrosis by ionizing radiation is dose-dependent in MG-63 osteosarcoma multicellular spheroids. *Anticancer Research*. 23 (3B), 2505-18.



15. Kelle, İ. (2008). Radyoprotektif Etkili Ajanlar. *Dicle Tıp Dergisi* , 35 (1), 69-76.
16. Yokuş, B., & Çakar, D. Ü. (2012). Kanser Biyokimyası. *Dicle Üniv.Vet.Fak.Dergisi* , 1 (2), 7-18.
17. Formica, J. V., & Regelson, W. (1995). Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food and chemical toxicology* , 33 (12), 1061-80.
18. Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A., & Haleagrahara, N. (2013). Rutin, a bioflavonoid antioxidant protects rat pheochromocytoma (PC-12) cells against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced neurotoxicity. *Int J Mol Med* , 32 (1), 235-40.
19. Yeyin, N. (2015). Radyasyonun Biyolojik Etkileri. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Seminerleri* , 3, 139-43.
20. Uzal, C., & Çaloğlu, M. (2002). Kanser Etyolojisinde iyonizan radyasyonun yeri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* , 19 (3-4), 177-182.
21. Brenner, D. J., & Hall, E. J. (2007). Computed Tomography – An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* , 357 (22), 2277-84.
22. Grasty, R. L., & LaMarre, J. R. (2004). The Annual effective dose from natural sources of ionizing radiation in Canada. *Radiation Protection Dosimetry*. 108 (3), 215-26.
23. Hendee, W. R., & Edwards, F. M. (1998). Health Effects of exposure to low-level ionizing radiation. *Acta Radiologica*. 39 (4), 453-454.
24. Özalpan, A. (2001). *Temel Radyobiyooloji*. (1. b.). İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları.
25. *Radyasyon Güvenliği El Kitabı*. (2014). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi.
26. Patni, A., Patni, S., & Bapna, A. (2005). The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther* , 136 (41), 1-3.
27. Hosseinimer, S. J. (2010). Flavonoids and genomic instability induced by ionizing radiation. *Drug Discovery Today* , 15 (21-22), 907-18.
28. Teacher, A. B. (1991). *Principles and Practice of Environmental Medicine*. Newyork and London: Penum Medical Book Company.
29. Güleç, A. (2011). X ışını ve kullanım alanları.
30. www.taek.gov.tr adresinden 04 15, 2019 tarihinde alındı.
31. Glossary Of Terms For Nuclear, Biological, And Chemical Agents And Defense Equipment U.S. Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine Aberdeen Proving Ground. (2001).
32. NATO Handbook On The Medical Aspects Of NBC Defensive Operations AMedP . (2001).

33. Özgüven, M. A. (2006). "Nükleer Kaza veya Terörist Atakta Hematopoyetik Kök Hücre Transplantasyon Stratejisi Paneli". "Radyasyon Ölçümleri ve Hasta Triyajı". Ankara.
34. Gorman, T., Dropkin, J., Kamen, J., Nimbalkar, S., Zuckerman, N., Lowe, T., et al. (2013). *Controlling Health Hazards to Hospital Workers: A Reference Guide. New Solution* (Cilt 23).
35. Stell, G. G., Adams, G. E., & Peckham, M. J. (1983). The Biological Basis of Radiotherapy. 261-268.
36. Tubiana, M., & Dutreix, J. (1990). Introduction to radiobiology. 1-38.
37. Daşdağ, S. (2010). İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi* , 37 (2), 177-185.
38. *Elektromanyetik Tayf*. (2016). 11 05, 2019 tarihinde [www.akat.org/sizin\\_icin/elektromagnetik\\_tayf.pdf](http://www.akat.org/sizin_icin/elektromagnetik_tayf.pdf). adresinden alındı.
39. Steel, G. G. (1997). The Significance of Radiobiology for Radiotherapy. In; Steel GG (Ed.). *Basic Clinical Radiobiology. New York: Co-published in the USA by Oxford University Press* , 1-7.
40. Akpoyraz, M., & Durak, İ. (1995). Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Dergisi* , 48, 253-262.
41. Akgül, H. M., Dağistan, S., & Horarlı, A. (2003). Radyasyon ve Toplum. *Atatürk Üniv.Diş Hek.Fak.Derg.* , 13 (1), 44-56.
42. Pouget, J. P., Lozza, C., Deshayes, E., Boudousq, V., & Navarra-Teulon, I. (2015). Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med (Lausanne)* , 2 (12).
43. Abdollahi, M., Bahreini-Monghadam, A., Emmami, B., Fooladian, F., & Zafariet, K. (2003). Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C* , 135, 331-336.
44. Cochran, G. G. (1991). Cellular injury by oxidants. *Am. J. Med.* , 92, 235-305.
45. Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., & Rezaie, A. (2004). Pesticides and oxidative stress : a review. *Med. Sci. Monit.* , 10, 141-147.
46. Toyokuni, S. (1999). Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathology International. Review article* , 49, 91-102.
47. Becman, K. B., & Ames, B. N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* , 78, 547-581.
48. Kaya, S., & Pirinçci, B. A. (1998). Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. *Medisan Yayın Serisi* , 35, 222,232,273,276,355.

49. Matés, J. M. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* , 153 (1-3), 83-104.
50. Facchinetti, F., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (1998). Free radicals as mediators of neuronal injury. *Cell Mol. Neurobiol.* , 18, 667-682.
51. Güven, A., Erginsoy, S., & Kaya, N. (2003). Kazalarda karbon tetraklorür zehirlenmesinin biyokimyasal ve patolojik parametrelere etkisi. *Kafkas Ü. Vet. Fak. Derg.* , 9, 131-136.
52. Kalender, S., Kalender Facchinetti, F., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (1998). Free radicals as mediators of neuronal injury. *Cell Mol. Neurobiol.* , 18, 667-682.
53. Niki, E. (1982). Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chem. Phy. Lipid* , 44, 227-253.
54. Placer, C. A., Cushman, L. L., & Johnson, B. C. (1990). Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal. Biochem.* , 16, 259-264.
55. Porter, N. A. (1984). Chemistry of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* , 105, 273-283.
56. Elliot, J. G. (1999). Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech.* , 59 (2), 46-48.
57. Akkuş, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimosa Yayınları* , 38 (5).
58. Gültekin, F., Delibaş, N., Yaşar, S., & Kılınç, İ. (2001). In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch. Toxicol.* , 75, 88-96.
59. Jacob, R. A. (1995). The Integrated Antioxidant System. *Nutr. Res.* , 15, 755-66.
60. Ratnam, D. V., Ankola, D. D., Bhardwaj, V., Sahana, D. K., & Kumar, M. N. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *L Control Relase* , 113 (3), 189-207.
61. Kusano, C., & Ferrari, B. (2008). Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Haliç Üniv.J Cell Mol. Biol.* , 7 (1), 1-15.
62. Koçyiğit, A., & Selek, S. (2016). Eksojen Antioksidanlar İki Yönü Keskin Kılıçlardır. *Bezmialem Science* , 2, 70-5.
63. Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., & Durmaz, Y. (2006). Algıl Antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi* , 23 (1-1), 85-89.
64. Grande, F., Parisi, O. I., Mordocco, R. A., Rocca, C., Puoci, F., Scrivano, L., et al. (2016). Quercetin derivatives as novel antihypertensive agents: Synthesis and physiological characterization. *Eur J Pharm Sci.* , 82, 161-70.

65. Erden, I. M., & Kahraman, A. (2000). The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats. *Toxicology* , 154 (1-3), 21-9.
66. [http://www.thorne.com/pdf/journal/32/quercetin\\_monograph.pdf](http://www.thorne.com/pdf/journal/32/quercetin_monograph.pdf). *Alternative Medicine Review*. (2006). 10 15, 2019 tarihinde alındı.
67. Güleç, M., Yılmaz, H. R., Iraz, M., Ağlamış, S., & Söğüt, S. (2004). Sisplatin Nefrotoksisitesi Olusturulan Sıçanların Plazma Glutatyon Peroksidaz, Superoksit Dismutaz, Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ve Nitrik Oksit Seviyelerine Ginkgo Biloba Ekstraktının Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* , 24, 585-91.
68. Comalada, M., Comuesco, D., & Sierra, S. (2005). İn vivo Quercitrin Antiinflammatory Effect İnvolves Release of Quercetin, which İnhibits İnflammation Through Down-regulation of the NF-kB Partway. *European Journal of İmmunology* , 35, 584-592.
69. Beatty, E. R., O'Reilly, J. D., England, T. G., McAnlis, G. T., Young, I. S., Halliwell, B., et al. (2000). Effect of Dietary Quercetin on Oxidative DNA Damage in Healty Human Subjects. *British Journal of Nutrition*. *British Journal of Nutrition* , 84, 919-925.
70. Boots, A. V., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol* , 585 (2-3), 325-37.
71. Casagrande, R., Georgetti, S. R., Jabar, J. R., Santas, A. C., & Fonseca, M. V. (2006). Evaluation of Functional Stability of Quercetin as a Raw Material and in Different Topical formulations by its Antilipoperoxidative Activity. *AAPS Pharm Sci Tech.* , 7 (1), 64-71.
72. Moskaug, J. Q., Carlsen, H., Myhrstad, M., & Blomhoff, R. (2004). Molecular Imaging of the Biological Effects of Quercetin and Quercetin-Rich Foods. *Mechanisms of ageing and development*. 125, 315-24.
73. Bors, W., Heller, W., Michel , C., & Saran, M. (1990). Flavonoid as Antioxidant: Determination of Radical Scavenging Efficiencies. *Method in Enzymology* , 186, 343-55.
74. Stavric, B. (1994). Role of chemopreventers in human diet. *Clinic Biochem.* , 27 (5), 319-332.
75. Heller, W., & Forkmann, G. (1988). Flavonoids: Advances in Reaserch (J.B. Harborne ed.). *Flavonoids: Advances in Reaserch* (s. 399). London: Chapman & Hall.
76. Skaper, S. D., Fabris, M., Ferrari, V., Carbonare, M. D., & Leon, A. (1997). Quercetin protects cutaneous tissue-associated cell types including sensory neurons from oxidative stress induced by glutathione depletion: Cooperative effects of ascorbic acid. *Free Radic. Biol. Med.* , 22 (4), 669-678.

77. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Hollman, P. C., Katan, M. B., & Kromhout, D. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Ancet* , 342 (8878), 1007-11.
78. Cao, G., Sofic, E., & Prior, R. L. (1997). Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. *Free Radic. Biol. Med.* , 22 (5), 749-760.
79. Gryglewski , R. J., Korbut, R., Robak, J., & Swies, J. (1987). On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *iochem. Pharmacol.* , 36 (3), 317-322.
80. Hertog, M. L., Hollman, P. H., & van de Putte, B. (1993). Content of potentially anticancerogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. *J. Agric. Food Chem.* , 41 (8), 1242-1246.
81. Lopez-Revuelta, A., Sanchez-Gallego, J. I., Hernandez-Hernandez, A., Sanchez-Yague , J., & Llanillo , M. (2006). Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress. *Chem Biol Interact.* , 161 (1), 79-91.
82. Magalingam, K. B., Radhakrishnan, A., & Haleagrahara, N. (2013). Rutin, a bioflavonoid antioxidant protects rat pheochromocytoma (PC-12) cells against 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced neurotoxicity. *Int J Mol Med* , 32 (1), 235-40.
83. Anand David, A. V., Arulmoli, R., & Parasuraman, S. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev.* , 10 (20), 84-89.
84. Arıncı, K., & Erhan, A. (2014). *Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç organlar. Anatomi* (5. b.). Güneş Tıp Kitapevleri.
85. Ovalle, V. K., & Nahirney, P. C. (2009). *Netter's Essential Histology*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
86. Pannu, H. K., Kaufman, S. H., Cundiff, W. G., David, A., Bluemke, A. D., & Fishman, K. E. (2000). *Dynamic MR Imaging of Pelvic Organ Prolapse: Spectrum of Abnormalities* (Cilt 20). RadioGraphics.
87. Krinke , G. J. (2000). *The Laboratory Rat*. Amerika: Academic Pres-315.
88. Stadler, T. W. (2005). *Langman Medikal Embriyoloji*. (A. C. Başaklar, Çev.) Ankara: Palme Yayıncılık.
89. Ross, M. H., & Pawlina, W. (2010). *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology* (6. b.). Philadelphia, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
90. Leeson , C. R., & Leeson, T. (1981). *Histology* (4. b.). Toronto: W.B. Saunders Company.
91. Tanyolaç, A. (1993). *Özel Histoloji*. Ankara: Ankara Üniv Tıp Fak. 96-151.

92. Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji* (10. b.). (S. Solakoğlu, & Y. Aytekin, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
93. Erdoğan, D., Görgün, M., Hatipoğlu, T., & Ilgaz, C. (2007). *Özel Histoloji* (2. b.). Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.
94. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi- Patolojiye Giriş*. (R. Demir, Çev.) Ankara: Palme Yayıncılık.
95. Eroschenko, V. P. (2008). *Di Fiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle* (10. b.). Ankara: Palme Yayıncılık.
96. Junqueira, L. C., Carneiro, J., & Kelley, O. R. (1998). *Basic Histology* (9. b.). Stamford: Appleton & Lange 430-433.
97. Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2001). *Color Textbook of Histology* (8. b.). Saunders, 474-475.
98. Ross, M. H., Kaye, G. I., & Pawlina, W. (2003). *Histology a Text and Atlas* (4. b.). Lippincott Williams & Wilkins, 744.
99. Bennett, J. P., & Vickery, B. H. (1970). *Rats and Mice. In "Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals*. Philadelphia: Lea and Febiger, 299-315.
100. Kohn, D. F., & Clifford, C. B. (2002). *Biology and diseases of rats*. (L. C. Anderson, F. M. Leow, & F. W. Quimby, Dü) San Diego: Laboratory. Animal Medicine, s.121-165.
101. Mülazımoğlu, S. B., İde, T., & Aslan, S. (2012). *Ratlarda üreme*. O. Yücel (Dü.), *Küçük Deney Hayvanlarında Rat* (1. b., s. 39-44). Ankara.
102. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2003). *Tıbbi Fizyoloji Kitabı*. (Z. Solakoğlu, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
103. Moyes, C. D., & Scchulte, B. M. (2006). *Principles of Animal Physiology*. San Francisco: Benjamin Cummings.
104. Bozdoğan, Ö. (2000). *Fizyoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık.
105. Ganong, W. F. (2002). *Tıbbi Fizyoloji* (20. b.). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
106. Yakar, K. (2003). *Fizyoloji* (5. b.). Ankara: Nobel Tıp Yayınevi.
107. Atasü, T., & Sahmay, S. (1996). *Jinokoloji* (1. b., Cilt 6). İstanbul: Üniuersal Bilimsel Yayınları, s.159-164.
108. Nna, V.U., Usman, U.Z., Ofutet, E.O., Owu, D.U. (2017). Qercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride – induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 102, 143-155.



109. Sherif, I.O. (2018). Uroprotective mechanism of quercetin against cyclophosphamide-induced urotoxicity: Effect on oxidative stress and inflammatory markers. *Journal of Cellular of Biochemistry* , 119 (9): 7441-7448.
110. Shirani, M., Alizadeh, S., Mahdavinia , M., Dehghani , M.A. (2019). The ameliorative effect of quercetin on bisphenol A-induced toxicity in mitochondria isolated from rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 26 (8):7688-7696.
111. Şengül, E., Gelen, V., Gedikli, S., Özkanlar, S., Gür, C., Çelebi, F., et al. (2017). The protective effect of quercetin on cyclophosphamide-Induced lung toxicity in rats. *Biomed. Pharmacother.* 92, 303-307
112. Motamedshariaty, V.S., Amel Farzad, S., Nassiri-Asl, M., Hosseinzadeh, H. (2014). Effects of rutin on acrylamide-induced neurotoxicity. *Daru.*22 (1): 27.
113. Şeker , U. (2013). *Radyoterapi uygulanmış ratlarda amifostin, melatonin ve n-asetilsistein'in uterus üzerindeki koruyucu etkilerinin karşılaştırılması.* Diyarbakır: Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji ABD.
114. Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2006). Physics and chemistry of radiation absorption. In: Radiobiology for the Radiologist. *Lippincott Williams & Wilkins* , 6, 5-15.
115. Teh, W. T., Stern, C., Chander, S., & Hickey, M. (2014). Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* , 8.
116. Carabajal , E., Massari , N., Croci, M., Martinel Lamas, D. J., Prestiflippo, J. P., Bergoc, R. M., et al. (2012). Radioprotective potential of histamine on rat small intestine and uterus. *European Journal of Histochemistry* , 56 (48), 302-310.
117. Oral, B., Güney, M., Demirin , H., Özgüner , M., Giray, S. G., & Take, G. (2006). Endometrial Damage and Apoptosis in Rats Induced by Dichlorvos and Ameliorating Effect of Antioxidant Vitamins E and C. *Reproductive Toxicology* , 22, 783-790.
118. Kanter, M., Tarladaçalışır, Y. T., Akpolat, M., & Mercantepe, T. (2008). Gamma radyasyona bağlı oluşan jejunum mukoza hasarına karşı curcumin ve amifostinin koruyucu etkilerinin incelenmesi . *Tıp Araştırmaları Dergisi* , 6 (3), 128-135.

119. Kaplan, S., Kaya, N., Kuloğlu, T., Artaş, G., Akyol, A., & Őimřek, M. (2017). Trikloretilen Uygulanan Ratların Over ve Uterus Dokularına Benfotiamin'in Etkileri. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.* , 31 (1), 11-18.
120. Şahin, L., Şahin , H., Kahraman, F., Gül , S., Bahar, L., Gül, M., et al. (2015). Melatonin Serulein'in Olumsuz Etkilerine Karşı endometriyumu Koruyabilir mi? . *Kafkas Üniv.Vet. Fak. Derg.* , 21 (5), 673-676.
121. Çağın, Y. F., Parlakpınar , H., Polat, A., Vardı, N., Atayan, Y., Erdoğan, M. A., et al. (2016). The protective effects of apocynin on ionizing radiation-induced intestinal damage in rats. *Drug Dev Ind Pharm.* , 42 (2), 317-24.
122. de Me'norval, M.-A., Mir, L. M., Ferná'ndez, M. L., & Reigada, R. (2012). Effects of Dimethyl Sulfoxide in Cholesterol-Containing Lipid Membranes: A Comparative Study of Experiments In Silico and with Cells. *PLoS ONE* 7(7), 1-12.
123. Akram, Z., Jalali, S., Shami, S. A., Ahmad, L., Batool, S., & Kalsoom , O. (2010). Adverse Effects of Arsenic Exposure on Uterine Function and Structure in Female Rat. *Experimental and Toxicologic Pathology* , 62, 451-459.
124. Ralph, W. M. (2007). Do Antioxidants Interfere With Radiation Therapy for Cancer? *Integr Cancer Ther.* , 6, 281.
125. Sanchez-Gonzalez, P.D., Lopez-Hernandez, F.J, Perez-Barriocanal, F., Morales, A.I., Lopez-Novoa, J.M. (2011). Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumour activity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26 (11), 3484-95.

## 8-EKLER

### ÖZGEÇMİŞ

<b>Bireysel Bilgiler</b>	
Adı-Soyadı	Fatih DOĞAN
Doğum Tarihi ve Yeri	11.04.1982 Ankara
Uyruğu	T.C.
Medeni Durumu	Evli
Mali	mrsh_11_11@outlook.com
Yabancı Dili	İngilizce

<b>Eğitim Bilgileri</b>	
2001-2005	Eskişehir Anadolu Üniversitesi Kamu Yönetimi
1996-2000	Gülhane Sağlık Astsubay Hazırlama ve Sınıf Okulu
1993-1996	Açıkalm İlköğretim Okulu
1988-1993	Ege İlkokulu