

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

**GERANİOLUN İSHİKAWA HÜCRELERİNE POTANSİYEL
ANTİKANSER ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

BETÜL KUZU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç.Dr. Gökhan CÜCE

KONYA 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GERANİOLUN ISHİKAWA HÜCRELERİNE POTANSİYEL
ANTİKANSER ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

BETÜL KUZU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Gökhan CÜCE

KONYA 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans/Doktora Öğrencisi **'Betül Kuzu'** nun **"Geraniolun Ishikawa hücrelerine potansiyel antikanser etkilerinin değerlendirilmesi"** başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 26.06.2019

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gökhan Cüce

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji A.D.



Jüri Üyesi

Prof.Dr. S.Serpil Kalkan

NE Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji A.D.



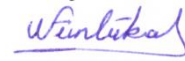
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üy. Nejat Ünlükal

Selçuk Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji A.D.



Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 16./07/2019 tarih ve 15./05 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası



APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled” by “*Betül Kuzu*” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, “**Evaluation of potential anticancer effects of Geraniol on Ishikawa cells**” as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Histology and Embryology**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan

Konya, Turkey/26.06.2019

Principal Advisor

Associate Professor Gökhan Cüce

NE University Meram

Medical Faculty

Department of Histology and Embryology

Examination Committee

Member Professor S. Serpil Kalkan

NE University Meram

Medical Faculty

Department of Histology and Embryology

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

Date and Signature

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

19/06/2019

Betül KUZU



31.07.2019

Turnitin

[Skip to Main Content](#)

[Ödevler](#)

[Öğrenciler](#)

[Not Defteri](#)

[Kütüphaneler](#)

[Takvim](#)

[Tartışma](#)

[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

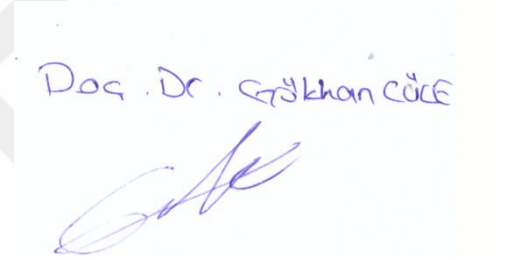
GERANİOLUN ISHİKAWA HÜCRELERİNE POTANSİYEL ANTİKAN...

Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

[Dosyayı Gönder](#) [Çevrimiçi Derecelendirme Raporu](#) | [Ödev ayarlarını düzenle](#) | [E-posta bildirmeyenler](#)

[Sil](#) [İndir](#) [Şuraya taşı...](#)

Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/> Betül Kuzu	GERANİOLUN ISHİKAWA HÜCRELERİNE POTANSİYEL...	%26	22%	6%	14%	--	--	ödev	1156464192	31-Tem-2019



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren danışman hocam Doç. Dr. Gökhan Cüce'ye,

Yüksek Lisans eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serpil Kalkan'a, öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Aydan Özgörgülü'ye, Prof. Dr. Selçuk Duman'a, Prof. Dr. T. Murad Aktan'a ve KTO Karatay Üniversitesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Cüce'ye,

Çalışmamda ve her konuda desteklerini gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi M. Enes SÖZEN ve Dr. Öğr. Üyesi Seda ÇETİNKAYA KARABEKİR ve Nihal CANBULAT'a Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen ailem, varlıklarıyla hayatımı anlamlandıran eşim ve kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen eşime, sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Tez Beyan Sayfası</i>	<i>iv</i>
<i>Turnitin</i>	<i>v</i>
<i>Önsöz Ve/Veya Teşekkür</i>	<i>vi</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vii</i>
<i>Kısaltmalar Ve Simgeler Listesi</i>	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>xi</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>xii</i>
<i>Resimler Listesi Ve Grafikler Listesi</i>	<i>xiii</i>
<i>Özet</i>	<i>xiv</i>
<i>Abstract</i>	<i>xv</i>
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
<i>2.1 Dişi Genital Sistem</i>	<i>3</i>
<i>2.1.1 Ovaryum</i>	<i>4</i>
<i>2.1.2 Korpus Luteum</i>	<i>11</i>
<i>2.1.3 Döllenme</i>	<i>14</i>
<i>2.1.4 Tuba Uterin</i>	<i>16</i>
<i>2.1.5 Uterus</i>	<i>17</i>
<i>2.1.6 Serviks</i>	<i>21</i>

2.1.7 Vagina.....	22
2.1.8 Dış Dişi Genital Organlar.....	24
2.2 Endometriyum Kanseri.....	25
2.3 Ishikawa Hücreleri.....	27
2.4 Apoptozis.....	27
3.MATERYAL METOD.....	30
3.1 Kimyasallar.....	30
3.2 MTT Analizi.....	30
3.3 DAPI İmmüñfloresan Boyaması.....	34
3.4 Yara İyileşmesi Testi.....	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	45
7.KAYNAKLAR.....	46
8.EKLER.....	50
<i>EK A: Özgeçmiş.....</i>	<i>50</i>
<i>EKB: İlaç Ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul İzni.....</i>	<i>51</i>

Kısaltmalar ve Simgeler

APO -1	: RNA bağlayıcı protein
BCL-2	: Mitochondrial death complex (bim leri bağlayan bid lerin oluşturduğu mitokondri yüzeyindeki delikler)
°C	: Santigrat
CDNA	: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit
CM	: Santimetre
CO₂	: Karbondioksit
DMSA	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DNASE	: Deoksiribonükleaz
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EK	: Endometriyum Kanseri
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu
HCV	: Hepacivirus C referans genomu
HIV1	: İnsan immün yetmezlik virüsü 1
IC50	: Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC50)
KRAS	: Kirsten ras onkojen homologu
LH	: Luteinizan Hormon
µL	: Mikro Litre
µM	: Mikro Mol

MRNA	: Mesajcı Rube Nükleik Asit
NM	: Nanometre
PAP	: Rahim kanseri teşhiş testi
PCR (RT-qPCR)	: Kantitatif Ters Transkripsiyon
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QPCR	: Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	: Ribo Nükleik asit
Rpm	: Revolutions per Minute (bir dakika içerisinde gerçekleştirilen dönüş sayısı)

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:Dişi Üreme Sistemlerinin İç Organları	4
Şekil 2.2: Doğurganlık çağında bir kadının, içerdği başlıca yapılarlabirlik ovaryum	6
Şekil 2.3:Primordiyal folikülden olgun foliküle doğru gelişen ovaryum folikülleri.....	10
Şekil 2.4 : Ovaryumun elektron tarama mikrografı; folikül hücreleri tarafından çevrilmiş bir oosit görüntüsü.x2950.....	11
Şekil 2.5 : Korpus luteumun küçük bir kısmını gösteren fotomikrograf.pt boyama...13	
Şekil 2.6 : Hipotalamus, hipofiz ve ovaryumlar arasındaki ilişkiyi gösteren şematik çizim.....	13
Şekil 2.7: Döllenme	15
Şekil 2.8 : Endometriumun Histolojik Yapısı.....	19
Şekil 2.9 : Yumurtalığıdaki Olaylar.....	20
Şekil 2.10 : Aybaşı döngüsü sırasında gelişen olayların özeti	22
Şekil 2.11: Kurbağa,caenorhabditis elegans ve insanlarda apoptozis.....	29

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: <i>RT-qPCR'da analiz edilen apoptozla ilişkili genlerin primer listesi</i>	34
Tablo 2: <i>Kontrol ve IC50 dozu uygulanan hücrelerin DAPI ile boyanan çekirdeklerinin sayım ortalaması ve standart sapma değerleri (SS) ($P < 0,05$).</i>	38
Tablo 3: <i>Ishikawa hücrelerine uygulanan geraniol'ün apoptoz-ilişkili genlerin mRNA ekspresyonları üzerindeki etkisi (*: $p < 0,05$).</i>	41



RESİMLER LİSTESİ VE GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1:** *Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 24 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi.36*
- Grafik 2:** *Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 48 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi.36*
- Grafik 3:** *Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 72 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi.37*
- Grafik 4:** *3 Farklı zaman diliminde Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 24,48,72 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi
.....37*
- Resim 1 :** *Kontrol hücrelerinin DAPI ile boyanmış çekirdekleri (X20)38*
- Resim 2 :** *IC50 dozu hücrelerinin DAPI ile boyanmış çekirdekleri (X20)39*
- Resim 3 :** *Yara İyileşme Testi40*

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Geraniolun Ishikawa Hücrelerine Potansiyel Antikanser Etkilerinin

Değerlendirilmesi

Betül KUZU

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ /KONYA 2019

Endometriyum kanseri, kadın üreme sisteminde en sık görülen kanser tipidir. Endometriyum kanseri tedavi seçenekleri, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi veya bunların kombinasyonlarını içerir.

Geleneksel kanser tedavilerinin terapötik etkinliğinin ciddi yan etkileri ve sınırları; tamamlayıcı ve alternatif ilaçların yaygın olarak kullanılmasına yol açtı. Bu çeşitli tedavi yöntemleri arasında kanıtlanabilir anti-tümör aktivitesi olan geleneksel ilaçlar tercih edilmeye başlandı.

Geraniol, aromatik bitkilerin uçucu yağlarından elde edilen asiklik bir monoterpen alkolüdür. Geraniolün doz bağımlı endometriyal kanser hücre hattı olan Ishikawa hücre hattı üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlandı.

Geraniol'ün Ishikawa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi MTT testi ile belirlendi. Tespit edilen IC50 dozu ile RT-qPCR ile Apoptoz-İlişkili Genlerin mRNA Ekspresyon Analizi gerçekleştirildi. IC50 dozu uygulandıktan sonra DAPI immunüfloresan boyası ile çekirdekler sayıldı ve yara iyileşmesi testi ile hücre göçü değerlendirildi. Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücreler sayıldı ve kontrol hücrelerine göre IC50 dozu uygulanan hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi. Geraniol IC50 dozunun Ishikawa hücrelerinde kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında hücre göçünü önemli ölçüde azalttığı tesbit edildi. IC50 doz grubu, kontrol grubu hücreleri ile mRNA ekspresyon düzeylerine göre karşılaştırıldığında Bax, kaspaz-3, kaspaz-8, sitokrom C ve Fas genlerinde anlamlı bir artış, Bcl-2 geninde ise anlamlı bir azalış gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda Geraniolün apoptozisi indükleyerek hücre canlılığını etkilemesi ve hücre göçünü azaltması, bir antikanser ajan olarak değerlendirilebilme özelliğini ortaya koymuştur. Geraniolün anti kanser özelliklerini in vivo çalışmalarda denemesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi, yeni tedavi stratejileri geliştirmek için daha fazla araştırmanın önünü açacak ve bilgi birikimi sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Apoptozis; Geraniol; Ishikawa

ABSTRACT

REPUBLIC of TURKEY

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Evaluation of Potential Anticancer Effects of Geraniol on Ishikawa Cells

Betül KUZU

Department of Histology and Embryology

MASTER'S THESIS KONYA – 2019

Endometrial cancer is the most common type of cancer in the female reproductive system. Endometrial cancer treatment options include surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, or combinations of them.

Complementary and alternative medications have led to widespread use, because of serious side effects and limits of the therapeutic efficacy of conventional cancer treatments. Among these various treatment methods, conventional drugs with demonstrable anti-tumor activity have begun to be preferred.

Geraniol is an acyclic monoterpene alcohol derived from essential oils of aromatic plants. The aim of this study was to investigate the effects of dosedependent Geraniol on Ishikawa endometrial cancer cell line.

The cytotoxic effect of Geraniol on Ishikawa cells was determined by MTT test. mRNA Expression Analysis of Apoptosis-Related Genes was determined by RT-qPCR with IC50 dose of Geraniol. After IC50 dose was applied, nuclei were counted with DAPI immunofluorescence dye and cell migration was evaluated by wound healing test. Cells nuclei were stained with DAPI were counted and a statistically significant decrease was detected in cells treated with IC50 dose compared to control cells. The dose of Geraniol IC50 was found to significantly reduce cell migration in Ishikawa cells as compared to control cells. A significant increase in Bax, caspase3, caspase-8, cytochrome C and Fas genes and a significant decrease in Bcl-2 gene were observed when IC50 dose group was compared with control group cells according to mRNA expression levels.

In our study, the effect of Geraniol on cell viability by inducing apoptosis and decreasing cell migration revealed that it can be evaluated as an anticancer agent. Testing the anti-cancer properties of geraniol in in vivo studies and evaluating the results will pave the way for further research and develop knowledge to develop new therapeutic strategies.

Keywords: Apoptosis; Geraniol; Ishikawa

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Bir monoterpenoid olan Geraniolün endometrial adenokarsinom hücre hattı olan Ishikawa hattında proliferasyon, canlılık ve apoptoza etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Kadınlarda kanser, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir(Liu ve ark 2019). Endometrium kanseri kadınlarda akciğer, meme ve bağırsak kanserinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (Kars ve ark 2010). Endometrium kanseri ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanserdir (Pınar ve ark 2008). Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi 2013 yılı jinekolojik kanser görülme sıklığı verilerine göre serviks kanserin yüz binde 4.6, over kanseri yüz binde 7.0 ve endometrium kanseri yüz binde 9.9 olarak belirtilmiştir (Bilge ve ark. 2016). Belirlenmiş risk faktörleri arasında obezite, menopoz, hipertansiyon, diyabet, nulliparite, erken menarş veya geç menopoz sonrası eksojen östrojen kullanımındır (Gowkielewicz ve ark 2019).

Endometrial kanserli hastaları tedavi etmek için çoklu sistemik tedaviler kullanılmıştır. Progestinler son 30 yıldır metastatik hastalık için standart başlangıç tedavisi olmasına rağmen, hastaların sadece% 20'sinde etkilidirler ve birçok büyük randomize çalışma adjuvan ortamında herhangi bir fayda göstermediği belirtilmiştir(Moore ve ark 1991).

Evre I hastalığının prognozu genellikle cerrahi ile tedavi edilmesi sonucu iyi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ilerlemiş hastalık (evre III veya IV) prognozu kötüdür, 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları% 47-69 ve% 15-17 arasında değişmektedir (Lee ve ark 2017). Bu nedenle, jinekolojik kanserlerin oluşumunu önlemek esastır (Liu ve ark 2019).

Monoterpenler, özellikle C10 izoprenoidleri, diyet bileşikleridir ve birçok meyve, sebze ve otların esansiyel yağlarında bulunur. Geraniol, aromatik bitkilerin uçucu yağlarından elde edilen asiklik bir monoterpen alkolüdür (Cho ve ark 2016,Shen ve ark 2019).

Geraniol olarak adlandırılan ürün geraniol (trans) ve nerol (cis) olarak isimlendirilen 2 cis-trans izomerin karışımıdır. Birbirinden farklı birkaç uçucu yağın ortak bir bileşenidir ve Monarda fistulosa (N95%), ninde yağı (% 66.0), gül yağı

(44.4%), Palmarosa yağı (53.5%) ve citronella yağı (24.8%) gibi yağların içinde oluşur. Geraniol, suda çözünmez, ancak çoğu organik çözücüde çözünebilir ve soluk sarı renktedir. Geraniol karakteristik gül benzeri bir kokuya ve tada sahiptir (10 ppm'de). Birçok türün çiçeklerinden yayılır ve birçok bitkinin bitkisel dokularında bulunur ve genellikle geraniolün oksidasyon ürünleri olan geranial ve neral ile birlikte bulunur (Chen ve ark 2010). Gül, lavanta ve limon bu bitkilerden bazılarıdır (Liu ve ark 2013).

Geraniol güzel kokular, şampuanlar, tuvalet sabunları ve diğer banyo malzemeleri gibi dekoratif kozmetiklerde kullanılan bir parfüm bileşenidir, ayrıca ev temizleyicileri ve deterjanlar gibi kozmetik olmayan ürünlerde de kullanılmaktadır.

Dünya çapında kullanımı yıllık 1000000 kilogram civarındadır (Lapczynski ve ark 2008).

Çalışmamızda endometrial adenokarsinom hücre hattı olan Ishikawa hücre hattında geraniolün proliferasyon, canlılık ve apoptozise etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

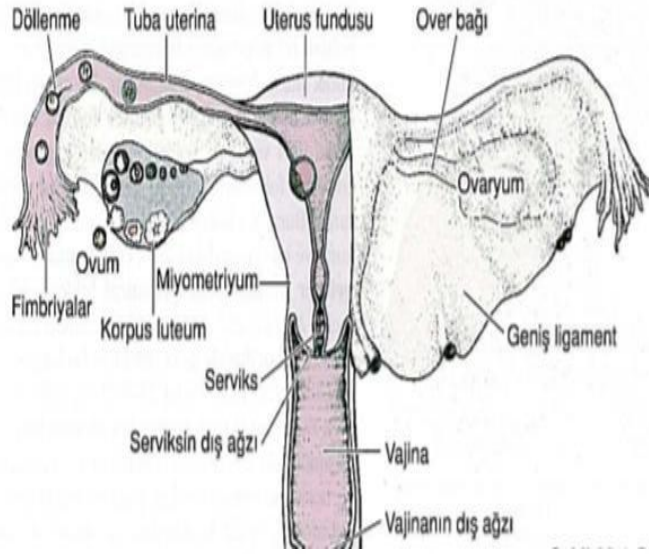
2.1. DIŞI GENİTAL SİSTEM

Genital sistem, puberteye kadar erkek ve dişide birbirine benzer bu sebeple bu zamana kadar —seksüel gelişimin farklanmamış evresi olarak adlandırılır (Yılmaz 2011). Farklılanmamış evreden tümüyle farklanmış evreye kadar olan gelişimle ilgili bilgiler, bazen yapısal anomalilerin anlaşılmasına yardımcı olur.(Kierszenbaum 2006). Testis ve ovaryumlar mezodermal epitel; embriyonik bağ dokusu ve primordial germ hücrelerinden kaynak alır (Yılmaz 2011). Meme bezleri ve plesantada işlevsel olarak genital sistemle alakalıdır (William ve Patrick 2009).

Puberte cinsel olgunlaşma sürecidir. Bu devrede organizmayı ilgilendiren somatik, psişik, hormonal ve seksüel birçok değişiklikler görülür. Dişide bu devrenin en önemli olayı menstruasyondur. Pubertenin başlaması artmış hipofizer (FSH) ve (LH) salgısına, artmış ovaryel foliküler olgunlaşmaya, artmış östrojenler ve androjenlere ve üreme yeteneğinde bir bireyin gelişimiyle sonuçlanan artmış sekonder seksüel gelişime yol açan merkezi sinir sistemi olgunlaşma süreci ile belirlenir (Erdoğan 1988).

Kızlarda ovulasyon ve ilk adet kanaması olan menarş adı verilen ilk menstrual kanamayla, 28 günlük döngüler halinde hormonal gerek fizyolojik gerek histolojik olarak değişiklikler olur (Arıncı ve Elhan 2001). Menarőle girilen bu üreme dönemi adetlerin düzensiz olması, hormonal ve nörolojik belirtilerle menopoz denilen dönemle son bulur (Junqueira ve Carneiro 1998)

Diőı genital sistemi iki ovaryum, iki ovidukt (uterina tubes; tuba uterina),uterus, vagina ve diő genital organlardan oluşur (Yılmaz 2011).



Şekil 2.1. Dişi Üreme Sistemlerinin İç Organları (Junqueira ve Carneiro 2003)

2.1.1 OVARYUM

Ovaryumlar, 3 cm uzunluğunda 1,5 cm genişliğinde ve 1 cm kalınlığında iri bir bademe benzer, organ gevşek bir bağ dokusu içinde damar bakımından zengin olan medüller bölge ile oosit içeren ovaryum foliküllerinin bol olduğu kortikal bölgeden oluşur (Junqueira ve Carneiro 1998) .

Ovaryum dıştan tek katlı kübik epitel tabakası ile örtülmüştür (Gartner ve Hiatt 2016) Bu epitel embriyonda döl kordonlarını yapan mezodermal coelom epitelinden geliştiği için germinatif epitelium adını almıştır. Çocuklukta kübik, prizmatik ileri yaşlarda ise yassılaştıran epitel kuvvetli bir bazal membran üzerindedirler. Histolojik preparatlarda kolaylıkla döküldüğü için bir kısmı görülür ya da hiç görünmez (Tıp Fak 2017).

Elektron mikroskopunda bakıldığında karın boşluğundaki zara bakan epitelde mikrovilluslar, kinosilyum görülmüş olup epitel sitoplazmalarında da çok sayıda mitokondriyonlar ve apikal pinositoz vezikülleri izlenmiştir (Tekelioğlu 2002).

Overleri saran ince fibröz kapsüle tunica albuginea denir. Bu kapsül dışarıdan germinatif epitelium ile örtülmüştür (Snell 1998). Ovaryumun açık renkte görülmesi pembe gri renkte olmasını bu tabaka sağlar (Junqueira ve Carneiro1998.) Bu tabaka ovum üretmez. Ovogoniumlar doğumdan önceki dönemde primordial germ

hücrelerinden gelişirler. Puberteden önce ovarium yüzeyi düzdür, fakat puberteden sonra gerçekleşen korpus luteum dejenerasyonları ile hızla pürüklü bir hale gelir. Menapozdan sonra ise ovarium küçülür ve yüzeyi skar dokusunun neden olduğu küçük çukurcuklarla dolar (Snell 1998).

Ovaryum gametlerin ve steroidlerin üretimini sağlar. Kadındaki üretilen gamete oogenezis denir.(Topal 2010). Dişi germ hücrelerinin olgunlaşmaya kadar geçirdikleri dönemdir. Yumurta hücreleri ovaryumda follikül adı verilen kesecikler içinde gelişirler. Prenatal ilk gelişimden puberteye kadar çoğalır. Puberte ile birlikte follikül içinde gerçekleşen büyüme dönemi başlar. Oosit I oluştuktan sonra başlayan olgunlaşma döneminde 1. ve 2. mayoz bölünmeler olur (Yüncü 2014).

Ovaryum östrojen ve progesteron olan iki ana hormon salgılar (Topal 2010).

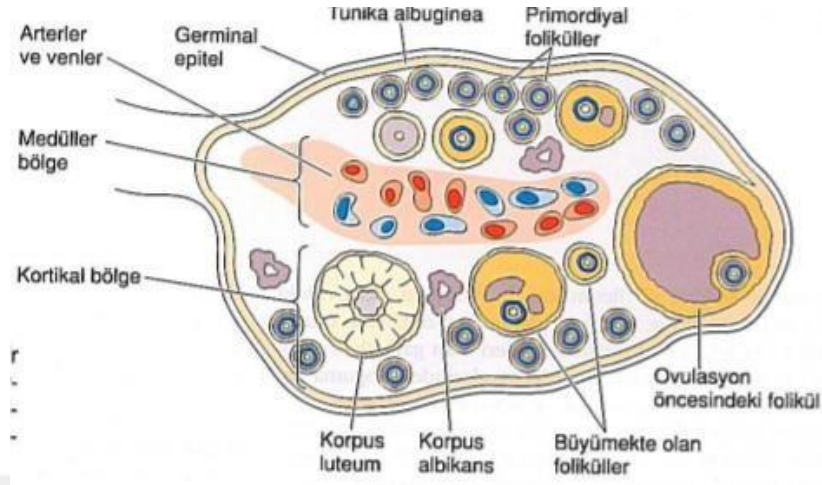
Folikülün salgıladığı östrojen puberte boyunca artar ve menarşın olmasıyla olması gereken seviyeye ulaşır (Erdoğan 1988).

Östrojen ergenlik başlaması ile beraber yağ birikimi sağlayarak meme gelişimini pubik ve koltuk altı tüylerin oluşmasında rol alır. Adet döngüsü sırasında dölleme; döllemiş yumurtanın rahime yerleşmesi ve erken dönem embriyonun beslenmesi için uygun ortamı sağlar ve adet döngüsünün ilk kısmında rahim iç kalınlığının artmasını sağlar. Eğer o ay dölleme olmazsa östrojen hızla düşer ve adet kanaması başlar (Başar 2006).

Pübortal olan dişide progesteron düzeyleri genellikle çok düşüktür, ilk adet çoğunlukla anovulatuvar olup ani (LH) artışını bağılı olarak progesteron artmaz. Ani (LH) artışı orta-geç pübertede gözlenebilir. Düşük progesteron olduğu içi ilk adetten sonraki yılda yetersiz korpus luteumu olur ve zamanla normal progesteron ve normal luteal dönem süresi oluşur (Elçin 1988).

Progesteron hormonu adet döngüsü sırasında bir yumurta yumurtlamadaki ovaryadan salındığında, gelişmekte olan yumurta exprese eden yumurtalık follikülün kalıntıları korpus luteumu oluşturur. Bu progesteron ve daha az östrodiol salgılar, eğer progesteron salınan yumurta döllemirse gebelik için vücudu hazırlar ve oositi, uterusu implantasyonunda önemli etkisi vardır. Eğer yumurta döllemmezse korpus

luteum parçalanır progesteron üretimi düşer ve yeni menstrual döngü başlar (Başar 2006).



Şekil 2.2 Doğurganlık çağında bir kadının, içerdiği başlıca yapılarlabirlik ovaryumu (Junqueira ve Carneiro 2003)

KORTEKS VE OVARYUM FOLİKÜLLERİ

Ovaryum stroması dışta korteks, içte medulla olmak üzere iki bölgedir .(Fair 2003).

Ovaryum Korteksi

Gelişimin farklı evrelerindeki ovaryum folikülleri ve bağ dokudan oluşan stromayı içerir, buradaki hücreler sadece hormonal uyarılara cevap verir (Gartner Ve Hiatt 2016).

Organın dış ve işlevsel bölümüdür. Korteksin en dışında germinatif epitelyum onun altında da tunika albuginea kollagen ve retiküler liflerden zengin, iğ biçimli hücreler içeren bağ dokusuna dönüşerek korteks stromasını yapar. Bu stromadaki iğ biçimli hücreler epiteloïd karakterli intertisyel hücrelere dönüşüp östrojen salgılar (Fair 2003).

Ovaryum Folikülleri

Primordial Follikülleri mayozun profaz I. aşamasında beklemekte olan primer oosit ve onu çevreleyen tek katlı yassı folliküler hücreler primordiyal follikülü

oluşturur (Reynaud ve Driancourt 2000; Pepling ve ark. 2010). Ovaryumun temel üretim üniteleridir (Gartner Ve Hiatt 2016).

En çok sayıda olduğu dönem doğum öncesidir. Primordial foliküller tunika albugineanın altında gruplar halindedir. Primordiyal foliküldeki oosit yaklaşık 25 mikron çaplı küre şeklinde bir hücredir. Hafifçe ekzantrik olarak yerleşmiş büyük bir nükleusu ve nükleolusu bulunur. Kromozomlar çoğunlukla açılmış haldedir ve koyu olarak boyanmazlar. Sitoplazmadaki organeller nükleusa yakın bir küme oluşturma eğilimi gösterirler. Sitoplazmada çok sayıda mitokondri, bir kaç golgi kompleksi ve endoplazma retikulumu sisternası bulunur yassı follükül hücreleri birbirlerine desmozomlarla bağlanırlar. Follükül hücrelerinin altında bir bazal lamina bulunur damardan yoksun follükülleri stromadan ayıran sınırı oluşturur (Junqueira ve Carneiro 1998).

Primer oositler tek bir nükleolusa sahiptir ve germinal vezikülü görülür çok sayıda golgi kompleksi, mitokondriyum, granüllü endoplazmik retikulum iyi gelişmiş lamelleri vardır ve oosit zarının altında enzim proteinleri içeren kortikal granüller bulunur. Fetal hayatta foliküller hücreler tarafından üretilen parakrin faktör OMI nin etkisiyle mayoz I' in profazında durdurma başlar ve ovulasyona kadar tahminen 40 yıl kalır (Gartner Ve Hiatt 2016).

Pubertenin başlamasıyla her ovarial döngüde 5-15 primordiyal folikül gelişmeye başlar ve bekleyen primer oosit büyümeye başlar. Sitoplazmada vitellüs birikir mitokondriyer ortaya çıkar ve golgi kompleksi belirgin olur. Oosit I'i çeviren yassı epitel hücreleri kübikleşip çoğalır, çok katlı bir epitel tabakası oluşur ve primer folikül adını alır (Yüncü 2014).

Her döngüde primordial folikülün gelişmesi tek katlı folikül epitelleri önce kübik sonra prizmatiktir buna tek katlı primer folikül denir, mitozla çoğalır ve çok katlı olunca da çok katlı primer folikül denir (Tıp Fak 2017).

Foliküler hücreleri, bir bazal lamina tarafından ovaryum stromasından ayrılır. Primer oosit primer folikül evresindeyken zona pellucida denilen glikoprotein bir kılıf sentezlemeye başlar. Zona pellucida foliküler hücreleri oositden ayırır, primer oositi korur ve besler (Kierszenbaum 2006).

Oositi çevreleyen kalın bir örtü olan zona pellucida en az üç farklı glikoprotein içerir. Zona pellucida sentezinin, hem oositler hemde folikül hücreleri tarafından yapıldığı düşünülmektedir. Folikül hücrelerinin uzantıları ile oosit mikrovillusları zona pellucida içine uzanırlar ve gap junctionlar ile birbirleriyle temas kurarlar. Bu gelişmeler olurken çok katlı primer folikülü kuşatan ovaryum stroması folikül etrafında teka folikül denen kılıfı yapar. Folikül geliştikçe kılıf teka eksterna ve teka interna olarak ikiye ayrılır. Teka internanın hücreleri tamamen farklılaştığında steroid üreten hücreler ile aynı ultrastrüktürel özelliklere sahip olurlar. Bu özellikleri bol miktarda bulunan düz endoplazma retikulumlar, tübüler kristaya sahip mitokondriler ve çok sayıda lipid damlacıkları verir (Junqueira ve Carneiro 1998).

Teka interna foliküle bitişik kapiller damarlardan zengin iç biçimli hücrelerden oluşmuştur. Gelişmekte olan folikülün bazal laminasına komşu, iyi damarlanmış teka interna tabakası, bir androjen prekürsoru olan androstenediyonu salgılar (Kierszenbaum 2006).

Ve hücre membranları üzerindeki luteinizan hormon reseptörleri eksprese olmaktadır. Androstenedion bazal laminadan geçer ve granüloza hücrelerine girerek aromataz enzimlerince erkek hormonu aynı zamanda dişi hormonu olan estradiole dönüşür. Foliküler hücreler, östrojenlerin doğrudan üretimi için gerekli olan enzimlere sahip değildir. Bu nedenle, foliküler hücreler folikülogenez sırasında steroid prekürsörlerini üretemezler (Gartner ve Hiatt 2016).

Teka eksterna düz kas hücreleri, kan damarları fibröz bağ dokusu yapısında olup stromal hücreler içerir ve ovaryum stromasıyla devam eder. Foliküler hücreler arasında –call-exner cisimleri görülür bu küçük hücreler arasındaki boşluklar foliküler sıvı içerir ve daha sonra birleşerek daha büyük bir boşluk olan antrumunu yapar antrumun oluşması foliküler hücrelerin primer ovosite göre yeniden düzenlenmesine neden olur. Oosit ile folikül duvarı arasında bulunan bir grup foliküler hücre kümesine kumulus ovoforus denir. Kumulus ovoforus, antrumun iç kısmına doğru uzantı yapar ve bu yüzden oosit daha fazla büyümeye (Kierszenbaum 2006; Junqueira ve Carneiro 1998).

Graaf folliküller 2,5 cm çapındadır ve folikül sıvısı içeren büyük bir antrumu vardır ve ovaryum yüzeyinden dışarı doğru şişkinlik yapan saydam bir vezikül olarak görülür. Sıvı toplanmasının bir sonucu olarak, folikül boşluğunu genişliğinde artış olur ve oosit granüloza hücreleri tarafından oluşturulan bir sap ile folikül duvarına bağlanır, ovum etrafındaki ilk tabakayı oluşturan granüloza hücreleri zona pellusida ile yakın temastadır bu hücreler uzayarak korona radiatayı oluşturur. Korono radiata spermatozoonun ovumu dölediği zamanda olup ovunmun ovuduktan geçişi esnasında da bir süre kalır (Junqueira ve Carneiro 1998).

Ovulasyondanyaklaşık 24-36 saat önce teka interna hücreleri gibi granüloza hücrelerinde de LH reseptörleri belirir ve LH artışına bağlı olarak mayoz bölünmeyi uyarıcı maddenin salınımıyla oosit I birinci mayotik bölünmesini tamamlar(Gökmen ve Zeyneloğlu 1996).

Bunun sonunda sekonder oosit ve birinci kutup cismi oluşur, birinci kutup cismi perivitellin aralık denilen ve zona pellucida ile oosit arasındaki aralığa atılır. Foliküler hücreler sahip oldukları folikül stimülen hormon FSH reseptörlerinin yanı sıra luteinizen reseptörleride kazanır (Kierszenbaum 2006). Oosit II, ikinci mayoz bölünmesine başlar ve metafaz da kalır. Oosit II etrafındaki corona radiata ve birkaç sıra follikül epiteli ile sarılı ve follikül duvarından kopmuş, follikül boşluğu içinde serbest vaziyettedir. Genelde gelişen folliküllerden sadece biri ovulasyona uğrar (Gökmen ve Zeyneloğlu 1996).

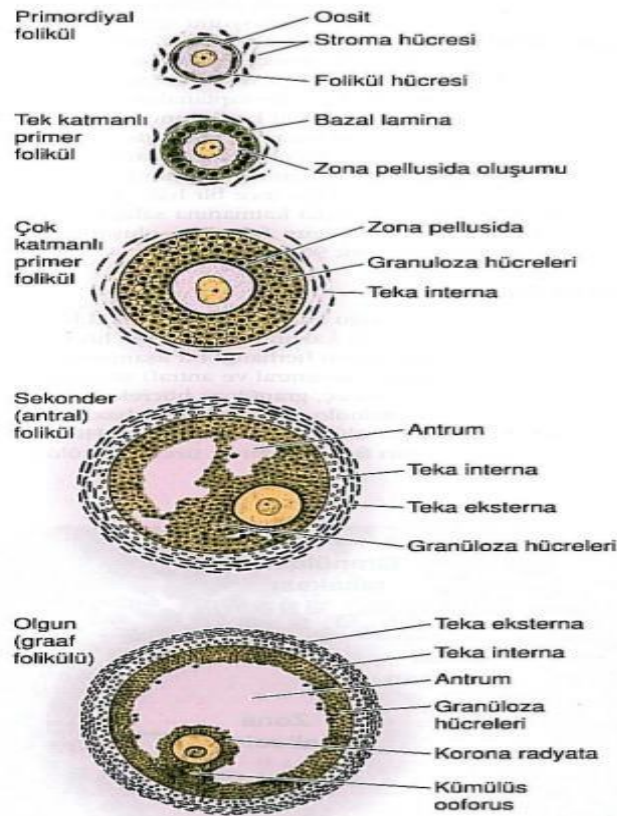
Ovaryum foliküllerin çoğu atreziye olur folikül hücreleri ve oositler ölür fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırır. Ve foliküler atrezi doğum öncesinden menapozun birkaç yıl sonrasına kadar görülür. Ve bu atrezi sırasında granüloza hücreleriyle oositlerin dejenerasyona uğramasına rağmen teka interna hücreleri durumlarını korur ve aktif olarak steroid salgı yaparlar buna intertisyel hücreler denir (Junqueira ve Carneiro 1998).

Graaf follikülleri 2,5 cm 'lik bir çapa ulaştıkları zaman ovaryum yüzeyine çıkıntı yapar ve stigmayı oluşturur ve ovulasyon olayı başlar (Tıp Fak 2017).

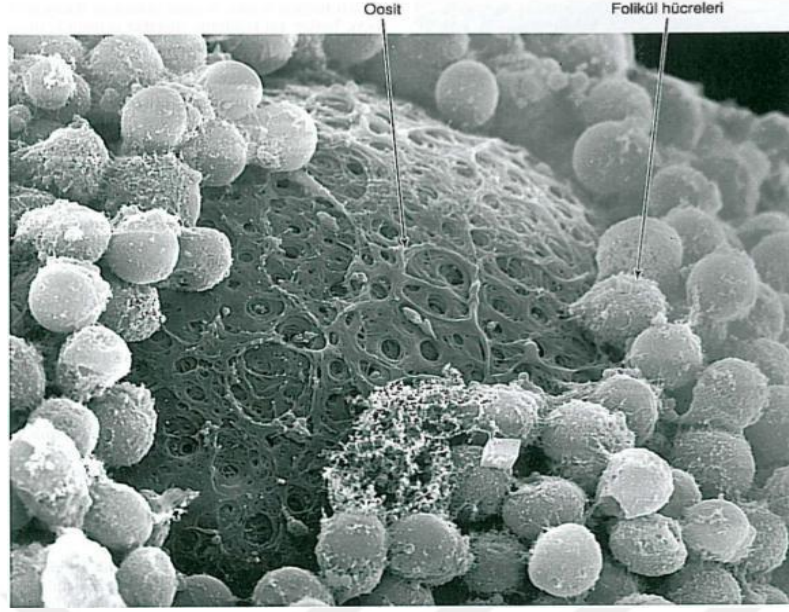
Ovulasyon, olgun folikülün rüptüre olması ve oviduktun genişlemiş ucu tarafından yakalanacak ovumun serbest kalmasıdır. Kadında ovulasyon zamanında

ovaryumdan çoğunlukla sadece bir ovum serbest bırakılır ancak aynı anda iki ya da daha fazlası atılabilir iki ya da daha fazla serbest kalmış ovum döllenirse birden fazla fetus olabilir (Junqueira ve Carneiro 1998).

Olgun follikülün baskısı sonunda stigmada iskemi olur ve buradaki dokuda yırtılma olur. Bu arada hipofizden salınan LH da ovulasyonu hazırlar. Ovulasyon sonucu follikül yırtılır, oosit II kendisini çevreleyen corona radiata hücreleriyle tuba uterinaya atılır. Oosit II tuba uterinada spermatozoon ile karşılaşır ve oosit II' ye girerse ikinci mayotik bölünme de tamamlanır ve sonucunda ovum ile II. kutup hücresi oluşur. Ovum ile spermiyum birleşip zigotu oluşturur. Eğer ortamda spermatozoon yoksa Oosit II, II. mayotik bölünmeyi tamamlamaz, dejenere olur menstruasyon ile dışarı atılır (Ertükoğlu 2008).



Şekil 2. 3. Primordiyal follikülden olgun foliküle doğru gelişen ovaryum folikülleri (Junqueira ve Carneiro 2003)



Şekil 2.4. Ovaryumun elektron tarama mikrografı; folikül hücreleri tarafından çevrilmiş bir oosit görüntüsü.x2950 C.Barros'un izniyle)

Ovaryum Medulla

Elastik ipliklerinden zengin tek tük düz kas hücreleri bulunur, kan damarlarından zengin olduğu için zona vaskulözada denir. Lenfatikler ve sinirler de bulunur ayrıca oksidasyon ve diğer enzimlerde içeren hücreler vardır. Bunlar yaşça sayıları artar ve menopozda yüzde 80 oranındadır. Medullada da bazı embriyolojik mezonefroz kalıntılarına rastlanır. Bunlar epooforon ve paraofoforondur. Kübik epitelle döşeli bir uçları kapalı tübüler yapılardır (Tıp Fak 2017).

Hilus'ta hilus hücreleri epitelooid hücre grubudur ve adacıklar şeklinde bulunurlar testis deki leydig hücrelerine benzerdir sitoplazmalarında yağ damlacıkları ve lipofuksin pigmenti vardır ve bu epitelooid hücrelerin hiperplazisi ya da tümörlerinde erkeklik karakterlerin ortaya çıkmasını sağlayan androjen salgıladıkları düşünülmektedir (Tekelioğlu 2002).

2.1.2 KÖRPUŞ LUTEUM

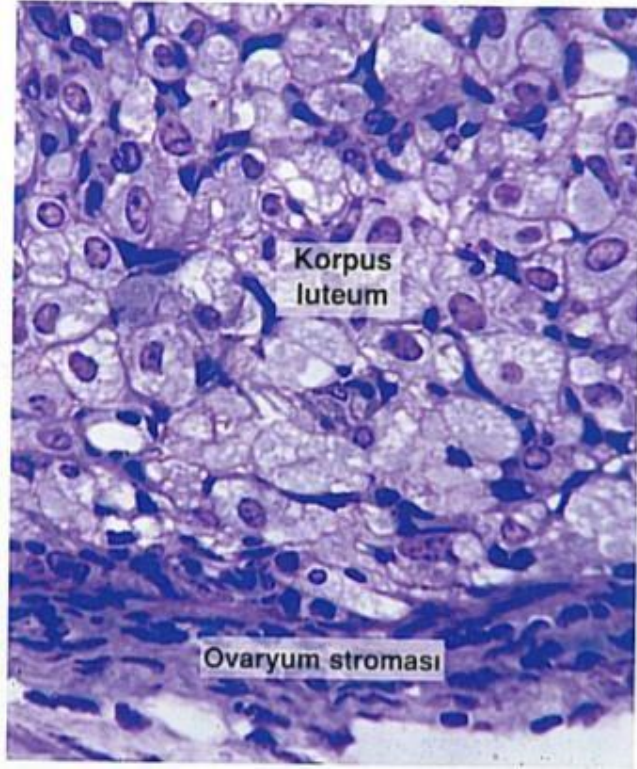
Körpuş luteum, hipotalamus kontrolü altındaki hipofizin pars distalis bölgesi tarafından sentezlenen luteinizan hormonunun sağladığı bir uyarım sonucu oluşur (Junqueira ve Carneiro 1998).

Korpus luteum, granüloza lutein hücreleri ve teka lutein hücrelerinden ibarettir granüloza lutein hücrelerinin görevi progesteron üretir ve teka lutein hücreleri tarafından oluşturulan androjenleri östrojenlere dönüştürür. Teka lutein ise progesteron ve androjenlerin yanı sıra az miktarda östrojen üretir (Gartner ve Hiatt 2016).

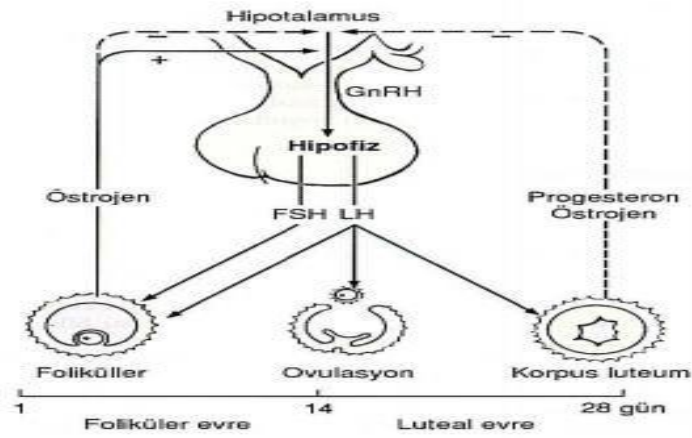
Ovulasyondan sonra geride kalan foliküler hücre tabakası büzülür ve hormon salgılayan korpus luteumun bir parçası olur. Folikülün bazal membranı yıkılır başta damarsız olan foliküler hücre kümesine kan damarları girer ve antrum kan dolar ve pıhtılaşır ve geçici olarak korpus hemorajikum oluşur daha sonra anjiyogenez, fibroblast ve kollajen lifler fibrin pıhtı içine girer foliküler hücreler ve teka interna hücreleri değişir. Foliküler hücreler foliküler lutein hücrelere dönüşür ve steroid sentezleyen hücre özelliklerini alır, bundan sonra FSH ve LH uyarısına yanıt olarak progesteron ve östrojen salgılar. Korpus luteum büyümeye devam eder fertilizasyon olmamışsa ovulasyondan yaklaşık 14 gün sonra gerileme evresine girer (Kierszenbaum 2006).

Ovulasyon olduğunda korpus luteum olarak progesteron hormonu ile uterus mukozasını embriyonun implantasyonuna hazır hale getirir.

Uterus kontraksiyonlarını önleyerek gebeliğin devamını sağlar yeni bir ovulasyonun, dolayısıyla ikinci bir gebeliği önler (Yüncü 2014).



Şekil 2.5.Korpus luteumun küçük bir kısmını gösteren fotomikrograf.pt boyama



Şekil.2.6 Hipotalamus, hipofiz ve ovaryumlar arasındaki ilişkiyi gösteren şematik çizim.

Korpus luteum altıncı aya kadar gelişir. Buna gebelik korpus luteumu, denir. Gebelik korpus luteumu aynı zamanda bir polipeptid hormon olan relaksin salgılar. Bu hormon simfiz pubisin bağ dokusunu yumuşatıp gevşeterek doğumun kolaylaşmasına yardımcı olur. Gebelik korpus luteum, menstrasyon korpus luteumuna göre daha büyük çapı 5 cm ye kadar ulaşır. Menstryasyon ve gebelik korpus luteumunun hücreleri otolizle dejenerasyona uğrar ve hücresel kalıntıları

makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu bölge tıkHz bağ dokusundan oluşan nedbe ile kaplanarak korpus albikansı oluşturur. Korpus albikansın devam ettiği süre değişkenlik gösterir ve bu yapı giderek stromanın makrofajları tarafından absorbe edilir (Junqueira ve Carneiro 1998).

Atretik folliküller dejeneresayona giden foliküllerdir. Ovaryumda yaygın olarak bulunur. Baskın bir graaf folikülünün ovulasyonu sonrası, kalan graaf foliküller ve sekonder foliküller dejenere olur, çünkü dominant folikül inhibin serbestleştirerek FSH üreten anterior hipofizin ön bezi hormonunu durdurur (Gartner ve Hiatt 2016).

Ergenlikten menopoza kadar ovulasyona uğrayan oosit sayısı 400'ü aşmaz ve geriye kalanlar dejenere olup kaybolur. Follikül atrezisi doğumdan önce başlar, doğumdan sonra hızlı bir şekilde artar. Bu sebepten her ovulasyonda farklı sayıda atretik follikül bulunur. Ovaryumda her 28 günde bir bu değişiklikler olur ve over siklusu olarak adlanır. Bu siklus hipofiz ve hipotalamus hormonları kontrol eder. Siklusun birinci evresi 14 gün sürer. Bu evreye FOLLİKÜLER EVRE, ya da östrojen hormonu salgılandığından ÖSTROJENİK EVRE de denir. Ovulasyon 14. gün gerçekleşir. Siklusun ikinci evresi 14-28. günleri kapsar. Bu dönemde korpus luteum gelişir ve bu sebeple LUTEAL EVRE, ya da korpus luteum progesteron salgıladığı için PROGESTERON EVRESİ adı verilir (Tıp Fak 2017)

2.1.3 DÖLLENME

Erkek ve dişinin seksuel olarak birleşmesine coitus adı verilir. Fertilizasyon yani dölleme spermatozoon ile ovumun birleşip aynı hücrede kromozomların birleşmesidir. Ovulasyondan sonra, corona radiata ile çevrili olan oosit II follop tüpü tuba uterinaya atılır ve dölleme tuba uterinin ampullasında olur (Tıp Fak 2017).

İlk aşamada sperm korona radiataya girer burada hem sperm hemde tuba uterinin mukozal enzimleri etkinleşir ikinci aşamada sperm bağlanması ve zona pellusidaya girişi olur sperm bağlanması sperm glikozil transferazlarının zona pellusidada olan ZP3 reseptörleriyle etkileşerek olur ve akrozom reaksiyonunu

başlatır. Akrozom dış zarı akrozomal enzimlerini salarak sperm hücre zarının birleşmesine yol açar (Dudek 2016).



Şekil 2.7.Döllenme (Tıp Fak 2017)

Akrozom enzimiyle çıkan enzimler şu görevleri yerine getirir. Hyaluronidaz enzimi korona radiata engelini aşmaya yardımcı olur, tripsin ve benzeri enzimler zona pellucidanın eritilmesi için gereklidir. Akrozin ise spermiyumun zona pellusidayı geçmesine yardımcı olur.(Yüncü 2014) Zona pellusidaya girişte spermin sekonder oosit hücre zarıyla teması kortikal reaksiyonu tetikler bu da lizozomların oosit stoplazmasından salınımına yol açar. Bu reaksiyon sekonder oosit hücre zar potansiyelini değiştirir ve zona pellusida yüzeyindeki sperm reseptörlerini inaktif hale getirir bu da polyspermi yani diğer spermilere geçirmen olmamasını sağlar ancak bu olay şüphelidir çünkü üç set kromozom içeren ve bunlardan ikisi babadan gelen bir embriyo oldukça yaygındır. Üçüncü aşama da sperm ve oosit hücre zarları birleşir ve iki zar birbirini ardına bozulur sperm mayoz 2 metafazında olan sekonder oositin stoplazmasına girer nukleusu ve sentriol çifti kalır sperm mitokondrisi ve kuyruğu dejenere olur.Sperm nukleusu erkek pronukleusu haline gelir ve zigotun içindeki mitokondri maternal kaynaklı DNA dır. Sekonder oosit olgun yumurtayı ve ikinci polar cismi oluşturarak mayoz 2 yi tamamlar olgun yumurta dışı pronukleustur. Erkek ve dişi pronukleuslar birleşir ve zigotu oluşturur ve zigotun süresi ancak bi kaç saattir ilk bölünme olduğunda varlığı son bulur (Dudek 2016).

Embriyonun kendini ovidukt içine implante etmesi gibi anormal yuvalanma durumlarında (ektopik gebelik) lamina propria endometriyuma benzer bir reaksiyon göstererek çok sayıda desidua hücreleri oluşturur. Ancak ovidukt, çapını küçük olması nedeniyle, bu büyümeye dayanamaz ve ektopik gebelik sırasında

patlar. Bu durum derhal müdahale edilmezse ölümcül olabilen kanamalara yol açar (Junqueira ve Carneiro 1998).

2.1.4 TUBA UTERİNA

Uterus tüpleri fertilizasyonun olduğu ve zigotun ilk yarılanmaya başladığı yerdir.(Kierszenbaum 2006) Yaklaşık 12 cm uzunluğunda ve her iki tuba uterina 4 ayrı bölümden oluşur. Bunlar infundibulum, ampulla, istmus, intramura. Infundibulum fimbria denilen çok sayıda mukozal uzantılar vardır. Ampulla fertilizasyonun olduğu yerdir. İstmusda kas tabakası kalın ve uterusu doğru ritmik kontraksiyonlar yapma yeteneğindedir, bu kontraksiyonlarda spermin ovuma ve fertilize ovumun uterusu doğru yol almasını sağlar. Ve buralarda, tüpün lümenine doğru mukozal kıvrımlar vardır; uterus lümenine açılan yerde intramural bölüm bulunur. İnamural bölümde uterusun duvarı içindedir (Kierszenbaum 2006;Gartner ve Hiatt 2016).

Uterus'un fundusundan ovaryum yüzeyine uzanan 10-12 cm uzunluğunda, tüp biçimli muskuler organdır. Ovaryumdan atılmış olan oosit II'yi içine alarak döllenme için uygun ortam oluşturur, zigotu peristaltik dalgaları ve mukozasında olan siliaların yardımıyla uterusu gönderir ve beslenmesini sağlar (Yılmaz 2011).

Uterus tüplerinin duvarı üç tabakalıdır bunlar lamina propria ile desteklenmiş olan **mukoza, kas ve seroza** tabakasıdır (Kierszenbaum 2006).

Tunika mukoza iki tabakalıdır bu tabakalar lamina epitelyalis ve lamina propriadır.

a)Lamina epitelyalis Infundibulum bölgesinde longitudinal katlantılar vardır. Epitelde hormonların kontrolü altında olan ik tip hücre vardır Bunlar silyalı ve silyasız hücrelerdir. Silyasız hücreler besin açısından zengin olup spermatozoonların beslenmesini ve spermatozoonların kapasitasyonuna yardım eder. Progesteronun varlığında sayıları artar sitoplazması bol yoğun salgı granülleri vardır. Silyalı hücrelerin çoğunlukla uterus lümenine doğru dalgalanma hareketi gösteren çok sayıda silyaları vardır silyaların sayısı ve hareketlerinin

yoğunluğunu östrojen artırır ve gelişen embriyonun uterusu taşınmasına yardım eder (Kierszenbaum 2006;Gartner ve Hiatt 2016).

b)Lamina propriya: Hücre bez taşımaz ve gevşek bağ dokulu hücrece zengindir. Lenf damarları ve sinirler vardır, ovulasyonda damarları genişleyerek fimbrialar sertleşir bu sayede ovaryuma yaklaşır ve kolayca oosit oosit II'yi tüpe alır (Yılmaz 2011).

Tunika Muskularis, içte sirküler dışta longitudinal düz kaslardan oluşur. Sirküler tabaka devamlı, dışta longitudinal tabaka kesintilidir. isthmusta kalın, lümeni dardır. Kas gerilerek bir süre zigotun uterusu geçmesini geciktirir ve buna istmik blok denir. Bu sayede uterus implantasyon için hazırlık yapar. Bu sinirsel hem hormonal kontrol altındadır. Ovulasyon olacağında ritmik kontraksiyonları artar ve zigotun taşınmasına yardım eder. Gebelikte ise bu kontraksiyon yavaşlar (Tıp Fak 2017).

Tunika Seroza, tek katlı yassı epitel hücreler ile altındaki ince bağ doku tabakası ile folop tüpünün dış yüzünü örter (Gartner ve Hiatt 2016).

2.1.5 UTERUS

Uterus iki anatomik segmentten oluşur korpus ve serviks (Kierszenbaum 2006) ve armut şeklindedir. Oviduktların uterusu girdiği bölgelerin yukarısında kalan gövde kısmına fundus denir(Junqueira ve Carneiro 1998) Zigotla başlayan insan yaşamının ontogenetik evrimini geçirdiği ve insan yavrusunun bu gelişim ve değişimi sırasında beslenmesi yanında doğumunu da sağlar. Doğurmamış yetişkin bir kadında, uterusun uzunluğu 7 cm 4 cm genişliğinde 2,5 cm kalınlığındadır (Yılmaz 2011).

Korpusun duvarı üç tabakalıdır. Endometriyum, miyometriyum ve serozadır. Histolojik olarak tubuler organlarınkine uyar, submukoza yoktur. Duvarı içten dışa doğru endometriyum, myometriyum, perimetriyum dan oluşur. Şu üç ana katmandan yapılmıştır;

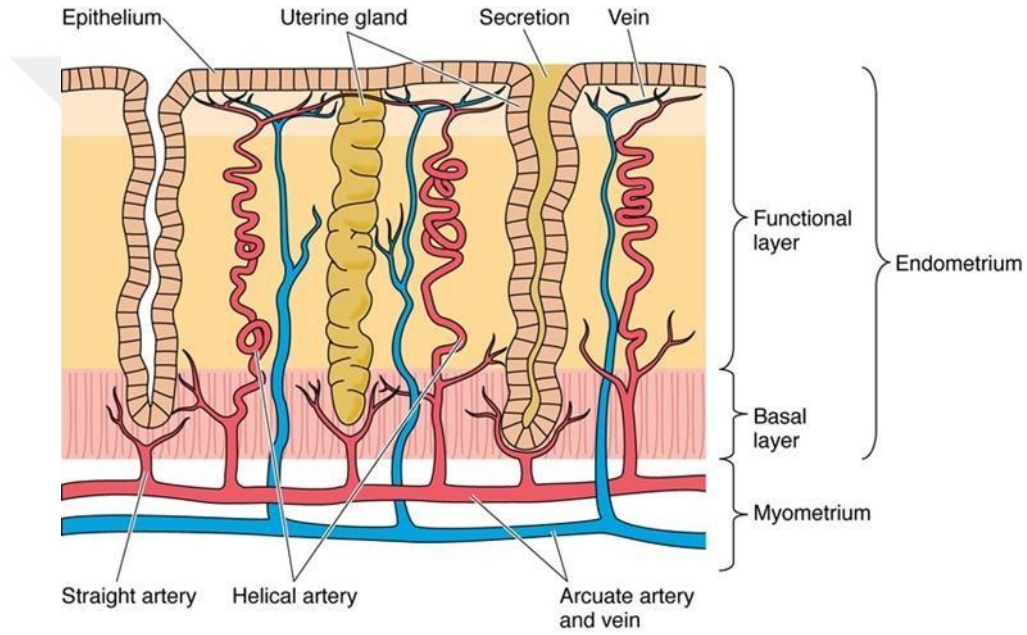
1)Endometrium: Blastokist'in uterusu gömülmesi için uygun ortam oluşturmak ve bu olaya katılmak, implantasyona ve maternal plasentayı yapıp, doğum oluncaya kadar canlıyı korumak ve beslemektir (Tıp Fak 2017).

Endometriyum tek katlı silindirik epitel ile döşelidir. Epitel hücreleri basit tübüler endometriyal bezlerin epiteli ile devam eder, epitel hücrelerin altında lamina propriya bulunur ve fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşur. Menstruasyon sırasında dökülen yüzüzeysel işlevsel tabaka ile menstruasyon sırasında dökülmeyen ve menstruasyondan sonra yenilenecek olan fonksiyonel tabakaya kaynak oluşturan bazal tabakadır. Ergenlikten menapoza olayına kadar her ay, ovaryumdaki değişikliklerle aynı yönde endometriyumda döngüsel yapısal değişimlere uğrar. Ve bu menstrual döngü yaklaşık 28 gün sürer ve bu değişen döngü birbirini takip eden üç evreden oluşur. Bunlar döngü başlangıcı olan menstruel evre dir 4-5 gün sürer. İkinci foliküler evre yaklaşık 9 gün sürer bu evrede olgunlaşan ovaryum folikülünden üretilen östrojenin uyarıcı etkisiyle endometriyum kalınlığı 2-3 mm artar. Ve epitel ve propriyada mitoz görülür. Tek katlı prizmatik epitel hücreleri içeren bezler dar lümenli düz tübüller oluştururlar. Bu faz esnasında, bu hücrelerde kaba endoplazma retikulum sisterna sayısı giderek artış izlenir ve bu şekilde hücreler salgılama aktivitesi için hazırlık yapar. Spiral arterler yenilenmekte olan stroma içine doğru ilerlerler.3. Evre ovulasyonun olduğu 14.günden sonra, endometriyumun yaklaşık 13 gün sürecek olan sekresyon evreye girer, Korpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonunun etkisi altındadır. Bu evrede endometriyal bezler salgılama yapmaya başlar tübüler bezlerin dış sınırları düzensizleşir ve kıvrılmaya başlar ve döşeyici epitelde glikojen birikir burayı glikojen ve glikoproteinden zengin bir salgı doldurur. Sekresyon evresi progesteron ve östrojen tarafından kontrol edilir. Sekretuar fazın sonunda, spiral arterlerin duvarları kasılır, kan akımı engellenir ve oluşan iskemi damar duvarının endometriyumun fonksiyonals tabaksının nekrozuna neden olur (Kierszenbaum 2006).

Bu esnada Ovaryum tarafından serbest bırakılan ovumun döllenmesi ve implantasyonu gerçekleşmediği zaman, korpus luteumun fonksiyonu yaklaşık 14 gün sonra kendiliğinden durur. Bu durumda kandaki progesteron ve östrojen düzeyleri süratle düşer. Bu hormonların etkisiyle gelişmiş olan endometriyumda

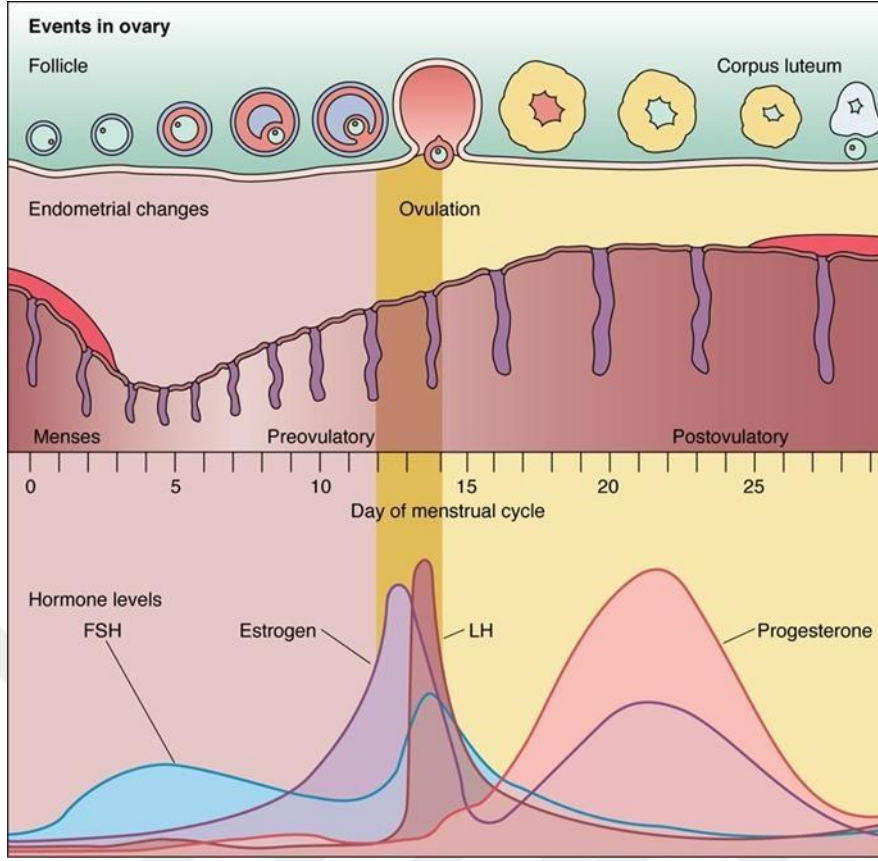
gerileme başlar. Ve endometrium kısmi olarak dökülür. İmplantasyon gerçekleştiği zaman, gelişmekte olan embriyo tarafından insan koryonik gonadotropinleni HCG sentezlenmeye başlar. Bu hormonun etkisiyle korpus luteum yaşamına devam eder (Junqueira ve Carneiro 1998).

Gebelik olursa lamina propriyada ki stromal hücreler büyür ve ve artan progesteron lipid ve glikojen depolanmasına sebep olur bu değişikliklere desidual reaksiyon yani dökülen denir ve doğum sırasında dökülür. Zigotun implantasyonu desidual hücrelerle çevrilmiş olan salgılama yapna endometriyal bezlere bağlıdır (Kierszenbaum 2006).



Şekil 2.8.Endometriumun Histolojik Yapısı (Gartner 2007)

Endometriyal vasküler destek spiral arter ve düz arterlerden oluşur. Spiral arterler fonksiyonel tabakaya doğru uzanır ve burayı kanlandırır ve menstrual döngüde değişir düz arterler ise dğişimden etkilenmez yalnızca bazal tabakada yer alır (Gartner ve Hiatt 2016).



Şekil 2.9.Yumurtalıktaki Olaylar (Junqueira ve Carneiro 2003)

2) Myometrium: Uterus duvarının en kalın katmanını oluşturur. En uzun düz kas liflerini barındırır. Özellikle gebelikte uzunluğu maksimumdur. Düz kas lifleri 4 ayrı tabaka oluştururlar. Bu tabakalar;

- a) **Stratum submukozum:** Endometriuma bitişik, longitudinal seyirli.
- b) **Stratum vaskulare:** Spiral seyirlidir, kas lifleri arasında damarları çoktur.
- c) **Stratum supravaskulare:** Sirküler/longitudinal seyirli kas telleri ince bir tabakadır.
- d) **Stratum subserozum:** Serozaya komşudur, longitudinal seyirlidir (Tıp Fak 2017).

Gebelik sırasında kas lifleri hipertrofi yoluyla veya mevcut kas liflerinin mitozu yoluyla artar. Gebelik esnasında birçok düz kas hücresi protein salgısı

yapan hücrelerin ultrastrüktürel özelliklerini gösterir ve aktif olarak kollajen sentez ederler böylece uterus kollejen içeriğinin önemli derecede artmasına neden olur. Gebelikten sonra, bazı kas hücrelerinde harabiyet, diğerlerinin boyutlarında azalma ve kollajenin enzimatik yıkımı izlenir. Böylece uterusun boyutları gebelik öncesine yakın değerlere iner (Junqueira ve Carneiro 1998).

Gebelik yaşamayan bir kişide uterus kasılmaları hissedilmez kasılmalar cinsel uyartı ya da ay hali sırasında artarak ve krampa benzer ağrı ortaya çıkar. Gebelikte ise progesteron ve relaksin hormonu myometrium kasılmasını baskılar. Gebelik sonunda ortadan kalkar. Ve doğum başlar. Doğumda nöyrohipofizden salgılanan oksitosin hormonu ile artar. Bu hormon doğumcular tarafından bazen doğumu başlatmak bazende zayıf kasılmaları kuvvetlendirmek amacıyla kullanılır. Östrojen myometriumun normal hacmini ve sitolojisini sürdürür yokluğunda uterus küçülür (Tıp Fak 2017).

3) Perimetrium: Uterusu en dıştan sarar ve peritonun, mezotel ve gevşek bağ dokusundan yapılan visseral yaprağıdır. Yan taraflarda ligamentum latum'a karışır. Uterusun mesane ile komşu olan yüzünde bulunmaz (Tıp Fak 2017).

2.1.6 SERVİKS

Serviks uterusun alt uzantısıdır. Uterus boşluğu ile vajina rasında bağlantı kurar bu bağlantı endoserviks ile olur buda müukus salgılayan tübüler bez içerir. Bu endoservikal bezlerin salgılama etkinliği ötrojenler tarafından dütarafından düzenlenir ve salgılama ovulasyon zamanında maksimuma çıkar bu salgılar cinsel ilişki sırasında vajinayı kayganlaştırır ve bakterilerin uterusu geçmesini engeller (Kierszenbaum 2006).

Serviks bezleri alkali müküs salgılar. Bu bezler bazen tıkanarak noboth kisleri oluşturur. Gebelik olduğu aman bu bezler koyu kıvamlı müküs salgılar ve serviks kanalını tıkar ve bu tıkaç bakterilerin ve spermin uterusu girmesini engeller (Tıp Fak 2017).

Doğumdan önce servikste görülen genişleme ise, şiddetli kollajenolizise ve bunun yol açtığı yumuşamaya bağlıdır. Serviks kanseri serviksin çok katlı yassı epitelinden köken alır. Her ne kadar sık görülürse de, mortalite oranı düşüktür. Bu

düşük oran, serviksin yapılan yıllık fizik muayeneleri ve servikal epitelden alınan yayma preparatların sitolojik tetkikleri ile karsinomun erken dönemde kolayca ortaya konabilmesine bağlıdır (Junqueira ve Carneiro 1998).

Endometriyumun kısmen ayrılmış bir hale gelir dökülen miktar farklı kadınlarda hatta aynı kadında farklı dönemlerde bile değişkenlik gösterir. Menstruel fazın sonunda endometriyumdan geriye, endometriyum bezlerinin bazal uçlarını içeren bazal tabakadan başka bir şey kalmaz. Buradan bez hücrelerinin çoğalması ve bunların yüzeye göç etmeleri ile proliferatif faz ve siklus tekrar başlar (Junqueira ve Carneiro 1998)

Döngü Evresi			
Proliferasyon	Salgılama ya da Luteal		Menstrüel
Hipofiz hormonlarının başlıca etkileri	Folikül uyarıcı hormon, ovaryum foliküllerinin hızla büyümesini uyarır	Salgılama evrenin başlangıcında, östrojen uyarısıyla salgılanan luteinizan hormon en yüksek düzeyindedir ve ovulasyonun oluşmasını ve korpus luteumun gelişmesini sağlar	
Ovaryumda oluşan başlıca olaylar	Ovaryum foliküllerinin büyümesi; baskın olan folikül ön ovulasyon evreye ulaşır	Ovulasyon gelişimi	Korpus luteumun bozulması
Baskın ovaryum hormonu	Büyümekte olan foliküller tarafından üretilen östrojenler vajina, ovidukt ve uterus üzerinde etki eder	Korpus luteum tarafından üretilen progesteron başlıca uterus üzerinde etki gösterir	Progesteron üretimi durur
Endometriyumdaki başlıca olaylar	Menstrüasyondan sonra mukozanın gelişmesi	Mukoza daha da gelişir, uterus bezleri kıvrımlı bir hal alır, salgı işlevi başlar	Ovulasyondan yaklaşık 14 gün sonra mukozanın bir kısmı dökülür

Şekil 2.10 Aybaşı döngüsü sırasında gelişen olayların özeti (Junqueira ve Carneiro 2003)

2.1.7 VAGİNA

Vagina fibromuskuler boru şeklinde bir organ olup bezlerden yoksundur. Vajinanın ıslaklığı uterus ve endoservikal bezlerin mukus salgısı ile vestibüldeki Bartholin bezlerinin salgısı ile olur. Vajinanın, alt ucunda hymen denilen transversal bir zar bulunur. Vajinanın ön ve arka duvarı normalde birbirine değdiğinden lumeni kapalıdır. Duvarı 3 tabakadan oluşur: Bunlar dıştan içe doğru;(Kierszenbaum 2006; Tıp Fak 2017)

1)Tunika Adventisya; Vajinayı dışındaki yapılara bağlar ve elastik ipliklerden zengindir. Adventisya vajinayı çevre dokularla birleştirir. Vajinanın esnek olması

duvarındaki bağ dokusu içinde elastik liflerin bol miktarda bulunmasına bağlıdır. Bu bağ dokusunda yaygın bir venöz pleksus, küçük nöron toplulukları vardır (Junqueira ve Carneiro 1998; Tıp Fak 2017).

2)Tunika Muskularis: İtçe sirküler ve ince, dışta ise kalın longitudinal düz kastır. Kaslar arasında elastik liflerden zengin bir bağ dokusu vardır. Vagina dış deliği etrafında düz kas tabakası etrafında şifinkter yapan çizgili kaslar vardır (Tıp Fak 2017).

3)Tunika Mukoza: Lamina epitelyalis ve lamina propriya adlı iki tabakadan oluşur.

a) Lamina propriya; Elastik liflerden zengin olan gevşek bağ dokusundan oluşur. Burada olan hücreler arasında lenfosit ve nötrofiller çoktur. Vajina ukozasında gerçekte duysal sinir sonlanmaları yoktur, birkaç çıplak sinir sonlanması vardır bunlarda ağrı lifidir (Junqueira ve Carneiro 1998).

b) Lamina epitelyalis; Kalın ve çok katlı yassıdır. Östrojenik uyarımla epitelde bol miktarda glikojen sentezi ve depolanması olur. Vagina lumenine de olan glikojen bakteriler tarafından metabolize edilip, laktik asite döner ve bu sayede bakteri florası elde tutulur (Tıp Fak 2017).

Vagina epiteli menstrual döngü sırasında siklik değişikliklere uğrar ve bu değişiklikler östrojenler tarafından uyarılır, ovulasyonda çok katlı epite değişmiş ve pap yaymasında asidofilik yassı hücreler görülür. Vagina epitellerinin ve müküsün incelenmesi kadının hormonal durumunu gösterir (Kierszenbaum 2006).

Östojen vagina epitel tabakasını kalınlaştırır, progesteron intermediet tabakada deskuamasyonu artırır bakirelerde HYMEN vaginanın vestibuluma açılan yerde bulunan ince mukoza kıvrımıdır. Her iki yüzünde çok katlı yassı epitel ortada ince bir bağ dokusundan oluşur ve delikli veya yarımay şeklindedir (Tıp Fak 2017).

Eksfoliyatif Sitoloji

Eksfoliyatif sitoloji, vücudun çeşitli yüzeylerinden normalde dökülmekte olan hücrelerin özellikleri üzerine yapılan çalışmalardır. Vajinadan toplanmış hücrelerin sitolojik değerlendirilmesi önemli klinik bilgi verir.

Tam olarak olgunlaşmış vajina mukozasında beş tip hücre kolaylıkla ayırt edilebilir bazal tabakanın iç tarafındaki hücreler bazal tabakanın dış kısmındaki hücreler, ara tabakaların hücreleri, boynuzlaşma öncesi hücreler kornifiye hücreler. Bir vajinal yaymada gözüken hücre tiplerinin sayılarına dayanarak, hastanın hormonal durumu hakkında önemli bilgi verir vajinal yayma aynı zamanda serviks kanserinin erken teşhisinde faydalıdır (Junqueira ve Carneiro 1998).

2.1.8 DIŞ DIŞI GENİTAL ORGANLAR

Vestibulum vagina, labium minör, labium majör ve clitoris'ten ibarettir. Vestibulum vagina, iki labia minör arasındaki ki aralıktır mukus salgıyan bezler ve çok sayıda üretra etrafında dah küçükçe mukus salgı yapan bezler ve klitoris bu arlığa açılır. Propriyasında epitel çok katlı yassı keratinizedir.(Gartner ve Hiatt 2016)

Labium minores'ler, deri kıvrımı olup içinden elastikliflerin geçtiği süngerimsi bağ dokusunun bir nüvesidir. Dermiste çok sayıda sebace bezler vardır. Kıl ve yağ dokusu bulunmaz. Bol damarlıdır (Gartner ve Hiatt 2016; Junqueira ve Carneiro 1998).

Labium majörler yağdan zengin deri kıvrımları olup yağ ve ter bezleri salgıları dış yüzeylerinde yer alır ve. İç yüzeyi kılsız dış yüzeyi kıllıdır. (Gartner ve Hiatt 2016)

Clitoris penis'in homologu olan erektil bir organdır. İki küçük, silindirik, glans klitoridis denilen prepuce-örtülü yapı ile sonlanır. Duyusal sinir ile donatılmış ince bir deri ile örtülmüştür (Gartner ve Hiatt 2016)

2.2 ENDOMETRİYUM KANSERİ

Ülkemizde jinekolojik kanserlerin görülüş sıklığı araştırıldığında en sık endometrium adenokanseridir (Kanserle savaş politikası ve kanser verileri 2002). Endometrium kanseri tüm kadın genital sisteminde görülen kanserlerin %45'ini ve kadınlarda görülen kanserlerin %11'ini oluşturur (White 1993). İnsidans bölgeler arasında farklılık gösterir ve yaklaşık her yıl 200000 yeni vaka tanı alır (Ferlay ve Soerjomataram 2015), endometriyum kanserinde hastalığın seyri genellikle iyidir ve tedaviye cevap yüksek ve mükemmel prognozdan, kötü prognozlu agresif hastalığa kadar geniş spektrum gösterir (Solmaz ve ark.2016).

En sık görülen ilk belirti, postmenopozal kanama veya menstrüasyon düzensizliğidir. İleri dönemlerde anemi, ağrı, mesane ve bağırsak sorunları görülür. Evre I ve II için genellikle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) yapılır (Coşkun 2012).

Hastalığın evresi sağ kalımı etkiler ve tedavisi genellikle cerrahi, radyoterapidir ve nadiren kemoterapidir (Stromborg 1986; Merrill ve ark 2005).

Endometrium kanserine tanı vermek için kullanılan Pap smear testi, transvaginal ultrasonografi, salin infüzyon sonografi, histereskopi ve endometrial örneklemedir. Pap smear testinin endometrial kanserine tanı vermek için duyarlılığı düşüktür ve genellikle endometriyum kanseri olan hastalarda negatiftir. Semptomatik hastalarda endometriumun değerlendirilmesinde ilk yapılacak yöntem transvaginal ultrasonografidir. Transvaginal ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda salin infüzyon sonografi yapılabilir. Ofis histeroskopi, hasta uyumunun yüksek olduğu bir tanı koyma yöntemidir. Pipel biyopsi hastanın rahat olması ve tanısal duyarlılığı yüksek bir örnekleme yöntemidir. Tamoksifen kullanan hastalar da kanama yoksa endometrial örnekleme yapılmaz. Tedavisinde genellikle cerrahi, radyoterapi ve daha az sıklıkla kemoterapi uygulanır. Endometrial kanserle ilişkili en önemli risk faktörü östrojen hormonuna çok fazla miktarda maruz kalma ile ilişkilidir. Hormonlar arasındaki dengenin östrojen lehine kayması endometriyal kanser gelişim riskini artırır (Şencan 2011).

Klinikopatolojik özelliklere ve genetik temele göre, endometrium kanserleri iki ana tipe sınıflandırılmıştır: tip I ve tip II. Endometrioid ve müsin tümörleri aynı zamanda tip I olarak da adlandırılır ve iyi ayırt edilmiş neoplazmalardır ve genellikle östrojen etkisine bağlıdır. Tip I (endometrioid adenokarsinoma) kanser hücrelerinin çoğalması östrojene bağımlıdır ve bu hücreler östrojen ve progesteron reseptörleri içerirler (Park ve ark. 2009;Pallares ve ark.2007;Sophia ve ark.2000; Shing-Jyh ve ark.2000; Arcangeli ve ark.2010; Jeong ve ark.2009;Albitar ve ark.2010). Bu tip kanser hücreleri yavaş yayılır ve mikrosatellit kararsızlık mevcuttur, KRAS, PTEN ya da β -catenin genlerinde mutasyon vardır (Pallares ve ark.2009; Jeong ve ark.2009; Sophia ve ark.2000). Tip II (papillar seröz karsinoma) kanser hücreleri çoğunlukla anöploiddir, östrojen ve progesteron hormonu için reseptör içermez (Jeong ve ark.2009; Sophia ve ark.2000) CDKN2A TP53 ve ERBB2 genlerinde mutasyon mevcuttur (Park ve ark.2009; Arcangeli ve ark.2010). EK ile en çok ilişkili genetik sendrom otozomal dominant geçiş gösteren Lynch Sendromu'dur. Lynch sendromlu olguların çoğunda MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi DNA tamir genlerinde mutasyonlar vardır (Touboul ve ark.2014).Bu sendromla alakalı olan kadınlarda ek riski %40-60'tır bu yüzden 35 yaş üzerindeyken ve çocuk isteği tamamlandıktan sonra profilaktik histerektomi ve bilateral salpingooferektomi önerilmektedir (Moir-Meyer ve ark. 2015).

Diğer yandan, tip II tümörler olarak bilinen seröz ve berrak hücreli karsinomlar nükleer atipi, yüksek mitotik aktivite ve kötü prognoz gösteren normal desenler üretememektedir (Hecht, veMutter 2006). Anjiyogenez, tümör büyümesi, istila ve metastaz için esastır. Neovaskülarizasyon yoksa tümör büyüyemez çünkü tümörün ortasındaki oksijen eksikliği apoptoz ve nekroz ile sonuçlanır. Bu nedenle kanser hücreleri kendilerini çeşitli mekanizmalar ile hipoksiye adapte etmek zorundadırlar (Harris 2002).

Kadınlarda iki ana seks hormonu olan östrojen ve progesteron menopozdan önce yumurtalıklarda üretilir. Bu hormonlar arasındaki dengeler her ay menstrüasyon döngü boyunca değişiklik gösterir. Bu değişiklikler aylık menstrüasyon periyodlarının oluşumunu sağlar. Endometrial kanserle ilişkili en önemli risk faktörü östrojen hormonuna çok fazla miktarda maruz kalma ile

ilişkilidir. Hormonlar arasındaki dengenin östrojen lehine kayması endometriyal kanser gelişim riskini arttırır (Şencan 2011)

2.3 ISHIKAWA HÜCRELERİ

Tümör tedavisi için kullanılan ilaçların hücre düzeyindeki etkileri değişik metodlar kullanılarak araştırılmaktadır. Hücre kültürü çalışmalarının çoğunda iki boyutlu tümör hücre kültürleri kullanılmaktadır. Bu hücre kültürlerinden elde edilen sonuçların çoğu zaman in vivo uyumlu olmadığı bu sebeple in vivo uyumlu ve in vivo mikroçevre özelliklerini sağlayan en iyi in vitro modeller üzerinde çalışılmaktadır (Şencan 2011).

Ishikawa hücreleri, insan uterus epitel hücre dizisidir (Heneweer ve ark.2005) Ishikawa hücreleri östrojen ve progesteron için steroid reseptörü içerir bu yüzden ishikawa hücreleri endometriyal glandular hücrelerin ve iyi, diferansiye endometriyal adenokarsinom hücrelerinin fizyopatolojik ve fizyolojik değerlendirilmesinde sık kullanılır (Uchida ve ark.2005). Uterus fonksiyon bozukluklarına neden olan tip I adenokarsinom hücreleri olup (Jeong ve ark.2009), insan endometriyum epitelinden türemekte ve günümüzde insan endometriyal kanserini en iyi karakterize eden hücrelerdir (Nishida 2002;Naciff ve ark.2009;Albitar ve ark.2010).Ishikawa hücreleri östrojene bağımlı değildir ve bu sayede östrojen içermeyen ortamlarda gelişimlerini sürdürebilirler. Ve normal endometriyumdaki aynı enzimler ve yapısal proteinleri barındırırlar (Heneweer ve ark.2005)

2.4. APOPTOZİS

Programlanmış hücre ölümüne apoptozis denir ve enerji bağımlı biyokimyasal bir mekanizmadır. Apoptozis homeostozinin devamlılığı, normal hücre turnover'ı, normal gelişim, immün sistem fonksiyonu, hormon bağımlı atrofi, embriyonik gelişim ve kimyasal olarak uyarılmış hücre ölümünü içeren çeşitli işlemlerin hayati komponenti dir. Bu sistem bozulduğu zaman nörodejeneratif hastalıklar, iskemik zarar, otoimmün rahatsızlıklar ve birçok kanser tipini kapsayan bir faktör olarak karşımıza çıkar (Susan 2007).

Morfolojik olarak hücrede hızlı bir kondansasyon ve şişen fagosite olmuş hücre zarı ile kaplı olan apoptotik cisimler ve bunlar, yakındaki hücreler tarafından ortadan kaldırılır. Bu olayda inflamasyon görülmez. Apoptozis malign tümörlerde doğal olarak oluşur ve tümör büyümesini azaltır. Artmış proliferasyon ve azalmış apoptozisin karsinogenezisde etkendir (Kerr ve ark. 1994).

Apoptozisin başlatılması için hücrenin genetik mekanizmalarla uyarılması gerekir. Bu uyarılar hücrenin içinden meydana gelebildiği gibi dış etkilere de kaynaklanabilmektedir (Ozansoy 2006).

Artmış proliferasyon ve azalmış apoptozisin karsinogenezisde etken olduğu gözlenmiştir (Kerr ve ark. 1994). Apoptozisin patolojik süreçlerdeki rolü ise: 1. Tümörlerde, hem büyüme hem de regresyonda hücre ölümü (kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisiyle ve spontan regresyonda), 2. Hormona bağımlı dokularda patolojik atrofi, 3. Parenkimatöz organlarda duktus tıkanmasına bağlı patolojik atrofi (örn. karaciğer), 4. Sitotoksik T lenfositleri ile oluşturulan hücre ölümü, 5. Bazı viral hastalıklarda hücre ölümü (örn. HIV-1, HCV, Adenovirüs enfeksiyonlarında), 6. Çeşitli zedeleyici etkenlerle oluşan hücre ölümü (hipertermi, radyasyon, sitotoksik kemoterapi, hipoksi gibi nekroz oluşturan etkenler (Cohen 1998; Gavrieli ve ark. 1992; Wyllie 1986).

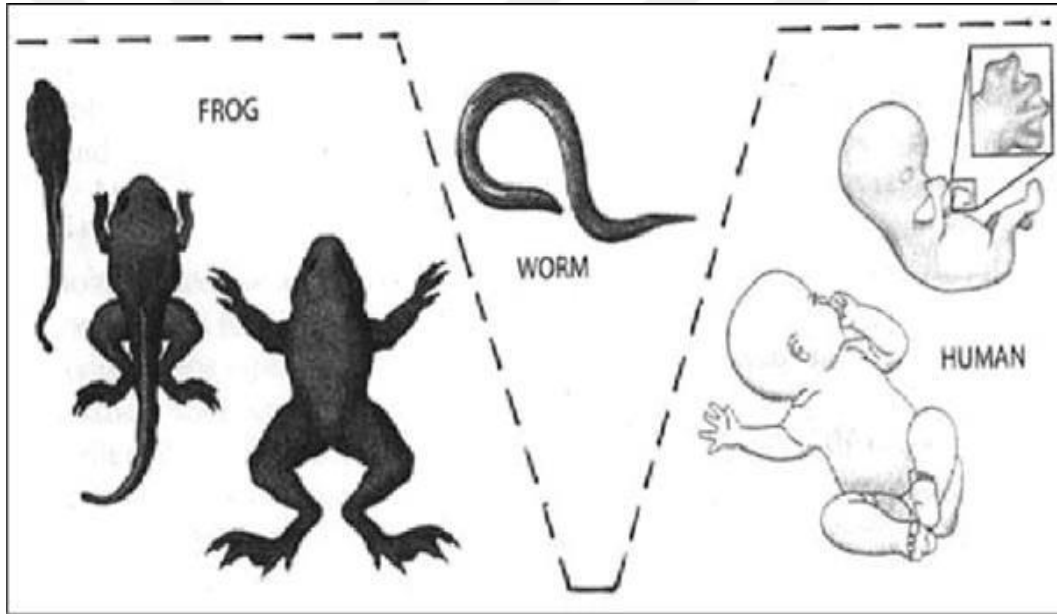
Kanser gelişiminde ve akciğer kanserinde apoptozis B hücreli lenfomada olduğu gibi bazı tümörlerde apoptozis azalması, tümör gelişimine neden olabilmektedir. Genellikle tümör dokusunda proliferasyonun artmasına bağlı olarak apoptoziste de artış izlenir. (Soini ve ark. 1998). Hücre yüzeyinde bulunan APO-1 (fas res) pozitifliğinin kaybı, tümör gelişimi sırasında ortaya konmuş bir bulgudur.

Neoplazma gelişiminde etkili olan önemli diğer bir değişiklik de bazı tümör genlerinin aktive olmasıdır (Kern ve McLennan 1998).

Histolojik olarak, tümör dokusunda apoptotik indeksle apoptotik hücre sayısının yaşayabilir hücrelere oranı bulunmaktadır ve bu indeks, apoptozisin şiddetini ya da oranını belirtmektedir. Bu, tümörün tipini ve evresini belirlemede,

tedaviye vereceği yanıtı önceden tahmin etmede ve prognozu saptamada yardımcı olabilmektedir (Tormanen ve ark.1995;Tanaka 1999;Anton ve ark.1997)

Apoptozis çok hücreli canlıların gelişiminde de görülür. Çok hücreli canlıların normal ve doğru gelişimleri, bazı hücrelerin apoptozisle ölmesine bağlıdır. Örnek verirsek kurbağaların metamorfozisi esnasında kuyruklarının kaybolarak erişkin forma geçmeleri apoptozisle gerçekleşir. Kuyruktaki hücreler apoptozisle ölecek kaybolur. İnsan embriyosunun el parmakları arasında bulunan perdelerin buradaki hücrelerin apoptozisle ölmesi de buna örnektir (Herrmann ve Kalden 2003;Mcphie ve ark; 2003,Coopersmith ve ark;2003,Piret ve ark;2004)



Şekil 2.11.Kurbağa, caenorhabditis elegans ve insanlarda apoptozis. (Ulukaya 2007)

Apoptotikhücrelerin bulunduğu dokulardan elde edilen kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde, hücreler etrafında açık bir parlama şeklinde görülür (Öktem ve ark;2001)

Potansiyel tedavi yöntemleri üç kategoride toplanır bunlar; gen tedavisi, apoptoz moleküllerinin düzenleyicilerini hedefleyen moleküllerin enjeksiyonu, apoptozla ilişkin genlerin ifadesini düzenleyen farmakolojik küçük moleküller. Bugüne kadar non-steroidal antiinflamatuvarlar gibi apoptoz düzeyini değiştirdiği

bilinen birçok ilaç vardır. Aslında bütün sitotoksik ilaçlar ve ışın tedavisi programları tümör hücrelerinde apoptozu başlatmak içindir. Eğer tedavide apoptoza direnç olursa bu tedavi başarısız demektir. Bu tedaviler, normal hücrelerde de apoptozu başlatır ve kemik iliği üzerinde olumsuz yan etkileri vardır. Bununla beraber son zamanlarda geliştirilen yeni birçok tedavi denemeleri ümit vericidir (Almasan ve Ashkenazi 2003;Tomatır 2003).

Doku homeostazı, hücre çoğalması, farklılaşması gibi Bugüne kadar nonsteroidal antiinflamatuvarlar gibi apoptoz düzeyini değiştirdiği bilinen birçok ilaç vardır. Bu ilaçlar ve ışın tedavisi programları ve ölümü arasındaki uyumdur. Apoptozun önemi, çeşitli biyolojik olaylarda gereksiz, hasarlı ya da zararlı hücrelerin inflamatuvar yanıt olmadan yok edilmesini sağlamasından ve organizmanın iç dengesinin devamlılığını sağlamasıdır. Canlı doku ortamında hücrelerin tek tek iz bırakmadan silindiği fizyolojik bir ölüm şeklidir ve apoptoz insanlardaki önemli patojenlerin tedavisi içinde umut vericidir (Akşit ve Bildik 2008).

3.MATERYAL METOD

"Geraniolun Ishikawa hücrelerine potansiyel antikanser etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019-1786 karar sayısı izni ile gerçekleştirildi.

3.1 KİMYASALLAR

Bu in vitro deneysel çalışma için deney için insan Ishikawa insan endometriyum hücre hattı kullanıldı. Geraniol 99%,-ACROS Organics™(fisher scientific) 100 gr'lık şişe (0.8780g/mL), Dulbecco's modified eagle's medium/low glucose (DMEM) (SIGMA), Fetal bovin serumu (FBS) Gibco (Gaithersburg, MD, ABD), Trypsin / EDTA (Multicell, Wisent Inc. Quebec, Canada) Tiazolil mavisi tetrazolyum bromür (MTT) Amresco (USA) kullanıldı.

3.2 MTT Analizi

Geraniol'ün Ishikawa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi MTT (3-(4,5Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) testi ile belirlendi.

MTT testi ile yaşıyan hücrelerde formazan tuzu oluşumu kolorimetrik düzeyde değerlendirilerek hücre canlılığı seviyesi belirlenmiştir. Ishikawa hücre hattı öncelikle eksi 80°lik dondurucudan çıkarılıp 37°C de çözündürüldü. Hücreler flasklara ekilecek ve konfluens % 80-90 olana kadar çoğaltıldı. Daha sonra tripsin ile hücreler kaldırılacak ve sayıldı. Bu test için hücreler 96 kuyulu hücre plakalarına 5x10³ hücre/kuyu sayıda olacak şekilde ekildikten sonra hücrelerin yapışması için 37°C'de, %5'lik CO₂ içeren nemli ortamda 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından hücreler, Geraniol'ün 10 farklı konsantrasyonu (25-50100-250-300-350-400-450-500-1000 µM) 24, 48 ve 72 saat boyunca zaman bağımlı olarak muamele edildi 24, 48 ve 72 saatlik her bir muamelenin ardından hücreler 20 µl MTT solüsyonu ile 4 saat inkübe edildi ve formazan kristalleri 200 µl DMSO'da çözündürüldü. Her bir kuyudaki absorbans mikropilaka elisa okuyucuda 570 nm'de ölçülecektir. Deney sonucunda sitotoksite düzeyleri aşağıdaki formül ile hesaplandı. MTT analizi 3 defa tekrarlanacaktır. Deney sonucunda tüm konsantrasyonların % canlılığı aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\% \text{ Canlılık} = \text{Doz kuyucuğunun absorbansı} / \text{kontrol kuyucuğunun absorbansı} \times 100$$

RT-qPCR (Gerçek Zamanlı-kantitatif PCR) ile Apoptoz-İlişkili Genlerin mRNA Ekspresyon Analizi

Hücre canlılığı testi ile hücrelerin % 50_sini öldüren, sitotoksik olarak belirlenen IC₅₀ dozunun apoptoz ile ilişkili genler üzerindeki etkisini mRNA seviyesinde değerlendirmek için RT-qPCR yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem aşamaları aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

Total RNA İzolasyonu

Apoptoz ile ilişkili genlerin mRNA ekspresyon analizi için Triol reagent (VWR, ABD) ile hücrelerden RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. RNA izolasyonu için;

1) 6'luk hücre plakalarına, her bir kuyuda 5 X 10⁵ hücre olacak şekilde hücre ekimi gerçekleştirilmiş ve hücrelerin yapışması için 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.

2) Geraniol doz grubu hücrelere MTT testi sonuçlarına göre belirlenen 48. saatteki IC50 dozu uygulandıktan sonra inkübe edilmiştir. 48. Saat sonunda kontrol ve geraniol grubu hücrelerine 1 ml Trizol reagent ilave edilerek 5 dakikalık sürenin ardından hücre kazıyıcıyla kuyulardaki hücreler ependorflara aktarılmıştır

3) Her bir örneğin yer aldığı ependorfların üzerine 100 µl kloroform yavaşça eklendikten sonra 15 dakika oda sıcaklığında bekletilmiş, süre sonunda 4 0C'de 12000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir.

4) Santrifüjün ardından ependorfun en üstündeki faz başka bir ependorfa konulmuş, bu fazın üzerine 500 µl izopropil alkol eklendikten sonra 4 0C'de 12000 rpm'de 15 dakika santrifüj işlemi tekrarlanmıştır

5) Santrifüjün ardından oluşan süpernatant kısmı uzaklaştırılarak, kalan pelletin üzerine %70'lik etanol eklendikten sonra pelletin homojenize olması sağlanmıştır

6) Sonrasında tüp 4 0C'de 12000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra oluşan süpernatantın tamamı uzaklaştırılmış ve alkolün tamamen kuruması sağlanmıştır.

7) Alkolden tamamen uzaklaştırılan pellet nükleaz içermeyen su içerisinde RNA'ya zarar vermeyecek şekilde homojenize edilerek çözündürülmüştür.

Elde edilen RNA'ların kalite ve miktar analizlerinin gerçekleştirilmesi için her bir örnek RNA'sının nanodrop cihazında 230, 260, ve 280 nm dalga boylarında okuması gerçekleştirilmiş ve örnekler çalışılincaya kadar -80 0C'de saklanmıştır.

DNase Muamelesi

RNA izolasyonu sonrası elde edilen RNA örneklerinden genomik DNA'nın uzaklaştırılması için her bir örneğe üretici firmanın talimatlarına göre DNase- I enzimi (Thermo Scientific, ABD) uygulaması gerçekleştirilmiştir. Bu uygulamayı gerçekleştirirken her bir örnek için 0,2 ml hacimli tüpün içerisinde 1 µl 10X

reaksiyon tamponu (MgCL₂), 1µl DNase-I enzimi, 1 µg RNA ve Nükleaz içermeyen su ile 10 µl hacime tamamlanıp karıştırılarak ve hafif bir spin işleminin sonrasında 30 dakika boyunca 37 0C'de inkübe edilmiştir. Hemen sonrasında 1 µl 50 mM'lık EDTA tüplere ilave edildikten sonra 10 dakika 650C'de inkübasyona bırakılmıştır.

cDNA Sentezi

Her bir örneğin total RNA'sının DNase-I enzimi ile muamelesinin ardından iScript™ cDNA sentez kiti (BIO-RAD, ABD) ile cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. cDNA sentezi işlemi için nükleaz içermeyen tüplerin içerisinde her bir örnek için 4 µl 5X iScript reaksiyon mix, 1 µl iScript reverse transkriptaz enzim, 1 µg RNA ve nükleaz içermeyen su ile 20 µl'ye tamamlanacak şekilde karıştırılarak ve kısa bir süre spin edildikten sonra thermal cycler cihazında 5 dakika 25 0C'de, 30 dakika 42 0C ve 5 dakika 85 0C'de inkübasyona bırakılmıştır. Sentezi tamamlanan cDNA'lar çalışmalarda kullanılincaya kadar -80 0C'de muhafaza edilmiştir.

RT-qPCR

Apoptoz ile ilişkili Bax, BCL-2, Kaspaz-3, Kazpaz-8, Sitokrom C, Fas, TNF- α , TNFR1, TNFR2 genlerinin mRNA Ekspresyon analizi için geraniol ve kontrol gruplarından elde edilen cDNA örnekleri kullanılmıştır. Belirlenen genlerin ekspresyon seviyelerinin nicel analizi, Brightgreen işaretleme temelli qPCR mastermix (abm) ile gerçekleştirilmiştir. RT-qPCR için BIO-RAD CFX Connect cihazı kullanılmıştır. RT-qPCR reaksiyonu için gerekli olan brightgreen 2X qPCR mastermix, primer mix, nükleaz içermeye su ve cDNA komponentleri 8'li RT-qPZR strip tüpleri içerisinde karıştırılarak hazırlanmıştır . RT-PCR koşulları ise 95°C'de 4 dakika, 40 döngü (95° C'de 30 saniye, 60°C'de 30 saniye, 72°C'de 30 saniye), 95°C'de 10 saniye ve reaksiyonun sonrasında sıcaklık kademeli olarak 65°C-95°C'ye saniyede 0,2°C olacak şekilde yükseltılarak melt curve analizi basamağı eklenmiştir. Analiz sonucu elde edilen veriler Cq olarak kaydedilmiştir. Analizi gerçekleştirilen apoptoz ile ilişkili genlerin ve referans gen olarak normalizasyonda kullanılan housekeeping genin (GAPDH) primer dizileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: RT-qPCR'da analiz edilen apoptozla ilişkili genlerin primer listesi

Gen İsmi	Primer Dizisi	PCR Ürünü (bp)
Bax	F: 5-TTGCTTCAGGGTTTCATCCA-3 R: 5-ACACTCGCTCAGCTTCTTG-3	111
Bcl-2	F: 5-ACCGGGAGATAGTGATGAAGTA-3 R: 5-GGGCTGGGAGGAGAAGA-3	128
Kaspaz-3	F: 5-CTTGGCGAAATTCAAAGGATGG-3 R: 5-CCC GGTAAGAATGTGCATAA-3	102
Kaspaz-8	F: 5-GTCCTCGAGGCGATGATATTC-3 R: 5-GTAGGCTGAGGCATCTGTTT-3	101
Sitokrom C	F: 5-CTCTTACACAGCCGCAATAA-3 R: 5-CAGGGATGTACTTCTTGGGATTC-3	92
Fas	F: 5-ATTCTGCCATAAGCCCTGTC-3 R: 5-CTGTGTACTCCTTCCCTTCTTG-3	107
TNF-α	F: 5-CCTGGTATGAGCCCATCTATCT-3 R: 5-CAGGGCAATGATCCCAAAGT-3	134
TNFR1	F: 5-CTCCTTCACCGCTTCAGAAA-3 R: 5-GTCCACTGTGCAAGAAGAGAT-3	100
TNFR2	F: 5-TGCCGGCTCAGAGAATACTA-3 R: 5-TCCGAGGTCTTGGTACAGAA-3	98
GAPDH	F: 5-GTCAACGGATTTGGTCGTATTG-3 R: 5-TGTAGTTGAGGTCAATGAAGGG-3	106

3.3 DAPI İmmünüfloresan Boyaması

48 saatlik uygulama sonucu, belirlenen IC50 değerlerine denk gelen doz aralığında DAPI boyaması yapılarak apoptozise giren çekirdekler gösterildi.

3.4 Yara iyileşmesi Testi

Yara iyileşmesi testi için hücreler 60X15 mm hücre flaskına ekildi. % 80 konfluense ulaşıldıktan sonra 200 μ L'lik steril pipet ucu ile düz bir çizgi oluşturuldu. IC50 dozunda geraniol eklenerek 0, 24 ve 48. saatlerde fotoğraf çekildi. Geraniolun Ishikawa hücre göçü üzerine etkisi gözlemlendi.

3.4 İstatistiksel Analizler

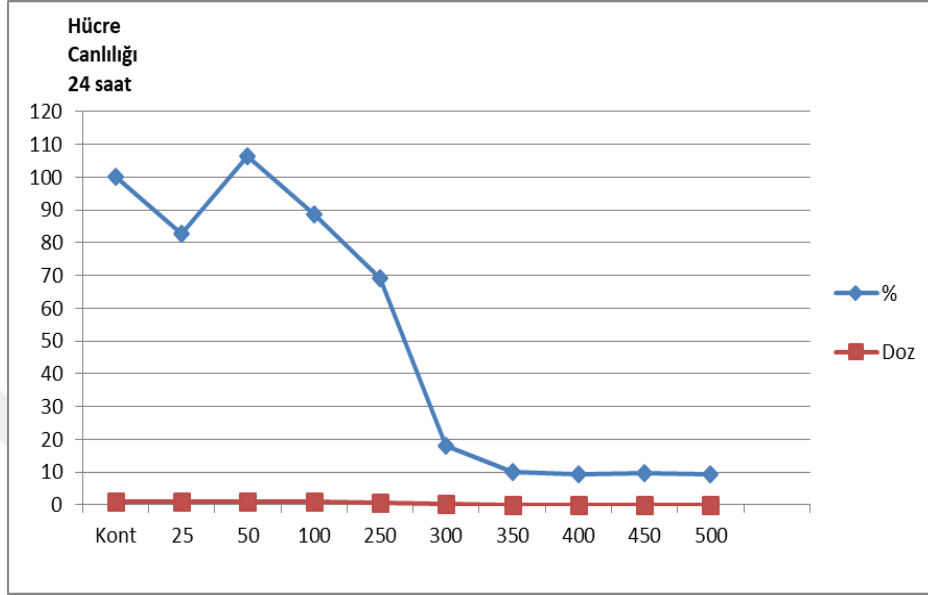
% canlılık yönteminde belirtilen formülle, DAPI boyası ve yara iyileşmesi testi gözlemsel olarak değerlendirilmiştir. Gen ifadelerinin kat değişikliklerinin ve istatistiksel analizler için internet tabanlı "RT2 Profiler TM PCR Array Data Analysis" programı kullanıldı.

Çalışmamızda endometrial adenokarsinom hücre hattı olan Ishikawa hücre hattında geraniolün proliferasyon, canlılık ve apoptozise etkilerinin araştırılması amaçlandı.

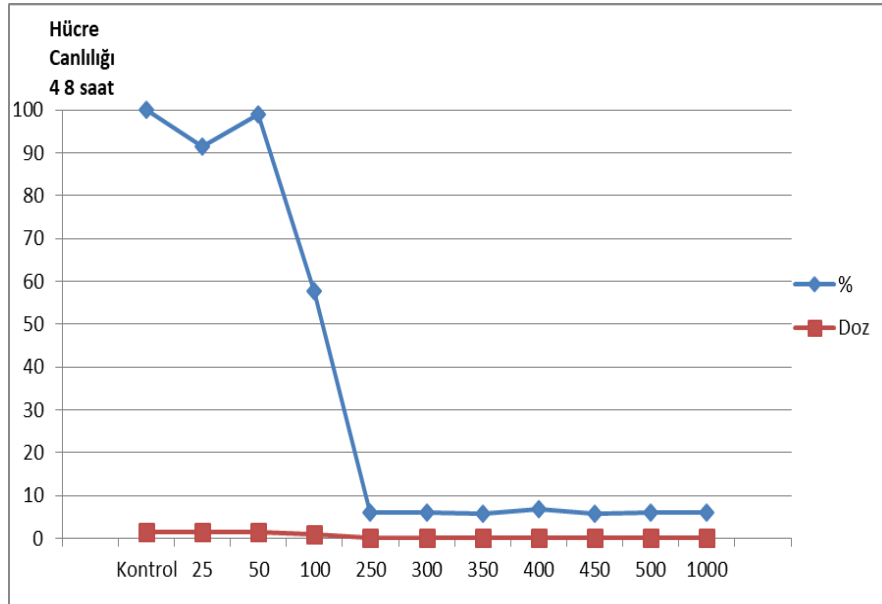


4.BULGULAR

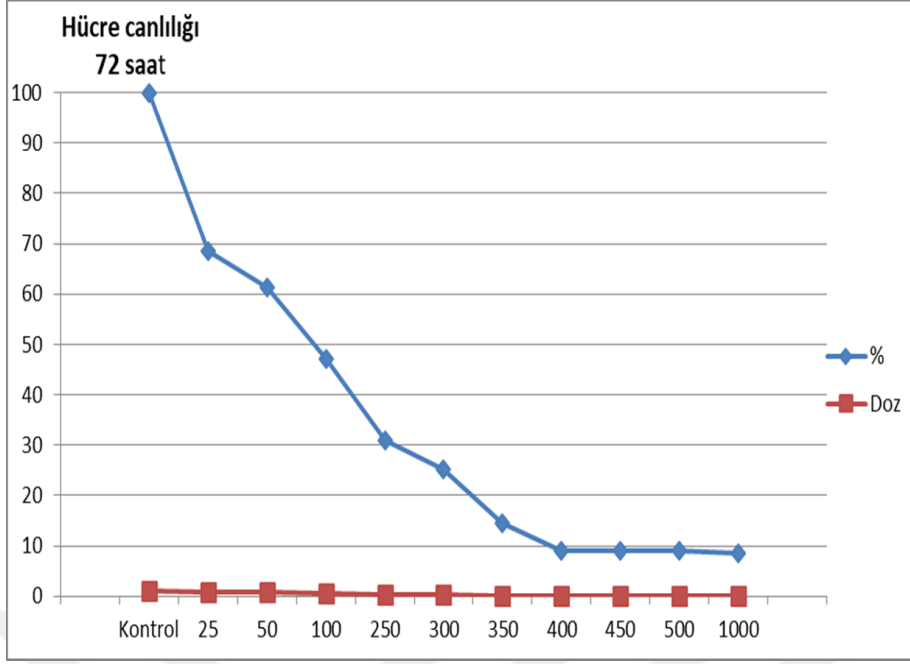
Hücre canlılığı ve MTT Analizi



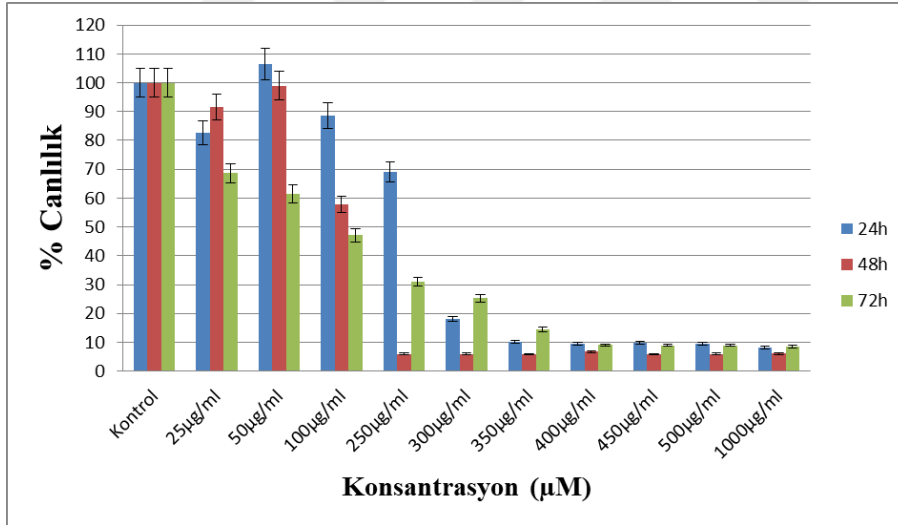
Grafik 1: Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 24 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi.



Grafik 2: Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 48 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi.



Grafik 3: Geraniol dozlarının Ishikawa hücre hattı canlılığı üzerine 72 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi



Grafik 4: 3 farklı zaman diliminde geraniol dozlarının ıshikawa hücre hattı canlılığı üzerine 72 saat uygulanması sonucu etkisi, MTT sonuçlarının yüzdesi

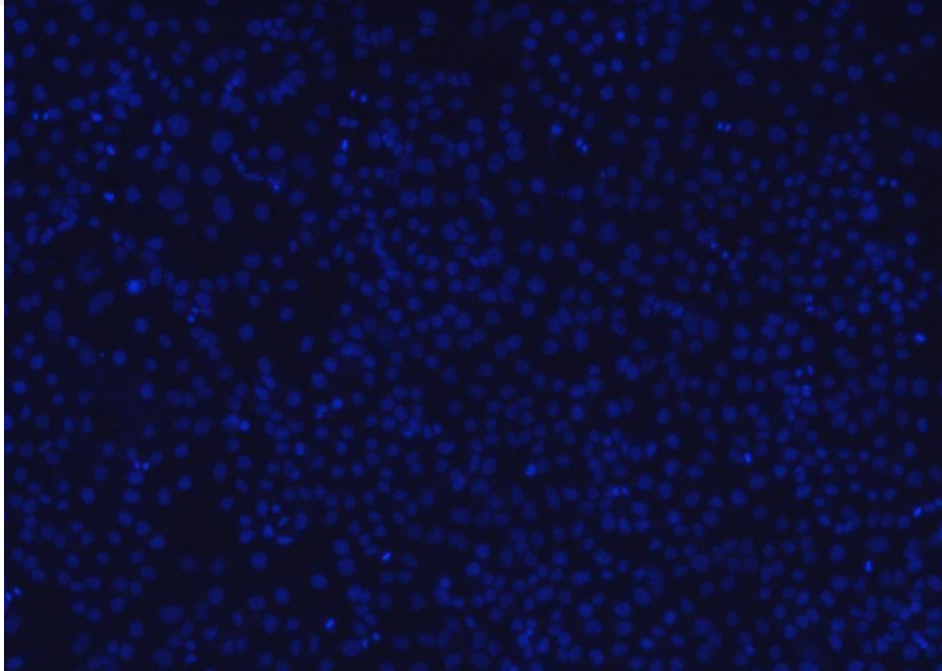
Ishikawa hücre canlılığına Geraniolun etkisi MTT testi ile değerlendirildi. Hücre popülasyonu, geraniyol konsantrasyonlarına göre kademeli olarak azaldı (Grafik 1, Grafik 2, Grafik 3, Grafik 4). Grafik sonuçlarının değerlendirilmesinde 24 saat IC50 dozu 263,027 µM, 48 saat IC50 dozu 140,929 µM, 72 saat IC50 dozu 53,45 µM olarak hesaplandı.

DAPI boyası ile hücre sayımı

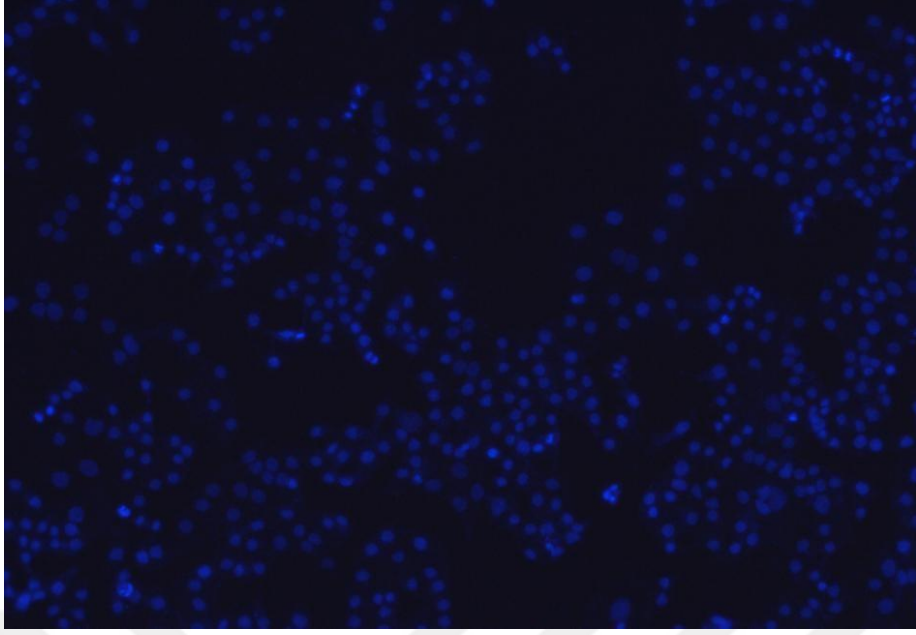
Çekirdekleri DAPI ile boyanan hücreler sayıldı ve istatistik değerlendirmede kontrol hücrelerine göre IC50 dozu uygulanan hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi.

	Kontrol	IC50
Ortalama + SS	746,33±71,13	325,16±101,29

Tablo 2: Kontrol ve IC50 dozu uygulanan hücrelerin DAPI ile boyanan çekirdeklerinin sayım ortalaması ve standart sapma değerleri (SS) (P<0,05).



Resim 1 : Kontrol hücrelerinin DAPI ile boyanmış çekirdekleri (X20)

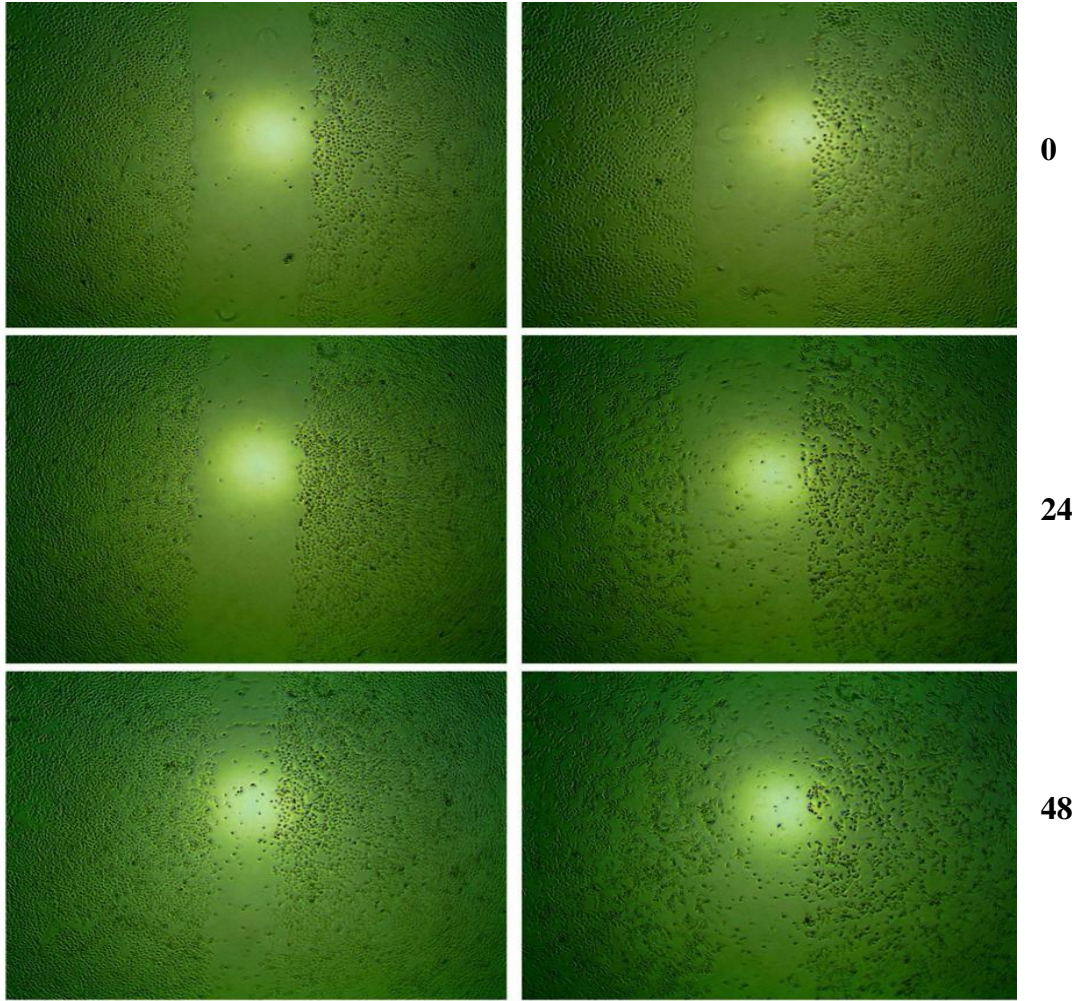


Resim 2: IC50 dozu hücrelerinin DAPI ile boyanmış çekirdekleri (X20)

Yara iyileşmesi Testi

KONTROL

GERANIOL IC50



Resim 3:Yara İyileşme Testi

Geraniol IC50 dozu hücre göçünü Ishikawa hücrelerinde azaltmıştır Geraniol IC50 dozunun hücre göçü üzerindeki etkilerini test etmek için yara iyileşme deneyi yapıldı. Geraniol IC50 dozunun Ishikawa hücrelerinde kontrol hücreleri ile karşılaştırıldığında hücre göçünü önemli ölçüde azalttığı tesbit edildi. Alınan görüntüler 0. 24. ve 48. saatlerde kaydedildi (Resim).

Apoptoz ile İlişkili Genlerin Ekspresyon Analiz Sonuçları

Belirlenen 9 genin mRNA düzeyinde ekspresyon analizi için online tabanlı —Qiagen RT² Profiler PCR Array Data Analysis Program Version 3.5|| programı kullanılmıştır. İshikawa hücrelerinde Geraniolün 48. Saatteki IC₅₀ dozunun

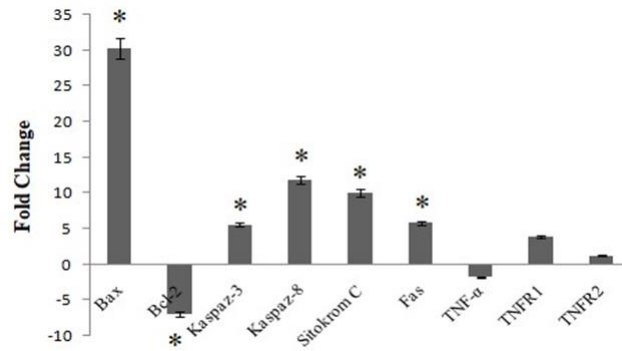
uygulandığı doz grubu, hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubu hücreleri ile mRNA ekspresyon düzeylerine göre karşılaştırıldığında Bax, kaspaz-3, kaspaz-8, sitokrom C ve Fas genlerinde anlamlı bir artış, Bcl-2 geninde ise anlamlı bir azalış gözlemlenmiştir. TNF α , TNFR1 ve TNFR2 genlerinde ise kat değişiklikleri belirlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo3 şekil 1).

Tablo 3: Ishikawa hücrelerine uygulanan geraniol'ün apoptoz-ilişkili genlerin mRNA Ekspresyonları üzerindeki etkisi (*: p<0,05)

A)

Gen Adı	Fold Change	P değeri
Bax	30,27	0.000031
Bcl-2	-6,89	0.000044
Kaspaz-3	5,6	0.001005
Kaspaz-8	11,88	0.000001
Sitokrom C	10,02	0.173808
Fas	5,82	0.001437
TNF- α	-1,72	0.348006
TNFR1	3,9	0.092428
TNFR2	1,26	0.024538

B)



5.TARTIŞMA

Bir monoterpenoid olan Geraniolün endometrial adenokarsinom hücre hattı olan Ishikawa hattında proliferasyon, canlılık ve apoptoza etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Kadınlarda kanser, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedenidir(Liu ve ark 2019). Endometrium kanseri kadınlarda akciğer, meme ve bağırsak kanserinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (Kars ve ark 2010). Endometrium kanseri ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanserdir (Pınar ve ark 2008). Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi 2013 yılı jinekolojik kanser görülme sıklığı verilerine göre serviks kanserin yüz binde 4.6, over kanseri yüz binde 7.0 ve endometrium kanseri yüz binde 9.9 olarak belirtilmiştir (Bilge ve ark. 2016). Belirlenmiş risk faktörleri arasında obezite, menopoz, hipertansiyon, diyabet, nulliparite, erken menarş veya geç menopoz sonrası eksojen östrojen kullanımınıdır (Gowkielewicz ve ark 2019).

Endometrial kanserli hastaları tedavi etmek için çoklu sistemik tedaviler kullanılmıştır. Progestinler son 30 yıldır metastatik hastalık için standart başlangıç tedavisi olmasına rağmen, hastaların sadece% 20'sinde etkilidirler ve birçok büyük randomize çalışma adjuvan ortamında herhangi bir fayda göstermediği belirtilmiştir (Moore ve ark 1991).

Evre I hastalığının prognozu genellikle cerrahi ile tedavi edilmesi sonucu iyi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ilerlemiş hastalık (evre III veya IV) prognozu kötüdür, 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranları% 47-69 ve% 15-17 arasında değişmektedir (Lee ve ark 2017). Bu nedenle, jinekolojik kanserlerin oluşumunu önlemek esastır (Liu ve ark 2019).

Monoterpenler, özellikle C10 izoprenoidleri, diyet bileşikleridir ve birçok meyve, sebze ve otların esansiyel yağlarında bulunur. Geraniol, aromatik bitkilerin uçucu yağlarından elde edilen asiklik bir monoterpen alkolüdür (Cho ve ark 2016,Shen ve ark 2019).

Geraniol olarak adlandırılan ürün geraniol (trans) ve nerol (cis) olarak isimlendirilen 2 cis-trans izomerin karışımıdır. Birbirinden farklı birkaç uçucu

yağın ortak bir bileşenidir ve Monarda fistulosa (N95%), ninde yağı (% 66.0), gül yağı (44.4%), Palmarosa yağı (53.5%) ve citronella yağı (24.8%) gibi yağların içinde oluşur. Geraniol, suda çözünmez, ancak çoğu organik çözücüde çözünebilir ve soluk sarı renktedir. Geraniol karakteristik gül benzeri bir kokuya ve tada sahiptir (10 ppm'de). Birçok türün çiçeklerinden yayılır ve birçok bitkinin bitkisel dokularında bulunur ve genellikle geraniolün oksidasyon ürünleri olan geranial ve neral ile birlikte bulunur (Chen ve ark 2010). Gül, lavanta ve limon bu bitkilerden bazılarıdır (Liu ve ark 2013).

Geraniol güzel kokular, şampuanlar, tuvalet sabunları ve diğer banyo malzemeleri gibi dekoratif kozmetiklerde kullanılan bir parfüm bileşenidir, ayrıca ev temizleyicileri ve deterjanlar gibi kozmetik olmayan ürünlerde de kullanılmaktadır.

Dünya çapında kullanımı yıllık 1000000 kilogram civarındadır (Lapczynski ve ark 2008).

Kozmetikler ve ince parfümler dahil çeşitli ticari ürünlerde kullanımına ek olarak geraniolün anti-mikrobiyal, antioksidan, nöroprotektif ve anti tümör aktiviteleri içeren geniş bir farmakolojik aktivite uygulama safhası vardır (Cho ve ark 2016, Solórzano-Santos ve ark 2012, Rekha ve ark 2018, Qi ve ark 2018, Queiroz ve ark 2017).

Literatürde Geraniolün, çeşitli kanser türlerine sitotoksik ve antitümör aktivitelerine bakıldığı zaman kolon (Qi ve ark 2018), karaciğer (Queiroz ve ark 2017), prostat (Lee ve ark 2016) ve dil (Madankumar ve ark 2017) kanserlerinde anti tümör etkili olduğu bulunmuştur.

Geraniolün pankreas kanser hücre hattında apoptozisi indüklediği ve Bax ekspresyonunu kontrole göre yükselttiği ifade edilmiştir (Burke ve ark 2002). Prostat kanseri, androjen içeren koşullar altında, hücrelerin hücre döngüsünün durdurulmasının ve apoptozise girmesinin önlenmesi ile ilerlemektedir. (Kim ve ark 2011) geraniolün, PC-3 prostat kanseri hücrelerinde ve tümör aşılı farelerde hücre döngüsünün durmasını sağladığı ve apoptozisi indüklediğini belirtmişlerdir.

Kaspaz3 aktivitesinin PC-3 hücrelerinde geraniol konsantrasyonlarına bağı olarak arttığı belirtilmiştir (Kim ve ark 2011).

Bizim çalışmamızda da Geraniolün 48. Saatteki IC₅₀ dozunun uygulandığı doz grubu, hiçbir uygulamanın yapılmadığı kontrol grubu hücreleri ile mRNA ekspresyon düzeylerine göre karşılaştırıldığında Bax, kaspaz-3, kaspaz-8, sitokrom C ve Fas genlerinde anlamlı bir artış, Bcl-2 geninde ise anlamlı bir azalış gözlemlenmiştir. Bu da Geraniolün Ishikawa hücre hattında intrinsik yolak üzerinden apoptozisi indüklediğini göstermektedir. Yara iyileşmesi testinde ise Geraniolün IC₅₀ dozunda Ishikawa hücre hattında hücre göçünü önemli ölçüde azalttığı tespit edildi. DAPI boyaması ve hücre sayımında ise IC₅₀ dozu MTT testinde olduğu gibi hücre sayısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı tesbit edildi.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızda Geraiolun apoptozisi indükleyerek hücre canlılığını etkilemesi ve hücre göçünü azaltması, bir antikanser ajan olarak değerlendirilebilme özelliğini ortaya koymuştur. Geraniolun anti kanser özelliklerini in vivo çalışmalarda denenmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi, yeni tedavi stratejileri geliştirmek için daha fazla araştırmanın önünü açacak ve bilgi birikimi sağlayacaktır.



7.KAYNAKLAR

- Akşit H, Bildik A. Apoptozis. *Yyü Vet Fak Derg.* 2008; 19(1) : 55-3.
- Albitar L, Pickett G, Morgan M, Wilken JA, Maihle NJ, Leslie KK. EGFR isoforms and humangeneregulation in endometrial cancer cells. *Mol Cancer.* 2010; 25(9): 166.
- Almasan A, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL; Apoptosis signaling, biology and potential for cancer therapy. *Cytokine & Growth Factor.* 2003;14: 337-48.
- Anton RC, Brown RW, Younes M, Gondo MM, Stephenson MA, Cagle PT. Absence of prognostic significance of bcl-2 immunopositivity in non-small cell lung cancer: analysis of 427 cases. *Human Pathol.* 1997;28: 1079-82.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. *Anatomi.* Güneş kitap evi, Inc.2014,Ankara, p:337-349
- Başar M. Süperovulasyonun Ovaryum Dokusu Yapısı Üzerine Etkilerinin Morfolojik Yönden Araştırılması, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2006(Tez Danışmanı: Prof Dr. Oktay Arda)
- Bilge Ç, Kaydırak MM, Aslan E. Jinekolojik Kanserin Cinsel Yaşam Üzerindeki Etkileri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2016;7(3):31-8.
- Burke YD, Ayoubi AS, Werner SR, McFarland BC, Heilman DK, Ruggeri BA, Crowell PL. Effects of the isoprenoids perillyl alcohol and farnesol on apoptosis biomarkers in pancreatic cancer chemoprevention. *Anticancer Res.* 2002;22(6A) : 3127-34.
- Chang SJ, Wang TY, Tsai CY, Hu TF, Chang MD, Wang HW. Increased epithelial stem cell traits in advanced endometrial endometrioid carcinoma. *BMC Genomics* 2009; 10: 613.
- Chen W, Viljoen AM. Geraniol—a review of a commercially important fragrance material. *South African Journal of Botany.* 2010;76: 643-51.
- Cho M, So I, Chun JN, Jeon JH. The antitumor effects of geraniol: Modulation of cancer hallmark pathways (Review) . *Int J Oncol.* 2016;48(5) : 1772-82.
- Cohen JJ. Apoptosis. To be or not to be. *Postgraduate Syllabus.* (AAAA-I) 1998;1,1-19.
- Coskun A. Kadın Sağlığı Ve Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı. Koç Üniversitesi Yayınları, Inc.2012, İstanbul, p:526-527
- Dudek R. Embriyoloji. İn: İnsan Gelişiminin 1.Haftası. Eds. İrez T, Erkan M, Medical Yayıncılık, Inc.2016, 6 Th Edition, İstanbul p:12-13
- Erdoğan E. Pubertal Gelişim Ve Menstruasyon. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi.* 1988;4(1):43-47.
- Ertürkoğlu Ş. Dişi Üreme Sistemi Ppt. www.Drsenolerturkoglu.Com 2008(26.O5.2019)
- Fair T. Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. *Anim Reprod Sci.* 2003;78(3-4) :203-16.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136: E359-86.
- Gartner Lp, Hiatt JI. Hücre Biyolojisi Ve Histoloji İn: Kadın Üreme Sistemi Ed: Hürdağ C. Medical Yayıncılık, Inc.2016, 7 th Edition, İstanbul, p:330 -345
- Gavrieli Y, Sherman Y, Sasson SAB. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *The Journal of Cell Biology.* 1992;119;493-501. 4
- Gowkielewicz M, Lipka A, Piotrowska A, Szadurska-Noga M, Nowakowski JJ, Dziğciel P, Majewski MK, Jozwik M, Majewska M. Anti-Müllerian Hormone Expression in Endometrial Cancer Tissue. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6) :E1325.

- Gökmen O, Zeyneloğlu HB. Over embriyolojisi ve gelişimi. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG. Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite. Eds: Williams and Wilkins. Inc. 1994,(İstanbul 1996), p:93-107
- Harris AL. Hipoksi - tümör büyümesinde önemli bir düzenleyici faktör. *Nat Rev Kanser.* 2002; 2: 38-47.
- Hecht LJ, Mutter GL. Endometrial karsinogenezisin moleküler ve patolojik yönleri. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4783–91.
- Heneweer C, Schmidt M, Denker HW, Thie M. Molecular mechanisms in uterine epithelium during trophoblast binding: the role of small GTPase RhoA in human uterine Ishikawa cells. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2005, 2(1): 4.
- Herrmann M, Kalden J R. Apoptosis and autoimmunity, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Clinical Immunology, Weinheim, Germany Kitap, Inc:2003
- Jeong JW, Lee HS, Franco HL, Broaddus RR, Taketo MM, Tsai SY, Lydon JP, DeMayo FJ. Beta-catenin mediates glandular formation and dysregulation of beta-catenin induces hyperplasia formation in the murine uterus. *Oncogene.* 2009; 28(1) :31-40.
- Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara, Bakanlık Yayın No: 618, 2002.
- Kars B, Ünal O, Kalender HS, Karşıdağ YK, Büyükbayrak EE, Pirimoğlu ZM, Naki MM, Karadayı N, Turan C. Endometrial kanser operasyon sonuçlarının ve bazı prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi.* 2010;13(2) : 36-42.
- Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis; its significance in cancer and cancer t herapy. *Cancer.* 1994;73 (8) : 2013-26
- Kierszenbaum A. Histoloji Ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. In: Folikül Gelişimi Ve Menstrual Döngü. Ed: Demir R Palme Yayıncılık, Inc. 2006, istanbul, p:565-583
- Kim SH, Bae HC, Park EJ, Lee CR, Kim BJ, Lee S, Park HH, Kim SJ, So I, Kim TW, Jeon JH. Geraniol inhibits prostate cancer growth by targeting cell cycle and apoptosis pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407(1) : 129-34.
- Lapczynski A, Bhatia SP, Foxenberg RJ, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on geraniol. *Food Chem Toxicol.* 2008;46 Suppl 11: S160-70.
- Lee S, Park YR, Kim SH, Park EJ, Kang MJ, So I, Chun JN, Jeon JH. Geraniol suppresses prostate cancer growth through down-regulation of E2F8. *Cancer Med.* 2016;5(10) : 2899-2908.
- Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(1) : 47-58.
- Liu J, Zhang W, Du G, Chen J, Zhou J. Overproduction of geraniol by enhanced precursor supply in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biotechnol.* 2013; 168 (4) : 446–51.
- Liu ZY, Gao XP, Zhu S, Liu YH, Wang LJ, Jing CX, Zeng FF. Dietary inflammatory index and risk of gynecological cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(3) : e23.
- Luis C J, Jose C. Temel Histoloji. In: Dişi Üreme Sistemi. Eds: Yener A, Solakoğlu S. Barış Kitabevi, Inc. 1998-2003, İstanbul, p:423-443
- Madankumar A, Tamilarasi S, Premkumar T, Gopikrishnan M, Nagabhishek N, Devaki T. Geraniol attenuates 4NQO-induced tongue carcinogenesis through downregulating the activation of NF-κB in rats. *Mol Cell Biochem.* 2017;434(1-2) :7-15.
- Mcphe D L, Coopersmith R, Peralta A H, Chen Y, Ivins K J, Manly S P, Kozlowski M R, Neve K A, Neve R L. DNA synthesis and neuronal apoptosis caused by familial alzheimer disease mutants of the amyloid precursor protein are mediated by the p21 activated kinase PAK3. *The Journal of Neuroscience.* 2003, 23 (17):6914-27

- Merrill MR, Fugal S, Novilla BL, Raphael CM. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *J Gynecol Oncol* 2005;96: 583- 93.
- Moir-Meyer GL, Pearson JF, Lose F; Australian National Endometrial Cancer Study Group, Scott RJ, McEvoy M, Attia J, Holliday EG; Hunter Community Study;
- Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, Cheson BD. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol*. 1991;9(6) : 1071-88.
- Naciff JM, Khambatta ZS, Thomason RG, Carr GJ, Tiesman JP, Singleton DW, Khan SA, Daston GP. The genomic response of a human uterine endometrial adenocarcinoma cell line to 17alpha-ethynyl estradiol. *Toxicol Sci*. 2009;107(1) : 40-55.
- Nishida M. The Ishikawa cells from birth to the present. *Hum Cell*. 2002;15(3):104-17.
- Ozansoy M, Başak AN. Parkinson Hastalığında Programlanmış Hücre Ölümü. *Parkinson Hastalığı Hareket Bozuklukları Dergisi*. 2006; (1): 54-61.
- Öktem S, Özhan M H, Özol D. Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi*. 2001; 2 (1) : 91-95.
- Pallares J, Llobet D, Santacana M, Eritja N, Velasco A, Cuevas D, Lopez S, Palomar- Asenjo V, Yeramian A, Dolcet X, Matias-Guiu X. CK2beta is expressed in endometrial carcinoma and has a role in apoptosis resistance and cell proliferation. *Am J Pathol*. 2009;174(1) : 287-96.
- Park HM, Lee SS, Eom DW, Kang GH, Yi SW, Sohn WS. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the uterine cervix: a case report. *J Korean Med Sci*. 2009;24(4):767-71.
- Pepling ME, Sundman EA, Patterson NL, Gephardt GW, Mediko L Jr, Wilson KI. Fare suşları arasında oosit gelişimi ve östradiol duyarlılığındaki farklılıklar. 2010; 139(2) :349-57.
- Pınar G, Algier L, Doğan N, Kaya N. Jinekolojik kanserli bireylerde risk faktörlerinin belirlenmesi. *UHOD*. 2018;4(18) : 208-16.
- Piret J P, Arnould T, Fuks B, Chatelain P, Remacle J, Michiels C. Caspase activation precedes PTP opening in TNF-a-induced apoptosis in L929 cells. *Mitochondrion*. 2004; 3: 261-278.
- Qi F, Yan Q, Zheng Z, Liu J, Chen Y, Zhang G. Geraniol and geranyl acetate induce potent anticancer effects in colon cancer Colo-205 cells by inducing apoptosis, DNA damage and cell cycle arrest. *J BUON*. 2018;23(2) : 346-52.
- Queiroz TB, Santos GF, Ventura SC, Hiruma-Lima CA, Gaivão IOM, Maistro EL. Cytotoxic and genotoxic potential of geraniol in peripheral blood mononuclear cells and human hepatoma cell line (HepG2) . *Genet Mol Res*. 2017;16(3) :1-12.
- Rekha KR, Inmozhi Sivakamasundari R. Geraniol Protects Against the Protein and Oxidative Stress Induced by Rotenone in an In Vitro Model of Parkinson's Disease. *Neurochem Res*. 2018;43(10) : 1947-62
- Reynaud K, Driancourt MA. Oosit yıpranması. *Molecular and Cellular Endocrinolog*. 2000;25;163(1-2):101-8
- Shen X, Cui X, Cui H, Jin Y, Jin W, Sun H. Geraniol and lupeol inhibit growth and promote apoptosis in human hepatocarcinoma cells through the MAPK signaling pathway. *J Cell Biochem*. 2019;120(4) : 5033-41.
- Snell R. Klinik Anatomi. In: Pelvis Boşluğu. Eds: R. Mesut, B. Cıgali, Yıldırım M, İnc: 1998, İstanbul, p:320-26.
- Solmaz U, Ekin A, Mat E, Dereli L, Gezer C, Gökçü M, Ayaz D, Sancı M. Endometriyum Kanserinde Güncel Yaklaşımlar *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*. 2016;1:7-16.
- Solórzano-Santos F and Miranda-Novales MG: Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol* 2012;23: 136-41.
- Sophia Kounelis, M.D., Nikiforos Kapranos, M.D., Efi Kouri, M.D., Domenico Coppola, M.D., Helen Papadaki, M.D., Mirka W. Jones, M.D. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000;13(4) : 37988.

- Stromborg M. The role of the nurse in cancer detection and screening. *Seminars in Oncology Nursing*. 1986; 2: 20-8
- Studies of Epidemiology and Risk Factors in Cancer Heredity, Pharoah PD, Dunning AM, Thompson DJ, Easton DF, Spurdle AB, Walker LC. Rare germline copy number deletions of likely functional importance are implicated in endometrial cancer predisposition. *Hum Genet* 2015;134: 269–78.
- Susan Elmore. Apoptosis: A Review of Programmed CellDeath. *Toxicol Pathol*. 2007;35(4) : 495-516.
- Şencan M. Ishikawa Endometriyum Epiteli Devamlı Hücre Kültürlerinde Klorimipramin'in Karboplatin Stotoksitesi Üzerine Etkisi, İstanbul Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü. *Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2011,(Tez Danışmanı Prof. Dr. Ayhan Bilir)*
- Tanaka F, Kawano Y, Li M, Takata T, Miyahara R, Yanagihara K, Ohtake Y, Fukuse T, Wada H. Prognostic significance of apoptotic index in completely resected non small-cell lung cancer. *J. Clin Oncol*. 1999;17: 2728-36.
- Tekelioğlu, M. Özel Histoloji İnce Yapı Ve Gelişme, Antıp Yayın, Inc:2002 AnkaraP:215
- Tıp fak.<https://www.tipfak.com> dişi-genital-sistem-histolojisi, 29Mayıs 2017
- Tomatr AG. Apoptoz; programlı hücre ölümü. *T. Klin. J. Med*. 2003; 23.499-508.
- Topal, F. , Ovaryum Dokusunu, Vitrifikasyon Ve Yavaş Soğutma Teknikleriyle Korunurluğunun Histopatolojik Yönden Karşılaştırılması, Ankara Üniversitesi, TıpFakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara. 2011.(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Atabenli Erdemli)
- Touboul C, Piel B, Koskas M, Gonthier C, Ballester M, Cortez A, Daraï E. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. *Anticancer Res*. 2014;34(10): 5671–76.
- Törmänen U, Eerola AK, Rainio P, Vähäkangas K, Soini Y, Sormunen R, Bloigu R, Lehto VP, Pääkkö P. Enhanced apoptosis predicts shortened survival in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res*. 1995; 55: 595-602.
- Uchida H, Maruyama T, Nagashima T, Asada A, Yoshimura Y. Histone deacetylase inhibitors induce differentiation of human endometrial adenocarcinoma. *Endocrinology*. 20015;146(12):5365-73.
- White LN. An overview of screening and early detection of gynecologic malignancies. *Cancer*. 1993;71(4): 1400-5.
- William, K. Ve Patrick, C. *Netter Temel Histoloji*, Eds: Müftüoğlu, S. Kaymaz, F. Atilla, P. Güneş Tıp Kitapevleri, Inc.2009, Ankara
- Wyllie AH. What is apoptosis? *Histopathology*. 1986 Yılmaz G.Ganoderma Lucidum'un Dişi Genital Sistem Üzerine Etkisinin Mikroskopik Olarak İncelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 2011(Tez danışmanı; Yrd. DoÇ.Dr. Dilek BURUKOĞL).
- Y Soini, P Pääkkö, VP Lehto. Histopathological evaluation of apoptosis in cancer. *Am J of Pathology* 1998; 153: 1043-9.
- Yüncü M. *Histobul In: Genel Histoloji Ve Embriyoloji DersNotları. ÇukurovaNobel Tıp Kitabevi Inc:2014. Adana, p:183-188*

8.EKLER

EK A: ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Konya’da doğdum.

Fethiye Onsun İlkokulunu (1996), Mahmut Sami Anadolu İmam HatipOrtaokulunu (2000),Selçuklu Atatürk Anadolu Lisesini(2004), Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünü(2009) bitirdim.

2009-2017 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Patoloji bölümünde biyolog olarak çalıştım.

2012 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimler Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji bölümünde yüksek lisans eğitimine başladım.

2017-2018 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesinde pedagojik formasyon sertifikasını aldım.

Evliyim. Bir çocuğum var.

Betül KUZU

EK B: İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:85

Toplantı Tarihi: 15 Mart 2019

Karar Sayısı:2019/1786:Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan CÜCE' nin "Geraniolun Ischikawa hücrelerine potansiyel antikanser etkilerinin değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 12.03.2019 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Biyolog Betül KUZU' nun yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan CÜCE' nin sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araŐtırmacılara aittir.

Sorumlu AraŐtırmacı: Doç. Dr. Gökhan CÜCE

Yardımcı AraŐtırmacılar: Biyolog Betül KUZU, Dr. İlknur ÇINAR, Doç. Dr. Hatice Gül DURUSUN, Prof. Dr. Serpil KALKAN

ASLI GİBİDİR
15.03.2019

Prof. Dr. Saim ACIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı