



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**HİPOTİROİDİK SIÇANLARDA ARI SÜTÜ TAKVİYESİNİN
UTERUS ÜZERİNDEKİ OLASI KORUYUCU ETKİSİ**

HAZAL SEREN KAYHAN

HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2018



**HİPOTİROİDİK SIÇANLARDA ARI SÜTÜ TAKVİYESİNİN UTERUS
ÜZERİNDEKİ OLASI KORUYUCU ETKİSİ**

Hazal Seren KAYHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2018

Hazal Seren KAYHAN tarafından hazırlanan “Hipotiroidik Sıçanlarda Arı Sütü Takviyesinin Uterus Üzerindeki Olası Koruyucu Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan : Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye : Doç. Dr. Ayten TÜRKKANI

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez Savunma Tarihi: 19/06/2018

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

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Hazal Seren KAYHAN

19/06/2018

HİPOTİROİDİK SIÇANLARDA ARI SÜTÜ TAKVİYESİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ OLASI KORUYUCU ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazal Seren KAYHAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2018

ÖZET

Çalışmamızın amacı, propiltiourasil (PTU) ile hipotiroidi oluşturulan sıçanların uterus dokularında olaylanan dejenerasyonun ve antioksidan özelliğe sahip olan arı sütünün hipotiroidi kaynaklı dejenerasyona karşı koruyucu etkilerinin histokimyasal ve immunohistokimyasal olarak incelenmesidir. Çalışmada 30 adet 6-8 haftalık Wistar albino cinsi dişi sıçan 5 eşit gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmamış, sham kontrol grubuna PTU çözücüsü olan 10 mg/kg/gün serum fizyolojik (SF) ve hipotiroidi grubuna 10 mg/kg/gün PTU intraperitoneal (i.p) yolla uygulanmıştır. Arı sütü grubuna gavaj ile 100 mg/kg/gün arı sütü verilmiş, arı sütü + hipotiroidi grubuna ise 10 mg/kg/gün PTU yanında 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanmıştır. 30 günlük deney süresinin tamamlanmasının ardından sıçanların uterus dokuları alınarak Mallory Azan yöntemiyle histokimyasal, SOD-1 ve 8-OHdG antikorları ile immunohistokimyasal düzeyde incelenmiştir. Mallory Azan boyama sonucunda, PTU ile hipotiroidi oluşturulan grubun uterus epitelinde yoğun dejenerasyon ve vakualizasyon görülürken, uterus bezlerinin duvarını oluşturan hücrelerde ödem ve hipertrofi izlenmiştir. Myometrium katmanındaki düz kasların üç yönde seyreden görünümünün tamamen bozulduğu ve perimetriyumun normal yapıda kaldığı gözlenmiştir. PTU ile birlikte uygulanan arı sütünün dokunun genelinde dejenerasyonu ortadan kaldırarak koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir. Hipotiroidi grubunda endometriyum epitel hücrelerinde ve bez duvarını döşeyen hücrelerde çoğunlukla kuvvetli düzeyde, myometriyuma ait kas hücrelerinde ve perimetriyuma ait mezotel hücrelerinde orta düzeyde oksidatif stres belirteci olan SOD-1 ve DNA dejenerasyon belirteci olan 8-OhdG immünreaktivitesi ayırt edilmiştir. Arı sütü + hipotiroidi grubunda ise zayıftan ortaya değişen düzeylerde SOD-1 ve 8-OhdG immünreaktivitesi görülmüştür. Sonuç olarak, hipotiroidinin rat uterus dokusunda, özellikle yüzey epitel hücreleri, bez epitel hücreleri ve düz kas hücrelerinde dejenerasyona neden olduğu tespit edilmiş, arı sütü uygulamasının hipotiroidi kaynaklı strese karşı koruyucu etki gösterdiği kanısına varılmıştır.

Bilim Kodu : 1033

Anahtar Kelimeler : 8-OhdG, arı sütü, hipotiroidi, serum fizyolojik, SOD-1

Sayfa Adedi : 94

Danışman : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

THE POSSIBLE PROTECTIVE EFFECT OF ROYAL JELLY SUPPLEMENTATION ON THE UTERUS IN HYPOTHYROIDIC RATS

(M. Sc. Thesis)

Hazal Seren KAYHAN

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2018

ABSTRACT

The aim of our study was to demonstrate the protective effect of royal jelly on uterine tissue in propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in rats by using histological and immunohistochemical assays. Thirty female 6-8 weeks old female Wistar albino rats divided into 5 groups equally. Control group of rats did not receive any intervention, sham control group was injected with 10 mg/kg of serum physiologic (SP) which is PTU solvent, hypothyroid group received intraperitoneal injection (i.p) of 10 mg/kg PTU dissolved in SP. Royal jelly group of rats were daily fed with 100 mg/kg royal jelly by using oral gavage. Hypothyroid+Royal Jelly group received i.p 10 mg/kg PTU and 100 mg/kg Royal Jelly by gavage. At the end of 30 days of experiment uterine tissue samples were taken. Histochemical evaluation was done by using Mallory Azan and immunohistochemical localization of SOD-1 and 8-OHdG performed in tissues. The results of Mallory Azan staining indicated that intense degeneration and vacuolization in the epithelium and edema and hypertrophy in the gland cells were induced with PTU administration in hypothyroidism group. Orientation dispersion was detected in the smooth muscle cells of myometrium while perimetrium saved its normal structure. Royal jelly treatment showed protective effect by eliminating overall degeneration. Immunohistochemical findings showed that the oxidative stress marker SOD-1 and the oxidative DNA damage marker 8-OHdG immunoreactivities were high mostly in endometrial epithelium cells and gland epithelium cells, while myometrial smooth muscle cells and perimetrial mesothelial cells showed moderately staining intensity. In the royal jelly treated hypothyroidism group both SOD-1 and 8-OHdG immunoreactivities were weak to moderate. It was concluded hypothyroidism induces degeneration in uterine tissue, especially in gland epithelium cells and smooth muscle cells and royal jelly treatment could be protective against these degenerative changes.

Science Code : 1033

Key Words : 8OHdG, hypothyroidism, royal jelly, SOD-1, serum physiologic

Page Number : 94

Advisor : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca deneyimleri ve bilgileri ile bu alanda gelişmem, ilerlemem konusunda bana yol gösteren, eğitim süresince kıymetli bilgilerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL başta olmak üzere, bana göstermiş olduğu sabrı, sevgi ve hoşgörüsü ile her an yanımda olan, eğitim sürem boyunca emeğini ve desteğini benden esirgemeyen, beni her daim güler yüzü ile karşılayan sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Çiğdem ELMAS'a eğitimimde emekleri geçen emekli saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN, ve değerli hocalarım Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU, Prof. Dr. Celal ILGAZ ve Doç. Dr. Gülnur Take KAPLANOĞLU'na ve tezimin deney aşaması süresince çalışmamda yanımda olup yardımlarını benden esirgemeyen, laboratuvarda deney süresince sabırları ile bana destek olan Dr. C. Merve SEYMEN ve Arş. Gör. Ayşe Çakır GÜNDOĞDU'ya ve dönem arkadaşlarıma, Anabilim Dalı personelimiz Recep ORHAN'a, 01/2016-18 Bilimsel Araştırma Proje'lerinin vermiş olduğu maddi desteğe, bu güzel günlere gelmemde sabrını, sevgisini, manevi desteği ile her daim yanımda olan canım annem Şerife KAYHAN, babam Recep KAYHAN ve kardeşim Sümeyra KAYHAN'a sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
GRAFİKLERİN LİSTESİ	x
RESİMLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uterus'un Gelişimi	3
2.2. Uterus Anatomisi.....	6
2.2.1. Corpus uteri (gövde).....	7
2.2.2. Fundus uteri	7
2.2.3. Cervix uteri (serviks).....	8
2.3. Uterus Histolojisi.....	11
2.3.1. Perimetrium	12
2.3.2. Miyometriyum	12
2.3.3. Endometriyum	14
2.4. Uterus Fizyolojisi	19
2.5. İmplantasyon	21
2.6. Tiroid Bezi'nin Histolojisi ve Fizyolojisi.....	23
2.7. Hipotiroidizm	27
2.8. Hipotiroidizm'de Uterus	29

	Sayfa
2.9. Uterus ve İnfertilite	30
2.10. Oksidatif Stres	31
2.11. Oksidatif Stres ve Hipotiroidizm	34
2.12. Oksidatif Stres ve Uterus	35
2.13. Antioksidan Süperoksit Dismutaz (SOD)	36
2.14. DNA Dejenerasyon Göstergesi 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG)	37
2.15. Arı Sütü	38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	41
3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem	42
3.3. Mallory Azan Yöntemi	43
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	43
4. BULGULAR	45
4.1. SOD1 İmmünohistokimya Boyama Bulguları	45
4.2. 8-OHdG İmmünohistokimya Boyama Bulguları	45
4.3. Mallory Azan Boyama Bulguları	46
4.4. İstatistiksel Bulgular.....	47
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	79
KAYNAKLAR	81
EKLER.....	89
EK- 1. Deney Hayvanları Katılım Sertifikası	90
EK- 2. Etik Kurul İzin Yazısı.....	92
ÖZGEÇMİŞ	94

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotirodi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki tüm duvar kalınlıklarındaki farklılıklar	64
Çizelge 4.2. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotirodi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki endometrium kalınlıklarındaki farklılıklar	65
Çizelge 4.3. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotirodi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki miyometriyum kalınlıklarındaki farklılıklar.....	66
Çizelge 4.4. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotirodi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki perimetriyum kalınlıklarındaki farklılıklar	67
Çizelge 4.5. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotirodi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki epitel kalınlıklarındaki farklılıklar.....	68
Çizelge 4.6. SOD1 ve 8-OHdG immünreaktivite düzeyleri	69
Çizelge 4.7. Uterus dokusunda dejenerasyon kriter düzeyleri.....	70

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik		Sayfa
Grafik 4.1.	Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası tüm duvar kalınlık ölçümleri	64
Grafik 4.2.	Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası endometriyum kalınlık ölçümleri	65
Grafik 4.3.	Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası miyometriyum kalınlık ölçümleri.....	66
Grafik 4.4.	Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası perimetriyum kalınlık ölçümleri.....	67
Grafik 4.5.	Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası epitel kalınlık ölçümleri.....	68
Grafik 4.6.	Gruplar arasındaki antikor immünreaktivite düzeylerinin gösterimi	69
Grafik 4.7.	Uterus'ta oluşan dejenerasyon seviyesinin gösterimi.....	70
Grafik 4.8.	Serum TSH düzeylerinin gruplar arası ölçümleri.....	71
Grafik 4.9.	Serum FT4 düzeylerinin gruplar arası ölçümleri.....	71
Grafik 4.10.	Serum FT3 düzeylerinin gruplar arası ölçümleri.....	71

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Kontrol grubuna ait mallory azan boyaması.....	49
Resim 4.2. Sham kontrol grubuna ait mallory azan boyaması	50
Resim 4.3. Arı sütü grubuna ait mallory azan boyaması.	51
Resim 4.4. Hipotiroidi grubuna ait mallory azan boyaması	52
Resim 4.5. Hipotiroidi ve arı sütü grubuna ait mallory azan boyaması.....	53
Resim 4.6. Kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyama	54
Resim 4.7. Sham kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyama	55
Resim 4.8. Arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyama.....	56
Resim 4.9. Hipotiroidi gruplarına ait immünohistokimyasal boyama.....	57
Resim 4.10. Hipotiroidi ve arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyama	58
Resim 4.11. Kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyama.	59
Resim 4.12. Sham kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyama.....	60
Resim 4.13. Arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyama.....	61
Resim 4.14. Hipotiroidi gruplarına ait immünohistokimyasal boyama.....	62
Resim 4.15. Hipotiroidi ve arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyama	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

cm³	Santimetreküp
cm	Santimetre
gr	Gram
kg	Kilogram
kDa	Kilodalton
L	Litre
mg	Miligram
mm	Milimetre
ml	Mililitre
pmol	Pikomol
µm	Mikrometre
°C	Santigratderece

Kısaltmalar

Açıklamalar

8-OHdG	8-hidroksi-2'-deoksiguanozin
AMH	Anti-müllerian hormon
BL	Bleomisin
CAT	Katalaz
CP	Sisplatin
CU	Bakır
DAB	3.3 diamino benzidin
DIT	Diiyodotironin
EC	Ekstrasellüler
EGF-R	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Kısaltmalar**Açıklamalar**

ESM	Ekstrasellüler matriks
FB	Fumonisin
FSH	Folikülleri uyarıcı hormon
FST	Follistatin
GNRH	Gonadotropik serbestleştirici hormon
GPX	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	İndirgenmiş Glutasyon
GST	Glutasyon-s-redüktaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HB-EGF	Heparin bağlı epitelyal büyüme faktörü
HCG	İnsan koryonik gonadotropin hormon
HDA	Hidroksi desenoik asit
I	İyodür
IL-6	İnterlökin-6
İP	İntraperitoneal
LDL	Düşük Yoğunlukta Protein
LH	Lüteinizan Hormon
LIF	Leukaemia inhibitör faktör
LPO	Lipit peroksidasyonu
MDA	Melondialdehit
MIS	Müller baskılayıcı madde
MIT	Monoiyodotironin
MN	Manganez
NA	Sodyum
NIS	Sodyum iyodür taşıyıcıları
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentetaz
O₂	Oksijen
O₂⁻	Süperoksit anyonu

Kısaltmalar**Açıklamalar**

OH	Hidroksil radikali
PAS	Periyodik asit schift
PBS	Fosfat tamponlu salin
PON-1	Paraoksonaz-1
PTH	Paratiroid hormon
PTU	Propiltiourasil
ROS	Reaktif Oksijen Türevleri
SF	Serum fizyolojik
SF1	Steroidogenezis
SOD	Süperoksit dismutaz
T₃	Triiyodotironin
T₄	Tetraiyodotironin-tiroksin
TBARS	Tiyobarbitürik asit
TGF-α	Transforme edici büyüme faktörü- α
TPO	Tiroid peroksidaz
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
ZN	Çinko
ZO	Zingerone

1. GİRİŞ

Tiroid hastalıklarının bütün çeşitleri, kadınlarda erkeklere göre 4-5 kat daha yaygın olarak görülür. Tiroid hastalıkları sadece kadınlarda yaygın olarak oluşmakla kalmaz aynı zamanda üreme fizyolojisine de etki eder. Hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm, östrojen ve androjen metabolizması, menstrüel fonksiyon ve fertilité üzerinde önemli etkilere sahiptir [1].

Hipotiroidi, TSH (tiroid stimüle edici hormon) düzeylerinde yükseklik ve T_3 (triiodotironin) ve T_4 (tetraiyodotironin) düzeylerinde azalma olarak tanımlanır. Primer tiroid yetmezliği sonucu dolaşımında tiroid hormon seviyesi azalır ve hipofiz uyarılarak TSH salınımı artırılır. TSH artışı ve T_4 hipotirodi tanısını kesinleştirir. Hipofiz yetmezliğine bağlı olarak T_4 hormonunun uygun olmayan şekilde düşük olduğu durumlarda ortaya çıkabilir [2,3].

Hipotiroidizm, östrojen ve androjen metabolizmasını değiştirir. Buna bağlı olarak amenore, adet düzensizlikleri, kanama problemleri ve tekrarlayan gebelik kayıpları oluşur. Doğurgan yaştaki kadınlarda oligomenore, amenore, polimenore ve menoraji gibi kanamanın uzunluğu ve miktarında değişikliklere sebep olabilir. Uterus dokusunda endometrial hiperplazi ve düz kaslarda hipertrofiye neden olabilir. Bu durum, uzun süreli olan östrus döngüsü ile ilişkili olabilir. İmplantasyon sırasında döllenmiş yumurta ile yüzey epiteli arasındaki etkileşim implantasyon başarısını gösterir. Hipotiroidi, yüzey epitelinde olumsuz değişiklikler oluşturarak implantasyon başarısını düşürebilir [3, 4, 5, 6].

Biyolojik sistemlerde serbest oksijenin indirgenmesi sırasında ortaya çıkan ürünlere reaktif oksijen türevleri (ROS) denir. Oluşan bu serbest radikallerin zararlı etkisini ortadan kaldırmak için devreye giren sisteme antioksidan enzim sistemi denir. Serbest radikaller ile antioksidan enzim sistemi arasında oluşan dengesizlik sonucu oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres hücrel dejenerasyona ve DNA dejenerasyonuna neden olur [7, 8, 9, 10].

Arı sütü, kraliçe arının besin olarak kullandığı, vizkóz yapısında olan bir antioksidandır. Temel yağ asitleri, amino asitler, mineral maddeler, kollajen, lesitin, A, B5, B6, C, D, E

vitaminleri içerir. Antioksidatif, antibakteriyel, antialerjik ve bağışıklık sistemini kuvvetlendirici etkileri vardır [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Çalışmamızda, tiroid bezinde endokrin bozucu olan propiltiourasil (PTU) ile oluşturulan hipotiroidinin uterus dokusunda oluşturabileceği oksidatif dejenerasyona karşı antioksidan olan arı sütünün olası koruyucu etkilerinin mallory azan ve immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi amaçlandı. Oksidatif dejenerasyon belirteci SOD 1 ve DNA dejenerasyon belirteci olan 8-OHdG antikoru ile oluşan dejenerasyonların düzeyleri incelendi. Uterus duvar kalınlığı, endometriyum, miyometriyum, perimetriyum ve epitel kalınları ölçülerek gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak belirlendi.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus'un Gelişimi

Döllenme sırasında genetik cinsiyet belirlenmiş olsa da gelişimin 7. haftasından önce dişi ve erkekte cins bezlerinin görünümü benzerdir. Bu nedenden dolayı genital sistemin gelişiminin bu dönemine 'farklanmamış evre' denir [17, 18].

Gonadlar (testis ve overler), posterior abdominal duvarı döşeyen mezotelyum (mezodermal epitel), altındaki mezenkim (embriyonik bağ dokusu), ve primordial germ hücrelerinden köken alırlar. Gonadlar embriyonik gelişimin 5. haftasında, ilk olarak kölom epitelinin çoğalması ve altındaki mezenşimin yoğunlaşması ile bir çift uzunlamasına kabarıklık olarak gonadal sırt şeklinde belirir. Gelişimin 6. haftasına kadar genital sırtlar içinde germ hücreleri yoktur. İlkel cinsiyet kordonları, alt taraftaki mezenşim içine doğru kısa sürede büyüyerek, dışta korteks ve içte medulla bölgesini oluştururlar. Bu safhada birbirinden ayırt edilemeyen dişi ve erkek gonadlar 'farklanmamış gonad' olarak isim alırlar. XX cinsiyet kromozomuna sahip embriyon da, farklanmamış gonadın korteksi ovaryuma farklanır ve medulla geriler. XY cinsiyet kromozomuna sahip olduğunda ise, medulla testiste farklanır ve korteks gerileyerek dejenere olur [17, 18, 19].

Primordial germ hücreleri, genetik bilginin gelecek nesillere aktarılmasından ve böylece türlerin devam etmesinden sorumludurlar. Primitif çizgi boyunca göç ederler ve embriyonik gelişimin 3. haftasında vitellus kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasına yerleşirler. 4. haftada ameboid hareketlerle arka bağırsağın dorsal mezenterî boyunca ilerleyerek, 5. haftanın başında primitif (ilkel) gonadlara ulaşırlar. Gelişimin 6. haftasında ise genital sırtları işgal ederler. Eğer genital sırtlara ulaşamazlarsa gonadlar gelişim göstermezler [17, 18].

Cinsiyetin farklanması, kısa kolunda (Yp11) SRY geninin taşımakta olan Y kromozomuna sahip olan spermiyuma bağlıdır. SRY proteini, bir testis belirleyici faktördür (TBF). Bu proteinin varlığı fetusun cinsiyetinin erkek, yokluğu ise kız olarak gelişimine neden olur. SRY proteinine ek olarak, embriyonun erkek olarak gelişiminde ki bir diğer faktör Anti-müllerian hormon (AMH) dur. AMH sentezi embriyonun dişi olarak gelişmesini engeller.

Wnt4 büyüme faktörünün primitif gonadın ovaryuma farklanmasında önemli işleve sahiptir. Bir sinyal molekülü olan Wnt4, oositlerin korunmasında, paramezonefrik kanalların gelişmesinde, cinsiyete bağlı hücre göçünün ve steroidogenezisin baskılanmasında görev alır. Her iki cinsiyetin gonadlarından cinsiyet belirlenmesinden önce ifade edilen Wnt4'ün, erkek olarak gelişen gonadlarda ifadesi geriler. Dişilerde inhibe edilmeyen Wnt4, X kromozomunun kısa kolunda yer alan DAX1 geninin uyarıp, steroidogenezis faktör 1 (SF1) erkini düzenler. Böylece sertoli ve leydig hücrelerinin gelişimi engellenir [18, 20, 21, 63].

Embriyonik gelişimde etkili olan Wnt4'ün yolları;

1) Paramezonefrik kanal (müllerian kanal) oluşumu: Dişilerde mezonefrik mezenşimde bulunan Wnt9b geni, Wnt4 geninin ifadenmesini sağlar. Fosforilasyon aşamalarını uyaran JNK geni Wnt4 ile uyarılır. Bu uyarım ile aktif olan Pax2 geni, Wnt4'e geri bildirim yapar ve ifadenmesini korur. Erkeklerde ise Wnt4, var olan yolağın engellenmesini Wnt7a genini baskılayarak yapar [21].

2) Cinsiyete özgü gonadal kan damarları oluşumu: Dişide Wnt4 Aktivin b ifadesini baskılamak için Follistatin (Fst) ifadesini uyarır. Böylece Aktivin b ifadesini doğrudan baskılar. Erkekde kölomik ve testiküler kan damar oluşumu engellenmesi bu yolak ile gerçekleşir. Fgf 9 ve Sox 9 genlerinin ortak ifadesi ile Wnt4 ifadesi baskılanarak, Aktivin b uyarılmış olur. Bunun sonucunda testis damarlanması gerçekleşir [21].

3) Cinsiyet belirlenmesi: Wnt4'ün diş gonadlarda cinsiyet belirlenmesi sırasında ifade edilmesi, Sox 9 ve Fgf 9 genlerinin ifadesini baskılar. Böylece ovaryum gelişir. Sry geni, erkek gonad da Sox 9 ifadesini artırır ve Fgf 9 uyarılmış olur. Fgf 9 ve Sox 9 genlerinin ifadesinin artması E2f-1 gen ifadesini artırarak Wnt4 baskılanır. Böylece sertoli hücre farklanması gerçekleşir [21].

Erkek ve diş embriyonların her ikisinde iki çift genital kanal vardır. Bunlardan mezonefrik kanallar (wolffian kanalı), erkek üreme sisteminin gelişiminde, paramezonefrik kanallar (müllerian kanalı) ise diş üreme sistemi gelişiminde önemli rol oynar. Paramezonefrik kanal, 4. haftanın sonunda gonadların ve mezonefrik kanalların lateralinde gelişirler ve

ürogenital sırtın ön-yan yüzeyindeki epitelin uzunlamasına olarak içe çökmesi ile oluşur. Kanal, karın boşluğuna üst ucundan huni biçiminde açılır. Alt kısmı ise ilk olarak mezonefrik kanalın yanında uzanır ve ardından onu önden çaprazladıktan sonra kaudomedial yönde gelişimine devam eder [18].

Leydig hücrelerinde sentezlenen testosteron hormonu dişi embriyonlarda olmadığı için, mezonefrik kanallar geriler. Sertoli hücrelerinde salgılanan 'Müller Baskılayıcı Madde' (MIS) yokluğunda paramezonefrik kanallar gelişir. Testosteron hormonu erkek cinsiyet gelişiminin uyarılmasında gerekli olmasına karşın, hormonlar ve ovaryum dişi cinsiyet gelişiminde gereksizdir. Esas genital kanallar dişilerde paramezonefrik kanallar tarafından oluşturulur [18].

Her paramezonefrik kanal üç bölüme ayrılır;

- a) Karın boşluğuna açılan kranial vertikal kısım
- b) Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal kısım
- c) Karşı tarafta kendi eşi ile birleşen kaudal vertikal kısım

Ovaryumların aşağı inmesi ile ilk parça tuba uterinanın üst kısmını, ikinci parça tuba uterinanın alt kısmını oluşturur. Bu parçaların kaudal kısımları ise uterus kanalını oluşturmak üzere kaynaşırlar [18].

İki peritoneal katlantı, paramezonefrik kanalların birleşmesi ile eş zamanlı olarak birleşerek, sağ ve sol broad (kalın) ligamentler ile birlikte vesikouterin ve rektouterin çukurları oluşturur. Birbiriyle kaynaşan paramezonefrik kanallardan uterus korpusu (gövde) ve serviksi gelişir. Bunların çevresi uterusun kas katmanını (myometriyum) ve peritoneal örtüsünü (perimetriyum) oluşturan bir mezenşim katmanıyla sarılır [17, 18].

Üst ve alt mezonefrik kanal artıkları dişilerde, mezovaryumda kalabilir. Bu artıklar, ovaryum ile tuba uterina arasında kalan mesovaryumda epoophoron, uterusu yakın yerleşmiş kalıntı tübüller de paroophoron olarak kalırlar. Mezonefrik kanalın, vajina duvarında ya da uterusun yan duvarları boyunca kalın ligament katmanları arasında kalıcı

olabilen ‘Gartner kanalı’, ejakülatör kanal ve duktus deferense karşılık gelen kısımlarıdır. Bunlar daha sonra Gartner kistlerini oluştururlar [17, 18].

Uterus gelişim anomalilerinden olan ‘uterus duplikasyonları’ paramezonefrik kanalların uzunluğu boyunca ya da herhangi bir bölgesinde kaynaşma olmaması sonucunda oluşur. Bu anomalinin en şiddetli olanı iki uterusun görüldüğü ‘uterus didelphys’, en hafif formu ise, uterus korpusunun ortasından lümen içerisine hafif bir çıkıntının olduğu ‘uterus arkuatus’ tur. En sık görülen anomalilerden olan ‘uterus bikornus’ ta uterus ortak bir vajene iki boynuz şeklinde açılır [18].

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, kalın duvarlı vücut orta düzleminde, pelvis minor içerisinde, mesanın arkası ve rektumun önü arasındaki bölgede yer alan içi boş, armut şeklinde kassal bir organdır. Kas yapısından dolayı gebelik esnasında boyutu 3-6 kat artabilir. Üst taraftan ince bağırsak kıvrımları ile, yanlardan lig. latum uteri ile, arka taraftan ileum ansları ve sigmoid kolonla, ön taraftan ise mesanenin üst yüzü ve excavatio uterina ile komşuluk yapar. Uterus’un pelvik kısmı vajina, abdominal kısmı tuba uterina ile birleşir [22, 23, 24, 25, 63].

Uterus’un uzun eksenini genel olarak orta planda bulunur. Pelvis eksenine uyumlu konkavlığı öne ve aşağıya bakan kavis çizer. Gövdesinin arka yüzeyi belirgin bir şekilde konveks olmasına karşın, ön yüzeyi ise tamamen düzdür. Yaklaşık olarak uzunluğu 7-9 cm, genişliği 5 cm, kalınlığı 2.5 cm’dir ve ağırlığı ise 50-80 gr arasında değişir. Uterus’un şekli, hacmi ve konumu gebelik esnasında değişir fakat gebelik sonlandığında tekrar eski durumuna döner [22, 23].

Uterus yapısal, işlevsel ve anatomik olarak corpus uteri, fundus uteri ve cervix uteri olmak üzere 3 parçadan oluşur. Corpus uteri’nin en dar yeri olan istmus uteri olarak adlandırılan bölümün yaklaşık uzunluğu 1 cm’dir ve corpus ve cervix uteri arasında yer alır. Dış taraftan belirsiz olan bu bölge, iç tarafta belirgindir ve canalis cervicis ile uterus boşluğunun birleşim yerine uyum sağlar [22, 23].

2.2.1. Corpus uteri (gövde)

Uterus'un 2/3 üst bölümünü oluşturan, tuba uterina'ların giriş yaptığı yerde altta kalan kısımdır. Lig. latum uteri yaprakları arasında vesikal ve intestinal olmak üzere iki parçası bulunur. Corpus uteri, 3 cm kalınlığında, 5-6 cm uzunluğunda ve 5 cm genişliğinde uterus'un geniş olan bölümüdür [23, 25, 26].

Mesane ile komşuluklu alt yüzeyine facies vesicalis, ince bağırsakla komşuluklu üst yüzeyine ise facies intestinalis denir ve alt yüzeyden daha konveks ve geniştir. Excavatio vesicouterina denilen çıkmaz, iki organ arasında mesanenin üst yüzeyini atlayan corpus uteri'yi kaplayan periton tarafından yapılır [22].

Facies intestinalis'i örten periton arka-aşağı bölgede vajinanın arka yüzeyinin üst kısmını da örterek rektuma geçer ve iki organ arasında Excavatio rectouterina (douglas çıkmazı) adı verilen çıkmazı oluşturur. Bu çıkmaz plica rectouterina (douglas plikası) plikasından oluşur. Genel olarak bu kısımda ince bağırsak kıvrımları bulunur [22, 63].

Gövde kısmının yan kenarlarına sinister ve margo uteri dexter denir. Bu yan kenarların üst uç kısımları cornu uterilere uyum sağlar ve hafif konveks şeklindedir. Tuba uterina'lar boynuzumsu çıkıntı olan cornu uteri dexter ve sinister'e tutunur [22].

Corpus uteri'nin içerisinde ki boşluğa cavitas uteri denir ve üst taraftan ters dönmüş bir üçgen, dış taraftan ise dar bir yarık şeklindedir. Cavitas uteri'nin üst köşeleri tuba uterinanın lümeniyle, alt köşesi canalis cervicis ile devam eder [27].

2.2.2. Fundus uteri

Corpus uteri'nin tuba uterinaların uterusu açıldığı bölgelerin üzerindeki geniş ve kalın olan kısmıdır. Serbest olan fundus uteri her yönden konveks şeklinde ve periton ile örtülüdür. Colon sigmoideum veya ince bağırsak kıvrımları ile komşuluk yapar. Corpus uteri ile fundus uteri'nin birleştiği yerde ve yan kenarlarında ki çıkıntılar cornu uteri dextrum ve sinistrum olarak adlandırılır. Uterus'a tuba uterinalar bu kısımlardan bağlanır [22, 23,63].

2.2.3. Cervix uteri (serviks)

İsthmus uteri ie vajina arasında bulunan dar ve silindirik yapıda olan uterusun alt kısmıdır. Yaklaşık olarak 2 cm uzunluğunda, uterusun 1/3' ünü oluşturan serviks vajina içerisindedir. Vajina içerisine giren cervix uteri'nin bu kısmına portio vaginalis cervicis, yukarı kalan kısmına portio supravaginalis cervicis denir [22, 63].

Vajina içine uzanan portio vaginalis cervicis'in vajinadan görünen deliğine ostium uteri adı verilir. Vajinanın arka duvarına bakan bu delik, doğurmamışlarda yuvarlak ve doğurmuşlarda ise transvers bir yarık şeklindedir. Ostium uteri önden labium anterius, arkadan labium posterius ile sınırlanır ve yukarıya doğru canalicis cervicis uteri ile sürer [22].

Ön taraftan mesane ile komşu olan portio supravaginalis cervicis, gevşek bağ dokusu parametrim ile mesaneden, arkada excavatio rectouterina ile rektumdan ayrılır. Arka yüzeyi periton ile örtülüdür ve daha aşağıda vajinanın arka duvarı ile devam eder [22].

Cavitas uteri'yi vajinaya bağlayan kanal olan Canalis cervicis, ostium uteri ile isthmus arasında bulunur. Bu kanalın orta kısmına oranla iki ucu daha dardır ve plikalarına plicae palmatae denir. Ostium uteri internum, serviks kanalının uterus tarafındaki ağzı, Ostium uteri externum ise vajina tarafındaki ağzıdır [22].

Uterus'un şekli, büyüklüğü ve bulunduğu yer yaşamın çeşitli safhalarında farklılık gösterir. Fetus ve bebeklerde karın boşluğunda bulunurken, cervix uteri, corpus uteriye oranla daha büyüktür. Puberte döneminde armut şeklinde olan uterus, östrojen hormonu etkisi ile hızla büyüyerek genişler. Erişkinlerde uterus genellikle antevent ve anteflex konumundadır ve mesane üzerine yerleşiktir [22, 23, 25].

Çoğu kadında, uterus ile vajinanın uzun eksenleri arasında, açıklığı ön tarafa bakan 90 derecelik bir açı oluşur ve buna anteversio uteri denir. Corpus uterinin uzun eksenini internal os seviyesinde, cervix'in uzun eksenini ile açıklığı ön tarafa bakan yaklaşık 170 derecelik geniş açı oluşturur. Bu konuma da anteflexio uteri olarak adlandırılır. Bu durum nedeniyle mesanesi boş ve ayakta duran kadınlarda uterus hemen hemen yatay konumdadır [25].

Bazı kadınlarda, corpus uteri ve fundus uteri, vajinanın arka tarafına eğilerek excavatio rectouterina içinde bulunur. Bu durumdaki uterusu retroversio uteri denir. Cervix uteriye karşın corpus uteri arka tarafa bükülmüşse, bu durumdaki uterusu ise retroflexio uteri denir [25].

Uterus cavitas pelvisin merkezindedir. Bu konumuna destek olan aktif ve pasif yapılar vardır. Bu yapılardan diaphragma pelvis, uterusu dinamik desteği sağlarken, ayakta veya oturur durumdaki tonus ile karın içindeki basıncın arttığı şartlarda oluşan aktif kasılmaları uterusu iletmekle görevlidir. Pasif yapılar ise uterusun sahip olduğu konum ile sağlanır. Normal şartlarda uterus mesane üzerine antevort ve anteflex konumundadır. Karnın içerisindeki basınç arttığı zaman vajina yerine mesaneye itilir. Cervix uteri, içerdiği düz kas lifleri ve endopelvik fascianın kalınlaşmış uzantıları olan ligamentleri pasif destek sağlayarak uterusun en az hareketli kısmıdır [23].

Uterus'un çevredeki organ ve kemiklere tutunmasını sağlayan 5 tane bağ yapısı bulunur. Bunlardan m. levator ani uterusu taşımakla görevlidir. Lig. sacrocervicalis, lig. transversum cervicis, lig. pubocervicale, de uterusu taşırlar. Gevşek bağ yapısına sahip olan lig. latum uteri ve lig. teres uteri'nin uterusu taşımakta bir faaliyet göstermezler [22].

M. levator ani, pelvisin çıkış bölgesinin büyük bir kısmını örter. Bu kas yapısı ile birlikte üst yüzeyini örten fascia diaphragmatis pelvis superior, pelviste bulunan organları taşıyan önemli yapılardır. Karın içi basıncın artışına buradaki kaslar kasılarak tepki verirler. M. levator ani yapısının ön kısmının medial kenarları, fascia aracılığı sayesinde cervix uteriye tutunur ve uterusun aşağı doğru yer değiştirmesi engellenmiş olur [22].

Lig. transversum cervicis (lig. cardinale, Mackenrodt bağı): Uterusun bulunduğu yerde tutunmasını sağlayan en önemli bağlardan biridir. Bağ dokusu lifleri, vajinanın üst kısımları ve cervix uterinin alt kısımlarının ön ve arka yüzeylerini örter. Lig. latum uterinin pelvis zeminine tutunmuş bölümünde uzanan bu lifler organların yan kenarlarında birleşip yelpaze şeklinde yayılarak pelvis yan duvarlarına uzanırlar. Bu kısımda m. levator ani, m. piriformis ve m. coccygeus fasialarına tutunarak son bulurlar. Bu tutunmanın olduğu yerdeki çizgiye arcus tendineus fascie pelvis denir. A. vaginalis, bu bağı ile yakın şekilde komşuluğu sayesinde kuvvetlendirir. Lig. transversum cervicis bağının öne doğru uzanan

lifleri, mesaneyi taşımakla sorumlu lig. pubovesicale ile, arkaya doğru uzanan lifleri ise lig. sacrocervicalis ile devam ederler [22, 23].

Lig. pubocervicalis: Şerit şeklinde olan iki bağıdır. Pubis'in arka yüzeyini cervix uteriye bağlarken, yan kısımlarından geçen mesaneye lig. pubovesicalis lifleri ile tutunur [22].

Lig. sacrocervicalis: lig. transversum cervicisin arka bölümünün devamı olan ve cervix uteriye sacruma bağlayan fibromusküler bir bağıdır. Düz kas lifleri m. rectouterinus ismi verilir [22].

Lig. latum uteri: Pelvis ve uterusun yan kenarları arasında uzanan iki yaprak peritona denilen bağıdır. Bu yaprakların serbest üst kısmında tuba uterinalar bulunur. Pelvis zeminine tutunan bu yapraklardan bir tanesi öne, bir tanesi arka tarafa doğru uzanır. Uterusun en geniş bağı olan lig. latum uteride parametrium, tuba uterina, a. uterina, lig. teres uteri (lig. rotundum), paroophoron ve epoophoron, üreter, ovaryum ve lig. ovarii proprium vardır [22].

Lig. teres uteri (lig. rotundum): 10-12 cm uzunluğunda olan gubernaculumun artığı, yassı bir bağıdır. Tuba uterinin uterusu bağlandığı bölümün aşağı-ön kısmında başlayıp lig. latum uteri içerisinde, pelvisin yan duvarlarına uzanır. İnguinal kanaldan geçerek labiyum mayusların üstünden yelpaze şeklinde dağılarak sonlanır. Uterus'un bulunduğu yerde tutunmasını sağlayan bir işlevi yoktur [22, 26].

Lig. sakrouterina: Düz kas ve fibröz bağ dokudan oluşur. Pelvis arka duvarına serviksin arka yüzeyinden giden, fazla kuvveti olmayan bir çift bağıdır [26, 30].

Lig. ovarii proprium: Yan kısımlarda bulunan uterusu ovaryuma bağlayan bağıdır [26].

Diğer bağlar dışında, perineyi oluşturan destekleyici dokulara, uterusun normal yerinde durmasına, karın içi negatif basınca karşı katkıda bulunarak görev yapar. Uterusu tutan bu bağlardan herhangi birinde bir yetmezlik olduğunda, uterusun konumunda değişiklik olur [26].

Uterus arteriyel beslenmesinin en önemli kaynağı a. iliaca internanın dalı a. uterina ve pars abdominalis aortaenin dalı a. ovarica'dır. A. uterina, lig. latum uterinin tabanında iç ve yan tarafa doğru uzanarak üreteri üstten dik açı ile çaprazlar ve cervix uteriye gelir. Sonrasında lig. latum uterinin içerisinde, uterusun yanında yükselerek a. ovaricanın terminal uçları ile yaptığı anastomoz bölgesindeki dallar ile uterusu besler [22, 25].

Uterus'un kalın olan venleri, arterleri seyrederek lig. uteri içerisine ulaşırlar. Bu venler, cervix uterinin yan kısımlarında plexus venosus uterinus adlı ven ağını oluştururlar. Bu ven ağından ayrılan venler, vena iliaca interna'ya dökülürler. Uterus'a ait bu venöz ağlar, vajina ve ovaryum venöz ağları ile anastomoz yaparlar [22, 25, 30].

Uterus'un lenf akımı üç yol takip eder. Fundus uteriden çıkan çoğu lenf damarları ovaryum lenf damarları ile birinci lumbal vertebra düzeyindeki nodi lymphatici aorticiye açılır. Lig. teres uteriye seyreden corpus uterinin lenf damarları, nodi lymphatici inguinales superficialesine bağlanır. Nodi lymphatici sacrales ve nodi lymphatici iliaci interniye ise cervix uterinin lenf damarları açılır [22, 25].

Uterus'un sinirleri temel olarak plexus uterovaginalisin ön ve orta kısımlarından ve plexus hypogastricus inferior gelir. Plexus hypogastricus inferior dan çıkıp pelvisteki organlara uzanan plexus Plexus uterovaginalis ve sempatik, parasempatik ve visseral afferent lifleri bulundurur. Sempatik lifler, yukarıda bulunan pleksuslardan (T11-12 ve L1 segmentleri), parasempatik lifler ise nn. Splanchnici pelvici den (S2-4 spinal segmentler) gelir. Plexus uterovaginalis liflerinin birçoğu vasomotor etki gösterirler. Plexus hypogastricus inferiordaki sempatik liflerin yanında bulunan afferentleri, yukarı çıkarak 10.-11. torakal ve 1. Lumbal segmentlerden medulla spinalise gelirler [22,63].

2.3. Uterus Histolojisi

Kalın uterus duvarı histolojik olarak dıştan içe, 3 katmandan oluşur:

-Perimetriyum (Tunika seroza)

-Myometriyum (Tunika muskularis)

-Endometriyum (Tunika mukoza) [28]

2.3.1. Perimetriyum

Uterus'un dıştan saran bu bağ dokusu, peritonun visseral katmanıdır. Tek katlı yassı epitel, mezotelyum ve ince gevşek bağ dokusundan oluşur. Mezotelyum altında belirgin bir şekilde elastik doku bulunur. Abdominal ve pelvik peritonla devam eden perimetriyum, uterusun tüm arka yüzünü örter. Uterus'un ön yüzü tunika adventisya ile kaplıdır [29, 34, 35].

2.3.2. Miyometriyum

Uterus'un en kalın, yaklaşık 12-15 mm uzunluğunda, bağ dokusu ile ayrılmış olan düz kas demetlerinden oluşan katmanıdır. Vajina ve tuba uterinaların kas dokusu ile devam eder. Düz kas demetleri çok fazla belirgin olmayan üç katmandan oluşur. İç ve dış katmandaki düz kas demetleri uzunlamasına veya eğik (oblik) olarak yer alır. Orta katman kalın olup enlemesine kas demetleri ve bu demetler arasındaki bağ dokusunda büyük kan damarları yer alır. Arkuat arter ve venleri içerdiği için bu katmana, vasküler (damarlı) katman denir [29, 31, 32, 33, 34, 35].

Uterus serviks yönüne doğru daralırken kas dokusu incelik ve yerini fibröz bağ dokusuna bırakır. Bu katmanı saran gevşek bağ dokusunda kollajen ve elastik lifler bol miktarda bulunur ve diğer anatomik bölgelerden farklı olarak servikste elastik fibriller barındıran düzensiz gevşek bağ dokusundan oluşur. Düz kas hücreleri düzensiz ve az miktardadır [34].

Myometrium'da kas hücreleri boyutları ve salgıları östrojen hormonu ile ilişkilidir. Gebelik sırasında, uterusun en önemli görevi 38 haftalık büyüme ve gelişme imkanı veren, fetüs ve plasenta kapasitesini genişletmektir. Bu süre zarfında, uterus büyük ölçüde genişler ve myometriumdaki düz kas hücreleri hiperplazi (mezenkimal hücrelerin farklılaşması ve kas hücrelerinin bölünmesi ile yeni kas liflerinin oluşması), ve hipertrofi (düz kas hücrelerinin boyutlarının artması) sonucu büyür. Bu sırada bağ dokusunun miktarında da artış olur. Bu düz kas hücreleri, protein salgısı gerçekleştiren hücrelerin özelliklerini taşır. Gebelik

sırasında miyometriyumun güçlenmesi için uterusun kollajen içeriği artar. Östrojen hormonu düzeyindeki düşüklükle ilişkili olan menstruasyon evresinin sonunda düz kas hücreleri oldukça küçülür. Östrojen hormonu sentezlenmediği durumda, bazı hücreler apoptozise girer ve miyometriyal kas atrofisi gerçekleşir [29, 32, 34, 35].

Doğum sonrasında, miyometriyum hemen hemen gebelik öncesi haline geri döner. Kas hücrelerinin boyutlarında azalma, hücreler de bozulma ve gebelik sırasında üretilen kollajenin enzim etkisi ile yıkılması gerçekleşir. Fakat uterus boşluğu daha fazladır ve miyometriyum gebelik öncesine göre daha kalındır. Hormonların etkisi ile uterus düz kaslarındaki değişim oluşur. Ovaryum ve plasentadan salgılanan peptid hormonu rölaksin, gebelik esnasında miyometriyal kasılmaları düzenler. Prostaglandinler kortikotropik hormon etkisiyle miyometriyum ve fetal membrandan salgılanır. Gebelik sırasında miyometriyal kasılmaları ayrıca, prostoglandinler ile nörohipofizden salgılanan peptid hormonu olan oksitosin denetler. Miyometriyumun üç kas katmanı sınısityum gibi beraber çalışarak, kasılmalar esnasında uterusun lümen içeriğini serviks ve vajinanın dar olan ağzı boyunca dışarıya verirler. Doğum sonrasında oksitosin hormonu, uterus kasılmalarını uyarmayı devam ettirir ve plasentanın ayrıldığı bölgede oluşan aşırı kan kaybını engellemiş olur. Uterus hemen hemen hamilelik öncesi haline geri döner. Kas hücreleri büzülür, kas fibrilleri dejenere olur ve birçoğu apoptoza gider. Gebelikte üretilen kollajen ise kollajeni üreten hücreler tarafından enzimatik olarak yıkıma uğrar [29, 32, 33, 34, 35].

Myometrium hastalıkları

Adenomyosis : Myometriumda endometrial bezlerin ve stromanın varlığı ile ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Genel olarak, endometriyal bazal katman ile myometrium arasındaki normal sınır bozulduğunda gerçekleşir [36].

Endometrial bezler, myometriumu işgal eder, myometriyumun hipertrofinine ve hiperplazisine neden olan ektopik intramyometri bezlerine sebep olurlar [36].

Anormal uterin kanama ve dismenore ile sonuçlanır. Uterus büyük ve ağırdır [37].

Leiomyoma : Uterin leiomyoma uterin myom olarak da adlandırılır. Myometriumdan kaynaklanan en yaygın düz kas hücreleri tümörleridir [38, 39].

Aşırı vajinal kanama, pelvik ağrı, tekrarlayan düşük ve erken doğum ile sonuçlanır [40].

Yerlerine göre subserozal, intramural ve submukozal olarak sınıflandırılır [39].

Adenomatoid Tumor: Genellikle her iki cinste de genital bölgede görülen nadir bir benign neoplazidir [41].

Mezotelyum kökenlidir. Erkekler de epididimis, testis, tunika albugenia, ejakulatuar kanal, prostat ve spermatik kordu, kadınlar da uterus, yumurtalık ve fallop tüplerini etkiler [42].

Uterus myometrium duvarının tamamına sızar [42].

Leiomyosarkoma : Uterin sarkomlar, uterus kanserlerini oluşturan nadir görülen tümörlerdir [43].

Histolojik olarak leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom ve farklılaşmamış sarkom olarak sınıflandırılır [43].

Leiomyosarkom uterusun düz kasından kaynaklanan uterin sarkomların en yaygın tümörüdür [43, 44].

2.3.3. Endometriyum

Uterus'ta en iç katman olan endometriyum, epitel ve lamina propriadan oluşur. Tek sıralı prizmatik epitelde, salgı yapan mikrovilluslu hücreler ve silyalı hücreler olmak üzere iki tip hücre bulunur. Yüzey epitel hücreleri, altında bulunan endometrial stroma adı verilen lamina propriaya doğru uzanarak basit dallı tübüler yapıda uterus bezlerini oluşturur. Ovaryal döngü faaliyetlerine göre bu bezlerin şekilleri ve büyüklükleri değişir. Birbirlerine çok yakın veya aralıklı olarak yer alırlar. Bu bezler, gebeliğin gelişimi ve hayatta kalması için gerekli maddelerin sentezi veya taşınmasında hayati önem taşırlar. Ayrıca, plasental

gelişimin düzenlenmesinde de önemli rolleri vardır. Uterus bez epiteli, yüzey epiteline benzer fakat az miktarda silyalı hücelere sahiptir [29, 32, 33, 45, 46].

Lamina propria, fibroblastlarca zengin, çok sayıda hücreye sahip, bol miktarda esas madde bulunduran, düzensiz sıkı bağ dokusudur. Bağ dokuda, demet yapmamış tip III kollajen lifler ve retiküler lif ağları bulunur. Lifler arasında iç biçiminde çok miktarda lenfosit, granüler lökosit ve makrofaj bağ doku hücrelerini bulundurur. Gebelik sırasında fibroblastlar daha da irileşerek desidual hücre adını alır. Sitoplazmasında lipid damlacıkları, vakuoller ve glikojen içeren desidual hücreler bir veya iki çekirdeğe sahiptir [29, 32].

Endometriyum işlevsel olarak her biri kendi kan kaynağına sahip iki bölgeden oluşur. Stratum bazale yani bazal katman miyometriyuma komşu 1/3 derin kısmı oluşturur. Sıkı fibröz bağ doku yapısında lamina propria ve uterus bezlerinin son kısmını içerir. Menstruasyon esnasında korunur ve sonrasında endometriyumun yenilenmesinden sorumludur. Arkuat arterlerden çıkan kısa ve düz arterler tarafından beslenir. Stratum fonksiyonale endometriale yani fonksiyonel (işlevsel) katman endometriyumun 2/3 üst kısmıdır. Bezlerin boyun ve gövde kısımları yüzey epiteli ve lamina propria bulunur. Menstrual döngünün gerçekleştiği bu fonksiyonel katman arkuat arterden çıkan zengin kapiller yatağı oluşturmak üzere anastomoz yapan spiral arterler tarafından beslenir. Menstruasyon sırasında dökülür. İşlevine göre iki katmandan oluşur. Sıkı yapıda olan bezlerin daralıp boyun bölgelerinin kapandığı 2/3 üst kısmı kompakt katman (str. compactum endometriale) adını alır. Süngerimsi yapıda olan bezlerin gövdelerinin yer aldığı bazal katmana komşu 1/3 alt kısım süngerimsi katman (str. spongiosum endometriale) adını alır [29, 32, 34, 35, 63].

Yeni doğanda, endometriyum genel olarak proliferasyon evresi görünümüne sahiptir. Pubertede endometriyum epiteli ince stroma ile destekli tek katlı alçak kübik epitelidir. Stromaya doğru çöken az miktarda tübüler bezler vardır. Doğurganlık safhasında stromal ve epitel hücreleri, damarlar hızlı bir şekilde çoğalır. Menstrual evre sırasında endometriyumun yapısal değişikliklerine hipofiz bezi ön lobu uyarısı ile ovaryumdan sentezlenen östrojen ve progesteron hormonları neden olur [29, 31].

Ergenlik çağında gebe olmayan kadınlarda, endometriyum ortalama 28 günde bir ovaryal döngüye paralel olarak değişim gösterir. Bu döneme menstrual ya da uterinal döngü adı verilir. Menstrual evre genellikle 12-15 yaşlarında başlar, 45-50 yaşına kadar devam eder. Kanama 3-4 gün arasında sürer. Bu olaylar, ovaryumda oosit üretimi ile ilişkili gerçekleşen değişiklikler sonucunda oluştuğu için dişi menstruasyon gördüğü zamanlarda doğurgandır [29, 32, 34].

Menstrual siklusta birbirini takip eden üç evre vardır [35]:

- 1) Proliferasyon (foliküler) faz: Menstruasyon ile ovulasyon arasında ve menstruasyondan sonra 5 ile 14. Günler arasında gerçekleşen evredir. Bu dönemde, olgunlaşan ovaryum foliküllerinden östrojen hormonu salgılanır. Östrojen etkisi ile endometrium bazal katmanda epitel, endotel ve stromal hücreler hızla çoğalmaya başlar ve menstruasyonda kaybedilen bezler ve yüzey epiteli yeniden oluşur. Lamina propria bağ dokusunun hücreleri mitoz aktivitesi göstererek çoğalır ve kollajen ile temel madde salgırlar. Tek katlı prizmatik epitel ile döşeli salgı bezleri düz, dar ve tübüler şekildedir. Salgı hücreleri glikojen sentezleyerek depolar. Menstruasyondan sonra kısalan spiral arterler fazla kıvrıntılı değildir ve yüzeye doğru uzanırlar. Fakat epitelin altına kadar uzanmazlar. İşlevsel bölümü tamamlanan ve yenilenen endometrium kalınlığı 2-3 mm'ye ulaşır. Proliferatif evre bir önceki menstruasyonda dökülen epitelin yenilendiği evredir [29, 32, 33, 35].
- 2) Sekresyon (luteal) faz: Ovulasyondan sonra, korpus luteumdan salınan hormonunun etkisi ile başlayan evredir. Menstrual siklusun 28. gününe kadar devam eder. Proliferasyon fazında büyüyen bezler bu evrede progesteronun etkisi ile daha da büyüyerek, gövdeleri oldukça kıvrıntılı duruma gelirler. 22. günde spiral arterler yüzeye kadar uzanarak kıvrıntılı duruma gelirler. Epitel hücreleri çekirdek alt tarafında glikojen depolarlar. Glikojen miktarı daha sonra azalır, glikoprotein salgı ürünleri bez lümenlerinde birikerek bez lümenlerini genişletir. Eğer döllenme olursa bu glikoprotein salgıları embriyonun beslenmesi için kaynaktır. Endometriyum, stromadaki ödem ve salgıların birikmesine paralel olarak kalınlaşmasını devam ettirir ve en yüksek kalınlığına (5-6 mm) ulaşır. Uterus'un zigotun tutunması için hazırlandığı, mitoz bölünmenin nadir görüldüğü evredir [29, 33, 63].

Gebelik gerçekleşmezse bu evrenin sonunda menstruasyon fazı başlar. Döllenme gerçekleştiği zaman, endometriyum lamina propria'daki stromal hücreler östrojen ve progesteron hormon etkisi ile büyür ve progesteron miktarındaki artışa cevap olarak glikojen ve lipit depolayan desidual hücrelere farklılaşırlar. Desidual hücreler, histolojik olarak iri ve yuvarlak, soluk renkli, glikojence zengin hücrelerdir. Ökromatin yapıdadır. İri geniş bir golgi kompleksi ve küçük mitokondrileri vardır. Kaladrinle çevrili vezikülleri ve salgı granülleri bulunur. Bol miktarda serbest ribozomları bulunur. Embriyon'un beslenmesi için uygun bir ortam hazırlayan desidual hücreler, gebelik sonlandığı sırada plasentanın uterus duvarından ayrılmasını kolaylaştıran bir katman oluştururlar. Gerçekleşen bu endometriyal değişimlere desiduan reaksiyon adı verilir [29, 32, 33, 34, 47].

Desidualizasyon

İmplantasyonun takip eden zamanda endometrial stroma histolojik olarak değişikliğe uğrar. Bu olay uterusu implantasyon sonrası en önemli olaylardan biridir. Embriyoya fonksiyonel plasenta oluşana kadar besin maddeleri sağlamak için desidualizasyon gereklidir [48, 28].

Stromal hücre fibroblastlar genişler, poligonal şekil alırlar ve protein sentezinde aktif hale gelirler. Böylece bu hücreler, büyük, yuvarlak şekilli desidual hücrelere dönüşürler [49, 28, 32, 35].

Bu durumda tüm endometriyum desidua adını alır ve implantasyon bölgesi ile ilişkilerine göre üç bölge tanımlanır [28, 35].

- a) Desidua bazalis, implantasyon bölgesinin altında bulunan endometriyum bölümü ve implante embriyo ile miyometriyum arasındaki kısımdır. Plasentanın maternal içeriğini oluşturmaktadır [28, 35, 50].
- b) Desidua kapsülaris, endometriyumun implantasyon bölgesi ile uterus lümeni arasında kalan ve embriyo büyüdükçe incelen yüzeysel kısmıdır [28, 35, 50].
- c) Desidua pariyetalis, embriyonun olmadığı uterusun geriye kalan endometrium kısmıdır [35, 50].

3) Menstruasyon (kanama) fazı: Oosit'de dölleme ve implantasyon oluşmazsa, korpus luteum geriler ve işlevi 14 gün sonunda sonlanır. Dolaşımdaki steroid hormon olan östrojen ve progesteron seviyelerinin hızla azalması ile menstruasyon fazı başlar. Bu evre siklusun 1-4. günler arasında gerçekleşir. Progesteronun azalması ile spiral arterler kasılıp gevşemesine neden olur. Endometriyal bezlerin salgısı azalır ve stromada oluşan ödemin azalması ile daha yoğun hale gelerek lökosit sayısında artış olur. Devamlı olarak kasılan spiral arterler fonksiyonel katmanın oksijenlenmesini engeller. Fonksiyonel katmanda beliren nekroz odakları birleşirler. Spiral arter duvarlarında, öncelikle spazm, arkasından nekroz gelişimi ile leke biçiminde kanamalar bir araya gelerek kanamayı başlatır. Kanamanın başlaması siklusun birinci günüdür. Kanama ile birlikte, uterusu ki sıvı yanında fonksiyonel katmandan kopan epitel ve stromal hücreler de dökülür. Gerçekleşen bu dökülme bazal katman kalana kadar devam eder. Kanın pıhtılaşması menstruasyon fazında engellenir [34, 35].

Endometriyum fonksiyonel katmanı nispeten dökülür. Bu evrenin sonunda endometriumdan, bezlerin bazal kısımlarını bulandıran bazal katman kalır. Düz arterler tarafından beslendiği için bazal katman etkilenmeden canlılığını devam ettirir. İnce bir katman haline gelen endometriyum'da ki bazal hücreler, bölünerek mukozayı yeniden oluşturur. Bezlerin taban kısımları hızla çoğalarak bezleri oluşturur. Bezlerin arasını çoğalan bağ dokusu doldurur. Endometriyum'un fonksiyonel katmansını yenileyerek endometriyum'u yeni menstrual sıklusa hazırlayan bu evreye, yenilenme (rejenerasyon) evresi de denir [29, 33].

Menstruasyon sırasında ortalama 35-50 ml kan kaybı yanında 35 ml seröz sıvı kaybı da olur. Kadınlar arasında, üstelik aynı kadında değişik zaman dilimlerinde bile dökülen endometriyum miktarı ile kaybedilen kan miktarı da değişiklik gösterir [29, 32, 33, 34, 51].

2.4. Uterus Fizyolojisi

Dişi üreme fonksiyonu üç hormonun karşılıklı olarak etkilenmesiyle düzenlenir:

- 1) Hipotalamustan salgılanan hipotalamik serbestleştirici veya gonadotropik serbestleştirici hormon (GnRH) [51, 52].
- 2) Hipotalamik serbestleştirici hormona cevap olarak hipofiz ön lobunda ki gonadotrop hücreler tarafından sentezlenen, folikülleri uyarıcı hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) [51, 52].
- 3) Ovaryum'da ki foliküller ve korpus luteum tarafından sentezlenen, östrojen ve progesteron steroid hormonları [51, 52].

Bu hormonların salınım hızları ve miktarları genital döngü esnasında farklılık gösterir. Menstruasyon sonrasında, ovaryum folikülleri ve korpus luteum'un gelişimi için gerekli zaman bu üç hormonun geri bildirim etkisi ile tanımlanır [53, 51].

Ovaryum'dan salgılanan hormonların döngüsel üretim etkileşimi ile endometriyum, üç basamaklı ve 28 günde bir yenilenen siklus geçirir [51].

Hipotalamus salgıladığı gonadotropik serbestleştirici hormon (GnRH) ile üreme sistemi üzerindeki etkisini denetler. Bu hormonun sentezi bazal hipotalamus boyunca uzanmış sinir ağları, nörotransmitter maddelerin etkisi sonucu gerçekleşir. GnRH asıl faaliyetini, menstrual fonksiyon için gerekli anatomik bağlantı olan hipofiz ön lobuna gelerek gösterir. Hipofiz bezi ön lobundaki yeterli miktarda reseptör bulunduran gonadotrop hücreler GnRH uyarısına cevap olarak, FSH ve LH hormonlarını salgırlar. Dolaşıma verilen FSH ve LH ovaryumlara etki eder. Bu hormonların sentezi yine ovaryumdan sentezlenen gonadal steroidlerin (progesteron ve östrojen) geri bildirim ile de düzenlenir [51, 52, 63].

Her aylık siklusun başında ovaryumlarda gelişen primer foliküller FSH ve LH hormonlarına cevap olarak çok miktarda östrojen salgırlar. Böylece hipofiz bezinden salgılanan hormonların salınımı baskılanır. Siklusun 12-13. günü östrojen düzeyi çok yüksektir ve pozitif geri bildirim ile LH salınımını artırır. Ovulasyondan yaklaşık olarak 18

saat önce FSH ve LH ani artışı ovulasyona ve sonrasında korpus luteum'una oluşumuna sebep olur. Korpus luteum'dan progesteron sentezi ovulasyondan sonra gerçekleşir [54].

Östrojen ve progesteron, FSH ve LH hormonları üzerinde baskılayıcı etki gösterirler. Bu hormonlar üzerinde baskılayıcı etki gösteren diğer bir hormon ise korpus luterum'dan sentezlenen inhibin hormonudur. Menstruasyon'dan birkaç gün öncesinde LH seviyesi en alt düzeye indiği zaman, korpus luteum dejenere olmaya başlar. Östrojen ve progesteron hormonlarının plazma düzeyi azalır. Böylece FSH, LH ve GnRH üstündeki baskılanma kalkar ve büyümeye başlayan foliküllerin belirmesiyle yeni bir döngü başlar[51, 52, 55].

Östrojen,steroid yapıda ovaryum foliküllerindeki granuloza ve teka interna hücrelerinden, korpus luteum'dan, gebelik sırasında da plasenta'dan salgılanan hormondur. Endometrial proliferasyon için uterus'u uyarır. Bununla birlikte, uterus'un kan akım hızını, kaslarının ve kasılma proteinlerinin miktarını artırır. Böylece kaslar daha kolay uyarılır duruma gelir ve uterus oksitosin hormonuna karşı hassaslaşır [51, 56, 57].

Progesteron,steroid yapıda her ovaryal döngünün ikinci yarısında korpus luteum'dan, ovaryum foliküllerinden ve gebelik sırasında, özellikle gebeliğin dördüncü ayından sonra plasenta'dan salgılanan hormondur. Uterus başlıca hedef organlarından biridir. Gebelik öncesinde endometriyum'daki değişikliklerden ve serviks ile vajina'daki döngüsel değişimlerden sorumludur. Östrojenin etkisine karşı etki göstererek miyometriyum hücrelerinin uyarılabilirliğini, oksitosine karşı hassaslığını ve oluşan elektriksel zar potansiyelini azaltır. Uterus üzerine etkisi, endometriyum'daki östrojen reseptör sayılarını azaltarak gerçekleştirir [58].

Rölaksin, korpus luteum'dan sentezlenen polipeptid yapıda bir hormondur. Gebelikte simfizis pubis ile birlikte pelvisin diğer eklemlerini gevşetir. Uterus kasılmalarını baskılayarak ve uterus serviks'ini genişleterek doğumu kolay hale getirir. Gebe olmayan kadınlarda menstrual siklusun sekretuar evresinde, korpus luteum ve endometriyumda bulunmakla beraber işlevi tam olarak bilinmemektedir [56, 58].

Serviks, uterus gövdesinin devamıdır ancak bazı özellikleri ile farklılık gösterir. Servikal kanalda bulunan mukus üreten hücreler, döngüsel değişikliklere dengeli olarak mukus

üretirler. Mukus salgısı düzenli olarak değişir ve serviks mukozası aralıklı zamanlar dökülme göstermez. Mukus salgısına daha ince ve alkali bir özellik veren östrojen, spermiyumun taşınması ve yaşaması için uygun bir ortamı hazırlar. Progesteron hormonu da, servikal mukusun yapısını kalın, yapışkan ve hücre içeren bir duruma getirir. Mukus, ovulasyon sırasında en ince yapıdayken, ovulasyon sonrasında ve gebelik esnasında kalın yapıya dönüşür [56, 58, 59].

Gebelik olduğunda, plasental insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG), korpus luteum'u LH hormonu gibi uyararak progesteron hormonunu salgılatır. Korpus luteum bu sayede endometriyum'u destekleyerek gebeliğin devamlılığını korur [57].

Gebelik gerçekleşmezse, endometriyum incelik ve korpus luteumda ki hormon desteği kesilir. Spiral arterler daha kıvrımlı hale gelir. Endometriyum'da beliren nekroz odakları birbirleriyle birleşir. Spiral arter duvarlarında spazm, daha sonra nekroz oluşarak menstrual kanama gerçekleşir [58].

2.5. İmplantasyon

Memelilerde gebelik; implantasyon, plasenta oluşumu, embriyo gelişimi ve doğum gibi olayları kapsayan kompleks bir zaman dilimidir. Gebelik sırasında uterus hem morfolojik hem de fizyolojik değişime uğrar. Endometrial stromal fibroblastlar çoğalarak farklılaşır, ekstrasellüler matrix (ESM) moleküllerinin yapısı yeniden düzenlenir [49].

İmplantasyon genetik olarak farklı embriyonik ve maternal dokular arasında gelişen bir kaynaşmadır. Fertilizasyon sonrasında implantasyon gerçekleşirse endometriyumun gerilemesi doğum sonrasına kadar duraklar. Uterusa ulaştıktan sonra gelişen blastokist genel olarak endometriumda implante edilmesinden 1-3 gün önce uterus boşluğunda kalır. Dolayısıyla, implantasyon yumurtlamadan sonra 5. ve 7. gün arasında gerçekleşir. Uterus mukozasına blastokistin gömülmesiyle, gelişen plasentanın koryon hücreleri hCG ve luteoproterinleri salgılamaya başlar. Böylece korpus luteumun devamlılığı sağlanır ve östrojen ve progesteron salgılaması için uyarılır [35, 49, 51].

Fertilize olmuş ovum (zigot) uterusu doğru ilerlerken yarıklanmaya uğrar ve mitotik bölünmelere gider. Bölünmeler ile oluşan blastomer hücreleri morula adı verilen hücre kümesini oluştururlar. Fertilizasyondan yaklaşık olarak 5 gün sonra zona pellusida ile çevrili olan morula uterus boşluğuna gelir. Bu zamanda blastomerler morula içerisinde bir boşluk oluşturmak için blastokist evresine girerler. Blastokistin merkezindeki hücre kümesi olan iç hücre kitlesi, gerçek embriyonik dokuları oluşturur. Dış hücre kitlesi, trofoblast adlı periferik katmanyı ve sonrasında plasentayı oluşturur [28, 35].

Bu zamanda zona pellusidanın içine sıvı geçişi olur ve blastokist kavitesi sıvı ile dolar. Blastokist uterus lümeninde 1 ya da 2 gün serbest haldeyken, mitotik bölünmelere uğrar ve blastokist zona pellusidadan ayrılır. Bu evrede iç hücre kitlesi embriyoblast, dış hücre kitlesi trofoblast olarak isimlendirilir [35, 50].

Ovaryum östrojen ve progesteron hormonlarının karşılıklı etkisi ile implantasyon bölgesinde endometrial damar geçirgenliğinin artmasıyla endometrium implantasyon için hazırlanır. Progesteron steroid hormonu, gebeliğin kurulması ve sürdürülmesi sırasında endometriyum işlevlerini derinden etkileyerek merkezi bir rol oynamaktadır. Preimplantasyon aşamasında progesteron, embriyo implantasyonu için yetkin hale getiren uterus epitelindeki değişiklikleri düzenlemek üzere 17β estradiol ile uyumlu olarak hareket eder [50, 60].

Trofoblast hücreleri ile gerçekleşen implantasyon şunlara bağlıdır: 1) transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α) protein ailesi üyesi olan, uterus epitel hücre membranına bağlı ve çözülebilir formda olan **heparin bağlı epitelial büyüme faktörü benzeri faktör** (HB-EGF); 2) epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGF-R) güçlü bir şekilde bağlanma yatkınlığında olan HB-EGF ve trofoektoderm yüzeyinde bulunan perlakan olarak da adlandırılan **heparan sülfat proteoglikan**'dır [28, 35, 50].

İmplantasyon, endometriyuma ait bir evredir ve endometriyum **implantasyon penceresi** denilen zaman diliminde embriyoyu kabul eder. İmplantasyon penceresi progesteronun ve östrojenin endometriyum dokusundaki programlanmış etkisinin bir sonucudur. Bu hormonların etkileri büyük oranda lokal olarak üretilen sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin etkilerinden kaynaklanır. İnterlökin-6 (IL-6) ailesine ait

bir stokin olan leukaemia inhibitör faktör (LIF) implantasyon için gerekli bir faktördür. Progesteronun reseptörlerine ulaşamaması durumunda implantasyon sona erer ve implantasyon penceresi etkin bir şekilde kapanır [35, 48, 61].

2.6. Tiroid Bezi'nin Histolojisi ve Fizyolojisi

Kahverengi – kırmızı renkte ve vasküler bir yapıya sahip olan tiroid bezi, anterior boyun bölgesinde, larinksin önünde ve aşağısında yerleşmiş bir iç salgı bezidir. Tiroid kıkırdağı ve üst trakea boyunca dar bir istmusla bağlanan sağ ve sol iki büyük lateral lobdan oluşur. Istmus ikinci ve dördüncü trakeal halkaların arasında bulunan, 12-15 mm yüksekliğe sahip bir yapıdır. Genellikle istmustan yukarıya doğru uzanan bir piramidal lob bulunur [35, 28, 29, 34, 107].

Tiroid bezi, bazal metabolik hızı kontrol etmeye yardımcı olmak için tiroid hormonları olan tiroksin (tetraiyodotironin, T4) ve triiyodotironin (T3) salgılar. Bunun yanı sıra polipeptid hormon olan kalsitonin ve küçük miktarlarda mono ve diiyodotirozin (MIT ve DIT) salgılar [35, 62].

Tiroid bezinin her iki lobu çok sayıda değişik çapta ki basit bir küboidal epitelle düzenlenmiş folikülden oluşur. İşlemine göre yassı, kübik, prizmatik arasında değişen tek katlı epitelle döşeli bu foliküllerin merkezi lümeni kaplayan periyodik asit schiff (PAS) pozitif reaksiyonu veren jel benzeri kolloid maddesi ile yoğun bir şekilde doludur. Tiroid kolloidi, tiroid hormonlarının öncüsü, kompleks yapıya sahip iyotlu glikoprotein olan tiroglobulini içerir [28,29, 34, 50, 35].

Tiroid bezi, parankim içerisine septalar göndererek onu lobüllere ayıran ve sınırlar, kan damarları ve lenfatikler bulunduran fibröz bir bağ dokusu kapsül ile kaplıdır. Foliküller sıkı şekilde bir arada bulunurlar fakat birbirleriyle bağlantı oluşturmazlar. Sadece düzensiz retiküler bağ dokusu ile birbirlerinden ayrılırlar [28, 29, 34].

Folikül epitelinde iki tip hücre görülür [29, 35].

Foliküler hücreler (esas hücreler)

Esas hücreler T3 ve T4 tiroid hormonlarının üretilmesinden sorumludur [35].

Şekil ve boyutları fonksiyonel işlevlerine göre değişiklik gösteren bu hücrelerin apikal bağlantı kompleksleri vardır ve bazal lamina üzerine yerleşiktirler. Ayrıca apikal yüzeyde kısa mikrovilluslar bulunur. Hafif bazofilik bir sitoplazma ve merkezde belirgin çekirdekçik içeren yuvarlak bir çekirdeğe sahip kutuplaşma gösteren hücrelerdir [28, 29, 35].

Aktif protein sentezi, fagositoz ve sindirim yaptığını gösteren organeller içerir. Hücrelerin bazal kısmında granüllü endoplazmik retikulum, apikal kısmında golgi kompleksi, salgı granülleri, lipit damlacıkları ve sayısız fagozom ve lizozomlar bulunur [28, 29].

Hiperfonksiyon durumunda epitelyum prizmatiktir ve çok fazla mikrovillus görünür. Hipofonksiyon durumunda ise dışarı çıkarılamayan koloidin basıncı ile epitel hücreleri yassılaştır [29].

Parafoliküler hücreler (C hücreleri)

Bu hücrelerin kolloid ile hiçbir teması yoktur [34].

Folikül epiteli ile folikül bazal laminası arasında yer alan C hücreleri tek tek ya da folikül dışında küçük gruplar halinde bulunurlar. Folikül hücrelerinden daha büyük ve soluk boyanan hücrelerdir. Az miktarda granüllü endoplazmik retikulum, büyük golgi kompleksi ve sayısız salgı granülleri vardır [28, 29, 35].

Kılcal damarların yakın çevresinde doğrudan bağ dokusuna bırakılan kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin hormonunu üretirler. Kan kalsiyum seviyeleri yüksek olduğunda salınır ve osteoklast faaliyetini baskılar [28, 34, 35].

Folikülleri çevreleyen yoğun fenestralı kapiller ağı, süperiyor ve inferiyor tiroid arterlerinden köken alır. Kör uçlu lenfatik kapiller ağı interfoliküler bağ dokusunda yer alır. Sentezlenen hormonların bezden taşınmasında bu ağ ikinci bir olanak sağlayabilir [35].

Tiroid bezinde üretilen üç hormon normal metabolizma ve homeostaz için gerekli moleküllerdir. Tiroksin (T4, tetraiyodotironin) ve triiyodotironin (T3), tiroisitler yani foliküler hücrelerce sentezlenip salgılanır. Bu hormonlar, vücudun büyümesi ve gelişmesini etkilerken doku ve hücre bazal metabolizmasını ve ısı üretimini düzenler. Pitüiter bez (hipofiz bezi) ön lobundan salgılanan TSH (tiroid uyarıcı hormon, tirotropin) bu hormonların salgılanmasını düzenler. Parafoliküler hücre (C hücreleri) tarafından sentezlenen kalsitonin (tirokalsitonin) paratiroid hormonunun (PTH) fizyolojik antagonistidir. Alt düzey hayvanlarda serum kalsiyum seviyesini düzenlerken insanlardaki rolünü tam olarak anlamak zordur. Osteoklastların rezorbtif faaliyetine engel olarak kan kalsiyum seviyesini düşürür ve osteoid kalsifikasyon düzeyini yükselterek kemiklerde kalsiyum birikmesine neden olur. Yüksek kan kalsiyum düzeyi kalsitonin salgılanmasını uyarırken düşük kan kalsiyum düzeyinde salgısı engellenir [28, 35].

Tiroid hormonlarının inaktif depo formu olan tiroglobulin, kolloidin ana komponenti ve 120 tirozin kalıntısı bulunduran bir glikoproteindir. Bazik ve asidik boyalarla boyanan ve güçlü PAS pozitif olan tiroglobulin hormon değildir. Tiroglobulinden serbestleştirilen tiroid hormonları ileri hücrel faaliyetler ile folikülleri çevrelemiş fenestrali kan kapillerine verilir [35].

Tiroid hormonu (T4 ve T3) sentezi

Tiroid hormonlarının sentezi ekzokrin ve endokrin fazı olmak üzere iki aşamadan gerçekleşir. Her iki fazda ön hipofizden salınan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile düzenlenir [28, 50].

Ekzokrin faz;

- Tiroglobulin sentezlenmesi; Tiroglobulinin öncül hali foliküllerin epitelyal hücrelerin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Veziküler halde paketlenmeden önce glikolizasyonu golgi aygıtında gerçekleşir. Ekzokrin bir ürün olarak ekzositoz yoluyla tiroisitlerde oluşan veziküllerden folikül lümenine salıverilir. Tiroglobulinin iyotlanmasından yükümlü enzim olan tiroid peroksidaz aynı salgı vezikülünde tiroglobulin ile inaktif şekilde birikir [28, 35, 50].

- Dolaşımdaki iyodürün alınması; Foliküler epitel hücreleri iyodürü bazolateralinde bulunan ATPaz bağımlı 87 kilodaltonluk bir transmembran proteini olan sodyum/iyodür (Na/I) taşıyıcıları (NIS) ile kandan sitoplazmasına taşırlar. Tiroid bu sayede plazmadan 30 kat fazla iyodüre sahip olur. Dolaşımda düşük seviyede iyodür bulunması NIS sentezini tetikler ve iyodür alımı artar. Difüzyonla apikal hücre membranına geçen iyodür iyonları burada atipik iyodür/klorür taşıyıcısı (pendrin) ile tirositlerden folikül lümenine aktarılır. Daha sonra iyodür hızlı bir şekilde okside olur ve aktif formdaki iyota dönüşür. Tiroid peroksidaz tarafından katalize edilen bu işlem kolloid içerisinde gerçekleşir [28, 35].
- Tiroglobulinin iyotlanması; Tiroglobuline özgü tirozin kalıntılarına bir veya iki iyot atomu eklenmesi kolloid içinde, tirositlerin yüzeyinde ki mikrovilluslarda gerçekleşir. Bu işlem yine tiroid peroksidaz (TPO) tarafında katalizlenir. Tek tirozin kalıntısına bir iyot atomu eklenmesi ile monoiyodotirozin (MIT), MIT kalıntısına ise ikinci bir iyot eklenmesi ile de diiyodotirozin (DIT) kalıntısı oluşur. Tiroid peroksidazın aktivitesi, thiourea, propilthiourasil ve metil merkaptimidazol tarafında engellenebilir. Antitiroid olan bu ilaçlar, tiroid hormonların hiperaktif bezlerde oluşumunu engellemek amacıyla kullanılır [28, 35, 50].
- T4 ve T3 oluşumu; Birbirine yakın olan iki iyotlanmış tirozin kalıntısının oksidatif eşleme reaksiyonu ile gerçekleşen bu olay kovalent bağlanma ile olur. MIT ve DIT kalıntılarının eşleme reaksiyonu sonucunda T3, iki DIT kalıntılarının eşleme reaksiyonu sonucunda ise T4 oluşur [28, 35].

Endokrin faz;

- İyotlanmış tiroglobulinin endositozu; Lizozomal yolda, tiroid uyarıcı hormonun (TSH) bazal yüzeydeki reseptörlere bağlanması ile iyotlanmış tiroglobulin uyarılır ve foliküler hücrelerin uzun kübik hücreler haline gelmesine neden olur . Apikal hücre zarında psödopodlar oluşur ve kolloid damlacıklarını çevreler. Oluşan endositoz vezikülleri lizozomlarla birleşir ve kolloid de bulunan triglobulinden lizozomal proteazlar tarafından T ve T4 kalıntıları çıkarılır, aktif hale gelir. Transepitelyal yolda, tiroglobulin tirositletin apikalinden bazolateraline doğru taşınır ve bu yolağa girebilmek için 330 kilodaltonluk LDL endositik reseptör ailesine ait olan megaline bağlanır. Transmembran proteini olan megalin, foliküler epitel hücrelerin kolloidle temas eden apikal yüzeyinde sentezlenir. Megaline bağlanarak alınan tiroglobulin lizozomal yoldan kurtulur ve endositik veziküller tirositlerin bazolateral membranına taşınır. Yüksek TSH

seviyesinde megalin miktarı artar ve büyük oranlarda tiroglobulin bu yolağı izler ve lizozomal yolağı gitmesi engellenir. Bu da tiroid hormonlarının salınım derecesini azaltabilir [28, 34, 35, 50].

- T3 ve T4'ün dolaşıma salınması; Aktifleşen T3 ve T4 hormonları sitosol içerisine bırakılır ve bazal yönünde perifoliküler kapiller ağı serbest bırakılır [28, 34].

Dolaşıma verilen bu iki hormonun hemen hemen tamamı kanda tiroksin bağlayıcı globuline (%70) ve albumine (%25) bağlanarak taşınır. Çok az miktarlarda tiroglobuline bağlı olarak taşınırlar. Dolaşımda en çok bulunan (%90) tiroid hormonu tiroksin (T4)'dir. İki hormon da aynı hedef hücrenin reseptörlerinde bağlanırlar, fakat T3 T4'ten 2-10 kat fazla aktif etki gösterir. Yarılanma ömürleri, T3'ün 1,5 günken, T4'ün bir haftadır. Yalnızca foliküler hücreler T4 üretirken, T4'ten daha aktif olan T3 ise çoğunlukla böbrek, kalp ve karaciğer organlarında T4'ten farklılaşarak üretilir [28, 35].

Folikül hücrelerinin hücre zarında bulunan TSH reseptörleri ile birlikte bulunan bu uyarıcı hormon, epitelde ki hücre yüksekliğini artırarak tiroid hormonlarının sentezi ve salınımının bütün basamaklarını denetler. Tiroid hormonları TSH salınımını baskılayarak dolaşımda bulunan T4 ve T3 düzeylerini normal bir seviyede kalmasını sağlar. Ön hipofizden TSH sentezi, sıcak ve stresli durumlarda azalırken soğuğa maruz kalındığında artar [28].

Tiroid hormonları birçok doku ve organın yanı sıra enerji homeostazı ve sayısız metabolik yolun büyümesini ve farklılaşmasını düzenler. Mitokondri sayısı ve boyutunu artırarak, mitokondri proteinlerinin sentezini stimüle eder ve metabolik aktiviteyi yükseltir. Merkezi sinir sisteminin perinatal gelişiminde önemli bir rol oynar [28, 62].

2.7. Hipotiroidizm

Tiroid bezinin yeterli miktarda tiroid hormonu oluşturmadığı bir hastalıktır. Hücresel düzeyde metabolik ve nörolojik etkilere neden olur [64, 65].

Beyinin tabanında yer alan hipofiz bezi, T3 ve T4 üretmek ve serbest bırakmak için tiroid bezinin uyarıcı TSH üretir. Negatif geri besleme döngüsü boyunca, hipofiz T3 ve T4 seviyeleri düşükse TSH üretir. Hipofiz bezi hipotalamus tarafından düzenlenir.

Hipotalamus düşük tiroid hormon düzeylerini tespit eder ve daha tiroit bezini T3 ve T4 üretmesi ve salgılaması için kolaylaştırmak üzere hipofiz bezini uyararak tirotropin salgılatıcı hormon (TSH) salgılayarak yanıt verir. Bu etkileşim, tiroit hormonlarının kan seviyelerini normal döndürme çabası içinde devam eder [65].

Diyette yetersiz iyot alımı (iyot eksikliğine bağlı guatr, endemik guatr) veya otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroidit) gibi kalıtsal otoimmün hastalıklar nedeniyle hipotiroidi oluşabilir. Hashimoto hastalığı tiroglobuline, tiroit peroksidaza ve TSH reseptörüne karşı anormal otoimmunoglobulinlerin varlığı ile değerlendirilir. Bu hastalıkta tiroid hücre apoptozu ve folikül dejenerasyonuna dayalı olarak bezin uyarılmasından çok tahribi gerçekleşir. Tiroid hormonun yokluğu ile dolaşımdaki hormon seviyesi düşüklüğü, TSH üretimini stimüle ederek tiroit bezinde fazla tiroglobulin sentezi ile hipertrofiye neden olur [35, 51].

Hipotiroidizm T3 ve T4 tiroid hormonlarının yetersiz düzeylerinin bir sonucu olduğu ve hipofiz bezinin bu hormonların TSH ile salınımını düzenlediği için, hipotiroidinin objektif tanısı TSH ve T4 düzeylerinin laboratuvar değerlendirmesiyle doğrulanabilir. Tiroid fonksiyonunu ölçen birincil tarama testi TSH düzeyini ölçmektir, çünkü T3 ve T4 düzeyleri düşükse hipofiz bezi daha fazla TSH üretir. TSH seviyesi yükselirse, bir sonraki adım T4 veya serbest T4 düzeyini ölçmektir. T3 seviyesi, hipotiroidizmin tanısında yararlı değildir çünkü düşük seviyede olan tiroid hormonudur. T3 seviyesi, akut hastalık sırasında olduğu gibi tiroit anormallikleri olmadan da düşük olabilir [65].

Hipotiroidizm, primer, subklinik ve santral olarak değerlendirilir. Bu türler TSH ve T4 seviyeleri ile ayırt edilir. Primer hipotiroidizm, yüksek TSH seviyesi ve düşük serbest T4 seviyesi ile tanımlanır. Bu tip çoğu hipotiroidizm olgusunu kapsar. Subklinik hipotiroidizm, yüksek TSH seviyesi olan normal serbest T4 seviyesi ile karakterizedir. Yaşlılık ile beraber artan ve yaşlılarda %18'e kadar çıkan, erkeklere oranla kadınlarda daha çok görülen yaygın bir hastalıktır. Yaygınlığı erişkin popülasyonda %3 ile %18 arasında değişen subklinik hipotiroidizmden kadın, yaşlı ve iyotlu popülasyonlar daha çok etkilenir. Belirgin en sık oluşma nedeni ise antitiroit peroksidaz antikolları ile ilişkili (Hashimoto tiroidit) kronik otoimmün tiroidittir. Santral hipotiroidizm sekonder veya tersiyer olarak tanımlanır ve genellikle hipofiz (sekonder) veya hipotalamus (tersiyer) ile ilişkili

bozukluklardır. Düşük bir T4 seviyesi ile tanımlanır ve TSH seviyesi düşük, normal veya yüksek olabilir [65, 66].

Hipotiroidizmin belirtileri; yorgunluk ve aşırı uyuklama, kilo alma, aşırı kas durgunluğu (güçsüzlüğü), yavaşlamış kalp atışı, azalmış kalp debisi, kan hacminin azalması, kabızlık, zihinsel durgunluk, kavramada değişiklik, cildin lekelenmesi, kurbağa benzeri boğuk ses gelişimi, kısırlık, adetsel anormallikler ve şiddetli vakalarda myxedema denilen vücut boyunca ödemli bir görünümün gelişimidir. İleri evrelerde çıkan bu ödem, dermisin bağ dokusunun ekstraselüler matriksinde fazlaca hyaluronan birikimi nedeniyle [35, 51, 65].

2.8. Hipotiroidizm'de Uterus

Tiroid bezi dışı üreme sisteminin histofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Üreme çağındaki dişilerde, sıklıkla görülen endokrinolojik bozukluk tiroid hastalıklarıdır ve tiroit hastalıklarından olan hipotiroidizm dışı üreme fonksiyonu üzerinde cinsel olgunlaşmayı ve menstruasyon döngüsünü etkileyerek puberte başlangıcında gecikmeye, anovulasyona (yumurtlamanın olmaması), amenore (adet görememe) veya hipermenoreye (aşırı kanamalı adet görme), adet düzensizliğine neden olur. Fertilitiyi inhibe eder ve jinekolojik bozuklukların, spontan abortus (kendiliğinden gerçekleşen düşükler) ve fetal mortalite (fetal ölüm) sıklığının artışı ile ilişkilidir [67, 68, 69, 70].

500 gramın altındaki embriyo, fetus ve fetus eklerinin tamamının ya da bir kısmının vajinal kanama ile uterustan atılması durumuna abortus denir. 12. gebelik haftasına kadar olan abortuslar erken abortus, 12-20. gebelik haftaları arasında olan abortuslar geç abortus olarak adlandırılır. Hipotiroidili kadınların %20-40'ı gebelikle ilgili komplikasyonlar yaşamaktadır ve bu komplikasyonlardan olan abortus kayıplar genelde ya implantasyon bölgesinin yetersiz kanlanması yüzünden erken dönemde ya da yapısal defektlere bağlı olarak geç dönemde (2.trimesterde) görülür [67, 71].

Uterus epitel morfolojisi implantasyonun gerçekleşmesi için önemlidir. İmplantasyon sürecinde döllenmiş yumurta ve yüzey epiteli arasında etkileşim olmak zorundadır. Epitelin gebelik için yeteri kadar hazırlanması gerekir. Nitekim yüzey epitelinin yapısı implantasyon başarısı için önemlidir. Hipotiroidi durumunda uterus boynuzunda epitel

prizmatiktir ve daha kalın bir bazal membran üzerinde bulunur. Çekirdek belirgin bir çekirdekçik ile esas ökromatiktir, aynı zamanda ovaldır. Çekirdekler hücre yüksekliğinin yarısı kadardır ve hücrenin alt yarısı içinde yer alır. Lipit damlacıkları sitoplazmada boldur ve hem supranükleer hem de infranükleer bölgede yer alır. Granüllü endoplazmik retikulumdan fakirdir. Mikrovillus daha kısa görünür. Luminal epitel yüksekliğinde azalma gerçekleşir [72].

Hipotiroidi'de uterus endometriyum hacim yoğunluğu ve kas katmansı azalır. Uterus boynuzunun kesit alanı ve mutlak hacmi önemli ölçüde azalır. Luminal yüzeyden stromakas bağlantısına kadar olan endometriyumun kalınlığında azalma görülür. Uterusun bir ucundaki kavşağından, diğer ucundaki boynuz-fallop tüpü bağlantısına kadar olan uterus boynunun uzunluğu ve kesit alanında da azalma gerçekleşir [6, 73].

2.9. Uterus ve İnfertilite

İnfertilite, 12 aylık düzenli ve korumasız cinsel ilişkiden sonra klinik gebelik oluşturmadaki başarısızlık ile karakterize bir hastalıktır. Subfertilite, infertilite ile eş anlamlı olarak kullanılabilir bir terimdir. İnfertilite, primer ve sekonder olarak kategorize edilir. Primer infertil kadın, klinik gebelik teşhisi konmamış ve infertilite olarak sınıflandırma kriterlerini karşılayan kadındır. Sekonder infertil kadın, klinik gebelik yapamayan ancak daha önce klinik gebelik teşhisi konmuş bir kadın için geçerlidir [74].

Endometriozis, uterin fibroidler ve endometriyal polipler kadın uterus infertilitesinde rol oynayabilir [74].

Endometriozis; pelvik ağrı ve subfertilite için önemli bir etken olan endometriozis, uterusun dışında, başta pelvik periton, overler, rektovajinal septum ve nadiren diyafram, plevra ve perikardiyum olmak üzere endometriyal benzeri bir doku ile karakterizedir. Büyüme için östrojene bağımlı olan peritoneal hastalık, peritoneal yüzeylere implante olan ve inflamatuvar bir yanıt veren steroid hormon duyarlı endometriyal hücrelerin ve dokuların retrograd menstruasyonundan (adet kanının ters yön izleyerek fallop borularından karın boşluğuna geçişi ile belirgin adet döngüsü) kaynaklanır. Bu yanıt, anjiyogenez, adezyonlar, fibrozis, skarlaşma, nöronal infiltrasyon ve anatomik distorsiyon ile birlikte ağrı ve

infertilite ile sonuçlanır. Her ne kadar kadınların çoğu retrograd menstruasyona sahip olsa da, retrograd menstruasyonlu tüm kadınlar endometriozise sahip değildir. Endometriozis için risk faktörleri arasında menstrual çıkışın tıkanması (mullerian anomaliler), uzun süreli endojen östrojene maruz kalma (örn. erken menarş, geç menapoz veya obezite nedeniyle), kısa menstrual sikluslar, düşük doğum ve endokrin bozucu kimyasallara maruz kalma vardır [75].

Uterin fibroidler; kadın genital sisteminin en sık görülen benign tümördür ve leiomyom olarak da adlandırılır. Gelişiminde tüm tümörlerde olduğu gibi iki ayrı aşama vardır. (1) normalden anormal bir hücreye dönüşüm, (2) anormal hücrelerin büyümesi ve proliferasyonudur. Fibroidlerin büyümesini etkileyen birkaç faktör vardır. Bunlar yumurtalık steroidlerini, büyüme faktörlerini ve anjiyogenezi değil aynı zamanda apoptoz sürecini de içerir. Menstrual siklusun progesteron dominant luteal fazında artmış mitoz sergiler ve progesteron reseptörleri normal myometriyuma göre daha fazladır [76].

Endometriyal polipler; endometriyal bezler ve stroma içeren endometriyumda gerçekleşen hiperplastik aşırı büyümelerdir. Bu lezyonların büyük çoğunluğu benignidir. Polipler, bireysel ya da çoklu lezyonlar şeklinde olabilirler. Boyu milimetre ile santimetre arasında değişir ve sapsız ve pendiküllü olabilir. Polipler, sperm ve embriyo transportu, embriyo implantasyonu bozukluğu, erken gebelik kaybı veya değiştirilmiş endometriyal reseptivite ile mekanik girişime bağlı olarak infertiliteye neden olur [77].

2.10. Oksidatif Stres

Serbest radikaller, normal metabolizma sırasında oksijen kullanımı ile üretilen reaktif oksijen türleri (ROS) olup lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi makromoleküllerle etkileşerek hücre yapı ve organellerinde bozukluklara neden olur. Hücre ve dokular için oldukça zehirli ve zararlıdır [78, 79].

Serbest radikaller, moleküler ya da atomik yörüngesinde bir veya daha fazla reaktif olan çiftleşmemiş elektrona sahip, kararsız ve kısa ömürlü, moleküler ağırlığı düşük kimyasal bir üründür. ROS'un fizyolojik seviyeleri transkripsiyonu düzenleyebilir, sinyal molekülleri olarak işlev görebilir ve patojen enfeksiyonuna karşı savunabilir. Her ne kadar

serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku dejenerasyonu ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Elektron alıcı molekül olan serbest radikallerin aktif oksijen türevlerine oksidan denir. Oksidanlar hedef moleküllerden elektron alarak hedef molekülün yapısını ve fonksiyonunu değiştirir. Böylece serbest radikaller hücre zarını, DNA, RNA gibi genetik materyal ve farklı enzimatik olayları etkileyerek hücre dejenerasyonuna yol açar. Dejenerasyon vermelerinden dolayı kanser, yaşlanma, diyabetes mellitus, iskemi reperfüzyon, hepatitis B, vitamin E eksikliği, amfizem, hiperoksi, arteroskleroz, pankreatitis, romatoid artrit ve kas hastalıkları gibi pek çok hastalık patogenezinde etkilidir [8, 80, 81].

Mitokondri, endoplazmik retikulum, sitosol ve nükleer membranlar serbest radikaller için kaynaktır. Yaşlanma ve çeşitli stres koşullarında, peroksizomlar da bir ROS kaynağı olabilir. Alloksan ve parakuat gibi kimyasallar etkisi altında kalma, parasetamol ve karbon tetraklorür gibi ilaç toksikasyonları, ultraviyole veya iyonize radyasyon, sigara dumanı, hava kirliliği yapan kimyasallar, çevresel faktörler, uyuşturucu ve alkol gibi bağımlılık yapıcı maddeler ekzojen ROS kaynaklarıdır [79, 81].

Serbest radikaller özellikle hücre membranındaki doymamış yağ asitlerine etki ederek (oksidasyon) lipid peroksidasyonunu oluştururlar. Serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir. Lipid peroksidasyon reaksiyonu özellikle atreosklerozun gelişiminde çok önemlidir [78, 80].

Organizmada serbest radikallerin hücre içi ortamdan hızlı ve etkin bir şekilde uzaklaştırılması ve bunların neden oldukları dejenerasyonları azaltmak için pek çok savunma mekanizması vardır. Radikallerin ürettiği oksidanlar organizmada sitoplazmik, mitokondriyel ve ekstrasellüler biçimde olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzim sistemleri ve tokoferoller (vitamin E), askorbik asit (vitamin C), vitamin A, β-karoten, indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi antioksidanlar tarafından yıkılırlar [8, 78, 79, 80].

Serbest radikaller, nitrik oksit, süperoksit, lipid peroksit ve hidroksil gibi farklı kimyasal yapılar bulundurur. Organizma sistemlerinde oksijenden oluşan radikaller en önemli

serbest radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna flavoprotein ve demir-kükürt bulunduran yükseltgenme-indirgenme enzimlerinin etkisi ile indirgenir. Hücre dejenerasyonuna yol açarak en fazla etkiye sahip olan süperoksit grubu, bakırlı enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından oksijen ve hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür. Daha az etkiye sahip olan hidrojen peroksit, su ve oksijen gibi zayıf etkili ürünlere dokularda ki peroksidaz, katalaz ve glutasyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerin etkisi ile çevrilerek etkisiz hale getirilir [81].

Lipid peroksidasyonunun oluşturduğu en önemli ürünü olan melondialdehit (MDA), membrandaki iyon alışverişini etkileyerek bileşiklerin çapraz olarak bağlanmasına neden olur. Böylece enzim aktivite ve iyon geçirgenliği değişimine yol açarak olumsuz sonuçlara neden olur. DNA'nın nitrojen bazlarıyla etkileşime girebildiği için mutajenik ve hücre kültürü için de karsinojenik ve genotoksiktir [8, 81].

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılmaz hızında ki düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum vücudun antioksidan savunma mekanizması ile hücrelerdeki lipid katmanının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal oluşumu arasında gerçekleşen dengesizliktir. Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara kullanımı, radyasyon gibi radikal üretimine sebep olan çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilir [80, 81].

Oksidatif stres genel olarak lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA; protein oksidasyonu SOD, GPx, CAT, glutasyon-s-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) ve DNA dejenerasyon belirteci olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) gibi antioksidan enzimler; askorbik asit, glutatyon, sistein, alfa-tokoferol ve ubikinoin gibi çeşitli antioksidanların değerlendirilmesi ile belirlenir [8].

2.11. Oksidatif Stres ve Hipotiroidizm

Tiroid hormonları, bazal metabolik durumun yanı sıra oksidatif metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. Tiroid hormonları mitokondriyal solunum ve oksidatif metabolizmayı düzenler ve dolayısıyla serbest radikal üretiminde önemli rol oynar. Ayrıca, tiroid hormonları protein, vitamin ve antioksidan enzim sentezini ve degradasyonu (yıkılma) düzenler. Serbest radikal oluşumu ile antioksidan durumu arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak oksidatif stres, tiroid hastalıkları dahil çeşitli patolojilerde rol oynamaktadır. Bu nedenler, tiroid hormon seviyesinde ki varyasyonlar hücrel oksidatif stresi düzenler. Reaktif oksijen (ROS) oluşumu ve antioksidan durumu arasındaki denge, hipotiroidizm gibi tiroid bezinin hastalıkları dahil olmak üzere birçok patolojik duruma neden olan oksidatif strese neden olur. Hipotiroidizm, hem serbest radikallerin artan üretimini hem de antioksidatif savunmanın azaltılmış kapasitesinin bir sonucu olarak oksidatif stres ile ilişkilidir [82, 83, 84, 85].

Nitrik oksit (NO), hidroksil radikali (OH), süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oksidatif streste serbest radikallerdir. Fazla NO, peroksinitlerin oluşumu veya kusurlu antioksidanlara, lipit peroksidasyonuna ve hücrel işlev bozukluğuna neden olur. NO, plateletler, fibroblastlar, nöronal hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve endotelial hücreler dahil olmak üzere birçok hücrede enzim NO sentetaz (NOS) tarafından L-arginin'den üretilen aktif bir moleküldür. Birçok enflamatuar süreç artmış NO üretimine neden olur. Hipotiroidizmde inflammatuar sitokinlerin artması ile NO serbest radikalinde artış olur [82, 87].

Lipit peroksidasyonu (LPO), hidroksil radikali tarafından tetiklenen ve membran kopmasına neden olan serbest radikal zincir reaksiyonudur. Protein yapısındaki değişikliği kolaylaştırır ve serbest radikallerin oluşumunu teşvik eder. Hücre membran lipitlerinin ROS aracılı oksidasyonu MDA lipit peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açar. MDA artışı oksidatif stresin bir göstergesidir. Oksidatif stresle ilişkili olan hipotiroidizmde lipit peroksidasyonu artar. Artan lipid peroksidasyonuna bağlı olarak hipotiroidizmde plazmada, kırmızı kan hücreleri ve karaciğer, kalp, iskelet kası dokularında anlamlı derecede yüksek MDA seviyeleri, oksidatif durumu yansıtır [84, 86, 87].

2.12. Oksidatif Stres ve Uterus

Reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılan prooksidant moleküllerin ve antioksidanların kompleks bir etkileşimi vardır. Bu da hücre içi homeostazın korunmasına neden olur. Prooksidantlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stres de oluşan serbest radikaller üreme sisteminde önemli bir role sahiptir. Bunlar ayrıca, çeşitli reproduktif fonksiyonları modüle eden anahtar sinyal molekülleridir. ROS ve antioksidanlar, hem hayvanda hem de insanda, siklik luteal ve endometriyal değişiklikler, foliküler gelişim, yumurtlama, dölleme, embriyogenez, embriyonik implantasyon, plasental farklılaşma ve büyüme gibi reproduktif proseslerin düzenlenmesinde rol oynar. Oksidatif stres, spontan abortuslar, embriyopatiler, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelikle ilişkili bazı bozuklukların muhtemel bir destekçisi olarak ortaya çıkmıştır [88].

İmplantasyon embriyo ve uterus ortamı arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren çok iyi düzenlenmiş bir işlem olduğundan, maternal dolaşımın oluşması sırasında plasental oksidatif stresin oluşması erken gebelik kaybına neden olabilir. Oksidatif stres, implantasyon bölgelerinin sayısını azaltır. Stresin artması oksijen türlerini yükseltir ve implantasyon öncesi embriyoların gelişimini bozar. Oksidatif stres, indüklenmiş hücre zarı dejenerasyonu, DNA dejenerasyonu ve apoptozla karakterize olan embriyo büyümesinin kusurlu gelişimi ve gecikmesine neden olur [89].

Endometriyumdaki döngüsel değişikliklere, endometriyumdaki çeşitli antioksidanların ekspresyonundaki değişiklikler eşlik eder. Oksidatif stres karşısında endometriyal dokuda lipid peroksidasyon ürünü MDA ve serbest radikal NO 'da artış vardır [90].

İnfertilite ile ilişkili endometriozis durumunda yine oksidatif strese karşılık olarak gerçekleşen lipid peroksidasyonu artar. Artan peroksidasyona bağlı olarak endometriozis dokularında MDA seviyelerinde artış gerçekleşir [91].

2.13. Antioksidan Süperoksit Dismutaz (SOD)

Reaktif oksijen türlerinin ya da serbest radikallerin oluşmasını engelleyen, bunların neden olduğu hücresel ve doku dejenerasyonunu önleyen ve bu radikallerin uzaklaştırılmasını sağlayan vücutta görevli savunma sistemlerine antioksidan (antioksidan savunma sistemi) denir. Antioksidanlar, radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve radikalleri etkisizleştirerek toksik etkilerine karşı vücudu korur [78, 92].

Enzimatik bir antioksidan olan süperoksit dismutaz ROS'lara karşı birinci savunma hattını oluştururlar. Bu antioksidan enzim süperoksit radikalini (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene (O_2) dönüştürür [92].

İnsanlarda, SOD antioksidan enziminin üç formu vardır. Sitozolda bulunan bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD), mitokondride manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) ve hücre dışı sıvılarda bulunan ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) 'dır [92].

Hücrelerde en bol bulunan SOD formu Cu/Zn SOD (SOD1) formudur. 32 kDa molekül ağırlığı vardır ve 2 alt üniteden oluşur. Her bir ünitesinde Zn ve Cu atomu bulundurulur. Mitokondriyal bir enzim olan Mn SOD (SOD 2) formu, 80 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Öncelikli olarak yeri ekstrasellüler matriks ve hücre yüzeyleri olan EC SOD (SOD 3), 135,000 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Fibroblast, glia ve endotel hücreleri tarafından salgılanır [92].

SOD1 ve SOD2 antioksidan enzimlerinin her ikisinde insan uterus endometriyumunda bulunur ve toplam aktiviteleri proliferatif evreden çok orta sekretuar evrede daha yüksektir. Süperoksit dismutazları ve süperoksit radikali menstrual döngü ve gebelik sırasında endometriyum işlevinde önemli rol oynar [93].

Endometriyal stromal hücreler, normal metabolizmanın bir ürünü olan süperoksit anyonu üretir ve süperoksit dismutazlar bunu sabit bir fizyolojik seviyede tutar. Yüksek düzeyde progesteron ve östradiol insan endometriyal hücrelerinde SOD1 ve SOD2 aktivitesinin

artırır. SOD 1 ekspresyonu progesteron tarafından doğrudan düzenlenirken, SOD 2 cAMP yolu ile düzenlenir [93].

Bazı bulgular hipotiroidi nedeniyle bozulmuş antioksidan savunmasına bağlı olarak SOD aktivitesinin azaldığını gösterirken, bazı bulgularda hipotiroidinin neden olduğu oksidatif strese bağlı oluşan serbest radikallerin ortadan kaldırılması için SOD seviyesi ve aktivitesinin arttığını göstermiştir [85, 94].

2.14. DNA Dejenerasyon Göstergesi 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG)

Kararlı yapıda bir molekül olan DNA'da proteinler, karbonhidratlar ve lipitler kimyasal olarak oksidatif stres etkisi altında kalabilirler. DNA dejenerasyonu ve buna bağlı olarak onarımı arasında denge sebebiyle düşük seviyelerde dejenerasyon oluşabilir. Oksidatif baz modifikasyonu (8-OHdG) yeni doğan ratlar da dahi görülür. ROS' ların artışı, antioksidan enzim seviyelerinin azalması ve DNA onarım mekanizmalarının yetersiz kalmasına sebep olarak oksidatif DNA dejenerasyonunun oluşumunda artışı tetikler. Oksidatif dejenerasyon sonucu DNA'da abazik alan oluşumu, tek ve çift dal kırıkları olması, baz modifikasyonu (bazlarda düzenleme, baz katılımı) veya DNA ile protein arasında çapraz şekilde bağlanmalar da gerçekleşebilir [8].

Oksidatif DNA dejenerasyonunu belirlemek için genel olarak baz dejenerasyonlarının analizi yapılır. Bakır (CU^{+2}) iyonları DNA'daki guanin-sitozin'den zengin olan bölgelerde yüksek miktarda yer aldığı için oksidatif dejenerasyondan en çok etkilenen baz guanin bazıdır. Bu nedenden dolayı en fazla ölçümü yapılan baz dejenerasyonu 8-OHdG'dir ve oksidatif DNA dejenerasyonunun göstergesi olarak kabul edilir [8].

8-OHdG oluşumu ile ROS oluşumu arasında bir ilişki vardır. Bu durum ROS'un 8-OHdG oluşumuna neden olabilir. Oksidatif strese bağlı DNA dejenerasyonunda yaygın olarak kullanılan bir belirteç olan 8-OHdG, yaralanmış dokuda hidroksil radikali gibi toksik oksijen radikallerinin etkisiyle nükleik asitlerden bir hidrojen uzaklaştırılmasıyla oluşturulur [95].

Sisplatin ile oluşturulan oksidatif strese karşı uterus dokusunun endometriyumunda, uterus mukozasında ve uterus bezlerinde DNA dejenerasyonuna karşı 8-OHdG ekspresyonu görülmüştür [95].

Menopoz, yumurtalık foliküler fonksiyonunun kalıcı olarak kesilmesine, östrojen seviyelerinde akut bir düşüğe neden olur ve bu kadınların bu oksidatif strese yatkınlığını artırır. Menopozda oksidatif stres artar ve premenopoz (menopoz öncesi), perimenopozal (menopoza giriş) ve postmenopozal (menopoz sonrası) kadınlarda oksidatif DNA dejenerasyonunda değişik varyasyonlar görülebilir. Menopoz sonrası kadınlar daha yüksek 8-OHdG seviyeleri görülürken üç menopozal grup arasında 8- OHdG düzeylerinde oldukça anlamlı bir fark vardır [96].

2.15. Arı Sütü

Arı sütü, kraliçe bal arısı (*Apis Mellifera*) larvalarının seçkin besinleri olup yaşamlarının altıncı ve on ikinci günleri arasında, işçi bal arılarının hipofarengeal ve mandibular bezlerinden salgılanır. Visköz yapıda, kendine has bir kokuya ve yakıcı bir tada sahip ve kemik renginde bir maddedir. Kimyasal olarak arı sütü, su (%50 ila %60), proteinler (%18), karbonhidratlar (%15), lipitler (%3 ila % 6), mineral tuzlar (%1.5) ve çok sayıda vitamin ve, yalnızca kendisinde bulunan 10-hidroksi-2-dekenoik asit içerir [97, 98].

Suda eriyen ve Ph' si 35 olan arı sütünün içeriği, mevsime, larvanın yaşına ve arıların doğal beslenmesine göre değişir. İnsanlar tarafından yaygın olarak kullanılan, hücre yenilenmesi, dinçlik ve zindelik sağlama nedeniyle düşük miktarlarda pretini, biopretin, neopretin, ksantopretin gibi biyolojik aktif maddeler ile birlikte hormon içerir [99].

Arı sütü farmakolojik olarak, yüksek tansiyon önleyici, böbrek ve idrar yolu rahatsızlıklarını düzenleyici, zihinsel ve bedensel yorgunluğu giderici, ciltteki kırısklık ve sivilcelere karşı etkili olması nedeniyle yaygın olarak kullanılır. İnsülin benzeri peptit bulundurmasına yönelik olarak kan şekerini düşürücü (hipoglisemik), immünolojik ve kandaki kolesterol, lipit, fosfolipit, trigliserit ve β -lipoprotein seviyelerini düşürücü etkileri bulunmaktadır. Bu özelliklerine ek olarak cinsel fonksiyonları düzenleyici, saç ve cilt hastalıklarında tedavi edici ve hücre onarımı ve doku onarımı, büyümesi için önemli olan

molik asit ve aspartik asit bulunduran ve gençleştirici etkilere sahip antioksidan bir maddedir. Hormonlar, B vitamini, esansiyel yağ asitleri bakımından zengindir. Yapısında HDA (hidroksi desenoik asit) bulundurması ile antibakteriyel özellik kazanır [99, 100].

Arı sütünün fertilité üzerine pek çok olumlu etkileri vardır. Bıldırcınlarda, tavşanlarda ve insanlarda doğurganlığı tedavi edici ve artırıcı bir aracı olarak kullanılır. Gebelik ve doğurganlık oranındaki artışını östrus ekspresyonunu yükselterek yapmaktadır (arı sütü³). İnvitro ve invivo olarak östrojenik etkilere sahiptir. Östrojen reseptörleri ile etkileşime girerek östrojene duyarlı genlerin mRNA ekspresyonunu uyarır ve hücre proliferasyonunu geliştirir. Östrojen eksikliği uterusu VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) gen ekspresyonu azaltırken arı sütü ile tedavisinde östrojen reseptörleri ile girdiği etkileşim sonucu VEGF gen ekspresyonu sağlanmıştır. Arı sütü aynı zamanda menopozun kadınlarda yarattığı etkilerin azaltılması için de kullanılmaktadır [101].

Arı sütü oksidatif strese karşı antioksidan etkisi gösterir. Antikor üretimini ve bağışıklık sistemi hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Oksidatif stres durumunda arı sütü önemli ölçüde antioksidan enzimleri olan glutatyon peroksidaz aktivitesini ve eritrosit süperoksit dismutaz seviyesini yükselterek lipid peroksidasyon ürünü olan melondialdehit (MDA) düzeylerini önemli ölçüde azaltır. Doza bağımlı bir şekilde hücre oksidasyonunu azaltır ve büyüme evresindeki metabolik aktiviteyi olumlu bir şekilde etkiler. Hidrojen peroksit ile oluşturulan oksidatif stres durumunda arı sütü olumlu etki göstererek testis dokusunda glutatyon seviyesini artırıp MDA düzeyini azaltarak sperm sayısında ve testosteron hormon sentezinde faydalı bir etki göstermiştir. Ve bu olumlu faaliyetini yapısında bulundurduğu vitamin E, vitamin C ve arjininin sayesinde gösterir [98, 102].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)' n den sağlanan Wistar Albino cinsi 30 adet 6-8 haftalık 200-250 gr ağırlığında dişi sıçan kullanıldı.

Deneklerin 20-25 °C oda sıcaklığı, %55 nem oranı ve 12 saat karanlık,12 saat aydınlık olarak düzenlenen odalarda bakımları sağlandı.

Çalışmada kullanılan sıçanlar 5 eşit gruba ayrıldı:

1. Grup: Kontrol grubu (n=6)
2. Grup: Sham kontrol grubu Piropiltiourasil (PTU) çözücüsü olan 10 mg/kg/gün serum fizyolojik (SF) intraperitoneal yol ile (n=6)
3. Grup: Hipotiroidi grubu 10 mg/kg/gün PTU intraperitoneal yol ile (n=6)
4. Grup: Arı sütü grubu 100 mg/kg/gün arı sütü gavaj yolu ile (n=6)
5. Grup: Hipotiroidi ve arı sütü grubu 10 mg/kg/gün PTU yanında 100 mg/kg/gün arı sütü intraperitoneal ve gavaj yolu ile (n=6)

Yapılan uygulamaların hepsi 30 gün boyunca, günde tek doz ve aynı saatlerde uygulandı. Otuzuncu günün sonunda deneklere ketamin (45 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) maddeleri intramüsküler enjeksiyon ile verilerek uyutuldu ve ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrasında karın bölgeleri açılarak uterus dokuları alındı.

Işık mikroskopik inceleme yapabilmek için uterus doku örnekleri 1 cm³ lük parçalara ayrılarak %10' luk nötral formalin içinde 72 saat süre ile tespit edildi. Sonrasında alışımlı doku izleme yöntemlerinden geçirilip parafin blok haline getirildi. Hazırlanmış olan parafin bloklardan rodajlı ve polilizinli camlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak indirekt immunohistokimyasal yöntemler ve Mallory Azan yöntemi uygulandı.

3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem

Çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemlerle SOD1 (Rabbit polyclonal, ab13498, Lot: GR80256-42, Abcam, UK), 8-OHdG (Rabbit polyclonal, bs1278R) antikorları kullanılarak boyama yapıldı.

Alınan kesitler 37 °C'de olan etüvde 1 gece bekletildikten sonra deparafinizasyonu daha kolay hale getirmek için ısı 57°C'ye çıkartılan etüvde 1 saat daha bekletildi.

Camlar, deparafinizasyonu tamamlamak amacı ile 2 kez 15'er dakika ksilolde bekletildi. Sonrasında sırası ile %100, %96, %80, %70, %50'lik etil alkol serilerinden 5'er dakika ksilolden kurtulmaları için geçirildi.

Dokulardaki alkolü uzaklaştırmak amacıyla kesitler 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirildi.

Kesitler ilk olarak %10'luk sitrat tamponu (ph=6) içerisinde 4 kez derecesi 5'er derece düşürülerek mikrodalgada bekletildi. Daha sonra 20 dakika oda sıcaklığına gelmesi için bekletildi. Tekrardan 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirildi ve 3x3 dakika PBS (fosfat tamponlu salin) ile yıkandı.

PBS ile yıkanan kesitlere 15 dakika %3'lük hidrojen peroksit uygulanarak endojen peroksit aktivitesi engellendi ve PBS ile yıkandı. Kesitlere Ultra V blok solüsyonu 10 dakika bekletilerek uygulandı. Yapılan bu bloklama aşamasından sonra camlar ayrı ayrı SOD1 (Rabbit polyclonal, ab13498, Lot: GR80256-42, Abcam, UK) ve 8-OHdG (Rabbit polyclonal, bs1278R) antikorları ile 1 gece +4 °C' de bekletildi.

Oda ısısına getirilen camlar PBS ile yıkandı ve 10 dk. biyotinli sekonder antikor uygulandı. Camlar tekrar PBS ile yıkandıktan sonra 10 dk. streptavidinli peroksidaz enzim kompleksine maruz bırakıldılar. PBS ile yıkandıktan sonra kromojen DAB (3.3 diamino benzidin) (Lot: HDS36279, Thermo Scientific, USA) uygulanarak gözle görülür bir immün tepkimenin oluşması sağlandı. Zemin boyamasında Modified Harris Hematoksilin uygulandı. Preparatlar artan alkol serilerinden dehidre etmek amacıyla geçirilir ve 20 dk ksilolde şeffaflandırılarak entellan ile kapatılır. Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar

destekli görüntüleme sistemi ve Leica Q Vin 3 programı ile değerlendirmesi yapıp resimleri çekildi.

3.3. Mallory Azan Yöntemi

Alınan kesitler 37°C'de olan etüvde 1 gece bekletildikten sonra deparafinizasyonu daha kolay hale getirmek için ısısı 57 °C'ye çıkartılan etüvde 1 saat daha bekletildi.

Kesitler deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 15'er dakika ksilolde bekletildi. Sonrasında sırası ile %100, %96, %80, %70, %50'lik etil alkol serilerinden 5'er dakika ksilolden kurtulmaları için geçirildi.

Kesitler ilk önce Azocarmin G çözeltisi (250 ml distile suda 250 mg azocarmin çözülür ve 5 ml glasiyal asetik asit eklenir) ile 60 °C'lik etüvde 60 dakika boyanır. Distile suda yıkanır ve Anilin alkol çözeltisi ile (100 ml %70 veya %96'lık alkol içine 1 ml anilin oil eklenir) kırmızı boya akımı durana kadar hafif bir şekilde çalkalanır. Daha sonra asetik asit alkol çözeltisi (100 ml %96'lık alkole 1 ml asetik asit eklenir) 1-2 dakika etkin bırakıldı. Distile su ile tekrar yıkandıktan sonra fosfotungustik asit 30 dakika etkin bırakılır, ardından Heideinhein's blue ile 30 dakika bekletilerek boyanır. Preparatlar artan alkol serilerinden dehidre etmek amacıyla geçirilir ve 20 dk. ksilolde şeffaflandırılarak entellan ile kapatılır. Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sistemi ve Leica Q Vin 3 programı ile değerlendirmesi yapıp resimleri çekildi.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Gruplardan her denekte alınan seri kesitlerde, uterus dokusunun 6 farklı bölgesinde epitel, endometriyum, miyometriyum, perimetriyum ve duvar kalınlığının ölçümleri dijital ortamda Leica QWin V3 programı ile yapıldı. Tüm Duvar, epitel, endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum kalınlığının gruplara göre farklılık gösterme durumunun analiz edilmesi amacıyla yapılan Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. SOD1 İmmunohistokimya Boyama Bulguları

Uterus dokusuna ait SOD 1 primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda kontrol (Resim 4.6), Propiltiourasil (PTU) çözücüsü olan 10 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanan sham kontrol (Resim 4.7) ve 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan arı sütü (Resim 4.8) gruplarında epitele ait prizmatik hücrelerin, uterus bezlerine ait hücrelerin ve bağ doku hücrelerinin bazılarında; miyometriyum katmansına ait bazı düz kas hücrelerinde ve perimetriyuma ait mezotel hücrelerinin bir kısmında sitoplazmik düzeyde, zayıf SOD 1 tutulumu görüldü.

10 mg/kg/gün PTU uygulanan hipotiroidi (Resim 4.9) grubunda, epitel hücrelerinin ve bez duvarını döşeyen hücrelerin hemen hemen tamamında çoğunlukla kuvvetli ve yer yer de ortadan kuvvetliye değişen düzeyde, miyometriyuma ait düz kas hücrelerinin çoğunda orta şiddetli, perimetriyuma ait mezotel hücrelerinin yine hemen hemen tamamında orta şiddetli sitoplazmik ve bazı hücrelerde nükleer SOD 1 immünreaktivitesi ayırt edildi.

10 mg/kg/gün PTU yanında 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan hipotiroidi ve arı sütü (Resim 2.10) grubuna ait yapılan incelemelerde zayıftan ortaya değişen düzeyde SOD 1 immünreaktivitesi görüldü. İmmünreaktivitenin görüldüğü hücre yoğunluğunun özellikle bez duvarını döşeyen hücrelerde ve miyometriyuma ait düz kas hücrelerinde hipotiroidi grubuna kıyasla daha az olduğu izlendi.

4.2. 8-OHdG İmmunohistokimya Boyama Bulguları

Uterus dokusuna ait 8-OHdG primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda sonucunda kontrol (Resim 4.11), Propiltiourasil (PTU) çözücüsü olan 10 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanan sham kontrol (Resim 4.12) ve 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan arı sütü (Resim 4.13) gruplarında epitele ait prizmatik hücrelerin, uterus bezlerine ait hücrelerin ve bağ doku hücrelerinin bazılarında; miyometriyum katmansına ait bazı düz kas hücrelerinde ve perimetriyuma ait mezotel hücrelerinin bir kısmında zayıf ve sitoplazmik 8-OHdG tutulumu görüldü.

10 mg/kg/gün PTU uygulanan hipotiroidi (Resim 4.14) grubunda, epitel hücrelerinin ve bez duvarını döşeyen hücrelerin hemen hemen tamamında çoğunlukla kuvvetli ve özellikle uterus bezlerine ait hücrelerde çok kuvvetli, miyometriyuma ait düz kas hücrelerinin çoğunda orta şiddetli; perimetriyuma ait mezotel hücrelerinin yine hemen hemen tamamında şiddetli nükleer ve sitoplazmik 8-OHdG immünreaktivitesi ayırt edildi. SOD 1 immünreaktivitesi gösteren hücre yoğunluğuna karşın daha az olarak tespit edildi.

10 mg/kg/gün PTU yanında 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan hipotiroidi ve arı sütü (Resim 4.15) grubuna ait yapılan incelemelerde endometriyuma ait epitel hücrelerinde zayıf, uterus bezlerine ait hücrelerde zayıftan ortaya değişen düzeyde 8-OHdG immünreaktivitesi görüldü. Yine miyometriyuma ait orta yoğunlukta düz kas hücresinde ve perimetriyuma ait mezotel hücrelerinde zayıftan ortaya değişen düzeyde nükleer ve sitoplazmik 8-OHdG immünreaktivitesi görüldü.

4.3. Mallory Azan Boyama Bulguları

Uterus dokusuna ait Mallory azan boyamaları sonucunda yapılan incelemelerde kontrol (Resim 4.1), (PTU) çözücüsü olan 10 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanan sham kontrol (Resim 4.2) ve 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan arı sütü (Resim 4.3) gruplarında endometriyum katmansının tek katlı prizmatik epiteli, desidual hücrelerden zengin bağ dokusu ve uterus bezleri ile; miyometriyum katmansının içten dışa sırası ile longitudinal, longitudinal ve sirküler ile yine longitudinal yönde seyreden düz kas yapıları ve perimetriyum katmansının gevşek bağ dokusu ve tek katlı yassı epitel hücreleri ile normal görünüm sergilediği izlendi.

10 mg/kg/gün PTU uygulanan hipotiroidi (Resim 4.4) grubunda yapılan incelemelerde, uterus epitelinde yoğun dejenerasyon ve vakuolizasyon görüldü. Uterus bezlerinin duvarını oluşturan hücrelerde ödem ve hipertrofi izlendi. Yine bu hücrelerin bazılarının büzülmeye uğradığı, bazılarının ise çekirdeklerini kaybettikleri tespit edildi. Bu hücrelerin yer yer boylarının kısalarak yassı hücrelere dönüştükleri ve yer yer de piknotik çekirdekli hücreler halini aldıkları belirlendi. Endometriyuma ait bağ dokuda damarların dilate bir hal aldığı, kollajen liflerin görece azalarak, yapıca bozulduğu izlendi. Endometriyum-miyometriyum sınırında ise, kollajen liflerin skar dokusu oluşturacak şekilde arttığı ve kompakt kollajen

lif demetlerinden zengin alanları oluşturduğu tespit edildi. Miyometriyum katmansına ait düz kasların üç yönde seyreden görünümünün hipotiroidi uygulaması ile birlikte tamamen bozulduğu izlendi. Perimetriyum normal yapısı ile ayırt edildi.

10 mg/kg/gün PTU yanında 100 mg/kg/gün arı sütünün uygulandığı hipotiroidi ve arı sütü (Resim 4.5) grubunda kimi alanlarda halen devam etmekle birlikte dokunun genelinde, hipotiroidi uygulaması ile görülen dejenerasyonu ortadan kaldırdı ve koruyucu etki gösterdiği belirlendi.

4.4. İstatistiksel Bulgular

Analiz sonucuna göre gruplar arasında tüm duvar kalınlığı (Grafik 4.1, Çizelge 4.1) açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Tüm duvar kalınlığının yüksek olduğu grup 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan arı sütü grubu, düşük olduğu grup 10 mg/kg/gün PTU uygulanan hipotiroidi grubudur.

Yapılan analiz sonucunda gruplar arasında endometriyum kalınlığı (Grafik 4.2, Çizelge 4.2) açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Endometriyum kalınlığının yüksek olduğu grup 10 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanan sham kontrol, düşük olduğu grup 10 mg/kg/gün PTU uygulanan hipotiroidi grubudur.

Gruplar arasında miyometriyum kalınlıkları (Grafik 4.3, Çizelge 4.3) açısından yapılan analiz sonucuna göre anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Miyometriyum kalınlığının yüksek olduğu grup 10 mg/kg/gün PTU yanında 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan hipotiroidi ve arı sütü grubu, düşük olduğu grup 10 mg/kg/gün serum fizyolojik uygulanan sham kontrol grubudur.

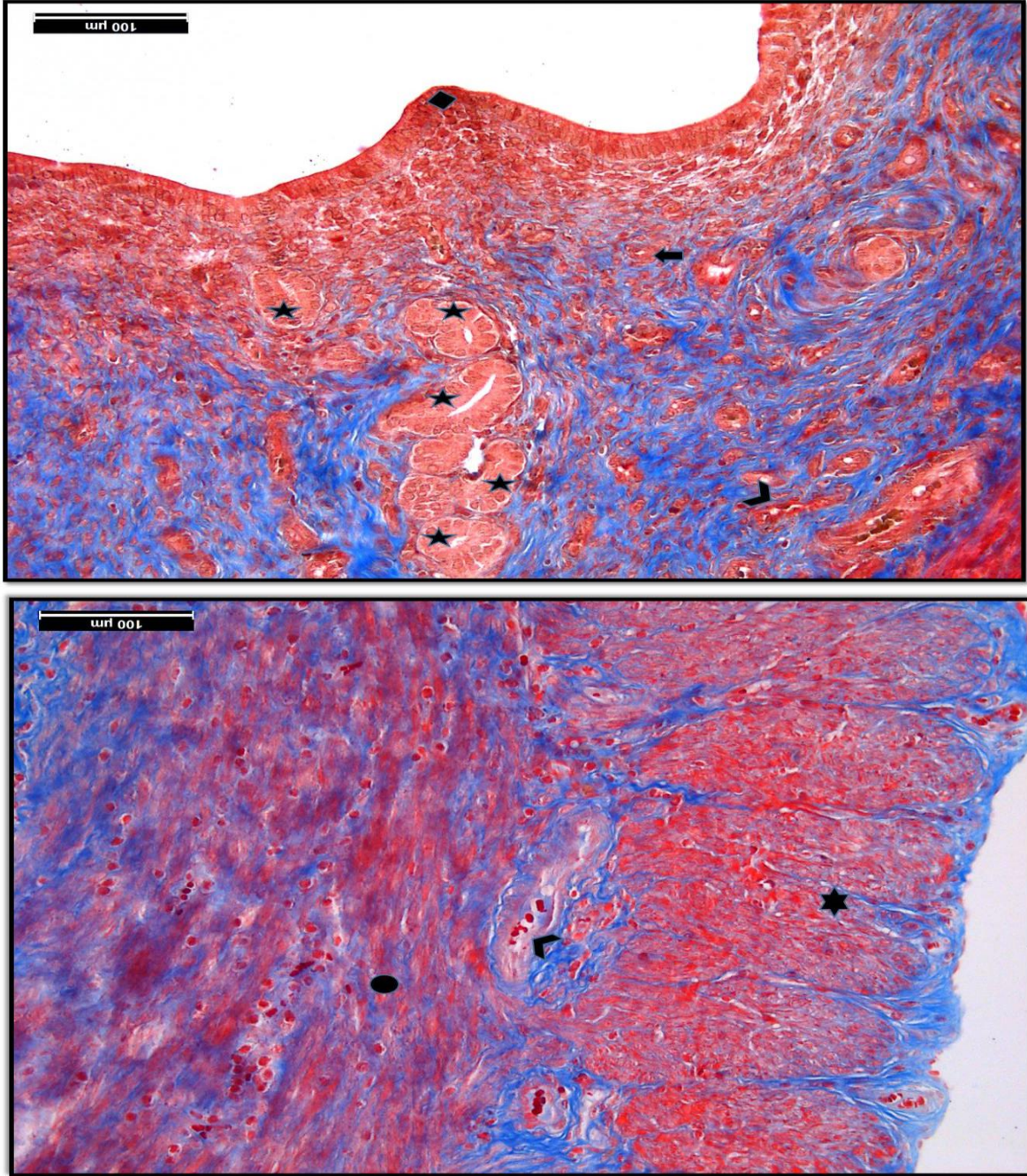
Analiz sonucuna göre gruplar arasında perimetriyum kalınlığı (Grafik 4.4, Çizelge 4.4) bakımından anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Perimetriyum kalınlığı yüksek olan grup kontrol grubu, düşük olduğu grup ise 100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan arı sütü grubudur.

Gruplar arasında epitel (Grafik 4.5, Çizelge 4.5) kalınlıkları açısından yapılan analiz sonucuna göre ise anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Epitel kalınlığı yüksek olan grup

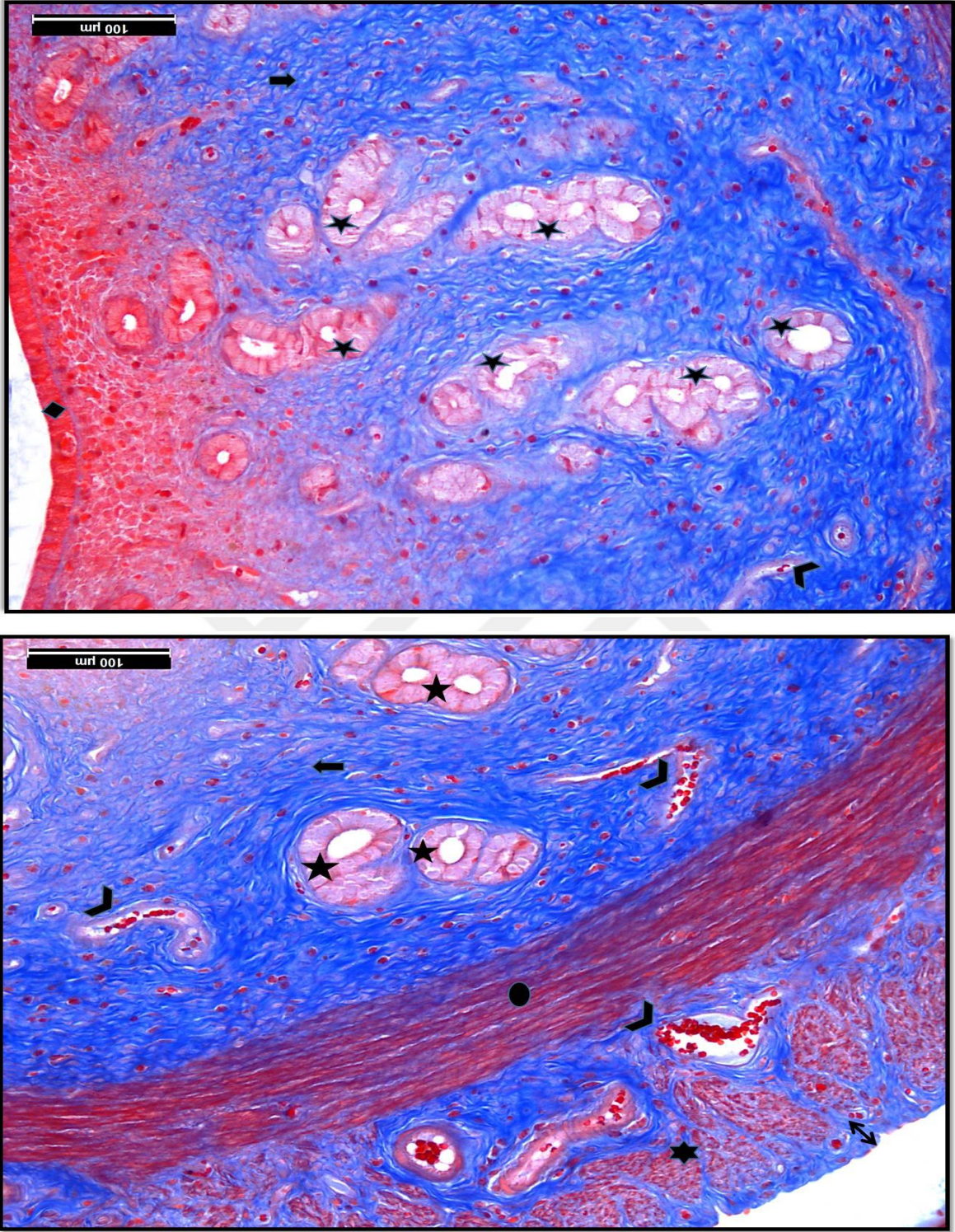
100 mg/kg/gün arı sütü uygulanan arı sütü grubu, düşük olduğu grup ise 10 mg/kg/gün PTU uygulanan hipotiroidi grubudur.

Gruplar arasında antikorların immünreaktivite yoğunluğunun derecelendirilmesi sonucunda kontrol, sham kontrol ve arı sütü gruplarında zayıf immünreaktivite, hipotiroidi grubunda şiddetli ve hipotiroidi ve arı sütü grubunda zayıftan ortaya değişken bir immünreaktivite düzeyi gözlenmiştir (Çizelge 4.6, Grafik 4.6).

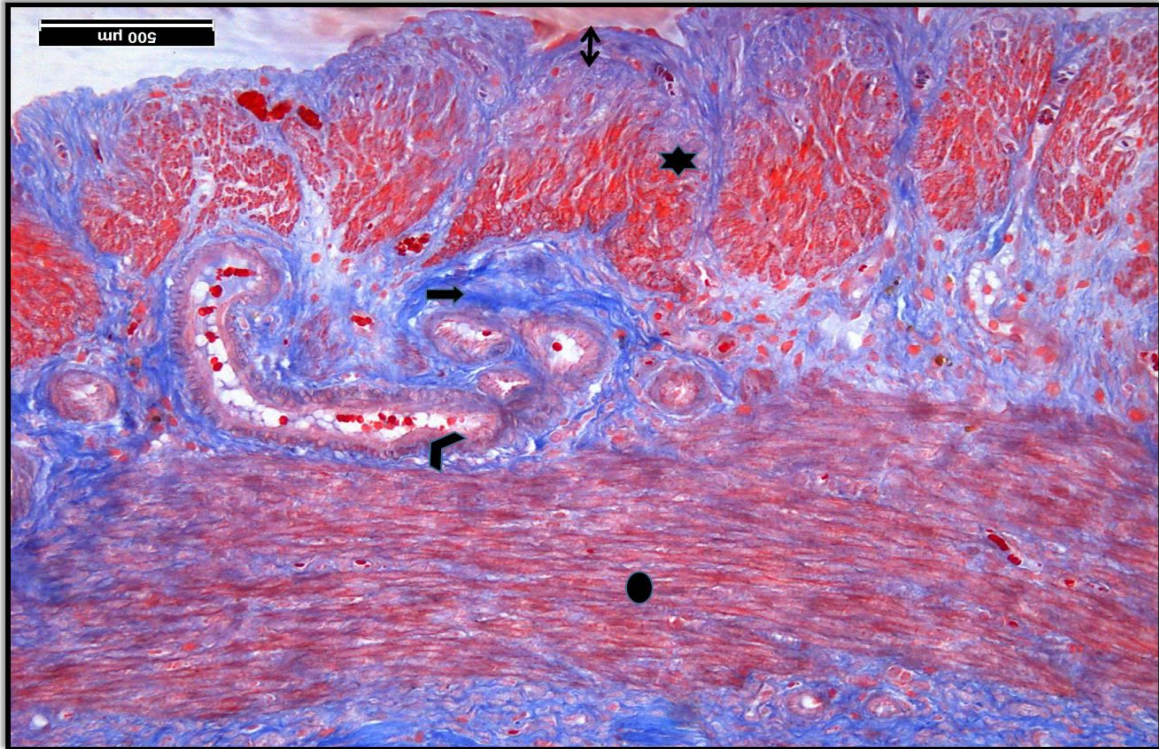
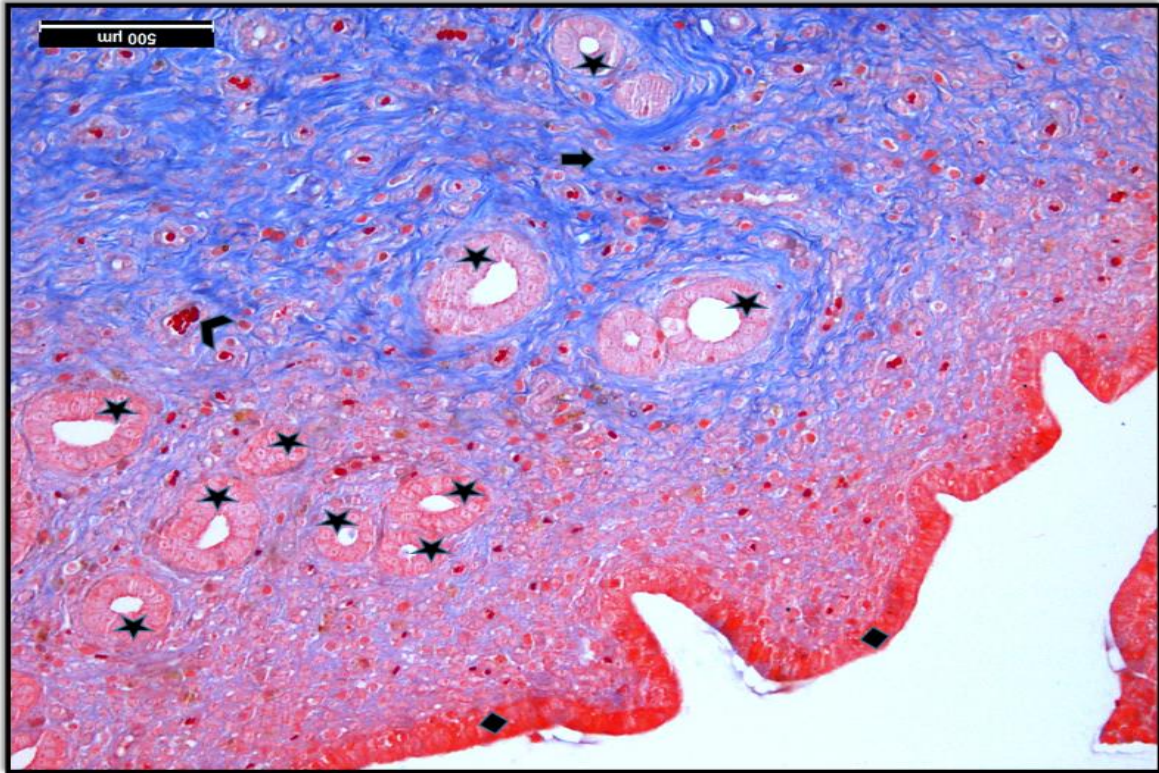
Gruplar arasında uterus dokusunda oluşan dejenerasyon kriterleri derecelendirilmesi sonucu kontrol, sham kontrol ve arı sütü gruplarında dejenerasyon görülmezken, hipotiroidi grubunda ortadan şiddetliye değişken bir dejenerasyon görülmüştür. Hipotiroidi ve arı sütü grubunda dejenerasyon düzeyi en aza indirgenmiştir (Çizelge 4.7, Grafik 4.7).



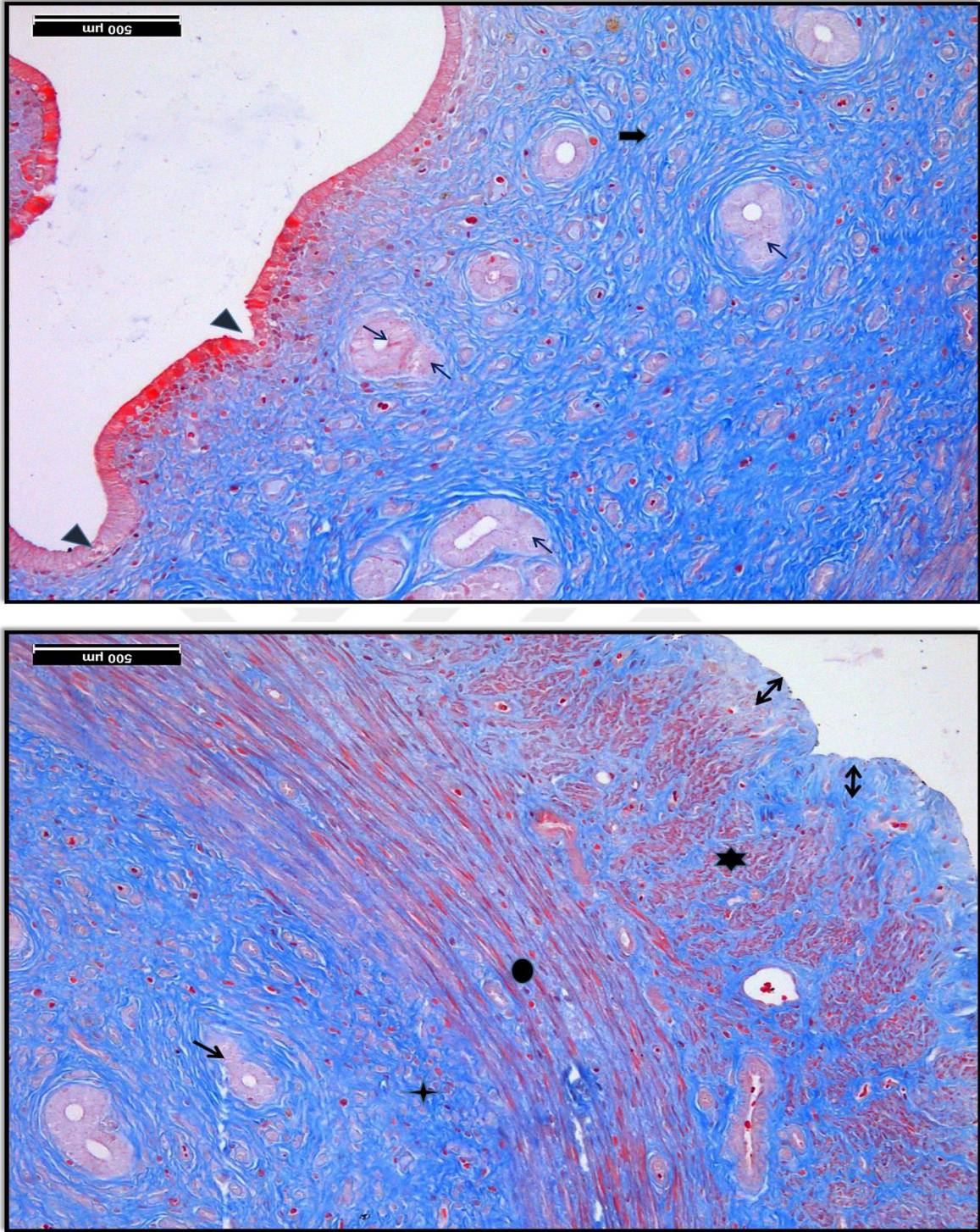
Resim 4.1. Kontrol grubuna ait mallory azan boyamalarında tek katlı prizmatik epitel (◆), endometriyum bez epitel hücreleri (★), bağ dokusu (◄), kan damarları (▷), miyometriyum (●), perimetriyum (↔), tek katlı yassı epitel (↔) görülüyor.



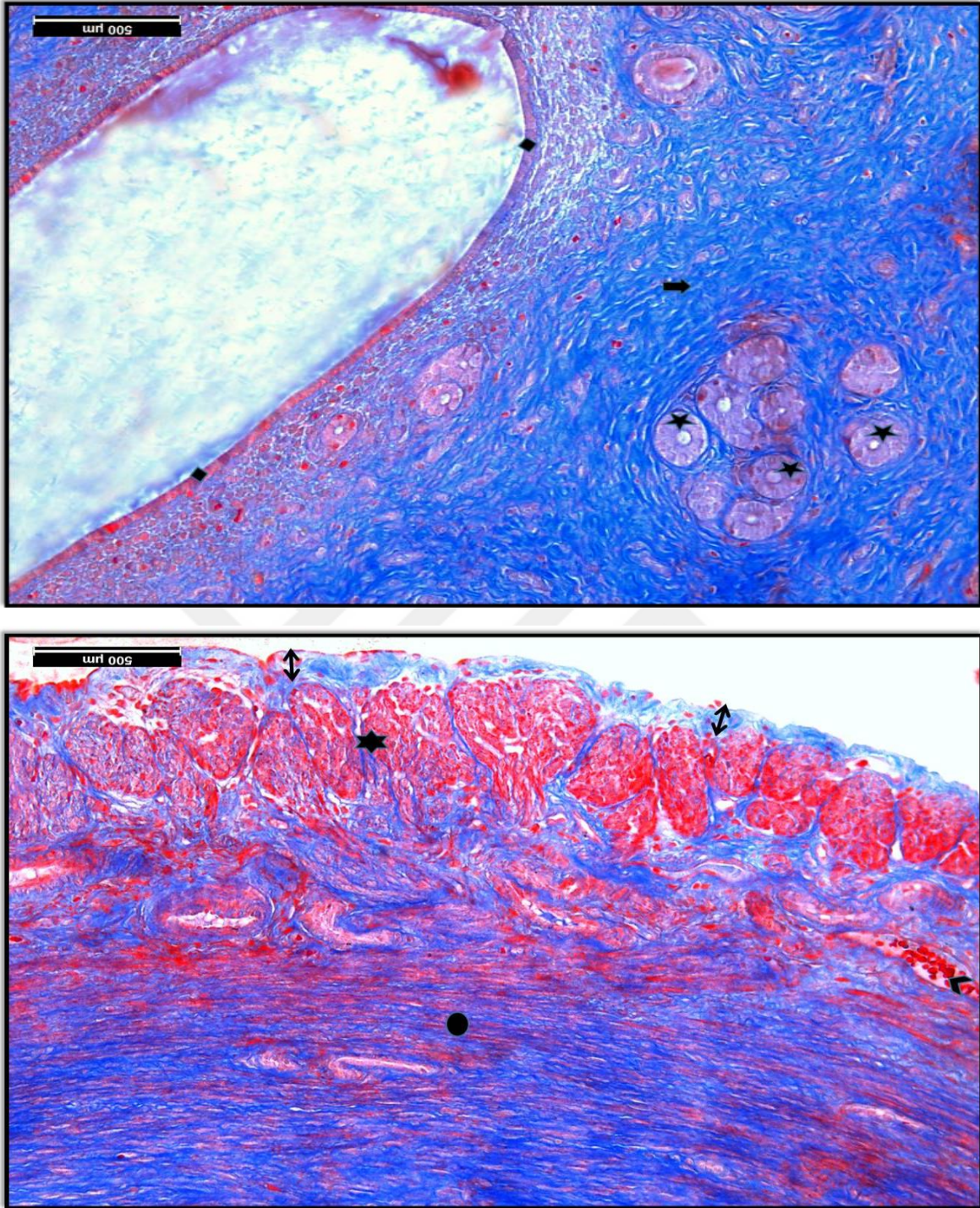
Resim 4.2. Sham kontrol grubuna ait mallory azan boyamalarında tek katlı prizmatik epitel (◆), endometriyum bez epitel hücreleri (★), bağ dokusu (◼), kan damarları (●), miyometriyum (●), perimetriyum (◄), tek katlı yassı epitel (↔) görülüyor.



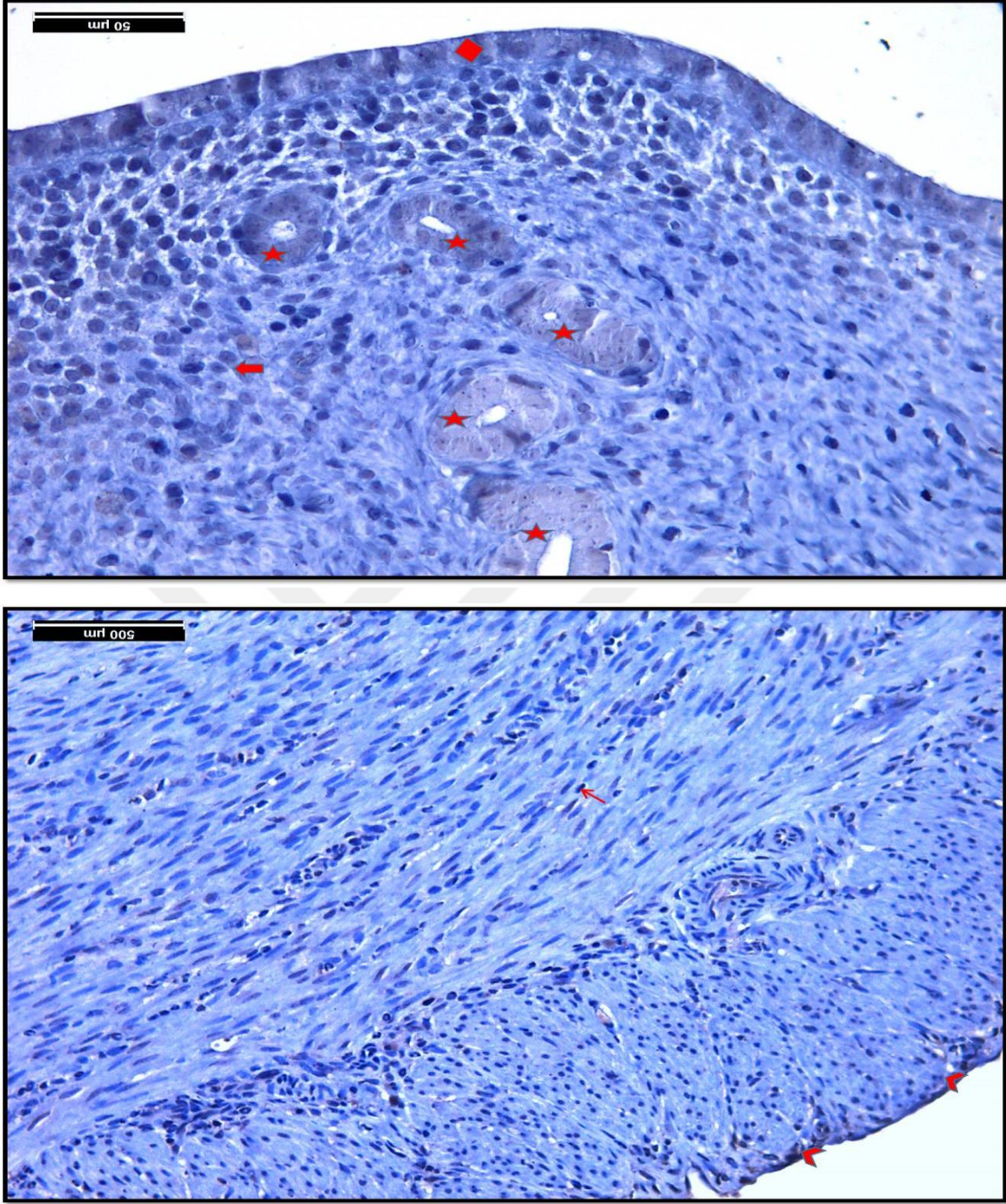
Resim 4.3. Arı sütü grubuna ait mallory azan boyamalarında tek katlı prizmatik epitel (◆), endometriyum bez epitel hücreleri (★), bağ dokusu (↔), kan damarları (▷), miyometriyum (●), perimetriyum (★), tek katlı yassı epitel (↔) görülüyor.



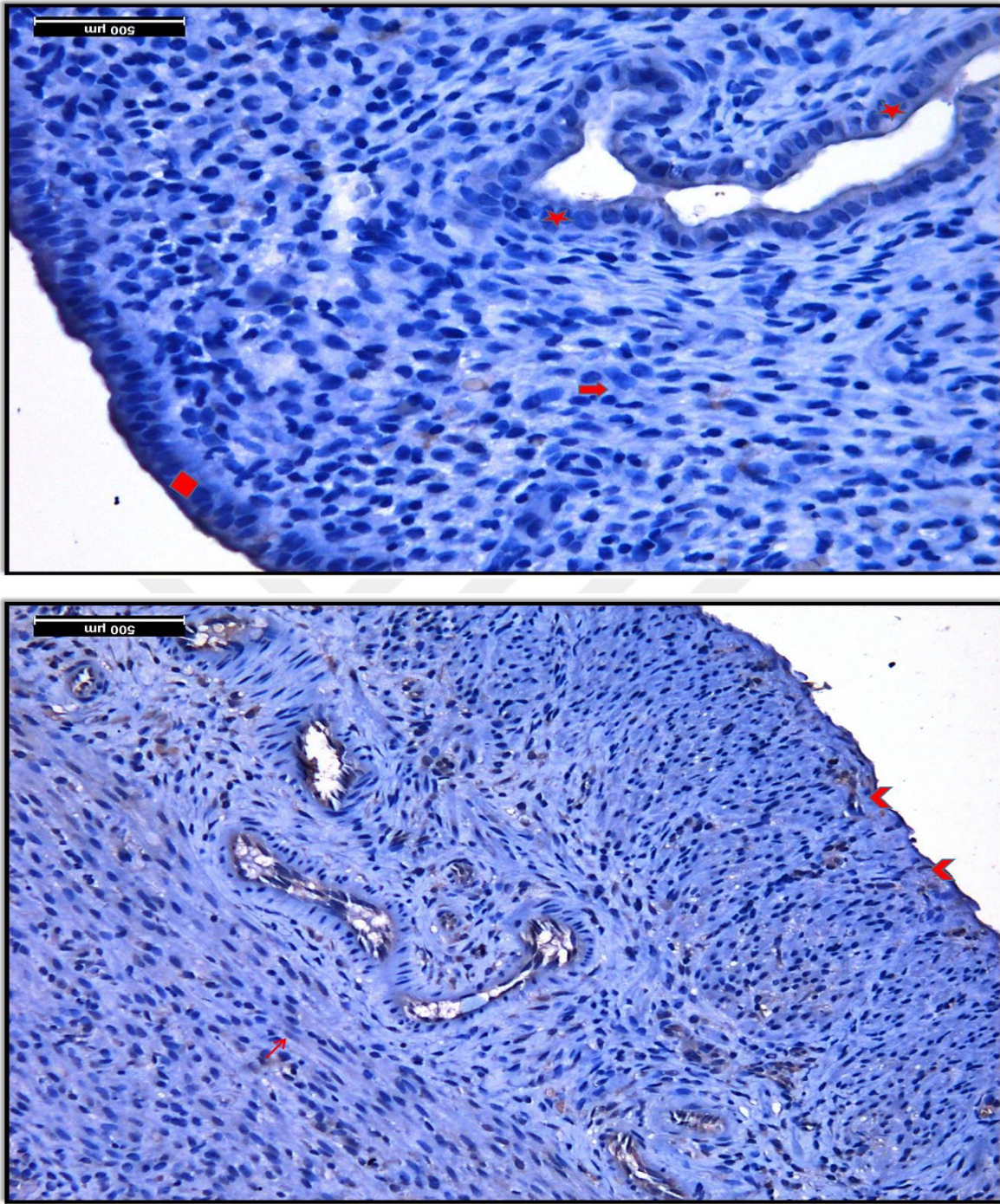
Resim 4.4. Hipotiroidi grubuna ait mallory azan boyamalarında bağ dokusu (◀), perimetriyum (◆), tek katlı yassı epitel (↔), miyometriyum (●), uterus epitelinde dejenerasyon ve vakualizasyon (▲), uterus bez epitel hücrelerinde hipertrofi ve piknotik çekirdek (→), kollajen liflerin oluşturduğu skar dokusu (✦)görülmüyor.



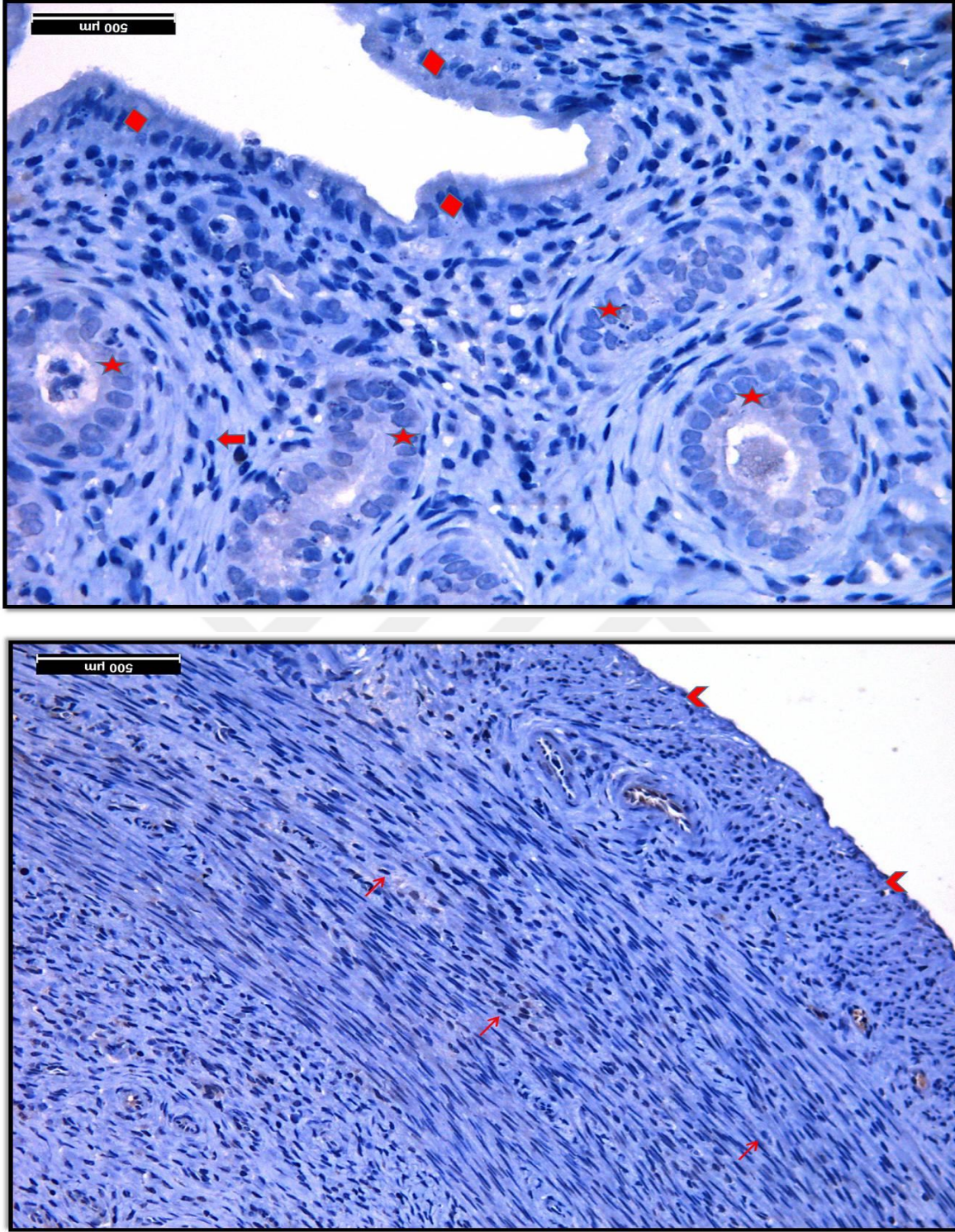
Resim 4.5. Hipotiroidi ve arı sütü grubuna ait mallory azan boyamalarında tek katlı prizmatik epitel (◆), endometriyum bez epitel hücreleri (★), bağ dokusu (◼), kan damarları (➤), miyometriyum (●), perimetriyum (★), tek katlı yassı epitel (↔) görülüyor.



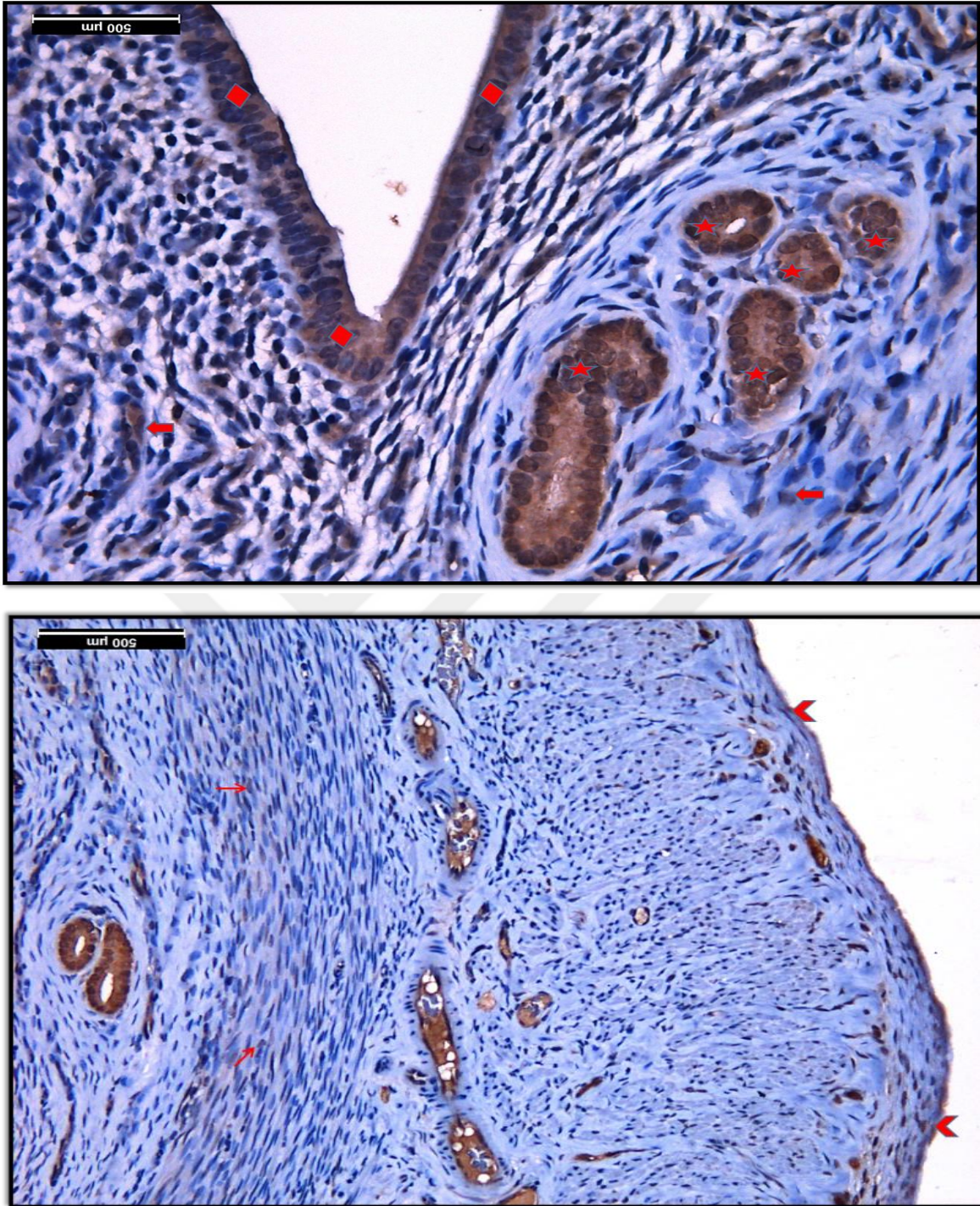
Resim 4.6. Kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (◄), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (➤)SOD 1 antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



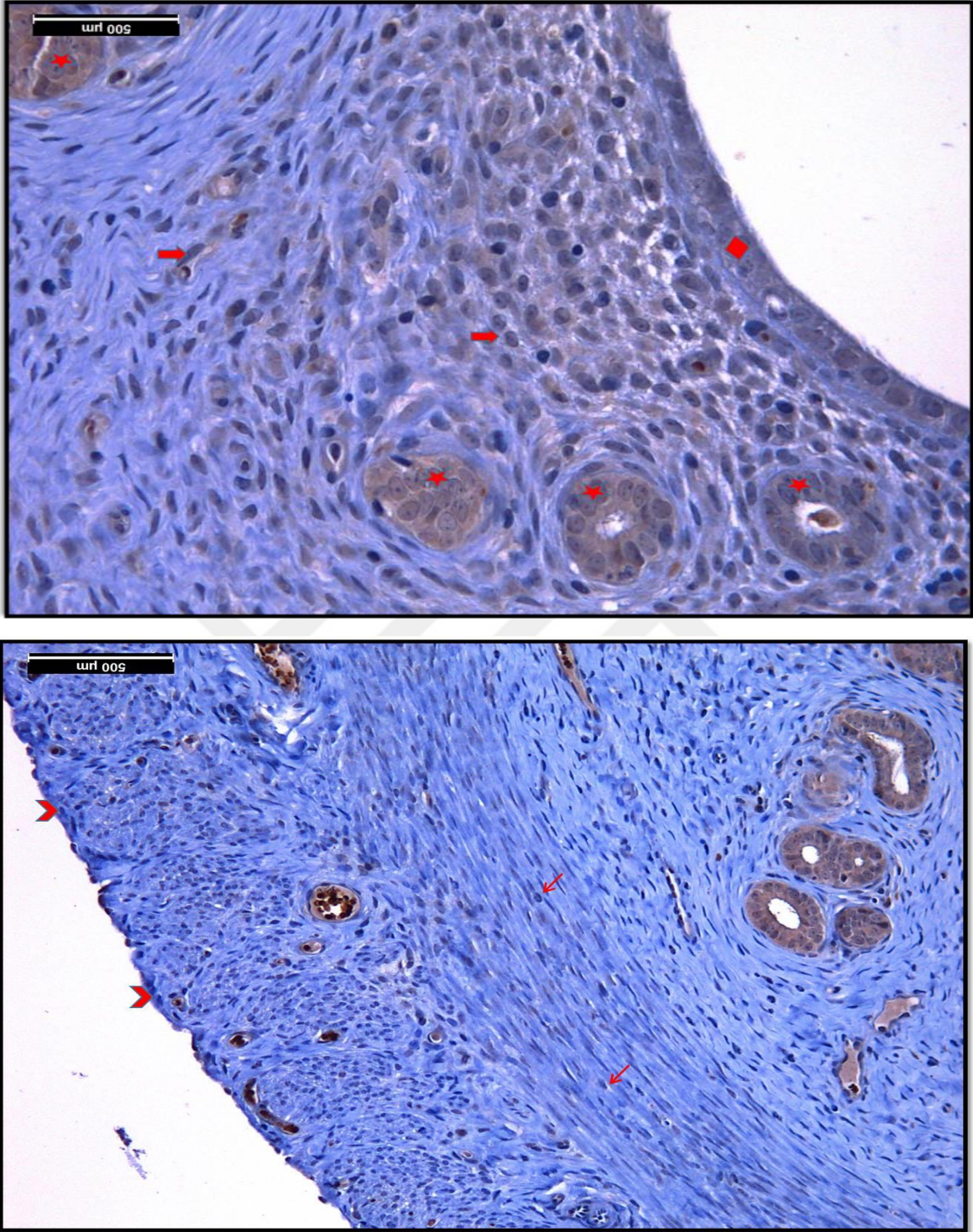
Resim 4.7. Sham kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (→), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (→) SOD 1 antikör tutulum düzeyleri görülüyor.



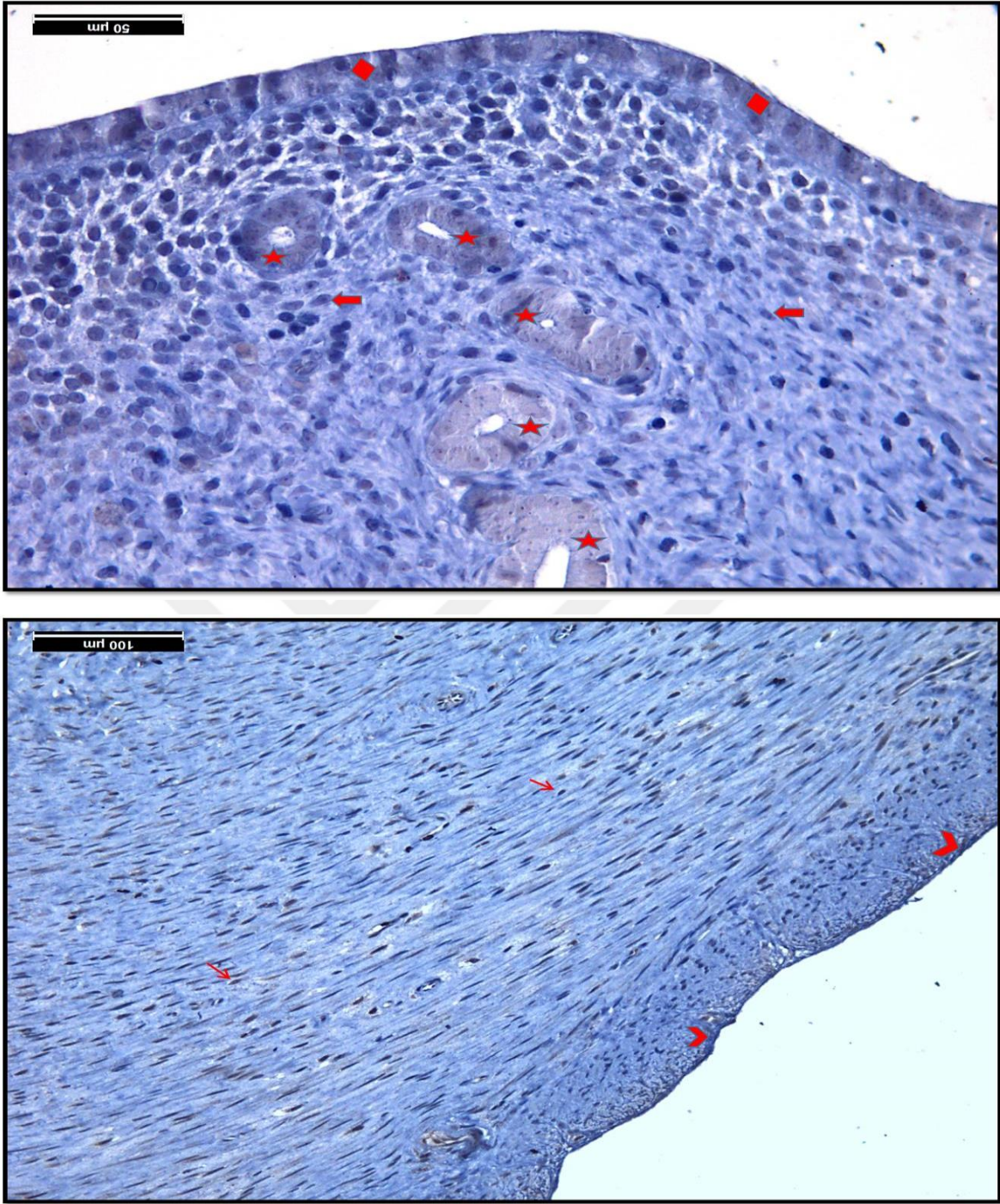
Resim 4.8. Arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (←), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (➤) SOD 1 antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



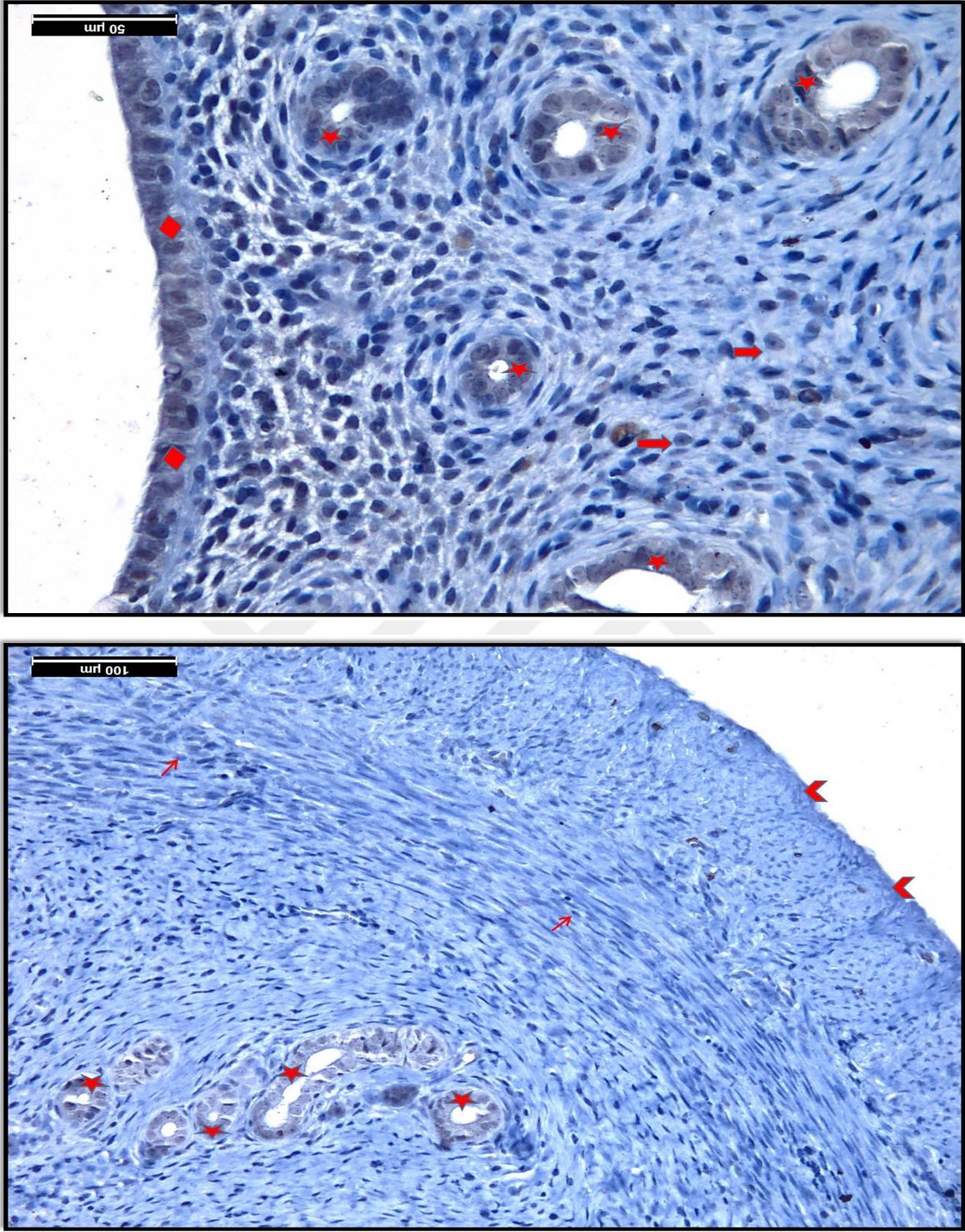
Resim 4.9. Hipotiroidi gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (◄), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (➤) SOD 1 antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



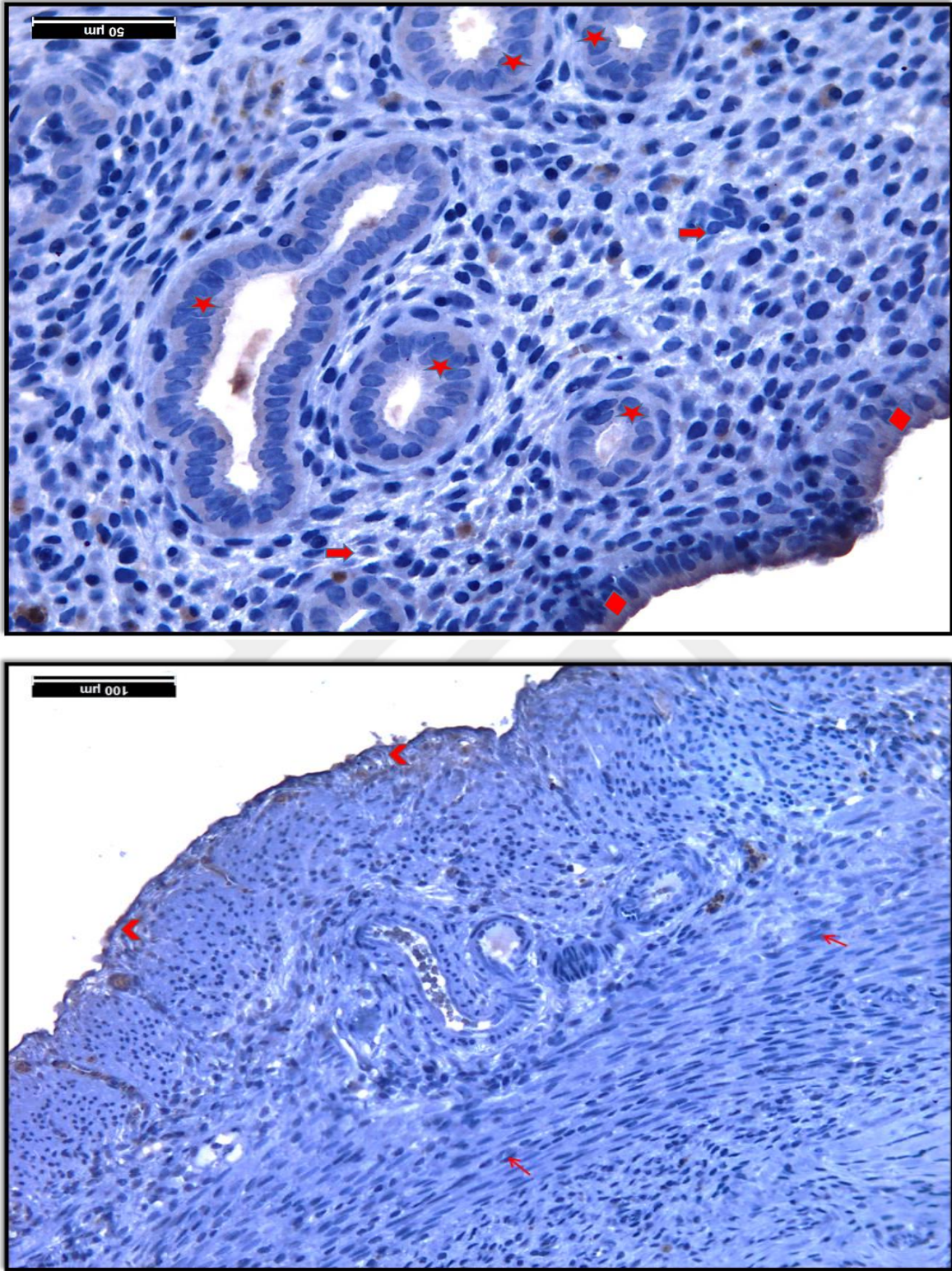
Resim 4.10. Hipotiroidi ve arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (◀), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (➤) SOD 1 antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



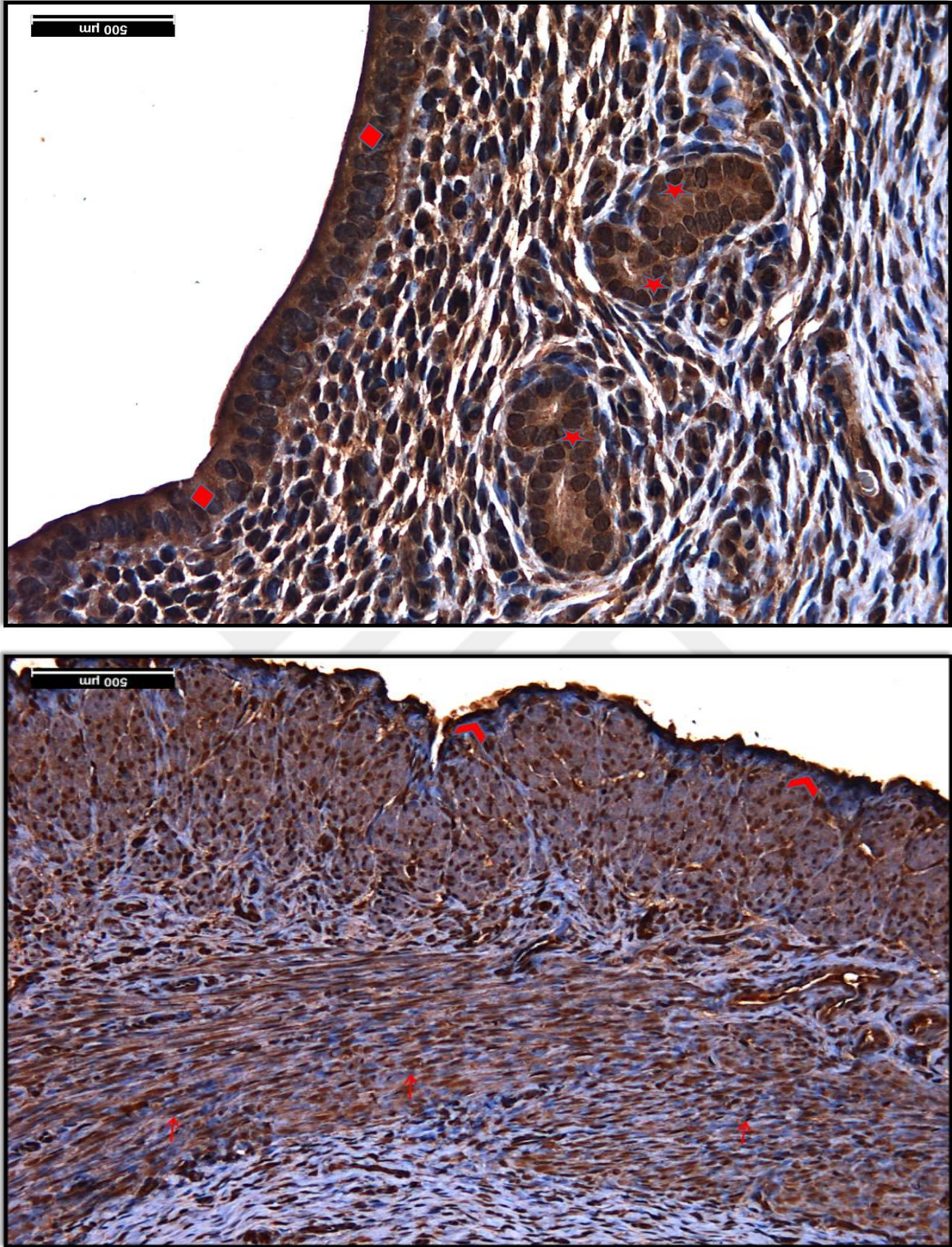
Resim 4.11. Kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (←), düz kas hücreleri (↗) ve mezotel hücrelerinde (▸) 8-OHdG antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



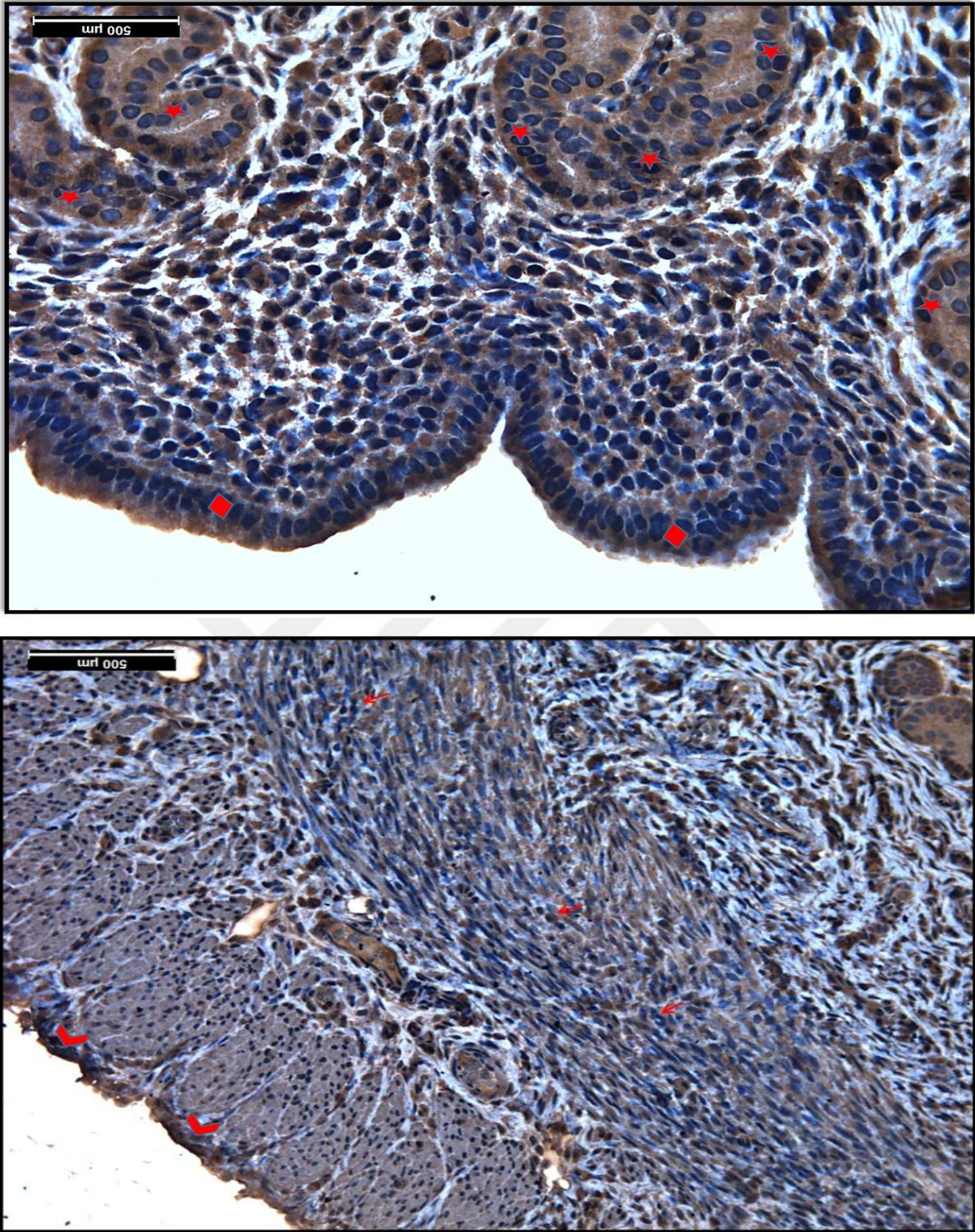
Resim 4.12. Sham kontrol gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (→), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (➤) 8-OHdG antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



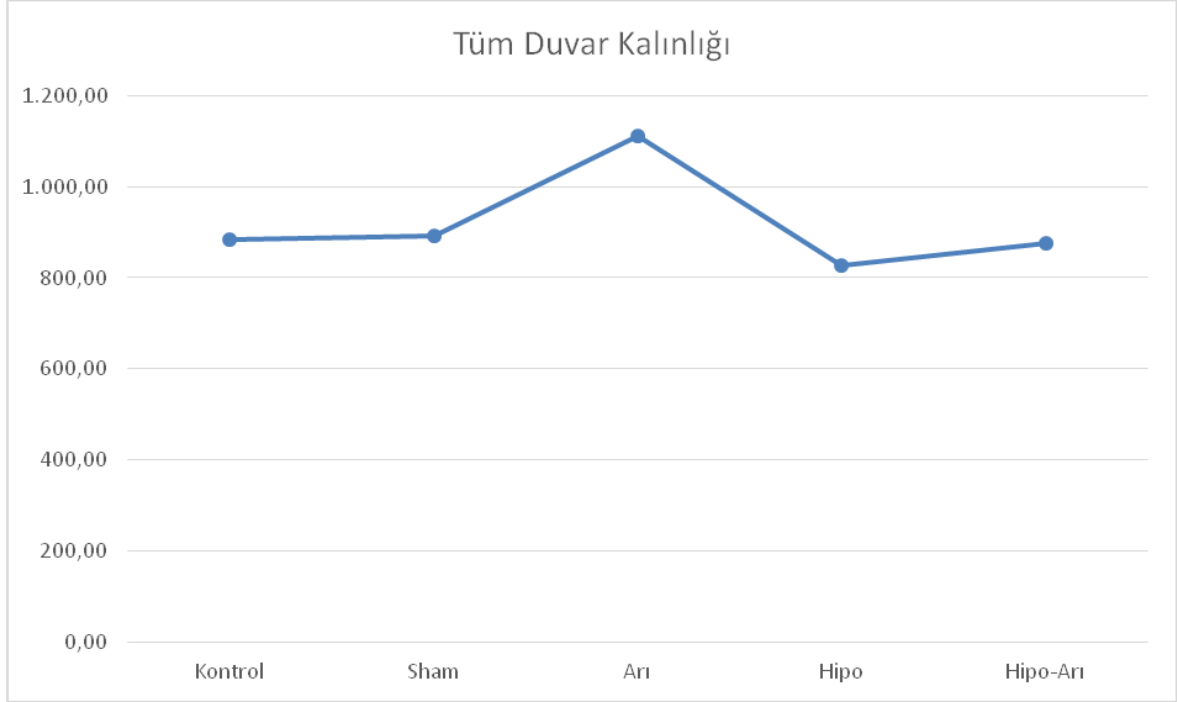
Resim 4.13. Arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (→), düz kas hücreleri (➤) ve mezotel hücrelerinde (➤) 8-OHdG antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



Resim 4.14. Hipotiroidi gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (→), düz kas hücreleri (➤) ve mezotel hücrelerinde (➤) 8-OHdG antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



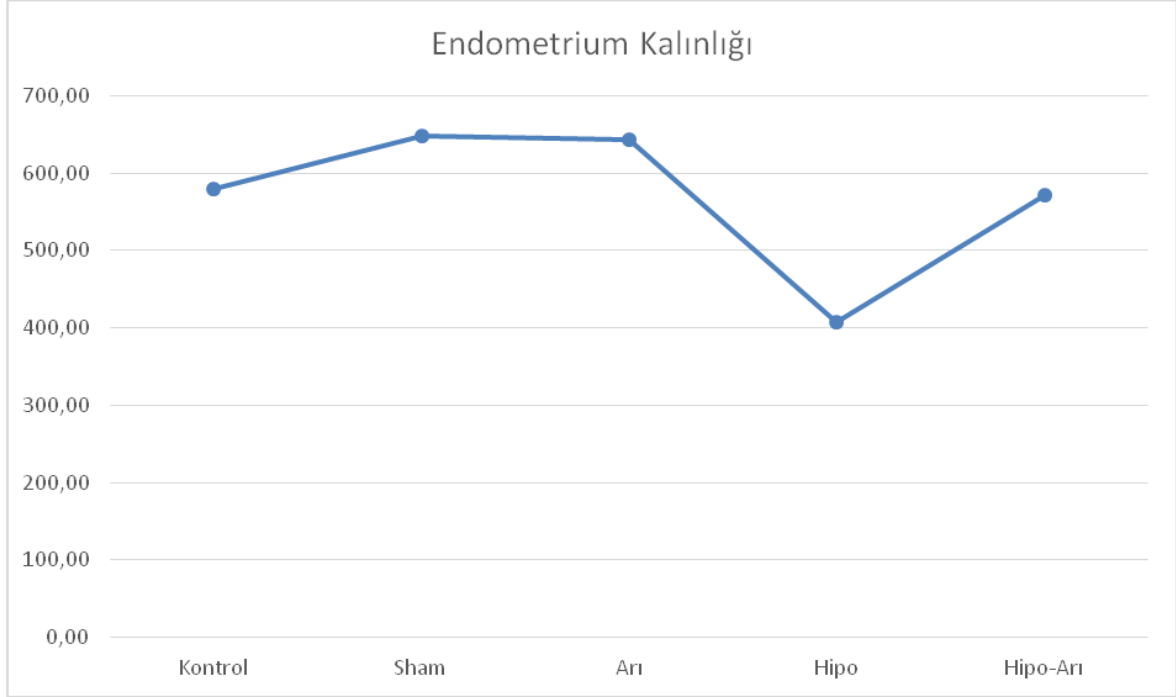
Resim 4.15. Hipotiroidi ve arı sütü gruplarına ait immünohistokimyasal boyamalarda epitel prizmatik hücreleri (◆), uterus bez hücreleri (★), bağ doku hücreleri (◀), düz kas hücreleri (→) ve mezotel hücrelerinde (▶) 8-OHdG antikor tutulum düzeyleri görülüyor.



Grafik 4.1. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası tüm duvar kalınlık ölçümleri

Çizelge 4.1. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki tüm duvar kalınlıklarındaki farklılıklar

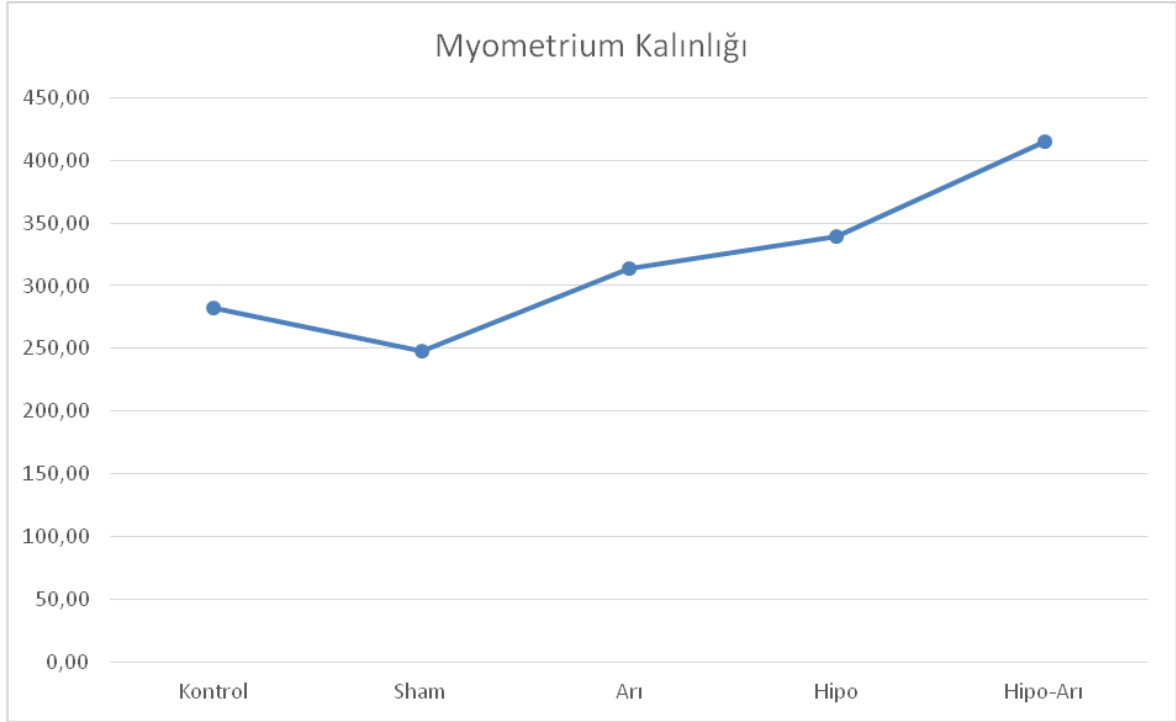
	Tüm Duvar Kalınlığı			Kruskal Wallis Testi	
	Ort.	ss	Median	X^2	p
Kontrol	885,13	162,90	840,92	10,327	0,035*
Sham	892,10	108,02	905,35		
Arı	1.112,57	126,62	1091,68		
Hipo	827,64	105,70	860,01		
Hipo-Arı	875,28	127,04	887,81		



Grafik 4.2. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası endometriyum kalınlık ölçümleri

Çizelge 4.2. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki endometrium kalınlıklarındaki farklılıklar

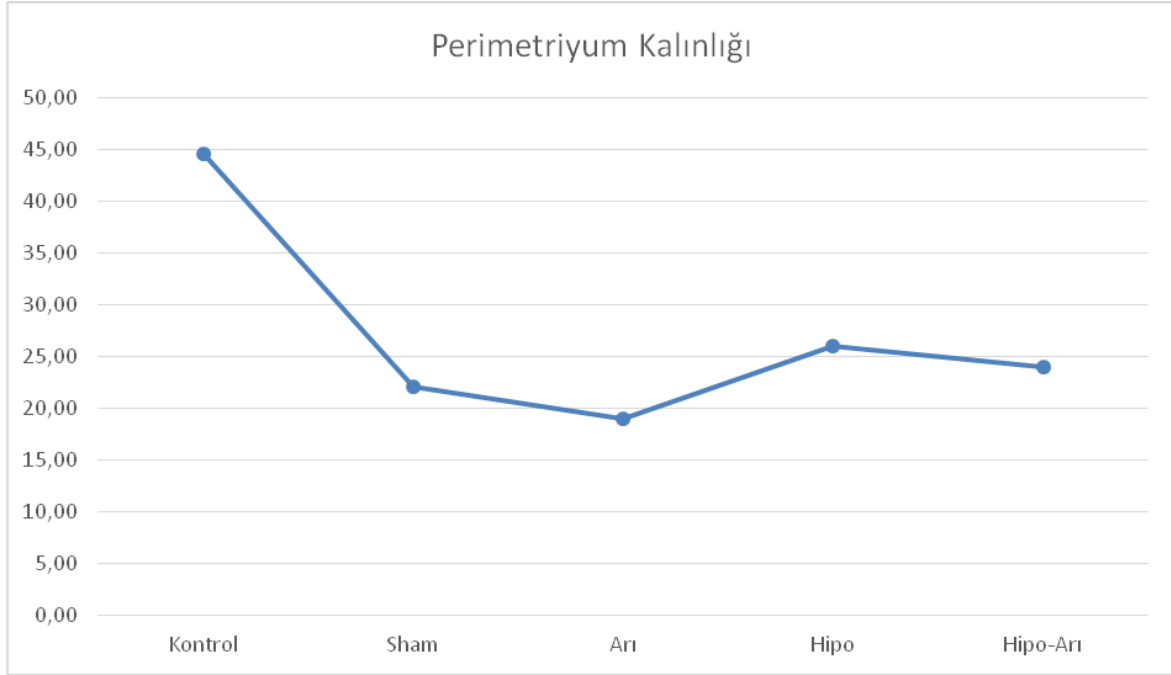
	Endometrium Kalınlığı			Kruskal Wallis Testi	
	Ort.	ss	Median	X^2	p
Kontrol	579,17	25,46	580,60	17,140	0,002*
Sham	647,13	53,80	641,52		
Arı	643,83	53,98	638,61		
Hipo	406,61	51,46	408,84		
Hipo-Arı	571,02	88,76	611,50		



Grafik 4.3. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası miyometriyum kalınlık ölçümleri

Çizelge 4.3. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki miyometriyum kalınlıklarındaki farklılıklar

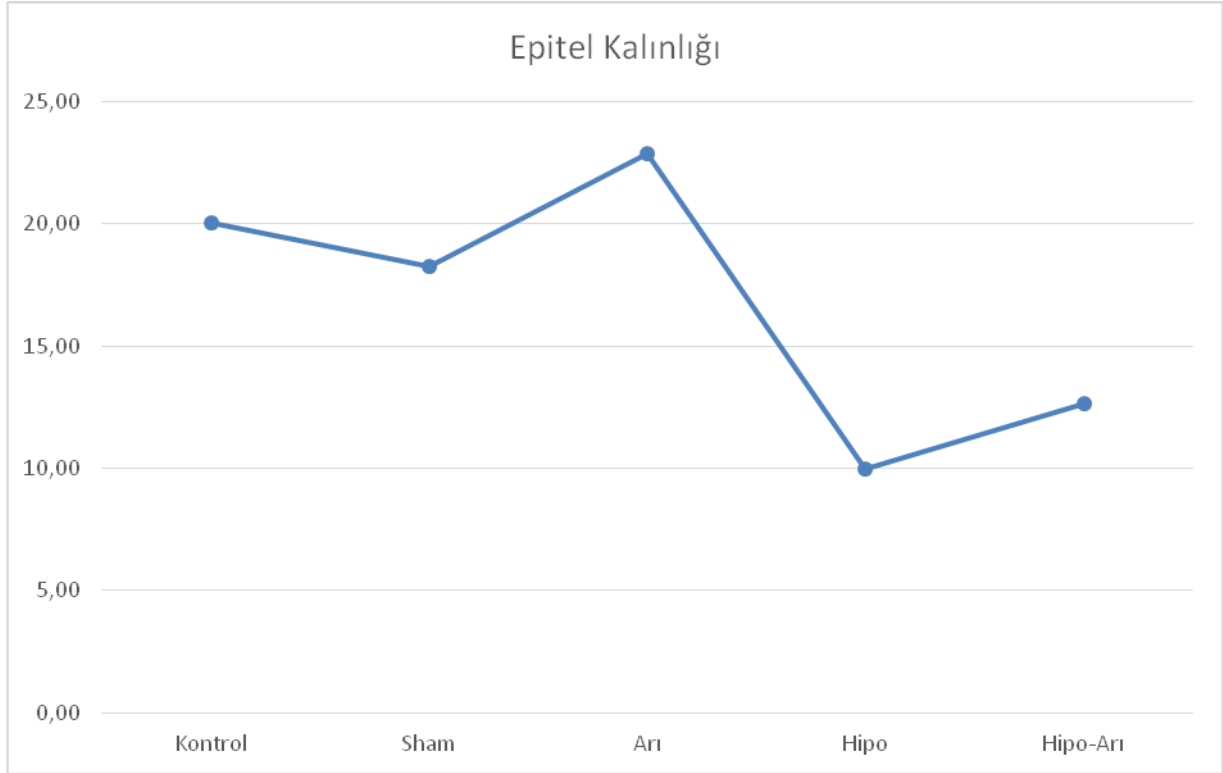
	Myometrium Kalınlığı			Kruskal Wallis Testi	
	Ort.	ss	Median	X^2	p
Kontrol	282,54	14,92	280,53	25,669	0,000*
Sham	247,50	13,84	247,44		
Arı	313,66	24,41	318,40		
Hipo	339,38	33,75	328,00		
Hipo-Arı	414,60	20,69	414,40		



Grafik 4.4. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası perimetriyum kalınlık ölçümleri

Çizelge 4.4. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki perimetriyum kalınlıklarındaki farklılıklar

	Perimetriyum Kalınlığı			Kruskal Wallis Testi	
	Ort.	ss	Median	X^2	p
Kontrol	44,62	10,78	43,21	18,456	0,001*
Sham	22,06	3,74	21,19		
Arı	18,96	4,12	17,01		
Hipo	25,98	4,82	26,35		
Hipo-Arı	24,01	3,80	24,24		



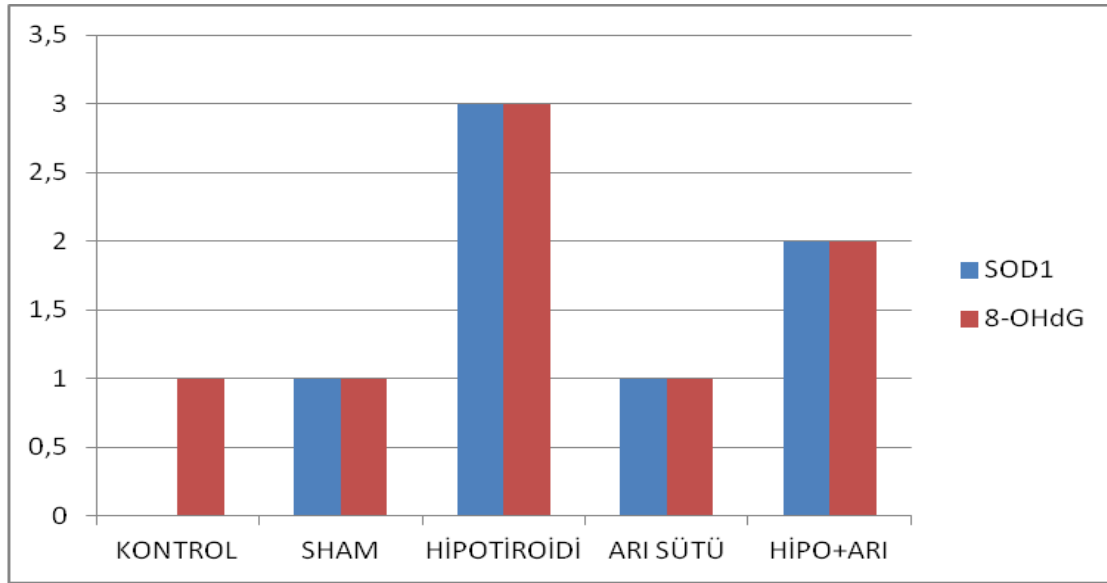
Grafik 4.5. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arası epitel kalınlık ölçümleri

Çizelge 4.5. Kontrol, sham kontrol, arı sütü, hipotiroidi ve hipotiroidi ve arı sütü grupları arasındaki epitel kalınlıklarındaki farklılıklar

	Epitel Kalınlığı			Kruskal Wallis Testi	
	Ort.	ss	Median	X^2	p
Kontrol	20,03	1,94	19,87	24,667	0,000
Sham	18,24	2,06	17,98		
Arı	22,87	1,58	22,95		
Hipo	9,99	1,57	9,69		
Hipo-Arı	12,64	2,31	12,75		

Çizelge 4.6. SOD1 ve 8-OHdG immünreaktivite düzeyleri

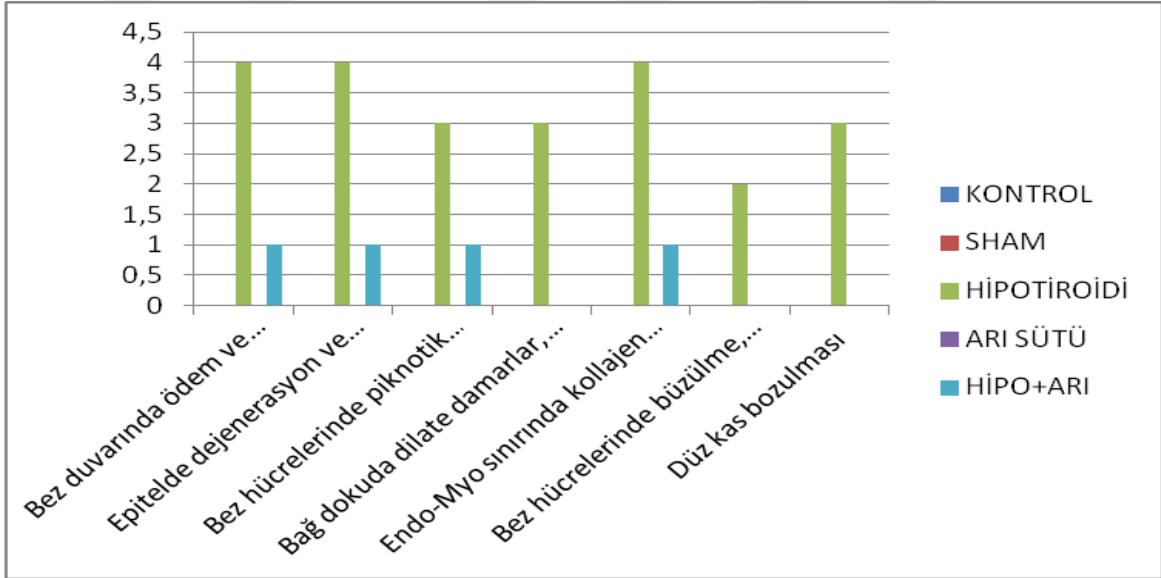
GRUPLAR	8-OHdG	SOD 1
KONTROL	1	0
SHAM	1	1
HİPOTİROİDİ	3	3
ARI SÜTÜ	1	1
HİPO+ARI	2	2



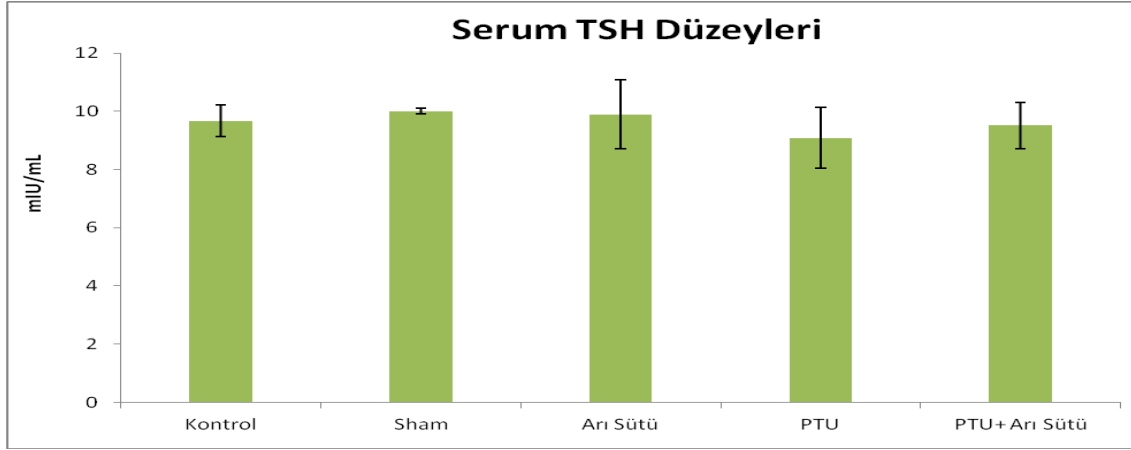
Grafik 4.6. Gruplar arasındaki antikor immünreaktivite düzeylerinin gösterimi

Çizelge 4.7. Uterus dokusunda dejenerasyon kriter düzeyleri

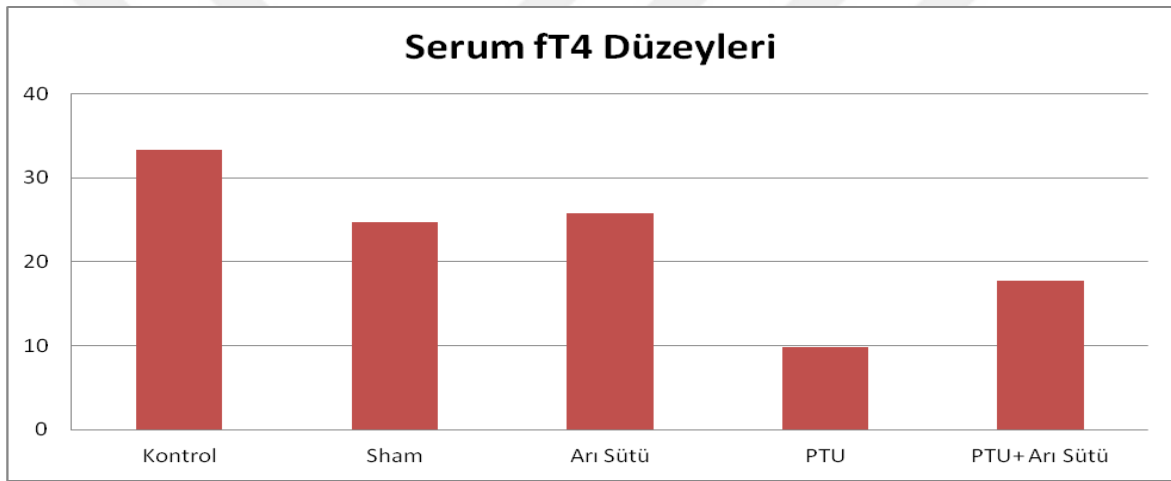
Dejenerasyon Kriteri	Kontrol	Sham	Hipotiroidi	Arı Sütü	Hipo+Arı
Bez duvarında ödem ve hipertrofi	0	0	4	0	1
Epitelde dejenereasyon ve vakualizasyon	0	0	4	0	1
Bez hücrelerinde piknotik çekirdek	0	0	3	0	1
Bağ dokuda dilate damarlar, kollajen lif azalması	0	0	3	0	0
Endo-Myo sınırında kollajen lif artışı	0	0	4	0	1
Bez hücrelerinde büzülme, çekirdek kaybı	0	0	2	0	0
Düz kas bozulması	0	0	3	0	0



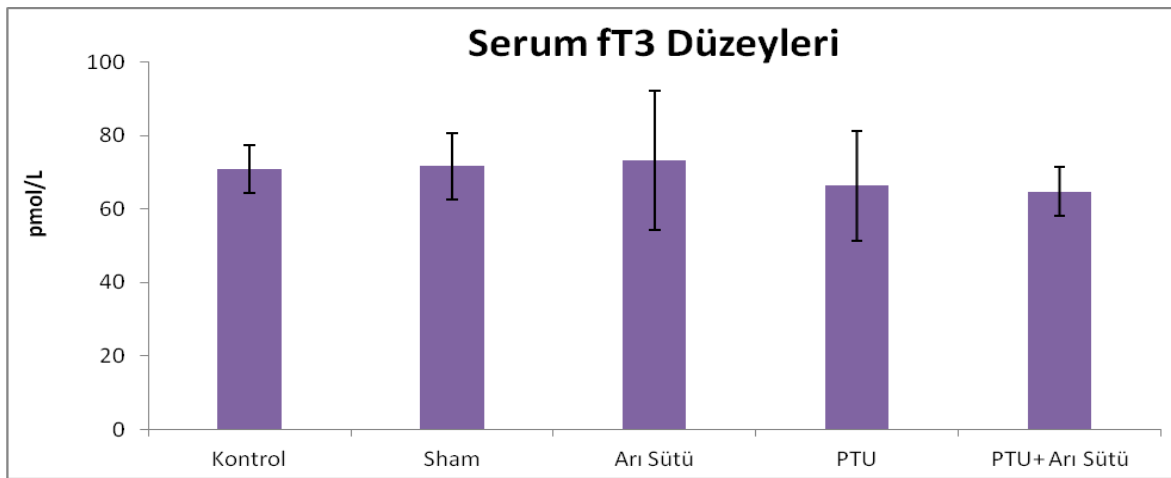
Grafik 4.7. Uterus'ta oluşan dejenerasyon seviyesinin gösterimi



Grafik 4.8. Serum TSH düzeylerinin gruplar arası ölçümleri



Grafik 4.9. Serum FT4 düzeylerinin gruplar arası ölçümleri



Grafik 4.10. Serum FT3 düzeylerinin gruplar arası ölçümleri



5. TARTIŞMA

Hipotiroidizm, tiroid yetmezliği derecesine bağlı olarak ya aşırı hipotiroidizm (serum TSH yüksek ve serum T₄ düşük) ya da subklinik hipotiroidizm (yüksek serum TSH ve normal serum T₄) olarak tanımlanabilir. Tiroid fonksiyonunun en sık görülen şeklidir [103].

Hipotiroidizm gelişme riski yaş ve gebelik, doğum sonrası dönem ve menopoz döneminde artmaktadır. İyot eksikliği ise dünya çapında hipotiroidizmin en sık nedenidir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür. Hipotiroidizm, bakire sıçanların uterusunda spontan ritmik kasılmaların genliğini ve sıklığını azaltır. Hipotiroid sıçanlarda hem endometriyum hem de miyometriyum hacimleri ve dolayısıyla uterin ağırlıkları daha düşüktür [65, 104].

Yapılan bir çalışmada, fetal hipotiroidizmin erişkin çocuklarda uterin düz kas kasılması ve yapısına olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Dişi Wistar sıçanların kontrol grubu, musluk suyunu tüketirken, hipotiroidik grup, doğumdan doğum öncesine kadar, gestasyon boyunca %0.025 6-propil-2-tiouracil içeren su almıştır. Erişkin dişilerde izometrik kasılma ve rahim dokusunda histolojik değişiklikler değerlendirildi. Fetal hipotiroid ve kontrol gruplarında karbakol ve oksitosinin uterus düz kas kasılması üzerindeki etkilerini test edildi. Kontrol uterin ile karşılaştırıldığında, FH grubunda daha düşük genlikli karbakol indüklü kasılmalar vardır. Benzer şekilde, oksitosine maruz kaldıktan sonra fetal hipotiroid grubundaki rahim kasılmalarının genliği ve sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca fetal hipotiroid grubunda endometriyum ve düz kas katmansının kalınlığı ile uterusun kesit alanı da anlamlı olarak düşüktür. Sonuç olarak, gebelikte tiroid hormon eksikliği, gestasyon uzunluğunu arttırdı ve döküntü miktarını azalttı; çocuklarda ergenlik başlangıcını geciktirdi, rahim ritmik kasılmaları azalttı ve uterus yapısal değişikliklerine neden oldu [105].

Bizim çalışmamızda uterusun epitel yapısında değişiklikler oluşmuştur ve endometriyum kalınlığında da azalma görülmüştür.

Yapılan bu çalışmada, hipotiroidizmin uterus yapısı üzerindeki etkilerini araştırmak için bir model olarak hipotiroid Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Metimazol (MMI) ile hipotiroidi oluşturulmuş, metimazol ile birlikte hipotiroidi yapılan, ancak sıçanlara aynı anda günlük

tiroksin intraperitoneal olarak (MMI + T4) verilmiş ve tedavi edilmemiş bir ötiroid grubu (kontrol) olarak gruplar oluşturulmuştur. Uterin boynuzları üzerinde incelemeler yapılmıştır. Sistemik rastgele enine kesitler boynuzun proksimal, orta ve distal bölgelerinden elde edilip morfometrik analize tabi tutulmuştur. Hipotiroid sıçanların uterusunda mutlak hacim %45.1 azalırken, kas katmanısı% 33,6 azalmıştır. Hipotiroid hayvanlarda kesit alanı ve uterus boynuzlarının mutlak hacmi de azaldı. Tiroksin (MMI + T4) verilen hipotiroid sıçanlarda, tüm değişkenler hipotiroid sıçanlarınkinden önemli ölçüde artmıştır. Luminal yüzeyden stroma-kas bağlantısına kadar olan endometriyum kalınlığı, ötiroid sıçanlarda hipotiroidde göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu değişiklikler, hipotiroid hayvanlara tiroksin uygulaması ile kısmen önlenmiştir [6].

Bizim çalışmamızda endometriyum kalınlığında aksine azalma meydana gelirken kas katmanında artış söz konusudur.

Yapılan bu çalışmada, hipotiroidizmin uterus epiteli üzerine olan etkisini araştırmaktadır. İki grup başlangıçta metimazol kullanılarak hipotiroidi oluşturdu ve üçüncü grup tedavi edilmemiş bir kontrol grubuydu. Bir hipotiroid grubuna altı hafta boyunca günlük tiroksin enjeksiyonları verildi. Uterus üç grupta çıkarıldı ve transmisyon elektron mikroskobu ve morfometrisi için işlendi. Hipotiroidizmde mutlak epitel hücre hacminin azaldığı bulunmuştur. Hücredeki nispi hacim artmış olsa da, çekirdeğin hacmi azalmıştır. Hipotiroid sıçanlarda lümen epitelinin yüksekliği de kontrollere göre (% 33.8) azalmıştır. Hipotiroidizmde bazal membran kalınlığı anlamlı olarak artmıştır. Değişiklikler, tiroksin uygulamasıyla büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır. Bu çalışma tiroid hormonlarının uterus epitel hücrelerinin normal yapısının korunmasında önemli olabileceğini düşündürmektedir [72].

Epitel kalınlığı bu çalışmayı destekler biçimde bizim çalışmamızda da artmıştır ve tiroksin yerine arı sütü uygulaması ile epitel kalınlığında tekrar artış olmuştur.

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) kararlı hal konsantrasyonunda bir yükselme ile karakterize olan oksidatif stres, geniş çapta biyolojik ve patolojik koşullara dahil olmuştur. Bu çalışmada, kadınlarda hipotiroidizmin oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerini araştırmak için serumdaki substratlar olarak fenilasetat kullanarak tiyobarbitürik asit

reaktif maddeler (TBARS), Nitrik Oksit (NO) ve Paraoksonaz (PON-1) değerleri belirlenmiştir. Paraoksonaz-1, lipofilik antioksidan özelliklere sahip lipid peroksidasyonunu önleyen lipoprotein enzimidir. Verimli yaştaki dişiler üç gruba ayrıldı: ötroidizm (ET) kontrol grubu, overt hipotiroidizm (OHT) ve subklinik hipotiroidizm (SHT). TBARS konsantrasyonu ve olarak PON-1 aktivitesi OHT, SHT ve ET kadın arasında farklılık göstermedi. Nitrik oksitin konsantrasyonu, ötroidiye kıyasla OHT’de artmıştır. SHT ve ötroidi’de NO değerleri anlamlı olarak farklı değildi, fakat NO düzeyi, SHT’ye kıyasla OHT serumunda daha yüksektir [82].

Yapmış olduğumuz çalışmamızda oksidatif stres durumunun radikal artışına bağlı olarak SOD antikorunu ile düzeyi belirlenmiştir ve oksidatif stres durumu hipotiroidi grubunda artış göstererek bu çalışmayı kanıtlar durumdadır.

Bu çalışmada, oksidan-antioksidan sistem melondialdehid (MDA) düzeyi, Paraoksonaz (PON1) aktivitesi, nitrik oksit (NO) seviyesi ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile hipotiroidizm öncesi ve tedavi sonrası tiroid hormonu durumu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla planlandı. Çalışma grubu primer hipotiroidili 33 hastayı kapsamaktadır. Bu hastaların 18’i ötroid durumundan, yani en az 6 aylık tiroksin tedavisinden sonra tekrar değerlendirildi. Hastalar 26 normal sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. Serum MDA düzeyi, PON1 aktivitesi, NO düzeyi ve SOD aktivitesi enzimatik spektrofotometrik bir yöntemle ölçüldü. MDA düzeyleri, tedavi öncesi hipotiroidili hastalarda kontrollerden daha yüksek bulundu. Hipotiroidili hastalarda tedavi sonrası MDA düzeylerinin de azaldığı bulunmuştur. Ancak MDA, tedaviden sonra kontrollerden daha yüksek bulundu. PON1 aktivitesi, tedavi sonrası hipotiroidizm ve kontrollerle karşılaştırıldığında tedavi öncesi hastalarda daha düşük bulundu. Hipotiroidizmin tedavi sonrası PON1 aktivitesinin tedavi öncesi düzeyine göre anlamlı olarak arttığı, ancak kontrol seviyesinden önemli ölçüde daha düşük olduğu saptandı. SOD aktivitesi, tedavi öncesi ve kontrol düzeyleriyle karşılaştırıldığında tedaviden sonra anlamlı olarak daha yüksekti. Sonuç olarak, hipotiroidizmde artmış ROS seviyeleri, oksidasyon ortamına neden olabilir ve bu da antioksidan PON1 aktivitesinde azalma, MDA ve NO düzeylerinde artışa neden olabilir [87].

Cisplatin (CP), çeşitli katı tümörlere karşı etkili bir şekilde kullanılan çok çeşitli kemoterapötik bir ilaçtır, ancak bunun faydası, çoklu organ toksisitesi nedeniyle sınırlıdır. Kuru zencefil kökü en önemli bileşenlerinden biri olan Zingerone (ZO), antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özellikler gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bu çalışma, ZO'nun dişi sıçanlarda CP'nin neden olduğu yumurtalık ve uterus toksisitesi üzerindeki iyileştirici etkisini araştırmayı amaçlamıştır. Sıçanlar, CP (7 mg / kg vücut ağırlığı) ile uyarılan yumurtalık ve uterus toksisitesine karşı koruyucu etkiyi ölçmek üzere yedi gün boyunca ZO'nun (25 ve 50 mg / kg vücut ağırlığı) profilaktik bir oral tedavisine tabi tutuldular. Sonuçlar, ZO'nun serum FSH hormon düzeyini düşürdüğünü, serum E2 hormon düzeyini artırdığını ve yumurtalık ve uterus histolojik mimarisini ve bütünlüğünü koruduğunu gösterdi. Sonuçlar, ZO'nun serum FSH hormon düzeyini düşürdüğünü, serum E2 hormon düzeyini artırdığını ve yumurtalık ve uterus histolojik yapısını ve bütünlüğünü koruduğunu gösterdi. Ayrıca, ZO, antioksidan enzimlerin (SOD, CAT ve GPx) ve GSH içeriğinin ölçülen aktivitesini belirgin olarak arttırdı ve MDA düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdü. CP ile oluşturulan oksidatif strese karşı uterus dokusunun endometriyumunda, uterus mukozasında ve uterus bezlerinde 8-OHdG aktivitesi görülmüştür. Sonuçlar, ZO'nun dişi sıçanların yumurtalık ve uterus dokularında CP ile indüklenen oksidatif stresi, cinsiyet hormon dengesizliklerini, enflamasyonu ve apoptozu iyileştirmede yararlı olabileceğini göstermektedir. Bizim oluşturduğumuz oksidatif strese karşı uterus bezleri, bağ dokusu ve epitel hücrelerinde 8-OHdG aktivitesi görülerek DNA dejenerasyonu miktarı belirlenmiştir ve bu çalışmayı destekler durumdadır [95].

Fumonisinler (FB), sıklıkla mısır ile ilişkili *Fusarium verticillioides* tarafından üretilen mikotoksinlerdir. Karaciğer veya böbrek dejenerasyonu ve sfingolipid metabolizması gibi toksisite üretir. Bu çalışmanın amacı, arı sütünün, FB toksisitesine karşı koruyucu etkilerini değerlendirmektir. Altmış erkek Sprague-Dawley sıçanı, kontrol grubu dahil altı tedavi grubuna ayrıldı; FB ile kontamine diyet (200mg / kg diyet) ile beslenen grup ve gruplar 3 hafta süreyle FB ile veya FB olmadan arı sütü (100 veya 150mg / kg vücut ağırlığı) ile oral olarak tedavi edildi. Hayvanlardan alınan FB karaciğer ve böbrek dokularında ciddi histolojik ve histokimyasal değişiklikler gösterdi. FB artı arı sütü ile yapılan tedavi, test edilen tüm parametrelerde, karaciğer ve böbreğin histolojik ve histokimyasal yapılarında belirgin bir iyileşme sağladı. Arı sütünün, FB toksisitesine karşı koruyucu bir etkisi olduğu ve bu korumanın doza bağımlı olduğu sonucuna varılabilir. Uterus dokusunda ki oksidatif

stresin oluşturduğu dejenerasyonu azalttığı için bizim çalışmamızda da arı sütü antioksidan etki göstermiş ve tedavi edici olarak kullanılmıştır [106].

Bleomisin (BL), insan kanserlerinin tedavisi için rutin olarak kullanılan *Streptomyces verticillus* bakterisinden elde edilen bir glikopeptid antibiyotiktir. Bu çalışmanın amacı, arı sütünün sperm parametreleri ve malondialdehid (MDA) üretimi üzerine koruyucu etkisini değerlendirmektir. Kırk yetişkin erkek wistar sıçanı rastgele 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu, haftada iki kez normal tuzlu su 10 ml / kg, 48 gün boyunca intraperitoneal yol ile, arı sütü grubu, 48 gün boyunca günlük 100 mg / kg oral yolla oluşturulmuştur. Bleomisin grubu 48 gün boyunca intraperitoneal yol ile (haftada iki kez 10 mg / kg) oluşturuldu. Arı sütü + Bleomisin grubu BL uygulaması ile oral olarak eşzamanlı olarak arı sütü (100 mg / kg / gün) verilerek oluşturuldu. Sperm sayısı, motilite ve canlılığı araştırıldı. Kromatin kalitesi ve DNA bütünlüğü analiz edildi. Serum testosteron ve MDA konsantrasyonları da ölçüldü. BL, kontrol grubuna göre anlamlı derecede sperm sayısı, sperm canlılığı, motilite ve testosteron konsantrasyonuna neden olurken, olgunlaşmamış spermlerde anlamlı artış, dejenerasyon görmüş DNA ve artan MDA konsantrasyonu olan sperm, arı sütü + bleomisin grubu ile karşılaştırıldığında BL grubu olarak açıklandı. Mevcut sonuçlar, BL'nin sperm parametrelerini olumsuz etkilediği ve MDA ve arı sütünün antioksidan özellikleri ile bu parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu fikrini desteklemektedir [100].

Hipotiroidi ile oluşturduğumuz oksidatif stresin sebep olduğu hücresel ve DNA dejenerasyonu arı sütü ile tedavi edilmiş ve hipotiroidinin etkileri antioksidan özelliği ile azaltılmıştır.



6. SONUÇ

Hipotiroidi uygulamasının uterus dokusunda en yoğun dejenerasyona endometriyum katmanında yol açtığı, epitel ve bez hücreleri ile bağ dokuya ait kollajen liflerde bozulmanın olaylandığı, buna ek olarak miyometriyum katmanına ait düz kasların düzenleniminde dejenerasyona neden olduğu belirlendi. SOD 1 ve 8-OHdG immünreaktiviteleri değerlendirildiğinde, hipotiroidi sonucu dokuda oluşan stresten en çok yüzey epitel hücreleri, bez epitel hücreleri ile miyometriyuma ait düz kas hücrelerinin etkilendiği tespit edildi. Uygulanan arı sütünün hem hipotiroidinin yol açtığı dejenerasyonlar üzerinde ve hem de dokuda olaylanan stres üzerinde koruyucu etki sağladığı kanısına varıldı.



KAYNAKLAR

1. Burrow, G. N. (1986). The thyroid gland and reproduction. In: Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 424–40.
2. Roberts, C. G. P., Ladenson, P. W. (2004). Hypothyroidism. *Lancet*, 363(793), 1293-1309.
3. Speroff, L., Fritz, M. A. (2007). *Tiroid hastalıkları*. (Çev. S. Özkan) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite. (7. Baskı). İstanbul: Günes Kitabevi, 7-823.
4. Joshi, J. V., Bhandarkar, S. D., Chadha, M., Balaiah, D., & Shah, R. (1993) Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Journal of Postgraduate Medicine*, 39, 137–141.
5. Nesbitt, R. E., J. R., Abdul-Karim, R. W., Prior J. T. (1967). Study of the effect of experimentally induced endocrine insults upon pregnant and nonpregnant ewes. III. ACTH and propyl-thiouracil administration and the production of polycystic ovaries. *Fertility and Sterility*, 18, 739–758.
6. Inuwa, I, Williams, M. A. (1996). Morphometric study on the uterine horn and thyroid gland in hypothyroid, and thyroxine treated hypothyroid rats. *Journal of Anatomy*. 188(2), 383-393.
7. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. (2005). *Free radicals in biology and medicine*. (3. Edition), London: Oxford Science Publications Pres Inc.
8. Eken, A. (2017). Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.jcam.com.tr%2Ffiles%2FJCAM-986.pdf+%&date=2018-06-29> sayfasından erişilmiştir.
9. Ademoglu, E., Gokkusu, C., Yarman, S. & Azizlerli, H. (1998). The effect of methimazole on oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacological Research*, 3, 93-96.
10. Halliwell, B. and Gutteridge J. M. 1984. Free radicals, lipid peroxidation, and cell damage. *Lancet*, 2, 1095.
11. Fujii, A. (1995). Pharmacological effect of royal jelly. *Honeybee Science*, 16, 97-104.
12. Kamakura, M., Mitani, N., Fukuda, T., Fukushima, M. (2001). Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 47, 394–401.
13. Kataoka, M., Arai, N., Taniguchi, Y., et al. (2001). Analysis of antiallergic function of royal jelly. *Natural Medicine*, 55, 174– 180.

14. Nagai, T., Sakai, M., Inoue, R., and Suzuki, N. (2001). Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food Chemistry*, 75(2), 237-240.
15. Yatsunami, K., Echigo, T. (1985). Antibacterial action of royal jelly. *Bulletin of Faculty of Agriculture*, 25, 13–22.
16. Heidrick, M. L., Hendricks, L. C., and Cook, D. E. (1984). Effect of dietary 2-mercaptoethanol on the life span, immune system, tumor incidence and lipid peroxidation damage in spleen lymphocytes of aging BC3F1 mice. *Mechanism of Ageing and Development*, 27, 341–358.
17. Moore, L. K., Persaud, T. V. N. (2009). *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*. (Çev. H. Dalçık ve M. Yıldırım). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 262-270
18. Sadler, T. W. (2011). *Langman medikal embriyoloji*. (Çev. A. C. Başaklar). Ankara: Palme Yayıncılık, 246-253
19. Snell, S. R. (1983). *Clinical embryology for medical students*. (Little Brown and Company). (3. Baskı).
20. Pellegrina, M, Maiorino R, Schanauer S. (2010). Wnt4 signaling in female gonadal development. *Journal Article*. 10, 168-174.
21. Bernar, P., Harley, V. R. (2007). Review: Wnt4 action in gonadal development and sex determination. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 31-43.
22. Arıncı, K., Elhan, A. (2001). *Anatomi*. (Üçüncü Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi.
23. Moore, L. K., Dalley, F. A. (2007). *Kliniğe yönelik anatomi*. (Çev. K. Şahinoğlu), İstanbul: Nobel Kitabevleri.
24. Aktümsek, A. (2006). *Anatomi ve fizyoloji insan biyolojisi*. (Üçüncü Baskı). Ankara: Nobel Kitabevleri.
25. Snell, S. R. (2004). *Klinik anatomi*. (Çev. M. Yıldırım), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
26. Yıldırım, M. (2002). *Klinik jinekoloji*. (Üçüncü Baskı). Ankara: Çağdaş Kitabevi.
27. Drake, L. R., Vogl, W., Mitchell, M. W. A. *Gray's Anatomi*. (Çev. M. Yıldırım).
28. Mescher, A. L. (2016). *Junqueira temel histoloji atlas kitap*. (Çev. S. Çolakoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 462-470, 420-424.
29. Erdoğan, D., Görgün, M., Hatiboğlu, T. M., Ilgaz, C. (2007). *Özel histoloji*. (İkinci Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. 146-186.
30. Standring, S., H. Ellis, J. C. Healy, D. Johnson, A. Williams, P. Collins, and C. Wigley. 2005. *Gray's anatomy—the anatomical basis of clinical practice*, 39th ed., p. 94-95. Elsevier Churchill Livingstone, London, United Kingdom.

31. Ovale, W. K., Nahirney P. C. (2004). *Netter temel histoloji*. (Çev. S. Müftüoğlu, F. Kaymaz, P. Atilla). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
32. Junqueira, L. C., Carneiro, J. (2006). *Temel histoloji*. (Çev. S. Solakoğlu, Y. Aytekin). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
33. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi- Patolojiye Giriş*. (Çev. R. Demir). Ankara: Palme Yayıncılık.
34. Gartner, L. P. Hiatt, J. L. (2007). *Color textbook of histology*. (Third Edition). Philadelphia. 232, 407-410.
35. Ross, M. H., Pawlina, W. (2014). *Histoloji konu anlatımı ve atlas ilişkili hücre biyolojisi ve moleküler biyoloji ile*. (Çev. B. Baykal), Ankara: Palme Yayıncılık. 755-761, 848-854.
36. Maheshwari, A., Gurunath, S., Fatima, F., and Bhattacharya, S. (2012). Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human Reproduction Update*, 18(4-1), 374–392.
37. Lee, K. H., Kim, J. K., Lee, M. A, Ko, Y. B., Yang, J. B., Kang, B. H., and Yoo, H. J, (2016). Relationship between uterine volume and discontinuation of treatment with levonorgestrel-releasing intrauterine devices in patients with adenomyosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 294(3), 561-566.
38. Kim, J. J., Sefton, E. C. (2012). The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2), 223-231.
39. Islam M. D., Protic, O., Giannubilo, S. R., Toti, P., Tranquilli, A. L., Petraglia, F., Castellucci, M., and Ciarmela, P. (2013). Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 921–934.
40. Halder, S. K., Goodwin, J. S., and Al-Hendy, A. (2011). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reduces TGF-β₃-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(4), E754–E762.
41. Amérigo, J., Amérigo-Góngora, M., Giménez-Pizarro, A., Velasco, F. J., Gallardo, S. P, and González-Cámpora, R. (2010). Leiomyo-adenomatoid tumor of the uterus: a distinct morphological entity? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 282(4), 451-454.
42. Alkatout, A., Bojahr, B., Dittmann, L., Warneke, V., Mettler, L., Jonat, W., and Schollmeyer, T. (2011). Precarious preoperative diagnostics and hints for the laparoscopic excision of uterine adenomatoid tumors: two exemplary cases and literature review. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1119.e5- 1119.e8.

43. D'Angelo, E., Prat, J. (2010). Uterine sarcomas: A review. *Gynecologic Oncology*, 116(1), 131-139.
44. Hensley, M. L., Wathen, J. K., Maki, R. G., Araujo, D. M., Sutton, G., Priebat, D. A., George, S., Soslow, R. A. and Baker, L. H. (2013). Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma. *American Cancer Society*, 119(8), 1555-1561.
45. Gray, C. A., Bartol, F. F., Tarleton, B. J., Wiley, A. A., Johnson, G. A., Bazer, F. W., and Spencer, T. E. (2001). Developmental biology of uterine glands. *Biology of Reproduction*, 65(5), 1311-1323.
46. Burton, G. J., Jauniaux, E., and Charnock-Jones, D. S. (2007). Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Placenta*, 28, S64-S69.
47. Tekelioğlu, M., Akbay, C., Kara, F., Can, A., Atabenli-Erdemli, E. ve Tavil-Sabuncuoğlu, B. (1998-2002). *Gebeliğin ilk 8 haftası içindeki endometriyum stromasının ve desidua hücrelerinin ince yapı özellikleri-ışık, geçirmeli ve taramalı elektron, konfokal mikroskopunda kriyo incelemeleri*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Çok Yönlü Görüntüleme Laboratuvarları ve Zübeyde Hanım Doğumevi.
48. Rosario, G. X., Stewart, C. L. (2016). The multifaceted actions of leukaemia inhibitory factor in mediating uterine receptivity and embryo implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75, 246-255.
49. Mutluay, D. (2015). Preimplantasyon sürecinde sıçan uterus dokusunda meydana gelen değişikliklerin ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi. *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 43-53.
50. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve hücre biyolojisi*. (Çev. R. Demir) Ankara: Palme Yayıncılık. 499-505, 577-583.
51. Guyton, A. C., Hall, J. E. (2003). *Tıbbi fizyoloji*. (Çev. Solakoğlu Z.). (10. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
52. Attar, E., Ata, B. (2007). *Gomel'in jinekolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
53. Aydın, H. (2010). *Meme tümörü oluşturulmuş sıçanlarda kemoterapi uygulamasının tuba uterina ve uterus dokuları üzerine etkisi ve çeşitli antioksidanların koruyucu rollerinin yapısal ve immünohistokimyasal düzeyde belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
54. Noyan, A. (2008). *Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji*. (17. Baskı). İstanbul: Palme Yayıncılık.
55. Ackermann, U. (2006). *PDQ fizyoloji*. (Çev. İ. Alican). İstanbul: Medikal Yayıncılık.

56. Ganong, W. F. (2002). *Tıbbi fizyoloji*. (Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
57. Berek, J. S. (2004). *Novak jinekoloji*. (Çev. A. Erk). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
58. Ganong, W. F. (1995). *Tıbbi fizyoloji*. (Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
59. Johnson, L. R. (2003). *Essential medical physiology*. USA.
60. *Bhurke, S. A., Bagchi, I. C., and Bagchi, M. K. (2016). Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation. American Journal of Reproductive Immunology, 75(3), 237-245.*
61. Ekizceli, G., İnan, S., Öktem, G., Onur, E., ve Özbilgin, K., (2015). Sıçan implantasyon dönemi boyunca uterusların histolojik değerlendirmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 41(3), 125-129.
62. Mastorakos, G., Karoutsou, E.I., Mizamtsidi, M., and Creatsas, G. (2007). The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development. *Endocrinology*, 31(3), 219-237.
63. Dila, Ş. (2011). *Dİ-N Bütıl Fitalat'ın (Dbp) uterus endometriyumu üzerine etkisi ve resveratrol'ün olası koruyucu özelliğinin çeşitli mikroskopik yöntemlerle incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
64. Diaz, A., Lipman Diaz E. G., (2014). Hypothyroidism. *Pediatrics in Review*, 35(8), 336-347.
65. Dunn, D., Turner, C., (2016). Hypothyroidism in women. *Nursing for Women's Health*, 20(1). 93-98.
66. Baumgartner, C., Blum, M. R., and Rodondi, N. (2014). Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Medical Weekly*, 144, w14058.
67. Panciera, D. L., Purswell, B. J., and Kolster, K. A. (2007). Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *Theriogenology*, 68(3), 316-321.
68. Armada-Dias, L., Carvalho, J. J., Breitenbach, M. M. D., Franci, C.R., and Moura, E. G. (2001). Is the infertility in hypothyroidism mainly due to ovarian or pituitary functional changes? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34(9), 1209-1215.
69. Lutsyk, A., Sogomonian, E. (2012). Structural, functional, and lectin histochemical characteristics of rat ovaries and endometrium in experimental hyper- and hypothyroidism. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(3),331-339.
70. Saran, S., Gupta, B. S., Philip, R., Singh, K. S., Bende, S. A., Agroiya, P., and Agrawal, P. (2016). Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(1), 108-113.

71. Deniz, R., Baykuş, Y. ve Çelik Kavak, E. (2016). Tekrarlayan erken gebelik kayıplarına yaklaşım. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 6(2), 130-137.
72. Inuwa, I. M., Williams, M. A. (2006). A morphometric study on the endometrium of rat uterus in hypothyroid and thyroxine treated hypothyroid rats. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 111(2), 215-25.
73. Parija, S. C., Mishra, S. K., and Raviprakash, V. (2006). Hypothyroid state reduces calcium channel function in 18-day pregnant rat uterus. *Indian Journal of Experimental Biology*, 44(1), 19-27.
74. Borght, M. V., Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 13(suppl_1), 33-44.
75. Giudice, L.C., M. D. (June 2010). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 362, 2389-2398.
76. Okolo S, MBBCH, PhD, FWACS, FRCOG. (August 2008). Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22(4), 571-588.
77. Rackow, B. W., Jorgensen, E., and Taylor, H. S. (2011). Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertility and Sterility*, 95(8), 2690-2692.
78. Pekcan, Z., Çınar, M., Gürkan, M., and Kumandaş, A. (2011). Ankara keçilerinde propofol ve izofluran anestezisinin oksidatif stres üzerine etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 6(3), 217-222.
79. Eşrefoğlu, M. (2009). Cell injury and death: Oxidative stress and antioxidant defense system: review. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 29(6), 1660-1676.
80. Altan, N., Sepici Dinçel, A., and Koca, C. (2006). Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(2), 51-56.
81. Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1,2), 91-96.
82. Coria, M. J., Pastran, A. I., and Gimenez, M. S. (2009). Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 80(2), 135-139.
83. Carmona, Y. V., Coria, M. J., Oliveros, L. B., and Gimenez, M. S. (2014). Hypothyroidism and oxidative stress: Differential effect on the heart of virgin and pregnant rats. *Hormone and Metabolic Research*, 46(1), 14-20.
84. Sarandöl, E., Taş, S., Dirican, M., and Serdar, Z. (2004). Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochemistry and Function*, 23, 1-8.

85. Reddy, V. S., Gouroju, S., Suchitra, M. M., Suresh, V., Sachan, A., Srinivasa Rao P. V. L. N, and Bitla, A. R. (2013). Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research*, 45, 754–758
86. Santi, A., Marta, M. M., Duarte, F. C., de Menezes, C., and Loro, V. L. (2012). Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology Article*, ID 856359.
87. Baskol, G., Atmaca, H., Tanrıverdi, F., Baskol, M., Kocer, D., and Bayram, F. (2007). Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinol Diabetes*, 115, 522–526.
88. Al-Gubory, K. H., Fowler, P. A., and Garrel, C. (2010). The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(10), 1634-1650.
89. Agarwal, A., Gupta, S., and Sikka, S. (2006). The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 18(3), 325-332.
90. Cellat, M., Kılınç Kılıçalp, D. (2010). Elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan kobayların böbrek dokusunda prooksidan-antioksidan düzeylerine yeşil çayın etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24(1), 017-021.
91. İyidoğan, Y., Koçak, H., Gürdöl, F., Korkmaz, D., and Buyru, F. (2003). Endometriyozisli olguların ötopik ve ektopik endometriyumda oksidatif stres göstergeleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 1(1), 001-006.
92. Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1(1), 65-76.
93. Kwiatkowska, J., Wąsowska, B., and Gilun, P., (2017). Expression of hypoxia inducible factor 1 α and antioxidant enzymes: Superoxide dismutases-1 and -2 in ischemic porcine endometrium. *Reproductive Biology*, 17(3), 289-293.
94. Mehmetçik, G., Becer, E., and Akbey, A. (2012). Serum total antioxidant status, lipid profile, malondialdehyde and erythrocyte superoxide dismutase levels in hashimoto thyroiditis patients treated with levothyroxine. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 32(5), 1241-1246.
95. Kaygusuzoğlu, E., Çağlayan, C., Kandemir, F. M., Yıldırım, S., Küçükler, S. Kılınç, M. A., and Sağlam, Y. S. (2018). Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 102, 517-530.
96. Chandra, R. V., Sailaja, S., and Reddy, A. A. (2017). Estimation of tissue and crevicular fluid oxidative stress marker in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women with chronic periodontitis. *Gerodontology*, 34(3), 382-389.

97. Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., and Pérez-Álvarez, J. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*, 73(9), 117-124.
98. Sur Arslan, A., Birben, N., Tatlı Seven, P., Seven, İ. (2017). Arı ürünleri ve hayvan beslemede kullanımı. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 17(2), 93-104.
99. Şahinler, N. (2000). Arı ürünleri ve insan sağlığı açısından önemi. *MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 5(1-2), 19-39-148.
100. Amirshahi, T., Candidate, P. D., Najafi, G., Nejati, V. (2014). Protective effect of royal jelly on fertility and biochemical parameters in bleomycin-induced male rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 12(3), 209-216.
101. Mishima, S., Suzuki, K. M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., and Miyata, T. (2005). Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), 215-220.
102. Seyyedi F, Rafiean-Kopaei M, Miraj S. (2016). Comparison of the effects of vaginal royal jelly and vaginal estrogen on quality of life, sexual and urinary function in postmenopausal women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5). QC01-QC05.
103. Teng, W., Shan, Z., Patil-Sisodia, K., Cooper, D. S. (2013). Hypothyroidism in pregnancy. *The Lancet Diabetes&Endocrinology*, 1(3), 228-237.
104. Parija, S. C., Raviprakash, V., Telang, A. G., Varshney, V. P., Mishra, S. K. (2001). Influence of hypothyroid state on $^{45}\text{Ca}^{2+}$ influx and sensitivity of rat uterus to nifedipine and diltiazem. *European Journal of Pharmacology*, 421(3), 207-213.
105. Bagheripour, F., Ghanbari, M., Piryaei, A., Ghasemi, A. (2018). Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats. *Experimental Physiology*, 103(5), 683-692.
106. Al-Nekeety, A. A., El-Kholy, W., Abbas, N. F., Ebaid, A., Amra, H. A., Abdel-Wahhab, M. A. (2007). Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicon*, 50(2), 256-269.
107. Toprak, M. (2011). Tiroid ve paratiroid cerrahisi. *T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi*, 7-5.



EKLER

EK- 1. Deneysel Hayvanlar Katılım Sertifikası




XVIII. DENEY HAYVANLARI UYGULAMA VE ETİK KURSU 19-27 EKİM 2015


KATILIM SERTİFİKASI

Sayın, Hasal Seren KAYHAN

Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı ile Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi tarafından, 19-27 Ekim 2015 tarihleri arasında düzenlenen "Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kurs XVIII" e katılarak, Teorik ve Pratik Eğitimleri başarı ile tamamlamış ve bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.


Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
REKTÖR


Prof. Dr. Leyla AÇIK
ETİK KURUL BAŞKANI


Doç. Dr. Turgay TEKİNAY
MERKEZ MÜDÜRÜ

2015/18-04
Sertifika no:

EK-1. (devam) Deney Hayvanları Katılım Sertifikası



XVIIIth LABORATORY
ANIMAL PRACTICE & ETHICS
19-27 Oct 2015


CERTIFICATE


This is to certify that,

Hazal Seren KAYHAN

has participated successfully in the "18th Laboratory Animal Practice and Ethics Course" that has been held in Ankara/Turkey between 19th and 27th of Oct in 2015.


Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
Rector, Gazi University


Prof. Dr. Leyla AÇIK
Chairman of Ethics Committee


Assoc. Prof. Dr. Turgay TEKİNAY
Director of GUDAM

EK- 2. Etik Kurul İzin Yazısı

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/07/2015-87845



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Çiğdem ELMAS
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Çiğdem ELMAS, Canan DEMİRTAŞ, Ayşe ÇAKIR GÜNDOĞDU, Burcu KARAMAN, Özüm ATLITÜRK ve Hazal KAYHAN'dan oluşan, G.Ü.ET-15.050 kod numaralı ve "*Hipotiroidi oluşturulan dişi sıçanlarda arı sütü takviyesinin üreme organları üzerinde koruyucu etkisi*" adlı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-15.050 and entitled "*The Protective Effect of Royal Jelly Supplements on Reproductive Organs, in Hypothyroidism Generated on Female Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
1 Liste

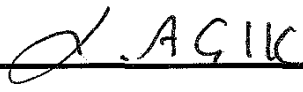
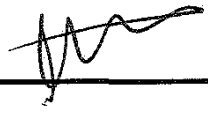
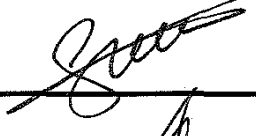




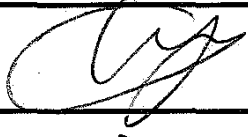

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
e-Posta :hadyek@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://dhek.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Şenay Seloğlu
Genel Evrak Sorumlusu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2. (devam) Etik Kurul İzin Yazısı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :16.06.2015		TOPLANTI SAYISI : 07	
ADI-SOYADI	İMZA		
Prof.Dr.Leyla AÇIK (Başkan)			
Uzman Dr.Şeyda DİKER (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Esra AKKOL	KATILAMADI		
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER			
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER			
Doç.Dr.Turgay TEKİNAY			
Doç.Dr.Süleyman YEŞİL			
Yrd.Doç.Dr.İhsan YIKILGAN			
Uzm.Dr.Burcu EKİM			
Dr.Kadir BAŞAR	KATILAMADI		
Osman İÇ	KATILAMADI		

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Kayhan, Hazal Seren
Uyruğu : T.C
Doğum tarihi ve yeri : 05.11.1989 Altındağ
Medeni hali : Bekar
Telefon : 05446381143
e-mail : hazal.kayhan@hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji	2012
Lise	Ankara Abidinpaşa Lisesi	2006

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013- devam ediyor	Ankara Halk Sağlığı Laboratuvarı	Biyolog

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Kitap okumak, Müzik Dinlemek



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

