



**NEONATAL DÖNEMDE DIŐI RATLARA UYGULANAN BİSFENOL
A'NIN TUBA UTERİNADA OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLERE KARŞI
MELATONİNİN OLASI ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

Selen AKGÖZ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2015

Selen AKGÖZ tarafından hazırlanan “Neonatal Dönemde Dişi Ratlara Uygulanan Bisfenol A'nın Tuba Uterinada Oluşturduğu Değişikliklere Karşı Melatoninin Olası Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Celal ILGAZ

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji
ve Embriyoloji Anabilim Dalı

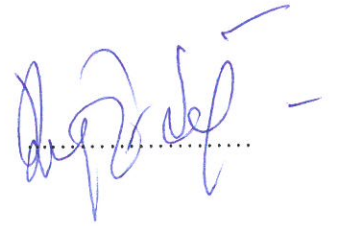
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Başkan : Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji
ve Embriyoloji Anabilim Dalı

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



Üye : Prof. Dr. Figen KAYMAZ

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim
Dalı

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



Tez Savunma Tarihi: 25/06/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
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.

Selen AKGÖZ

.../.../...

NEONATAL DÖNEMDE DİŞİ RATLARA UYGULANAN BİSFENOL A'NIN TUBA UTERİNADA
OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLERE KARŞI MELATONİNİN OLASI ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Selen AKGÖZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2015

ÖZET

Çalışmamızda gıda ve içecek ambalajlama gereçlerinde ham madde olarak sıklıkla kullanılan ve son yıllarda yapılan araştırmalara göre ambalaj materyallerinden gıda maddelerine geçerek insan ve hayvanlarda hasara neden olan Bisfenol A (BPA) ve antioksidan olarak yeğlenen melatonin'in neonatal dönemde tuba uterina dokusu üzerine olası koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlandı. 24 adet Wistar albino cinsi yenidoğan dişi sıçan, her grupta 6 denek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı 1.Grup: Kontrol, 2.Grup: BPA (100 mg/kg), 3.Grup: Melatonin (10 mg/kg), 4.Grup: BPA+Melatonin (100 mg/kg+10 mg/kg) olarak belirlendi. Deneklerin vajinal açıklıkları ölçülerek, smear örnekleri incelendi. Gelişimlerinin 70. gününde feda edilen deneklerin tuba uterina dokuları alındı ve alışımlı ışık mikroskopik izleme yöntemlerinden geçirildi. Kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikom yöntemi ile boyandı. Deneklerin vücut ağırlıkları, tuba uterina dokusuna ait epitel boyu ve duvar kalınlıkları ölçülerek elde edilen veriler istatistiksel olarak da desteklendi. Yapılan incelemeler doğrultusunda; BPA uygulamasının sıçanlarda puberteyi öne çektiği, BPA ile birlikte melatonin uygulamasının ise puberteyi geciktirdiği vajinal açıklık ve smear tayini ile tespit edildi. Gruplar arasında deneklerin vücut ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Tuba uterina dokusu üzerinde yapılan histolojik incelemeler sonucunda, BPA uygulaması sonucu mukozal katlantıların lamina propria içerisine doğru uzanarak kistik yapılar oluşturduğu ve epitelin yer yer çok katlı görünüm aldığı belirlendi. Silyaların bazı alanlarda birleştiği ve bazı alanlarda ise tamamen kaybolduğu gözlemlendi. Serozal katmanın BPA uygulaması ile birlikte kalınlaştığı en dikkat çekici bulgu olarak nitelendirildi. Bu veri, yapılan duvar kalınlığı ölçümleri sonucu istatistiksel olarak da desteklendi. Melatonin uygulamasının ise, BPA'nın neden olduğu bu değişimler üzerinde belirgin derecede korunma sağladığı kanısına varıldı.

Bilim Kodu : 1033
Anahtar Kelimeler : Bisfenol A, melatonin, tuba uterina,
Sayfa Adedi : 81
Danışman : Prof. Dr. Celal ILGAZ

HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION OF POSSIBLE EFFECTS OF MELATONIN AGAINST THE
ALTERNATION ON TUBA UTERINA OF NEONATAL EXPOSURE TO BISPENOL A IN FEMALE RATS

(M. Sc. Thesis)

Selen AKGÖZ

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2015

ABSTRACT

The purpose of this study is to investigate the possible protective effects of melatonin on the uterine tube tissue in the neonatal period. Melatonin is preferred as an antioxidant against Bisphenol A (BPA) that is frequently used as the raw material in food and drink packaging materials and that has been found to cause injury in humans and animals by migrating from packaging materials to the food stuff, according to the recent study. 24 Wistar albino neonatal female rats were divided into 4 groups, each including 6 rats: 1. Group: Control, 2. Group: BPA (100 mg/kg), 3. Group: Melatonin (10mg/kg), 4. Group: BPA+Melatonin (100mg/kg+10mg/kg). The vaginal patency of subjects was measured and smear samples were examined. Uterine tube tissues of subjects, which have been sacrificed on the 70th day of their development, were sampled and processed by usual light microscopic studies. Sections were stained by Hematoxylin-Eosin and Masson's trichrome methods. The data obtained by measuring subjects' body weight, epithelial height and wall thickness were also supported statistically. In line with these examinations, it was found that BPA induction causes precocious puberty whereas Melatonin and BPA induction postpones puberty by assessing their vaginal patency and smear. There were no significant differences between groups with respect to the body weight of subjects. Following the histological examinations on the uterine tube tissues, it was determined that mucosal residues formed cystic structures by reaching into lamina propria, and epithelium sporadically became stratified as a result of BPA induction. It was also observed that the cilia were merged in some areas while totally disappeared in others. Thickening of the serosal layer was described as the most remarkable finding. This finding is also statistically supported by measuring wall thickness. It was also surmised that Melatonin administration provides a significant protection against above-stated BPA-related changes. The purpose of this study is to investigate possible protective effects of melatonin on the uterine tube tissue in the neonatal period. Melatonin is preferred as an antioxidant against Bisphenol A (BPA) that is frequently used as the raw material in food and drink packaging materials and that has been found to cause injury in humans and animals by migrating from packaging materials to the food stuff, according to the recent study. 24 Wistar albino neonatal female rats were divided into 4 groups, each including 6 rats: 1. Group: Control, 2. Group: BPA (100 mg/kg), 3. Group: Melatonin (10mg/kg), 4. Group: BPA+Melatonin (100mg/kg+10mg/kg). The vaginal patency of subjects was measured and smear samples were examined. Uterine tube tissues of subjects, which have been sacrificed on the 70th day of their development, were sampled and processed by usual light microscopic studies. Sections were stained by Hematoxylin-Eosin and Masson's trichrome methods. The data obtained by measuring subjects' body weight, epithelial height and wall thickness were also supported statistically. In line with these examinations, it was found that BPA induction causes precocious puberty whereas Melatonin and BPA induction postpones puberty by assessing their vaginal patency and smear. There were no significant differences between groups with respect to the body weight of subjects. Following the histological examinations on the uterine tube tissues, it was determined that mucosal residues formed cystic structures by reaching into lamina propria, and epithelium sporadically became stratified as a result of BPA induction. It was also observed that the cilia were merged in some areas while totally disappeared in others. Thickening of the serosal layer was described as the most remarkable finding. This finding is also statistically supported by measuring wall thickness. It was also surmised that Melatonin administration provides a significant protection against above-stated BPA-related changes.

Science Code : 1033
Key Words : Bisphenol A, melatonin, tuba uterina
Page Number : 81
Supervisor : Prof. Dr. Celal ILGAZ

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere yüksek lisans öğrenimim süresince hoşgörüsü, sabrı ve desteği ile her zaman yanımda olan çok değerli Danışmanım Prof. Dr. Celal ILGAZ'a, hem eğitimimde hem de gelişmem de katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tahir HATİPOĞLU'na, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL'a, Prof. Dr. Suna Ömeroğlu'na, Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU'na, Prof. Dr. Çiğdem ELMAS'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (GÜBAP) tarafından 01/2013-11 nolu "Neonatal Dönemde Dişi Ratlara Uygulanan Bisphenol A'nın Uterus Ve Ovaryumda Oluşturduğu Değişikliklere Karşı Melatoninin Olası Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi" isimli yüksek lisans tezi araştırma projesi kapsamında sağlanan maddi destekler için kuruma teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana destek ve yardımcı olan Anabilim Dalımızda görev alan tüm araştırma görevlilerine, tez çalışmalarım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, yol gösteren araştırma görevlisi sevgili Merve SEYMEN'e ve sevgili Neslihan COŞKUN'a, dönem arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı personeli Recep ORHAN'a teşekkür ediyorum.

Sevgi, destek ve sonsuz güvenleri ile bugünlere gelmemi sağlayan koşulsuz anlayışlarıyla yanımda olan sevgili aileme ve yardımları için Gizem Gökçe ÖZDEŞ ile Ebru ÜSTÜNDAĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
RESİMLERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tuba Uterina.....	5
2.1.1. Tuba Uterinaların gelişimi.....	5
2.1.2. Tuba Uterina'nın anatomisi (salpinx, fallop kanalı).....	8
2.1.3. Tuba Uterina'nın histolojisi.....	10
2.1.4. Tuba Uterina'nın fizyolojisi	14
2.2. Endokrin Bozucular	17
2.2.1. Bisfenol A.....	18
2.2.2. Melatonin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	31
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	31
3.2. Vajinal Açıklık ve Pubertenin Saptanması	32
3.3. Hematoksilen-Eozin Boya Uygulaması	33
3.4. Masson'un Üçlü Boya Uygulaması	33
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	34

	Sayfa
4. BULGULAR	35
4.1. Vajinal Açıklık ve Puberte Tayini Bulguları	35
4.2. Hematoksilen-Eozin Boya Uygulaması Bulguları	37
4.3. Masson'un Üçlü Boya Uygulaması Bulguları	45
4.4. İstatistiksel Bulgular.....	53
4.4.1. Vücut ağırlıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi	53
4.4.2. Hematoksilen-eozin bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesi	54
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	69
KAYNAKLAR	71
EKLER	79
EK-1. Etik Kurul Onayı	80
ÖZGEÇMİŞ	81

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Gruplara ait vajinal açıklık dönemlerindeki ortalama ağırlıkları	37
Çizelge 4.2. Gruplara ait ağırlık artışı ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri	53
Çizelge 4.3. Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliğinin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri	54
Çizelge 4.4. Gruplara ait tuba uterina duvar kalınlığının ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri	56

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Grup 2 (BPA)'ye ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b)	35
Resim 4.2. Grup 4 (BPA+Melatonin)'e ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b).....	35
Resim 4.3. Grup 3 (Melatonin)'e ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b).....	36
Resim 4.4. Grup 1 (kontrol)'e ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b).....	36
Resim 4.5. Kontrol grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek sıralı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (⇩), lamina propria (➤), enlemesine düz kas lifleri (➡), uzunlamasına düz kas lifleri (◆) ve mezotel (↔) görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).	38
Resim 4.6. Kontrol grubuna ait büyük büyültmeli resimde silyalı hücre (→) ve silyasız hücre (Δ) görülüyor (Hematoksilen Eozin x1000).	39
Resim 4.7. Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde mukozal katlantıların oluşturduğu bez benzeri yapı (>) görülüyor (Hematoksilen Eozin x400). .	39
Resim 4.8. Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde mukozal katlantıların lamina propria içerisine doğru yaptığı katlantılar (√) görülüyor (Hematoksilen Eozin x1000).	40
Resim 4.9. BPA grubuna ait küçük büyültmeli resimde mukozal katlantıların oluşturduğu bez benzeri yapı (>) ve epitelin bazı bölgelerde çok katmanlı (◇) olduğu görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).....	41
Resim 4.10. BPA grubuna ait büyük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), lamina propria (➤) ve silya yapısı (⇩) gözüküyor (Hematoksilen Eozin x1000).....	42
Resim 4.11. BPA+Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (⇩) ve serozal alanda çoğalmayı anımsatan yapı (o) görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).....	43
Resim 4.12. BPA+Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümünün (◇) azaldığı, silya yapısı (⇩) ve lamina propria (➤) görülüyor (Hematoksilen Eozin x1000).	44
Resim 4.13. Kontrol grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (⇩), lamina propria (➤), enlemesine düz kas lifleri (➡) ve uzunlamasına düz kas lifleri (◆) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).....	45

Resim	Sayfa
Resim 4.14. Kontrol grubuna ait büyük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓) ve silya yapısı (⇩) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).....	46
Resim 4.15. Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (⇩) ve lamina propria (➤) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).....	47
Resim 4.16. Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (⇩) ve lamina propria (➤) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).....	48
Resim 4.17. BPA grubuna ait küçük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümü (◇), lamina propria (➤), silya yapısı ve serozanın kalınlaşması (➤) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).	49
Resim 4.18. BPA grubuna ait büyük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümü (◇) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).	50
Resim 4.19. BPA+Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek sıralı prizmatik epitel (⇓), lamina propria (➤), silyalı hücre (→), sil yapısı (⇩), silyasız hücre (Δ), enlemesine kas lifleri (➔), uzunlamasına kas lifleri (◆) ve serozal alanda çoğalmayı anımsatan yapı (o) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).	51
Resim 4.20. BPA+Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümünün (◇) oldukça normale döndüğü görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).	52

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Gruplara ait vücut ağırlık artışı (Ortanca değere göre oluşturulmuştur.)	53
Şekil 4.2. Kontrol, Melatonin, BPA ve BPA+Melatonin gruplarının epitel yüksekliği ortalamaları (Ortanca değere göre oluşturulmuştur.).....	55
Şekil 4.3. Kontrol, Melatonin, BPA ve BPA+Melatonin gruplarının tuba uterina duvar kalınlığı ortalamaları (Ortanca değere göre oluşturulmuştur.)	56

SİMGELER ve KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
µg	Mikrogram
cm	Santimetre
g	Gram
H₂O₂	Hidrojen peroksit
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
NO⁻	Azotoksit anyonu
O₂⁻	Süperoksit anyonu
°C	Santigrat
OH	Hidroksil radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
pg	Pikogram
ppb	Parts per billion (milyarda bir)
RO	Alkoksil
ROO	Peroksil
Kısaltmalar	Açıklamalar
A .	Arteia
AR	Androjen reseptörü
BPA	Bisfenol A
cAMP	Siklik AMP

Kısaltmalar**Açıklamalar**

CAT	Katalaz
DDT	Dikloro difenil trikloroethan
DDVP	Diklorvos
DES	Dietilstilbesterol
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EE2	Etinilestradiol
ERa; ER-α	Östrojen reseptörü a
ERb; ER-β	Östrojen reseptörü b
ER-γ	Östrojen reseptörü gama
GER	Granüllü Endoplazmik Retikulum
GSH	Glutasyon
H&E	Hematoksilen-Eozin
HIOMT	Hidroksiindol-O-metiltransferaz
IVF	In Vitro Fertilizasyon
LH	Lüteinize edici hormon
MDA	Malondialdehid
MEL	Melatonin
MIS	Müllerian baskılayıcı madde
NAT	N-asetil transferaz
NP	Nonlifenol
OP	Oktilfenol
ROS	Reaktif Oksijen Bileşikleri
SCN	Suprakiyazmatik çekirdek
SF1	Steroidogenezis faktör 1
SOD	Süperoksit dismutaz
TBF	Testis belirleyici faktör
TGK	Türk Gıda Kodeksi
V.	Venae

1. GİRİŞ

Endokrin bozucular; endokrin sistemin gelişim ve işlevini değiştiren, ekzojen madde yada madde karışımlarıdır [1]. Doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar [1-2].

Endokrin bozucular, hormonlara eşdeğer ve/veya zıt etkiler yaparlar. Bu etki, hormonun üretimine yada taşınmasına etki ederek, veya hormon reseptörüne bağlanarak metabolize olması ve atılımını değiştirmesi ile ortaya çıkabilir [3]. Endokrin bozucu kimyasallar; plastik, arıticılar, böcek ilaçları ve endüstriyel kimyasallarda bulunmaktadırlar. Bunların bazıları çevrede kalırken, bazıları ortamda kalmaz. Endokrin bozucuların bir kısmı lipofiliktir ve yağ dokusunda birikir, bir kısmı ise kısa bir süre için, ancak gelişimin kritik bir periyodu sırasında rol alır [2].

Avrupa Birliği'nin 2002 yılında yayınladığı endokrin bozucular ile ilgili raporunda, yüzlerce kimyasal madde içinde çevre ve insan sağlığına hasarı açıkça gösterilmiş olan 60 madde bulunmaktadır. Bu raporda bazı ilaçlar, dioksin ve dioksin benzeri bileşikler, poliklorlu bifeniller, bazı pestisitler, fitalatlar ve bisfenol A (BPA) gibi plastizer maddeler endokrin bozucu etkiye sahip olanlar arasında sıralanmıştır [3].

Bisfenol A (BPA), ilk olarak Rus kimyager Dianin tarafından 1891 yılında sentezlenmiştir. BPA 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan yapısında olup, dünyada yaygın olarak kullanılan endokrin bozucu kimyasallardan biridir [4]. Bu madde gıda ve içecek ambalajlama gereçlerinde ham madde olarak kullanılan polikarbonat plastikler ve epoksi reçinelerin monomeri olan endüstriyel bir kimyasaldır [5-6-7]. Dünyada üretilen BPA'nın % 70'i polikarbonat plastiklerin, % 25'i epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır. Polikarbonatlar biberonlar, su şişeleri gibi değişik plastik ürünlerin yapımında, epoksi reçineler ise deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkolsüz içecekler, süt tozu gibi gıda ve içeceklerin ambalajlanmasında kullanılan metal kutuların iç yüzeyinin kaplanmasında, şarap ve su gibi sıvıların bulunduğu depolama kapları ile değişik tiplerdeki gıda taşıma kaplarının yapımında kullanılmaktadır [5].

BPA, kadınlık hormonuna benzer (kesnöstrojen) sentetik bir yapı içerir. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre BPA gibi kimyasalların insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi hasarlar verdiği, bunun da sadece üremeyi değil vücut gelişimini ve davranışları da etkilediği ileri sürülmüştür [8]. BPA'nın birincil endokrin bozukluğunun yanında endojen östrojenlerin erkinde değişiklikler, tiroid hormon işlevinde bozukluklar, merkezi sinir sistemini baskılaması ve androjenik hormonlar üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [5].

BPA'ya etkin kalma ağız, deri veya solunum yolu ile olmaktadır. Bu maddenin ambalaj materyallerinden gıda maddelerine geçebildiği, bu nedenle ağız yoluyla BPA'ya etkin kalmanın çok yüksek oranlarda olduğu belirtilmiştir. BPA'nın tümüne yakınının idrarla atıldığı belirlenmişse de vücutta idrar (0,44-149 mikrolitre/L) dışında kan (0,1-10 mikrolitre/L), yağ dokusu, semen, anne sütü, amniyon sıvısı (0,1-10mikrolitre/L), plasenta, fetus, kordon kanı ve tükürükte de bulunduğu bildirilmiştir [9].

BPA'ya ağız yada intraperitoneal olarak etkin kalmış erkek sıçanlarda anogenital açıklığın azaldığı, prostat büyümesi, epididimal ağırlıkta azalma, testis ağırlığında artış, günlük spermium üretimlerinde ve toplam spermium sayılarında azalma, döllenmede düşüş, spermiumlarda oksidatif stresin artması gibi etkilere neden olduğu gözlenmiştir. Dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda ise ergenlik evresi süresini, ovaryum ve uterus ağırlıklarını, genital açıklığı ve anüs arasındaki aralığı, vajinal açılış süresini, sağ kalım oranlarını, gebelik süresini, östrus döngüsünü etkileyerek üreme işlevleri dağılımını etkilediği saptanmıştır.¹⁰ BPA'ya etkin kalan sıçanlarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz erkleri azalırken, reaktif oksijen bileşiklerinin (ROS) ve lipid peroksidasyonunun anlamlı ölçüde arttığı belirlenmiştir [4].

Melatonin N-asetil-5-metoksitriptamin yapısında olup, memelilerin epifiz bezinden, ovaryum, lens, kemik iliği hücreleri ile safra ve mide-bağırsak sisteminden sentezlenip salgılanan bir hormondur. Bu hormon fotoperiyod ile ilişkili bilgiyi vücudun fizyolojisine aktararak sirkadiyen ritmin ve organizmanın işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır [11-12]. Melatonin bu işlevlerinin yanında, vücutta endokrin sistemin düzenlenmesi, immün işlevin artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal fonksiyonların baskılanması gibi birçok fizyolojik işlevlerde rol almaktadır [13].

Melatonin hormonunun folikül gelişimini uyardığı, antioksidan özelliğiyle de oosit kalitesini arttırdığı, embriyo gelişimini hızlandırdığı, granüloza hücre lüteinizasyonunu arttırdığı ve progesteron hormon üretiminde de artmaya yol açtığı bu nedenle de IVF programlarında infertil kadınların tedavisinde olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Melatonin hormonunun aynı zamanda antioksidan, tümör gelişimini baskılayıcı ve savunma sisteminde düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir [14]. Bazı vücut hücrelerinde antiapoptotik etkili, kanser hücrelerinde de proapoptotik etkili olduğu gözlemlenmiştir. Melatonin'in bazı ilaçların toksisitesini azalttığı ve/veya etkinliğini artırıcı erkte olduğu gösterilmiştir [15]. Yapılan çalışmalarda farklı organ ve dokularda doğrudan serbest radikal süpürücü ve dolaylı antioksidan etkili olduğu gösterilmiştir. Melatonin lipofilik ve hidrofilik yapıda oluşu nedeniyle vücudun her hücresine girebilme erki nedeniyle, deoksiribonükleik asidi (DNA), membran lipitlerini ve sitozölü korumaktadır [13]. Melatonin'in hidroksi radikaline olan antioksidan etkisi diğer antioksidanlarınkinden daha fazladır. Ayrıca antioksidan enzimleri etkinleştirmektedir [16].

Bu çalışmanın amacı, neonatal dönemde dişi ratlarda uygulanan Bisphenol A'nın tuba uterina'da oluşturduğu etkilere karşı melatoninin olası etkilerini histopatolojik olarak ortaya koymaktır. Bu etkilerin incelenmesinde, morfometrik ve histolojik analizlerin incelenmesinde Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Masson'un üçlü boya uygulaması uygulandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tuba Uterina

2.1.1. Tuba Uterinaların gelişimi

Embriyonun cinsiyeti, genetik olarak döllenme sırasında belirlenmiş olsada gonadlar gelişimin 7. haftasına doğru erkek yada dişi yapısal özelliklere sahip değillerdir [17].

Cinsiyetin farklanması, otozomal ve çekinik çok sayıda genin yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Seksüel farklanmanın anahtarı kısa kolunda (Yp11) SRY genini (Y kromozomunda üzerindeki cinsiyet belirleyici bölge) taşıyan Y kromozomudur. SRY geninin protein ürünü testis belirleyici faktördür (TBF). TBF, cinsiyet organlarının farklanmasını düzenleyen genlerin hareketi geçirilmesini sağlar ve bu faktörün varlığı ile fötusun cinsiyeti erkek tipinde; yokluğunda ise kız tipinde gelişir [17-18].

Önceleri cinsiyetin dişi yönünde farklanabilmesi için sadece Y kromozomunun bulunmamasının yeterli olduğu kabul edilirdi. Ancak son zamanlarda ilkel gonadın, ovaryuma dönüşebilmesi için bazı genlerin varlığına gereksinim olduğu anlaşılmıştır [19-20]. SRY geni testis farklanmasını başlatan SOX9 otozomal geni ile birlikte hareket etmektedir. SOX9 testisin farklanabilmesini sağlayan steroidogenezis faktör 1 (SF1) ve diğer genleri harekete geçirir. WNT4 ve SOX9 erkek ve dişilerde gonadal sırtta ifadelenir. Erkeklerde SRY ekspresyonu SOX9'u aktive ederken WNT4 ekspresyonunu baskılar. Dişilerde baskılanmayan WNT4 ekspresyonu, DAX1'i uyararak SOX9 ekspresyonunu baskılar [17-19-20].

Gelişimin erken evrelerinde genital sistemler her iki cinsten de birbirlerine benzediklerinden, genital sistemin bu evresi "seksüel gelişimin farklanmamış evresi" olarak isimlendirilir [18-21].

Erkek ve dişi embriyoların her ikisinde birden mezonefrik (Wolffian kanalı) ve Paramezonefrik (Müllerian kanalı) kanallar olarak iki çift genital kanal bulunur [17,18,21,22].

Mezonefrik kanallar, erkek üreme sisteminin gelişmesinde önemli bir rol oynarken, Paramezonefrik kanal dişi üreme sisteminin gelişiminde işlevseldir [18-21-22].

Mezonefrik kanallar, her iki cinste de mezonefrik böbreklerden idrarın taşınmasını sağlarlar. Dişilerdeki mezonefrik kanallar ise bazı işlevsiz kalıntılar dışında tümüyle yozlaşırlar [18].

Paramezonefrik kanallar, gonadların ve mezonefrik kanalların yanlarında gelişirler. Paramezonefrik kanallar, mezonefrozların lateral yüzündeki mezotelin uzunlamasına girintileri şeklinde ortaya çıkar. Girintilerin kenarları birbiriyle kaynaşır ve paramezonefrik kanallar şekillenir [18]. Paramezonefrik kanallar, kranial ucundan huni benzeri bir yapı ile karın boşluğuna açılırlar. Paramezonefrik kanallar, embriyonun gelecekteki pelvik bölgesine ulaşmaya değin mezonefrik kanallara koşut kaudale doğru uzanırlar. Pelvik bölgeye ulaştıklarında, mezonefrik kanalları ventralde çaprazlarlar ve orta hatta kaynaşarak 'Y' şekilli uterovaginal primordium'u oluştururlar. Bu tübüler yapı, ürogenital sinusun arka duvarına doğru ilerleyerek, burada bir kabarıntı olan sinüs (müllerian) tüberkülünü yapar [17-18].

Dişi embriyolarda testosteron hormonu eksikliği nedeniyle mezonefrik kanallar gerilerken, Müllerian baskılayıcı madde (MIS) yokluğuna koşut olarak paramezonefrik kanallar gelişir. Erkek cinsiyet gelişiminin uyarılması için testosteron hormonu gerekli olsa da, dişi cinsiyetin gelişimi için ovaryumların yada hormonların varlığı gerekli değildir [18-21].

Başlangıçta her iki paramezonefrik kanalda 3 kısım ayırt edilebilir:

1. Peritona açılan kranial vertikal kısım,
2. Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal kısım,
3. Karşıdan gelen eş kanal ile birleşen kaudal vertikal kısım [18-21].

Ovaryumların kaudale doğru inişiyile, paramezonefrik kanalların ilk iki kısmından tuba uterina'lar gelişir. Paramezonefrik kanalların kaudal kısımları ise birleşerek uterus kanalını ve vajinanın üst kısmını yapar. Vajinanın alt bölümü ise ürogenital sinus kökenlidir [17-18].

Paramezonefrik kanalların kranial vertikal parçalarının açık olan üst uçları tuba uterina'ların fimbriya ovarikalarını yapar. Tuba uterina'ların infundibulum ve ampulla bölümleride kranial vertikal kısımdan farklanır. Horizontal kısım ise isthmus'u şekillendirir. Başlangıçta vertikal yerleşim gösteren tuba uterina'lar, uterusun gelişmesi ile karın boşluğunun iç kısmına doğru hareket eder ve horizontal konuma gelirler. Tuba uterina'lar 16-20. haftalar arasında belirgin hale gelirler [17].

Paramezonefrik kanalların ikinci kısımlarının mediokaudal yöne doğru yer değiştirmeleriyle ürogenital sırtlar daha enlemesine bir düzleme otururlar. Kanallar orta hatta birleştikten sonra, pelvis içinde kalın enlemesine bir katlantı oluştururlar. Birbiriyle kaynaşmış durumda ki paramezonefrik kanalların lateralinden pelvis duvarına kadar uzanan bu kıvrıma "uterus'un sınırlayıcı ligamenti (ligamentum latum uteri)" denir. Uterus ve sınırlayıcı ligamentler, pelvisi uterorektal ve uterovezikal boşluk halinde ikiye böler. Tuba uterinalar bu ligamentin üst sınırında, ovaryumlar ise arka yüzünde yer alır [17].

Paramezonefrik ve mezonefrik kanalların bazı parçaları yozlaşmaz ve kalıntı yapılar oluşturur. Bunlar, patolojik değişikliklere uğramazlarsa, çok ender olarak gözlenebilirler [18].

Dişilerde mezonefrik kanalın büyük bir kısmı dejenere olurken, kranial ucu "appendiks veziküloza" denilen bir yapı olarak kalıcı olabilir. Ovaryum ve tuba uterina arasındaki mesovaryum içerisinde, "epooforon" adı verilen, birkaç kör uçla sonlanan tübül ve bir kanaldan oluşan, erkekte duktuli efferentesler ve duktus epididimis karşılığı olan kalıntılar da bulunmaktadır. Uterus'a yakın yerleşimli bazı geri kalmış tübüller ise "parooforon" olarak kalırlar. Mezonefrik kanalın kaudal kısmı vajina duvarı içerisinde yada uterusun lateral duvarları boyunca kalın ligament katmanları arasında, Gartner kanalı olarak bulunur. Bu kanal kalıntılarından "Gartner kanal kistleri" oluşabilir [17-18].

Paramezonefrik kanalın kranial ucunun bir kısmı, tuba uterina'nın infundibulum bölümünün yapısına katılmaz ve bunun sonucunda veziküler şekilde bir yan oluşum olan "Morgagni hidatiği" denilen bir yapıyı oluşturur [17-18].

2.1.2. Tuba Uterina'nın anatomisi (salpinx, fallop kanalı)

Tuba uterina'lar uterus'un üst uçları ile ovaryum yüzeyi arasında uzanan, yaklaşık 10-12 cm uzunluğunda ve 3 mm çapında olan, periton ile örtülü bir çift tüp şekilli organdır. Uterus'a yakın olan kısmı horizontal olarak uzanır, daha sonra arkaya ve yukarıya doğru ilerleyerek ovaryum'un üst ucuna ulaşır. Buradan içe ve dışa yönlenecek ovaryum'un üst kenarını sarar [23-25].

Tuba uterina'nın uterus'a açılan deliğine "ostium uterinum tubae uterinae", karın boşluğuna açılan deliğine ise "ostium abdominale tubae uterinae" adı verilir [24-35].

Tuba uterina'nın infundibulum bölümü dışında diğer bölümleri ligamentum latum uteri'nin serbest üst kenarına yerleşiktir. Ligamentum latum uteri'nin tuba uterina'ya komşu bölgesine tuba uterina'nın mezenteri yada mesosalpinx denir [24-30].

Tuba uterina lümeni cavitas uteri ile cavitas peritonealis'i birleştirir ve böylece pelvis boşluğuna atılan oositin uterusu taşınması sağlanmış olur [25].

Her tüp dört farklı anatomik bölgeye ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla; proksimalde fimbriyaların bulunduğu infundibulum, uzun ve ince duvarlı ampulla, kısa ve kalın duvarlı istmus ve uterus lümenine açılan intramural parçadır [26].

İfundibulum Tuba Uterina

Tuba uterina'nın ovaryumlara yakın olan parçasıdır [27]. Periton boşluğuna ostium abdominale tubae uterinae ismi verilen delikle açılır. Huni şeklinde olan bu kısım tuba uterina'nın en geniş bölümüdür. İfundibulum yaklaşık 1-2 cm uzunluğundadır ve ovaryum yüzeyine doğru uzanan fimria tubae uterina denilen 12-15 adet saçak şeklinde uzantıyla sonlanır. Bu uzantılardan bir tanesi diğerlerinden daha uzundur ve fimbricula ovarica olarak isimlendirilir. Fimbricula ovarica ovaryumun üst ucuna tutunur, ovulasyon sırasında ovaryum'dan atılan ovumun tuba uterina'nın içine alınmasını sağlar [24-29]. İfundibulum hareketlidir ve ovulasyonla atılan Graaf folikülünü ampullaya iletir [28-29].

Ampulla Tuba Uterina

S şeklinde kıvrımlı olan bu yapı tüm organ uzunluğunun 2/3'lük bölümünü oluşturur. Uzunluğu 7-9 cm ve çapı 5-10 mm'dir. Ampulla'nın iç boşluğu geniş, duvarı ise incedir [24-30]. Lümeni isthmus'a doğru daralır [31]. Spermiyumların oosit ile karşılaşması ve oositin döllenmesi bu bölümde gerçekleşir [32].

İsthmus Tuba Uterina

Tuba uterina'nın fundus uterina'nın yan köşelerinden uterusu sokulduğu, lümeni en dar olan bölümüdür. Uzunluğu 2-2,5 cm, kalınlığı ise 3-4 mm kadardır [28]. Uterus'a cornu uteri'den girer ve uterus boşluğu ile devam eder [30].

Pars Uterina (intramural parça)

Tuba uterina'nın uterus içinde uzanan, 1 cm uzunluğa ve 0,5 mm çapa sahip olan bölümüdür [30]. Bu parça uterus'un üst köşesinden içeriye girer, uterus'un kalın miyometriyum katmanından geçerek ostium tuba uterina ile uterus boşluğuna açılır [24-25-28-33].

Tuba Uterina'nın damarları

Tuba uterina'nın arterleri a. uterina ile a. ovarica'dan gelen ramus tubarius isimli dallardır. A. uterina'dan gelen bir dal olan Sampson arteri diğer dallardan daha kalındır. Bu artere cerrahi uygulama sırasında buna dikkat etmek gerekir. Bu dal a. ovarica ile anastomoz yaptığı yerin yakınında a. uterina'dan ayrılır ve mesosalpinx'in iki yaprağı arasında tuba uterina boyunca fimbria tuba uterina'ya değin dallar vererek uzanır [30-34].

Arteria uterina, tuba uterina'nın 2/3 medial kısmını beslerken, arteria ovarica 1/3 lateral kısmını besler [35].

Tuba uterina'nın venleri, arterler ile birlikte uzanırlar. Venlerin bir bölümü plexus ovaricus'a, v. ovaricus'a ve bir kısmı da v. uterina'ya dökülür [30-34].

Lenf damarları, ovaryum ve fundus uteri'den gelen lenfatik damarlarla birlikte uzanarak, nodi lymphatici lumbales ve daha sonra da nodi lymphatici aortici laterales'e açılır [30].

Tuba Uterina'nın sinirleri

Sinirler kısmen plexus ovaricus'tan, kısmen de plexus uterovaginalis'ten gelir. Afferent lifler 11. ve 12. torakal ve 1. lumbal sinirler ile medulla spinalis'e taşınır [24-30-34].

2.1.3. Tuba Uterina'nın histolojisi

Tuba uterina duvarı üç katmandan oluşur. Bunlar içten dışa doğru sırasıyla;

1. Tunika mukoza
2. Tunika muskularis ve
3. Tunika serozadır [36-37-38].

Tunika mukoza

Mukoza katmanı uzunlamasına seyreden kıvrımlar (plikalar) içerir [38-39-40]. Bu kıvrımlar, özellikle tüpün en üst bölümlerinde yüzey alanını büyük oranda artırır. Kıvrımların sayısı ve yüksekliği uterusu doğru gidildikçe azalır. İntramural parçada, katlanmalar azalarak lümeneye doğru uzanan küçük çıkıntılara dönüşür ve iç yüzeyi neredeyse düz bir hale gelir [38-40]. Tunika mukoza, epitel ve lamina propria'dan oluşur [36-40-41].

Epitel

Epitel, tek katlı prizmatiktir, iki tür hücre içerir. Bunlar, kinosilyalı ve salgı yapan hücrelerdir [38]. Ampulla bölgesinde epitelin boyu yüksektir fakat uterusu yaklaştıkça alçalır. Epiteli oluşturan hücrelerin dağılımı ve yoğunluğu tuba uterina'nın farklı bölgelerine ve hormon düzeylerine göre ayrıcalık gösterir [26-38]. Menstrüel döngünün proliferasyon ve sekresyon evrelerinde hormonal değişikliklere koşut olarak epitel hücrelerinin her ikisinin yapı ve sayısında, hücrelerin birbirlerine oranlarında değişiklikler olur [36-38]. Menstrüel döngünün proliferasyon evresinde, epitel hücreleri uzun ve silindirik, silli hücreler baskındır. Sekresyon evresinde ise, epitel hücreleri alçak boylu

silindirik yada kübik şekillidir, salgı hücreleri çok sayıdadır [26-38]. Epitelin boy yüksekliği, foliküllerin olgunlaştığı ve östrojen düzeyinin yüksek olduğu folliküler evre sırasında en fazladır [41].

Kinosilyalı hücreler

Kinosilyalı hücreler, 30 µm yüksekliğinde ve 12 µm genişliğinde olan, açık renk boyanan hücrelerdir. Bu hücreler solunum yollarındaki silli hücrelerle benzer ince yapı özellikleri sergilerler. Her hücrenin lümeneye bakan apikal yüzünde, boyları 5-7 µm arasında değişen yaklaşık 50 adet kinosilya bulunur. Sayıca fazla olan kinosilyalı hücrelerin çekirdekleri yaklaşık 8-10 µm çapında olup oval yada yuvarlak şekillidir. Hücrenin ortasında yada biraz daha apikalde yerleşim gösterir ve ökromatik yapı sergilerler [42]. Golgi kompleksleri küçüktür ve çok sayıda enine kristal mitokondriyonlar kapsarlar. Çekirdek yakınında multiveziküler cisimler ve sentriyoller belirgindir [43].

Kinosilyalı hücrelerin sitoplazmasında granüllü endoplazmik retikulum tubulusları azdır. Çok sayıda mitokondriyon ve mikro filamanlar içerirler[38-44].

Hücre zarıyla kaplı olan siller, düzenli yerleşim gösteren mikrotübüller kapsarlar. Bu mikrotübüller, silin hücreden çıktığı yerin hemen altında olan bazal cisimcikten köken alır ve 9 çift +2 mikrotübül yapısındadırlar. Sillerin hareketi uterusu doğru vurum şeklindedir [38-44]. Bu hareketin başlıca işlevi; tuba uterina lümeninde bulunan salgı ile oosit ya da zigotun tuba uterina'nın üst kısmından alt ucuna doğru itilerek uterus'a taşınmasıdır [38]. Ayrıca bu hareket ile uterus'tan periton boşluğuna doğru mikroorganizmaların geçişi de engellenir [44]. Bazı hücrelerin sil hareketi, spermiyumların döllenme bölgesine taşınması ereğiyle ovaryuma doğrudur [39].

Silyaların boyları ve sayıları hormonlarca denetlenir. Bu hücreler, follikülogenezis evresinde östrojen hormonu düzeyindeki artışla birlikte büyürler ve silyalarında sayısı artar (silyogenezis). Östrojen aynı zamanda sillerin vurum hareketini de artırır. Luteoliz sırasında progesteron hormonunun etkisiyle silyalı hücrelerin boyları kısalmış ve silleri yok olur (desilyasyon) [26-37].

Salgı hücreleri (peg hücreleri)

Salgı hücreleri, kinosilyalı hücrelere karşın daha az sayıdadırlar. Bu hücreler, yüzeyden yukarı doğru çıkıntı yapmaları ve sanki epitele sokulmuş çiviye benzer görünüşleri nedeniyle peg hücreleri (çivi hücreleri) olarak da isimlendirilirler. Sitoplazmalarında salgı granülleri içerdiklerinden hematoksilen-eozin boyamasıyla silyalı hücrelere karşın, daha koyu renkte boyanırlar[38].

Aktif salgılama yapan bu hücreler oldukça fazla GER, belirgin Golgi kompleksi, çok sayıda salgı vezikülü, birkaç lizozom içerirler. Apikal hücre zarlarında yüzeyi arttıran mikrovilluslar bulunur [38]. Aynı zamanda çok sayıda serbest ribozom, filamanlar ve mikrotübüller kapsar [45].

Salgı hücreleri, tuba uterinadaki oositin zona pellusida'sına bağlanan yüksek moleküler ağırlığa sahip olan glikoproteinler salgılar. Bu oositin beslenmesi ile spermiyumun kapasitasyonu ve zona pellusidaya tutunmasını da içererek döllenme öncesi üreme olaylarını düzenler [38].

Mukoza epitelinin salgı hücreleri ile ilgili olarak yapılan araştırmaların sonuçlarına göre ampulla ve infundibulum bölgelerinde bulunan salgı hücrelerinde proliferasyon evresinde salgı granüllerinin sürekli arttığı ve ovulasyon döneminde üst düzeye ulaştığı, sekresyon evresindeyse progesteron hormonunun yükselen düzeyine koşut olarak salgılamanın gerilediği ve salgı granüllerinin yittiği bildirilmiştir [46].

Tuba uterina epiteli döğüsel değışimler gösterir, silyalı ve silyasız hücrelerin oranı mensrüel döğünün evrelerine göre farklılıklar gösterir.

Menstrüel döğünün erken proliferatif evresinde silyalı ve silyasız hücreler büyür. Salgı hücrelerinin salgı erki artar [41-59]. Sekresyon evresinde, oositin beslenmesini sağlayan glikoproteinleri sentezleyip salgılayan silyasız salgı hücreleri çok sayıdadır [38]. Erken gebelik sırasında ve luteal evrede kinosilyalı hücreler ve salgı hücreleri uzamış çekirdekleri ve apikal sitoplazmalarıyla tuba uterina lümenine doğru çıkıntı yaparlar[41]. Luteal evrede aynı zamanda kısmen silya azlığı görülür [59].

Isthmus'tan fimbriya bölgesine gidildikçe kinosilyalı hücrelerin sayıları giderek artarken, salgı hücreleri azalır. Salgı hücreleri genel olarak kinosilyalı hücrelerin yoğun olduğu alanlarda daha az sayıdadır. Fimbriya bölgesinde kinosilyalı hücre sayısının fazla oluşu, oosit'in tuba lümeni içine alınması ve taşınabilmesi için önemlidir. Kinosilyalı hücrelerin oranı %40'ın altına düştüğünde oositin taşınmasının gerçekleşmediği ve bunun için kinosilyalı hücre oranının en az %60 olması gerektiği belirtilmiştir [47].

Lamina propriya

Lamina propriya gevşek bağ dokusu yapısındadır. Kollajen ve retiküler lifler ile bol miktarda mekik şekilli bağ dokusu hücreleri içerir. Burada histiyositler, mast hücreleri ve lenfositler de bulunur. Lamina propriya bez içermez ve lenf damarları ile sinirlerden zengindir. Özellikle fimbriya bölgesindeki lamina propriyada kan damarları çoktur. Düz kas demetleri kan damarları arasında ağ şeklinde yerleşmiştir. Damarlara kan dolması ve düz kas demetlerinin kasılması ile infundibulum bölgesinin ağzı ovaryum yüzeyiyle ilişki kurarak oositin tuba uterina lümenine alınmasını sağlar. Fimbriyaların hareketi de bu düzenek ile sağlanır [40-47].

Tunika muskularis

Tunika muskularis, içte enlemesine (sirküler), dışta uzunlamasına (longitudinal) düzenlenmiş düz kas dokusundan oluşur [36-40]. Enlemesine kas katmanı tuba uterina'yı tümüyle sararken, uzunlamasına kas hücreleri kesintili yerleşim gösterirler. Enlemesine ve uzunlamasına kas lifleri arasında belirgin bir sınır yoktur. Tunika muskularis'in kas demetleri arasında, bol miktarda gevşek bağ dokusu ve kan damarları bulunur. Elastik liflerden zengin olan bu doku ligamentum latum ile tunika seroza içine doğru yayılım gösterir [47].

Uterus'a doğru tunika muskularis'in kalınlığı artar ve ritmik kasılmalar yapar. Kasılmalar, spermiyumun oosite ve döllenmiş oositin de uterus'a doğru ilerlemesine olanak verir. Kasılmalar, kandaki östrojen düzeyine koşut olarak artış gösterir [47].

Kas katmanının en kalın olduğu yer isthmus bölümüdür. Kas katmanı dışında oldukça ince tunika subseroza bulunur [30]. Uzunlamasına kas katı uterusu doğru gidildikçe kalınlaşır [36].

Tunika seroza

Tunika seroza organı dıştan çevreleyen peritonun visseral yaprağıdır. Tek sıralı yassı epitel ve altında bağ dokusundan oluşmuştur [48]. Periton, intramural bölge dışında tuba uterina'nın tümünü sarar ve bir periton bağ oluşturur [19]. Seroza'da büyük kan damarları görülür [26].

2.1.4. Tuba Uterina'nın fizyolojisi

Dişi üreme sistemi, erkek üreme sisteminden ayrıcalı olarak düzenli döngüsel değişimler gösterir. Bunlar, döllenme ve gebelik için belli sürelerle yapılan hazırlıklardır [49].

Tuba uterinalar, üreme olaylarında birçok işleve sahiptir. Üremenin ilk aşaması olan döllenme burada gerçekleşir [50-51-52]. Döllenmeden sonra oluşan zigot ve erken dönem embriyonun uterusu iletilmesi ve bu iletilme sırasında embriyonun beslenmesi de tuba uterina'nın önemli işlevlerindedir [51].

Ovulasyondan sonra oosit yüz yada daha çok sayıdaki granüloza hücresi ile birlikte periton boşluğuna atılır. Tuba uterina'nın fimbriya'ları ovaryumların çevresine uzanmış durumdadır. Atılan oositin uterus boşluğuna ulaşabilmesi için tuba uterina lümeninden geçmesi gereklidir [49]. Tuba uterina'nın fimbriya bölgesindeki düz kas demetleri ile bu demetlerin arasındaki yoğun kan damar ağı bu bölgeye erektil doku özelliği verir. Fimbriya'da bulunan bu damarlar ovulasyonda kanla dolar ve fimbriya bölgesi şişerek kalınlaşır. Fimbriyalar burada ki düz kas demetlerinin kasılmasıyla ovaryum üzerinde süpürme hareketi yaparlar. İfundibulum bölgesinin huni şeklini alması ile ovaryum yüzeyine yaklaşarak serbest ovumun alınması sağlanır [49-52]. Ovum lümene alındıktan sonra kanal düz kaslarının ve iç yüzeyi döşeyen silyalı epitel hücrelerinin erkiyle hızlıca uterusu doğru hareket ettirilir. Ovum kanal içerisinde ilerledikçe buradaki düz kasların erkinin azalmasına koşut olarak, ovumun hareketi yavaşlar. Bu nedenle ovumun uterusu ulaşması birkaç gün sürer [53].

Ovaryumlarda salgılanan östrojen hormonu, fimbriya'ların iç yüzeyini döşeyen silyalı epitel hücrelerinin silyalarını aktive ederken salgılama yapan hücrelerin de sayısını arttırlar. Silyalar böylece tuba uterinaların ağzını açacak şekilde devamlı vurumlarla hareket ederler. Bu hareketle lümeneye doğru yavaş sıvı akımı sağlanmış olur ve ovum tuba uterina lümenine alınır [52].

Ovum ovulasyondan sonra yaklaşık olarak 10-18 saat kadar canlı kalabilirken, spermium dişi cinsiyet organına bırakıldıktan sonra yaklaşık 48 saat canlı kalabilir. Dolayısıyla gebeliğin oluşabilmesi için eşleşmenin ovulasyondan 15 saat sonra yada yaklaşık 48 saat önce olması gerekir [53].

Ovum'un döllenmesi genelde tuba uterina'nın ampulla bölgesinde gerçekleşir [17]. Spermiumlar oositin döllenmesi için, ejakülasyonu izleyen yaklaşık 30 dakika içerisinde tuba uterina'ya ulaşırlar. Spermiumlar ejakülasyonun basıncı ve penisin pompalama hareketiyle vagina ile hiç değinmeden uterusu kadar iletilir. Spermiumların uterusu girdikten sonra, tuba uterina'ya ulaşması uterus ve tuba uterina duvarındaki düz kasların kasılmasıyla olur. Spermiumların çoğu tuba uterina'ya ulaşmadan vagina ya da uterusu kalırlar. Geri kalanlar tuba uterina lümenine girerler [53].

Döllenmenin gerçekleşebilmesi için kapasitasyonunu tamamlamış olan spermiumun ilk olarak korona radiata engelini geçmesi, daha sonra oositi çevreleyen zona pellusida'ya bağlanması ve geçmesi gerekir. Spermiumun oosite girmesi ile baş kısmı hızlıca şişer dişi pronükleusuyla aynı boyuta gelen erkek pronükleusunu oluşturur. Erkek pronükleusundaki 23 tek kromozom ile dişi pronükleusundaki 23 tek kromozom bir araya gelerek döllenmiş ovumun (zigot) birbirini tamamlayan 46 kromozomunu oluştururlar. Döllenmiş ovum tuba uterinalardan uterus boşluğuna 3-5 gün içerisinde taşınabilir. Oluşan zigot bu sırada bir çok bölünme geçirir ve yaklaşık yüz hücreli olan blastosist uterus'a girer [49].

Tuba uterina'nın işlevselliği ve epitelinin çoğalması, östrojen reseptörleri ve hücrelerdeki tuba uterina'ya özgü transkripsiyon faktörlerince düzenlenir. Siliyer vurum hareketinin şiddeti de hormon düzeyleriyle ilişkilidir [54].

Luteal evrede progesteron hormonu siliyer vurumu ve döllenmiş ovumun uterusu doğru hareketini arttıracak şekilde etki yapar. Başlangıçta hızlı olan ovum hareketi daha sonra

yavaşlar. Tuba uterina hareketlerinin yavaşlamasında, yeni şekillenen korpus luteumdan salınan progesteron hormonu etkilidir. Progesteron hormonu tuba uterina hareketlerini baskımlarken, östrojen bu hareketleri arttırır. Progesteron hormonu ayrıca ovumun, spermiyumun ve döllenme gerçekleşirse oluşan zigotun beslenmesini sağlayacak materyalin salgılanmasını arttırır [55].

Östrojenler, tuba uterina'da ki mukoza katmanına, uterus endometriyumuna benzer etkiler yapar. Tuba uterina epitelinde ki silyalı hücrelerin sayısında artış sağlarlar [56].

Östrojen ve progesteron hormonları, servikal kanal açıklığı olan serviks'ten mukus salgılanmasını da uyarırlar. Özellikle bu salgılama ovulasyon zamanını belirtir ve salgı spermiyumun serviks açıklığından tuba uterina'ya iletilmesini sağlar [53].

Tuba uterina epiteli, menstrüel döngünün her evresinde farklılıklar gösterir. Epitel kalınlığı, menstrüel döngünün başlangıcından ovulasyona değin giderek artış gösterir. Erken proliferasyon evresinin başında epitel alçak boylu prizmatik görünümündeyken, geç proliferasyon evresinde yalancı çok katlı epitele benzer görünüm alır. Epitelin silyalı hücrelerinde boyca uzama ve silyaların sayısında artış olur. Bu artış ovulasyon öncesinde en üst düzeye ulaşır. Salgı yapıcı hücrelerin salgı ile dolu apikal sitoplazmaları ise özellikle geç proliferasyon evresinde lümene doğru çıkıntı yapmış olarak görünür [43].

Erken sekresyon evresinde salgı hücreleri ikili üçlü gruplar halinde izlenirken, salgılarını lümene boşaltan hücreler de görülmektedir. Epitel kalınlığı geç sekresyon evresinde azalır. Bu evrede silyalı hücrelerin boylarında ve silyalarda kısalma ile silyaların sayısında azalma olduğu görülür. Salgı yapıcı hücrelerin sayısı proliferasyon evresine karşın daha fazladır ancak, boyları daha kısa görülür [43].

Döllenmenin ve erken embriyonik gelişimin gerçekleştiği tuba uterina'lar aktif salgı yaparlar. Viskoz bir yapıda olan tubal sıvı gametlerin olgunlaşması, döllenme ve embriyonik gelişme için uygun bir ortam sağlamaktadır [57-58]. Bu sıvı asıl Peg hücrelerince salgılanırken, bir bölümü doku sıvısınca oluşturulur. Mukoproteinler, elektrolitler ve enzimlerden zengin olan tubal sıvının lümendeki birikme düzeyi 1-3ml/24 saattir. Bu sıvı ovulasyonda en üst düzeye ulaşır. Tubal sıvı döllenme ile embriyonun erken evre gelişiminde rol oynarken, bir yandanda spermiyumun kapasitasyonu sağlar [57].

Günlük salınan tubal sıvının üçte ikisi tuba uterina'nın ampulla bölgesince salgılanır. Steroid hormonlar, doğrudan epitel hücrelerini ve dolaylı olarak onların erklerini uyararak, tubal sıvıyı nitel ve nicel olarak etkiler. Tubal sıvının salgılanması esas olarak östrojen hormonu ile uyarılırken, progesteron hormonunca baskılanır [58].

2.2. Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular; endokrin sistemin gelişimi ve işlevini değiştiren, dış kökenli madde yada madde karışımlarıdır. Endokrin bozucu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, aktivite, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedirler. Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer alırlar [1].

Endokrin bozucu bileşikler, doğal hormonlar ve yapay endokrin bozucu maddeler olarak iki başlık altında incelenebilir. Doğal endokrin bozucular, yarı ömürleri kısa olduğundan organizmadan kolayca atılabilirler ve genelde önemli yan etkiler içermezler. Yapay endokrin bozucular ise endüstri ve tarımda oldukça fazla kullanılan bileşiklerdir. Bunlara örnek olarak dietilstilbesterol (DES), bisfenol A (BPA), oktilfenol, fitalatlar, dioksin ve dioksin benzeri bileşikler, poliklorine bifeniller, DDT ve bazı pestisitler sıralanabilir [60].

Endokrin bozucu maddelerin çoğu besinler, kozmetikler, kişisel bakım ürünleri, deterjanlar, oyuncaklar, plastik şişeler gibi günlük yaşamda sık olarak kullanılan ürünlerde yer almaktadır. Endokrin bozucularla temasın, gelişimsel olumsuz etkiler, üreme sistemi ve immün sistem toksisitesi ile nörolojik olumsuz etkiler gibi istenmeyen olaylarla sonuçlandığı bildirilmiştir [3].

Endokrin bozucuların sudaki çözünürlüklerinin genelde zayıf, yağdaki çözünürlüklerinin ise kuvvetli olması, yağ dokularında birikmelerine neden olmaktadır ve bu ajanlara bağışık hiçbir organizma bulunmamaktadır. Ancak, bireylerin metabolizmalarındaki farklılıklar, endokrin bozucuların yıkımlarında, dolayısıyla yarı ömürleri ve kalıcılıklarında organizmalar arası farklılıklara neden olabilmektedir [61].

Endokrin bozucuların etkileri, bu maddeler ile karşılaşma süresine, miktarına, tek yada karışım maddeler ile karşılaşma durumuna göre değişebilmektedir. Bu açıdan en duyarlı

evre gebelik, çocukluk ve ergenliktir. Gebelikte endokrin sistemin işlevini bozan çeşitli kimyasal maddelerle karşılaşma; fetusun endokrin sistemini etkileyerek; çok sayıda gelişme bozukluğuna neden olmaktadır. Bu kimyasal maddelerin çoğu plasentada etkisiz hale getirilemezler ve bu maddelerin miktarı ne kadar fazlaysa, ortaya çıkan gelişim bozukluğunun derecesi de o kadar ağır olur [60].

Bu kimyasal maddeler, endüstrileşmenin bir sonucu olarak her yerde bulunmaktadır. Genel sağlığı olumsuz etkilediklerine ait kuvvetli kanıtlar bulunan bu ajanlardan bireysel çabalar ile tümüyle korunmak, doğaya dolayısıyla besin zincirine katılmaları nedeniyle olası görünmemektedir [61].

2.2.1. Bisfenol A

Bisfenol A'nın genel özellikleri

Bisfenol A (BPA), 2,2-bis(4-hidroksifenil) propan yapısında olan dünyada yaygın olarak kullanılan endokrin bozucu bir kimyasaldır [4]. Bu bileşik, 2 mol fenol ve 1 mol asetonun asit kataliz ve tepkimesi sonucu oluşan ve 2 adet doymamış fenol halkası içeren bir polikarbonat monomeridir. BPA katı, beyaz renkte kristal yapılı fenolik bir maddedir. Dimetilsülfoksit, etanol ve aseton gibi çözücülerde çözünür. Aynı zamanda 25°C'deki suda 120 mg/L oranında çözünmektedir [60].

BPA, ilk olarak 1891 yılında Rus kimyager Dianin tarafından sentez edilmiştir [60]. 1930'larda Dodds ve Lawson tarafından sentetik östrojen olarak sentezlenmiştir. Maddenin östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle bu alanda kullanıma girememiştir [3]. Artan ürerimi ve kullanım alanları nedeniyle 1990'lı yılların sonunda BPA'ya olan ilgi artmıştır [4].

Bisfenol A'nın kullanım alanları

Dünyada üretilen BPA'nın %70'i polikarbonat plastiklerin, %25'i ise epoksi reçinelerin üretiminde kullanılmaktadır [5]. Polikarbonatlı plastikler; biberon, gıda saklama kapları, su şişeleri ve şişe kapakları, gözlük camları, CD, DVD ve elektronik cihazların yapımında kullanılır [8]. Epoksi reçineler ise deniz ürünleri, sebzeler, bira, alkolsüz içecekler, süt tozu gibi gıda ve içeceklerin ambalajlanmasında kullanılan metal kutuların iç yüzeyinin

kaplanmasında, şarap ve su gibi sıvıların bulunduğu depolama kapları ile değişik tiplerdeki gıda taşıma kaplarının yapımında kullanılmaktadır [5]. Bunların yanı sıra BPA, damacanalarda, bebek şampuan ve kremlerinde, çoğu oyuncakların yapısında, parfümeri ve kozmetik ürünlerde, optik lenslerde, baskılı kıyafetlerde ve oda parfümlerinde bulunmaktadır [60].

Bisfenol A, diş hekimliğinde de kullanılmaktadır. Dişleri çürükten korumak amacıyla Pedodonti’de yaygınca kullanılan fissür örtücü ve kompozit rezin dolgu maddelerinin yapısında yer almaktadır.

BPA aynı zamanda karbonsuz kopya kağıtlarında ve termal kağıtlarda renk geliştirici madde olarak bulunmaktadır. BPA içeren ürünler, su borularının kaplanmasında ve döküm kalıplarında da kullanılmaktadır [8].

Günümüzde BPA üretimi, artan polikarbonat üretimine koşut olarak hızla artmaktadır [60]. BPA’nın 1980’lerde yıllık üretim yetisi 1 milyon ton iken, 2009 yılında üretimi 2,2 milyon tonu aşmıştır [4].

Yapılan bir çok çalışmada hayvanlarda düşük doz (5 µg/kg/gün) BPA uygulaması ile (bu doz insanların günlük hayatında karşılaşabilecekleri miktardır) toksik etkinin saptanması sonucunda, 2010 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından yayınlanan raporda BPA’nın özellikle anne karnında ve çocukluk evresinde zararlı etkilerinin olabileceği bildirilmiştir. BPA’nın toksik bir madde olduğunu açıklayan ilk ülke 2010 yılında Kanada olmuştur. İlerleyen zamanlarda dünyada birçok ülke özellikle biberonlarda BPA kullanımına yasak getirmiştir. Ülkemizde 2011 yılında Tarım ve Köyişleri Bakanlığı’nın ‘Türk Gıda Kodeksi Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler’ Tebliği’nde yaptığı değişiklik yürürlüğe girmiştir. Bu tebliğ uyarınca referans numarası “13480” olan “2,2-Bis(4-hidroksifenil) propan”, Türk Gıda Kodeksi (TGK)-Bebek Formülleri ve TGK Devam Formülleri Tebliği’nde bebek olarak tanımlanan tüketici grubu için kullanılan, polikarbonat madde ve malzemelerin kullanılmaması belirtilmiştir [3].

BPA'nın geçişimi ve metabolizması

Geişim, gıda maddesi ile ambalaj materyalinin etkileşimi sonucu oluşan kütle taşınımı olarak tanımlanmaktadır. Ambalaj materyalinden gıda maddesine monomerler, plastik katkı maddeleri ve oligomerler gibi birçok madde geçebilmektedir. Bu madde geçişi, gıda ile ambalaj yüzeyinin temas alanı, temas süresi, ambalaj materyalindeki geişen tür ve yoğunluğu, ambalaj materyalinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, sıcaklık, gıda maddesinin yağlı, sulu, asitli olma gibi özellikleri ve ürün öğelerinin geişenlere olan ilgisi gibi bazı faktörlere göre değişebilmektedir [5].

Bisfenol A günümüzde fazla miktarda üretilen ve plastiklerin yapısında bulunan bir madde olduğu için insanları da içererek birçok canlı grubu bu maddeye etkin kalmaktadır. Dolayısıyla sucul sisteme BPA girişi artmakta ve birçok sucul organizma bu maddeden etkilenmektedir [60].

İnsanların BPA'ya maruz kalması, epoksi reçineyle kaplı yiyecek ve içeceklerden, özellikle polikarbonat şişelerden, yiyeceklerin kontaminasyonu ile gerçekleşmektedir. BPA içeren malzemelerin gıda ve içeceklerle ilişkiye girmesi halinde az miktarda BPA gıda ve içeceklere geçer. Plastiklerin hasar görmesi halinde ise BPA'nın salınımı artmaktadır. Aynı zamanda bu plastikler sıcağa etkin kaldığı zamanda da BPA alım hızı ve miktarıda artmaktadır [8].

Yapılan çalışmalar yiyecek kökenli olmayan BPA risklerine de dikkat çekmektedir. Örneğin BPA'nın katkı maddesi olarak kullanıldığı termal kağıtlardan kolayca ayrılabilereği ve bunlarla ilişkiye giren kişilerin derisinden kolayca geçebileceği gösterilmiştir [8].

Epoksi rezinlerden BPA salınımı, polimerizasyonun tamamlanmaması sonucu ambalajdan gıdaya gerçekleşmektedir [5-9]. Konserve gıdalarda BPA geişimini etkileyen asıl faktör konservasyon işleminde kullanılan ısıtma süresi ve sıcaklığıdır. BPA içeren kaplara mikrodalga ile pişirme gibi yüksek sıcaklık uygulamaları yapıldığında reçinelerde dekompozisyon olmaktadır. Bunun sonucunda bisfenollerin ambalajdan gıdaya geçişi daha hızlı gerçekleşmektedir [8].

BPA'ya mesleki nedenlerle etkin kalanlar dışında tüm yaş gruplarında esas BPA kaynağı, tüketilen gıdalardır. Gıda maddelerinin tüketimi ile vücut ağırlığı baz alındığında yetişkinler günlük 0,00048 mg/kg, çocuklar ise 0,0016 mg/kg BPA'ya etkin kalmaktadır. Yenidoğanların gıdalarında BPA miktarı 0,1-13,2 ppb kadardır. 1 ng/L'den az yoğunluklarda BPA alınması östrojenik aktiviteyi etkileyebilmektedir [5].

Son yapılan çalışmalarda şehirleşmenin daha çok olduğu bölgelerde, su arıtma atıkları, şehir kanalizasyonu ve evsel atıkların yakılmasıyla oluşan atmosfer aerosol örneklerinde BPA bileşiğine rastlanmıştır. BPA salınımı gelişmiş ülkelerde şehirleşme ve endüstriyel uğraşlar ile ilişkili olduğundan, daha az gelişmiş ülkelerde BPA salınımı ile ilgili daha az endişe duyulmaktadır [63].

BPA ile yapılan biyotransformasyon çalışmalarının birçoğu hayvan deneyleri ile gerçekleştirilmiştir. İnsanlarda, kazara temas eden kişilerde yada gönüllülerde çalışmalar bulunduğundan BPA'nın metabolik yolağıyla ilgili bilinmeyen pek çok nokta vardır. Asıl ilişki yolunun ağızla gerçekleşmesi nedeniyle, bu konuda çalışmalara daha sık rastlanmaktadır [3-4].

BPA metabolizması türler ve soylar arasındaki farklılıklar nedeniyle çeşitlilik göstermektedir. Memelilerde BPA metabolizmasında glukronidasyon ve sülfasyon olarak iki yolun olduğu belirtilmektedir [5]. İnsanlarda ağız yoluyla alınan BPA, mide-bağırsak sisteminden emilmektedir. Emilim oranı konusunda belirgin bir bilgi olmamasına karşın deri yolu ile %10'a yakın emilim olduğu gösterilmiştir. BPA, ağızdan alımı izleyerek insan karaciğerinde esas olarak CYP2C18 ve daha az olarak CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleriyle metabolize edilir. BPA karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğrar ve glukronik asit ve sülfat ile konjuge olarak sırasıyla esas metaboliti BPA-glukronit ve küçük metaboliti BPA-sülfat'a dönüşür [3-4].

BPA'nın ortalama altı saatlik bir yarılanma süresi vardır ve yaklaşık 42 saatte tümüne yakınının idrarla atıldığı gösterilmiştir. Az sayıda gönüllüyle yapılan bir çalışmada BPA'nın % 9,5'unun hiç değişmeden, % 69,5 BPA-glukronit ve % 21'inin BPA-sülfat metabolitleri olarak atıldığı saptanmıştır [3-4]. Asıl endokrin bozucu etkinin serbest BPA ile olduğu ve oluşan metabolitlerin de hormonlarla etkileşmediği ortaya konulmuştur. Naproksen, salisilik asit ve karmabazepinin karaciğerde BPA glukronidasyonunu

engelleyerek kanda toksik etkilerden sorumlu olan serbest BPA düzeyini arttırabileceği gösterilmiştir. BPA metabolitleri ayrıca plasenta ve bazı diğer dokularda ki betaglukuronidaz enzimi ile dekonjuge olabilir yada arilsülfataz c enzimi ile sülfatın inaktivasyonu sonucu serbest BPA'ya geri dönüştürülebilir [3].

BPA'nın tümüne yakınının idrarla atıldığı belirlenmişse vücutta idrar (0,44-149 mikrolitre/L) dışında kan (0,1-10 mikrolitre/L), yağ dokusu, semen, anne sütü, amniyon sıvısı (0,1-10mikrolitre/L), plasenta, fetus, kordon kanında ve tükürükte de bulunduğu bildirilmiştir [9].

Bisfenol A'nın endokrin bozucu erki ve toksisitesi

BPA, kadınlık hormonuna benzer (kesnöstrojen) sentetik bir yapıya sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre BPA gibi kimyasalların insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi hasarlar verdiği, bunun da sadece üremeyi değil vücut gelişimini ve davranışları da etkilediği ileri sürülmüştür [8]. BPA'nın birincil endokrin bozukluğunun yanında endojen östrojenlerin erkinde değişiklikler, tiroid hormon işlevinde bozukluklar, merkezi sinir sistemini baskılaması ve androjenik hormonlar üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [5].

BPA'nın gelişim ve üreme üzerine olan toksik etkileri yıllarca bilim insanlarının çok çalıştıkları araştırma konuları arasında yerini almıştır ve farklı canlılarda BPA'nın gelişim üzerine olan etkileri araştırılmıştır [60]. BPA, östrojen reseptörü a (ERa) ve östrojen reseptörü b (ERb)'ya bağlanabilen östrojen-mimik madde olarak tanımlanmaktadır. Ancak ERb'ya çekiciliği ERa'ya karşın 10 kat daha kuvvetlidir. BPA'nın ayrıca östrojen reseptörü ER- γ 'da bağlandığı bildirilmiştir [4]. BPA'nın östrojen reseptörüne bağlanma çekiciliği estradiol'e karşın 1000-5000 kat daha zayıftır [60]. Bu nedenle BPA "zayıf östrojen ve endokrin bozucu" olarak tanımlanmıştır [4]. Son yıllarda BPA'nın 'östrojen ile tetiklenen alışlagelmiş olmayan yol' olarak adlandırılan hücre membranında ve sitozolde diğer reseptörleri uyarabileceği ve östrojenik etki yaratabileceği gösterilmiştir [3].

BPA potansiyel akut, kısa-sürelili ve subkronik toksisite göstermektedir. BPA, karaciğer, böbrek, beyin ve diğer organlarda 'serbest oksijen radikalleri' oluşturarak bu organlarda hasar oluşturabilir. Karaciğer antioksidan savunma sistemine sahiptir ve bu serbest oksijen radikalleri hücrelerde süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve indirgenmiş

glutasyonu (GSH) da içererek endojen antioksidan savunma sisteminde süpürülmektedir [64]. Yapılan bir çalışmada BPA'ya maruz kalan sıçanlarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin azaldığı, reaktif oksijen bileşiklerinin ve lipid peroksidasyonunun anlamlı ölçüde arttığı bildirilmiştir [4].

Ağız yada intravenöz olarak düşük doz BPA'ya etkin bırakılan erişkin farelerde, hiperinsülinizm ve insülin direnci geliştiği rapor edilmiştir. Bu etkinin BPA'nın adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanması sonucunda oluşabileceği açıklanmıştır. Reseptörlere bağlanmanın pankreatik hücrelerde insülin salınımında sinyal iletimini artırarak bu yolla direnç yaratabileceği gösterilmiştir. Ayrıca yağ doku hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine neden olabileceği bildirilmiştir [3].

Kemirgenler ve primatlarda yapılan çalışmalarda, BPA'nın üreme ve gelişim sürecine olan etkisi araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda prostat ağırlığında artış, epididimis ağırlığında azalma, düşük spermium üretimi ve kan serumunda düşük LH ve testosteron düzeylerinin olduğu gözlenmiştir [65].

Dişi sıçanlarla yapılan çalışmalarda BPA'nın ergenlik döneminin süresini, ovaryum ve uterus ağırlıklarını, genital açıklığı ve anüs arasındaki aralığı, vajinal açılış süresini, sağ kalım oranlarını, gebelik süresini, östrus döngüsünü etkileyerek üreme işlevleri dağılımını etkilediği gösterilmiştir [10].

BPA'ya ağız yada intraperitoneal olarak etkin kalmış erkek sıçanlarda ise anogenital açıklığın azaldığı, prostat büyümesi, epididimal ağırlıkta azalma, testis ağırlığında artış, günlük spermium üretimlerinde ve toplam spermium sayılarında azalma, döllenmede düşüş, spermiumlarda oksidatif stresin artması gibi etkilere neden olduğu belirlenmiştir [10].

2.2.2. Melatonin

Melatonin, N-asetil-5-metoksitriptamin yapısında bir hormondur ve 1958 yılında Lerner tarafından tanımlanmıştır. Esas olarak epifiz bezinden, sirkadiyen ritimde ve karanlıkta

salgılanır [67-68]. Epifiz bezi, günlük vücut ritmini düzenleyen endokrin bir bezdir. Ortalama 100-200 mg ağırlığında, 5-8 mm boyunda ve 3-5 mm genişliğindedir [37].

Epifiz bezi iki hücre tipi içerir. Bunlar pinealositler ve glia-benzeri interstisyel hücrelerdir. Epifiz bezinin esas hücreleri olan pinealositlerin belirgin çekirdekçik içeren, genelde loblu büyük çekirdekleri vardır. Sitoplazmalarında değişik miktarlarda yoğun cisimcikler, membranla çevrili granüller, poliribozomlar, lipit damlacıkları ve lizozomlar bulunur. Bu hücreler bol miktarda mitokondriyon, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve çok sayıda endoplazmik retikulum ve mikrotübül kapsarlar [66].

Melatonin epifiz bezi dışında, ovaryum, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve mide-bağırsak sistemden sentezlenip salgılanmaktadır [11-12]. Ayrıca Harder bezi, lakrimal bez, retina, eritrositler, trombositler ve mide-bağırsak sistemdeki bazı hücrelerinde melatonin sentezlediği bilinmektedir. Ancak sentezlenen bu miktarın kan dolaşımındaki melatonin düzeyine etkisi oldukça azdır [68].

Melatonin sentezi ve metabolizması

Melatonin hormonunun sentezi sirkadiyen ritim gösterir. Aydınlıkta hiperpolarize olan retinal hücreler, karanlıkta depolarize olarak epifiz bezinde melatonin sentezini başlatırlar.

Karanlık döngüsünün başlamasıyla fotoreseptör hücrelerden salgılanan norepinefrin, dolaşımdaki triptofanın beze girişini artırır ve b1 reseptörleri aracılığıyla membrandaki adenil siklazı aktive ederek, hücre içi cAMP düzeylerini yükseltir. Dolaşımdaki triptofanın bezin içine aktif taşımayla girmesini izleyerek melatonin sentezi başlar ve birbirini izleyen enzimatik tepkimelerle tamamlanır [67].

İlk olarak pinealositlerde triptofan, triptofan hidroksilaz enzimi ile 5-hidroksitriptofan'a hidroksillenir. Burada kullanılan triptofan hidroksilaz enzimi, bir nörotransmitter olan serotonin'in üretim yolağının ilk enzimidir ve yolağın hız kısıtlayıcı aşamasını oluşturmaktadır. Bu tepkime pinealositler dışında karaciğer ve sinir sisteminde de gerçekleşir. oluşan 5-hidroksitriptofan kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen, serotonin ve melatonin sentezi sırasında ortaya çıkan ara metabolittir [68]. Oluşan 5-hidroksitriptofan, L-aminoasid dekarboksilaz enzimi aracılığı ile karboksil grubunu yitirerek 5-

hidroksiptamin'e (serotonin) dönüşür [68-69]. Serotonin'in asetilasyonu N-asetil transferaz (NAT) enzimi ile gerçekleşir. Asetil-Coa'lar burada asetil donörü olarak rol oynar. Oluşan N-asetil serotonin, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi ile metilasyona uğrayarak N-asetil-5-metoksitriptamin'i yani melatonin'i oluşturur [12-68-69].

Laboratuvar denekleriyle yapılan çalışmalar NAT aktivitesinin ve dolayısıyla melatonin'in dolaşımdaki düzeyinin karanlık fotoperiyotta zirve yaptığını göstermektedir. Bu aşama, epifiz bezinde norepinefrinin dönüşümünün ve bezi sinirlendiren sempatik sinir liflerinden kaynaklanan olağan aktivitenin zirve yaptığı saatlere rastlamaktadır. Işığa etkin kalındığında sempatik erk baskılanırken, NAT aktivitesi ve melatonin kan düzeyi hızla azalmaktadır [68-69].

Melatonin sentezlendikten sonra epifiz bezinde depolanmaz, kan dolaşımına girer ve daha sonra serebrospinal sıvı, semen, amnion sıvısı, safra, tükürük ve ovaryum foliküler sıvısı gibi diğer vücut sıvılarına dağılır [70].

Melatonin'in %60-70 kadarı kanda albumine bağlı olarak dolaşır ve yarılanma süresi 3-45 dakika kadardır. Melatonin esas olarak karaciğerde metabolize edilir ve en önemli metaboliti 6-hidroksimelatonin'dir. 6-hidroksimelatonin'in konjuge olmasıyla çeşitli metabolitleri ortaya çıkar. İdrardaki başlıca metaboliti olan 6-hidroksimelatonin sülfat, melatonin yoğunluğu ile yakın ilişkilidir. Melatonin metabolitlerinin yaklaşık olarak %50-80'i sülfat türevleri ve %5-30'u glukronid türevleri şeklinde idrarla atılmaktadır. Melatoninin ortalama %1'lik kısmı ise değişmeden atılır [68]. Son yıllarda tükürük melatonin düzeyi de epifiz işlevlerinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir [12].

İnsan ve memelilerde G protein bağlı, MT1 ve MT2 adlı iki melatonin reseptörü tanımlanmıştır. MT1 reseptörüne hipotalamusun suprakiazmik çekirdeğinde ve hipofiz bezinin pars tuberalis kısmında rastlanmıştır. MT2 reseptörü ise retinada bulunur. MT1 ve MT2 reseptörleri ayrıca beyincikte, retinal yollarda ve ganglion hücrelerinde de yer alır [12]. Melatonin reseptörleri bunların dışında mide-bağırsak kanalı, gonadlar, böbrek ve kan damarlarında da bulunur. Ayrıca insan T lenfositlerinde de melatonin reseptörlerinin bulunduğu bildirilmiştir [71].

Melatonin üretimi ve salgılanmanın düzenlenmesi

Melatonin sentez ve salınmasında birçok faktör etkilidir. Bunlardan en önemlisi ışık yani gece-gündüz döngüsüdür. Buradaki düzenek fotonöroendokrin denetim olarak adlandırılmıştır. Bu düzenek ile melatonin salınımı sirkadiyen ritim göstermektedir. Melatonin sentez ve salınımı karanlıkta artarken, aydınlıkta ışıkla birlikte baskılanır [68].

Işık, retinadaki fotoreseptörlerle önce suprakiazmatik çekirdeğe (SCN) daha sonra paraventriküler çekirdeğe iletilir. Paraventriküler çekirdekteki sinirler aracılığıyla uyarı, bir sempatik ganglion olan süperior servikal gangliona ulaşır. Daha sonra buradan çıkan postganglionik sinirler aracılığıyla koronorian sinirler ile epifiz bezine gelişir. Süperior servikal gangliondan çıkan bu sinyallerin pinealositleri uyarıcı etkisi karanlıkta artarken, aydınlıkta azalmaktadır [68]. Sempatik sinirler, gece-gündüz değişimine göre epifiz bezinin parankim hücrelerinin üzerindeki uçlarından ritmik şekilde norepinefrin salgılayarak melatonin sentezini başlatırlar [72].

Serum melatonin düzeyi yaşa göre değişkenlik gösterir. Yenidoğanlarda melatonin gözlenmezken üçüncü aydan sonra melatonin salgılanması artar [12-68]. Ayrıca çocukluk çağında 3-5 yaşlar arasında melatonin düzeyi zirve noktasındadır. Kan melatonin düzeyi puberteden sonra yaşın ilerlemesiyle birlikte belirgin bir azalma gösterir [68].

Gece 02.00-04.00 saatleri arasında melatonin düzeyi en yüksek noktaya ulaşırken, sabah 07.00-09.00 saatleri arasında düşer [71-73]. Yetişkin bireylerde serum melatonin düzeyi gece 25-85 pg/mL iken gündüz 10-20 pg/mL'dir. Melatonin üretimi yaşa göre değişim gösterse de melatoninin sirkadiyen ritmi genetik olarak belirlenmiş olduğundan bireylerin salınım döngüsü durağandır [73].

Melatoninin biyolojik etkisi

Melatonin esas olarak fotoperiyod ile ilgili bilgiyi vücudun fizyolojisine aktararak sirkadiyen ritmin ve organizmanın işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır [11-12]. Aynı zamanda uyku, sirkadiyen ritim, duygu durumu, vücut ısısının düzenlenmesi, bağışıklık, cinsel olgunlaşma ve üreme gibi birçok biyolojik olayla ilişkili olan bir hormondur [67]. Melatonin bu işlevlerinin yanında, vücutta endokrin sistemin

düzenlenmesi, immün fonksiyonun artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal işlevlerin baskılanması gibi birçok fizyolojik olguda rol almaktadır [13].

Reseptör aracılı nöroendokrin bir hormondur olan melatonin lipid ve şeker metabolizması ile karsinogenez gibi birçok işlevi düzenlemektedir [70].

Yapılan çalışmalarda melatonin hormonunun folikül gelişimini uyardığı antioksidan özelliğiyle de oosit kalitesini arttırdığı, embriyo gelişimini hızlandırdığı, granüloza hücre lüteinizasyonunu arttırdığı ve progesteron üretiminde de artmaya yol açtığından ve IVF programlarında infertil kadınların tedavisinde pozitif sonuçlar alındığı belirlenmiştir. Melatonin hormonunun aynı zamanda antioksidan, tümör gelişimini baskılayıcı ve savunma sisteminde düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir [14]. Bazı vücut hücrelerinde antiapoptotik etkili, kanser hücrelerinde de proapoptotik etkili olduğu görülmüştür.

Melatonin'in bazı ilaçların toksisitesini azalttığı ve/veya etkinliğini artırıcı etkiye sahip olduğu da saptanmıştır [15]. Yapılan çalışmalarda farklı organ ve dokularda doğrudan serbest radikal süpürücü ve indirekt antioksidan etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur [13].

Melatoninin antioksidan etkisi

Oksidatif stresin neden olduğu reaktif oksijen türleri (ROS) normal oksijen molekülüne karşı daha yüksek erke sahiptir. Genel olarak reaktif oksijen türleri; süperoksit anyonu (O₂⁻), peroksil (ROO), hidroksil (OH) ve alkoksil (RO) radikalleridir. Serbest radikaller sabit olmayan, yüksek enerjili reaktif moleküllerdir [68]. Bu nedenle oksidatif stres, serbest oksijen türleri ve antioksidanlar gibi hücrel oksidanlar arasında ki dengeyi bozar ve hücrede lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açan doğrudan toksik etkisi vardır [70].

Serbest oksijen türevlerinin yaşlanmayı arttırdığı da düşünülmektedir. Bazı kalp rahatsızlıkları, kanserler, bağışıklık sisteminin zayıflaması, dejeneratif sinir sistemi hastalıkları serbest radikaller ile ilişkili bulunmuştur [68].

Melatonin'in bir antioksidan olduğu ilk kez 1991 yılında Ianas ve arkadaşlarınca ileri sürülmüş ve daha sonra yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla desteklenmiştir [67]. Bu hormon elektron taşınımını düzenleyebilmekte, reaktif ara ürün radikalleri detoksifiye edebilmekte ve peroksidatif tepkime ürünlerini denetleyebilmektedir. Melatoninin bu antioksidan etkisi sonucu hücre ve doku bütünlüğünün korunması sağlanmaktadır [74].

Melatonin'in antioksidan özelliği üç başlıkta toplanabilir.

1. Doğrudan Antioksidan Etki: Melatonin HO^{\cdot} , H_2O_2 , NO^{\cdot} ve $ONOO^{\cdot}$ gibi oksidatif strese yol açabilen serbest radikalleri detoksifiye ederek onların biyomoleküller üzerindeki etkilerini önleyebilmektedir.
2. Antioksidan Enzim Aracılı Etki: Melatonin süperoksit dismutaz, glutasyon redüktaz, glutasyon peroksidaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve g-glutamilsistein gibi bazı antioksidan enzimlerin ifadenmesini yada aktivitesini arttırarak oksidatif stresi baskılamaktadır.
3. Prooksidan Enzim Aracılı Etki: Melatonin bazı prooksidan enzimlerin erkini baskılayarak serbest radikal oluşumunu azaltmakta ve bu yolla antioksidan sistemi desteklemektedir [67].

Melatonin suda ve lipid fazda çözünebildiğinden vücutta her hücreye nüfuz edebilir ve bu nedenle vitamin ve mineral antioksidanlara karşın daha fazla etkilidir [66-67]. Bu nedenle melatonin hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde koruyabilmektedir [67]. Melatoninin diğeri antioksidanlardan ayıran en önemli özelliği mitokondriyonları oksidasyon hasarından korumasıdır [66].

Melatonin, serbest radikal toplayıcı özelliği için bağlanma bölgesine ve reseptörlerine gereksinim duymaz. Örneğin E vitamini kan-beyin bariyerini geçemezken melatonin kolaylıkla geçebilir [68].

Melatonin molekülü kolayca oksitlenmez, otooksidasyona uğramaz, redoks döngüsüne ve hidroksil radikali üreten tepkimelere katılmaz. Aynı zamanda melatonin metabolitlerinin hiçbiri prooksidatif erk göstermez [68-74]. Melatoninin hidroksil radikalini nötralize edebilme yeteneğinin glutatyondan 5 kat, peroksil radikalini tutabilme özelliğinin ise E vitamininden 2 kat daha güçlü olduğu saptanmıştır [66-68-74]. Melatonin bu antioksidan

özelliği ile DNA'yı oksidatif hasardan korur ve tümör oluşumunu baskılar. Böylece kansere sebep olan maddeler DNA'ya bağlanmamakta yada ortaya çıkan zararlı maddeler hücrede birikmemektedir [68].

Stres yada toksik ajanlara etkin kalma sonucu ortaya çıkan serbest radikal oluşumunu engelleyen antioksidan yetisi yaşlanmayla birlikte azalmaktadır. Antioksidan yetideki azalma, yaşlanma ile birlikte azalan melatonin düzeyine koşutluk göstermektedir [68].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'nden sağlanan Wistar Albino cinsi, 24 adet, yenidoğan dişi sıçanlar kullanıldı.

Denekler laboratuvar ortamında seksüel olgunluğa (65-110 gün) gelinceye değin [75] 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde ve 20-25°C'lik sıcaklıkta düzenlenmiş laboratuvar ortamında tutuldular. Tüm deneklerin su ve besine serbestçe erişimi sağlandı. Deney süresince deneklerin vücut ağırlıkları uygulama öncesi tartıldı.

Çalışma da her grupta 6 sıçan olacak şekilde 4 grup oluşturuldu;

Grup 1: İlk 10 gün süresince BPA ile aynı dozda susam yağı ve 20. günden 30. güne kadar Melatonin dozuna eş değer %1'lik etanol uygulanan, kontrol grubu (n=6).

Grup 2: İlk 10 gün süresince 100 mg/kg vücut ağırlığı dozda susam yağında çözülmüş BPA uygulanan, BPA grubu (n=6).

Grup 3: 20. günden başlayarak prepuberteden puberteye değin 10 gün süresince %1'lik etanol'de çözülmüş Melatonin uygulanan, Melatonin grubu (n=6).

Grup 4: İlk 10 gün süresince 100 mg/kg vücut ağırlığı dozda susam yağında çözülmüş BPA ve 20. günden başlayarak 10 gün süresince 10 mg/kg vücut ağırlığı dozda %1'lik etanol'de çözülmüş Melatonin uygulanan, BPA+Melatonin grubu (n=6).

Sıçanların doğdukları gün sıfır kabul edilerek yeni doğanda ilk 10 gün süresince grup 2 ve 4'e 100 mg/kg vücut ağırlığında susam yağında çözülmüş BPA derialtı enjeksiyon ile uygulandı. Grup 1'de bulunan dişi sıçanlara aynı stres koşullarının oluşturulması ereğiyle ilk 10 gün süresince BPA ile aynı dozda susam yağı deri altı verildi.

Dişi sıçanlarda vajinal açıklığın ve ilk proöstrusun gözlenmesinin puberte belirteci olduğu, vajina açıklığının görülmesinden yaklaşık bir hafta sonra da östrus döngüsünün başladığı,

vajinal açıklığın yaklaşık 33-42. günlerde, vücut ağırlığı 100 gram iken olaylandığı belirtilen çalışmalar kaynak alınarak [76-77] grup 3 ve 4'e puberte başlangıcından önce prepuberteden (20. gün) olası puberteye değin (30. gün) 10 gün süresince 10 mg/kg vücut ağırlığı dozda Melatonin, %1'lik etanolde çözüldükten sonra sirkadiyen ritim dikkate alınarak her gün saat 16.00'da karanlık ortamda derialtı enjeksiyon ile uygulandı. Grup 1'de bulunan dişi sıçanlara aynı stres koşullarının oluşturulması ereğiyle aynı günlerde Melatonin dozuna eş değer %1'lik etanol deri altı verildi.

Tüm sıçanlar bu uygulamalar sonrasında seksüel olgunluğa ulaştığında [75] yaklaşık 70. günde 40 mg/kg dozda ketamin hidroklorid ve 5 mg/kg dozda ksilazin hidroklorid enjeksiyonu ile uyutularak ötenazileri gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası tuba uterina dokuları alındı.

Dokular tartıldıktan sonra, ışık mikroskopik incelemeler için %10'luk nötral formalinde en az 72 saat oda sıcaklığında tespit edildi. Doku örnekleri alışılagelmiş histolojik izleme yöntemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan alınan 4-5 µm kalınlığındaki kesitlerle ışık mikroskopik düzeyde incelemeler yapıldı.

3.2. Vajinal Açıklık ve Pubertenin Saptanması

Nah ve arkadaşlarının yaptığı puberte tayini [10] dikkate alınarak, sıçanlar yaklaşık 20. güne ulaştıklarından itibaren vajinal açıklıkları görülene değin her gün aynı saatte denetimleri yapıldı. Vajinal açıklığın gözlenmesinden yaklaşık bir hafta sonra östrus döngüsünün başladığı varsayılarak her denekten vajinal smear örnekleri alındı [76-77]. Örnekler alınırken sıçanlar, kuyruk kökünden sabitlenip kaldırılarak başı aşağıya gelecek konumda tutuldu, vajina %0.2'lik serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra cam bagetle lama yayacak şekilde uygulama yapıldı [78]. Alınan smear örnekleri ısı ile tespit edildikten sonra %96'lık alkolde 5 dakika bekletildi. Örnekler alkolden çıkarıldıktan sonra iki kez distile su ile yıkandı. 4 dakika toluidin mavisi ile boyanmaları sağlandı ve yeniden distile su ile iki kez yıkandılar. Örnekler %96'lık alkole batırıldıktan sonra süresi dikkate alınmadan ksilolde bekletildi. Havada kurutulduktan sonra entellan ile kapatıldılar. Boyanan smear örneklerinde vajinal epitel hücrelerinin görüntüleri Leica DM 4000B (Germany) ışık mikroskopunda incelendikten sonra, Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi.

3.3. Hematoksilen-Eozin Boya Uygulaması

Lamlara alınan kesitler parafinden arındırılmaları ereğiyle 37°C'lik etüvde bir gece tutulduktan sonra etüv ısısı 57°C'ye çıkarılarak 1 saat daha bekletildiler. Lamlar 3 kez 20'şer dakika ksilolde bırakıldıktan sonra dehidratasyon için sırasıyla %100, %90, %80, %70 ve %50'lik etil alkol serilerinde 10'ar dakika tutuldu. Kesitler havada kurutulmuş 10 dakika akan musluk suyu ile yıkanıp alkolden arındırıldı. Kesitler 10 dakika hematoksilen boya solüsyonunda bekletildiler ve akan musluk suyu altında 10 dakika yıkandılar. Kesitler ayırma işlemi için glasiyel asetik asit ile alkol karışımı olan solüsyona 2-3 kez batırılıp çıkarılarak akan musluk suyu altında 10 dakika yıkandılar ve 10 dakika Eozin boya solüsyonunda bekletildiler. Sonra 10 dakika akan musluk suyu ile yıkandıktan sonra dehidratasyon işlemi için sırasıyla %50, %70, %80, %90 ve %100'lük etil alkol serilerinden hızlıca geçirilerek 45 dakika ksilolde bekletilip entellan ile kapatıldılar. Kesitler Leica DM 4000B (Germany) bilgisayar destekli ışık mikroskopunda incelenip, elde edilen görüntüler Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi.

3.4. Masson'un Üçlü Boya Uygulaması

Parafin bloklardan alınan kesitler 37°C'lik etüvde bir gece bekletildikten sonra etüv ısısı 57°C'ye çıkarılıp 1 saat daha tutuldular. Lamlar 3 kez 20'şer dakika ksilole bırakıldıktan sonra sırasıyla %100, %96, %90, %80 ve %70'lik etil alkol serilerinde 10'ar dakika bekletildiler. Kesitler 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirilerek alkolden arındırılarak histokimya barına yerleştirildiler. Kesitlerin üzerine Masson (Masson Trichrome Goldner with light green, 04-011802, Bio-Optica, Milano, İtalya) boya setinde yer alan A reaktifinden (Weigert's demirli hematoksilen) 6 damla ve B reaktifinden (Weigerts demirli hematoksilen) 6 damla konularak 10 dakika beklemeye alındılar. Kesitleri yıkamadan önce üzerlerindeki A ve B reaktif karışımı dökülerek, C reaktifinden (pikrik asit alkolik dengeleyici solüsyon) 10 damla konuldu ve 4 dakika bekletildi. Kesitler distile su ile 3-4 saniye yıkanarak 10 damla D reaktifinden (Masson'un Ponceau asit fuksin'i) damlatıldı ve 4 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler distile suda yıkanarak üzerlerine E reaktifinden (fosfomolibdik asit solüsyonu) 10 damla kondu ve 10 dakika bekletildi. Kesitler yıkanmadan silkelendi ve üzerlerine 10 damla F reaktif (Goldner'ın açık yeşil solüsyonu) damlatılarak 5 dakika tutuldu. Kesitler distile suda yıkandıktan sonra sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve %100'lük etil alkol serilerinden hızlı bir şekilde geçirilerek, 20 dakika

ksilolde bekletildi ve entellanla kapatıldılar. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde incelendi ve Leica Q Vin 3 programında resimleri çekilerek değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

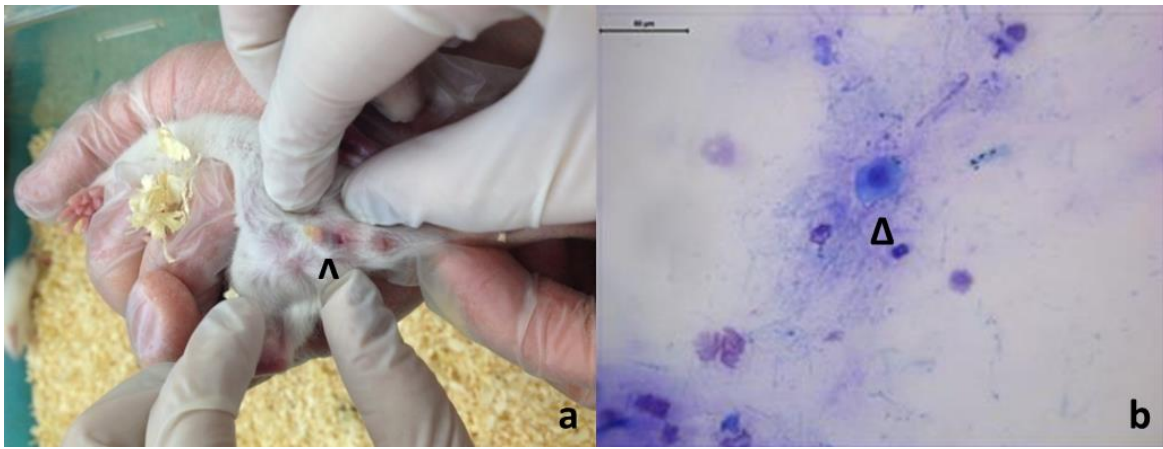
Sıçanların deney başlangıcı ve deneyi sonlandırmadan önceki ağırlıkları tartılarak elde edilen her gruba ait ağırlık artışı ortalamaları SPSS 20,0 istatistik programına yüklenerek Kruskal-Wallis testi ile gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Kruskal Wallis testiyle anlamlı bulunan grupların ikili karşılaştırması ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. $P < 0,05$ 'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Elde edilen Hematoksilen-Eozin boyamalarında, her gruba ait deneklerden alınan seri kesitlerden 6'şar ölçüm yapılarak tuba uterina epitel ve tüm duvar kalınlığı ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS 20.0 istatistik programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's'den yararlanılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda değişkenlerin normal dağılımdan gelmediği belirtilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle Kruskal Wallis-H testinden yararlanılmıştır. Kruskal Wallis-H testinde anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi ile aralarında farklılık olan gruplar belirlenmiştir. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

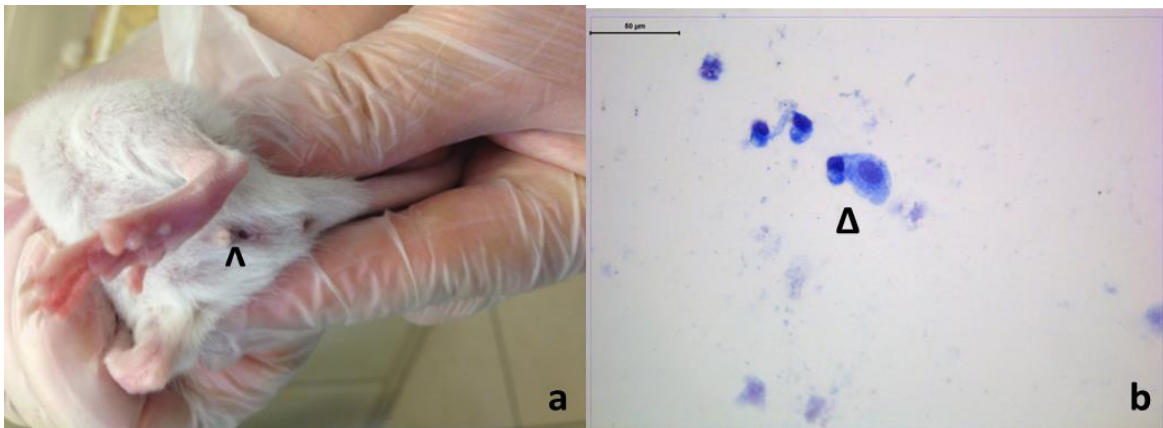
4.1. Vajinal Açıklık ve Puberte Tayini Bulguları

Grup 2'ye ait sıçanlar 24 günlük ve ortalama ağırlıkları 46.0 gram olduğunda vajinal açıklığın oluştuğu görüldü. Bundan bir hafta sonra alınan smear örnekleri boyanarak incelendi (Resim 4.1.). Vajinal smearde epitelyum hücrelerinin gözlenmesi, Grup 2'de östrus döngüsünün 31. günde başladığını göstermiştir.



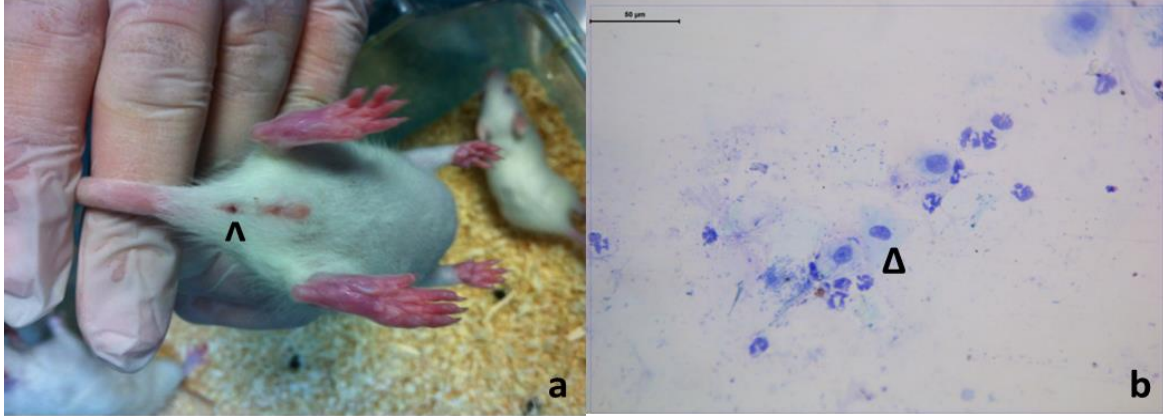
Resim 4.1. Grup 2 (BPA)'ye ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b)

Grup 4'e ait sıçanlar 31 günlük ve ortalama ağırlıkları 68 gram olduğunda vajinal açıklığın oluştuğu görüldü. Bundan bir hafta sonra alınan smear örnekleri boyanarak incelendi (Resim 4.2.). Vajinal smearde epitelyum hücrelerinin gözlenmesi, grup 4'te östrus döngüsünün 38. günde başladığını göstermiştir.



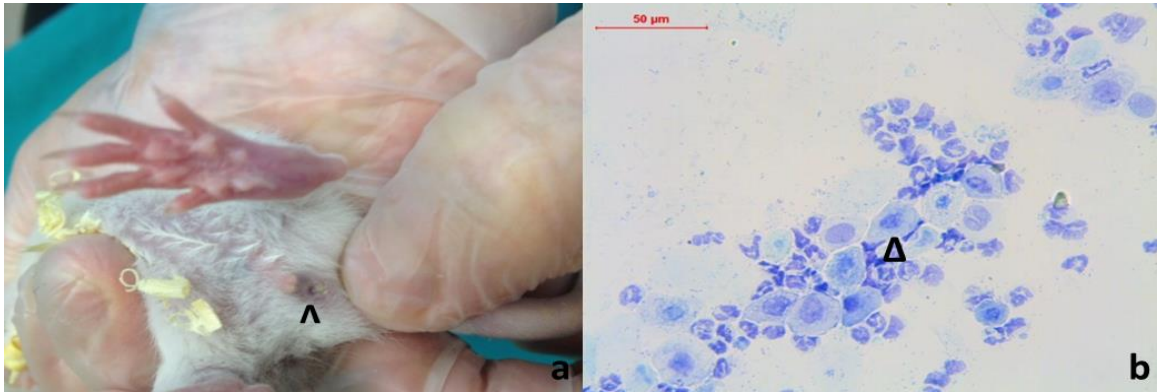
Resim 4.2. Grup 4 (BPA+Melatonin)'e ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b)

Grup 3'e ait sıçanlar 40 günlük ve ortalama ağırlıkları 75.0 gram olduğunda vajinal açıklığın oluştuğu görüldü. Bundan bir hafta sonra alınan smear örnekleri boyanarak incelendi (Resim 4.3.). Vajinal smearde epitelyum hücrelerinin gözlenmesi, Grup 3'te östrus döngüsünün 47. günde başladığını göstermiştir.



Resim 4.3. Grup 3 (Melatonin)'e ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b)

Grup 1 (kontrol)'de bulunan sıçanlar 54 günlük ve ortalama ağırlıkları 100 gram olduğunda vajinaş açıklığın oluştuğu görüldü. Bundan bir hafta sonra alınan smear örnekleri boyanarak incelendi (Resim 4.4.). Vajinal smearde epitelyum hücrelerinin gözlenmesi, Grup 1'de östrus döngüsünün 61. günde başladığını göstermiştir.



Resim 4.4. Grup 1 (kontrol)'e ait vajinal açıklık (a) ve vajinal smear (b)

Elde edilen verilere göre kontrol grubunda vajinal açıklığın yapılan çalışmalara benzer şekilde 100 gram ağırlığa ulaştığında [75] görüldüğü gözlenmişken, BPA uygulanan ratlar da diğer gruplara kıyasla henüz ortalama 46.0 gram ağırlığındayken vajinal açıklığın ilk kez görülmesinin, BPA'nın puberteyi öne çektiğini göstermektedir. Bunu takiben grup 4'te BPA uygulamasının ardından Melatonin uygulanan sıçanlar değerlendirildiğinde BPA

uygulanan gruba kıyasla bir hafta daha geç girmesi, Melatonin uygulamasının puberteyi geciktirdiğini göstermiştir. Grup 3'te Melatonin uygulanan sıçanlar kontrole kıyaslandığında kontrole göre daha erken puberteye girmesinin vücut ağırlığındaki artıştan kaynaklandığını Melatonin uygulamasının da minimal düzeyde kilo alımına neden olduğunu, kilo alımının ise daha erken puberteye girmeye neden olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Gruplara ait vajinal açıklık dönemlerindeki ortalama ağırlıkları.

	24. gün	31. gün	40. gün	54. gün
Grup 1	35.0 gr	53.0 gr	67.0 gr	99,7 gr
Grup2	46.0 gr	69.0 gr	81 gr	106.0 gr
Grup 3	46.0 gr	65.0 gr	75 gr	104.0 gr
Grup 4	44.0 gr	67.75 gr	82 gr	118.0 gr

4.2. Hematoksilen-Eozin Boya Uygulaması Bulguları

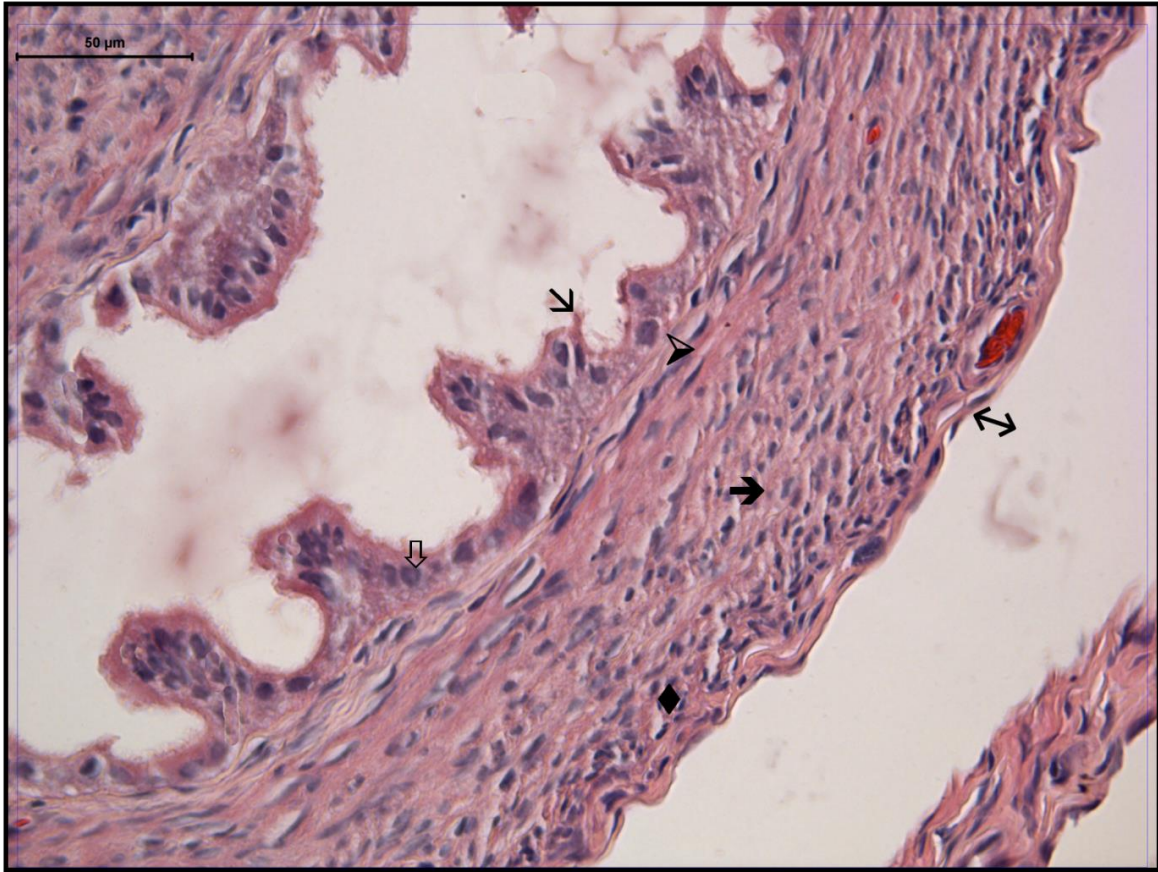
Kontrol grubuna ait küçük büyültmeli resim incelemelerinde, epitelin tek sıralı prizmatik olduğu, bazı hücrelerde silyaların apikal yüzde belirgin olarak dağıldığı dikkati çekti. Lamina propria fibroblast benzeri hücreler içeren bağ dokusu yapısındaydı. Tunica muscularis'in içte enlemesine dışta uzunlamasına yerleşik düz kas liflerinden oluştuğu ayırt ediliyordu. Serozal kata ait mezotel belirgindi (Resim 4.5.). Büyük büyültmeli resimlerde silyalı ve silyasız hücrelerin epitelde yaygın olduğu bazı bölümlerde lümene doğru katlantı yapılar oluşturduğu ayırt ediliyordu. Silyalı hücrelere ait apikal yüz farklanmaları dikkati çekiyordu. Yine bazı bölgelerde katlantıların sığ girintiler oluşturduğu belirgindi (Resim 4.6.).

Melatonin uygulanan grupta epitel ve lamina propria, Tunica muscularis ve serozal katmanlar kontrol grubuna eşdeğer dağılım gösteriyorlardı. Mukozal katlantıların bazı bölgelerde lamina propria içine doğru derin katlantılar yaptığı ve bez benzeri yapıları anımsattığı ayırt ediliyordu (Resim 4.7.). Büyük büyültmelerde de yapı aynıydı (Resim 4.8.).

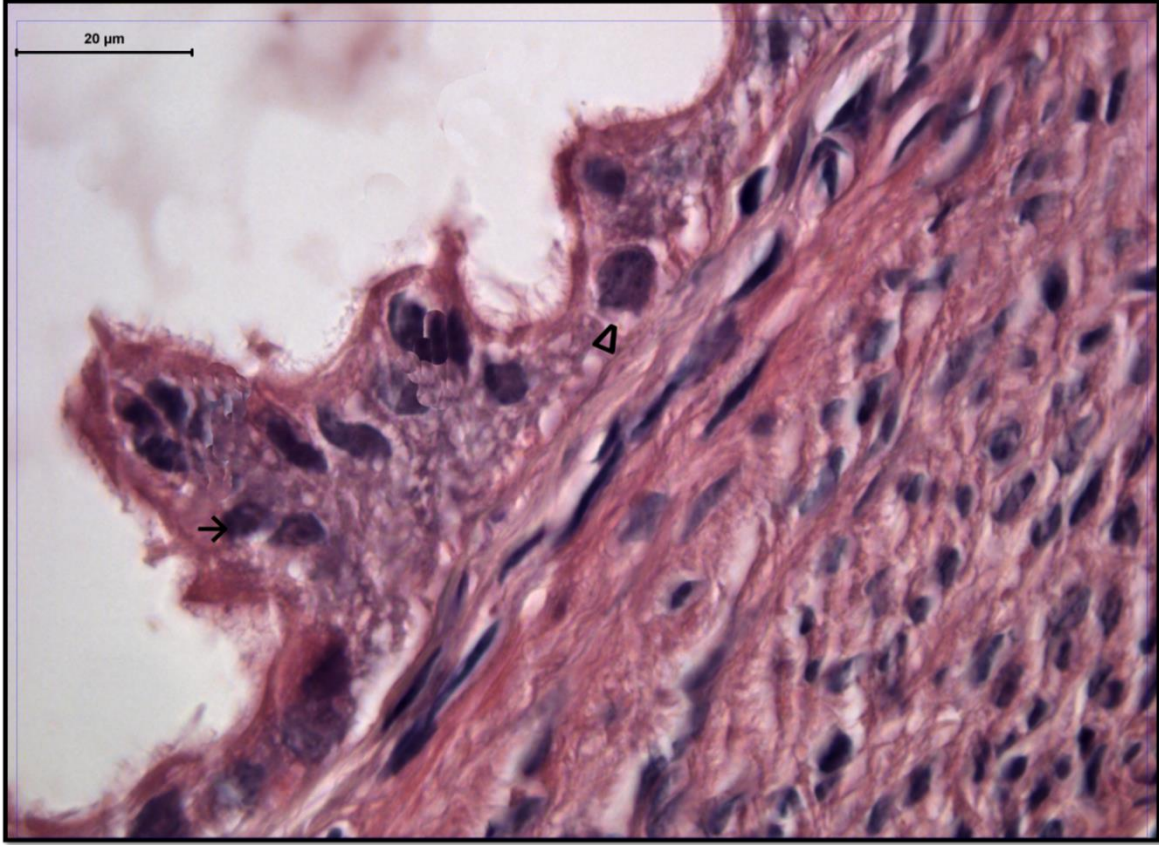
BPA uygulanan grupta mukozal katlantıların lamina propria içine doğru bez benzeri yapılar oluşturması dikkat çekiciydi. Bu yapısal görünüm kistik yapı oluşumunun bir

göstergesi olarak tanımlandı. Kontrol grubuna ayrıcalı olarak epitelin bazı bölgelerde çok katmanlı görünümünde ilgiyi çekiyordu (Resim 4.9.). Hücre apikal yüz özelleşmesi olan silyaların büyük büyültmelerde bazı hücrelerde birleştiği, bazı hücrelerde ise tümüyle kaybolduğu gözlemleniyordu. Yine salgı oluşturan bazı hücrelerde de hücre içeriğinin lümenine boşaldığını simgeleyen yapı izleniyordu (Resim 4.10.).

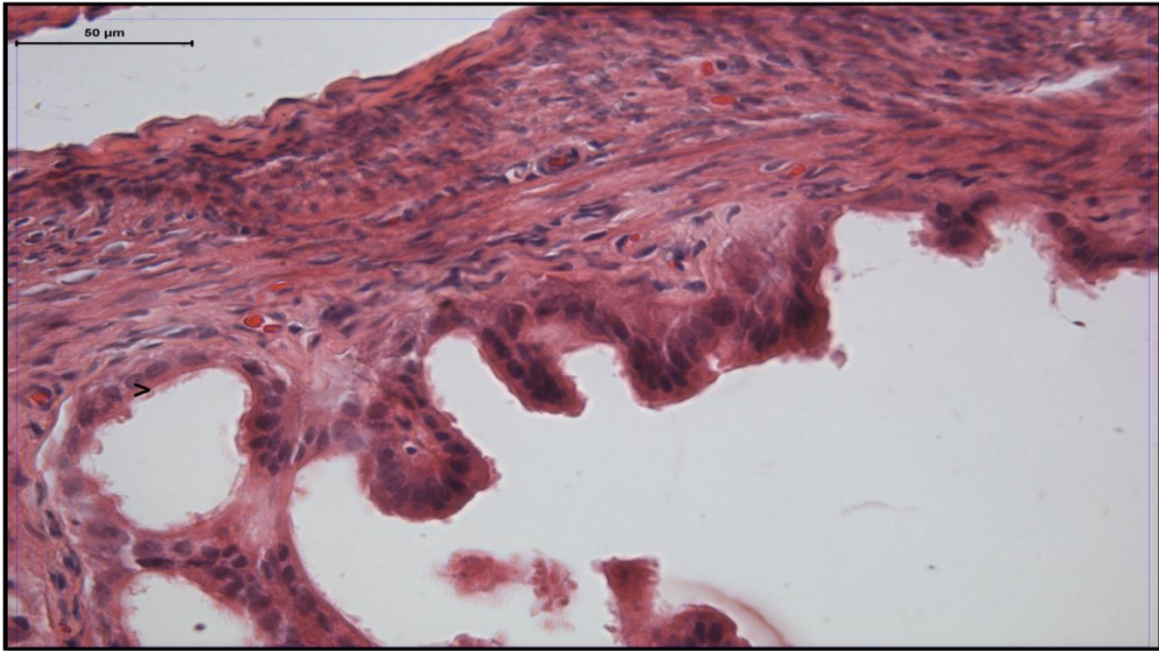
BPA+Melatonin uygulanan grupta ise yapının oldukça normale döndüğü ayırt ediliyordu (Resim 4.11. ve 4.12.). Serozal alanda da yer yer kontrol ve melatonin grubuna karşın çoğalmayı anımsatan görünüm ilgiyi çekiyordu (Resim 4.11.). BPA+Melatonin uygulanan grupta tuba uterina'nın BPA grubunda görülen düzensiz yapılaşmasının en az düzeye indiği izleniyordu. Mukozal katlantılardaki bez benzeri görünüm ve kistik yapı oldukça normale dönmüştü.



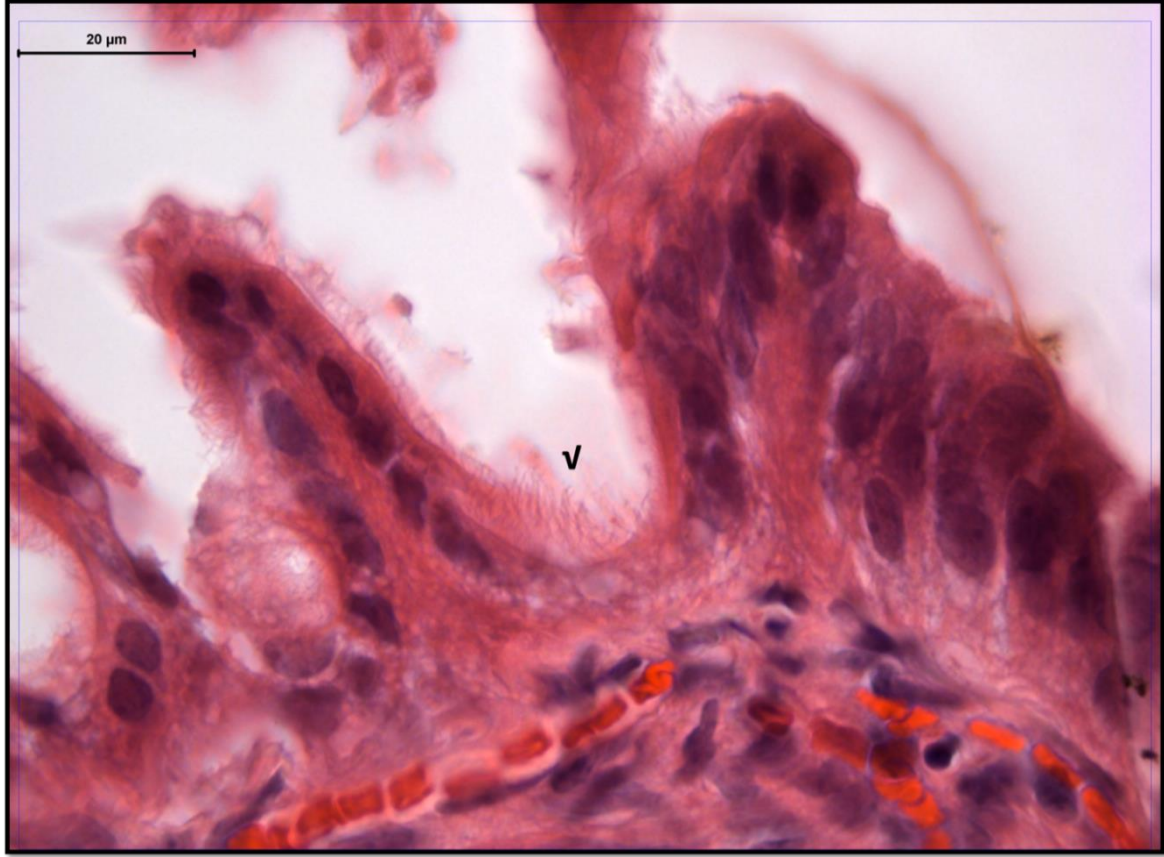
Resim 4.5. Kontrol grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek sıralı prizmatik epitel (⇩), silya yapısı (⇩), lamina propria (➔), enlemesine düz kas lifleri (➔), uzunlamasına düz kas lifleri (◆) ve mezotel (↔) görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).



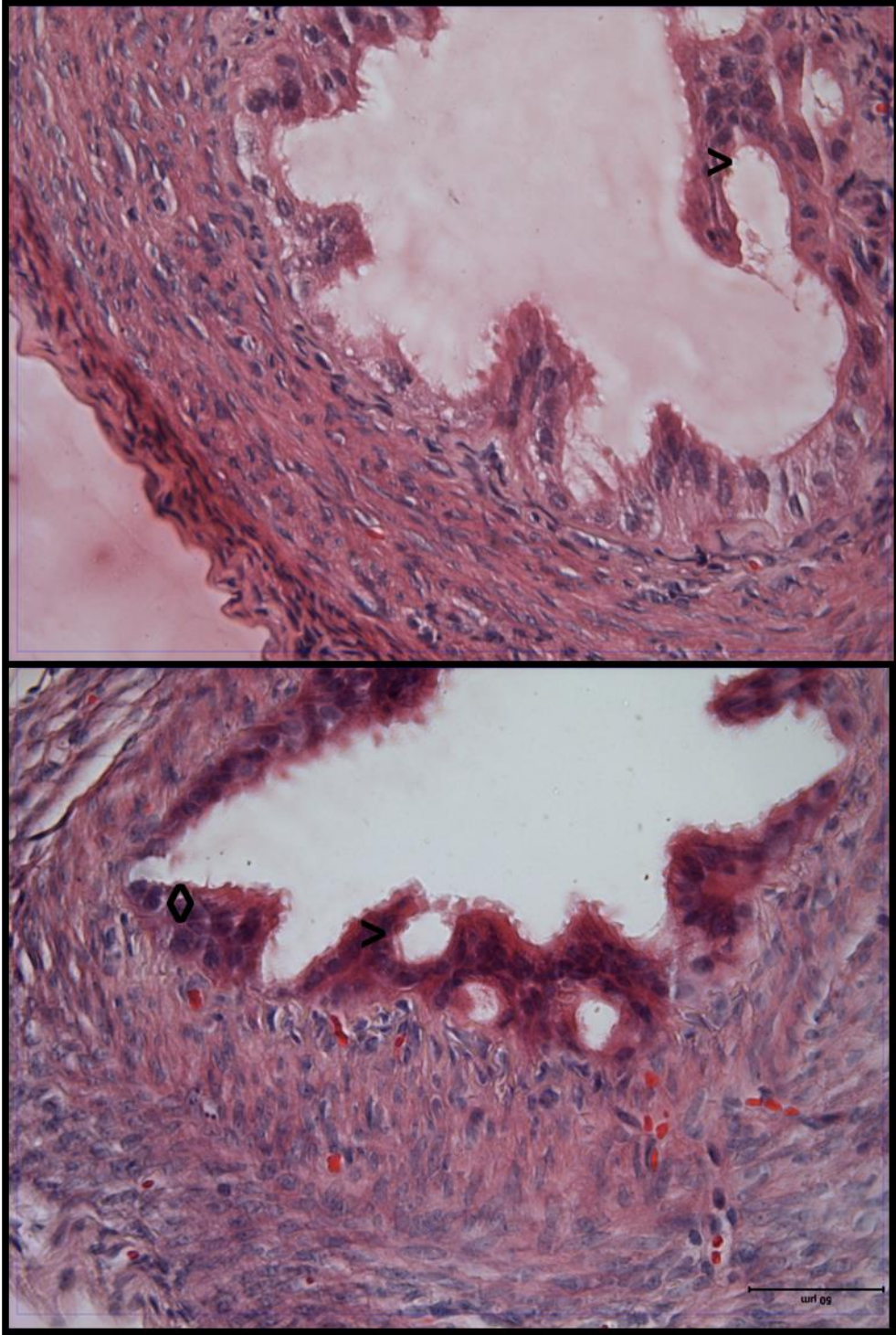
Resim 4.6. Kontrol grubuna ait büyük büyültmeli resimde silyalı hücre (→) ve silyasız hücre (Δ) görülüyor (Hematoksilen Eozin x1000).



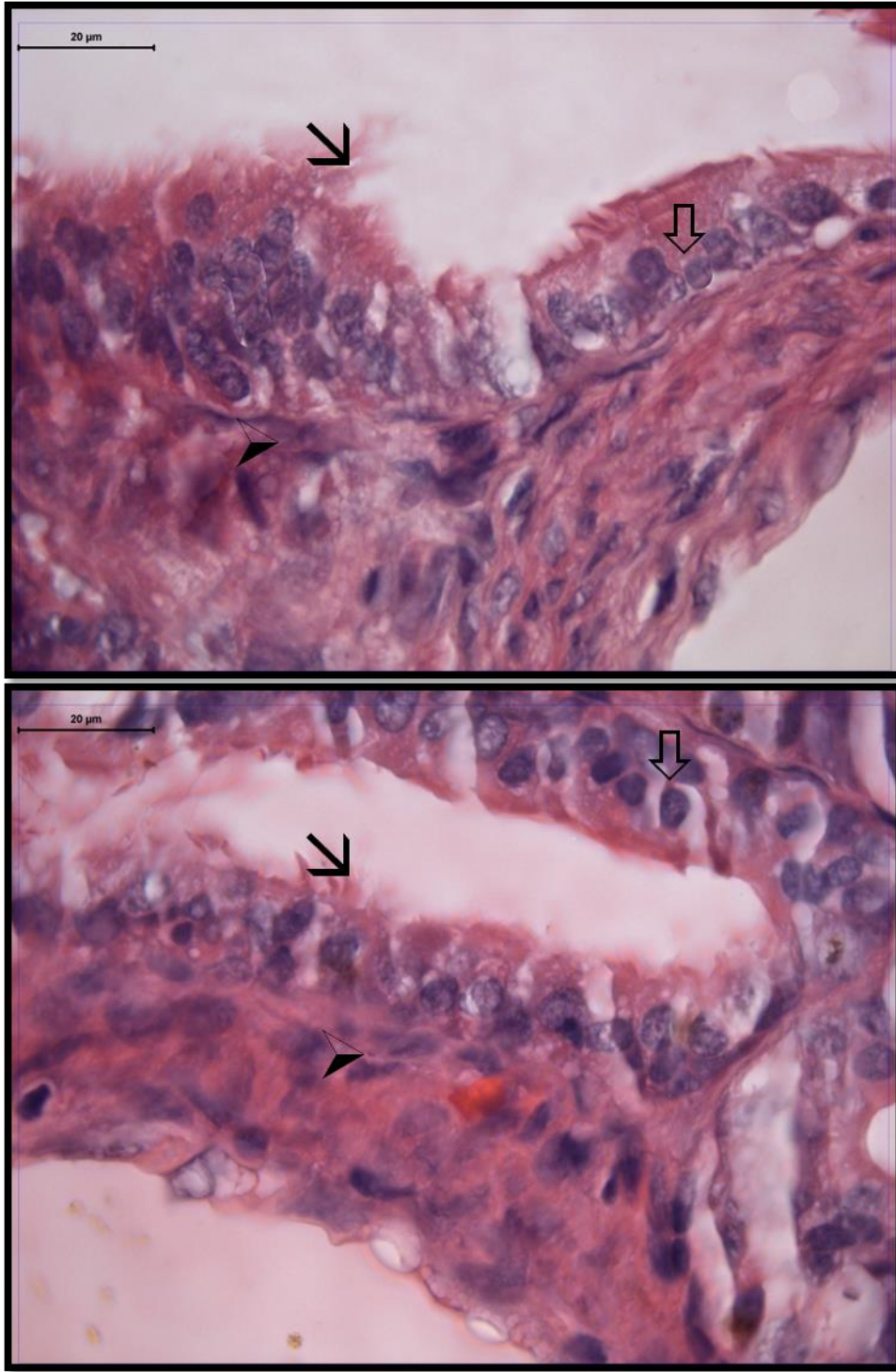
Resim 4.7. Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde mukozal katlantıların oluşturduğu bez benzeri yapı (>) görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).



Resim 4.8. Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde mukozal katlantıların lamina propria içerisine doğru yaptığı katlantılar (v) görülüyor (Hematoksilen Eozin x1000).



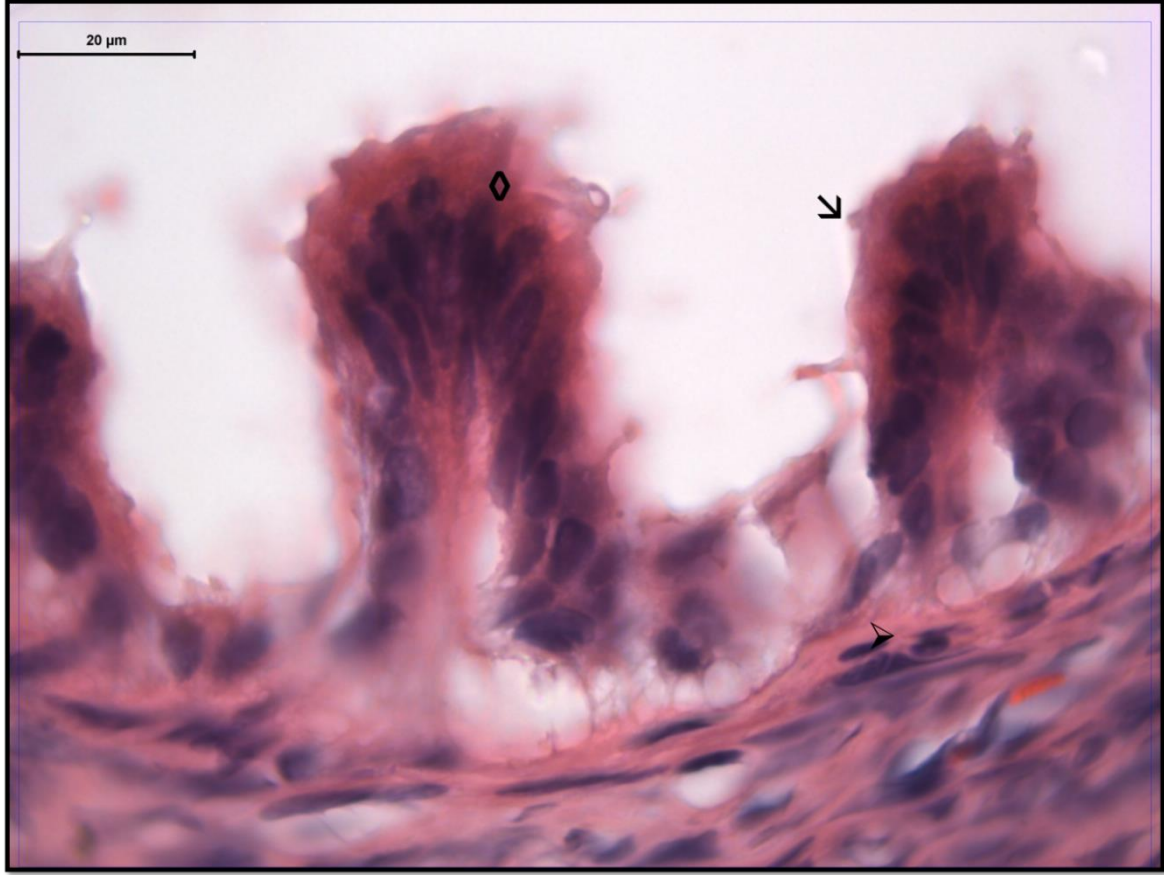
Resim 4.9. BPA grubuna ait küçük büyültmeli resimde mukozal katlantıların oluşturduğu bez benzeri yapı (>) ve epitelin bazı bölgelerde çok katmanlı (◊) olduğu görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).



Resim 4.10. BPA grubuna ait büyük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇩), lamina propria (➤) ve silya yapısı (⇩) gözüküyor (Hematoksilen Eozin x1000).



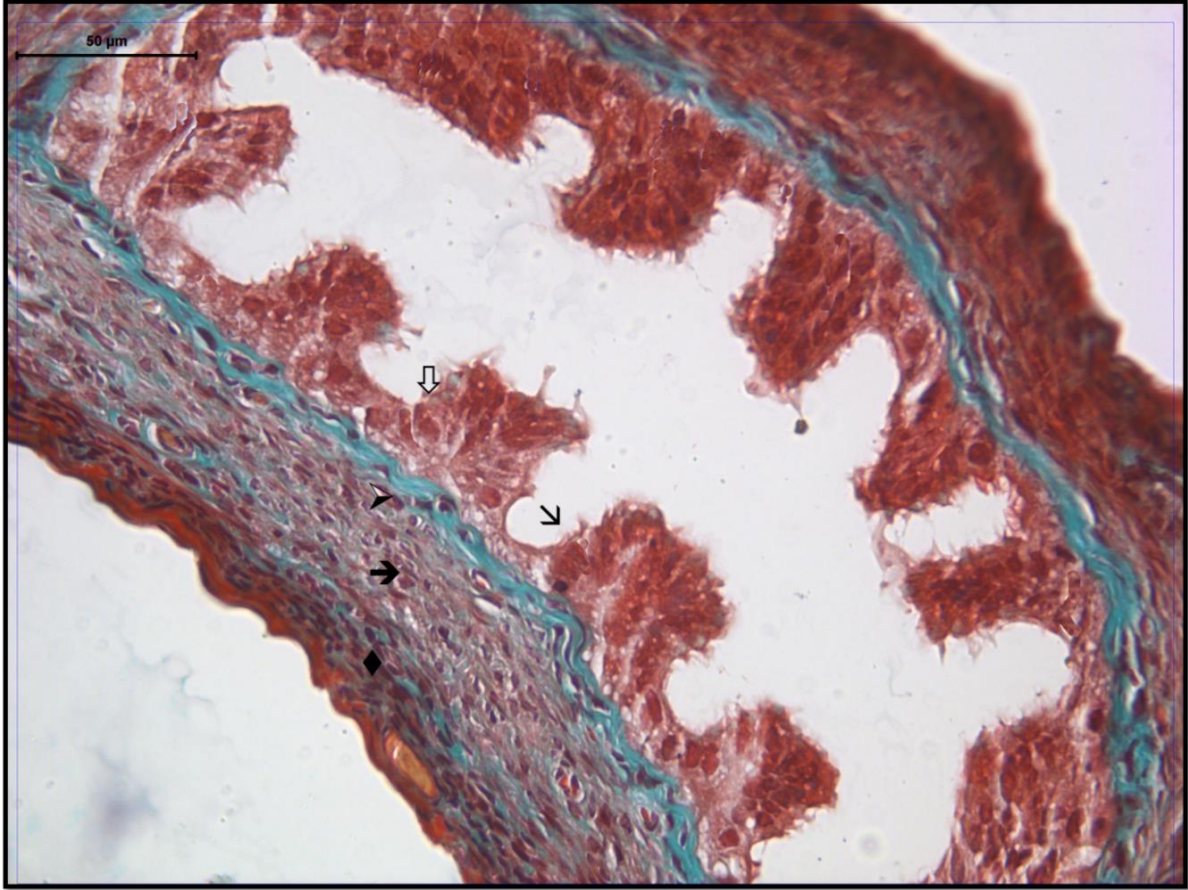
Resim 4.11. BPA+Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (↘) ve serozal alanda çoğalmayı anımsatan yapı (o) görülüyor (Hematoksilen Eozin x400).



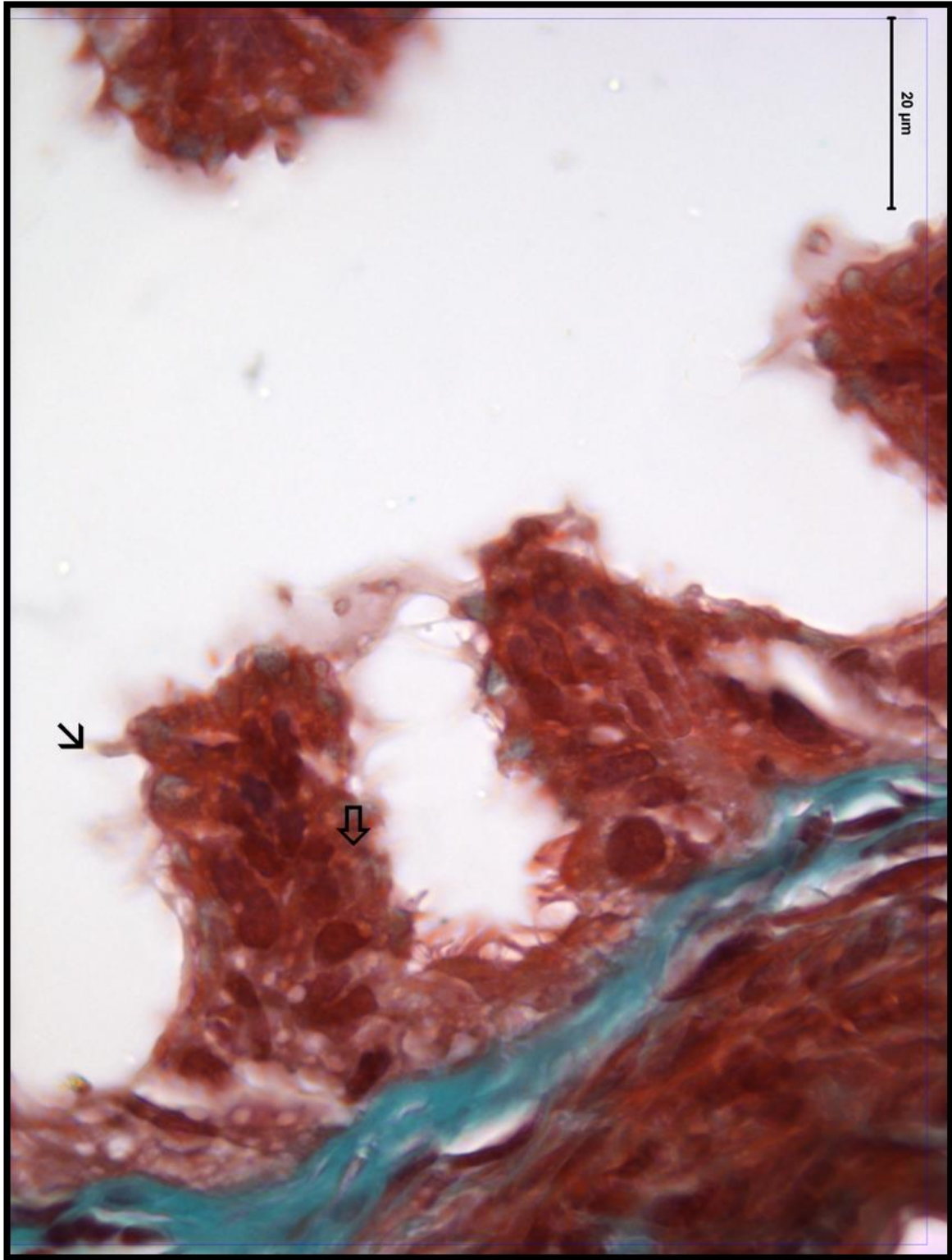
Resim 4.12. BPA+Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümünün (◊) azaldığı, silya yapısı (⇩) ve lamina propria (➤) görülüyor (Hematoksilen Eozin x1000).

4.3. Masson'un Üçlü Boya Uygulaması Bulguları

Masson'un üçlü boyamalarında da Hematoksilen-Eozin boyamalarıyla uyumlu olarak tuba uterina yapısının tüm gruplarda aynı özellikleri sergilediği dikkati çekerken BPA uygulamasında seroza katmanının kalınlaşması en dikkat çekici bulguydu (Resim 4.13. , 4.14. , 4.15. , 4.16. , 4.17. , 4.18. , 4.19. ve 4.20.).



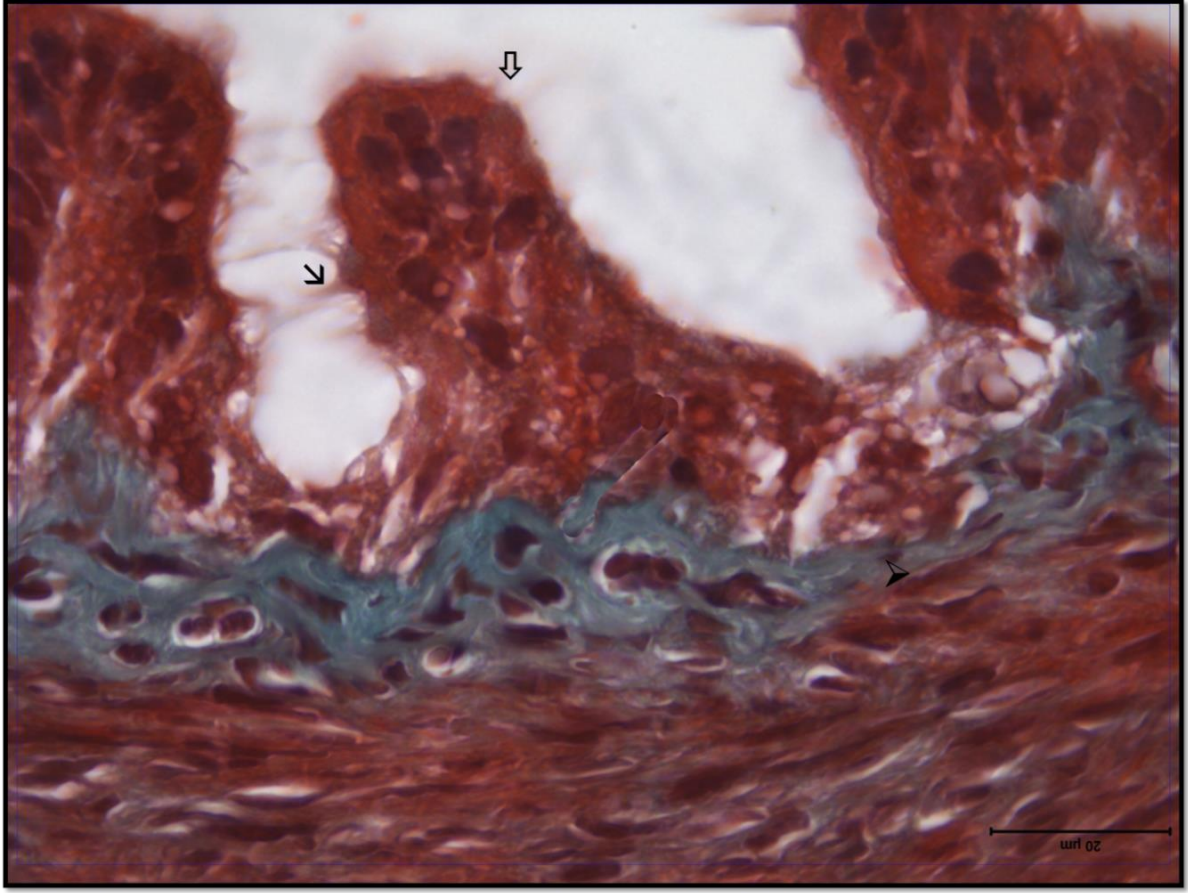
Resim 4.13. Kontrol grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (↕), silya yapısı (↘), lamina propria (➤), enlemesine düz kas lifleri (➔) ve uzunlamasına düz kas lifleri (◆) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).



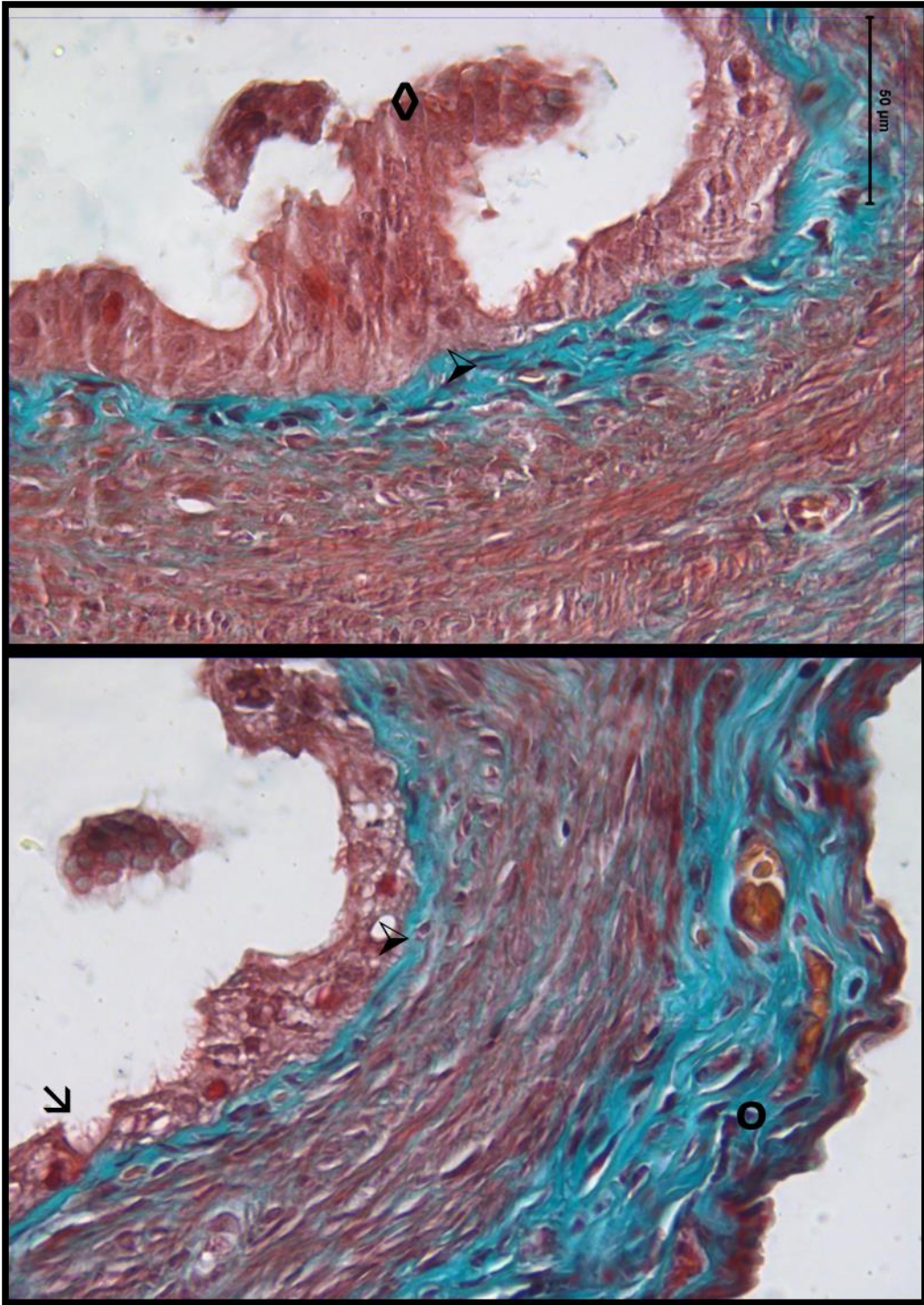
Resim 4.14. Kontrol grubuna ait büyük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇩) ve silya yapısı (⇩) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).



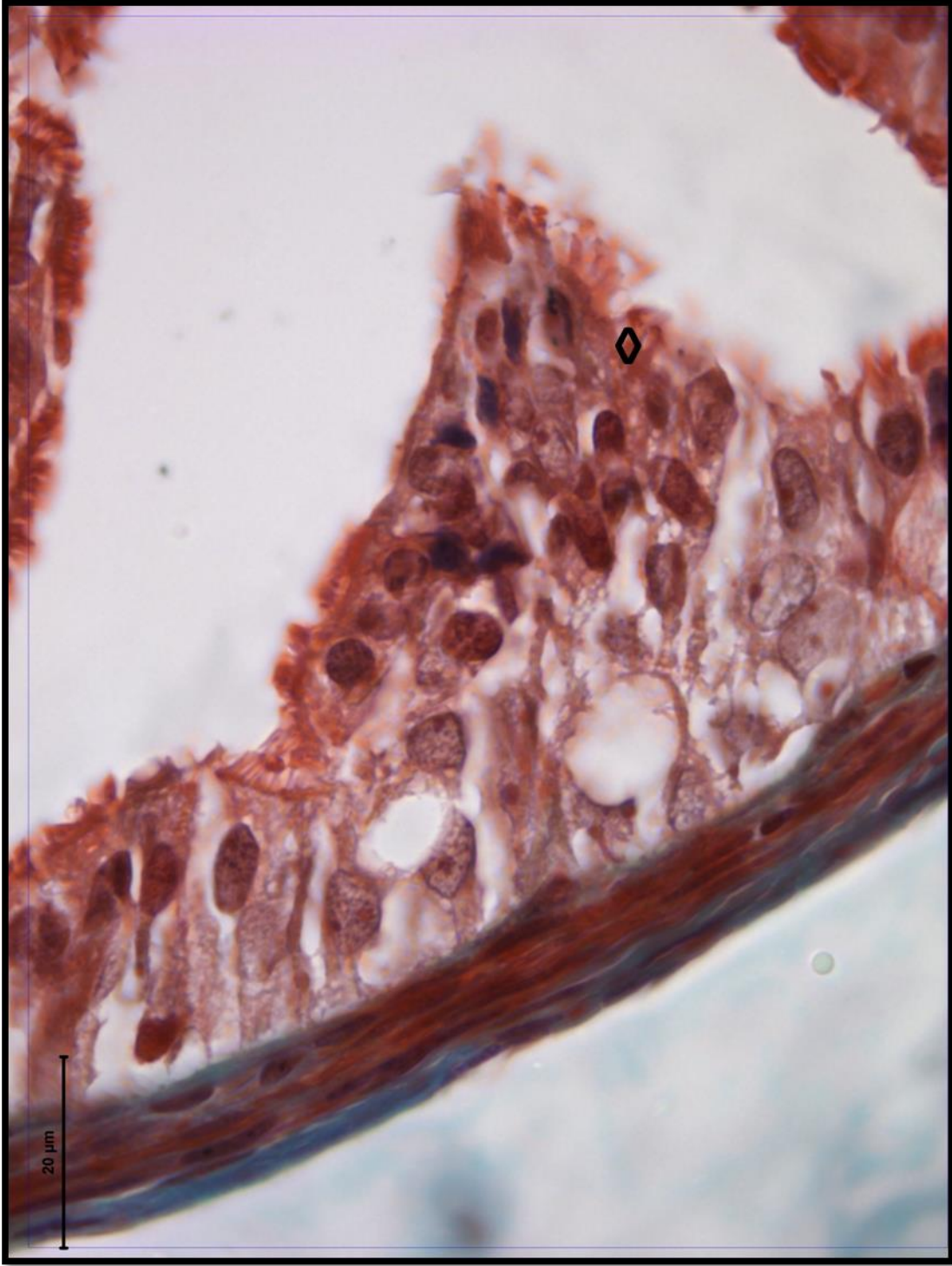
Resim 4.15. Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇩), silya yapısı (⇩) ve lamina propria (➤) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).



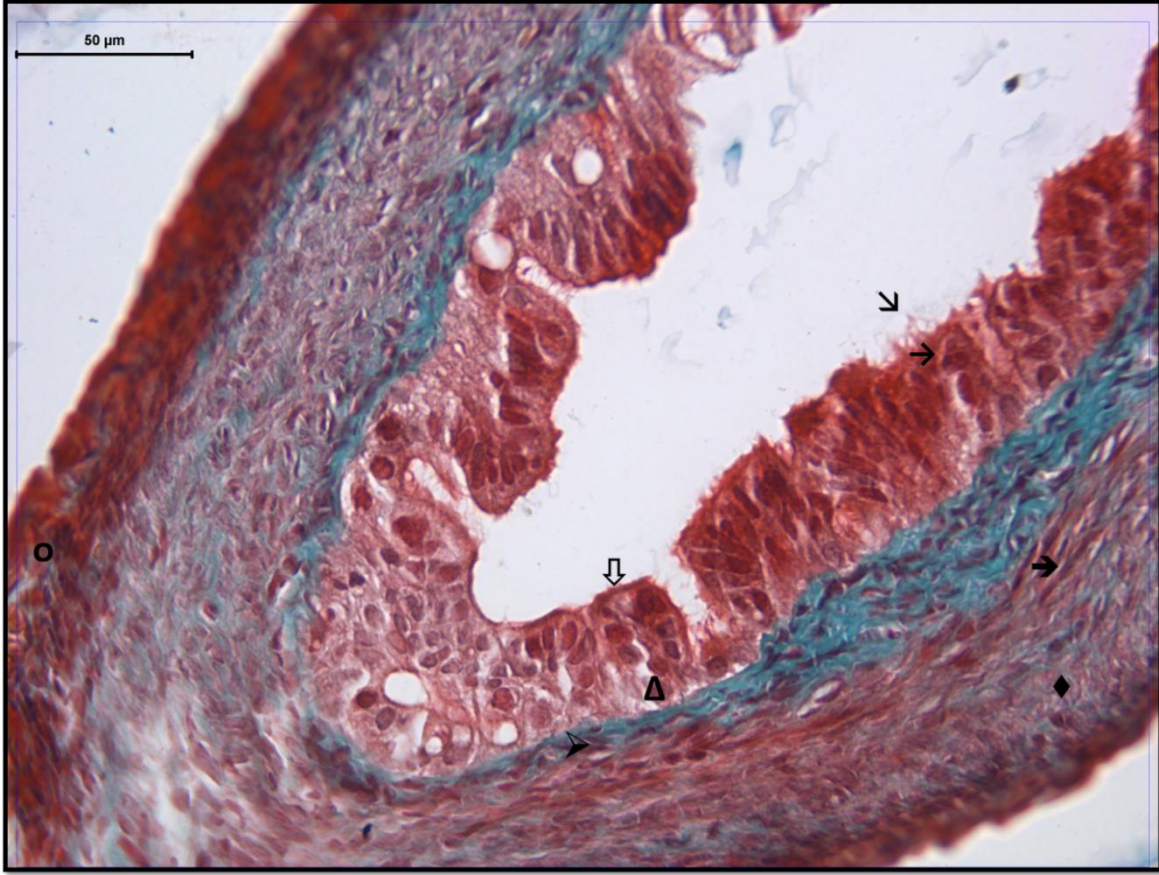
Resim 4.16. Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde tek katlı prizmatik epitel (⇓), silya yapısı (⇩) ve lamina propria (➤) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).



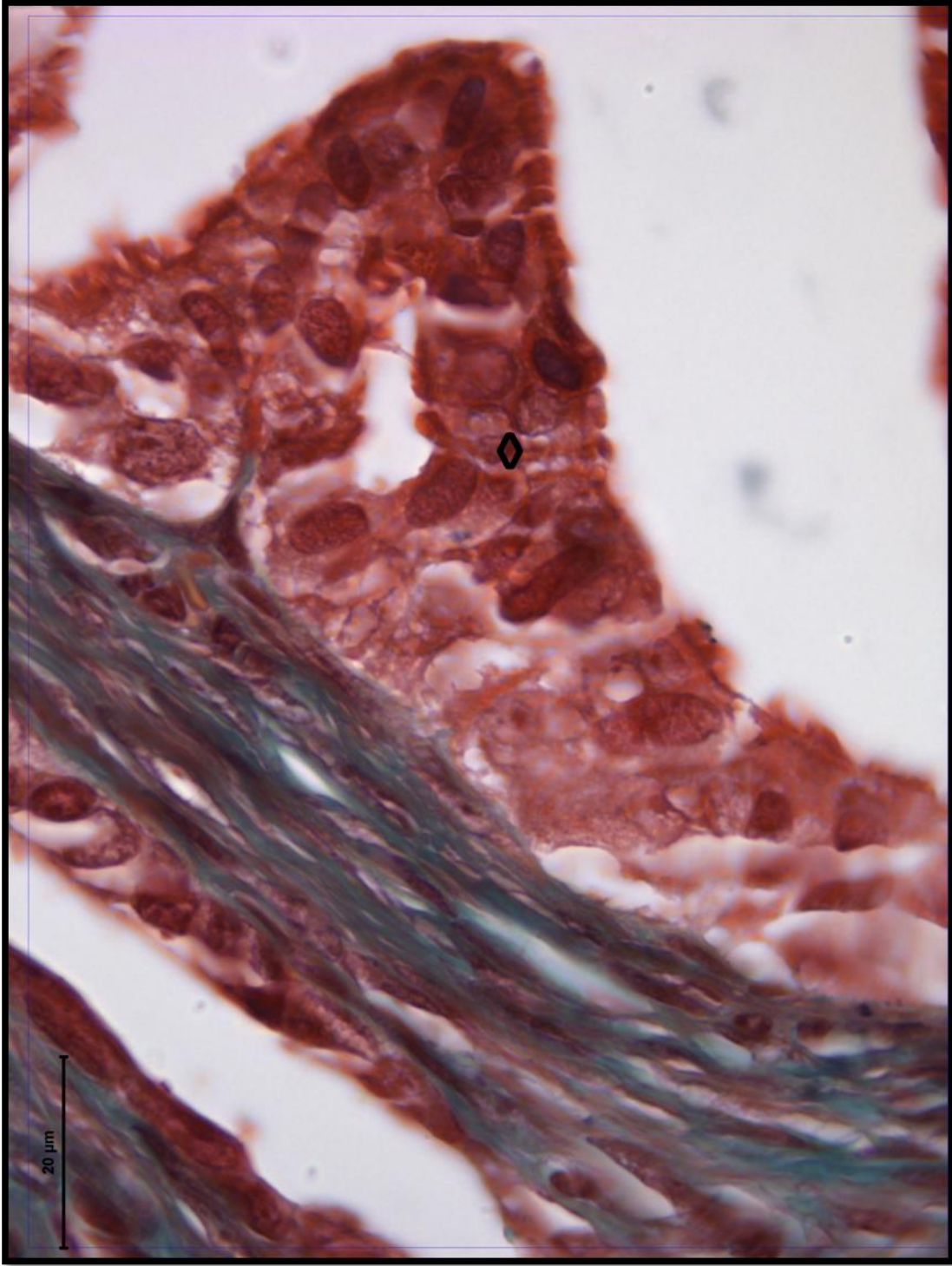
Resim 4.17. BPA grubuna ait küçük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümü (◊), lamina propria (➤), silya yapısı ve serozanın kalınlaşması (➤) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).



Resim 4.18. BPA grubuna ait büyük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümü (◇) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).



Resim 4.19. BPA+Melatonin grubuna ait küçük büyültmeli resimde tek sıralı prizmatik epitel (↓), lamina propria (↗), silyalı hücre (→), sil yapısı (↘), silyasız hücre (↘), enlemesine kas lifleri (→), uzunlamasına kas lifleri (◆) ve serozal alanda çoğalmayı anımsatan yapı (o) görülüyor (Masson Üçlü Boyama x400).



Resim 4.20. BPA+Melatonin grubuna ait büyük büyültmeli resimde epitelin çok katmanlı görünümünün (◊) oldukça normale döndüğü görülüyor (Masson Üçlü Boyama x1000).

4.4. İstatistiksel Bulgular

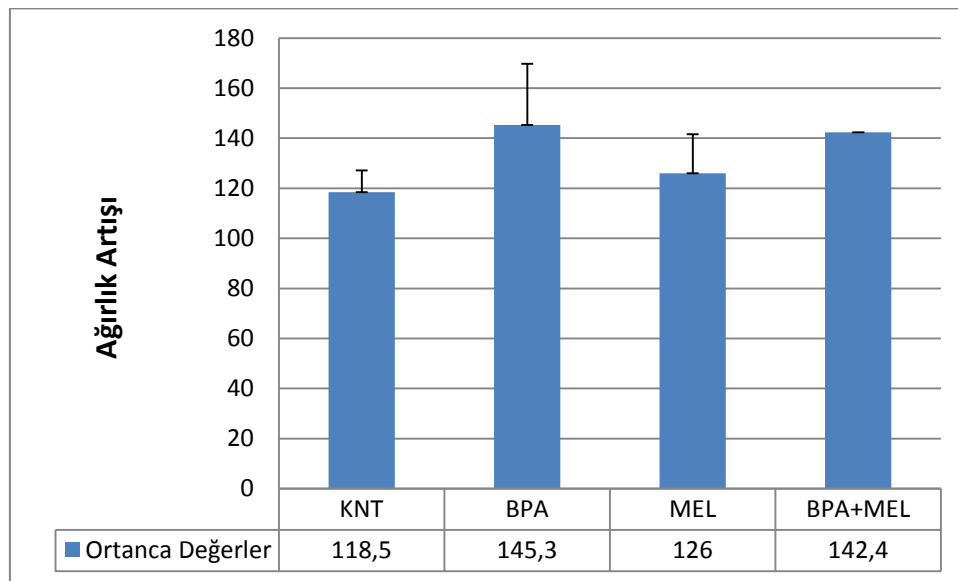
4.4.1. Vücut ağırlıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Sıçanların deney başlangıcı ve deney sonundaki ağırlıkları saptandı ve her gruba ait ağırlık artışı ortalamaları ortalamaları, standart sapmaları, ortanca değerleri hesaplandı (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Gruplara ait ağırlık artışı ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri

	ORTALAMA±SS	ORTANCA (Min/Max)
Kontrol	121,86±8,66gr	118,5 (111,60/133,60)
BPA	146,62±24,40gr	145,3 (111,20/176,50)
Melatonin	129,90±15,54gr	126(111,20/146,20)
BPA+Melatonin	146,56±21,70gr	142,4 (118/175,10)

Gruplara ait ağırlık artışına ait ortalamalar; Kontrol grubu 121,86±8,66gr, BPA grubu 146,62±24,40gr, Melatonin grubu 129,90±15,54gr, BPA+Melatonin grubu 146,56±21,70gr olarak saptandı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Gruplara ait vücut ağırlık artışı (Ortanca değere göre oluşturulmuştur.)

Dört gruba ait elde edilen ağırlık artışları birbirleriyle kıyaslandığında Kruskal Wallis testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ağırlık artışı saptanmazken ($p=0.257$), her gruba ait ağırlık artışı ortalama değerleri kıyaslandığında BPA grubunda diğer gruplara kıyasla ağırlık artışının daha fazla olduğu, Melatonin grubunda kontrole kıyasla ağırlıkta artış olduğu, bununla birlikte BPA, Melatonin ve BPA+Melatonin grupları kendi aralarında kıyaslandığında ağırlık artışı en fazla olandan en aza doğru sırasıyla BPA, BPA+Melatonin ve Melatonin şeklindedir.

4.4.2. Hematoksilen-eozin bulgularının istatistiksel olarak değerlendirilmesi

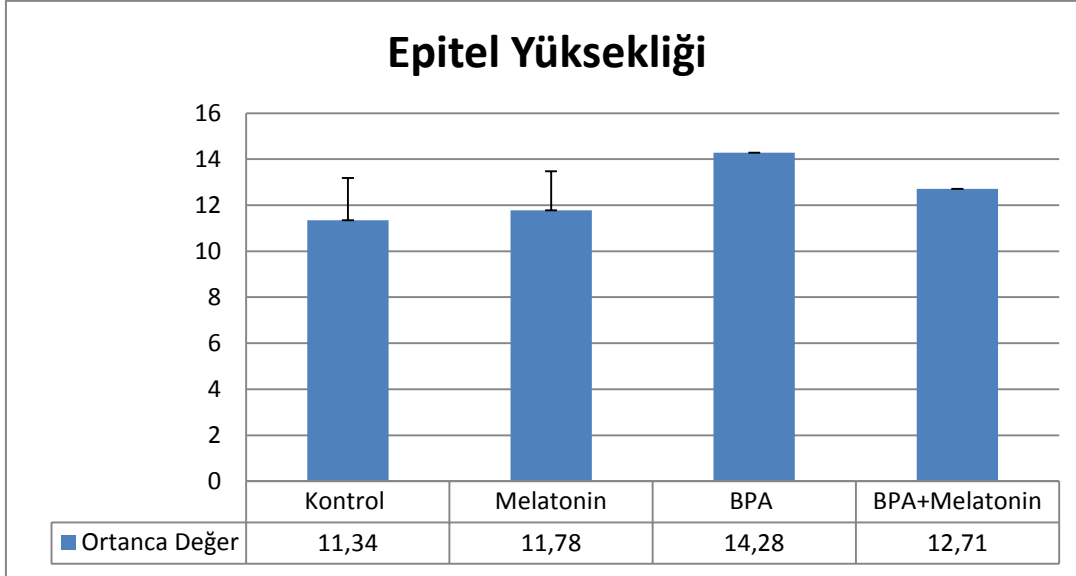
Tuba uterina epitel yüksekliğinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her gruba ait alınan seri kesitlerin, Hematoksilen Eozin boyamalarının ardından yapılan değerlendirmelerde, her biri seri kesitten 6'şar ölçüm yapılarak tuba uterina epitel yüksekliği ortalamaları, standart sapmaları ve ortanca değerleri hesaplandı (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliğinin ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri

	ORTALAMA±SS	ORTANCA (Min/Max)
Kontrol	11,81±1,84	11,34 (8,24 /17,49)
BPA	14,45±1,4	14,28 (9,63 /16,88)
Melatonin	12±1,69	11,78 (9,56 /15,83)
BPA+Melatonin	12,96±1,97	12,71 (9,3 /16,87)

Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliği ortalamaları; Kontrol grubunda 11,81±1,84; BPA grubunda 14,45±1,4; Melatonin grubunda 12±1,69; BPA+Melatonin grubunda 12,96±1,97 olarak saptandı (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Kontrol, Melatonin, BPA ve BPA+Melatonin gruplarının epitel yüksekliği ortalamaları (Ortanca değere göre oluşturulmuştur.)

Dört gruba ait elde edilen tuba uterina epitel yükseklikleri birbirleriyle kıyaslandığında Kruskal Wallis testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre;

BPA grubunun epitel yüksekliği, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

BPA grubunun epitel yüksekliği, BPA+Melatonin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,006$).

BPA grubunun epitel yüksekliği, Melatonin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

Melatonin grubunun epitel yüksekliği, kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına karşın anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=1$).

BPA+Melatonin grubunun epitel yüksekliği, Melatonin grubuna göre daha yüksek olmasına karşın anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,237$).

BPA+Melatonin grubunun epitel yüksekliği, kontrol grubuna göre daha daha yüksek olmasına karşın anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.072$).

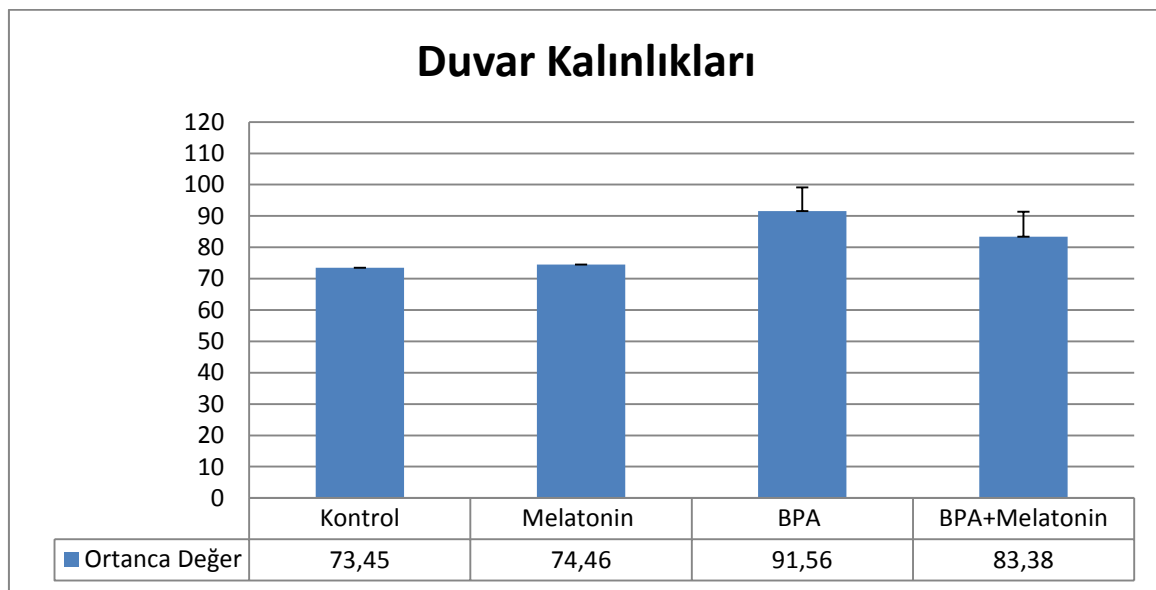
Tuba Uterina duvar kalınlığının istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her gruba ait alınan seri kesitlerin, Hematoksilen Eozin boyamalarının ardından yapılan değerlendirmelerde, her bir kesitten 6'şar ölçüm yapılarak tuba uterina duvar kalınlığının ortalamaları, standart sapmaları ve ortanca değerleri hesaplandı (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Gruplara ait tuba uterina duvar kalınlığının ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

	ORTALAMA\pmSS	ORTANCA (Min/Max)
Kontrol	73,89 \pm 8,29	73,45(61,91 /88,39)
BPA	91,59 \pm 7,52	91,56(73,51 /103,5)
MEL	74,48 \pm 6,12	74,46(62,18 /85,98)
BPA+Melatonin	84,58 \pm 7,93	83,38(70,16 /101,3)

Yapılan ölçümler sonucunda tuba uterina duvar kalınlığının ortalamaları; Kontrol grubunda 73,89 \pm 8,29; BPA grubunda 91,59 \pm 7,52; Melatonin grubunda 74,48 \pm 6,12; BPA+Melatonin grubunda 84,58 \pm 7,93 olarak saptandı (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Kontrol, Melatonin, BPA ve BPA+Melatonin gruplarının tuba uterina duvar kalınlığı ortalamaları (Ortanca değere göre oluşturulmuştur.)

Dört gruba ait elde edilen tuba uterina duvar kalınlıkları birbirleriyle kıyaslandığında Kruskal Wallis testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre;

BPA+Melatonin grubu duvar kalınlığının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

BPA+Melatonin grubu duvar kalınlığının, Melatonin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

BPA grubu duvar kalınlığının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

BPA grubu duvar kalınlığının, melatonin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

BPA grubu duvar kalınlığının, BPA+Melatonin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,043$).

Melatonin grubu duvar kalınlığının, kontrol grubuna göre daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=1$).

5. TARTIŞMA

Hormon sistemini olumsuz etkileyen bileşiklerle ilgili olarak yapılan çalışmalar son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Bu bileşikler hormon işlevlerini taklit ederek, engellemekte yada olumsuz yönde etkileyerek insan ve hayvan sağlığı için tehdit oluşturmaktadır [79]. Çevresel östrojen benzeri kimyasallar olan endokrin bozucular, insan sağlığı için giderek zararlı maddeler olarak tanınmaktadır [80]. Endokrin bozucu maddeler, hormonların üretim, salınım, bağlanma, taşınma, erk, yıkım ve vücuttan atılımları üzerine etki etmektedir. Doğada doğal olarak bulunabildikleri gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer alırlar [1]. Endokrin bozucuların bir kısmı lipofilik yapıda olduğundan yağ dokusunda birikim gösterirler [2]. Bu maddeler uzun süreli olarak besinlerle, ayrıca kozmetik ve artıçılar gibi evsel kullanım sırasında deri yoluyla etkin kalma sonucunda döllenme ve sağlık problemlerine yol açmaktadır. Bu kimyasalların parçalanma ürünlerinin östrojenik, mutajenik, kanserojen ve toksik olabildiği belirlenmiştir [81].

Son yıllarda yapılan araştırmalarla BPA gibi kimyasalların insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi hasarlar verdiği, bunun da sadece üremeyi değil vücut gelişimini ve davranışları da etkilediği ileri sürülmüştür [8]. BPA'nın birincil endokrin bozukluğunun yanında endojen östrojenlerin erkinde değişiklikler, tiroid hormon işlevinde bozukluklar, merkezi sinir sistemini baskılaması ve androjenik hormonlar üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir [5].

BPA biriktiği dokularda serbest oksijen bileşiklerini oluşturmaktadır. Bu ürünler hücrel lipit ve proteinlerin oksidatif hasarına yol açarak hücrel düzeyde bozulmalara neden olur. Araştırmalarda, bu kimyasal ve ürünlerin toksik davranışlarının mitokondriyal enerji üretiminin bozulmasına koşut olarak ortaya çıktığı olduğu belirtilmiştir. BPA, yüksek sıcaklık ve asidik-bazık ortamlarda yiyecek ve içecek kaplarından kimyasal yolla salınarak sindirim sistemine geçebilen BPA moleküllerini oluşturmaktadır [82]. Araştırmalarda endokrin bozucu etkinin serbest BPA ile oluştuğu ve metabolitlerin hormonlarla etkileşmediği gösterilmiştir [3].

Erkeklerde göz, burun, boğaz ve deri aşınması ile cilt duyarlılığı ve ışığa duyarlılık olgularının çoğunun BPA toksisitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak bazı

çalışmalarda maternal BPA'ya etkin kalmanın üreme işlevini etkilediğide gösterilmiştir. Sıçanlarda gebelik süresince BPA'ya etkin kalmanın, implantasyon yitimine, fetal gelişimsel gecikmeye ve şiddetli maternal toksisiteye yol açtığı bildirilmiştir [80].

Vandenberg ve arkadaşları bebeklerin farklı kaynaklardan BPA'ya etkin kalabileceğini bildirmişlerdir. İnsan ilk sütü (1-7 ng/mL) ve polikarbonat bebek biberonları ile yapılan iki farklı çalışmada anne sütündeki saptanabilir farklı BPA düzeyleri (0.28-0.97 ng/mL) rapor edilmiştir [83].

Ikezuki ve arkadaşları sağlıklı gebe olmayan, erken gebelik tanısı konulmuş ve miadında gebe olan kadınlardan kan örnekleri alarak BPA düzeylerini incelemişlerdir. Maternal ve fetal plazma ile serum ve amniotik sıvıda BPA varlığı saptanmıştır. Doğum öncesi evrede endokrin bozucu kimyasallara etkin kalan insanlarda, fetüste BPA birikimine dikkat çekilmiştir [84].

Hastalıkların Denetimi ve Önlenmesi Merkezi (The Centers for Disease Control and Prevention USA-CDC) tarafından Amerika'da yapılan bir araştırmada, 6 yaş ve üzere gelişigüzel seçilmiş 2517 kişinin idrar örneklerinde BPA düzeyleri araştırılmıştır. Araştırmaya katılan kişilerin yaklaşık % 93'ünde BPA varlığı belirtilmiştir. Çalışma sonunda erkeklerdeki BPA düzeylerinin kadınlara göre daha yüksek olduğu ve en yüksek BPA düzeylerinin ise çocuk ve gençlerin idrar örneklerinde bulunduğu raporlanmıştır. Özellikle süt çocukluğu evresinde BPA ile etkilenimin en fazla olduğu saptanmıştır [85].

Takeuchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BPA'ya etkin kalmış obez ve obez olmayan polistik over sendromlu kadınlarda BPA serum düzeylerini araştırmışlardır. Obez olmayan normal sağlıklı kadınlarla (0.71±0.09 ng/ml) karşılaştırıldıklarında, obez olmayan ve obez olan polistik over sendromlu kadınlarda BPA serum düzeyleri sırasıyla 1.05±0.10 ng/ml ve 1.17±0.16 ng/ml olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada serum BPA düzeyi ve toplam testosteron, serbest testosteron, androstenedion yoğunlukları arasında da anlamlı pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir [86].

Akbulut ve arkadaşları, düşük dozlardaki (4 mg/L ve 8 mg/L) BPA'nın zebra balığı embriyo ve larva gelişimine olan etkisini incelemişlerdir. BPA uygulaması yapılan gruplarda toksik etki olarak bir fark bulunmamıştır. Düşük doz BPA uygulaması yapılan

grupta koryondan çıkmada gecikmeler ve kan birikimleri gözlenirken, yüksek doz uygulama yapılan grupta kist oluşumları, eksek eğrilikleri, kuyruk malformasyonları ve ölümler izlenmiştir [60].

Newbold ve arkadaşları çalışmalarında, CD-1 türü dişi farelere 1-5 gün süresince 10, 100, 1000 µg/kg/gün dozda BPA uygulamışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BPA-100 grubunda kistik ovaryum ve kistik hiperplazi'de anlamlı derecede artış gözlenmiştir. Tüm BPA gruplarında tuba uterina'da mukozal katlantılarda bez benzeri görünüm ve kistik endometrial hiperplazi bildirilmiştir. Mukozal katlantıların bez benzeri bir yapı halinde görülmesine karşılık lümenin korunduğu saptanmıştır. Serozal yüzey boyunca çoğalma yada metastaz izlenmemiştir. BPA-100 grubunda tuba uterina'da bozuk düzensiz yapı ve Müller kanalı kalıntıları bulunduğu da bildirilmiştir [87].

Newbold ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde biz de çalışmamızda 100 µg/kg/gün dozda BPA uyguladığımız deney grubumuza ait tuba uterina dokusundaki histolojik incelemeler sonucunda, mukozal katlantıların lamina propria içerisine doğru uzanarak kistik yapılar oluşturduğu belirlendi.

Oehlmann ve arkadaşları, 1-100 µg/L BPA ve Oktilfenol (OP) uygulaması yaparak, tatlı su ve deniz prosobranch türlerinde endokrin bozucuların etkilerini araştırmıştır. Etkilen türlerde aksesuar cinsiyet bezlerinde genişleme, ölümle sonuçlanan pallial tuba uterina ve büyük oosit uyarılması ile seri yumurtlama gözlenmiştir. Türler arasında pallial tuba uterina'nın anatomik yapısında farklılıklar bulunmasına karşın, tuba uterina malformasyonlarının büyük olasılıkla bulunmadığı bildirilmiştir [88].

Newbold ve arkadaşları gebe farelerle yaptıkları araştırmada deneklere gebeliğin 9-16. günlerinde 0.1-1-10-100-1000 µg/kg/gün BPA uygulaması yapmışlardır. Üreme organları değerlendirildiğinde BPA'ya etkin kalan gruplarda ilerleyen proliferative lezyonların varlığı gözlenmiştir. Tüm gruplarda, özellikle BPA-100 grubunda mezonefrik kanal kalıntıları saptanmıştır. BPA-1000 grubunda ilerleyen proliferative lezyon gözlenmemiştir. BPA-10 grubunda paraovarian kist izlenmiştir. Çalışmada BPA'ya etkin bırakılan fareler ile kontrol grubundakilerin vücut ağırlıkları arasında herhangi bir fark görülmediği bildirilmiştir [89].

Newbold ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde bizim çalışmamızda da BPA'ya etkin bırakılan sıçanlar ile diğer deney grubundakilerin vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hiyama ve arkadaşları, araştırmalarında kullandıkları fareleri gebeliğin 12 ve 16. günlerinde 0.1-100 mg/kg dozda BPA'ya etkin bırakmışlardır. BPA'ya etkin bırakılan gruptaki yenidoğan farelerde uterus ve ovaryum ağırlıklarında azalma olduğu gözlenmiştir. Histolojik değerlendirmelerde de uterus lümeninde genişleme ve epitelinde yer yer kısmi kayıplar olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yeni doğanların östrus döngüsüne daha geç girdiği saptanmıştır [90].

Bizim çalışmamızda histolojik değerlendirmeler sonucu, BPA'ya etkin kalan sıçanların kontrol grubundakilere ayrıcalı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da tuba uterina epitel boyunun diğer gruplara karşın daha yüksek olduğu belirlenirken, en kalın duvar yapısı yine bu grupta izlenmiştir.

Koda ve arkadaşları, 10-11 haftalık dişi sıçanlarda BPA'nın in vivo olarak uterustaki östrojenik erki üzerinde retinoik asitin olası baskılayıcı etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. BPA uygulanan gruplarda diğer gruplara karşın uterus ve vücut ağırlığında artış olduğu, retinoik asite etkin kalan grupta ise bu artışın azaldığı gözlemlenmiştir [91].

Howdeshell ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebe farelere düşük doz (2.4 µg/kg/gün) BPA uygulamışlardır. Doğum sonrası BPA ile etkilenen yavru dişi farelerin kontrol grubuna karşın daha ağır oldukları bildirilmiştir. Vajinal açıklığın oluşma ve vajinal östrojenin varlığının belirtisi olan vajinal sürüntüde tamamen oluşmuş kornifiye epitel hücrelerinin görülme zamanlaması değerlendirilmiş ve BPA ile karşılaşan grupta kontrol grubuna karşın anlamlı ölçüde erken olduğu belirlenmiştir [92].

Biz de yaptığımız çalışmada dişi sıçanlar da vajinal açıklığın oluşma ve pubertenin belirtisi olan vajinal sürüntüde epitel hücrelerinin varlığını değerlendirdiğimizde vajinal açıklığın ilk önce BPA'ya etkin kalan grupta oluştuğu ve BPA'nın puberteyi öne çektiğini saptadık. BPA uygulaması sonrasında melatonin uygulanan grup değerlendirildiğinde BPA uygulanan gruba kıyasla bir hafta daha geç girmesi, melatonin uygulamasının puberteyi geciktirdiğini göstermiştir. Grup 3'te Melatonin uygulanan sıçanlar kontrolle

kıyaslandığında kontrole göre daha erken puberteye girmesinin vücut ağırlığındaki artıştan kaynaklandığını melatonin uygulamasının da minimal düzeyde kilo alımına neden olduğunu, kilo alımının ise daha erken puberteye girmeye neden olduğunu göstermiştir.

Yiğit ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada erişkin tavukları BPA ve DES'e etkin bırakmış ve uterustaki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar vücut ağırlıklarını incelediklerinde BPA'ya etkin kalan gruptakilerde anlamlı derecede kilo kaybı olduğunu bildirmiştir. Yüksek doz uygulamasından sonra yapılan histometrik değerlendirmeler sonucunda lümen epitel yüksekliğinde, tunika mukoza ve tunika muskularis kalınlığında ve uterus bez yoğunluğunda anlamlı derecede azalma saptamışlardır [93].

Biz de çalışmamızda BPA uygulanan grupta epitelin bazı bölgelerde çok katmanlı görünüm aldığını, özellikle serozal katmanda kalınlaşma olduğunu gözlemledik. BPA+Melatonin uygulanan grupta düzensiz yapılaşmanın en aza inmesi, melatonin uygulamasının BPA'nın neden olduğu değişimler üzerinde belirgin derecede koruma sağladığını düşündürdü.

Nah ve arkadaşları, puberte öncesi evrede dişi farelere uygulanan BPA'nın puberteye, ovaryum ağırlığına ve östrus döngüsüne olan etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar, erken prepubertede vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma olduğunu gözlemişlerdir. BPA'ya etkin kalan farelerde doz düzeyine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında vajinal açıklığın erken oluştuğu yani puberteye erken evrede girildiği ve yüksek doz BPA uygulanmış farelerde de östrus döngüsünün ve ovaryum ağırlığının azaldığı saptanmıştır [10].

Yiğit, yaptığı araştırmada BPA'nın tavuk genital organları üzerine etkisini araştırmıştır. BPA ve DES uygulanan tavukların tuba uterinalarında epitel yüksekliğinde önemli ölçüde bireysel farklılıklar olduğunu belirlemiştir. Tunika mukoza kalınlığının kontrollere karşın tüm gruplarda düşük olduğu saptanmıştır. Yüksek doz (134 µg/g) BPA ve yüksek doz (0,2 µg/g) DES gruplarında uterus bez yoğunluğunun ve tunika mukoza kalınlığının kontrol ve diğer deney gruplarına karşın azaldığı bildirilmiştir [94].

Yiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla bağlantılı olarak bizim çalışmamızda da BPA uygulanan sıçanların tuba uterinalarında epitel yüksekliğinde ve duvar kalınlığında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da artış belirlendi. BPA uygulamasından sonra melatonin uygulanan grupta serozal alanda yer yer kontrol ve melatonin grubuna karşın çoğalmayı anımsatan görünüm olmasına karşın düzensiz yapılaşmanın en az düzeye indiği saptandı.

Kirigaya ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebe fareleri, etinilestradiol (EE2) ve DES'e sırasıyla 10-100 ve 6,7-67 µg/kg dozda etkin bırakmışlardır. Çalışma sonucunda EE2 ve DES, doz bağımlı sağ kalım ve yenidoğan oranını azaltmıştır. EE2'e etkin kalan grupların tümünde tuba uterina ağırlıkları farklı olmasına karşın 6,7 µg/kg DES'e etkin kalan gruplarda tüpün kontrole göre daha hafif olduğu ortaya konulmuştur. 6,7 µg/kg DES'e etkin kalan grupta anlamlı bir yapısal değişim olmadığı bildirilmiştir [95].

Newbold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fareler 100 µg/kg dozda DES'e etkin bırakılmıştır. Tuba uterina daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ovaryumlara yakın ve yapışık olarak gözlenmiş ancak gelişimsel malformasyonlara rastlanmıştır. Epitelde yassı metaplazi olduğu bildirilmiştir. Deney grubunda ve kontrol gruplarında tuba uterina'ya yakın mezonefrik kanal kalıntıları izlenmiştir. Hiperplazik epitelin oluşturduğu mukozal katlantıların kas katmanına doğru uzandığı divertiküloz gözlenmiştir [96].

Newbold ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, fareler 2 µg dozda DES'e etkin bırakılmıştır. Deney sonunda DES'e etkin bırakılan grupta epitelyal hiperplazi ile kas katmanı boyunca çoklu bez benzeri yapılanma izlenmiştir. Bu yapısal değişimler kontrol grubunda belirlenmemiştir. Tuba uterina epitelinin çoğalması ve farklılaşmasının DES'in toksik etkisiyle ortaya çıktığı bildirilmiştir [97].

Newbold ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada araştırmacılar gebe fareleri, 10-100 µg/kg DES'e etkin bırakmışlar ve gelişmekte olan tuba uterinaya etkilerini incelemişlerdir. DES uygulanan fareler ile kontrol grubu fareler histolojik olarak karşılaştırıldığında; stromaya doğru uzanan bez oluşumları ile lümen boyunca silindirik epitel çoğalması, fimbria azlığı ya da yokluğu, kas katmanında kalınlık artışı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir [98].

Yaptığımız çalışmada histolojik değerlendirmeler sonucunda BPA uygulanan grupta silyaların büyük büyültmelerde bazı hücrelerde birleştiği, bazı hücrelerde ise tümüyle

kaybolduğu izlendi. Salgı oluşturan bazı hücrelerde de salgı içeriğinin lümene bırakıldığı görüldü.

Anjum ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 10 mg/ kg dozda BPA ve 10 mg/kg dozda melatonin uygulaması yaptıkları erkek farelerde testisteki değişimleri incelemişlerdir. Araştırmacılar BPA'ya etkin kalan grupta dehidrogenaz, malat dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz, monoamin oksidaz ve süksinat dehidrogenaz gibi mitokondrial enzimlerin azaldığını ve antioksidan enzimlerinde etkilendiğini göstermişlerdir. BPA ile etkilenen grupta lipid peroksidasyonu olduğu ve redükte glutasyonun azaldığı bildirilmiştir. Çalışma sonunda araştırmacılar BPA'nın oluşturduğu mitokondriyal toksisiteye karşı melatoninin koruyucu vurgulamışlardır [99].

Wu ve arkadaşları çalışmalarında erkek sıçanların germ hücrelerinde, BPA'nın neden olduğu DNA hasarına karşı melatoninin iyileştirici özelliğini araştırmışlardır. Gruplar karşılaştırıldığında denek ve organ ağırlıkları arasında anlamlı bir fark gözlenmediği, spermiyum sayılarında bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Germ hücrelerinde BPA uygulaması sonucu oluşan süperoksit dismutaz artışının melatonin uygulaması ile azaldığı ve BPA uygulamasının oksidatif stres ile DNA hasarına yol açabileceği bildirilmiştir [100].

Chuffa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sıçanlarda uzun süreli melatonin uygulamasının genital organlarda, hormon dengesini bozup bozmadığını göstermeyi amaçlamıştır. Araştırmacılar çalışma sonunda melatonin uygulanan grupta androjen reseptörü (AR) ve ER- α ifadenmesinde ve buna ek olarak ER- α /ER- β oranında anlamlı bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Tuba uterina'da melatonin uygulamasından sonra, progesteron reseptörlerinden PRA ve PRB'de dikkat çekici bir artış gözlemişlerdir. Tuba uterina'da kontrol grubu ve melatonin grubu arasında PRA /PRB oranında bir fark gözlenmemişken, melatonin uygulanan grupta ER- β ve MT1R düzeylerinin korunduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar tuba uterina'da PRA ve PRB ifadenmesinin melatonin uygulamasıyla arttığını, AR ve ER- α 'nın ifadenmesinin azaldığını ortaya koymuşlardır [101].

Saadat ve arkadaşları çalışmalarında, nikotine etkin bırakılan farelerde melatoninin uterus ve tuba uterina'da ki koruyucu rolünü araştırmışlardır. Araştırmacılar nikotin uygulanan grupta estradiol ve ER- α düzeylerinin düştüğünü belirtmişlerdir. Nikotin grubu kontrollerle karşılaştırıldığında, endometrial bezlerin sayısında ve tuba uterina'nın mukozal

katlantılarında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Nikotin uygulanan gruba daha sonra iyileştirici olarak melatonin uygulanan grupta tuba uterina'da mukozal katlantıların arttığı ancak bunun anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Nikotin uygulanan grupta uterus ve tuba uterina'da apoptotik hücre yüzdesinin kontrollere karşı arttırdığı vurgulanmıştır. Melatonin grubu sadece nikotin uygulanan ile karşılaştırıldığında epitel hücrelerindeki apoptozisin azalttığı görülmüştür. Araştırmacılar yaptıkları bu çalışma ile melatoninin tuba uterina ve uterusu nikotin olası etkilerine karşı koruyucu olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir [102].

Bizim çalışmamızda melatonin uygulanan grupta epitel, lamina propria, tunica muskularis ve serozal katmanların kontrol grubuyla eşdeğer olduğu saptandı. BPA sonrası melatonin uygulanan grupta ise histolojik yapının oldukça düzeldiği ve melatonin uygulamasının BPA'nın etkilerini en aza indirdiği belirlendi.

Güney ve arkadaşları çalışmalarında, sıçanlarda diklorvosun oluşturduğu tuba uterina zedelenmelerine karşı E ve C vitaminlerinin koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar sıçan plazmasında malondialdehid (MDA) düzeylerine bakarak lipid peroksidasyonunu değerlendirmişlerdir. Çalışma grubunda MDA düzeyleri kontrol grubuna karşı yüksek ve DDVP+Vitamin grubunda çalışma grubuna karşı daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubunda mikrovillus ve kinosilyalı hücrelerde apikal yüzey farklılıkları ve kinosilyal hücrelerin yok olduğunu gözlemişlerdir. Araştırmacılar E ve C vitamini uygulanan grupta ise bu histopatolojik değişikliklerin azaldığını belirlemişlerdir. Deney grubunda ise tuba uterina epitelinde ağır dejeneratif değişiklikler olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışma sonunda araştırmacılar vitamin kombinasyonunun DDVP'ye bağlı tuba uterina hasarını kısmen önlediğini belirtmişlerdir [103].

Batmanabane ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ekzojen melatoninin puberte başlangıcına olan etkisini incelemişlerdir. Uygulama sonunda puberteye ulaşan sıçanların ovaryum ve timus dokuları değerlendirilmiş, ovaryum ve timus ağırlıkları ölçülmüş ve Graff folikül oranı hesaplanmıştır. Melatonin uygulanan sıçanlarda vajinal açıklığın erken oluştuğu, Graff folikül oranında ve organ ağırlıklarında artış olduğu ortaya konulmuştur [104].

Villanúa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sıçanlara uyguladıkları 100 mikrogram melatonin sonrasında melatonin verilen dişi sıçanlarda pubertenin kontrol grubuna karşın erken başladığını göstermişlerdir [105].

Bizim çalışmamızda da melatonin uygulanan grupta dişi sıçanların kontrol grubu sıçanlara karşın pubertenin bir hafta erken başladığı gözlemlendi.

Korkmaz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada BPA, Oktilfenol (OP) ve Nonlifenol'ün (NP) erkek sıçanların karaciğerinde oluşturduğu oksidatif strese karşı önleyici olarak uygulanan C vitamininin olası rolünü araştırmışlardır. Araştırmacılar grupların son vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir [106].

Joshi ve arkadaşları çalışmalarında Rana cyanophlyctis türü kurbağalara doğal periyotlarında sabah-öğle-akşam olarak 25-50 mg/kg/gün dozda melatonin uygulaması yaparak oosit büyümesi, hipofiz bezi gonadotrop hormonları ve tuba uterina'ya olan etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar kör ve kırmızı ışıpta melatonin uygulanan kurbağalarda tuba uterina ağırlığının arttığını belirtmişlerdir [107].

Chuffa ve arkadaşları çalışmalarında melatoninin uzun süre uygulanması ile ovulasyon evresindeki sıçanların üreme sisteminde oluşan değişiklikler ve melatoninin dokulardaki antioksidan etkisini araştırmıştır. Araştırmacılar 100µg/100 gr dozda melatonin uygulanan grupta kontrol grubuna karşın vücut ağırlık artışında anlamlı bir azalma olduğunu, vücut kitle oranı ve enerji alımının da azaldığını saptamışlardır. Melatonin'in östrus evresini etkilemediği, ovaryum dokusunda toplam protein yoğunluğunu değiştirmedeği gözlenmiştir. Antioksidan erke bakıldığında süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve katalaz yetisi melatonin uygulanan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar melatoninin bu etkilerinin serbest oksijen radikallerini süpürücü ve antioksidan özelliğinin olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir [108].

Bu çalışmada neonatal dönemde BPA'ya etkin kalmanın dişi sıçanlarda erken puberteye ve tuba uterinada histolojik düzenlenimde bozulmaya neden olduğu belirlendi. Bu bulgular ışığında BPA'nın infertilite nedenlerinden biri olabileceği düşünülürken, koruma amaçlı uygulanan melatoninin tuba uterina histolojisini büyük oranda koruduğu belirlendi.

6. SONUÇ

Gıda ve içecek ambalajlama gereçlerinde ham madde olarak sıklıkla kullanılan ve son yıllarda yapılan araştırmalara göre ambalaj materyallerinden gıda maddelerine geçerek insan ve hayvanlarda hasara neden olan Bisfenol A (BPA) ve antioksidan olarak yeğlenen melatonin'in olası koruyucu etkilerini incelediğimiz alışmamızda; BPA uygulamasının sıçanlarda puberteyi ne çektiği, BPA ile birlikte melatonin uygulamasının ise puberteyi geciktirdiği vajinal açıklık ve smear tayini ile tespit edildi. Tuba uterina dokusu üzerinde yapılan histolojik incelemeler sonucunda, BPA uygulaması sonucu mukozal katlantıların lamina propria içerisine doğru uzanarak kistik yapılar oluşturduğu ve epitelin yer yer çok katlı görünüm aldığı belirlendi. Serozal katmanın BPA uygulaması ile birlikte kalınlaştığı en dikkat çekici bulgu olarak nitelendirildi. Melatonin uygulamasının ise, BPA'nın neden olduğu bu değişimler üzerinde belirgin derecede korunma sağladığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Yeşilkaya, E. (2008). Endokrin bozucular. *Güncel Pediatri*, 6, 76-82.
2. Çetinkaya, S. (2009). Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 36(1), 59-66.
3. Durmaz, E., Koçer Giray, B. (2013). Çevresel bir endokrin bozucu: bisfenol a ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 56, 192-199.
4. Erkekoğlu, P., Koçer Giray, B. (2012). Bisfenol A'nın endokrin bozucu etkileri. *Toksikoloji Bülteni*, 35, 10-12.
5. Er, B., Sarımeahmetoğlu, B. (2011). Gıdalarda bisfenol A varlığının değerlendirilmesi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 82(1), 69-74.
6. Lobos, J.H., Leib, T.K., Su, T.M. (1992). Biodegradation of bisphenol a and other bisphenols by a gram-negative aerobic bacterium. *Applied and Environmental Microbiology*, 58(6), 1823-1831.
7. Hugo, E. R., Brandebourg, T. D., Woo, J. G., Loftus, J., Alexander, J. W., Jonathan, N. B. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environmental Health Perspectives*, 116 (12), 1642-1647.
8. Akyüz, S., Yarat, A., Egil, E. (2011). Derleme: Bisfenol-A içerikli dental materyallere güncel yaklaşım. *MÜSBED*, 1(3), 190-195.
9. Vandenberg, L.N., Maffini, M.V., Sonnenschein, C., Rubin, B.S., Soto, A.M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*, 30(1), 75-95.
10. Nah, W. H., Park, M. J., Gye, M. C. (2011). Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 38(2), 75-85.
11. Schulz, P., Steimer, T. (2009). Neurobiology of circadian systems. *CNS Drugs*, 23(2), 3-13.
12. Şener, G. (2010). Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi*, 14, 112-120.
13. Gülçen, B., Karaca, Ö., Kuş, M.A., Akpolat, N., Kuş, İ. (2011). Deneysel kadmiyum toksisitesinde melatonin hormonunun karaciğer üzerindeki koruyucu etkisi: immünohistokimyasal bir çalışma. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1(2), 13-17.
14. Arendt, J. (1988). Melatonin. *Clinical Endocrinology*, 29(1), 205-229.

15. Paulis, L., Simko, F. (2007). Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiological Research*, 56(6), 671-684.
16. Guerin, P., El Mouatassim, S., and Menezo, Y. (2001). Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Human Reproduction*, 7(2), 175-189.
17. Sadler, T.W. (2011). *Medikal embriyoloji*. (Çev. A.C. Başaklar). Ankara: Palme Yayıncılık, (Eserin orijinali 2010'da yayımlandı.). 246-250,252-254.
18. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2002). *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*. (Çev. M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık). İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri, 323-328,331-333,344-345.
19. Arık, G.S. (2011). *Cisplatin gonadotoksisitesinde Acetyl L-Carnitin'in Tuba Uterina'daki Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
20. Kurnaz, S. (2011). *İnsan uterus ve tuba uterinasındaki intersitisyel cajal benzeri hücrelerin değişik yöntemlerle gösterilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
21. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. (2009). *Embriyoloji ve doğum defektlerinin temelleri before we are born*. (Çev. S. Müftüoğlu, P. Atilla, F. Kaymaz), İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.(Eserin orijinali 1974'te yayımlandı.). 173,176-178.
22. Berkman, S., Topuz, S. (Editörler). (2004). *Jinekoloji*, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 12-13.
23. Gürsoy, E., Ergin, K. (2007). *Dişi üreme sistemi atlası*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 12-13.
24. Akyürek, C., Çiçek, N. (2006). *Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*. (2. Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi, 29.
25. Aktümsek, A. (2012). *Anatomi ve fizyoloji: insan biyolojisi*. (7. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 382-397.
26. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve hücre biyolojisi-patolojiye giriş*. (Çev. R. Demir) Ankara: Palme Yayıncılık, 575-576.
27. Hatipoğlu, M. T., Hatipoğlu, H. G. (2010). *Yüksekokullar anatomi ders kitabı*. (2. Baskı). Ankara: Selvi Yayınevi.
28. Moore, K. L., Dalley, A. F. (2007). *Kliniğe yönelik anatomi*. (Çev. K. Şahinoğlu) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. (Eserin orijinali 1999'da yayımlandı.). 37,77.
29. Gövsa, F. (2003). *Sistemik anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi.
30. Arıncı, K., Elhan, A. (2014). *Anatomi I. Cilt*. (5. Baskı) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 339-340.

31. Feneis, H., Dauber, W. (2001). *Sistemik resimli anatomi sözlüğü*. (Çev. M. Yıldırım, T. Marut). (8. Almanca Baskıdan Çeviri). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 182-210.
32. Yıldırım, M. (2006). *İnsan anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 169-170.
33. Sancak, B, Cumhur, M. (1999). *Fonksiyonel anatomi baş, boyun ve iç organlar*. 2. Baskı. Ankara: Odtü Geliştirme Vakfı Yayıncılık, 169-170.
34. Snell, R.S. (1998). *Klinik anatomi*. (Çev. M. Yıldırım). (3. Baskıdan Çeviri). Ankara: Palme Yayıncılık, 89-90.
35. Ayhan, A., Tekin, D., Günalp, S., Gürgen, T., Önderoğlu, L.S., Yaralı, H., Yüce, K. (2008). *Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi*. (2. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
36. Erdoğan, D., Hatipoğlu, M.T., Görgün, M., Ilgaz, C. (2007). *Özel histoloji*. (2. Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 181.
37. Ross, M.H., Wojciech, P. (2011). *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. (6th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 845-848, 878.
38. Ovalle, W.K., Nahirney, P.C. (2009). *Netter temel histoloji*. (Çev. S. Müftüoğlu, F. Kaymaz, P. Atilla). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 409-412.
39. Karaöz, E. (2002). *Özel histoloji*. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın no:29. Isparta: SDÜ Basımevi, 218.
40. Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2009). *Temel histoloji text & atlas*. (Çev. S. Solakoğlu, Y. Aytekin). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (Eserin orijinali 2003'te yayımlandı). 443.
41. Eroschenko, V.P. (2001). *di Fiore histoloji atlası fonksiyonel ilişkileriyle*. (Çev. R. Demir). Ankara: Palme Yayıncılık, 387-388.
42. Fawcett, D.W. (1994). *A textbook histology*. (12th Edition). New York; Chapman and Hall, 832-835.
43. İnan, V.S., Vatansever, H.D., Özbilgin, M.K., Yurtseven, M., Tuncel, M. (2000). İnsan Tuba Uterina epitelinin morfolojik ve ultrastrüktürel olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, 20(6), 347-355.
44. Akay, T. (2004). *Sitoloji*. (4. Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.
45. Gartner, L. P., Hiatt, J. L. (2007). *Color textbook of histology*. (3. Edition). Philadelphia: W. B. Saunders Company, 489-501.
46. Evirgen, O. (1995). İnsan Tuba Uterina mukoza epitelinde menstrüel siklus süresince meydana gelen histolojik ve histometrik değişikliklerin ışık mikroskopunda incelenmesi. *Ankara Patoloji Bülteni*, 12(1), 4-8.

47. Gürel, A. (2007). Menstrüel siklusta Tuba Uterina'da epidermal büyüme faktör reseptörlerinin dağılımlarının immünohistokimyasal olarak gösterilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
48. Sulak, O., Malas, M. A., Esen, K., Çetin, E., Özgüner, H. M., Cankara, N. (2005). İnsan fetuslarında Tuba Uterina morfolojisi: morfometrik ışık mikroskobu çalışması. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*, 12(1), 47-51.
49. Guyton, A. C., Hall, E. J. (2007). *Tıbbi fizyoloji*. (Çev. H. Çavuşoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1011-1018,1027-1028.
50. Berne, R. M., Levy, M. N., Koepfen, B.M., Stanton, B. A. (2008). *Fizyoloji* (Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 961-962.
51. Merhabova, G. G., Ilgaz, C., Erdoğan, D., Göktaş, G. (2013). Hipertermide Tuba Uterina yapısı. *Gazi Medical Journal*, 24, 123-126.
52. Fox, S.L. (2004). *Human physiology*. (8. Edition). Mc Graw Hill, 655-667.
53. Bozdoğan, Ö. (2012). *Fizyoloji*. (3. Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık, 552-558.
54. Çimen, V. (2013). *Fizyoloji histoloji ve embriyoloji*. (6. Baskı). İstanbul: Tusdata, 123-125.
55. Yaman, K. (1999). *Fizyoloji*. (3. Baskı). Bursa: Vipaş, 494-499.
56. Yakar, K. (2003). *Fizyoloji*. (5. Baskı). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
57. Şahin, Ş. (2008). *Yaşlanmaya koşut sıçan tuba uterinasında cinsiyet hormonlarının immünohistokimyasal olarak belirlenmesi ve ultrastrüktürel değişimlerin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
58. Aguilar, J., Reyley, M. (2005). The uterine Tubal Fluid: Secretion, composition and biological effects. *Animal Reproduction*, 2(2), 91-105.
59. Lyons, R.A., Saridogan, E., Djahanbakhch, O. (2006). The reproductive significance of human fallopian Tube Cilia. *Human Reproduction*, 12(4), 363-372.
60. Akbulut, C., Yön, N.D. (2013). Bisfenol A'nın zebra balıklarında (*danio rerio*) teratolojik etkileri. *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 17(1), 105-111.
61. Ertörer, M.E. (2013). Endokrin engelleyiciler ve reproduktif sistem üzerindeki etkileri. *İç Hastalıkları Dergisi*, 20, 113-119.
62. Flora, S.D., Micale, R.T., Maestra, S.L., Izzotti, A., D'agostini, F., Camoirano, A., Davoli, S.A., Trogli, M.G., Rizzi, F., Davalli, P., Bettuzzi, S. (2011). Upregulation of clusterin in protate DNA damage in spermatozoa from bisphenol A- treated rats and formation of DNA adducts in cultured human prostatic cells. *Toxicological Science*, 122(1), 45-51.

63. Karalius, V.P., Harbison, J.E., Plange-Rhule, J., Breemen, R.B., Li, G., Huang, K., Durazo-Arvizu, R.A., Mora, N., Dugas, L.R., Vail, L., Tuchman, N.C., Forrester, T., Luke, A. (2014). Bisphenol A (BPA) found in humans and water in three geographic regions with distinctly different levels of economic development. *Environmental Health Insights*, 8; 1-3.
64. Hassan, K.Z., Elobeid, M.A., Virk, P., Omer, S.A., ElAmin, M., Daghestani, M.H., AlOlayan, E.M. (2012). Bisphenol a induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
65. Xi, W., Lee, C.K.F., Yeung, W.S.B., Giesy, J.P., Won, M.H., Zhang, X., Hecker, M., Wong, C.K.C. (2011). Effect of perinatal and postnatal bisphenol a exposure to the regulatory circuits at the hypothalamus-pituitary-gonadal axis of CD-1 mice. *Reproductive Toxicology*, 31, 409-417.
66. Kuş, İ., Sarsılmaz, M. (2002). Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *Türkiye Klinik Tıp Bilimleri*, 22, 221-226.
67. Yazıcı, C., Köse, K. (2004). Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(2), 56-65.
68. Özçelik, F., Erdem, M., Bolu, A., Gülsün, M. (2013). Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar*, 5(2), 179-203.
69. Özgüner, F., Özcankaya, R., Delibaş, N., Koyu, A., Çalışkan, S. (1995). Melatonin ve klinik önemi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2(4), 1-6.
70. Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Aasada, H., Yamagata, Y., Sugino, N. (2014). Melatonin and female reproduction. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(1), 1-11.
71. Çetin, E. (2005). Melatonin ve bağışıklık. *Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 2(2), 119-123.
72. Çevik, M., Yurdaydın, N. (1998). Evcil hayvanlarda fotoperiyodizm ve dölverimine etkisi. *Lalahan Hayvan Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 38(1), 69-78.
73. İsmailoğlu, Ö., Albayrak, S.B., Kayaoğlu, Ç. (2009). Kafa travmasında melatoninin tedavi edici etkisi. *Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi*, 2(2), 119-123.
74. Palaoğlu, Ö.S., Beşkonaklı, E. (1998). Pineal bez ve yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics*, 1(1), 13-18.
75. Soylu, S.M. (2012). Rat fizyolojisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 22-25.
76. Maeda, K., Ohkura, S., Tsukamura, H. (2000). Physiology of the reproduction. (In: Krinke GJ, Editor). *The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals)*. London: Academic Press, 148-149.
77. Mülazımoğlu, S.B., İde, T., Aslan, S. (2012). Ratlarda üreme. *Journal of Clinical And Analytical Medicine*, 39-44.

78. Oba, G., Aslan, S., Kaymaz, M. (2001). Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amacıyla ratlarda vaginal sitolojinin kullanılması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 48: 51-57.
79. Yüksel, S., Balkaya, S., İmren, E., Yüksel, M., Kabay, N. (2012). Nanofiltrasyon ile sulardan bisfenol A (BPA) giderilmesi. *Onuncu Ulusal Kimya Kongresi*, İstanbul.
80. Lee, Y.M., Seong, M.J., Lee, J.W., Lee, Y.K., Kim, T.M., Naam, S.Y., Kim, D.J., Yun, Y.W., Kim, T.S., Han, S.Y., Hong, J.T. (2007). Estrogen receptor independent mechanism of bisphenol A, an environmental estrogen. *Journal of Veterinary Science*, 8(1), 27-38.
81. Toppari, J., Larsen, J.C., Cristiansen, P. (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*, 104, 741-803.
82. Bindhumol V., Chitra K.C., Mathur, P.P. (2003). Bisphenol a induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology*, 188, 117-124.
83. Fernandez, M., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Libertun, C. (2010). Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environmental Health Perspectives*, 118(9), 1217-1222.
84. Ikezuki, Y., Tsutsumi, O., Takai, Y., Kamei, Y., Taketani, Y. (2002). Determination of bisphenol a concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Human Reproduction*, 17(11), 2839-2841.
85. İnternet Erişimi: Cdc. (2008). The centers for disease control and prevention USA-Cdc. National report on human exposure to environmental chemical. URL: (http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/factsheet_bisphenol.pdf) Son Erişim Tarihi: 13.10.2014.
86. Takeuchi, T., Tsutsumi, O., Ikezuki, Y., Takai, Y., Taketani, Y. (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol a, in normal women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51(2), 165-169.
87. Newbold, R.R., Jefferson, W.N., Banks, E.P. (2007). Long-term adverse effects neonatal exposure to bisphenol a on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 253-258.
88. Oehlmann, J., Schulte-Oehlmann, U., Tillmann, M., Markert, B. (2000). Effects of endocrine disruptors on prosobranch snails (Mollusca: Gastropoda) in the Laboratory. Part I: Bisphenol a and octylphenol as xeno-estrogens, *Ecotoxicology*, 9(6), 383-397.
89. Newbold, R.R., Jefferson, W.N., Padilla-Banks, E. (2009). Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environmental Health Perspective*, 117(6), 879-885.
90. Hiyama, M., Choi, E.K., Wakitani, S., Tachibana, T., Khan, H., Kusakebe, K.T., Kiso Y. (2011). Bisphenol a affects reproductive formation across generation in mice. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 73(9), 1211-1215.

91. Koda, T., Morita, M., Imai, H. (2007). Retinoic acid inhibits uterotrophic activity of bisphenol a in adult ovariectomized rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 53, 432-436.
92. Howdeshell, K.L., Hotchkiss, A.K., Thayer, K.A., Vandenberg, J.G., Voom Saal, F.S. (1999). Exposure to bisphenol a advances puberty. *Nature*. 401(6755), 763-764.
93. Yiğit, F., Dağlıoğlu, S. (2010). Histological changes in the uterus of the hens after embryonic exposure to bisphenol a and diethylstilbestrol. *Protoplasma*, 247, 57-63.
94. Yiğit, F. (2009). *Çevresel Östrojen Bisphenol A'nın tavukların genital organları üzerine etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
95. Kirigaya, A., Hayashi, S., Iguchi, T., Sato, T. (2006). Developmental effects of ethinylestradiol on reproductive organs of female mice. *In vivo*, 20, 867-874.
96. Newbold, R.R., Bullock, B.C., Mc Lachlan, J.A. (1983). Exposure to DES during pregnancy permanently alters the ovary and oviduct. *Biology of Reproduction*, 28, 735-744.
97. Newbold, R.R., Bullock, B.C., Mc Lachlan, J.A. (1985). Progressive proliferative changes in the oviduct of mice following developmental exposure to diethylstilbestrol. *Teratogenesis carcinogenesis and mutagenesis*, 5(6), 473-480.
98. Newbold, R.R., Tyrey, S., Haney, A.F., Mc Lachlan, J.A. (1983). Developmentally arrested Oviduct: a structural and functional defect in mice following prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Teratology*, 27(3), 417-426.
99. Anjum, S., Rahman, S., Kaur, M., Ahmad, F., Rashid, H., Ansari, R.A., Raisuddin, S. (2011). Melatonin ameliorates bisphenol a-induced biochemical toxicity in testicular mitochondria of mouse. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 2849-2854.
100. Wu, H.J., Liu, C., Duan, W.X., Xu, S.C., He, M.D., Chen, C.H., Wang, Y., Zhou, Z., Yu, Z.P., Zhang, L., Chen, Y. (2013). Melatonin ameliorates bisphenol a-induced dna damage in the germ cells of adult male rats. *Mutation Research*, 752, 57-67.
101. Chuffa, L.G.A., Seiva, F.R.F., Favaro, W.J., Teixeira, G.R., Amorim, J.P.A., Mendes, L.O., Fiorici, B.A., Pinheiro, P.F.F., Fernandes, A.A.H., Franci, J.A.A., Delella, F.K., Martinez, M., Martinez, F.E. (2011). Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 108.
102. Seyed Saadat, S.N., Mohammadghasemi, F., Khajeh Jahromi, S., Homafar, M.A., Haghiri, M. (2014). Melatonin protects uterus and oviduct exposed to nicotine in mice. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(1), 41-46.
103. Güney, M., Demirin, H., Oral, B., Take, G., Giray, S.G., Delibaş, N, Mungan, T. (2007). Ratlarda diklorvosun oluşturduğu fallopiyan tüp zedelenmelerine karşı E ve

- C vitaminlerinin koruyucu etkileri. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi*, 4(4), 259-266.
104. Batmanabane, M., Ramesh, K.G. (1996). Effect of exogenous melatonin on the onset of puberty in female albino rats. *The Anatomical Record*, 245(3), 519-524.
105. Villanúa, M.A., Agrasal, C., Esquifino, A.I. (1989). Neonatal melatonin administration advances rat vaginal opening and disrupts estrous cyclicity and estrogen-dependent regulatory mechanism of luteinizing hormone and prolactin. *Journal of Pineal Research*, 7(2), 165-174.
106. Korkmaz, A., Aydoğan Ahabab, M., Kolankaya, D., Barlas, N. (2010). Influence of vitamin C on bisphenol A, nonlyphenol and octylphenol induced oxidative damages in liver of male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2865-2871.
107. Joshi, B.N., Udaykumar, K. (2000). Melatonin counteracts the stimulatory effects of blinding or exposure to red light on reproduction in the skipper frog rana cyanophlyctis. *General and Comperative Endocrinology*, 118, 90-95.
108. Chuffa, L.G.A., Amorim, J.P.A., Teiweira, G.R., Mendes, L.O., Fiorici, B.A., Pinheiro, P.F.F., Seiva, F.R.F., Novelli, E.L.B., Junior, W.M., Martinez, M., Martinez, F.E. (2011). Long-term melatonin treatment reduces ovarian mass and enhances tissue antioxidant defenses during ovulation in the rat. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 44(3), 217-223.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : 66332047-604.01.02/68-6164
KONU :

15.1.2013

Sayın

Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Suna ÖMEROĞLU, Neslihan ÇOŞKUN, Bahar KARTAL ve Damla DERNEK'ten oluşan G.Ü.ET-13.023 kod numaralı ve "*Neonatal Dönemde Dişi Ratlara Uygulanan Bisfenol A'nın Uterusta Oluşturduğu Değişikliklere Karşı Melatoninin Olası Etkisinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-13.023 and entitled "*Histopathological Examination of Possible Effects of Melatonin Against Alternations in Uterus Induced by Neonatal Bisphenol a Exposure to Neonatal Female Rats*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

X. AÇIK
Prof.Dr. Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AKGÖZ, Selen
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 26.09.1989, ANKARA
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : 0 (506) 8659321
 E-Posta : selenakgoz@hotmail.com



Eğitim

Derece	Okul/Program	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Biyoloji	Devam ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi/Biyoloji	2012
Lise	İzmit Atılım Lisesi	2006

İş Deneyimi

Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2015-...	CRM Tıbbi İlaç Araştırma	Klinik Araştırma Koordinatörü
2014-2014	Medismart CRO	Klinik Araştırma Koordinatörü

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Müzik, Yüzme, Fotoğraf Çekme



GAZİ GELECEKTİR..