

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK, NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE OVARYUM
KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PERİHAN YALÇINKAYA

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Çiğdem Elmas

ANKARA
ARALIK 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK, NORMAL, GENÇ VE YAŞLI GEBELERDE OVARYUM
KOLLAJENLERİ VE DAMAR YAPISI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PERİHAN YALÇINKAYA

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Çiğdem Elmas

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2011-51
proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
ARALIK 2012

Kabul Onay

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/12/ 2012

İmza
Prof. Dr. Deniz Erdoğan
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Doc. Dr. Cigdem Elmas

İmza
Prof. Dr. Deniz Erbaş

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
RESİMLER	iv
SEMBOLLER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. OVARYUM GELİŞİMİ.....	4
2.2. OVARYUM ANATOMİSİ	7
2.2.1. Ovaryum Yapısı	7
2.2.2. Ovaryum Tutunma Yapıları	9
2.2.3. Ovaryum Damarları.....	10
2.2.3.1. Ovaryum Arterleri.....	10
2.2.3.2. Ovaryum Venleri	11
2.2.3.3. Ovaryum Lenf Damarları	11
2.2.4. Ovaryum Sinirleri:	12
2.3. OVARYUM HİSTOLOJİSİ	13
2.3.1. Ovaryum Follikülleri	14
2.3.1.1. Primordiyal Folliküller.....	15
2.3.1.2. Büyümekte Olan Folliküller	15
2.3.1.2.1. Primer Follikül.....	16
2.3.1.2.2. Sekonder (Antral) Follikül	18
2.3.1.3. Graaf (Olgun - Preovulatuvar) Follikül	19
2.4. OVARYUM FİZYOLOJİSİ.....	20
2.5. DİABETES MELLİTUS	27
2.5.1. Tip I Diabetes Mellitus.....	31
2.5.2. Tip II Diabetes Mellitus.....	32
2.5.3. Diğer Özel Tipler	34
2.5.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	34
2.6. DENEYSEL DİYABET	37
2.6.1. Genetik (Spontan) diyabet modelleri.....	37

2.6.2. Viral diyabet modelleri.....	38
2.6.3. Cerrahi girişim ile oluşturulan diyabet modelleri.....	38
2.6.4. Kimyasal ajanlar ile oluşturulan diyabet modelleri.....	39
2.7. STREPTOZOTOSİN (STZ)	41
2.8. ANTİKORLAR	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	47
3.2. Kronik Diyabet Modeli Oluşturma	48
3.3. Işık Mikroskopik Yöntem	49
3.4. İmmunohistokimyasal Yöntem	49
4. BULGULAR	52
4.1. 2 Aylık Gruplara Ait Bulgular	52
4.1.1. Tip III Kollajen Bulguları	52
4.1.2. Tip IV Kollajen Bulguları.....	53
4.1.3. Tip VI Kollajen Bulguları.....	54
4.1.4. Alfa aktin Bulguları	55
4.2. 8 Aylık Gruplara Ait Bulgular	56
4.2.1. Tip III Kollajen Bulgular	56
4.2.2. Tip IV Kollajen Bulguları.....	57
4.2.3. Tip VI Kollajen Bulguları.....	58
4.2.4. Alfa aktin Bulguları	58
5. TARTIŞMA.....	124
6. SONUÇ	147
7. ÖZET.....	149
8. SUMMARY	151
10. KAYNAKLAR.....	153
10. EKLER	177
11. TEŞEKKÜR.....	178
12. ÖZGEÇMİŞ	179

RESİMLER

Resim 1: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 2: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusun (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 3: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 4: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 5: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 6: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 7: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).

Resim 8 a,b: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400)

Resim 9: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100)

Resim 10: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 11: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 12: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 13: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).

Resim 14: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 15 a,b: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40)

Resim 16: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 17: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 18: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 19: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 20: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 21: tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 22: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 23: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 24: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 25: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 26: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 27: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 28: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusun (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 29: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 30 a,b: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b**) İmmünperoksidaz – Hematoksilen X400)

Resim 31 a,b: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 100, **b**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400)

Resim 32: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 33: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 34: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 35: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).

Resim 36 a,b: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 37: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 38: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 39: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 40: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 41: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 42: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 43: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 44: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 45: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).

Resim 46: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen 400).

Resim 47: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 48: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 49: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 50: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 51: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 52: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 53: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 54: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 55: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 56: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 57: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 58: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 59: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 60: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 61: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 62: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan** gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

Resim 63: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).

Resim 64: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusu (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

DM: Diabetes Mellitus

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

PGDM: Pregestasyonel Diabetes Mellitus

IDDM: İnsüline bağımlı diabetes mellitus

NIDDM: İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus

STZ: Streptozotosin

ALL: Alloksan

ZP: Zona pellusida

Tİ: Teka interna

TE: Teka eksterna

GnRH: Gonadotropin - Serbestleştirici Hormon

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

LH: Luteinize edici Hormon

NO: Nitrik oksit

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

HPL: Plasental laktojen

PRL: Prolaktin

ATP: Adenozintrifosfat

DNA: Deoksiribonükleik asit

ECM: Extra cellular matrix

PBS: Phosphate buffered saline

İHK: İmmünohistokimya

OMI: Oosit olgunlaşmasını baskılayan madde

COC: Kümülüs oosit bileşkesi

α : Alfa

β :Beta

γ : Gama

α - **SMA:** Alfa - Smooth Muscle Aktin

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

ICA: Adacık Hücresi Antikoru

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilat

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IBC: Kurumsal Biogüvenlik Komitesi

ADA: Diyabet Birliği

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insanı etkileyen ve ölüme sonuçlanabilen metabolik bir hastalıktır. Diabetes Mellitus' un esas olarak pankreatik β hücrelerinden salınan insülin hormonunun mutlak ya da göreceli eksikliği ve insülinin periferik etkisizliği sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir. Diabetes Mellitus' un gelişiminde genetik ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Patogenezi konusunda ise halen yeterli bilgi bulunmamaktadır. ^{1,2,3}

Gebelik ve diyabet birbirini olumsuz etkileyen olgulardır. Normal kişilerde bile metabolizmaya yük getiren ve diyabetojenik bir ortam hazırlayan gebelik, gebelik öncesi ve gebelik diabetes mellitus 'lu kadınlarda önemli sorunlara neden olabilir. Diyabet ile birlikte giden gebelikler normallere karşın daha fazla maternal ve fetal riskler taşımaktadır. Denetim altına alınmamış ya da iyi denetlenilemeyen diabetik gebelerde fütüste; konjenital malformasyonlar, düşük, erken doğum, intrauterin fetal ölüm, gelişme geriliği, polihidramnioz ve doğum yaralanmaları görülebilir. Annede ise ketoasidoz, çeşitli enfeksiyonlar, preeklampsi, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropati gibi etkileşimler oluşabilmektedir. Bunun yanı sıra yenidoğanda ortaya çıkan kardiyak hipertrofi, makrozomi, solunum güçlüğü sendromu, obezite ile hipoglisemi, hiperbilirübinemi ve hipokalsemi gibi metabolik komplikasyonlar da maternal GDM ile ilişkilendirilmiştir. Diabetes Mellitusda görülen fütal komplikasyonların nedenlerinin başında plasental hasar gelmektedir. Erken dönemde utero - plasental kan akımında oluşan değişiklikler, villus gelişimini, anjiogenezis ve vaskülogenezisi de etkilemektedir.

Diyabetiklerin büyük çoğunluğunda uzun sürede koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar ve diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler yan etkiler gelişmektedir. Diyabet, kadın ve erkeklerde üreme bozukluklarına eşlik eder. İnsülinin, hipofiz ve gonadal işlevlerin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Diyabet gibi karbonhidrat metabolizması değişikliklerinde gözlenen üreme sisteminin fonksiyonel erk bozuklukları, yalnızca hipotalamo - hipofizer aksta değil gonadlarda da izlenmektedir.^{4,5,6}

İnsanlarda diyabetin oluşum düzeneklerini anlayabilmek, engelleyebilmek ve kronik diyabetin neden olduğu yan etkileri ortaya koyabilmek ereğiyle, deney hayvanlarında çeşitli yöntemler ile deneysel diyabet modelleri oluşturulmaktadır. Deneysel diyabet modeli oluşturmak için sıklıkla kullanılan bir madde olan streptozotosin (STZ), pankreatik B hücreleri için toksik olup, hücrelerde geri dönüşümsüz olarak nekroza neden olmaktadır. STZ toksisitesinin pankreasa özgü olması, yapısındaki glikoz molekülünden kaynaklanmaktadır.^{7,8}

Ovaryumlar, üreme döngüsü süresince önemli yapısal ve işlevsel değişiklikler gösteren, salgıladığı östrojen ve progesteron hormonlarıyla, dişi genital sisteminin tüm organları üzerinde etkili olan ve genital döngüyü düzenleyen bir organdır. Ovaryumların en önemli işlevsel birimleri ise ovaryum follikülleridir. Ovaryum folliküllerinde teka ve granüloza hücreleri follikül gelişimi sırasında birçok hormon sentezlerler. Ovaryumda ergenlik evresinden başlayarak, bir grup primordiyal folikülde büyüme süreci başlar. Bu süreç oositler, granüloza hücreleri ve folikülleri çevreleyen stromadaki fibroblast benzeri hücrelerdeki değişimleri kapsar. Ovaryumdaki değişiklikler tümüyle hipofiz bezi ön lobundan salgılanan

gonadotropik hormonlara bağılıdır. Bunlara yanıt olarak ovaryumdan östrojen ve progesteron hormonları salgılanır. Diyabet ise ovaryumun FSH' ye verdiği yanıtı önler.^{9,10}

Yaşa koşut olarak ovaryum işlevlerinin yitimi, insülin direncine yol açar. Yapılan çalışmalarda yaşa koşut olarak oosit yapısı, zona pellusida ve granüloza hücre katmanında değişiklikler olduğu gözlenmiş, granüloza hücrelerinin yer yer apoptozise gittikleri bildirilmiştir. Zona pellusidanın daha elektron geçirgen ve gevşek bir yapı kazandığı ve oosit sitoplazmasında annular lameller ile Balbiani cisimciklerinin oldukça azaldıkları belirlenmiştir. Yaşla birlikte saptanan en belirgin özellikler ise, ovaryum dokusunda olgun follikül sayısının azalması, ovaryum dokusunun skar dokuya dönüşmesi ve bağ dokusunun artması olarak bildirilmiştir.^{11,12,13}

Bizim çalışmamızda gebelik, diyabet ve yaşlılıkta çeşitli yapısal ve işlevsel değişimlere uğradığı bilinen ovaryum dokusunda her üç olgunun birlikte oluşturacağı etkilerle, histolojik yapıda oluşabilecek değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda oluşturulan deney modellerinde, ovaryum dokusunun kollajen ve damar yapılarının incelenmesi ereğiyle immünohistokimyasal belirteçlerden, tip III, IV, VI kollajen ve alfa aktin ile immünohistokimyasal değerlendirme yapıldı.

Bulgular kaynak verileriyle karşılaştırmalı olarak incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVARYUM GELİŞİMİ

Gonadlar (testis ve ovaryumlar) üç kaynaktan köken alırlar;

- Karın arka duvarı mezoteli
- Altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu)
- Primordiyal germ hücreleri (ilkel cins hücreleri)

Gonadal gelişim, 5. haftada kölom epitelinin çoğalması ve altındaki mezenşimin yoğunlaşması sonucu mezonefrozun medialinde, bir çift **gonadal kabartı**'nın (**gonadal sırt**) oluşması ile başlar.^{14,15} Primordiyal germ hücreleri, gelişimin erken evrelerinde vitellus kesesinin allontoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirirler. Embriyonun katlanması ile vitellus kesesinin dorsal parçası embriyo içerisine girer. Primordiyal germ hücreleri son bağırsağın dorsal mezenteri boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek, 5. haftanın başında ilkel gonadlara ulaşır, 6. haftada da genital kabartıyı işgal ederler.^{14,16} Yaklaşık 1000 - 2000 kadar hücre bu yolu izleyerek, genital kabartıya ulaşır ve buraya ulaşan hücrelerin göç davranışları son bulur.

Göçleri, *stella*, *fragilis* genleri ve BMP - 4 tarafından düzenlenen primordiyal germ hücreleri, genital kabartılara ulaşamazlarsa ya da anormal yapıda olurlarsa, gonad gerileri ve **streak ovaryum** oluşur.¹⁷ Primordiyal germ hücrelerinin ilkel gonadlara ulaşmasından

hemen önce ve ulaşması sırasında, çoğalan ve altlarındaki mezenşimin içine gömülen genital kabartı epiteli, burada **ilkel cinsiyet kordonları** denilen düzensiz şekilli kordonları oluşturur.^{14,15,18}

Gonadlar, gelişimin 7. haftasına değin erkek ve dişi yapısal özellikleri taşımazlar. Genital sistemin her iki cinste de birbirine benzediği, bu erken döneme **seksüel gelişimin farklanmamış evresi** bu dönemdeki gonadlara ise **farklanmamış gonadlar** denir.^{14,18} Farklanmamış gonad, dışta yer alan bir korteks ile içte yerleşik medulladan oluşmaktadır. Embriyo XX cinsiyet kromozomuna sahip ise, farklanmamış gonadın korteksi ovaryuma farklılaşır, medullası ise geriler. Primordiyal germ hücreleri içeren ilkel cinsiyet kordonları düzensiz hücre kümelerine ayrılırlar ve ovaryumun medullar bölgesine yerleşirler. Bu hücre kümeleri bir süre sonra dejenere olurlar. Çoğalmayı sürdüren yüzey epitelinden **kortikol kordonlar** olarak isimlendirilen ikincil nesil kordonlar gelişir. 16. haftada, bu kordonlar her biri bir ya da daha çok sayıda primordiyal germ hücrelerini çevreleyen izole hücre kümeleri haline gelirler (primordiyal foliküller).¹⁴ Bu üreme hücreleri zamanla oogonyum'lara dönüşür. Oogonyumlar, birincil cinsiyet kordonlarından gelişen, tek katmanlı yassı foliküler hücreler ile sarılmışlardır. Oogonyum'ların çoğu mitozla çoğalmayı sürdürürken, bir kısmı da bölünmesini 1.mayoz bölünmenin profaz evresinde durdurarak **primer oosit'** lere farklanır.^{19,20,21} Gelişimin 20. haftasında, fetal ovaryumlardaki üreme hücre sayısı yaklaşık 7 milyona ulaşır. Gelişimin 28.- 30. haftalarında ovaryum yüzeyine yakın bulunan az sayıdaki oogonyum dışındaki tüm oogonyum'lar yok olur. Fetal yaşamın beşinci ayında başlayan atrezi, foliküllerin sayısını logaritmik olarak azaltır.⁹⁹ Doğumda ovaryum' lardaki üreme hücre sayısı 700.000 - 2.000.000 arasında iken bu sayı, puberteye gelindiğinde 400.000' e kadar düşer.^{14,18} Bir kadının üretken dönemi süresince yaklaşık 400 oosit tam

anlamıyla olgunlaşır ve ovulasyonla dışarı atılır. Menopozdan sonra geri kalan oositler birkaç yıl içinde tümüyle yok olur.¹⁹

Embriyonal yaşamda, primordiyal folikül içerisindeki primer oosit mayoz bölünmenin profaz evresinde duraklar. Primer oosit' in I. mayotik bölünmesi olgunlaşan follükülde ovulasyondan hemen önce kaldığı yerden devam etmeye başlar ve büyüklükleri farklı, her biri 23 çift (2nDNA) kromozom içeren iki yavru hücre oluşması ile sonuçlanır. Oluşan bu hücrelerden, sitoplazmanın büyük bölümünü içeren ve oylum olarak oldukça büyük olan, **sekonder oosit** olarak adlandırılırken çok az sitoplazma içeren ve sekonder oosite karşın oldukça küçük olan diğer hücre ise **1. kutup cismi** olarak isimlendirilir. İnsanlarda mayoz bölünmeyi sürdüremeyen 1. kutup cismi, oosit hücre zarı ile zona pellusida arasındaki perivitellin aralıkta yer alır. I. Mayoz bölünme tamamlandıktan hemen sonra sekonder oosit, II. Mayoz bölünmeye başlar ancak bu bölünme metafaz evresinde duraklar. II. Mayoz bölünme ancak sekonder oosit, bir spermium ile döllenirse tamamlanır. II. kutup cisimciği de bu sırada oluşur. Döllenme olmazsa ovulasyondan 24 saat sonra sekonder oosit, dejenere olur.^{14,18,21,22}

Kromozomal ve genetik cinsiyet, X kromozomuna sahip ovum' un X veya Y kromozomuna sahip spermium ile döllenmesi sırasında belirleniyor olsa da cinsiyet farklanmasında, bazıları otozomal çok sayıda gene gereksinim vardır. Örneğin; XX cinsiyet kromozomuna sahip dişi embriyoda, X kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan DAX1, SF1 erkini düzenlemekle birlikte Sertoli ve Leydig hücrelerinin oluşumunu engellemektedir. Dişilerde gebeliğin erken evrelerinde, gonadal kabartılarda eksprese olan WNT4 büyüme faktörü gonadların ovaryuma farklanmasında rol alır.^{14,18}

2.2. OVARYUM ANATOMİSİ

2.2.1. Ovaryum Yapısı

Kadında esas üreme organı olan ve kadın üreme hücresi, ovum' u üreten ovaryum' lar uterus' un her iki tarafında lateral pelvik duvarlara yakın konumda **fossa ovarica (Krause çukuru)** denilen çukurlara yerleşmiş badem büyüklüğünde bir çift organdır. 3 – 3.5 cm uzunluğunda, 2 - 3 cm genişliğinde 1 - 1.5 cm kalınlığında ve 3 - 5 gr ağırlığında olan her bir ovaryum' un yüzeyi, puberteye kadar periton ile örtülü olup düz ve parlaktır.²³ Puberteden sonra, ovaryum folliküllerinin yırtılması ve oositlerin atılması sonucunda gittikçe daha pürüklü ve mat bir hale gelir. Menopozdan sonra ise ovaryumlar küçülür ve yüzeyi skar dokusunun neden olduğu küçük çukurlarla dolar.^{24,25,26}

Fossa ovarica, **arteria iliaca externa, arteria iliaca interna** ve **ligamentum latum uteri** arasında yer alır.^{27,28,29} Bu çukuru, alt - ön taraftan ligamentum latum uteri' nin tabanı, yukarı - ön taraftan arteria iliaca externa, arkadan üreterler ve vasa iliaca interna, önden ise oblitere umblikal arterler sınırlar.²⁵ Çukurun dibinde ve peritonun altından a.- v. abturatoria ile n. abturatorius seyreder.²⁹

Embriyonal yaşamın başlangıcında intraabdominal yerleşimli olan ovaryumlar, ikinci aydan itibaren pelvis boşluğuna inmeye başlarlar (decensus ovarii) ve fossa ovarica' ya yerleşirler. Fossa ovarica'dan farklı yerleşim gösteren ovaryuma ektopik ovaryum (ectopian ovarii) denir.¹³ Bununla birlikte ovaryumun konumu oldukça değişkendir. Gebelik

süresince büyüyen uterus, ovaryum' ları karın boşluğuna doğru iter. Doğumdan sonra gevşemiş ligamentum latum uteri' nin etkisiyle ovaryumlar, çoğunlukla üreterin arkasında, pelvis arka duvarının önünde yer alan **fossa pararectalis'** e (**Claudius çukuru**) doğru sarkmış durumdadır.^{25,26}

Ovaryum' un **facies medialis** ve **facies lateralis** olarak iki yüzü, **extremitas tubaria** (üst uç) ve **extremitas uterina** (alt uç) olarak iki ucu, **margo mesoovaricus** (ön kenar) ve **margo liber** (arka kenar) olarak isimlendirilen iki kenarı bulunur.^{26,27,28,29,30,31}

Facies medialis: Pelvis boşluğuna bakan ve tuba terina ile örtülü olan medial yüzdür. İnce bağırsak (intestinum tenue) ve sigmoid kolon (colon sigmoideum) ile komşudur.²⁶

Facies lateralis: Pelvis duvarına bakan ve düze yakın içbükeylik gösteren bu yüz fossa ovarica denilen çukura, pariyetal peritonla (peritoneum parietale) örtülü olarak yerleşmiştir.²⁶

Margo liber: Serbest ve hareketli olan arka kenar, ön kenara karşın daha konveks (içbükey) ve künттür. Bu kenar a. iliaca interna, v. iliaca interna ve üreter ile komşudur.^{26,29,31}

Margo mesoovaricus: Ön kenar olarak da bilinen bu kenara lig. latum uteri' nin bir bölümü olan mesovarium tutunur. Mesovarium

içinde yer alan damar, sinir ve lenfatiklerin, bu kenar üzerinde, organa girip çıktıkları yere **hilum ovarii** denir.^{26,30,31}

Extremitas tubaria: Tuba uterina' nın infundibulum parçası ile komşu olan bu kısma fimbria ovarica ve lig. suspensorium ovarii tutunur. Bu ligamentin içinde a.- v. ovarica ile plexus ovaricus' tan ovaryum' a gelen dallar bulunur.^{26,30,31}

Extremitas uterina: Üst uca karşın daha dar olan alt uç aşağı pelvis döşemesine doğru yönelmiştir ve lig. ovarii proprium aracılığı ile uterus' un cornu uteri' sine tutunur. Embriyonal yaşamdaki gubernaculum ovarii' nin en üst kısmının bir kalıntısı olan ve ligamentum latum uteri' nin içinde kalan lig. ovarii proprium bol miktarda elastik ve düz kas lifleri içerdiği için boyu değişebilir.^{26,29,31,32}

2.2.2. Ovaryum Tutunma Yapıları

Mesovarium: Ligamentum latum uteri' nin arka yaprağıdır ve ovaryum'un ön kenarına tutunur. Kısa olduğundan ovaryum' un sadece menteşe hareketini yapmasına olanak sağlar.^{26,28}

Ligamentum ovarii proprium: Ovaryum'un alt ucunu, fundus uteri' nin yan köşesine bağlar. Ortalama 2 - 3 cm uzunluğunda ve 2 - 3 mm kalınlığındadır. Yapısında düz kas ve elastik lifler bulundurduğundan gerektiğinde uzunluğunu değiştirebilir. Lig. latum uteri' nin arka kıvrımını oluşturması açısından önemli bir bağıdır.^{26,28}

Fimbria ovarica: Tuba uterina' dan ovaryumlara doğru uzanan saçaksı uzantılardan (fimbriae tubae uterinae) birisine verilen isimdir. Ovaryumun üst ucuna yapışan bu uzantı karın boşluğuna atılan ovum' un tuba uterina' ya taşınmasını sağlar.²⁶

Ligamentum suspensorium ovarii: Ovaryum' u pelvis yan duvarına sabitleyen periton katlantısıdır. Aditus pelvis' ten başlayan bu bağ m. psoas major, a.iliaca externa, v. iliaca externa ve ureter' i önden çaprazlayarak aşağıda ovaryum' un üst ucunda sonlanır. Elastik teller ve düz kas lifleri içeren bu bağın içerisinde, ovaryum' un damar ve sinirleri bulunur.^{26,28}

2.2.3. Ovaryum Damarları

2.2.3.1. Ovaryum Arterleri

Ovaryum' lar aorta abdominalis' ten 1. Lumbar vertebra düzeyinde ayrılan sağ ve sol arteria ovarica' dan beslenirler.³⁰ Arteria ovarica, lig. suspensorium ovarii içinde ilerler ve mesovarium'a gelir, burada arteria uterina'nın bir yan dalı olan ramus ovaricus ile anastomoz yapar.^{31,32} Hilum ovarii' den ovaryuma giren arter, medulla-korteks sınırında oluşturduğu pleksustan ayrılan dallarıyla, foliküllerin çevresini saran zengin kapiller ağırları oluşturur.²⁹ Damarların çapı döngü evrelerine göre değişir. Foliküllerin gelişimi sırasında genişleyen damarlar ovulasyondan sonra daralır.

2.2.3.2. Ovaryum Venleri

Arterleri izleyerek hilum ovarii' den çıkan venler lig. latum içerisinde ovaryum ve tuba uterina'nın yakınında plexus palpiniformis denilen venöz ağı oluştururlar. Bu plexustaki venler birleşerek tek bir ven olan v. ovarica'yı yaparlar. Sağ vena ovarica v. cava inferior' a, sol vena ovarica v. renalis' e açılır.^{29,32}

2.2.3.3. Ovaryum Lenf Damarları

Lenf damarları a. - v. ovarica' yı izlerler ve 1 - 2. Lumbar vertebra düzeyinde paraaortik lenf düğümü' ne (nodi lymphatici paraaorticus) açılırlar.^{25,31}

2.2.4. Ovaryum Sinirleri:

Ovaryum' a ait sinirler a. ovarica çevresinde yer alan plexus ovaricus aracılığı ile gelir. Otonom sisteme ait sempatik lifler, n. splanchnicus minor ve medulla spinalis' in torakal segmentlerinden gelirken, parasempatik lifleri, n. vagus aracılığı ile gelir.

2.3. OVARYUM HİSTOLOJİSİ

İntraperitoneal bir organ olmasına karşın tunika seroza katmanı içermeyen ovaryumların dış yüzü puberte öncesine değin, tek katlı yassı epitel ile örtülüdür. Periton' un mezotel katmanında farklı olan bu epitel daha sonra tek katlı kübik hale gelir ve **germinal epitel (epithelium germinativum)** olarak isimlendirilir.^{21,33} Germinal epitelin elektron mikroskopik görüntülerinde, hücrelerin periton boşluğuna bakan üst yüzeylerinde çok sayıda mikrovilluslar izlenir. Hücre sitoplazmasında, çekirdek çevresinde yerleşik organeller iyi gelişmiştir. Hücrelerin yan yüzlerinde desmozom tipi bağlantı birimleri gözlenir.^{21,34,35} Germinal epitelin altında, ovaryum' a beyazımsı rengini veren ve sıkı bağ dokusu yapısında bir katman olan **tunika albuginea** bulunur.²¹ Bu kat germinal epitelden bazal membran ile ayrılır. Damardan yoksun olan ve ovaryum' un yüzeyine zıt olarak yerleşmiş kollajen fibriller içeren tunika albuginea yaş ilerledikçe kalınlaşır ve sertleşir.^{33,35,36}

Ovaryum dışta korteks, içte medulla olarak, aralarında kesin bir sınır bulunmayan iki farklı bölümden oluşur.^{20,34,35,36,37,38}

Ovaryum Korteksi (cortex ovarii)

Ovaryum' un esas işlevsel katmanıdır. Gelişimin değişik evrelerindeki ovaryum follikülleri, dejenere olmuş atretik folliküller, korpus luteum ve korpus albicans yapılarını ve bunlar arasında dağılan sıkı bağ dokusu yapısındaki stromayı içerir.¹⁹ Korteks stromasında kollajen ve elastik lifler, retiküler lif ağları ile iç biçimli stroma hücreleri bulunur.

Stroma hücreleri fibroblastlardan ayrıcalıklı olarak hormon salgılayan teka interna hücrelerine dönüşebilirler. Korteksin interstisyel bağ dokusu germinal epitel altında sıkışarak tunika albuginea' yı oluşturur.^{35,37,39}

Ovaryum Medullası (medulla ovarii)

Ovaryum' un en iç kısmı olan medulla fibroelastik gevşek bağ dokusu yapısındadır. Medulla stroması hilustan ovaryuma giren kan ve lenf damarları, sinir demetleri ile intersitisyel ve bağ doku hücrelerinden oluşur.^{21,37,38,40}

2.3.1. Ovaryum Follikülleri

Ovaryumda histolojik olarak, çeşitli gelişim evresinde göre 3 tip folikül bulunur. Bunlar;

1- Primordiyal Folikül

2- Büyüyen Folikül

a- Primer Folikül

unilaminar (tek katmanlı ya da erken) primer foliküller

multilaminar (çok katmanlı ya da geç) primer foliküller

b- Sekonder (Antral) Folikül

3- Olgun (Graaf) Folikül

2.3.1.1. Primordiyal Folliküller

Folikül gelişiminin en erken aşamasıdır. Olgun ovaryumda tunika albuginea' nın hemen altında, korteks stroması içinde bulunan primordiyal folliküller, ortada bir primer oosit ve onu çevreleyen tek katlı yassı follikül hücrelerinden oluşurlar. Follikül hücreleri, stromadan çevrelerini saran bazal lamina ile ayrılırlar ve birbirlerine desmozomlar ile tutunmuşlardır.^{19,21,38} Follikül içindeki oosit' in çapı, bu aşamada yaklaşık 25 µm' dur. Oositte çekirdek ökromatik yapıda ve eksantirik konumdadır. Bir ya da daha fazla sayıda çekirdekçik içerir. Oosit sitoplazması **ooplazma** olarak isimlendirilir. Ooplazma Golgi kompleksi vezikülleri ve endoplazmik retikulum tubulusları ile mitokondriyonlar ve lizozomları kapsar.¹⁹

2.3.1.2. Büyümekte Olan Folliküller

Erişkin ovaryumunda folikül gelişimi, foliküllerin büyüme evresine girmek için dinlenme evresinde olan folikülün havuzunu terketmesi ile başlar. Primordiyal folikül büyüyen folikül evresine geldiğinde oosit, folikül hücreleri ve komşu stromada bazı değişiklikler olaylanır. Folikül büyümesi, dişi üreme sürecinin herhangi bir evresinde hatta doğum sonrasında bile başlayabilir. Gelişim pubertede, ovaryum döngüsü ve gebelik boyunca sürerek doğurganlık döneminin ardından sona erer.

2.3.1.2.1. Primer Follikül

Ergenlik evresine gelindiğinde her ovaryum döngüsünde 5 - 15 arası primordiyal follikül büyümeye başlayarak primer folliküllere farklanır. Büyümenin ilk belirtisi, 100 - 150 µm çapına ulaşan primer oositi çevreleyen tek katlı, yassı folikül epitel hücrelerinin kübikleşmesidir. Bu aşamadaki folliküle **tek katmanlı (erken/ unilaminar) primer folikül** ismi verilir. İlerleyen aşamalarda folikül hücreleri hızlı mitoz bölünmelerle çoğalırlar ve **çok katmanlı (geç/ multilaminar) primer folikül** oluşur. Çoğalan follikül epitel hücrelerine **granüloza hücreleri**, oluşturdukları tabakaya ise **granüloza katmanı** denir. Kan damarları ile folikül sıvısı arasındaki madde alış - verişini granüloza hücreleri arasındaki **oluklu bağlantılar (gap junctionlar)** aracılığıyla gerçekleştirir.^{21,38,41,39,42} Oosit olgunlaşırken organel dağılımı da değişir. Serbest ribozomların, mitokondriyonların, küçük veziküllerin ve düz endoplazmik retikulum tubuluslarının sayısı artar. Seyrek olarak yağ damlacıkları ve lipokrom pigmentine de rastlanabilir.

Bu evrede oosit' in etrafında **zona pellusida (zp)** denilen, oositi çevresindeki folikül hücrelerinden ayıran, glikozaminoglikan ve glikoproteinlerden zengin bir katman oluşur.^{19,20,21,22} Follikül hücreleri tek katlı kübik hücrelere dönüştüğünde ve oosit' in çapı 50 - 80 µm' ye ulaştığında, ışık mikroskopunda görülebilen zona pellusida homojen, asidofilik, PAS (+) ve oldukça iyi boyanan jel kıvamında bir yapıdır.^{19,21,34} Zona pellusida büyümekte olan oosit ve çevresindeki folikül hücrelerince sentezlenir. Zona pellusida içine uzanan, granüloza hücrelerinin uzantıları ve oositlerin mikrovillusları, burada oluklu bağlantılar aracılığıyla birbirleriyle iletişim kurarlar.^{21,34}

Zona pellusida; 200 kDa ağırlığında ve dimerik yapıda olan ZP1, 120 kDa ağırlığında olan ZP2 ve 83 kDa ağırlığında olan ZP3 olmak üzere 3 farklı glikoproteinden oluşur.^{19,21} ZP2 ve ZP3 düzenli aralıklarla ZP1 dimerlerince birbirlerine bağlanarak uzun filament kompleksini oluştururlar. ZP3 spermium için, bir reseptör olarak görev yapar. spermiumun bağlanması sırasında, spermium yüzeyinde yer alan bir protein, ZP3' ün oligosakkarit zincirleri ile etkileşir, böylece proteazlar, hiyalüronidazlar ve spermium akrozomundaki diğer maddeler ortama salınır ve bu enzimler spermiumun zona pellusidayı aşmasına ve oositin plazma zarına ulaşmasına yardım eder.

Bu değişiklikler olurken, bir yandan da follikülü çevreleyen stromada yer alan fibroblastlar **teka follikülü** ismi verilen bağ dokudan bir katman oluştururlar. Bu kat daha sonra teka interna ve eksterna olarak 2 katmana ayrılır.²¹ **Teka interna** granüloza hücrelerine komşu iç katmandır. Kübik şekilli salgı hücrelerinden oluşur. Bunlar farklılaşarak steroid üreten hücrelere dönüşürler. LH reseptörü taşıyan bu hücreler, LH uyarımına yanıt olarak östrojen öncülü androjenleri ve ovulasyon öncesi evrede progesteron, az miktarda follikül sıvısı ile az miktarda intrafolliküler FSH salgırlar. Bu hücre kat salgı hücrelerine ek olarak, fibroblastlar, kollajen lifler ve küçük damarlardan oluşan zengin bir dolaşım ağı içermesiyle tipik bir endokrin organ görünümündedir. **Teka eksterna** korteks stromasına komşu dış katmandır. Fibröz bağ dokusu yapısındadır. İçerdiği kollajen lif demetleri ve düz kas hücreleriyle daha çok bir kapsül işlevi görür. İki teka katmanı arasında ve teka eksterna ile ovaryum stroması arasında bulunan sınırlar belirgin olmamasına karşın, teka interna ile granüloza hücre katmanı arasında bulunan sınır hücrelerin yapısal olarak farklı olması ve aralarında kalın bir bazal membran bulunması nedeniyle oldukça belirgindir.

2.3.1.2.2. Sekonder (Antral) Follikül

Multilaminar primer follikülün granüloza hücreleri, hipofiz bezi ön lobu bazofilik hücrelerinden salgılanan FSH 'nin etkisiyle çoğalmaya devam ederken eksantrik konumlu ve yaklaşık 125 µm çapa ulaşan oosit artık daha fazla büyümeyebilir. Büyümenin baskılanması, granüloza hücrelerince antral sıvıya salınan, küçük, 1 - 2 kDa ağırlığındaki bir peptid olan oosit olgunlaşmasını baskılayan madde (OMI) tarafından gerçekleştirilir. Sekonder follikülün boyutu ile OMI yoğunluğu arasında doğrudan bir bağlantı vardır. Yoğunluğu küçük follikülde en az, olgun follikülde en fazladır. Follikül sıvısının ilk ortaya çıktığı erken sekonder follikül evresinde follikül çapı 0,2 mm, olgun follikül evresinde ise 10 mm ya da daha fazla çapa ulaşır.

Granüloza hücre katmanı 6 - 12 hücre katına ulaştığında, follikül hücreleri arasında içi sıvı dolu boşluklar belirir. **Follikül sıvısı (likör foliküli)** ismi verilen sıvı ile dolu bu küçük boşluklar birleşerek **antrum** denilen daha büyük bir boşluğu oluştururlar. Bu aşamadaki folliküle **sekonder** ya da **antral follikül** denir. Folliküler gelişim sürdükçe, genişleyen antrumun çevresinde bulunan granüloza hücre katmanı, çevresel yerleşim gösteren oosit ile bağlantılı olduğu kutup hariç, tüm follikül duvarında eşit kalınlıktadır. Ancak oosit ile bağlantılı oldukları kupta, oosit çevresinde daha yoğun bir şekilde biriken granüloza hücreleri, antruma doğru uzanan ve **kümülüs ooforus** denilen bir tepecik oluştururlar.

Oositi çevreleyen ve ovulasyonda oosit ile birlikte atılan kümülüs ooforus hücrelerine **korona radiata** denir. Korona radiata

hücrelerinin mikrovillusları zona pellusidayı geçerek oluklu bağlantılar aracılığıyla oositle bağlantı kurarlar ve birlikte **kümülüs oosit bileşkesi (COC)** olarak adlandırılırlar. Belli bir çapa ulaşıp içinde antrum oluşan foliküller bu aşamadan sonra hormonlara bağımlı hale gelir ve gelişimlerini sürdürebilmek için gonadotropinlere gereksinim duyarlar. Yeterli miktarda hormona etkin kalan foliküller arasında oluşan seçilme sonucu, (canlı türüne göre değişmektedir) insanlar için genellikle bir folikül baskın hale gelerek gelişimini son aşamaya kadar sürdürür.

2.3.1.3. Graaf (Olgun - Preovulatuvar) Follikül

Follikül gelişiminin son aşaması olan **graaf follikül** olgun primer oosit içerir. Yaklaşık 10 mm ya da daha fazla çapa sahip olan folikülün boyutu oldukça büyük olduğundan ovaryum korteksinin kalınlığı boyunca uzanır ve ovaryumun dışına doğru çıkıntı yapar. Follikül en büyük boyuta ulaşırken granüloza hücrelerinin mitotik erki azalır. Antrumun genişlemesiyle incelen granüloza hücre katmanında, hücreler arasındaki boşluklar genişler, oosit ve kümülüs hücreleri (COC) ile geriye kalan granüloza hücreleri arasındaki bağlar gevşer. Teka katmanı daha belirgin hale gelir. Sitoplazmasında lipit damlacıkları biriken teka interna hücreleri tipik steroid sentezleyen hücre özelliği kazanır.¹⁹

2.4. OVARYUM FİZYOLOJİSİ

Kadın genital hormonları, biri diğerini yöneten üç ayrı hormon grubundan oluşur. Bunlar:

1. Hipotalamus kökenli - serbestleştirici hormon;

Gonadotropin-Serbestleştirici Hormon (GnRH)

2. Hipofiz bezi ön lobu kökenli olan Gonadotropin'ler;

Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinize edici Hormon (LH).

Bu hormonların her ikisi de hipotalamus' ta sentezlenen GnRH' a yanıt olarak salgılanır.

3. Ovaryum kökenli hormonlar;

Östrojen ve Progesteron

Bu hormonlar hipofiz bezi ön lobundan salgılanan iki hormona (FSH, LH) yanıt olarak, ovaryum'lardan salgılanır.¹⁰

Kadınlarda bu hormonların salgı miktarları, ergenlik döneminden başlayarak, aylık ritmik değişiklikler gösterir. Genital hormonların salgı miktarlarındaki bu değişikliklere uygun olarak, ovaryumlar ve diğer genital organlarda da periyodik değişiklikler olaylanır.^{10,43} Döllenme ve gebelik için, belli aralıklarla yapılan hazırlıklar olarak kabul edilen bu değişimlere **menstrual döngü** denir.^{10,43} Ayın belirli günlerinde, kalınlaşan uterus endometriyumu'nun vaginal kanama (Menstruasyon) yoluyla atılması ile özelleşmiş olan ve ortalama 28 günde

bir yinelenen bu döngünün ilk 14 günü **folliküler evre (preovulatuvar evre)**, ikinci 14 günü **luteal evre (postovulatuvar evre)** olarak adlandırılır. **Ovulasyon** ise yaklaşık olarak 14. günde olaylanır. Menstruasyon 4 - 6 gün sürer. Döngünün günleri genel olarak, kanamanın görüldüğü ilk günden başlayarak hesaplanır. Ancak döngünün süresinde bireysel değişiklikler görülebileceğinden olayları ovulasyon' a göre hesaplamak daha uygun olur.^{43,44} Her bir döngüde ortalama 30 ml kan yitirilir. Menstrual kan fibrinolizin ve pıhtılaşmayı baskılayıcı maddeler içerdiği için, aşırı bir kanama olmadıkça pıhtılaşmaz.⁴³

Hipotalamus – Hipofiz - Ovaryum döngüsünün düzgün çalışması menstrual döngü için esastır.⁴⁵ Menstrual döngü sürecinde ovaryum' daki değişiklikler gonadotropinlerin etkisiyle (FSH-LH) düzenli bir şekilde sürer. Gonadotropin salgısının düzenlenmesinde ise hipotalamus kilit konumdadır. Hipotalamus bu düzenleme işini, portal hipofiz damarına salgıladığı, saflaştırılmış bir decapeptit olan "**GnRH**" ile sağlar. GnRH belli aralıklarla (nabızsal olarak 90 dakika aralıklarla) patlamalar şeklinde salgılanır ve bu patlamalar gonadotropinlerin normal salgısı için koşuldur. GnRH sürekli olarak salgılandığında hipofiz bezi ön lobunun FSH ve LH salgısı kaybolur.⁴³

Gonadotropik hormonlarla uyarılmayan ovaryumlar inaktif durumdadırlar. Puberte öncesi evrede oositler, ovaryum' larda tek kat granüloza hücreleriyle kuşatılmış olan **primordiyal folliküller** halinde bulunurlar. Granüloza hücreleri oositin beslenmesini sağlamanın yanı sıra oositlerin olgunlaşmasını baskılayan bir faktör (oosit olgunlaşmasını baskılayan faktör) salgırlar. Puberte sonrasında ise hipofiz bezi ön lobundan FSH ve LH salgılanmasıyla bu etki ortadan kalkar ve folliküler büyümeye başlar.

Her menstrual döngünün ilk bir kaç günü içinde FSH ve LH salınımı hafif olarak artar. Özellikle FSH' ın etkisiyle primer follikül'lerden bir kısmı büyümeye başlar. **folliküler evre** denilen bu evrenin sonlarına doğru büyüme hızlanır. Normal koşullar altında, büyüyen bu folliküllerden sadece bir tanesi, tam anlamıyla olgunlaşır ve oosit dışarı atılır.¹⁰ Olgunlaşan follikülden salınan östrojen, hipotalamus' a etki ederek hipofiz bezinden LH salgılanması uyarılır. LH' daki bu yavaş ancak sürekli artışa FSH' daki azalma eşlik eder ve bu şekilde diğer folliküllerin daha fazla büyümesini engellenir.^{10,45} Büyümesi baskılanan folliküler, dejenere olup atretik hale gelirler.

Döngünün tam ortasında LH miktarının aniden yükselmesiyle;

Olgunlaşan follikül büyür, follikül yüzeyinde yerel bir kabarıklık ortaya çıkar ve bu kabarıklığın tam tepesinde **stigma** denilen damarsız bir alan oluşur.

Follikül duvarında hızla yeni kan damarları oluşurken, folliküler dokuda prostoglandin miktarı artar. Prostoglandinler ovaryum duvarında yerel kasılmalara neden olur.

Follikül sıvısında bulunan plazminojen, granüloza hücreleri tarafından sentezlenen plazminojen aktivator ile follikül duvarının dejenerasyonunda proteolitik ajan olarak görev yapan plazmine dönüştürülür.

Sonuç olarak; follikülün büyümesi ve stigma' nın dejenerasyonu ile follikül yırtılır, yerel kasılmaların da etkisiyle oosit, kümülüs ooforus bölgesinden, etrafındaki bir miktar granüloza hücreleri ile birlikte dışarı atılır ve **ovulasyon** gerçekleşmiş olur. Dışarıya atılan oosit ovaryum' a çok yaklaşmış olan tuba uterinaların fimbriyalarınca yakalanarak tüp içine alınır. Ovulasyonu izleyen ilk birkaç saat içinde, follikülün duvarında kalan granüloza ve teka interna hücreleri yaşamlarını çevredeki damarlar yoluyla sürdürmeye devam ederler.

LH' in etkisiyle, sitoplazmalarında sarımsı bir pigment biriken bu hücreler **luteal hücrelere** dönüşürler. Oluşan bu yapıya **korpus luteum** denir. Korpus luteum'un granüloza hücreleri **progesteron** ve **östrojen** salgımlarken, Teka interna hücreleri, granüloza hücrelerinde kadın hormonlarına dönüştürülen **androstenedion** ve **testosteron** gibi androjenleri salgımlar. Döllenme olmadığında, korpus luteum ovulasyonu izleyen 7.- 8. günde en büyük boyutuna ulaşır, bu aşamadan sonra luteal hücrelerin dejenerasyonu ile giderek küçülür, salgı işlevi azalır, lipit özelliğini yitirir ve **korpus albicans** denilen skar dokusu haline gelir. Bu sırada korpus luteumun dejenerasyonu ile östrojen ve progesteron düzeyleri azaldığından menstrüasyon başlar. Gebelik gerçekleşirse, korpus luteumun dejenerasyonu, gelişmekte olan embriyonun sinsitiyotrofoblast hücrelerince salgılanan ve LH ile hemen hemen aynı özelliklere sahip, diğer bir hormon olan **koryonik gonadotropin (hCG) hormonu** tarafından engellenir. Böylece korpus luteum büyümesini sürdürür ve **gebelik korpus luteumuna** dönüşür. 4. ayın sonuna değin progesteron salgılamaya devam eden bu yapı, 4. aydan sonra yavaş yavaş dejenere olur.

Ovaryum' dan salgılanan dişi seks hormonları, steroid yapıda olan **östrojenler** ve **progestinler**' dir.⁴⁴

Östrojenler; Kadın plazmasında 3 tip doğal östrojen vardır. 18 karbonlu steroidler olan bu östrojenler; **β - östradiyol**, **östron** ve **östriyol**' dur. Normal bir kadında, östrojenler büyük ölçüde ovaryum' lardan az bir miktarda da adrenal korteksten salgılanırlar. Ovaryum' larda östrojen üretiminden sorumlu olan yapılar olgunlaşmış follüküllerdir. (teka interna hücreleri, granüloza hücreleri ve korpus luteum).^{10,43,45} Ovaryum follüküllerinden salınan östrojenlerin en önemlisi, östrojenik gücü östron' dan 12, östriyol' den ise 80 kat daha fazla olan **β - östradiyol**' dur.^{10,43,44}

Östrojenlerin en belirgin işlevleri, dişi üreme organlarının şekillenmesini ve sekonder dişi cinsiyet özelliklerinin oluşmasını sağlamaktır, Bunun yanı sıra;

- Ovaryum foliküllerinin büyümesini,
- Endometriyum'un kalınlaşmasını,
- Tüm genital yolların epitel örtüsünün ve düz kasların büyümesini sağlarlar.
- Meme uçları, areolalarda ve genital bölgede pigmentasyonu arttırırlar.
- Memede,stromal dokunun ve kanal sisteminin gelişmesini,
- Kalça ve memede yağ birikmesini böylece tipik kadınsı görüntünün oluşmasını sağlarlar.
- FSH salınımını düzenlerler.
- Hipotalamustaki ilgili nöronları etkileyerek cinsel isteği (libido) arttırırlar.
- Osteoblastik erkin artmasını sağlarlar.
- Karaciğerde taşıyıcı protein sentezini arttırırlar.

- Plazma kolestrol miktarını düşürürler.
- Derinin yumuşak, düzgün olmasını ayrıca daha çok damarlanmasını sağlarlar.
- Uterus kan dolaşımını arttıırırlar.
- Protein anabolizmasını uyarırlar.
- Serviks' te mukus yapımını arttıırırlar.
- Tuba uterinaların hareketini, silya erkini arttıırırlar.
- Deri yağ bezlerinin salgısını inceltirek anti akme etkisi sağlarlar.
- Böbrek tübüllerinde suyun ve sodyumun geri emiliminde rol alırlar.
- Endometrial hücrelerde progesteron reseptörü sayısını arttıırırlar.

Progestinler; Progestinler içinde en önemli olanı **progesteron**' dur. Plazmada küçük miktarlarda bulunan ve progesteron ile aynı etkiye sahip olan bir diğer progestin ise, **17- α - hidroksiprogesteron**' dur.¹⁰ Normal bir kadında, menstural döngünün ikinci yarısında korpus luteumdan, gebelikte ise 4. aydan sonra plasentadan salgılanan progesteron 21 karbonlu bir steroid'tir.⁴³ Dolaşımdaki progesteronun yaklaşık %2' si serbestken, %80' i albumine %2' si de kortikosteroid-bağlayıcı globuline bağlanarak taşınır. Progesteron hormonu, salındıktan kısa bir süre sonra tümüyle progesteron etkisi olmayan steroidlere yıkılır. Yarı ömrü yaklaşık 5 dakika olan progesteron karaciğerde, pregnanediol'e dönüştürüldükten sonra glukuronik asitle birleştirilir ve idrarla atılır.^{43,45}

Progesteronun en temel işlevi, uterus' u döllenmiş ovumun implantasyonuna hazırlamaktır. Bunun yanı sıra;

- Tuba uterina' ları döşeyen mukozada sekresyon evresiyle ilgili değişimleri başlatır.

- Uterus kasılmalarının şiddetini ve sıklığını azaltır.
- Miyometriyum hücreleri üzerinde antiöstrojenik bir etki göstererek oksitosine karşı duyarlılığını azaltır.
- Servikste mukus yapımının azalmasını ve koyulaşmasını sağlar.
- Memedeki lobul ve alveollerin gelişmesini sağlar.
- Termojenik etkiye sahiptir. Bazal vücut sıcaklığının, ovulasyon sırasındaki artışıyla yükümlüdür.

2.5. DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği ya da insülinin periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, beraberinde hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarındaki bozuklukların eşlik ettiği, kronik seyirli, kalıtsal kökenli, metabolik bir hastalıktır.^{1,2,3,46,47,48}

Diabetes Mellitus ile ilgili ilk kayıtlara, Mısır uygarlığında M.Ö 1500' lü yıllara ait Ebers papirüsleri' nde rastlanmıştır. Bunlarda fazla idrar yapılan ve idrar yolu ile şeker yitirilen bir hastalıktan bahsedilmektedir.^{1,2,3,49} M.S. 150 yılında, Yunanlı hekim Aretheaus "Akut ve Kronik Hastalıklar" başlıklı eserinde, eski Yunanca' da "sifon" anlamına gelen ve aşırı idrar yapımını anlatan "**Diabetes**" terimini ilk kez kullanmıştır.^{1,2,3,49,50,51,52} 1674' de, anatomist bir bilim adamı olan Thomas Willis ise bu sözcüğün yanına yine Yunanca' da "bal" anlamına gelen ve şekerli idrar yapımını anlatan, "mel" kelimesinden türetilmiş olan "**Mellitus**' u" eklemiştir.^{1,2,49,52} İngiliz hekim Matthew Dobson, 1776 yılında idrardaki bu şekerin "glukoz" olduğunu açıklamıştır.^{1,2,49} 1889'da Joseph Von Mering ve Oskar Minkowski yaptıkları deneyler ile diabetes mellitustan yükümlü organın pankreas olduğunu kanıtlamışlardır.^{53,54} 1921 yılında Banting ve Best' in insülini bulmaları diyabet tedavisinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. 1973' de saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tipleri geliştirilmeye başlanmıştır. Günümüzde ise Rekombinant DNA teknolojisi ile tümüyle sentez ürünü olan insan insülini üretilmektedir.^{2,49}

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünyanın 21. yüzyılda karşı karşıya olduğu en önemli toplum sorunlarından birisi olan ve halk arasında "**Şeker Hastalığı**" olarak da bilinen Diabetes Mellitus' un günümüzde

dünya nüfusunun %5' inden fazlasını etkilediğini ve bu sayının, 2005-2030 yılları arasında 2 katına çıkacağını bildirmiştir.⁴⁶

Yaşam boyu süren, sürekli gözlem ve tedavi gerektiren Diabetes Mellitus' un en erken belirtileri arasında çok su içmek (polidipsi), çok yemek yemek (polifaji), çok idrara çıkmak (poliüri), halsizlik (asteni) ve kilo kaybı ile daha seyrek olarak deri infeksiyonları, bulantı ve baş ağrısı bulunmaktadır.^{1,2,3,46,47} Diabetes Mellitus' lu hastalarda kısa ve uzun sürede nörolojik, ürolojik, kalp- damar, immünolojik, mide - bağırsak, ve biyokimyasal olarak çeşitli makro ve mikrovasküler kronik komplikasyonlar gelişir. En ağır şekli ise hipoglisemi, laktik asidoz, ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi akut komplikasyonlardır. Bunlar diyabetik hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenidir.^{1,2,3,46,47,55,56} Diabetes Mellitus' un tanısı diyabete özgü klasik semptomların ve komplikasyonların varlığında kolaylıkla konabilir. Ancak erken ve gerçek anlamda bir tanı için idrarla glukoz ölçümü, kan glukoz ölçümü, oral glukoz tolerans testi (OGTT) gibi bazı laboatuvar yöntemlerinin doğru bir şekilde kullanılması ve sonuçların doğru değerlendirilmesi gerekmektedir. İdrarda glukoz tayini, duyarlılığı ve özgüllüğü az olmasına karşın uygulama kolaylığı nedeniyle diyabet tanısında en sık kullanılan yöntemdir. Diyabet tanısında göz önünde bulundurulmuş başlıca değer plazma glukoz düzeyidir. Açlık kan glukoz düzeyinin > 126 mg/dl olarak ve günün herhangi bir saatinde kan glukoz düzeyinin > 200 mg/dl olarak ölçülmesi halinde güvenilir şekilde diyabet tanısı konabilir. Bununla birlikte oral glukoz tolerans testi (OGTT) diyabetin tanısı için kullanılan en duyarlı yöntemdir.^{1,2,57}

Akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle hastanın yaşam kalitesini ve süresini oldukça azaltan, morbiditesi, mortalitesi ve topluma ekonomik yükü yüksek, kronik metabolik bir hastalık olan Diabetes

Mellitus, günümüzde insülin tedavisi ya da oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi edilmektedir. Ancak mevcut tedavi yöntemleri diyabetin neden olduğu retinopati, nefropati, nöropati, ateroskleroz ve kalp hastalıkları gibi ağır komplikasyonlarını önleyememektedir. Yapılan pek çok çalışma, glikoz homeostazisini sağlamanın diyabet tedavisinde başlıca ilerleme olacağını kanıtlamıştır.^{47,58}

Diabetes Mellitus' un benzer belirtiler göstermesine karşın farklı oluşum düzenek ve dağılıma sahip farklı tipleri bulunmaktadır. Günümüzde uzlaşmanın en fazla sağlandığı ve uluslararası olarak da kullanılmakta olan Diabetes Mellitus sınıflandırması **Amerikan Diyabet Birliği (ADA)** ve **Dünya Sağlık Örgütü (WHO)** tarafından belirtilmiştir.^{47,59,60,61}

Diabetes Mellitus' un sınıflandırılması

1) TİP I Diabetes Mellitus

- Otoimmün
- İdyopatik

2) TİP II Diabetes Mellitus

- Periferik insülin direnci
- İnsülin salgılanma yetmezliği

3) Diğer Özel Tipler

- β hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
- İnsülin fonksiyonunda genetik bozukluklar
- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaçlar ve kimyasal maddeler
- Enfeksiyonlar
- İmmün kökenli formlar
- Genetik sendromlar

4) Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.5.1. Tip I Diabetes Mellitus

Tip I DM, pankreas β hücrelerinin hasarı ya da total kaybına bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Bu hasarlanmadan büyük oranda β hücrelerindeki otoimmün aktivasyon yükümlü iken bazılarında ise idiyopatik bir süreç bulunmaktadır. Tip I DM' de Adacık Hücresi Antikoru (ICA), Anti Glutamik Asit Dekarboksilat (anti-GAD), IA-2 ya da İnsülin Antikoru gibi faktörler β hücresi yıkımında otoimmün süreci belirlemektedir. Bunun yanısıra virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri de β hücrelerinde immün tolereansın bozulması ve otoimmün aktivasyonuna neden olan etkenlerin başında gelmektedir.^{2,47} Tüm DM' li olguların % 5 - 10'unda görülen Tip I DM, un pek çok toplumda yaygınlık oranı <%1 olup, rastgele coğrafik dağılımı oldukça farklılık göstermektedir. Dağılımı her yıl yaklaşık %3 oranında artış gösteren Tip I DM, doğumdan sonraki ilk 6 ayda son derece ender görülürken dokuzuncu aydan sonra giderek artar ve 12 - 24 yaşlarında en yüksek düzeye erişir. Bu tepe değerden sonra yaş ilerledikçe dağılım azalır. 30 yaş üzerinde ise yeni olgu oldukça azdır.

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM) olarak da bilinen bu tipte, fonksiyonel β hücresi ya hiç yoktur ya da oldukça azdır dolayısıyla kesin bir insülin eksikliği söz konusudur.⁶² Tip I DM' li hastalarda diyet ve oral antidiyabetik ilaçlara yeterli yanıt alınamaz, olguların büyük kısmı günlük insülin kullanımına gereksinim duyarlar.^{1,2,3,47,57,63} Tip I DM' li hastaların birinci dereceden akrabalarında Tip I diyabet gelişme olasılığı toplumun diğer bireylerine oranla oldukça yüksektir. Buna göre Tip I diyabetin ortaya çıkmasında genetik etkenlerin önemli olduğu söylenebilir. Tip I diyabet riskini arttıran 14 gen saptanmıştır.^{1,2,63,64} Genetik yatkınlığa ait altta yatan düzeneklerin tanımlanması hastanın gelişimi ile ilgili

yeniliklerin bulunmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.^{1,65}

2.5.2. Tip II Diabetes Mellitus

Tip II DM, yetersiz insülin salınımı ve periferik hedef dokuların insüline olan direnci ile özelleşmiş olan ve genellikle β hücre fonksiyonunun yitimi ile ortaya çıkan bir hastalıktır. İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) olarak da bilinen bu tipte, β hücrelerinde insülin yapımı ve depolanması ile ilgili bir bozukluk yoktur ancak, hedef hücrelerde bulunan insülin reseptörlerinin sayısındaki bir azalma ya da hücre içinde reseptör sonrası düzeyde insülin etkinliğinin azalması sonucu insülin direnci oluşması söz konusudur. Tip II diyabet gelişimi, genetik yatkınlık ile yakından ilişkilidir. Çalışmalar Tip II DM'li hastaların birinci dereceden akrabalarında Tip II diyabete yakalanma olasılığının toplumun diğer bireylerine oranla üç kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Tip II DM dağılımı ülkeler arasında ve çeşitli etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Örneğin; Eskimolar arasında ve Çin' de %1 olan görülme sıklığı Avustralya yerlilerinde ve Arizona' daki Pima Kızılderilileri' nde %20 - 45' e kadar çıkabilmektedir. Bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bugüne değin yapılan çalışmalar Tip II diyabet patogenezindeki genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasında bir denge bulunduğunu göstermektedir.^{1,2,63,66,67} Obeziteye neden olan kilo alımı, değişen beslenme şekilleri, fiziksel hareketsizlik, çeşitli stres durumları, hormonal dengesizlik, ilaçlar, toksinler ve yaşlanma süreci gibi çevresel faktörler,

genetik yatkınlığı olan kişilerde tip II DM gelişimine katkıda bulunabilir.^{1,63,67,68,69,70} Bununla birlikte, PPAR γ , ABCC8, KCNJ11 ve CALPN10 gibi genlerin Tip 2 diyabet olasılığını artırdığı, glukoz metabolizmasına, pankreas β hücre fonksiyonuna ve insülin etkisine etki ettiği düşünülmektedir.⁶⁷

DM' li hastaların %90' nını oluşturan Tip II DM' nin toplumda görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde tip II diyabetik bireylerin çoğu 45 - 64 yaşları arasında iken gelişmiş ülkelerde bu sınır 65 yaş ve üstüdür.⁶⁷ Tip II DM' ye büyük oranda obezite eşlik etmektedir. Obezitenin eşlik ettiği Tip II DM olguları, tüm olguların %60 - 80' ini oluşturmaktadır. Bu kişilerde insülin direnci ile birlikte hiperinsülinemi, dislipidemi ve hipertansiyon koroner kalp hastalıkları ile miyokard enfarktüsü görülme riski oldukça yüksektir. Obez olmayan Tip II diyabet grubu ise Tip II DM' li olguların %20 - 40' inı oluşturur.⁷¹ Tip II diyabet' in doğal seyirinde uzun süreli, daha hafif bir prediyabetik hiperglisemi evresi vardır. Bu nedenle hastalık tanısı, birçok hastada makro ve mikrovasküler komplikasyon belirtilerinin çoktan gelişmiş olduğu geç bir dönemde konur.⁵⁷

Tip 2 diyabet gelişimini önlemek ve tedavi etmek için kan glukoz değerini normale getirmek, beraberinde hipertansiyon ve hiperglisemiye de denetlemek öncelikli olarak hedeflenmelidir.^{4,63} Çoğunluğunu obezlerin oluşturduğu Tip 2 diyabet hastaları genelde insülin tedavisine gereksinim duymazlar. Hiperglisemi diyet, egzersiz ve kilo yitimi ile denetim altında tutulabilir. Bu yöntemler ile kan glukoz düzeyi normal sınırlara düşürülemez ise oral antidiyabetik ilaç tedavisi düşünülebilir. Tek bir ilacın yeterli olmaması durumunda ilaç birleşimleri uygulanabilir. Ancak bununda yetersiz kaldığı olgularda insülin tedavisi uygulanır. Son

zamanlarda ise, β hücrelerinin korunması ve glukoz toksisitesinin önlenmesi açısından insüline geçiş ve erken kombinasyon tedavileri önem kazanmıştır.^{2,63,71}

2.5.3. Diğer Özel Tipler

Bu tip, glukoz toleransında bozulmayla seyreden çeşitli hastalık ve sendromların birarada olduğu gruptur. β hücre ve insülin fonksiyonunda genetik bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, ilaçlar ve kimyasal maddeler, enfeksiyonlar, immün kökenli formlar ve genetik sendromlar diyabetin ender nedenleri arasında sayılabilir.

2.5.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel DM (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk olarak gebelikte tanımlanan herhangi bir derecedeki glukoz intoleransıdır.^{60,72} Bu tanımlama, glukoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği olasılığını da düşündürebilir.^{60,72} ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), gebelik dönemindeki diyabeti, altta yatan patogeneze yönelik olarak şu şekilde sınıflanmaktadır;⁷³

1. Pregestasyonel Diabetes Mellitus
 - a. Tip 1 DM (insülin bağımlı)
 - b. Tip 2 DM (insülin bağımlı olmayan)
2. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Diyabet, gebelik öncesi tanılanmış ise **pregestasyonel (PGDM)**, ilk kez gebelik sırasında saptanmış ise **gestasyonel diabetes mellitus (GDM)** adını alır. Pregestasyonel diyabeti olanların %35' ini tip 1, %65' ini ise tip 2 diyabet oluşturmaktadır.

Pregestasyonel ve gestasyonel diabetes mellitus maternal ve fetal açıdan yakın izlemeyi gerektiren oldukça riskli gebeliklerdir. Diabet ile komplike olmuş gebelikler süresince annenin ve bebeğin hekim tarafından düzenli olarak kontrol edilmesi ile oluşabilecek hasar önlenmektedir.^{4,74,75}

DM tanısı gerek olası kötü sonuçların riski altındaki bebekleri gerekse de sonradan gelişebilecek diyabet riski altındaki kadınları belirlemek için son derece önemli olsa da tarama ve tanısı için evrensel bir standart bulunmamaktadır.^{1,66,76} ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), GDM için 2 saatlik 75 - g OGTT (oral glikoz tarama testi) ve 3 saatlik 100 - g oGTT olarak iki farklı tanı kriteri kabul etmektedir.^{5,73} GDM' nin toplumda görülme sıklığı kullanılan bu tanı kriterlerine bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle GDM dağılımının %1–14 arasında değiştiği ve tip 2 DM' nin sık görüldüğü toplumlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir.^{1,72} Bununla birlikte, pregestasyonel diyabetin görülme sıklığının yaklaşık 1000 gebelikte 1 - 3 olduğu bildirilmektedir.

Normal bir gebelik sırasında fetüsün büyümesini sağlayacak yeterli enerjiyi karşılamak için annede bazı metabolik değişiklikler olur.^{2,66} Normal bir gebelik, pankreas β hücrelerinde hiperplazi, artmış insülin salınımı, erken dönemde artan insülin duyarlılığı ve geç evrede artan insülin direnci gibi özellikleri ile diyabete yatkınlık yaratan bir olgudur.

Normal bir gebelikte, insülin direncinin aşılması ve annenin kan glikoz yoğunluğunun normal düzeyde tutabilmesi β hücrelerinin uyumu ile sağlanırken, bu düzeneğin yeterince etkin olmadığı koşullarda GDM gelişmektedir. Bununla birlikte, gebeliğin erken evrelerinde artan insülin duyarlılığından 1. ve 2. trimestir başlarında artan östrojen düzeyleri yükümlüken, geç dönemde artan insülin direncinden 2. ve 3. trimesterde plasentadan salınan insan plasental laktojen (HPL), prolaktin (PRL) ve kortizol gibi insülin karşıtı hormonlar olarak da bilinen gebelik hormonları yükümlüdür. Bu hormonların etkisiyle açlık kan şekeri düzeyi fetüsün yararlanabilmesi amacıyla gebelik sırasında giderek yükselir ve 3. üç aylık evrede gebelik öncesi döneme göre 2 katına çıkabilir. Diyabetik gebelerde ise gebelik ilerledikçe ve insülin karşıtı hormonlar arttıkça, gebelik öncesi döneme göre %30 daha fazla insüline gereksinim duyulur. Genellikle gebeliğin ikinci yarısında artmış insülin direnci ve glukoz yapımı sonucu hiperglisemi oluşur.^{6,57,76,77}

2.6. DENEYSEL DİYABET

Günümüzde çeşitli hastalıklara tanı konulması, patogenezinin aydınlatılması, hastalıktan korunma ve tedavi olanaklarının incelenebilmesi için deneysel hayvan modellerinin kullanımı oldukça yaygındır.⁷ Bu erekle, insanlarda diyabetes mellitus' un oluşum düzeneklerini anlayabilmek, engelleyebilmek ve kronik diyabetin neden olduğu yan etkileri ortaya koyabilmek için deney hayvanlarında cerrahi, kimyasal, viral ve spontan manüplasyon yöntemleri ile deneysel diyabet modelleri oluşturulmaktadır.^{1,78,79} Bunlar çoğunlukla, küçük, kolay üretilebilir ve ucuz maliyetli olmaları gibi faktörler nedeniyle fare ve sıçan gibi kemirgenler üzerinde uygulansa da kedi, köpek ve maymun gibi denekler üzerinde de uygulanabilmektedir.⁷⁸

Deneysel modellerin, çevresel faktörlerin etkilerini belirlemek için kontrollerin kullanılabilmesi, araştırılan patolojiye uygun hayvan türlerinin genetik olarak seçilebilmesi ve anlamlı istatistiksel değerlendirme yapmaya olanak verecek sayıda örnekte çalışılabilmesi gibi çeşitli avantajları vardır. Bununla birlikte, bu modellerden bazıları insandaki diyabete patolojik özellikleriyle benzese de oluşturulan diyabet modellerinin hiçbiri insandaki diyabetle birebir örtüşmemektedir.^{7,80}

2.6.1. Genetik (Spontan) diyabet modelleri

Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalar ile genetik olarak diyabetik (spontan tip - 1 diyabetik ve spontan tip - 2 diyabetik) hayvanlar elde edilmektedir. NOD (obez olmayan diyabetik) fareler, BB (bio

breeding) sıçan, LETL (Long Evans Tokushima) sıçan, Yeni Zelanda beyaz tavşanı, Keeshand köpeği, Çin hamsteri ve Celebes black ape gibi mutant hayvanlar spontan Tip I diyabet için kullanılırken, Ob/Ob fare, db/db fare, Zucker (fa/fa) sıçan, Goto Kakizaki sıçan, KK fare ve OLETF sıçan gibi hayvanlar da spontan Tip II diyabet için kullanılırlar.^{1,7,78}

2.6.2. Viral diyabet modelleri

Ensefalomiyokardit virüs (EMC), Rubella virüs (kızamıkçık), Coxsachie B. virüs, Reovirüs, Kilham Rat Virüs (KRV) ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi pankreası tahrip eden virüslerle oluşturulan diyabet modelidir.⁸¹

2.6.3. Cerrahi girişim ile oluşturulan diyabet modelleri

Hayvanlarda deneysel diyabet oluşturulmasında kullanılan yöntemlerden biri de pankreasın cerrahi olarak, kısmen ya da tümüyle çıkartılmasıdır (pankreatektomi).^{78,82} İlk olarak, 1890' da Oscar Minkowski ve arkadaşları, köpek pankreasının tümüyle çıkartılması ile akut diyabet oluşturmuşlardır.¹ Kısmi pankreatektomi ile diyabet oluşturabilmek için pankreasın yaklaşık %90 - %95' lik bir bölümünün çıkartılması gerekmektedir.^{7,82} Zor bir yöntem olan pankreatektomi, deneysel diyabet oluşturulmasında kullanılan en etkili yöntemlerden biri olmasının yanı sıra, cerrahi girişim komplikasyonları, hayvanın enfeksiyon kapması ve hipoglisemi gibi riskler taşımaktadır.

Deneysel diyabet oluşturmada kullanılan bir diğer cerrahi yöntem de hipotalamik lezyon oluşturmadır. Hipotalamus ventramedialinin elektrolitik olarak lezyonlandırılışı; hiperfaji, obezite ve hiperinsülinemiye neden olurken, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinin lezyonlandırılması da hiperfaji, obezite ve glikoz tolerans bozukluğuna yol açabilir.^{7,78}

2.6.4. Kimyasal ajanlar ile oluşturulan diyabet modelleri

Streptozotosin (STZ, %69) ve Alloksan (ALL, %31) deneysel diyabet oluşturmak ereğiyle, sıklıkla kullanılan kimyasal ajanlardır.⁴⁹ Bunların dışında, daha ender olarak, çinko şelatrleri (dithizone, 8-hidroksikinolin), Rodentisid - Vacor ve diet nitrozaminleri gibi maddeler de deneysel diyabet oluşturmak için kullanılır.^{7,78,79} Streptozotosin ve Alloksan, deney hayvanlarına intravenöz, intraperitoneal ve deri altı enjeksiyon ile uygulandıklarında Tip I (IDDM) ve Tip II (NIDDM) diyabet oluşturulabilir.⁷⁴ Diyabet oluşturmak için verilecek dozun miktarı deneyde kullanılacak deneğin cinsine, ilacın uygulama yoluna ve hayvanın beslenme şekline göre belirlenmelidir.^{7,82} Etki düzenekleri birbirinden farklı olan STZ ve ALL ile oluşturulan diyabet modellerinin esası β hücrelerinin harabiyetine dayanmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri oluşturarak sitotoksik etki gösteren bu iki ajan, pankreatik β hücrelerinin insülin salınımını engelleyerek diyabete neden olurlar.⁸³

Ürik asit türevi, antineoplastik bir ajan olan Alloksan, sıçanlarda sıklıkla intravenöz olarak 65 mg/kg dozda kullanılırken, bu doz intraperitoneal ve deri altı uygulamalarda 150 mg/kg' ye kadar çıkabilmektedir.^{7,80,83} ALL, farelerde ise 100 - 200 mg/kg dozları aralığında

intravenöz olarak uygulanmaktadır.^{79,80} STZ' nin kullanım aralığı ALL kadar dar olmayıp, genelde intravenöz uygulamalarda 40 - 70 mg/kg, intraperitoneal enjeksiyonlarda ise 35 - 65 mg/kg doz aralığında kullanılmaktadır.^{7,85} ALL, fizyolojik pH' da stabil olmayışı, diyetdeki şekerlerin alloksanın etkisine karşı koruyucu olabilmesi ve yüksek dozlarda pankreas dışı diğer organlarda da toksik etkili oluşu gibi nedenlerle Streptozotosin' e karşın daha az yeğlenmektedir.

2.7. STREPTOZOTOSİN (STZ)

Streptozotosin (Streptozosin, İzostazin, Zanosar, STZ) onkojenik, onkolitik, antitümöral ve diyabetojenik özellikleri olan geniş dağılımlı antibakteriyel bir ajanıdır.^{8,85,86} İlk olarak 1960' da *Streptomyces achromogenes* sub. *streptozoticus* kültüründen izole edilen STZ,^{87,88}

- tetra-O-acetil glikozamin hidroklorür' den ⁸⁹,
 - d- glikozamin + N-nitrosometil karbomil-asit' den ⁹⁰ ve
 - d- glikozamin N-metilüre' den ⁹¹
- olmak üzere, 3 farklı yöntem ile sentetik olarak da elde edilebilir. ⁹²

N - nitroso türevli bir glikozamin olan STZ' nin moleküler formülü $C_8H_{15}N_3O_7$; moleküler ağırlığı ise 265.2 g/mol dür.^{8,87,93,94} Açık sarı ya da beyaz renkte, kristalize toz yapıda görülen STZ, suda oldukça iyi, alkol ve ketonlarda ise daha az çözünür.⁹⁵ Dondurulmuş olarak (-20C°) saklanması ve ışıktan korunması gerekir. Optimum stabilitesi için pH 4 – 4.5 olmalıdır. Farklı protokoller ve farklı dozlarda uygulanan streptozotosin, uygulamayı izleyen ilk 6 saat içinde, metabolitleri ile birlikte, büyük oranda idrar (%70 - %80), küçük bir oranda ise dışkı ile (%8 - %9) vücuttan atılır.^{93,95}

Pankreas β hücreleri üzerinde toksik etkiye sahip olan STZ, β hücrelerinin hızlı ve geri dönüşümsüz olarak nekrozuna neden olur.^{86,96} Yapısındaki glikoz molekülü ile hücre membranında bulunan glikoz reseptörüne bağlanan STZ, β hücrelerine bir glikoz taşıyıcısı olan GLUT- 2 yoluyla girer ve pankreatik β hücrelerinin yitimi ile sonuçlanan, DNA' nın

alkilasyonuna neden olur. STZ' nin esas toksisitesi bu potansiyel alkilasyon özelliğinden kaynaklanmaktadır. STZ' nin uyardığı bu DNA hasarı, DNA yenilenme evresi ile sürer. DNA onarımı sırasında nükleer bir enzim olan poli-ADP, riboz sentetaz erkini uyarır. Bu enzimin hücrel erki sırasında hücrel NAD ve ATP azalır. Oksidatif metabolizmanın önemli bir ögesi olan NAD' ın azalması ise β hücrelerinin ölümüne neden olur. Sonuç olarak, insulin sentezi ve salgılanması baskılanır.^{8,97,98} STZ' nin β hücreleri üzerindeki bu etkisi, kan insülin ve glikoz düzeylerindeki özgün değişiklikler ile kendini gösterir.

STZ uygulandıktan sonra kan glikozunda 3 aşamalı bir yanıt oluşur.

Geçici hiperglisemi evresi: Uygulamayı izleyen ilk 2 saat içinde, karaciğerde glikojenin ani yıkımına bağlı olarak kan şekeri geçici olarak yükselir. Bu durum, diyabetojenik ajanı uygulamadan önce denek 12 - 18 saat süreyle aç bırakılırsa azaltılabilir ya da ortadan kaldırılabilir. Bu evrede plazma insülin düzeyleri düşüktür.

Şiddetli hipoglisemi evresi: Yaklaşık 6 saat sonra başlayan bu evre şiddetli hipoglisemi ile özgünleşmiştir. Diyabetojenik ilaç uygulamasını izleyen ilk 24 saat içindeki ölümlerden bu hipoglisemi yükümlüdür. Bu nedenle uygulamadan sonraki 24 saatlik evrede deneğe şekerli su verilmesi önerilmektedir. Hipoglisemi, β hücrelerinin ölümüyle birlikte aşırı miktarda insulinin, kana salıverilmesine bağlıdır; bu dönemde plazma insulin düzeyleri çok yüksektir.

Kalıcı hiperglisemi evresi: STZ uygulamasından 10 - 12 saat sonra başlayan bu evrede, plazma insulin düzeyleri düşer ve aylarca düşük olarak seyreder.⁹⁷

Toksik etkisi bununla sınırlı olmayan STZ, böbrek hasarına, oksidatif stres sonucu enflamasyona ve endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte STZ, üreme üzerindeki toksik etkisini, erkeklerde testesteron düzeyini azaltarak ve testis fonksiyonlarını bozarak gösterirken dişilerde canlı oosit sayısını azaltarak ve oosit olgunlaşmasını geciktirerek gösterir. Sitotoksik etkisi nedeniyle laboratuvar personeli için önemli bir sağlık ve güvenlik tehdidi oluşturan STZ, Kurumsal Biogüvenlik Komitesi tarafından (IBC) tehlikeli kimyasallar sınıfına alınmıştır.⁹⁵

2.8. ANTİKORLAR

Organizmada en yaygın doku türü olan bağ dokusu, vücuttaki tüm dokular için destekleyici görev yapan, hücre ve dokular arası bağlantıları sağlayan, hücreler ve hücreler arası maddelerden oluşmuş bir dokudur. Kollajen bağ dokuda en bol bulunan yapısal proteindir.⁹⁹ Kollajen molekülü üç polipeptit alt birimden oluşur. Polipeptit alt birimleri olan α - zincirleri, ortak bir eksen etrafında sol el sarmalı şeklinde düzenlenirler. Kollajen molekülünün üçlü sarmalını oluşturan α - zincirlerinin farklılığına göre farklı kollajen tipleri tanımlanmıştır. Tip III, IV ve VI gibi kollajenlerin follüküler hücrelerin düzenlenmesi, çoğalması, farklılaşması ve apoptozu ile yakından ilişkili olabileceği ve ayrıca ovülasyonda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Tip III kollajen, 3α - zincirinden oluşmuş homotrimer yapıda bir moleküldür. Fibriler kollajen ailesinin bir üyesi olan tip III kollajen sentezi erken embriyonik dönemde başlar ve embriyogenezis sürer. İnsan dokularında en bol bulunan ikinci kollajen olan homotrimer yapıdaki bu molekül yetişkinlerde; deri, kan damarı, akciğer, karaciğer ve dalak gibi elastik özellik sergileyen organların ECM' sinde bulunan en önemli bileşenlerden birisidir. Bu organların fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesinde oldukça önemlidir.^{100,101} Bu kollajen, tip I kollajenin diğer kollajenlerle bağlanmasına katkıda bulunur.

Bazal membranın en önemli yapısal bileşeni olan tip IV kollajen, $\alpha 1(IV)$, $\alpha 2(IV)$, $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$, $\alpha 5(IV)$, $\alpha 6(IV)$ olmak üzere 3α - zincirinden oluşan, altı farklı alt birimden yapıldır. Tip IV kollajenin tüm izoformları dokuya özgü ifadenme gösterirler.^{102,103,104}

Tip VI kollajen, 3 α - zincirinden meydana gelen α 1(VI), α 2(VI), α 3(VI) üç farklı alt biriminden oluşan heterotrimer yapıda bir moleküldür. Mikrofilament yapısındaki bu kollajen dermis, iris, silier cisim, intervertebral diskler, plasenta, karaciğer ve damar duvarı gibi dokularda geniş bantlar halinde bulunur, tümör oluşumu gibi patolojik durumlarda ise daha sık gözlenir.^{105,106,107,108}

Aktin, ökaryotik hücrelerde yaygın olarak bulunan ve hücre içi yoğunluğu genelde 100 μ M' den fazla olan yuvarlak şekilli, yapısal bir proteindir. Aktin proteinleri heliks şeklinde polimerize olurlar ve mikrofilament, olarak da isimlendirilen aktin filamentlerini oluştururlar.

Ökaryotik hücrelerde aktin filamentleri, hücre iskeletini oluşturarak hücrenin şeklini belirler ve hücreye mekanik destek verirler. Kas hücrelerinde miyozin ile birlikte, kasılma eyleminin gerçekleştirilmesini ve hücrenin hareket etmesini sağlarlar. Bununla birlikte, bazı tip hücrelerarası bariyerlerin oluşumunda, hücre bölünmesi sırasında hücrenin ekvatorunda boğum oluşmasında rol alırlar.

Omurgalılarda alfa (α), beta (β) ve gama (γ) olmak üzere 3 esas aktin izoformu tanımlanmıştır. Alfa aktin çizgili kas, kalp kası ve düz kas hücrelerinde ifade edilir. Damar düz kas hücreleri oldukça fazla miktarda alfa aktin ve vimentin filamentleri içermeleri ile diğer dokularda bulunan düz kas hücrelerinden farklılık gösterirler.

Normal bir ovaryumda, α - SMA (Alfa - Smooth Muscle Aktin) özellikle teka eksterna katmanında kan damarları duvarlarında, kas

liflerinde, follikül çevresindeki stromal hücrelerde ifadenir. Ancak bazı patolojik koşullarda folliküler kapillerler ve granüloza hücrelerinde de ifadenir.^{109,110}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamızda Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezinde üretilmiş, 24 adet 2 aylık (genç), 24 adet 8 aylık (yaşlı) olmak üzere, toplam 48 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Her grupta 6' şar adet sıçan olacak şekilde toplam 8 grup oluşturuldu.

1. Grup: Gebe ve diyabetli olmayan, genç,
2. Grup: Gebe olmayan genç ve diyabetli,
3. Grup: Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı,
4. Grup: Gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli,
5. Grup: Gebe, genç ve diyabet olmayan,
6. Grup: Gebe, genç ve diyabetli,
7. Grup: Gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan,
8. Grup: Gebe, yaşlı ve diyabetli

Deney hayvanları standart kafeslerde 12 saat aydınlık,12 saat karanlık ve ısı 22 - 24°C olan fizyolojik ortamlarda tutuldular. Deneklerin serbest diyet ve su ile beslenmeleri sağlandı.

Aynı zamanda çiftleştirmede kullanılacak erkek sıçanlar, çiftleştirmeden 1 - 2 gün önce tek başlarına bir kafese alındılar.

3.2. Kronik Diyabet Modeli Oluşturma

Diyabet grubundaki sıçanlara tek doz 50 mg/kg STZ, sodyum sitrat tampon (2.94 gr sodyum sitrat, 100 ml distile su, pH: 4.5) solüsyonunda çözüldürülerek intraperitonal olarak enjekte edildi ve deneysel diyabet oluşturuldu.¹¹¹ İlacın neden olabileceği hipoglisemik ölümü engellemek için streptozotosin uygulanan deneklere 24 saat süresince %5 glikoz içeren su verildi.⁴⁸ Kontrol grubu olarak ayrılan sıçanlara 0.5 cc tek doz sodyum sitrat tamponu intraperitonal olarak uygulandı.^{112,113}

Uygulamayı izleyen üçüncü günde sabah deneklerin kuyruk venlerinden alınan kan alınarak glukometre ile tokluk kan şekerleri ölçümü yapıldı. (sıçanlar gece aktif oldukları için sabah yapılan ölçümün sonucu tokluk değeri olarak kabul edildi). Diyabet grubunu oluşturan sıçanların kan şekerleri ortalama **310 - 399** mg/dl olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise kan şekeri değerleri ortalama **80 - 90** mg/dl olarak saptandı.

Uygulamayı izleyen 2 aylık izleme sürecinden sonra diyabetli olduğu belirlenen denekler, gebeliğin oluşumu için her dişi sıçan iki erkek sıçanla bir gece aynı kafese konuldu ve vaginal plak oluşumu gözlemlendi. Gebeliğin 14. gününde tüm gebe gruplara ait denekler, genel anestezi altındayken karın bölgeleri açılarak ovaryum' ları çıkarıldıktan sonra intraperitoneal ketamin (44 mg/kg) ve ksilazin enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Gebe olmayan gruptaki denekler ise gebe gruptaki deneklerle aynı günde kesilerek ovaryum dokuları alındı. Tüm deneklerden alınan ovaryum örnekleri %10' luk nötral formaldehit içerisine konuldu.

3.3. Işık Mikroskopik Yöntem

İmmünohistokimyasal boyamalar için alınan doku örnekleri öncelikle alışlagelmiş ışık mikroskop izleme işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı.

Bu erekle %10 'luk nötral formaldehitte 72 saat süreyle tespit edilen doku örnekleri bir gece akarsuda yıkanarak tespit maddesinden arındırıldılar ve takip işlemlerinden sonra parafine gömüldüler. Mikrotom ile 4 µm kalınlığında alınan kesitler histomorfolojik inceleme için normal lamlara yerleştirildi ve Hematoksilen Eozin ile boyandı.

3.4. İmmunohistokimyasal Yöntem

Doku örnekleri, oda ısısında, %10' luk nötral formalin solusyonu içerisinde 72 saat süreyle tesbit edildi. Daha sonra alışlagelmiş ışık mikroskop izleme yönteminden geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan bloklardan mikrotomla (Leica SM 2000, Germany) polizinli lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinize edilmesi amacıyla, kesitler bir gece 37 °C ve ertesi gün 1 saat 60 °C olacak şekilde etüvde bekletildi ve deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 15' er dakika ksilol' e etkin bırakıldı. Dehidrate edilmesi amacıyla dokular 10' ar dakika olacak şekilde sırasıyla %100, %96 ve %80' lik alkol serilerinden geçirildiler.

Dehidrate edilen dokular alkolden arındırılmak için 5' X 2 kez distile sudan geçirildikten sonra, Pap - pen (Super PAP - pen, PN IM3580, Becman Coulter Company, France) ile kesit üzerindeki dokuların çevresi çizildi.

Daha sonra, kollajen tip III (ab7778, Lot: GR52659- 2, ABCAM), IV (ab19808, Lot: GR63101- 1, ABCAM), VI (ab6588, Lot: GR33545- 3, ABCAM) ve alpha smooth muscle actin (ab5694, Lot: GR60681- 4, ABCAM) primer antikoları için 15 dakika %3' lük hidrojen peroksit (Ref: TA- 125- HP, Lot: HP18180, hydrogen peroxide block, Thermo Scientific, Fremont, CA) etkin bırakılan dokularda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. İşlem sonrasında camlar PBS (Phosphate buffer saline, pH: 7.4) ile yıkandı.

Yıkanan camlara 5 dakika Ultra - V block (Ref: TA-125-UB, Lot: AUB81223, Ultra V Block, Thermo Scientific, Fremont, CA) uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Bu işlemden sonra dokular yıkanmadan primer antikör aşamasına geçilerek; Kollajen tip III, IV, VI ve alfa aktin primer antikörlerine etkin bırakıldı. Daha sonra PBS ile yıkanan camlara 20 dakika biyotinli sekonder antikör uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. PBS ile yıkanan camlar 20 dakika süresince streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Ref: TS-125-HR, Lot: SHR 80508, streptavidin peroksidaz, Thermo Scientific, Fremont, CA) etkin bırakıldı, böylece camlarda enzimin biyotine bağlanması sağlandı. Son olarak ortama kromojen AEC (3 - amino - 9 - ethylcarbazde) (Ref: TA-125-SA, Lot: ASA110429, Large Volume AEC chromogen single solution, Thermo Scientific, Fremont, CA) eklenerek yaklaşık 10 dakika bekletildi ve gözle görülebilir ürünün ortaya çıkması sağlandı.

Zemin boyası olarak Mayer' in Hemotoksileni (0B52Y092, Merck) kullanıldı. Negatif boyama primer antikor aşamasında yapıldı ve bu şekilde boyanan camlar ultra - mount (VM 13518, Lab Vision Corporation, San Francisco, CA, USA) ile kapatılıp, bilgisayar donanımlı, kamera ataçmanlı foto-ışık mikroskopta (DM 4000 B, Leica, Weetlar, Germany, DFC280 Plus Camera, Leica, Weetlar, Germany) fotoğraflanarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. 2 Aylık Gruplara Ait Bulgular

4.1.1. Tip III Kollajen Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan, genç gruplarında korteks ve medulla bölgeleri normal yapıdaydı. Kortekste antrumu gelişmiş sekonder folliküllerde çok sıralı granüloza hücre katmanı, zona pellusida ve oosit normal yapıda izleniyordu. Teka interna ve eksterna' nın oldukça gelişkin olduğu dikkati çekti. Korpus luteum oldukça gelişkindi. Yer yer atretik folliküller ayırt edildi. Medullada damarlar boldu. Tip III kollajen tutulumu granüloza hücrelerinde ve oositte oldukça yaygındı. Büyük büyütmelerde, sekonder follikülün granüloza hücrelerinde kuvvetliden zayıfa değişen tutulum belirlenmekle birlikte, zona pellusida' nın boyanma göstermediği saptandı. Buna karşın oositin kuvvetli tepkime gösterdiği ilgiyi çekti. Çekirdek ve çekirdekçikte tutulum izlenmedi. Zona pellusida' yı çevreleyen korona radiata hücrelerinde de boyanma orta düzeydeydi. Yine teka interna hücrelerinde ve bazı medulla hücrelerinde orta dereceli tepkimenin varlığı dikkati çekti (Resim 1, 2).

Genç ve diyabet uygulanan deneklerde ovaryumda, tek sıralı granüloza hücre katmanı içeren primer follikülde, oosit immünreaktivitesinin son derece yaygın olduğu izlenirken, antrumu gelişmiş folliküllerde granüloza ve teka hücrelerinde kontrole karşın tutulumun biraz daha zayıf olduğu dikkati çekti. Oositte tutulum yine orta dereceliydi. Damar duvarlarında ise boyanma zayıftı (Resim 3, 4).

Gebe, genç ve diyabet olmayan gruplarda, kortekste çeşitli gelişim evrelerindeki folliküllerde oositin yine kuvvetli tutulum gösterdiği buna karşın granüloza hücrelerinde boyanmanın ortadan zayıfa değiştiği görüldü. Büyük büyütmelerde yapılan incelemelerde ise korpus luteum' ların diğer gruplara karşın biraz daha fazla tutulum gösterdiği gözlemlendi. Tüm folliküllerde oositin kuvvetli immünreaktivite gösterdiği izlenirken, granüloza ve stromal hücrelerde tutulum diğer gruplara karşı daha azdı (Resim 5, 6).

Aynı gurubun diyabetli gebe deneklerinde yapılan incelemelerde, korpus luteum' da immün tutulumun, luteal hücrelerde diğer gruplara karşın son derece kuvvetli olduğu izlenirken, folliküllerde ise ortadan zayıfa değiştiği görüldü. Teka interna, eksterna ve medullar bağ dokusu yapılarında ise tutulumun zayıf olduğu izlendi. Diğer gruplara karşın tip III immünreaktivitesi en az bu grupta saptandı (Resim 7, 8).

4.1.2. Tip IV Kollajen Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip IV kollajen immünreaktivitesi incelendiğinde, follikül ve korpus luteum hücrelerinde tepkimenin oldukça yaygın olduğu dikkati çekti. Teka interna hücrelerinde ise immün tutulum daha kuvvetliydi (Resim 9,10).

Gebe olmayan genç ve diyabetli grupta tip IV kollajen tutulumunun özellikle damar duvarlarında olmakla birlikte, bağ dokusu ve hücrelerde oldukça yaygın olduğu görüldü. Oosit sitoplazmasında ise tutulumun ortadan zayıfa değişiyordu. Yine granüloza ve teka interna

hücreleri ile stromal hücrelerde de boyanmanın orta dereceli olduğu belirgin olarak gözlemlendi. Kontrole karşın tip IV immünreaktivitesinin arttığı izlendi (Resim 11,12).

Gebe, genç ve diyabet olmayan grupta tip IV kollajen tutulumunun genelde medulla düzeyinde olduğu görülmesine karşın, korpus luteum' da zayıf düzeyde immünreaktivite saptandı (Resim 13,14).

Gebe, genç ve diyabetli grupta ise tüm ovaryum yapılarında tepkimenin oldukça kuvvetli olduğu belirlendi. Oosit sitoplazmasında da tutulum orta dereceliydi (Resim 15,16).

4.1.3. Tip VI Kollajen Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip VI kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, folliküllerin orta dereceli boyanmasına karşın, bazı granüloza hücrelerinin daha belirgin boyandığı izlendi. Korpus luteum ve teka interna hücrelerinde ise immünreaktivite yine orta dereceliydi (Resim 17,18).

Gebe olmayan genç ve diyabetli, grupta tip VI kollajen immünreaksiyonunun, korpus luteum hücrelerinde belirgin olduğu izlenmekle birlikte, granüloza ve teka interna hücreleri ile oosit sitoplazmasında zayıf olduğu saptandı. Boyanma teka eksterna hücrelerinde, bağ dokuda ve damar duvarlarında ise son derece zayıftı (Resim 19, 20).

Gebe, genç ve diyabet olmayan grupta yapılan değerlendirmelerde ise, immünreaktivitenin diyabet grupları ile eşdeş olduğu belirlendi (Resim 21, 22).

Gebe, genç ve diyabetli grupta özellikle medulla, bağ dokusu, teka eksterna ve damar duvarlarında yaygın ancak zayıf boyanma gözlemlendi (Resim 23, 24).

4.1.4. Alfa aktin Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan grupta yapılan değerlendirmelerde, genç grupta alfa aktin tutulumunun oldukça yaygın olduğu görüldü. İmmünreaktivite granüloza, teka interna, oosit sitoplazması ve korpus luteum' un luteal hücrelerinde ve bağ dokusunda yaygındı. Büyük büyültmelerde de yapılan değerlendirmelerde aynı bulgular izleniyordu (Resim 25, 26).

Gebe olmayan genç ve diyabetli grupta yapılan değerlendirmelerde, tutulumun gebe ve diyabetli olmayan genç gruba karşın attığı belirlendi (Resim 27, 28).

Gebe, genç ve diyabet olmayan grupta da, tüm bağ dokusu bölümlerinde alfa aktin tutulumu oldukça yaygın düzeydeydi. Damar duvarlarında da yine yaygın boyanma dikkati çekiyordu. Buna karşın granüloza, teka interna hücrelerinde ve oosit sitoplazmasına tutulum ortadan zayıfa doğru değişiyordu (Resim 29, 30).

Gebe, genç ve diyabetli grubun deneklerinde yapılan değerlendirmelerde ise korpus luteum ve folliküllere ait granüloza hücrelerinde boyanmanın arttığı gözlenirken, bağ dokusu ve damar duvarlarında immünreaktivitenin özgülüğü dikkati çekti (Resim 31, 32).

4.2. 8 Aylık Gruplara Ait Bulgular

4.2.1. Tip III Kollajen Bulgular

Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı grupta tip III kollajen immün boyamalarında oosit sitoplazması, granüloza hücreleri ve teka interna hücreleri ile luteal hücrelerde immünreaktivite izlenmekle birlikte, tutulumun oosit sitoplazmasında biraz daha kuvvetli olduğu belirlendi (Resim 33, 34).

Gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli grupta tüm yapılarda tutulum kontrol gruplarına oranla daha zayıf görünüm sergiliyordu (Resim 35, 36).

Gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan grupta tüm ovaryum yapılarında tutulumun diğer gruplara karşın daha zayıf olduğu ilgiyi çekti. Boyanma oosit sitoplazmasında, bağ dokuda ve damar duvarlarında daha yaygın ancak zayıftı (Resim 37, 38).

Gebe, yaşı ve diyabetli grupta yapılan değerlendirmelerde, bağ dokusu tutulumunun diğer gruplara oranla daha zayıf olmasına karşın granüloza hücre tutulumunun biraz daha arttığı ilgiyi çekti (Resim 39, 40).

4.2.2. Tip IV Kollajen Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan, yaşı, grupta tip IV kollajen boyamalarında tutulumun oosit, korpus luteum ve teka interna hücreleri ile damar duvarlarında kuvvetliden ortaya değiştiği gözlemlendi (Resim 41,42).

Gebe olmayan, yaşı ve diyabetli grupta yapılan değerlendirmelerde, tutulumun bağ dokuda daha yoğun olduğu görüldü. Granüloza ve teka interna hücrelerinde de immünreaktivite kuvvetli ve belirgindi (Resim 43, 44).

Gebe, yaşı ve diyabetli olmayan grupta tip IV kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, tüm ovaryum yapılarında tutulumun orta- zayıf olduğu izleniyordu (Resim 45, 46).

Gebe, yaşı ve diyabetli grupta ise tutulum biraz daha yaygınlaşmıştı (Resim 47, 48).

4.2.3. Tip VI Kollajen Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı grupta yapılan değerlendirmelerde, tip VI kollajen tutulumunun medulla bağ dokusunda daha yaygın olduğu izlenirken, granüloza ve teka interna hücreleri ile oosit sitoplazmasında son derece zayıf olduğu belirlendi (Resim 49, 50).

Gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli grupta ise immünreaktivitenin kontrole benzer bölgelerde olduğu görülmekle birlikte, tutulumun daha zayıf olduğu ayırt edildi (Resim 51, 52).

Gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan deneklerde tip VI kollajen immün boyanmasının, teka eksterna ve medulla bağ dokusunda daha yaygın olduğu gözlemlendi. Granüloza hücrelerinde ise tepkime daha orta dereceliydi (Resim 53, 54).

Gebe, yaşlı ve diyabetli gruplara ait tip VI kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla daha zayıf bulgular izleniyordu (Resim 55, 56).

4.2.4. Alfa aktin Bulguları

Gebe ve diyabetli olmayan yaşlı grupta, alfa aktin boyamalarında tutulumun bağ dokusu, damarlar düzeyinde kuvvetli olduğu

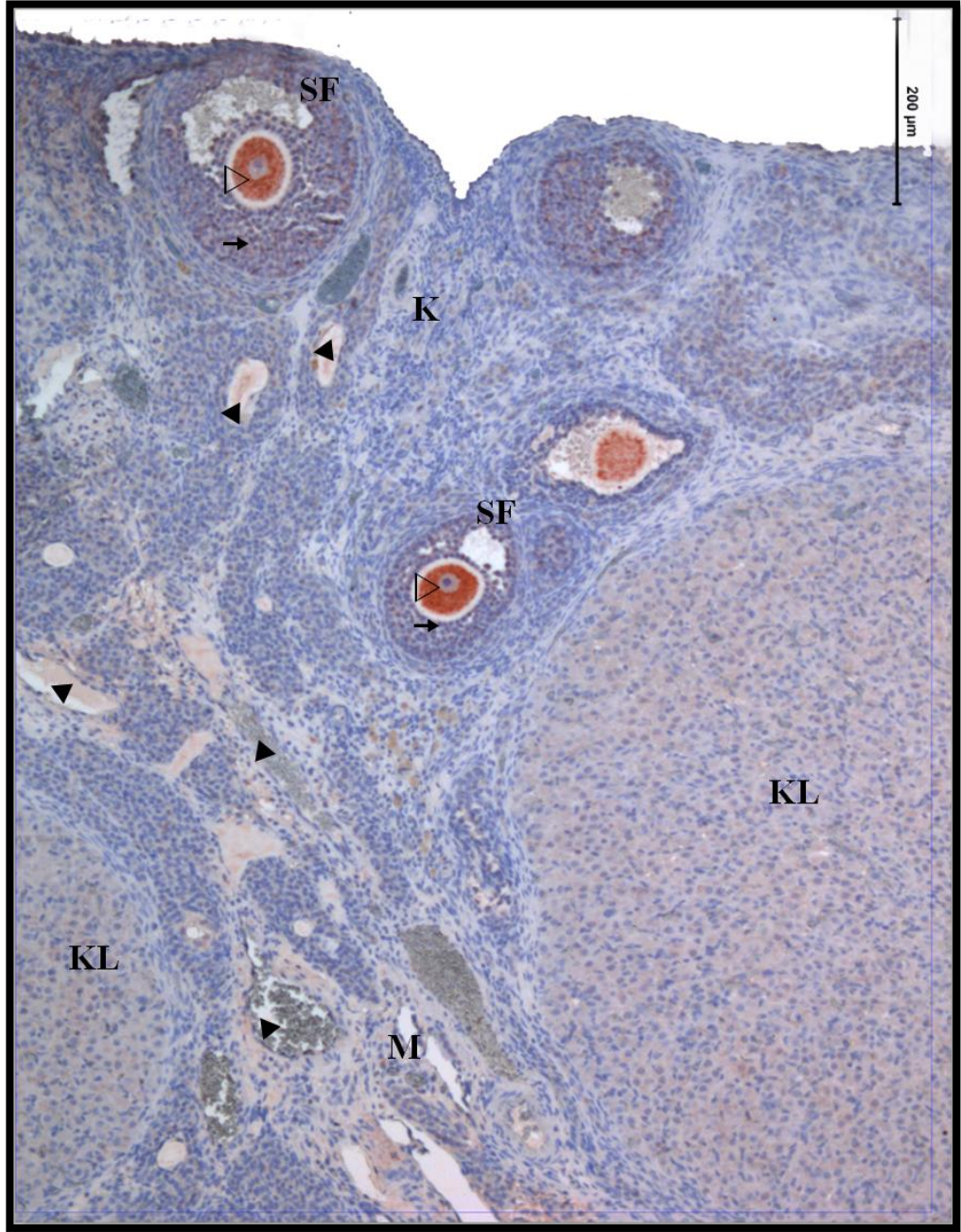
dikkati çekti. Korpus luteum, granüloza hücreleri ve teka eksterna katmanında ise boyanma orta dereceliydi (Resim 57, 58).

Gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli grupta yapılan değerlendirmelerde, tutulumun bir önceki gruba karşın çok daha kuvvetli olduğu gözlemlendi (Resim 59, 60).

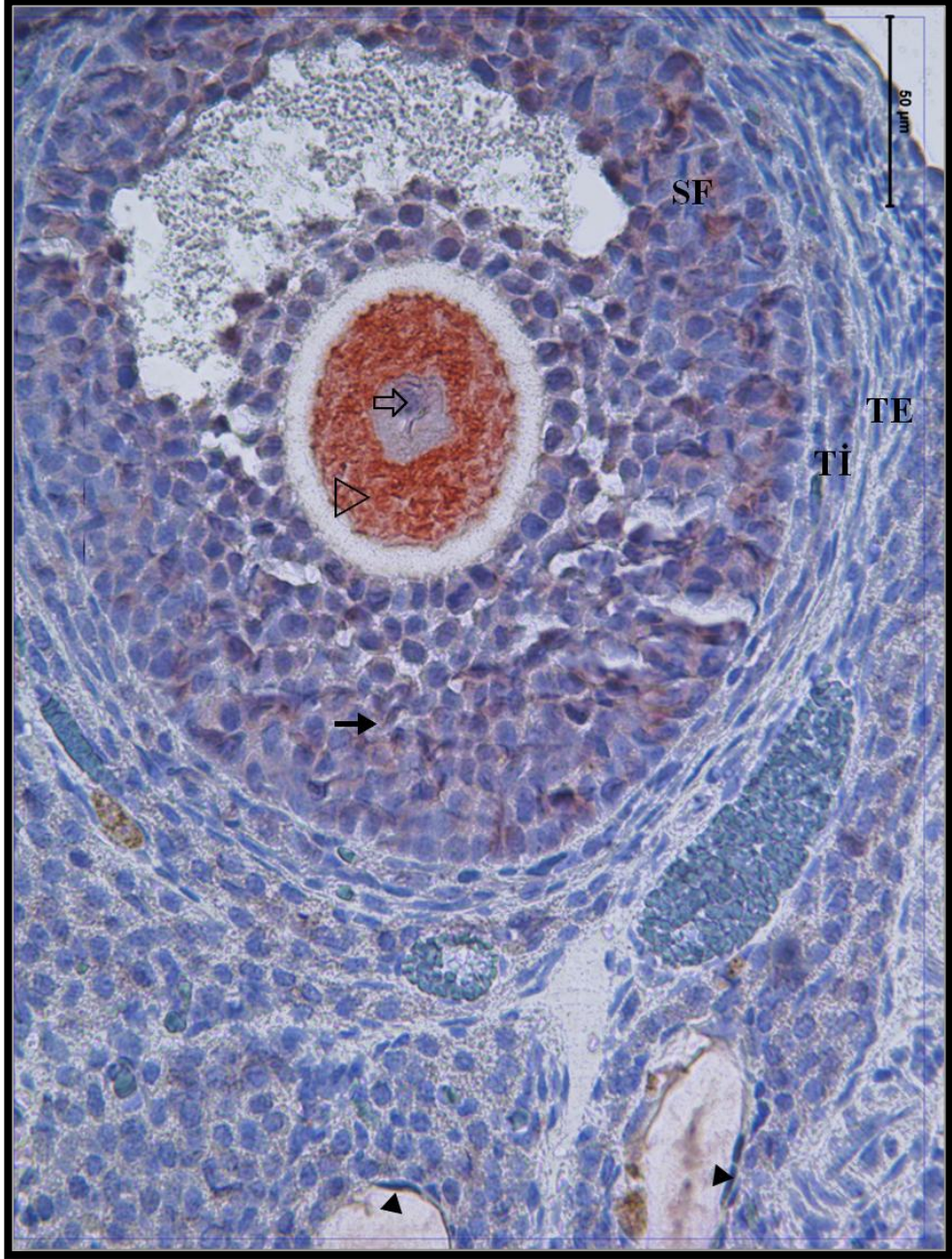
Gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan grupta ise immünreaktivitenin, bağ dokuda ve granüloza hücrelerinde kuvvetli olduğu saptanmakla birlikte, diğer yapılarda daha orta dereceli tutulum olduğu belirlendi (Resim 61, 62).

Gebe, yaşlı ve diyabetli, deneklerde yapılan değerlendirmelerde, tüm ovaryum yapılarında immün tutulumun kontrol gruplarına karşın daha çok olduğu saptandı (Resim 63, 64).

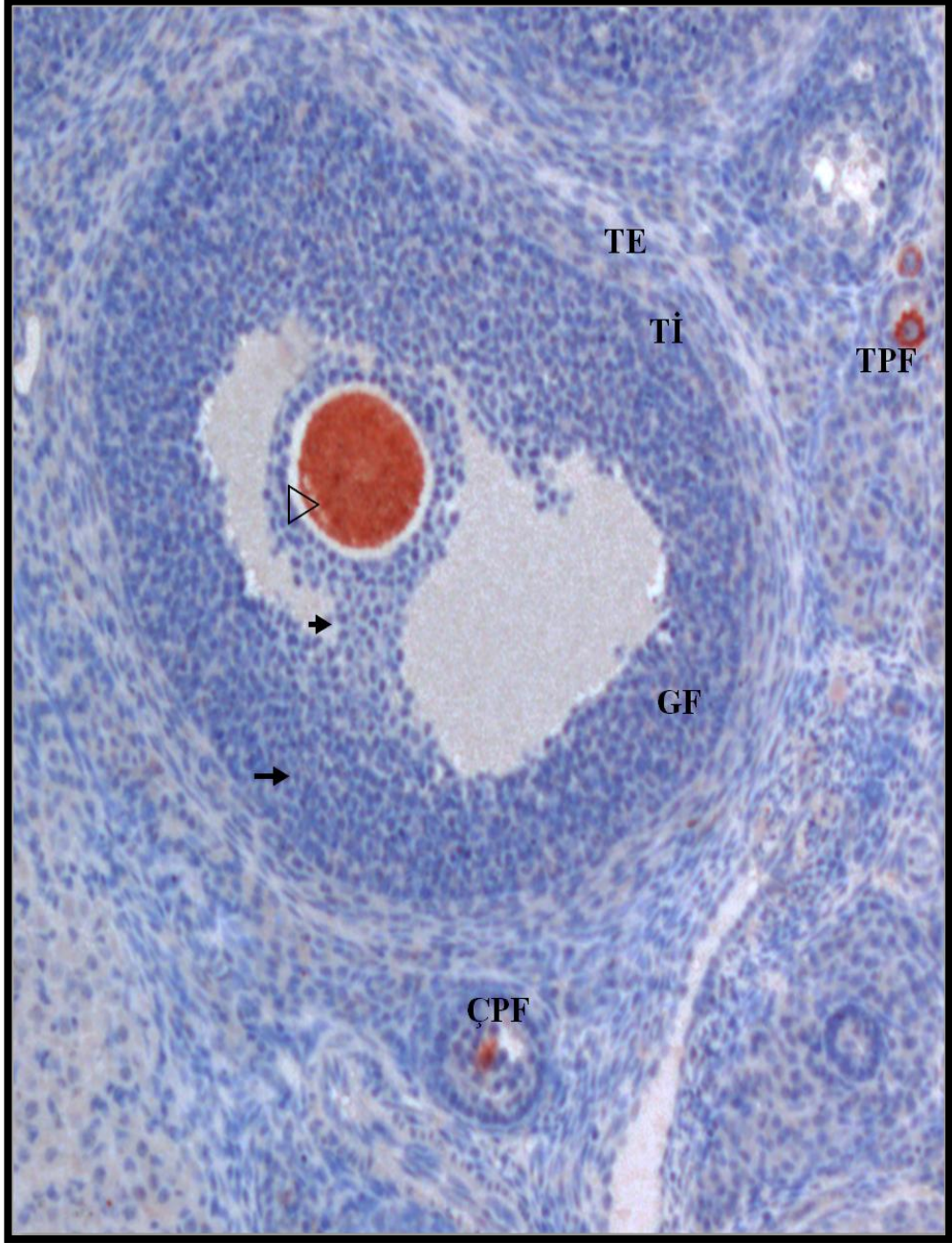
İmmünreaktivite bulgularına ek olarak, gebelikte ovaryum dokularında özellikle yaşlı gebelerde daha fazla olarak atretik follikül sayısında artma, zona pellusida yapısında bozulma, perivasküler ödem, teka interna ve eksterna katmanlarında incelme, granüloza hücre ve çekirdek yapılarında şekil bozuklukları ve primer folliküllerde azalma gibi histopatolojik değişimler de izlenmiştir.



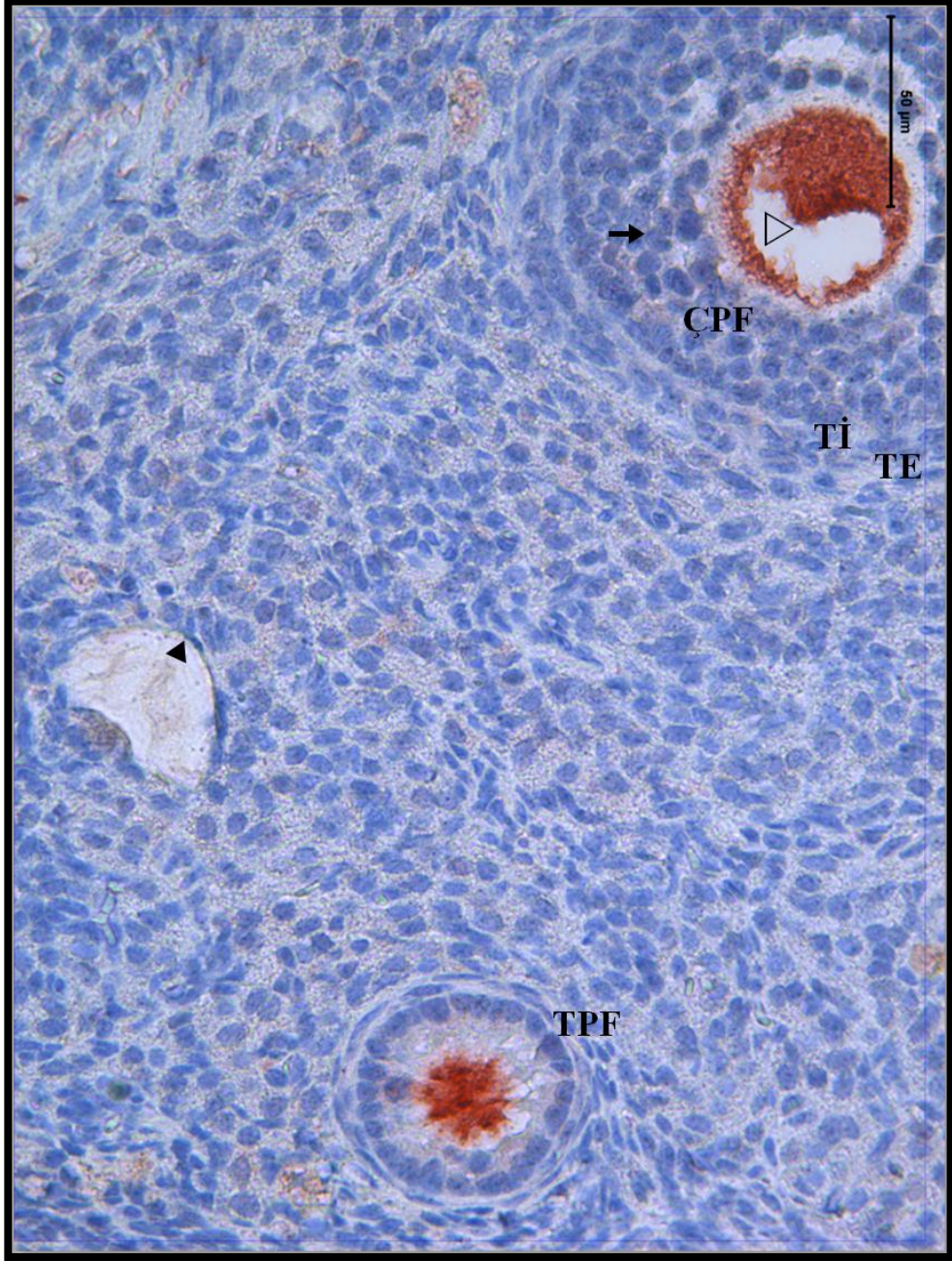
Resim 1: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), atretik follikül (AF), damar endoteli (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz – Hematoksilen X100).



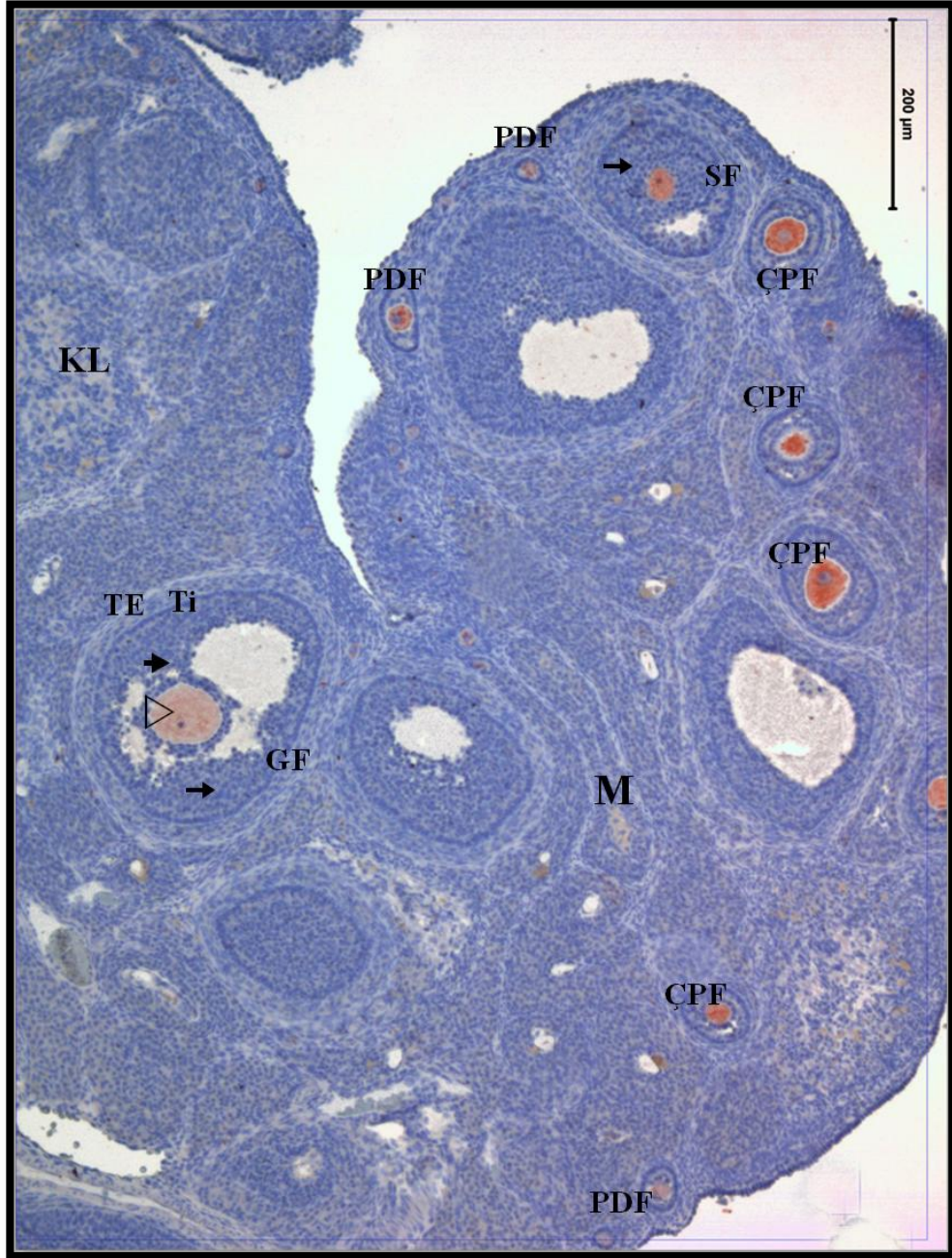
Resim 2: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit çekirdeği (⇨), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Ti), teka eksterna (TE), damar endotelini (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 400).



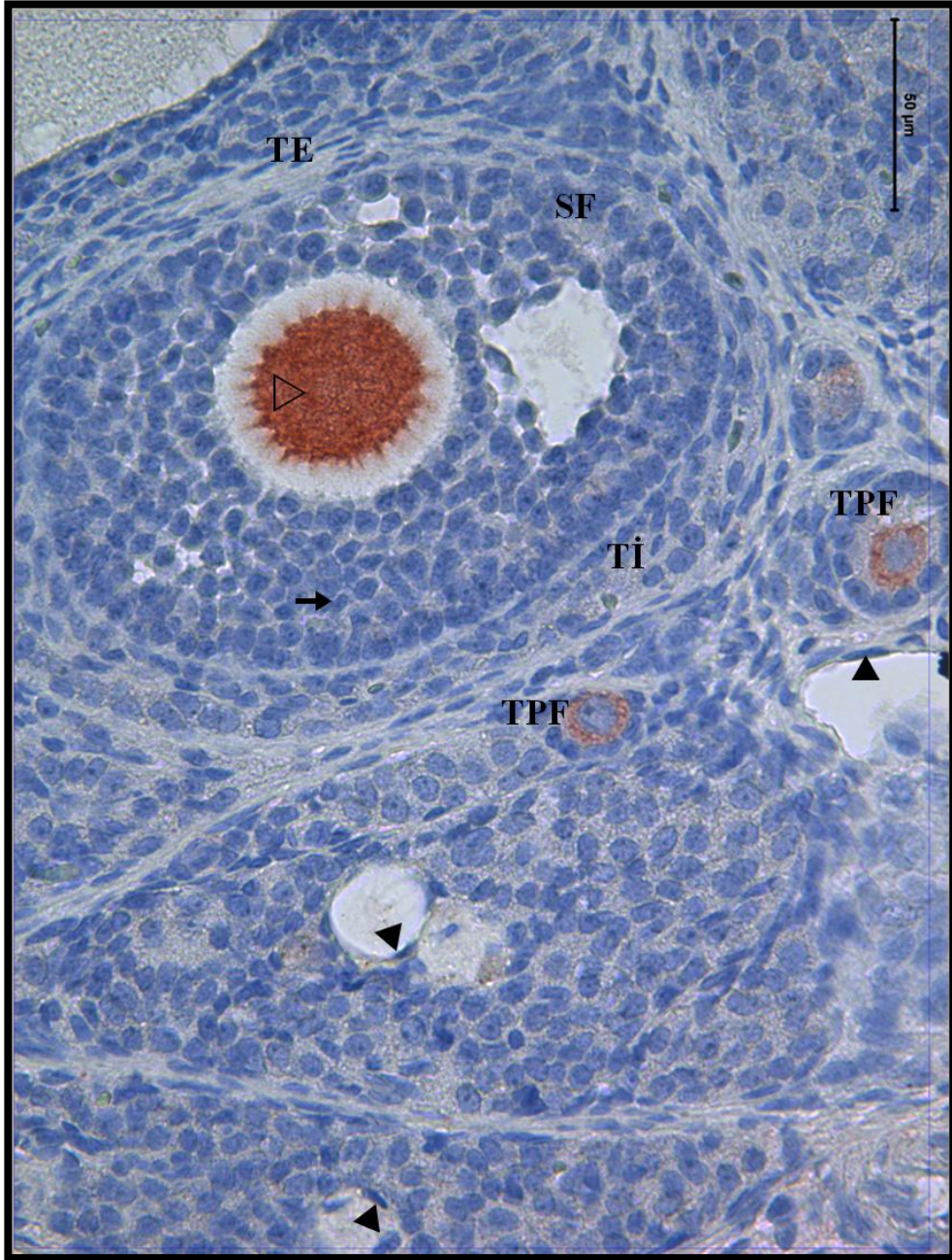
Resim 3: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; tek sıralı primer follikül (TPF), çok sıralı primer follikül (ÇPF), graaf follikül (GF), oosit sitoplazması (▷), kümülüs ooforus (➔), granüloza hücresi (➔), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 400).



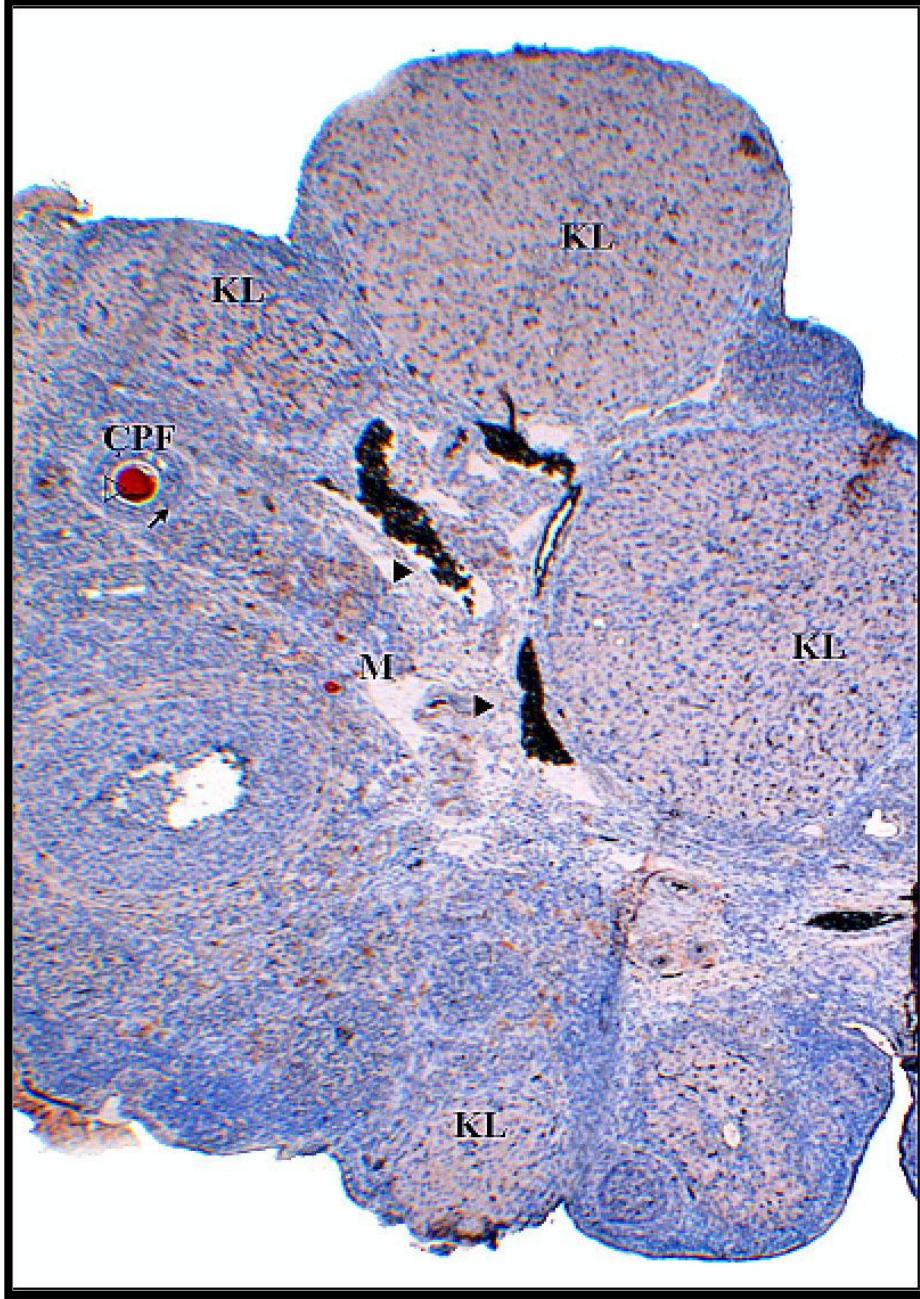
Resim 4: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; tek sıralı primer follikül (TPF), çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 400).



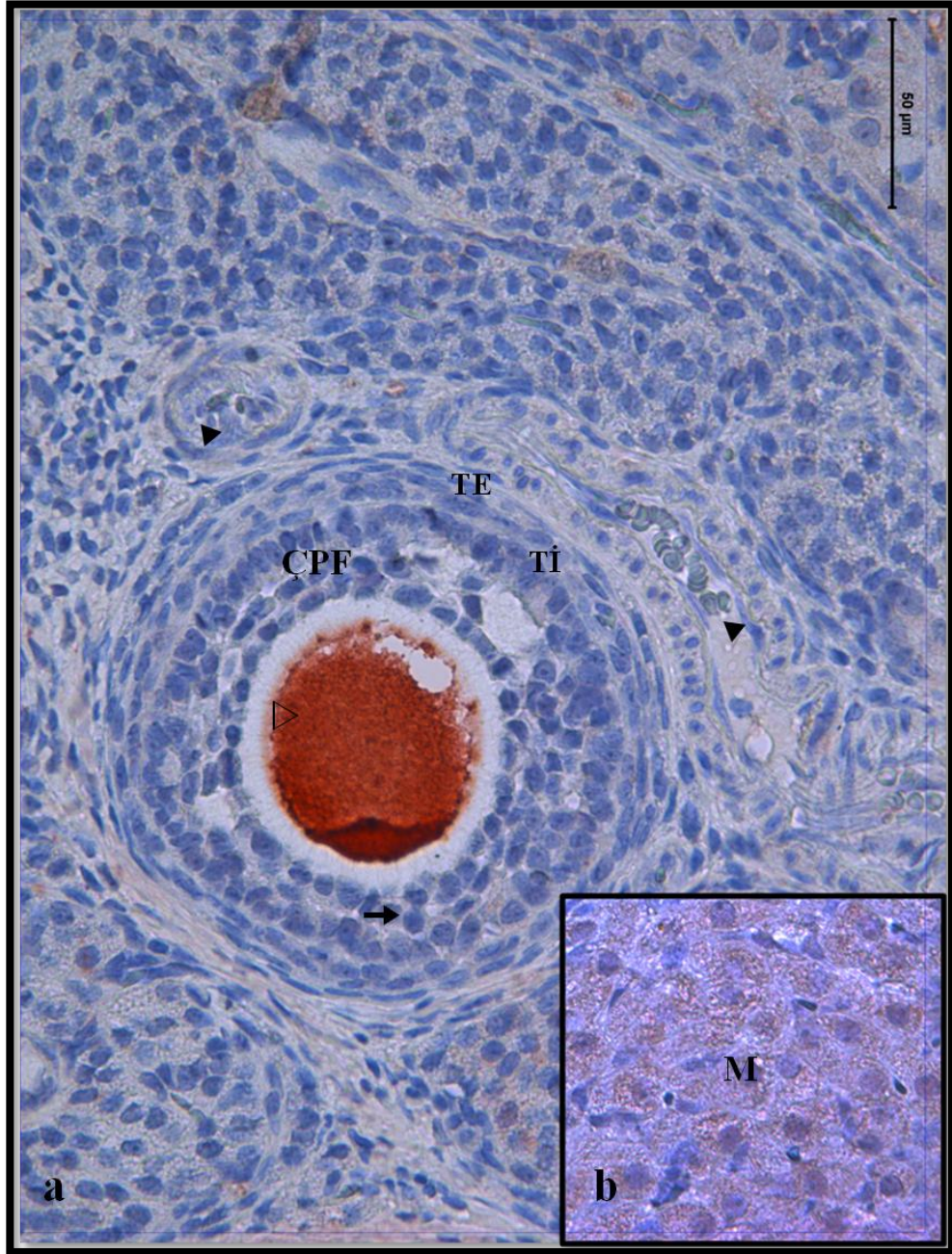
Resim 5: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; primordiyal follikül (PDF), çok sıralı primer follikül (ÇPF), sekonder follikül (SF), graaf follikül (GF), oosit sitoplazması (▷), kümülüs ooforus (→), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelisi (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 100).



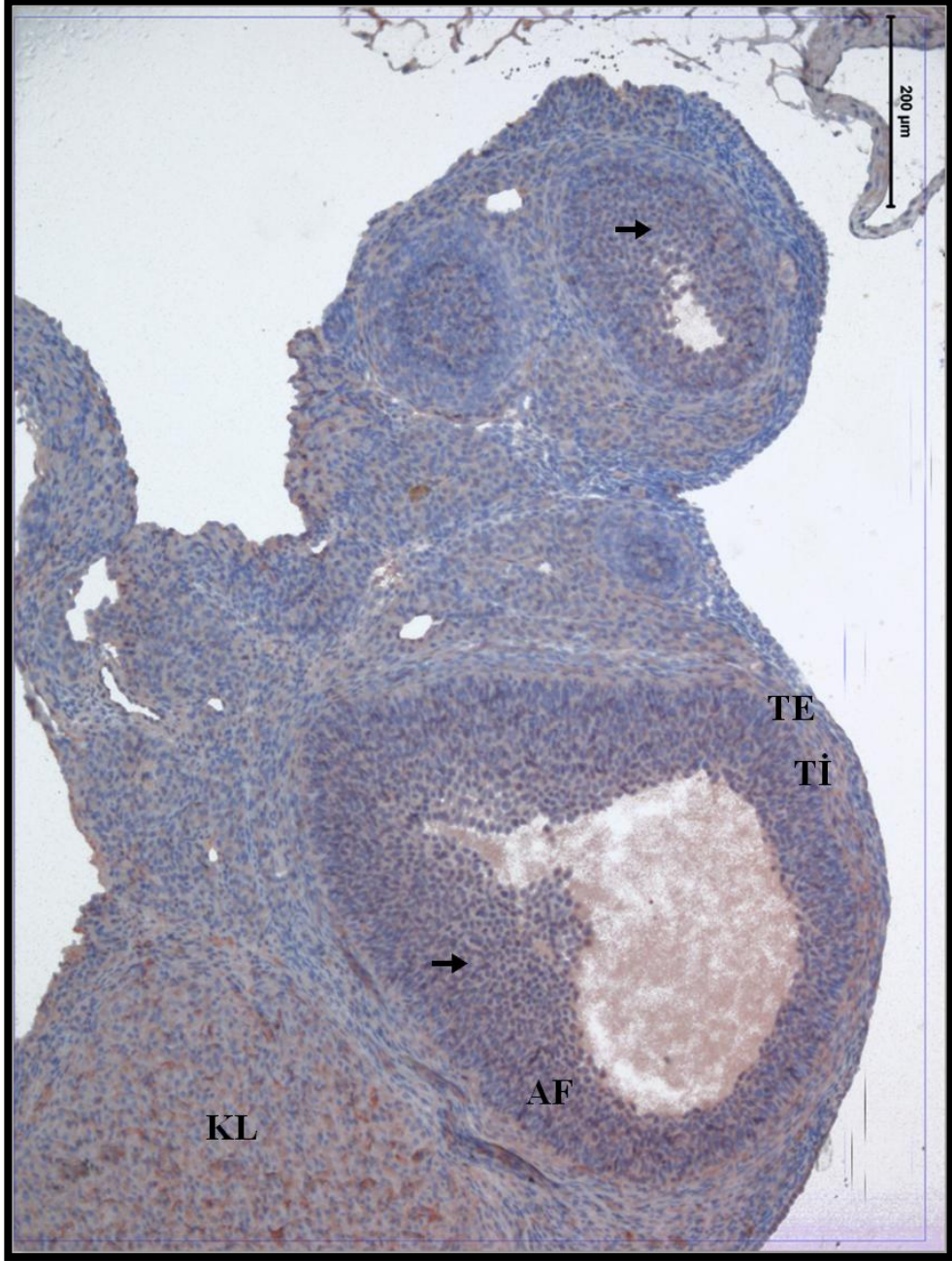
Resim 6: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; tek sıralı primer follikül (TPF), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Ti), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 400).



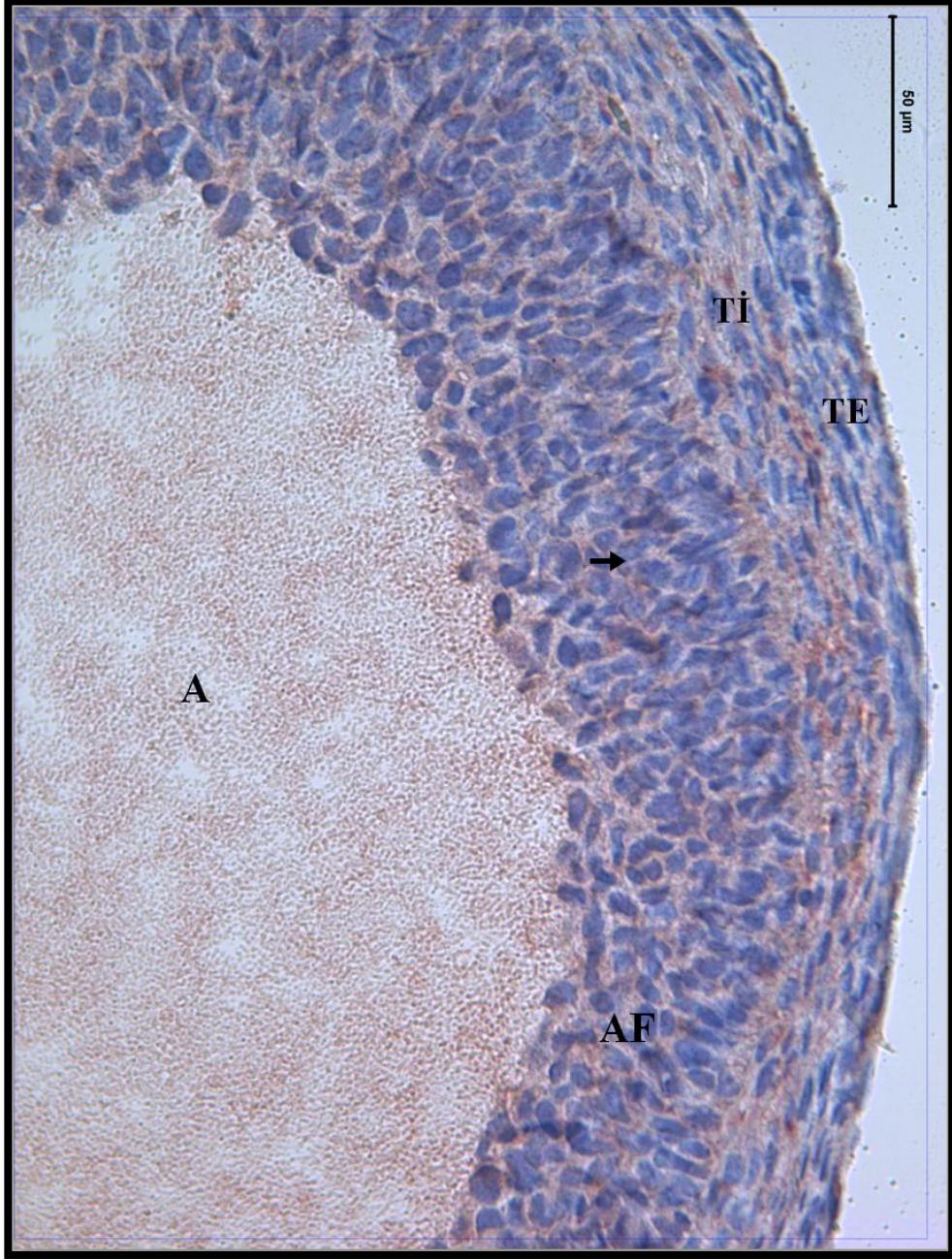
Resim 7: Tip III kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilin X40).



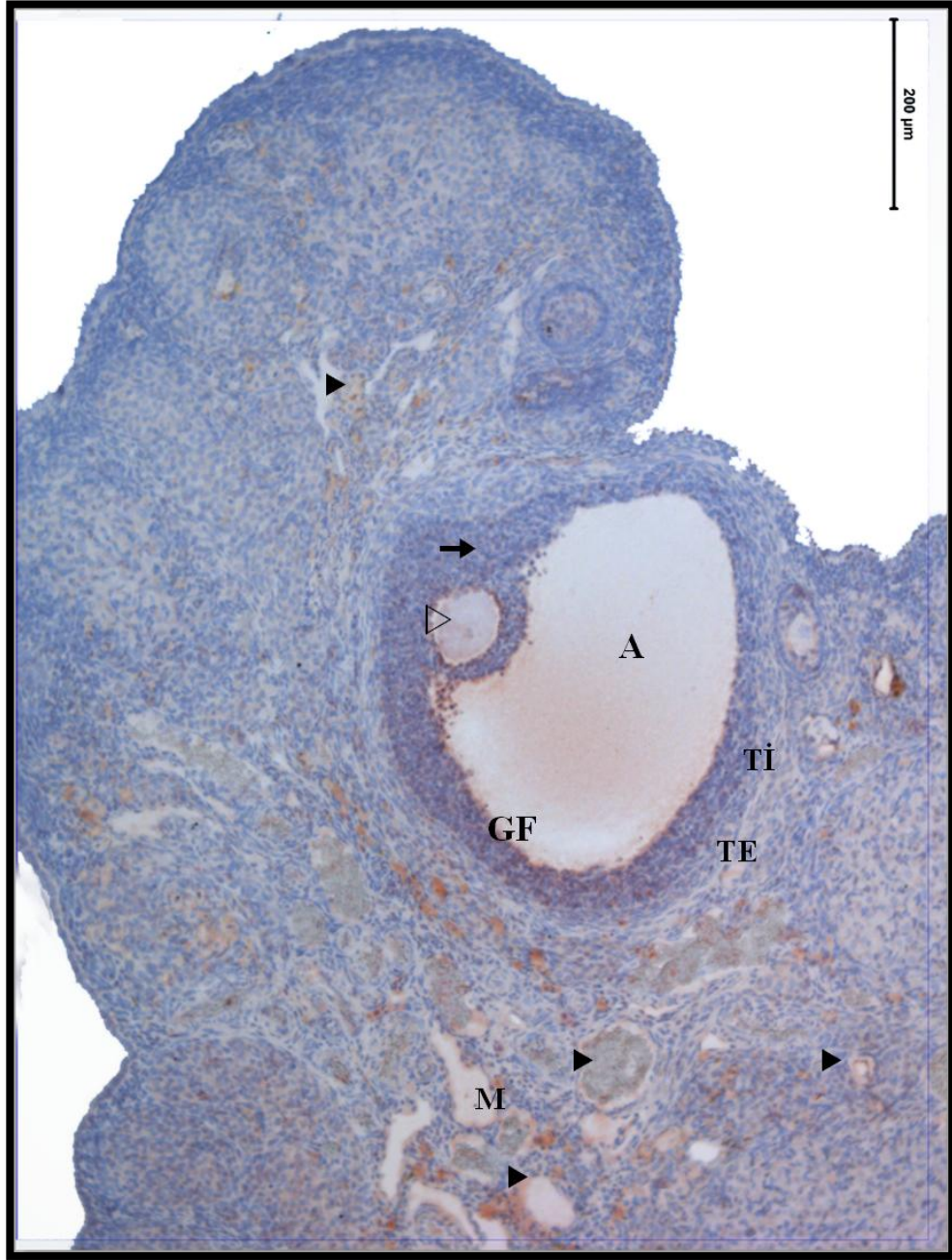
Resim 8 a,b: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; **a)** çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (∇), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), **b)** medulla (M) görüldü (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b)** İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



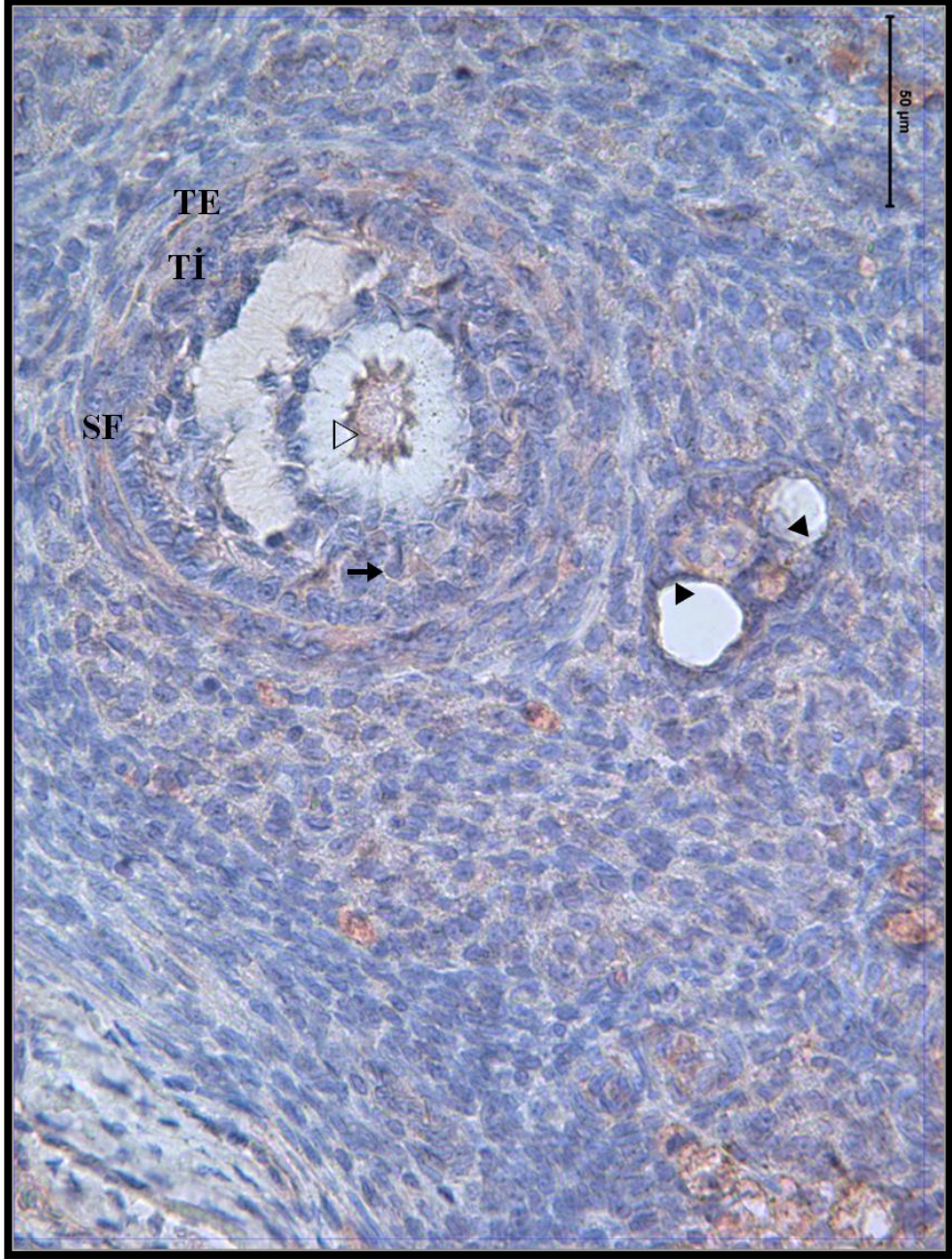
Resim 9: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; atretik follikül (AF), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



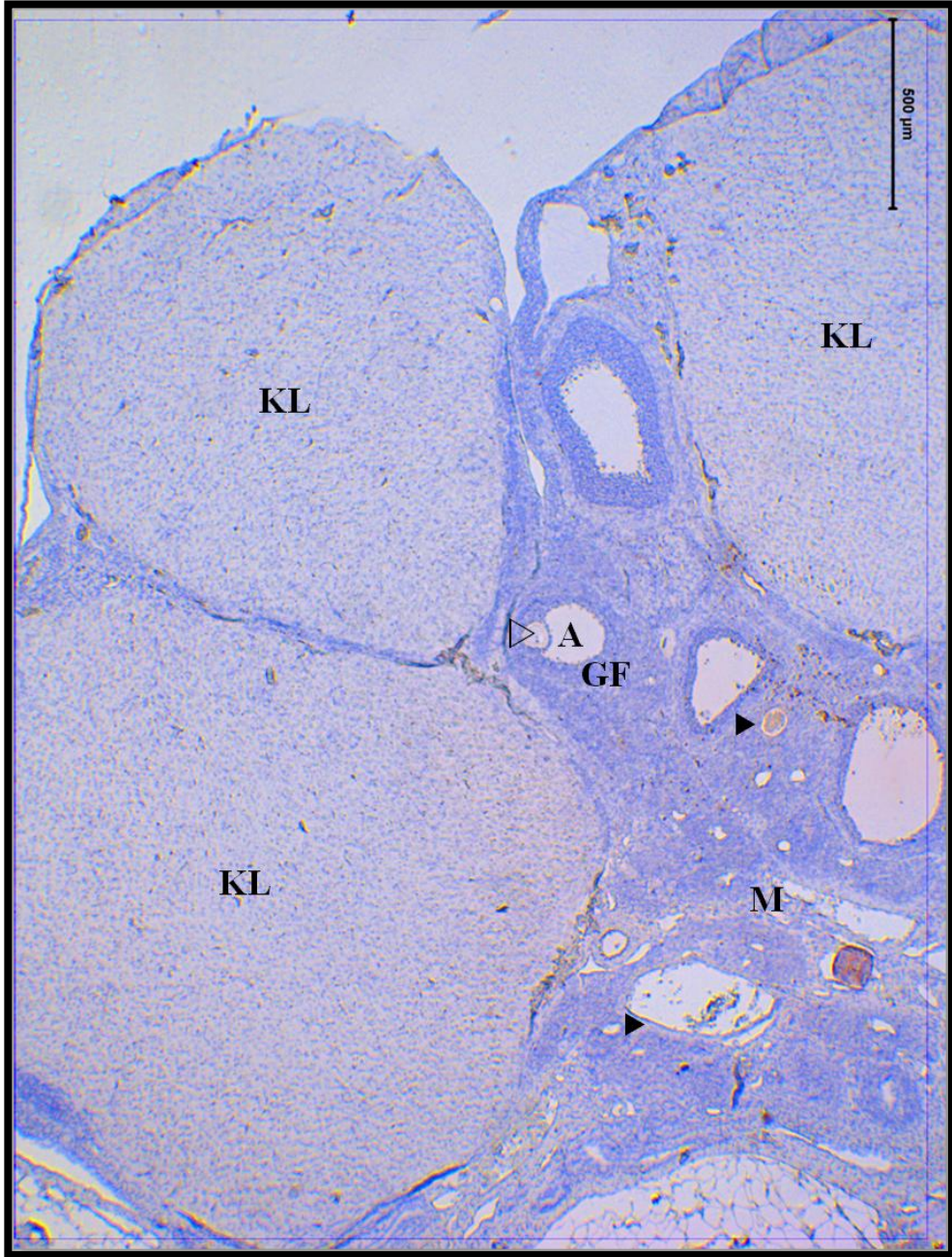
Resim 10: Tip IV kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; atretik follikül (AF), antrum (A), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



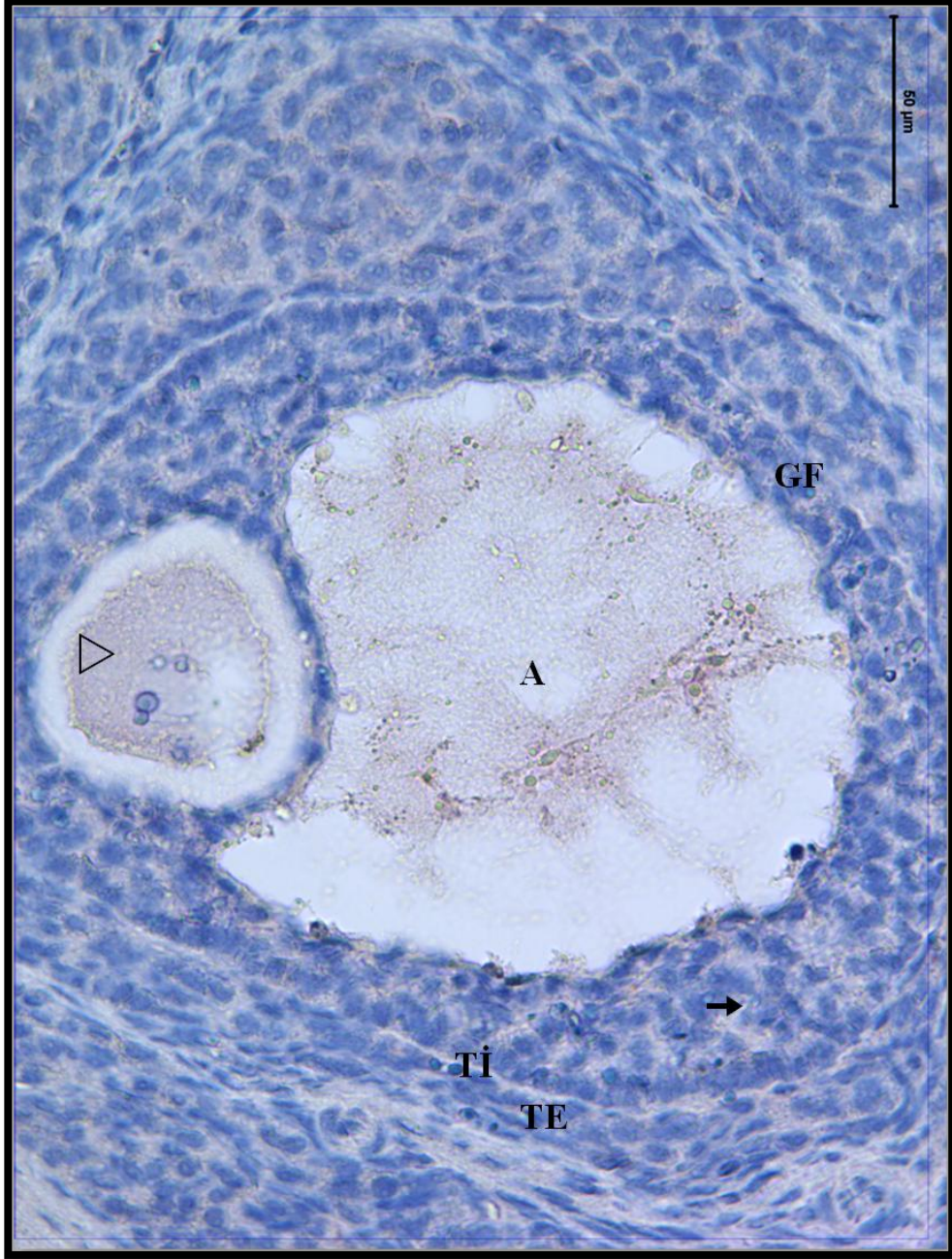
Resim 11: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; graaf follikül (GF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X 100).



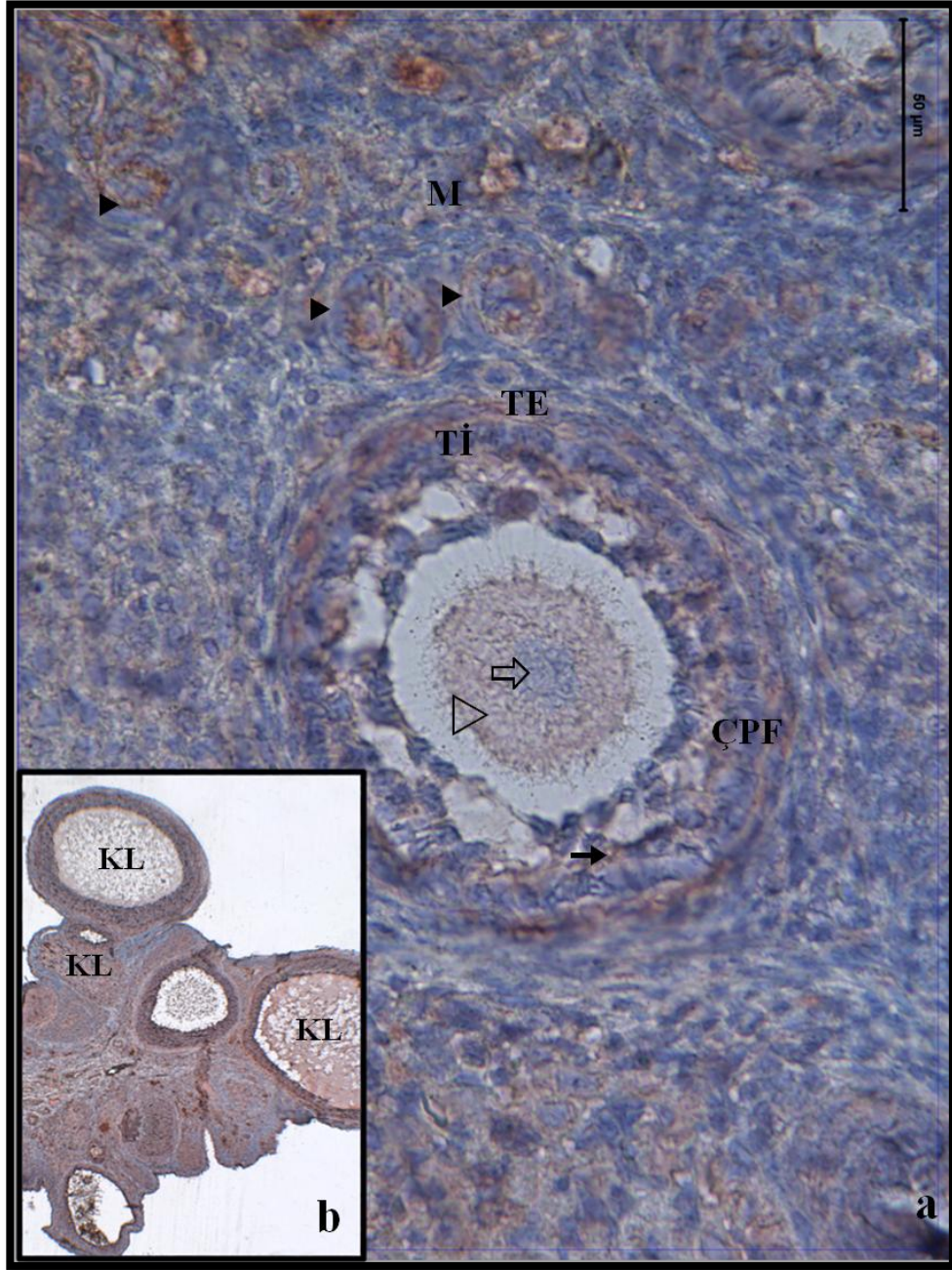
Resim 12: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



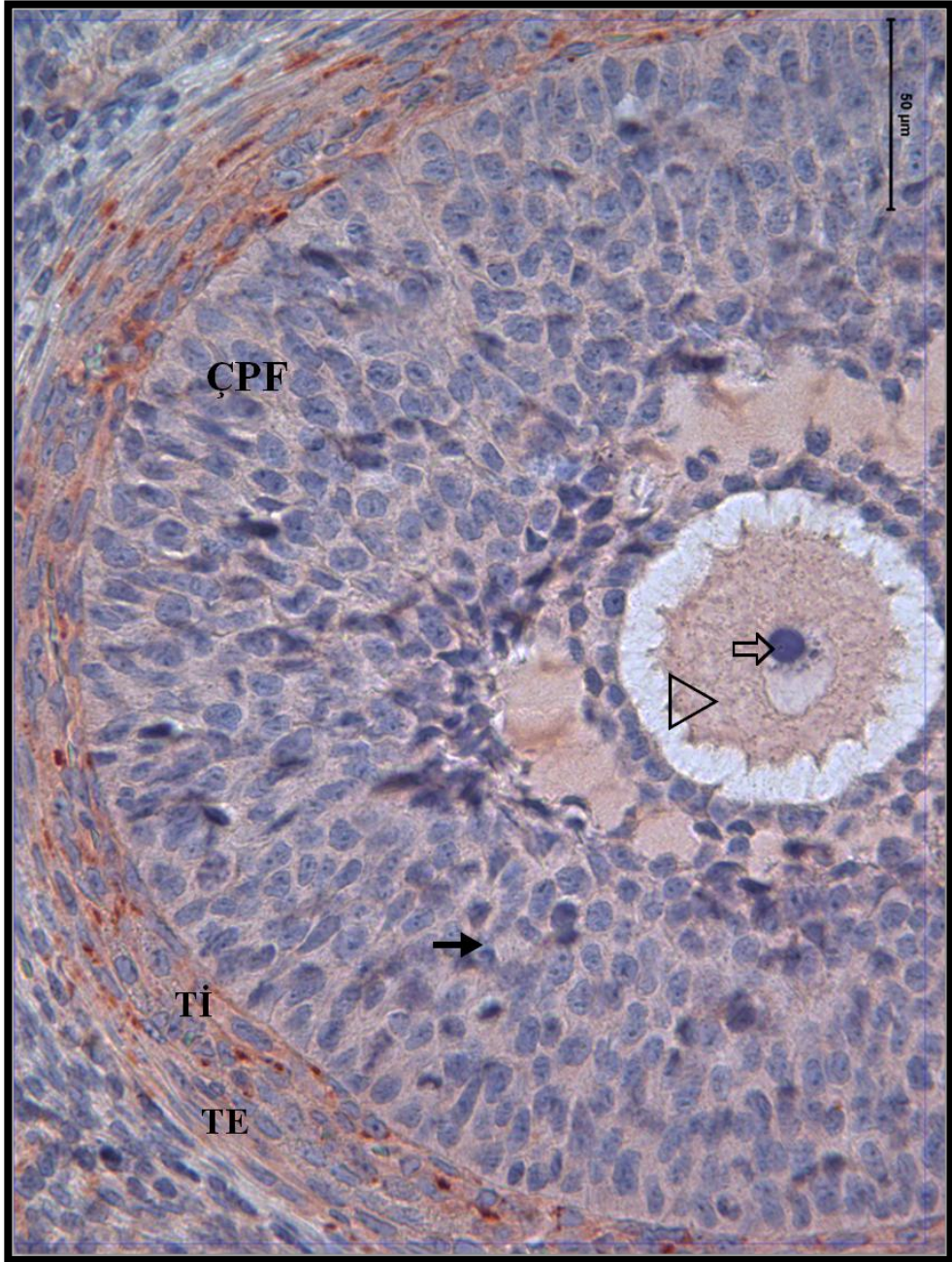
Resim 13: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; graaf follikül (GF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), korpus luteum (KL), damar endotelini (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).



Resim 14: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; graaf follikül (GF), antrum (A), oosit sitoplazması, granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



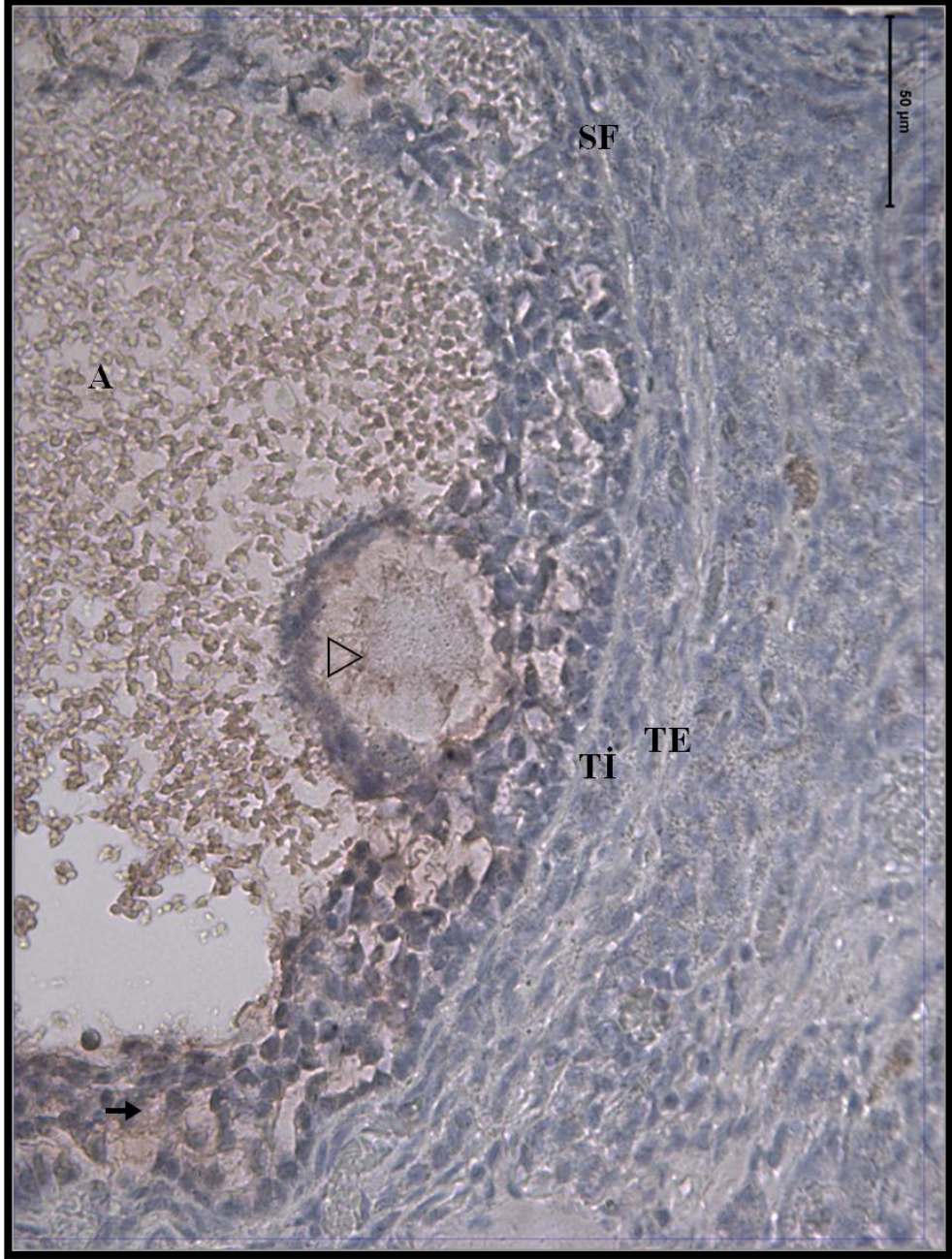
Resim 15 a,b: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; **a)** çok sıralı primer follükül (ÇPF), oosit çekirdeği (⇨), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endotelisi (▶), medulla (M) **b)** korpus luteum (KL) (M) izlendi (**a**) İmmünperoksidaz – Hematoksilen X400, **b)** İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).



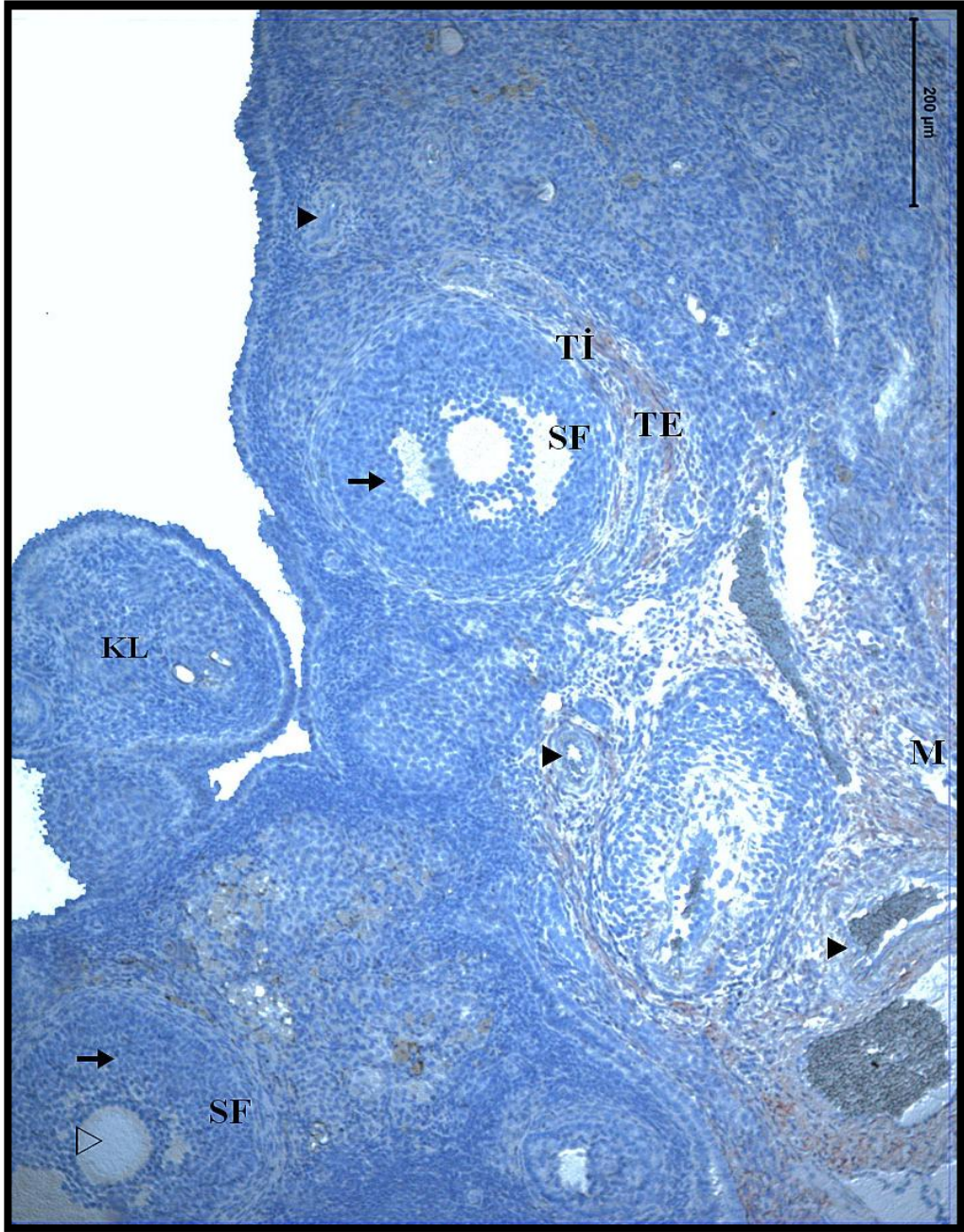
Resim 16: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit çekirdeği (⇒), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



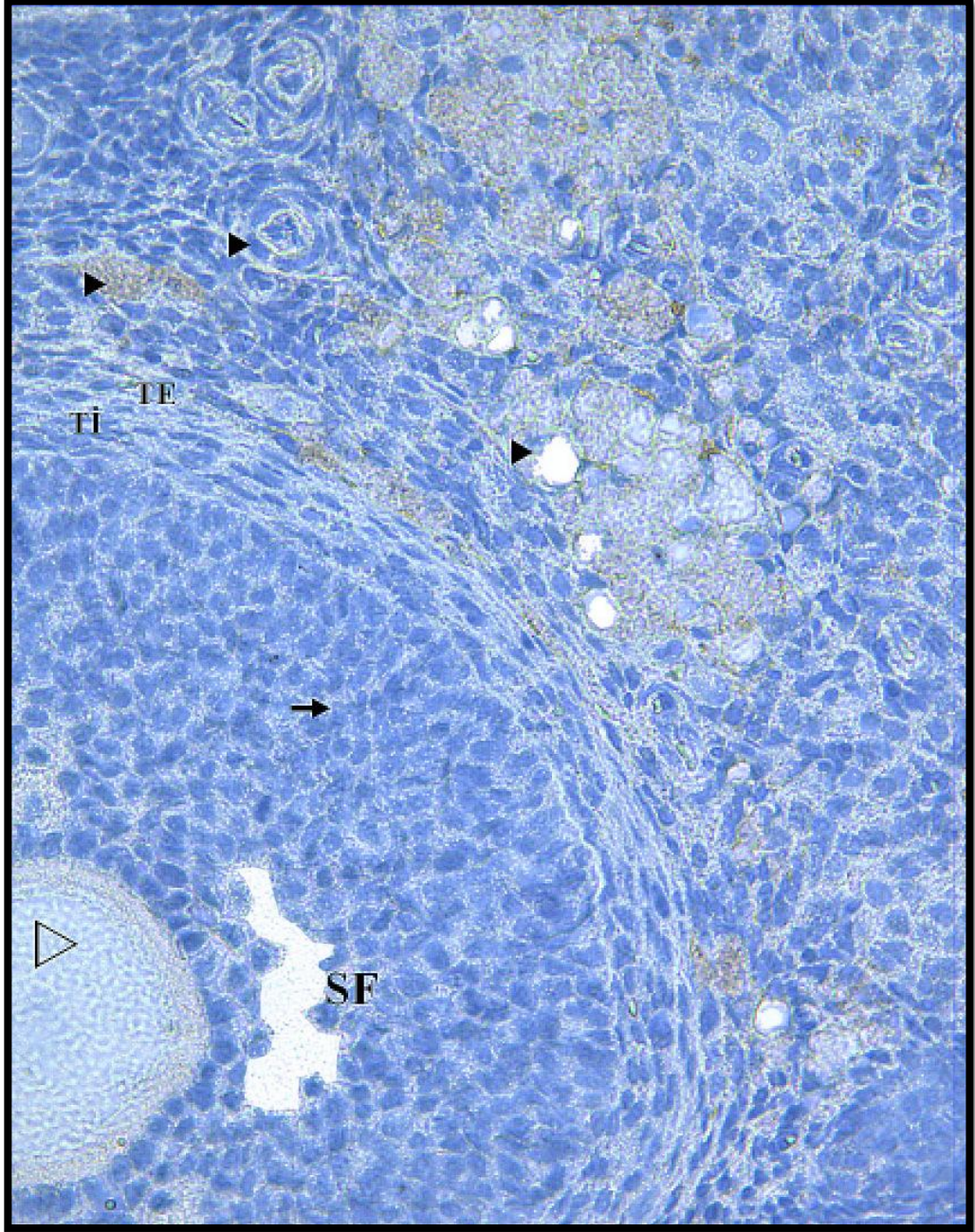
Resim 17: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



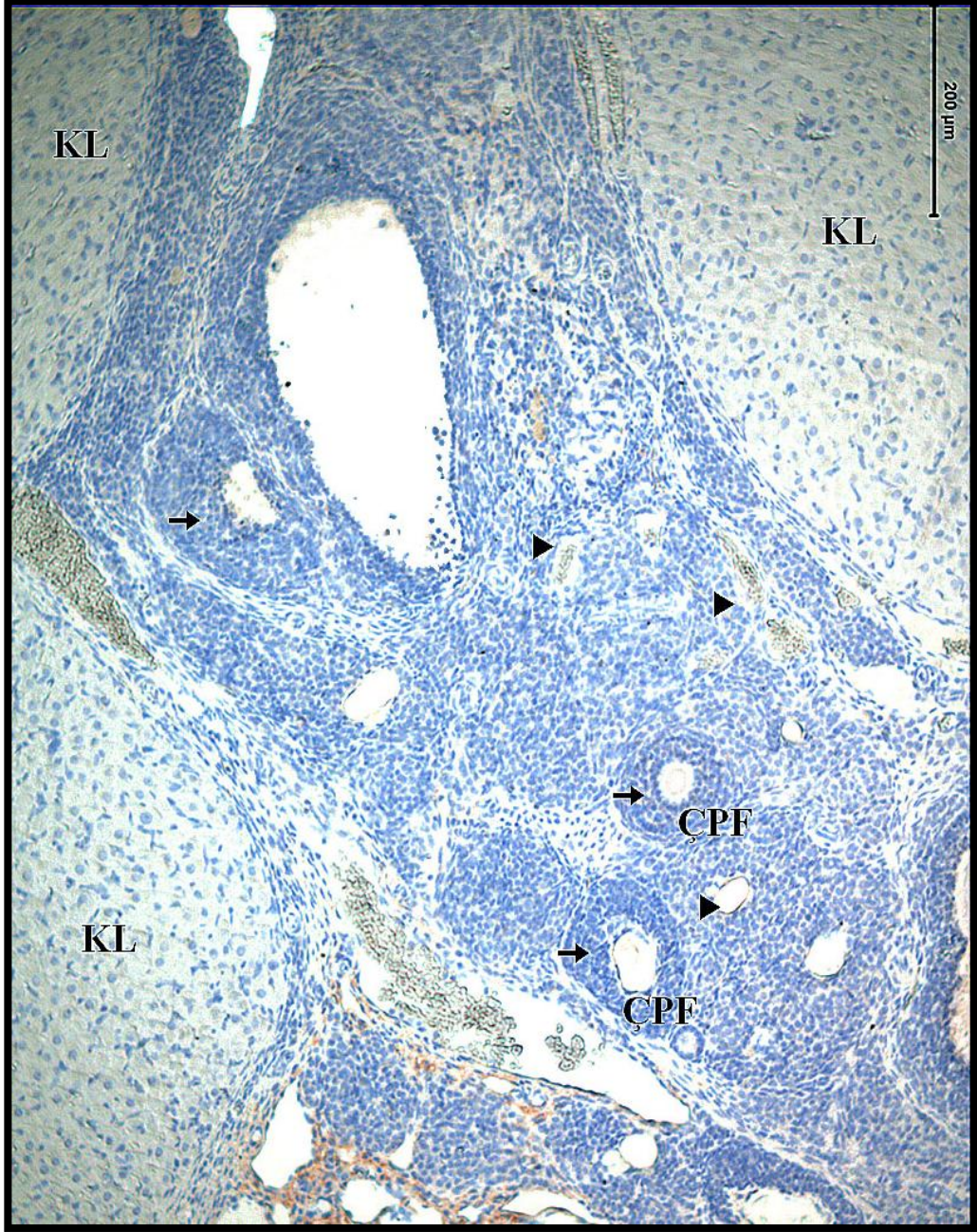
Resim 18: Tip VI kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Ti), teka eksterna (TE) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



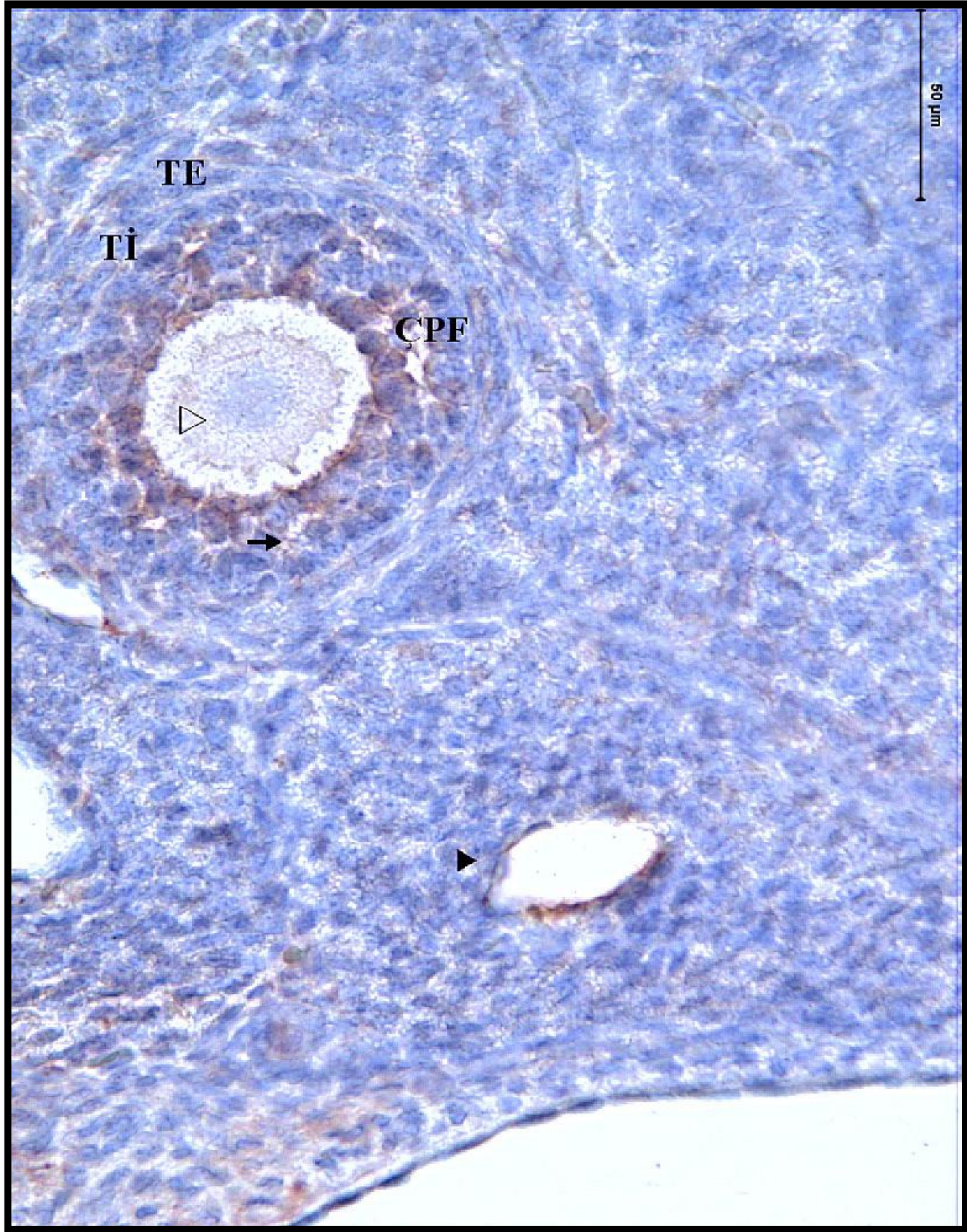
Resim 19: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelisi (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidad - Hematoksilen X100)



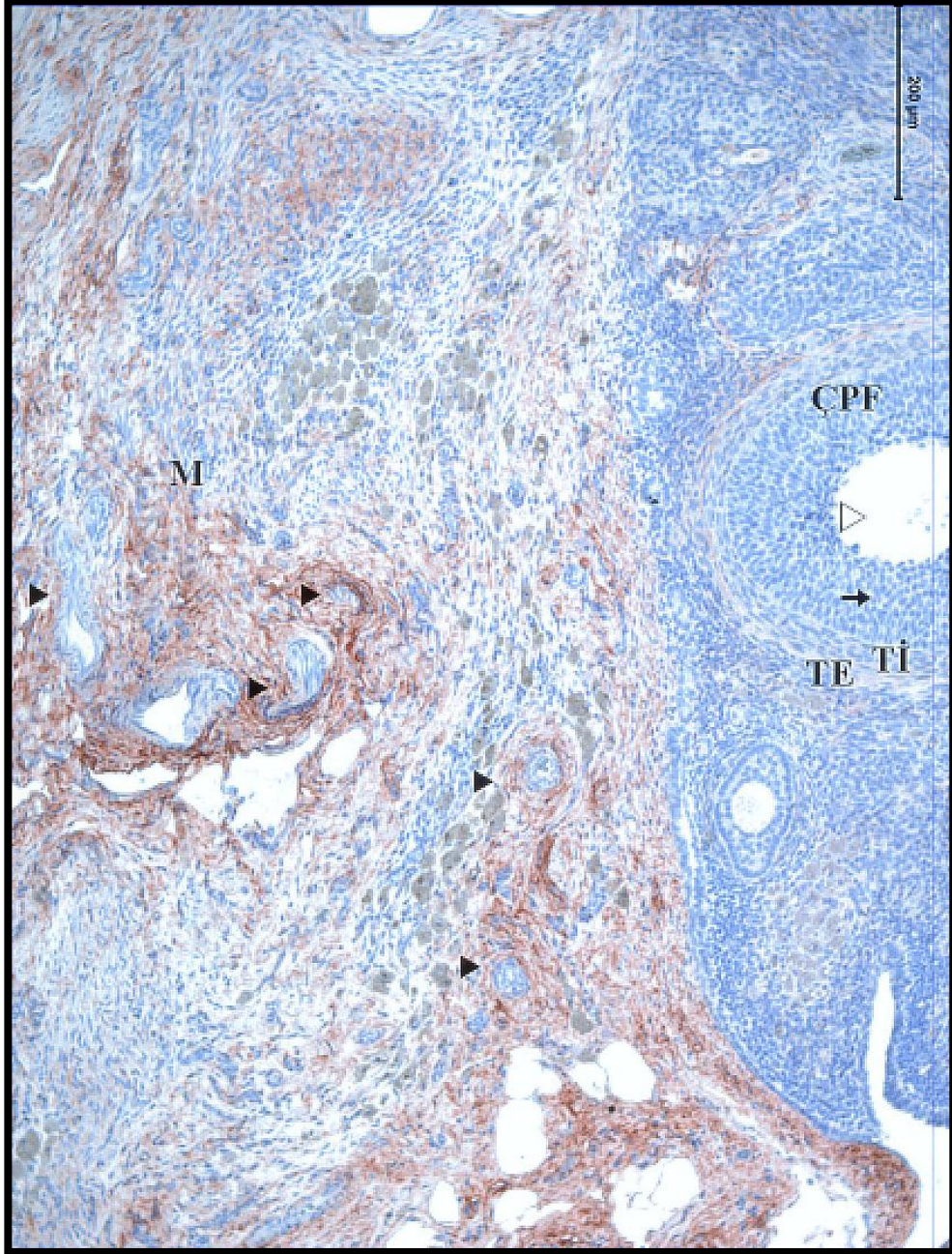
Resim 20: Tip VI kollajen antikorü ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



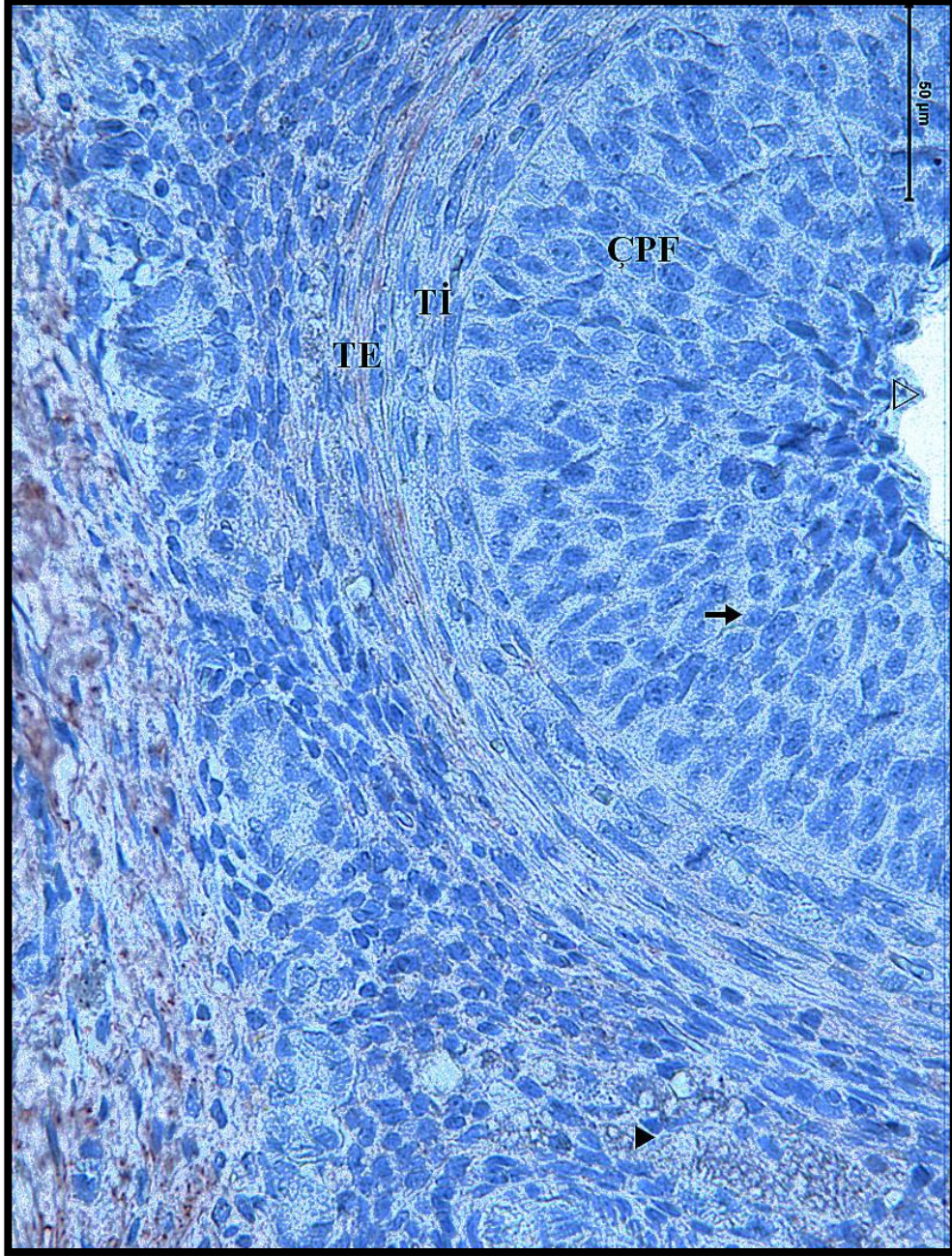
Resim 21: tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



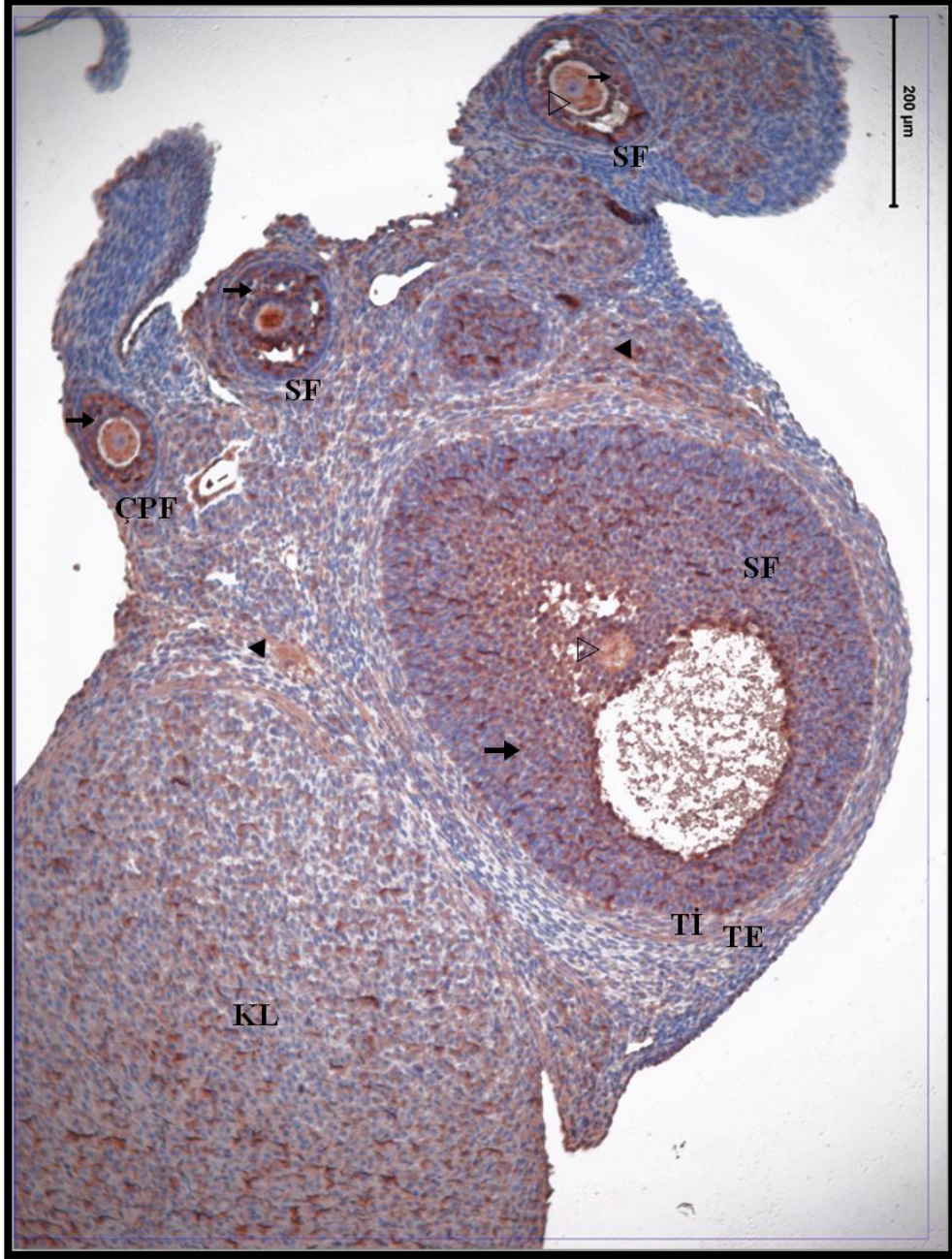
Resim 22: Tip VI kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



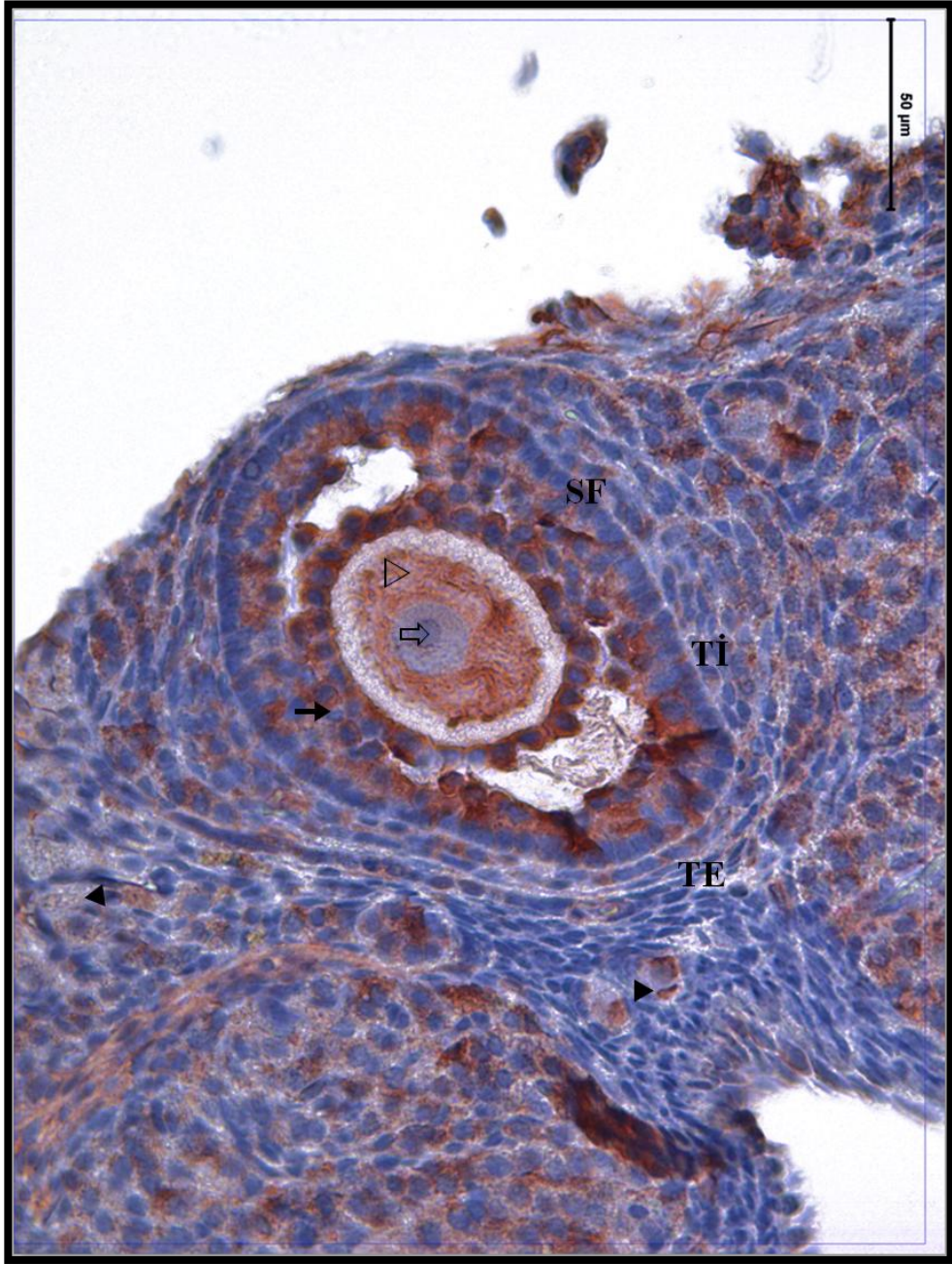
Resim 23: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



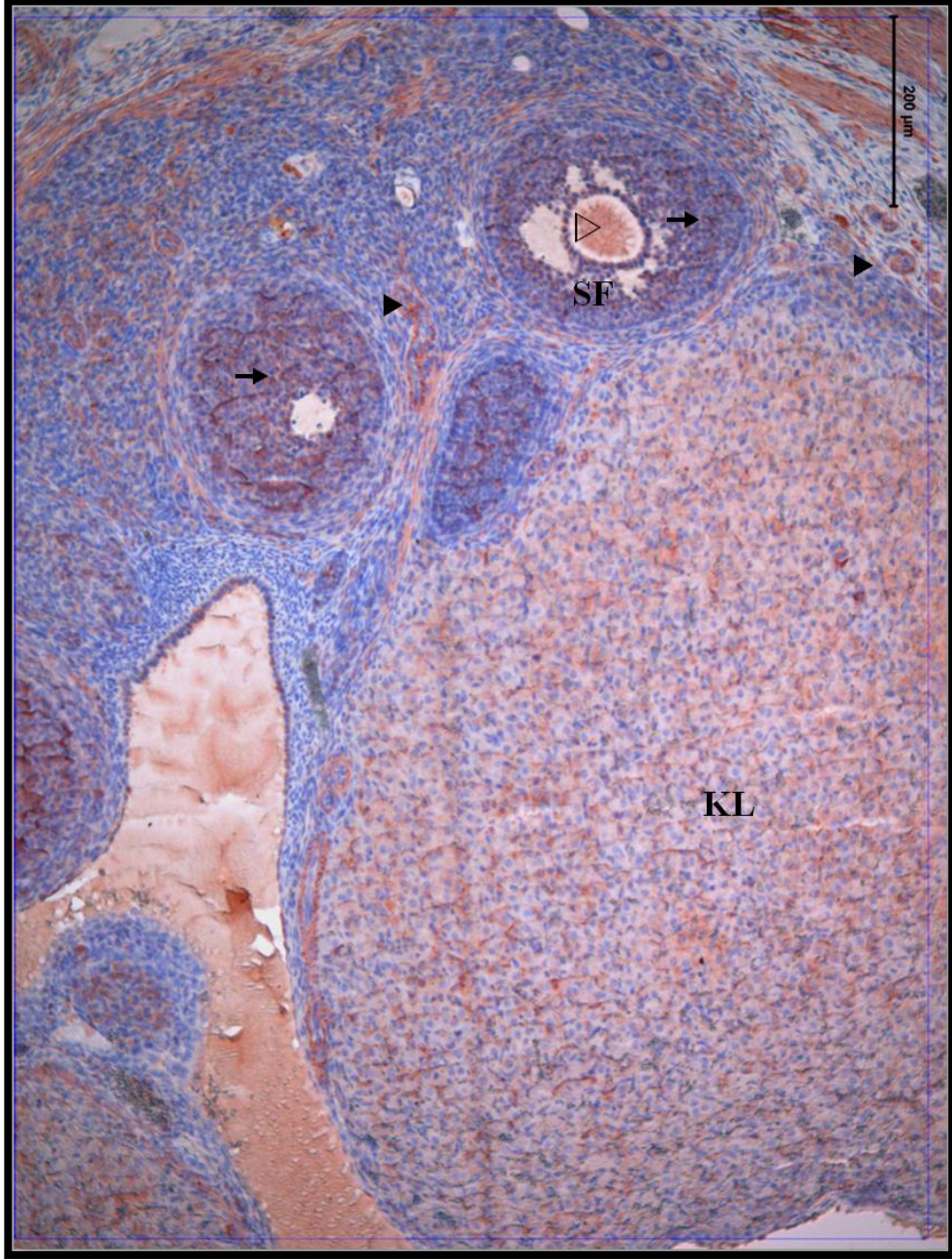
Resim 24: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granuloza hücresi (→), teka interna (TI), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



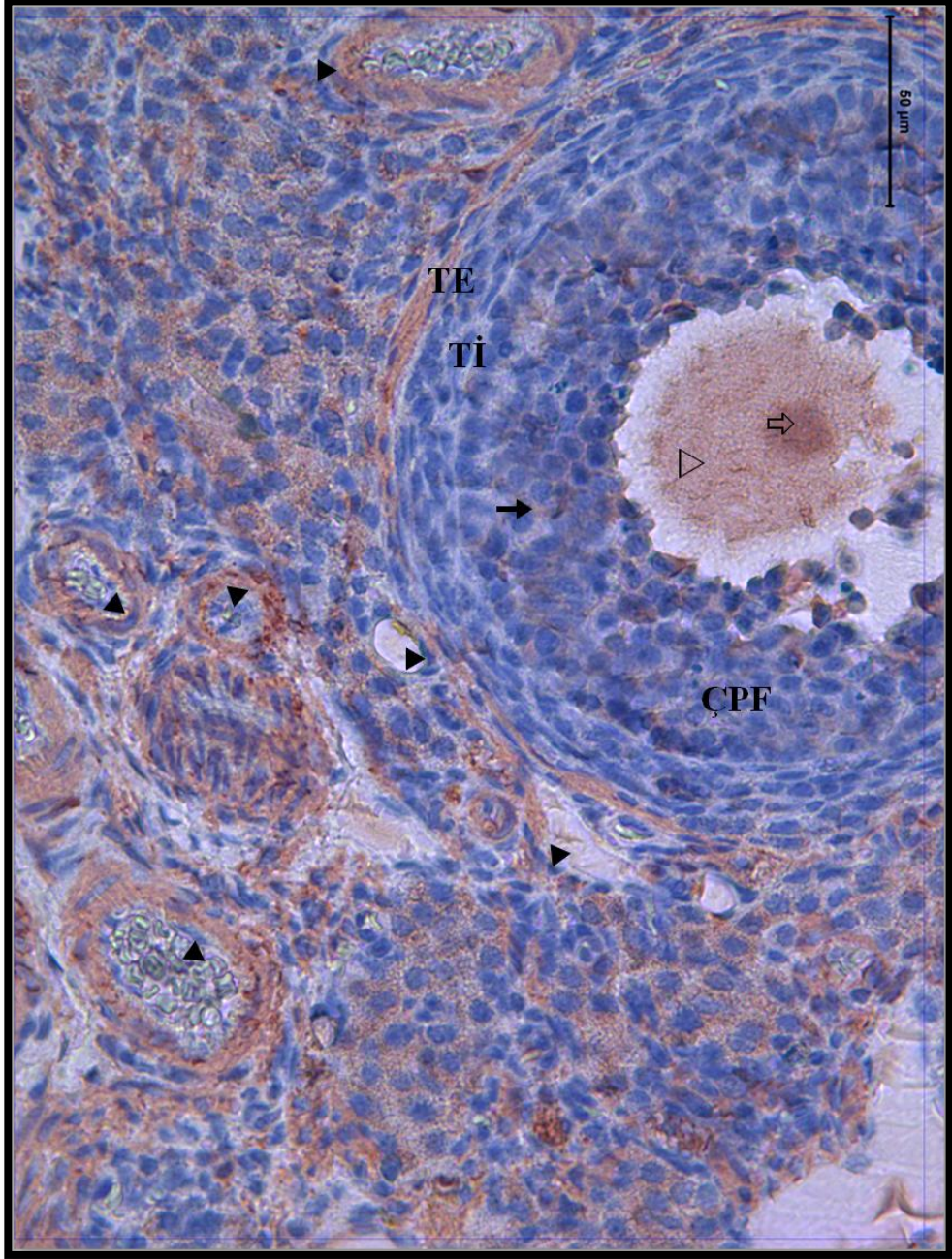
Resim 25: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelini (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



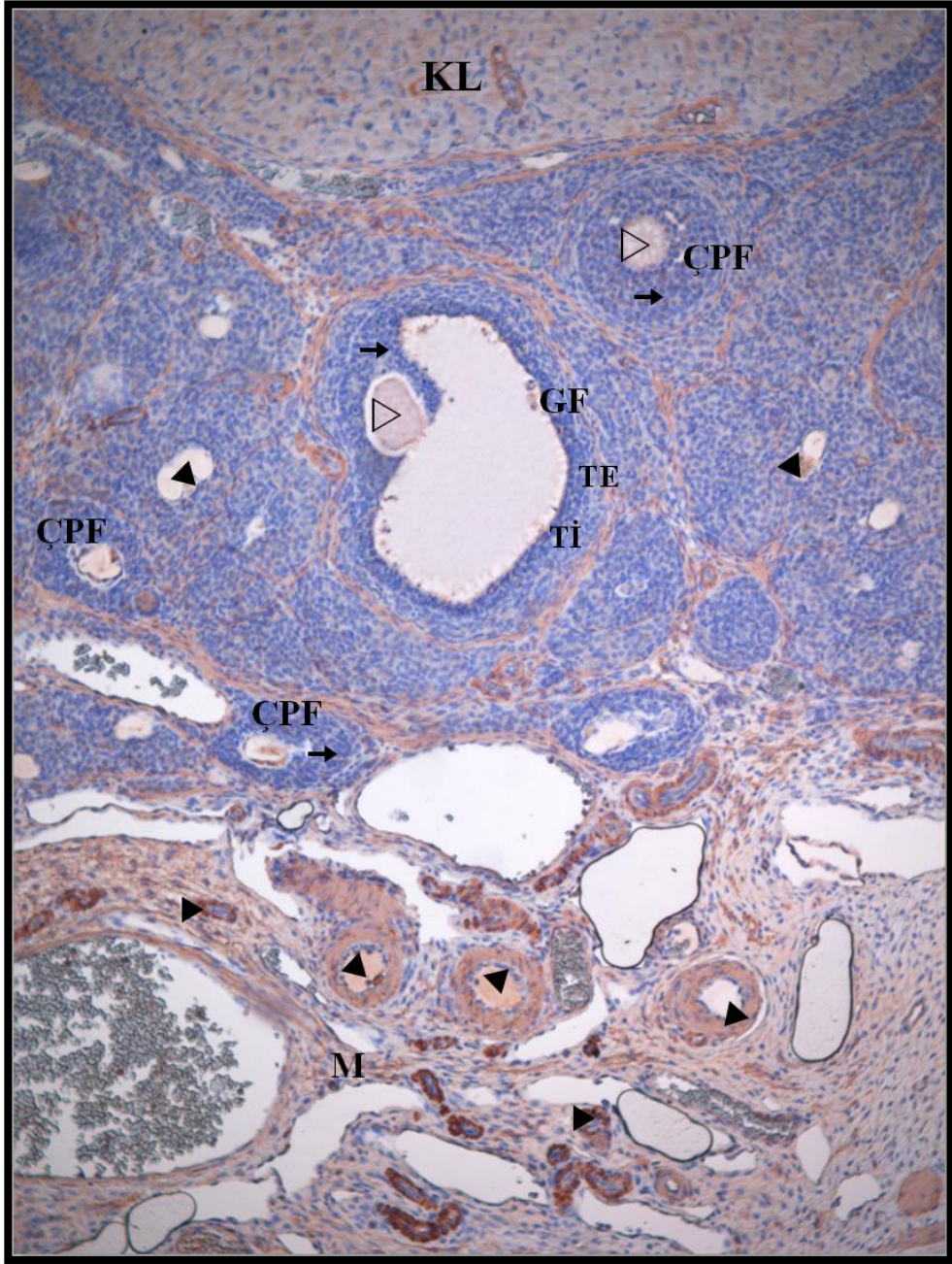
Resim 26: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, genç** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit çekirdeği (⇨), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Ti), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



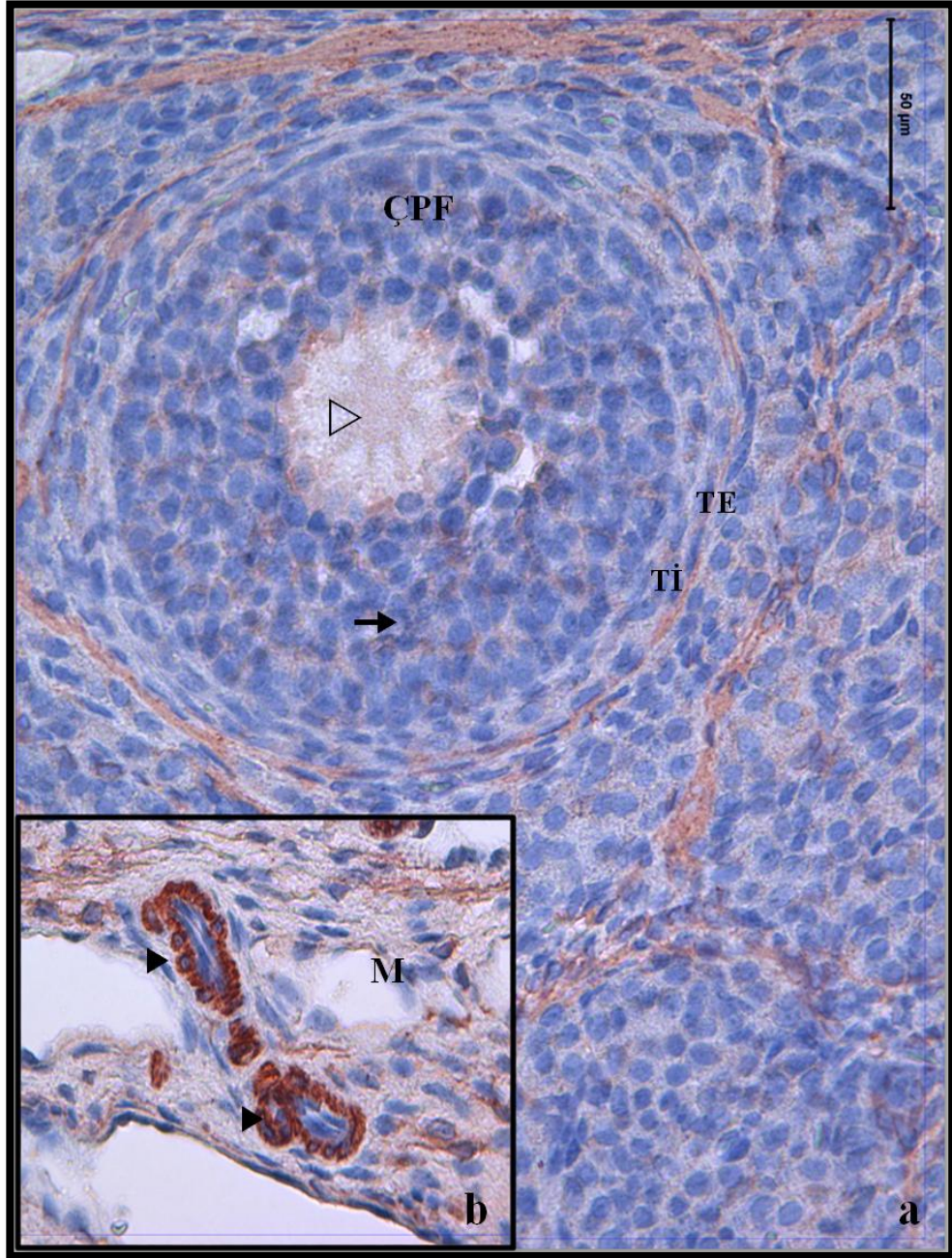
Resim 27: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



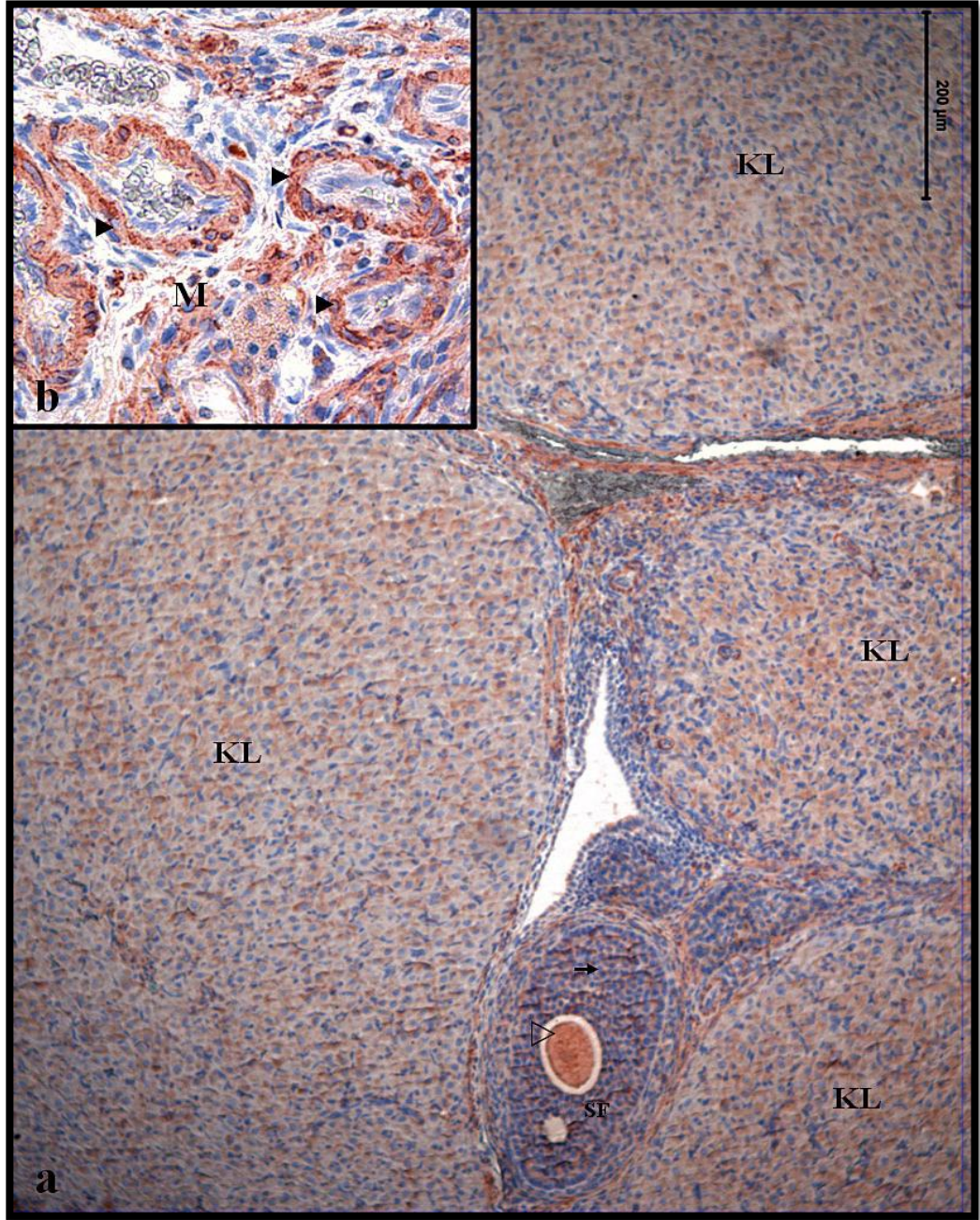
Resim 28: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan genç ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit çekirdeği (⇨), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelini (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



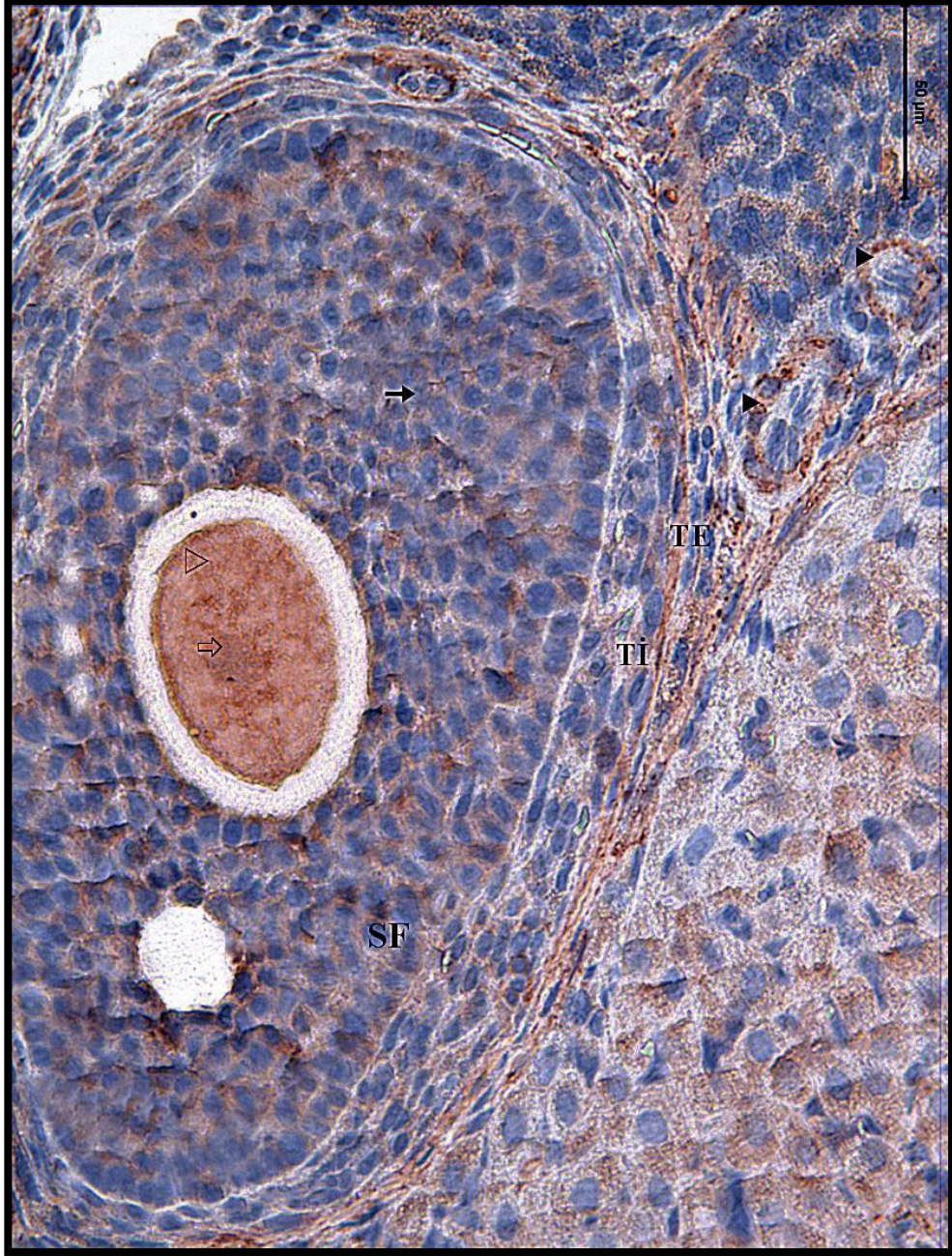
Resim 29: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), graaf follikül (GF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelisi (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



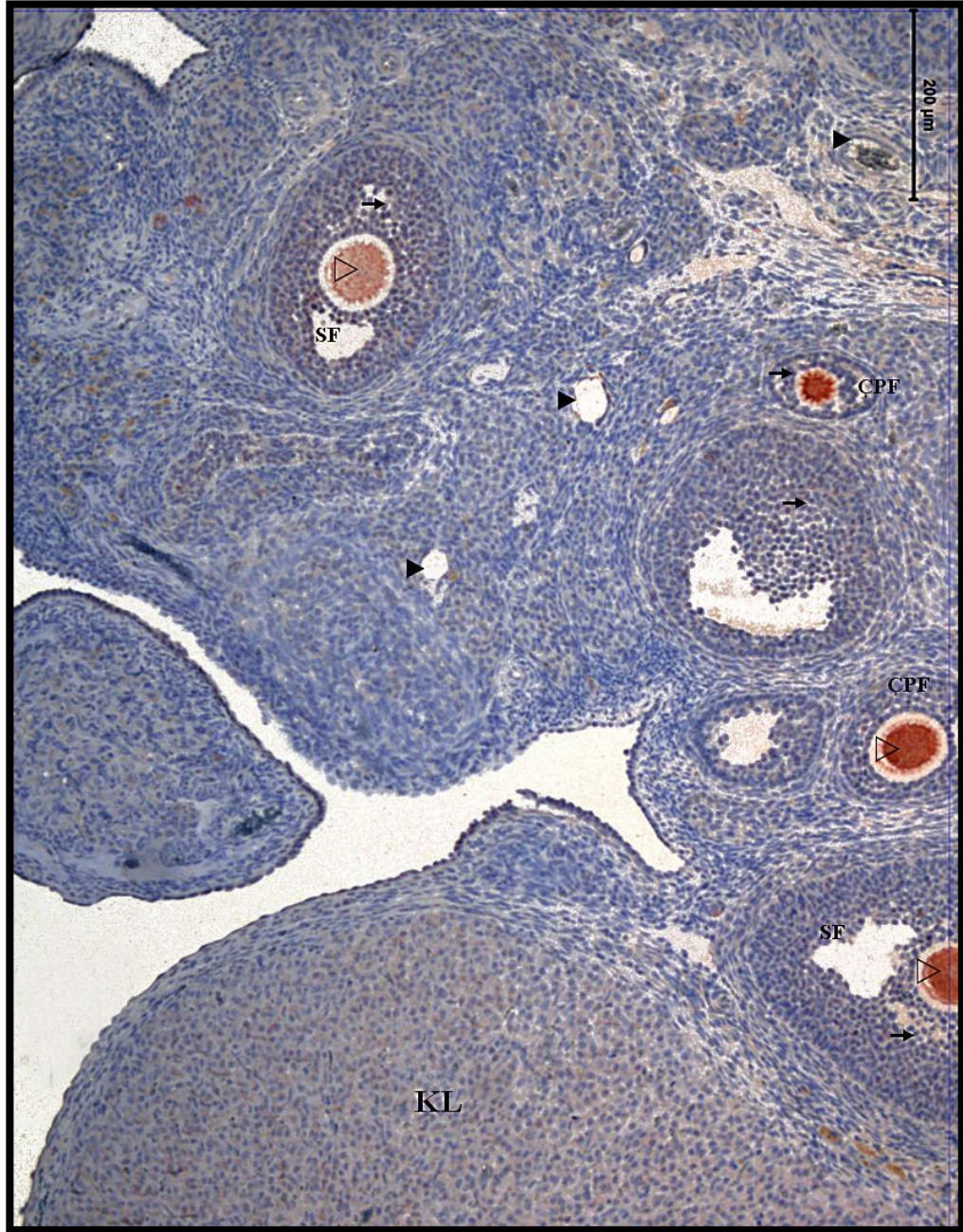
Resim 30 a,b: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabet olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; **a)** çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), **b)** damar endoteli (▶), medulla (M) izlendi (**a**) İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b)** İmmünperoksidaz – Hematoksilen X400).



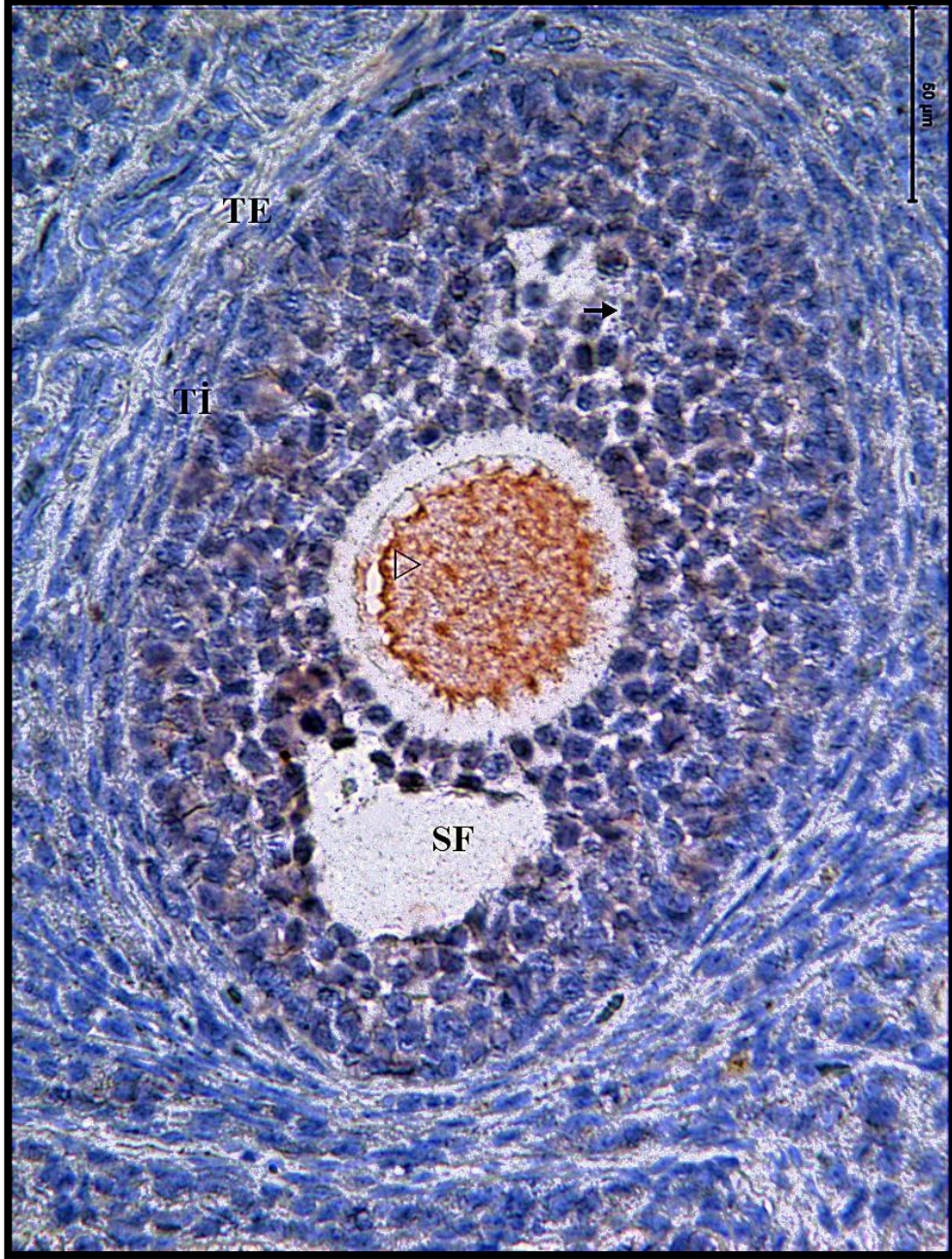
Resim 31 a,b: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; **a)** sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (\triangleright), granüloza hücresi (\rightarrow), korpus luteum (KL), **b)** damar endotelini (\blacktriangleright), medulla (M) izlendi (**a)** İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100, **b)** İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



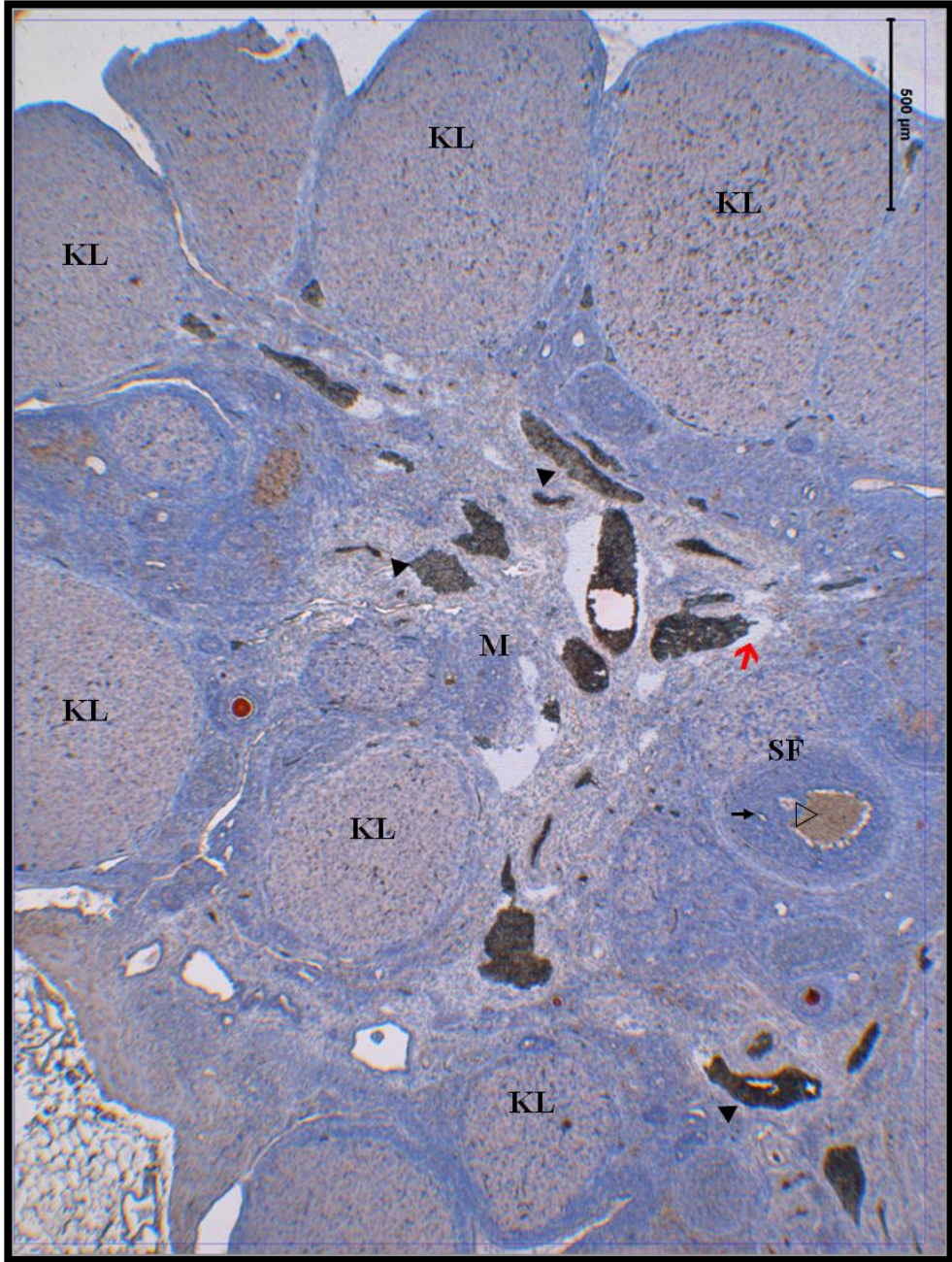
Resim 32: Alfa aktin antikoruna ile boyanmış **gebe, genç ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit çekirdeği (⇔), oosit sitoplazması (▷), granuloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



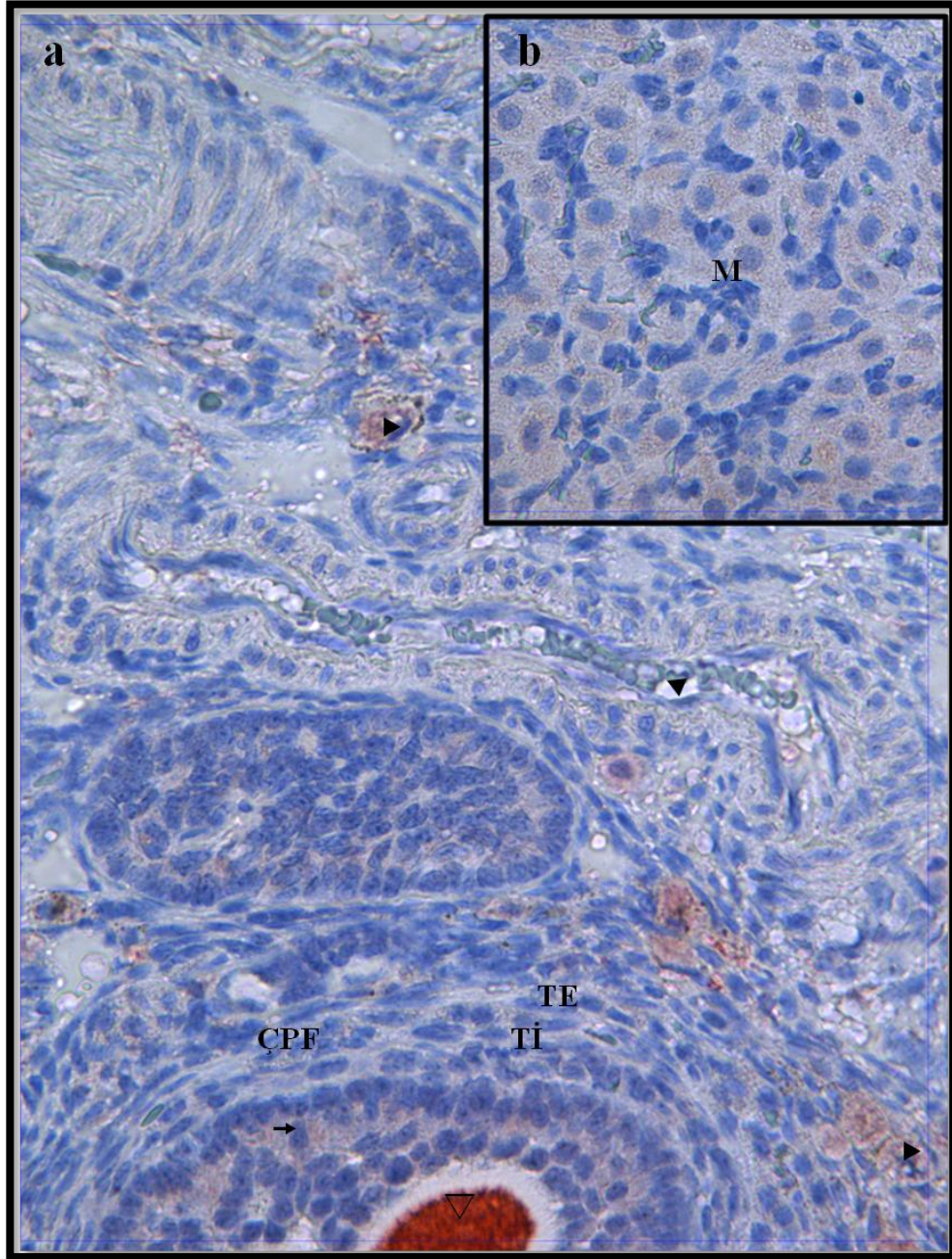
Resim 33: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



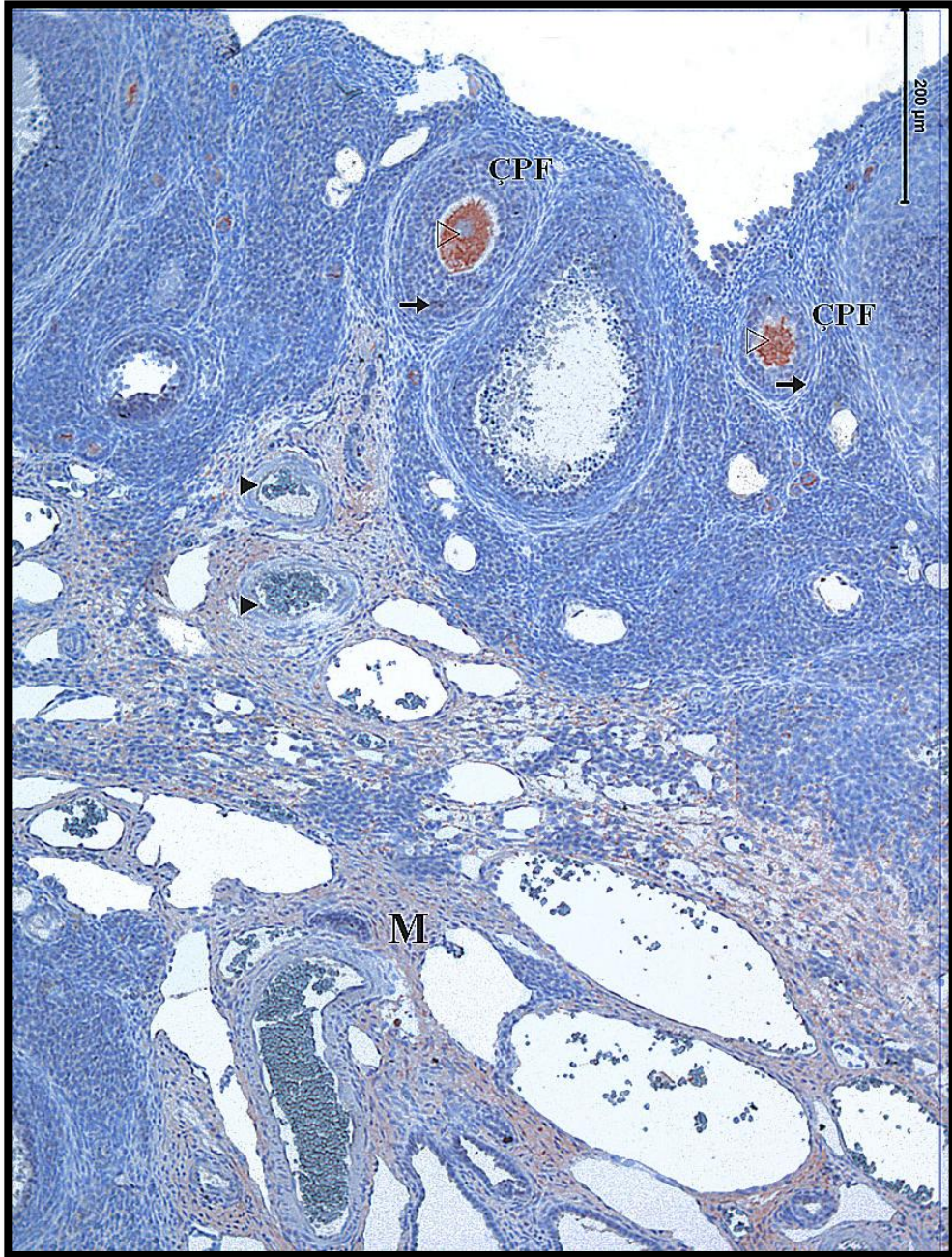
Resim 34: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



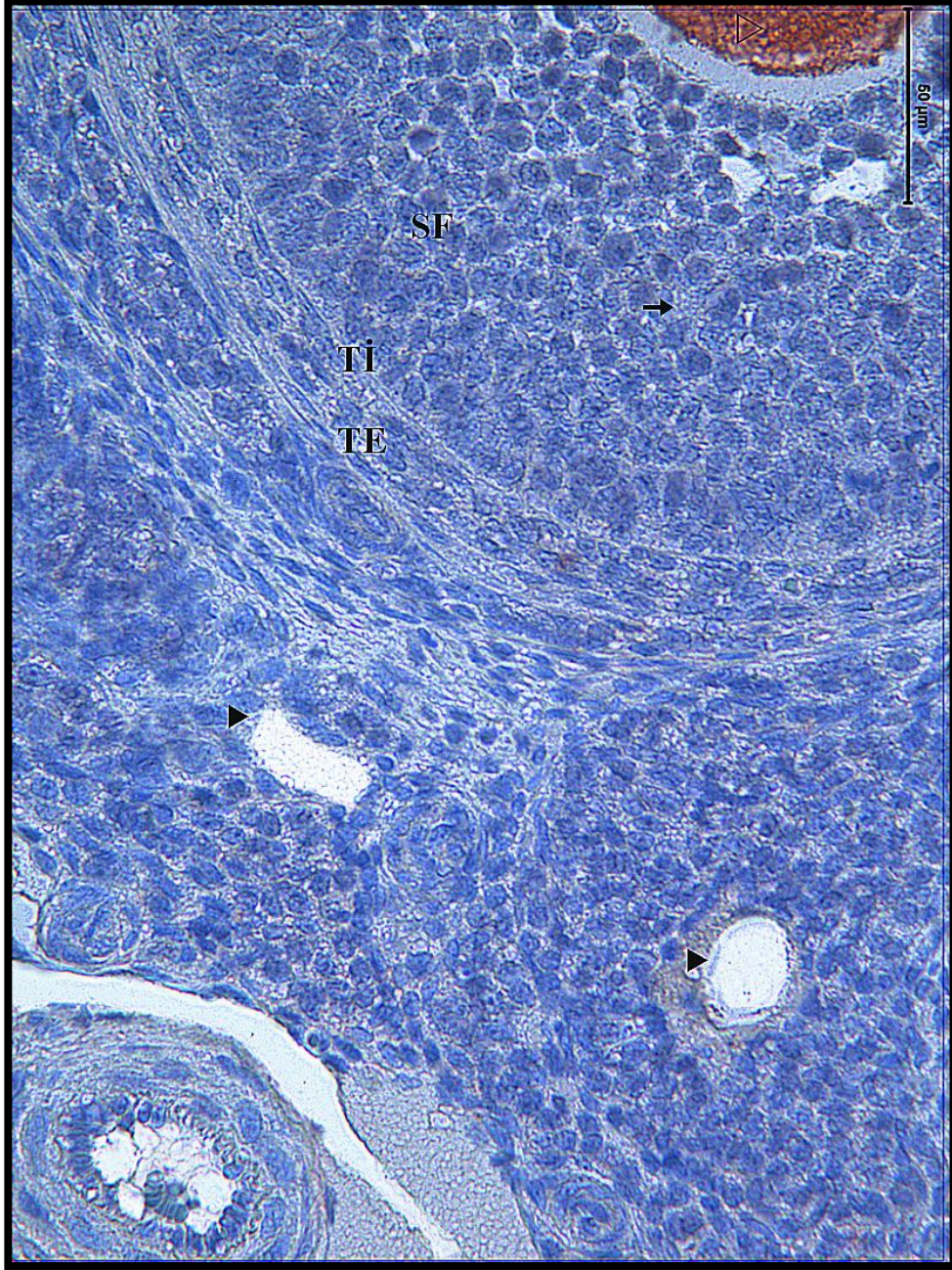
Resim 35: Tip III kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶), medulla (M), perivasküler ödem (→) dikkati çaktı (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).



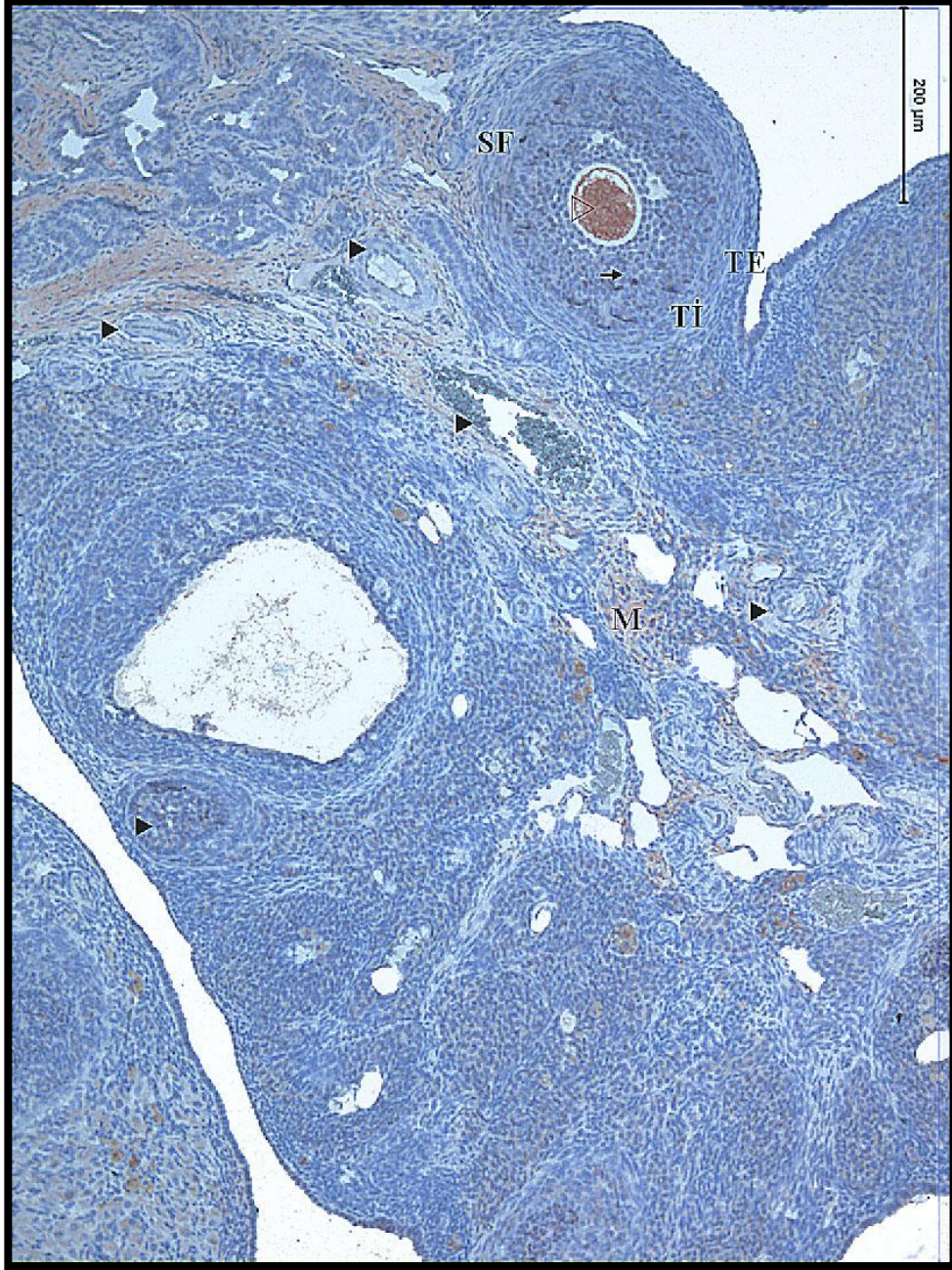
Resim 36 a,b: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; **a)** çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), **b)** medulla (M) görüldü (**a)** İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400, **b)** İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



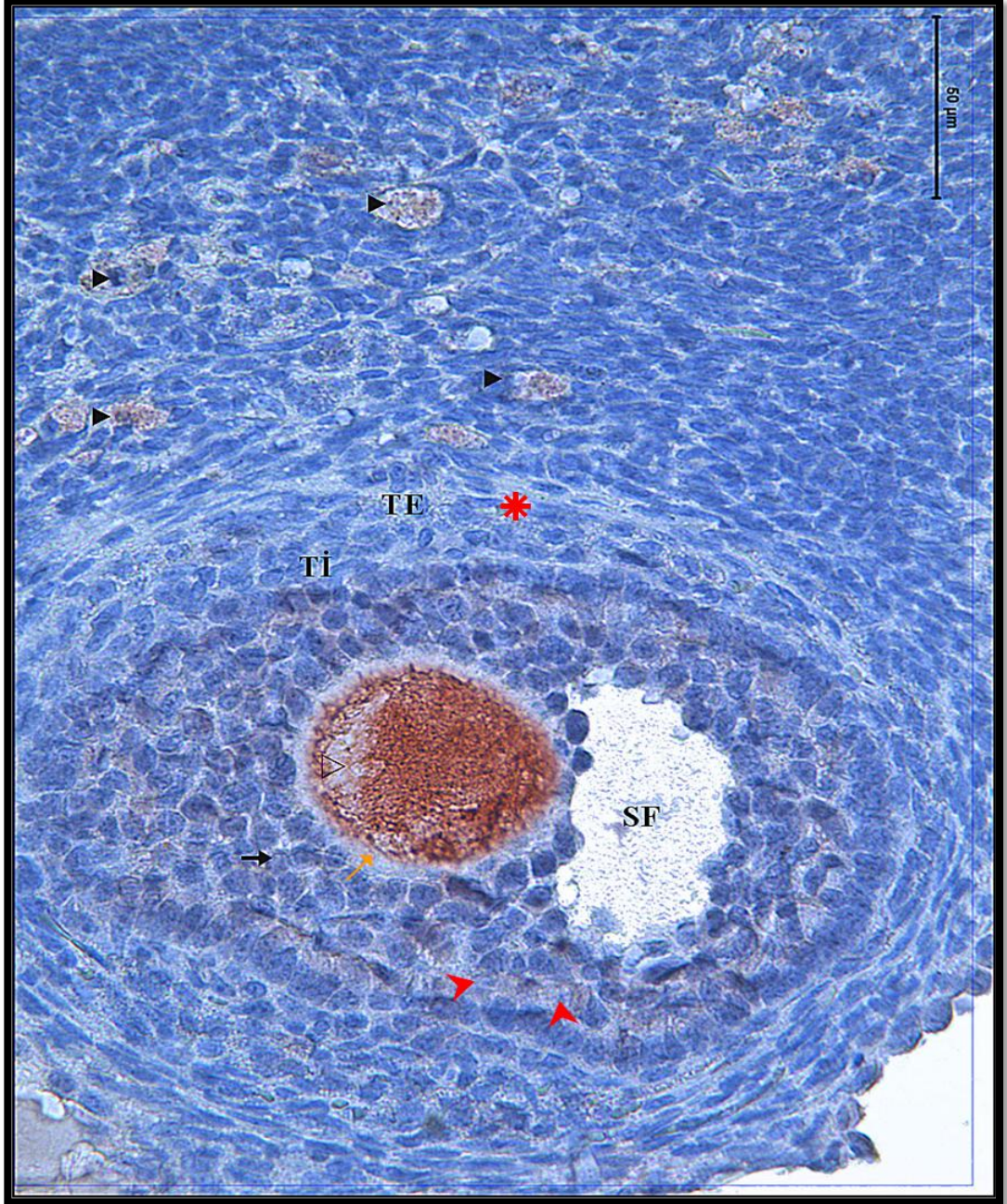
Resim 37: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), damar endoteli (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



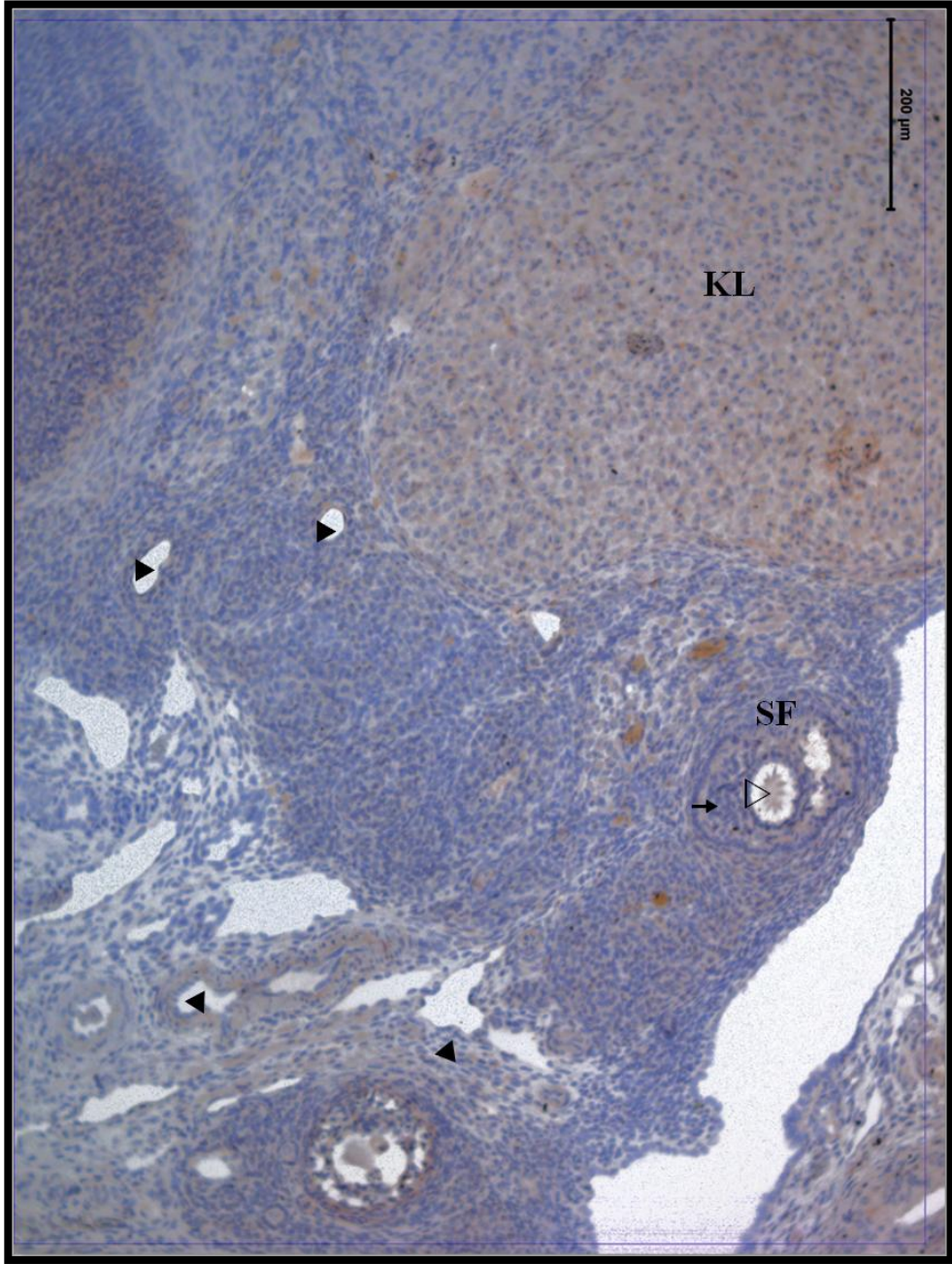
Resim 38: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



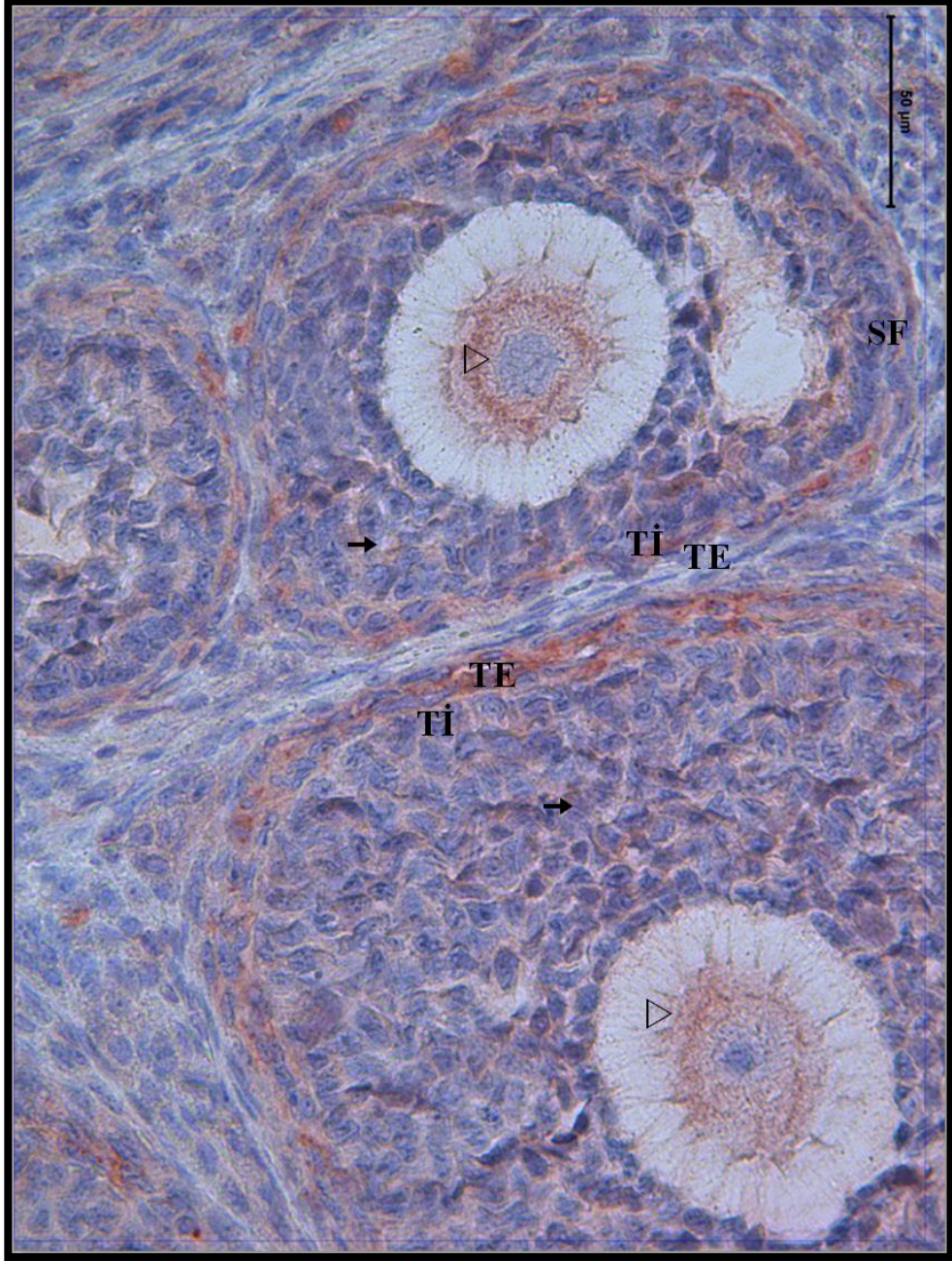
Resim 39: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



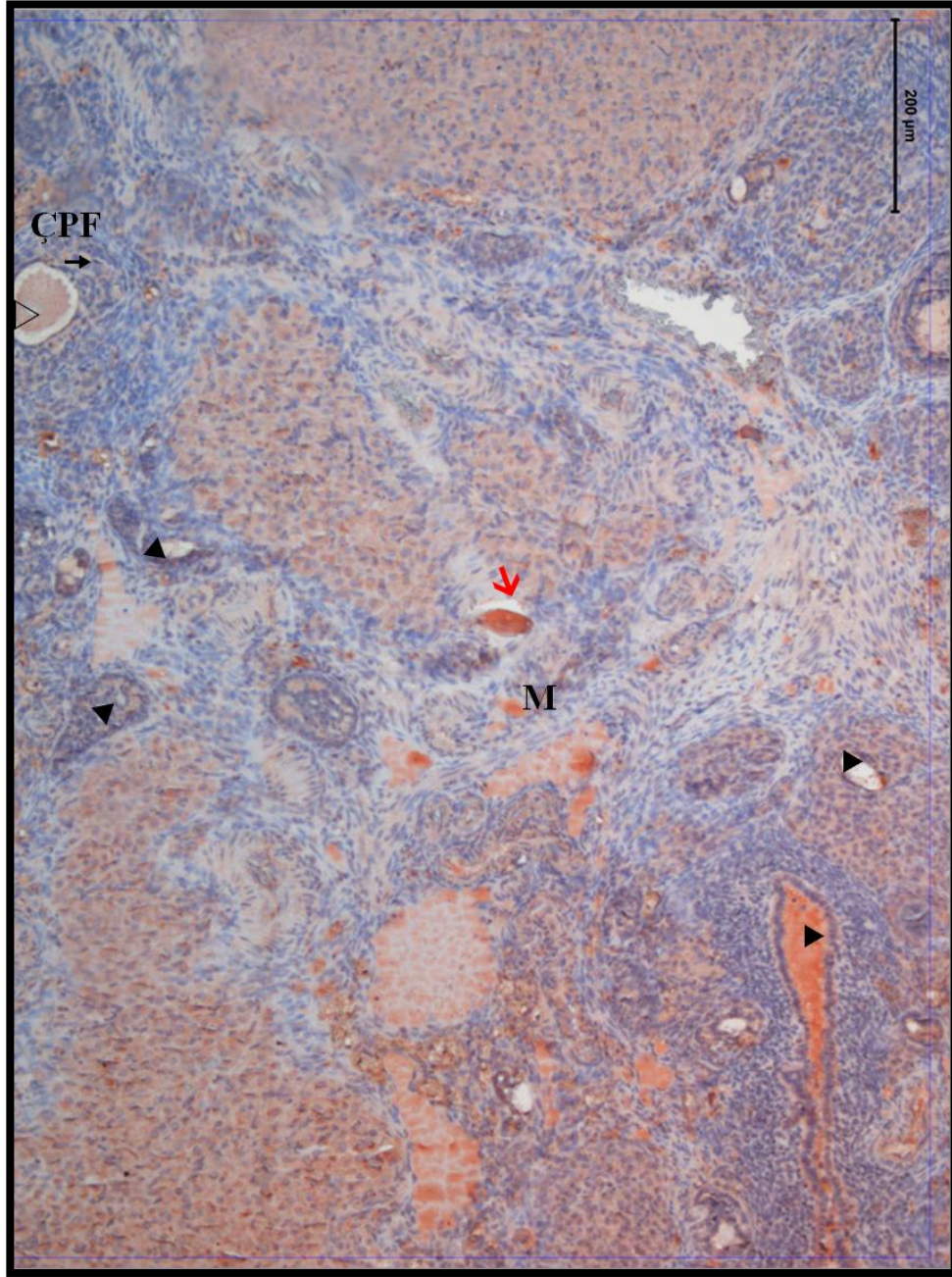
Resim 40: Tip III kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), granüloza hücrelerinde çekirdek ve sitoplazmada şekil bozuklukları (▶), incelmış zona pellusida (↗), düzensiz teka eksterna yapısı (*) dikkati çekti (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



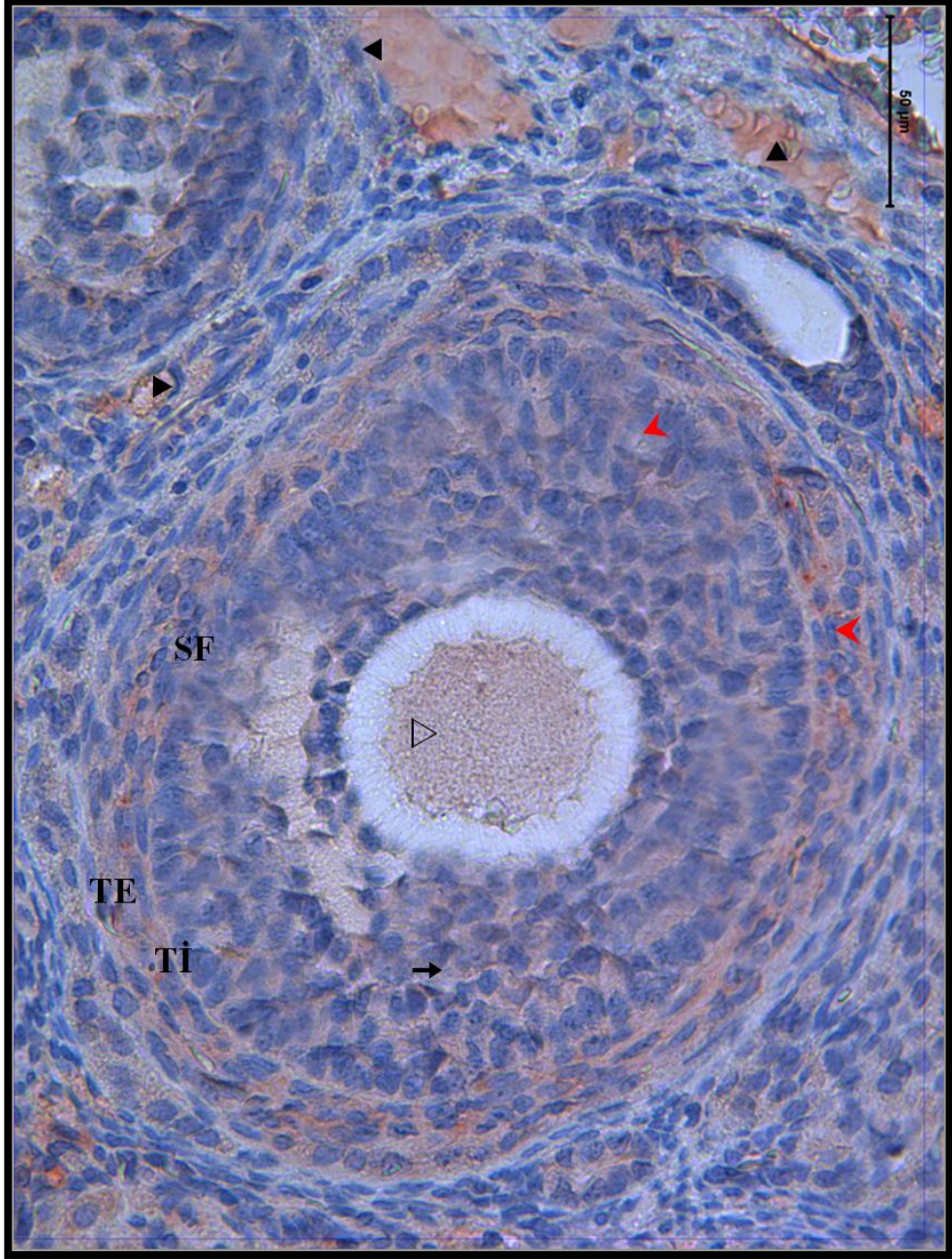
Resim 41: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



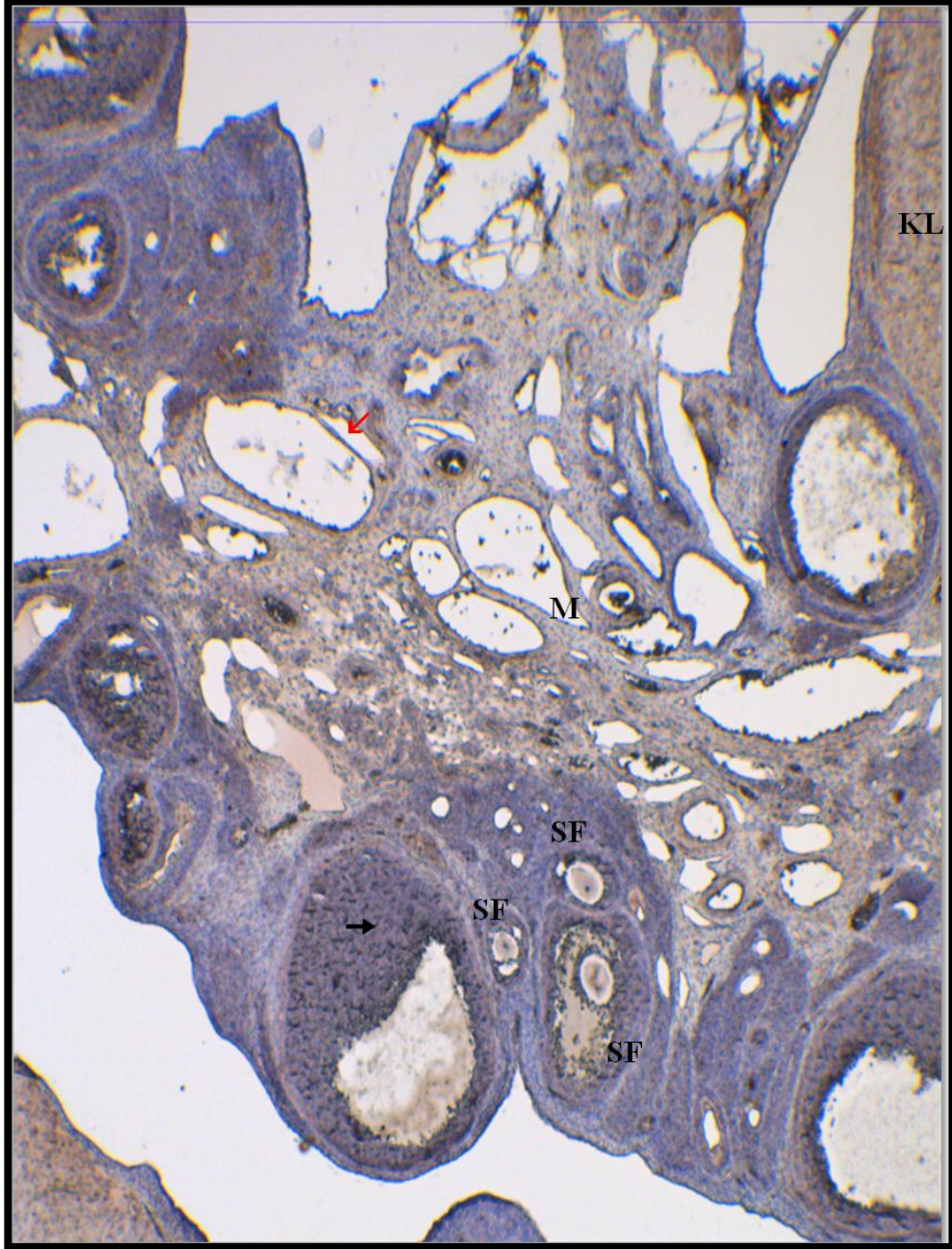
Resim 42: Tip IV kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granuloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilin X400).



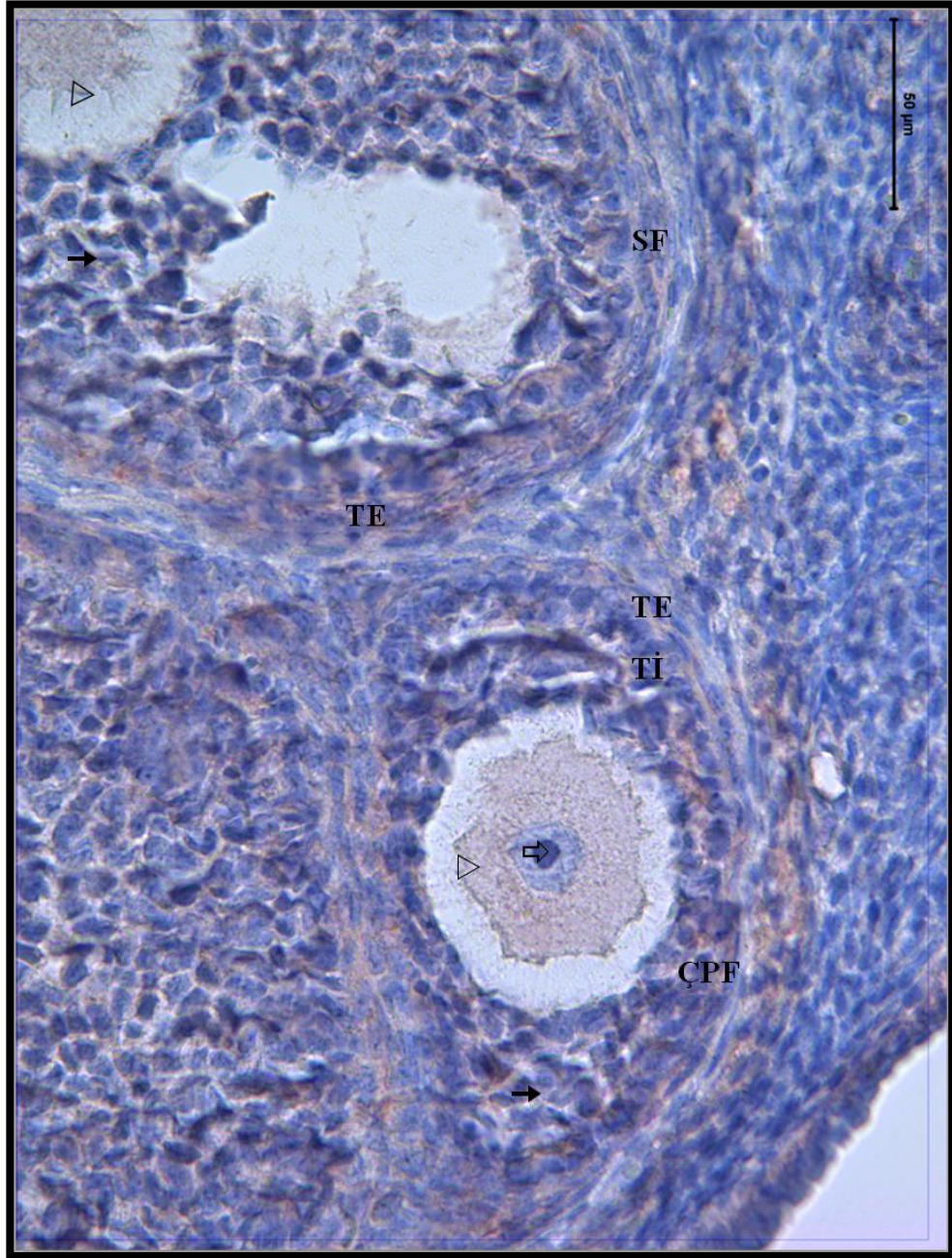
Resim 43: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), damar endoteli (▶), medulla (M), perivasküler ödem (→) dikkati çaktı (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



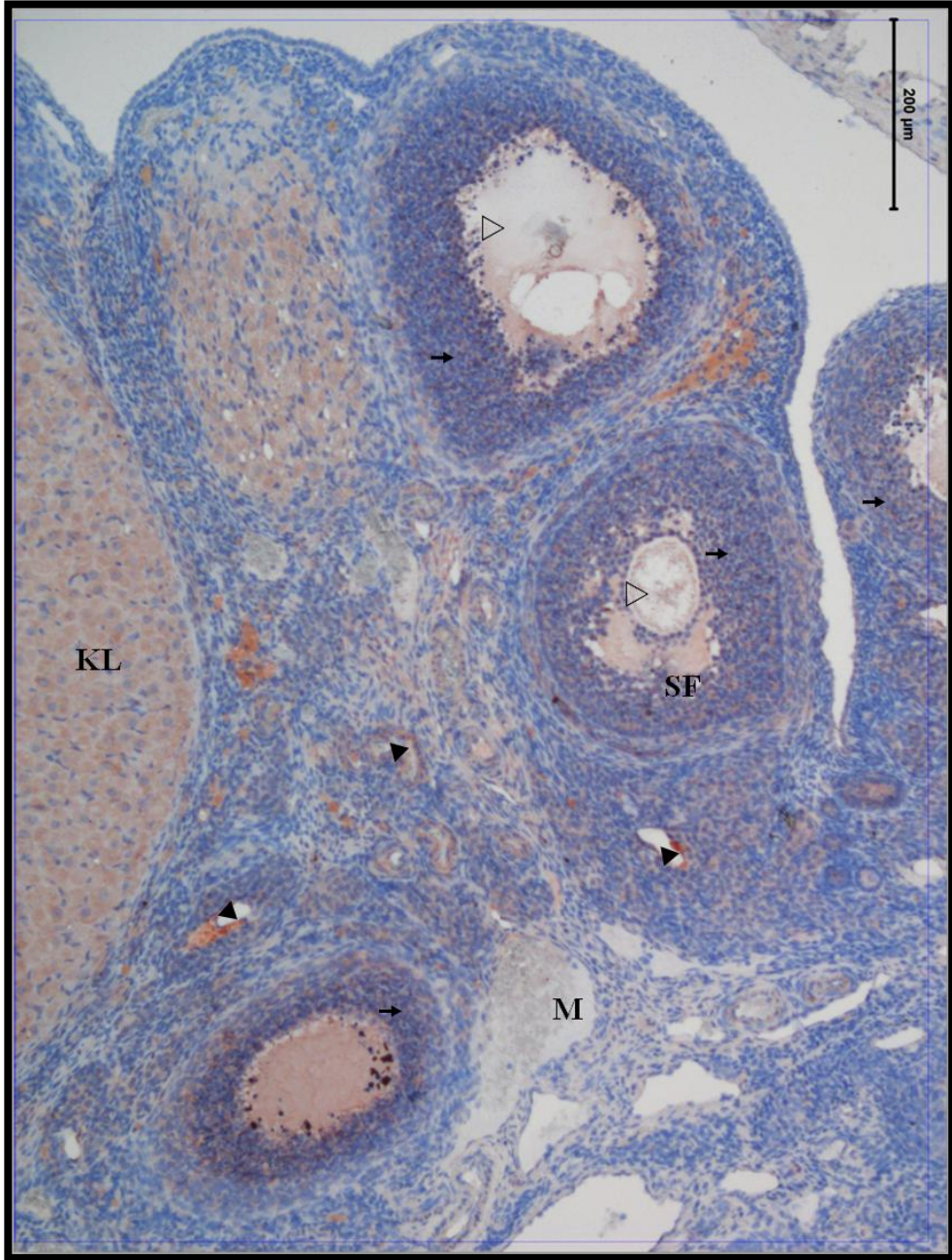
Resim 44: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), granüloza hücrelerinde çekirdek ve sitoplazmada şekil bozuklukları (▶) dikkati çekti (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



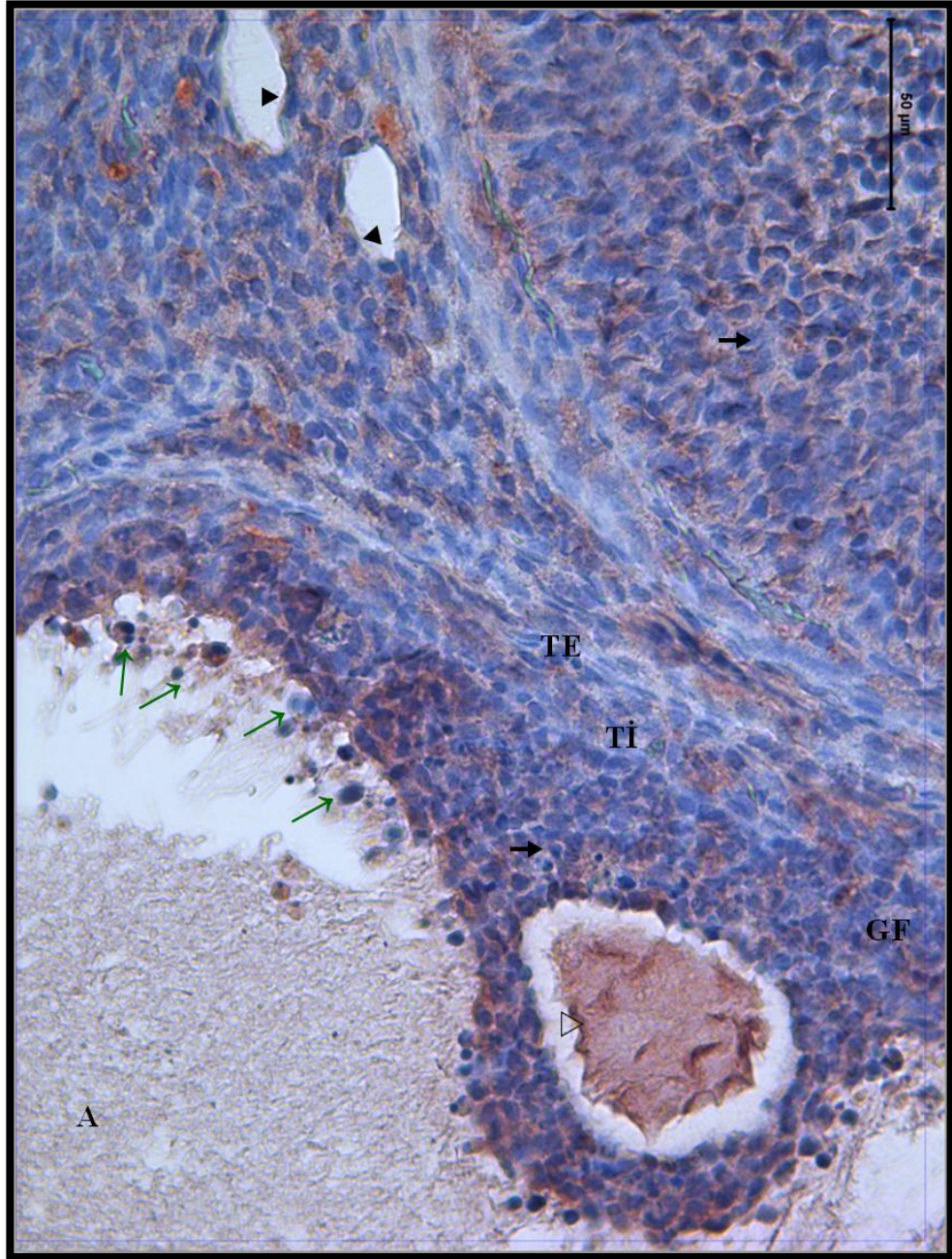
Resim 45: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), medulla (M), dilate damarlar (✓) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X40).



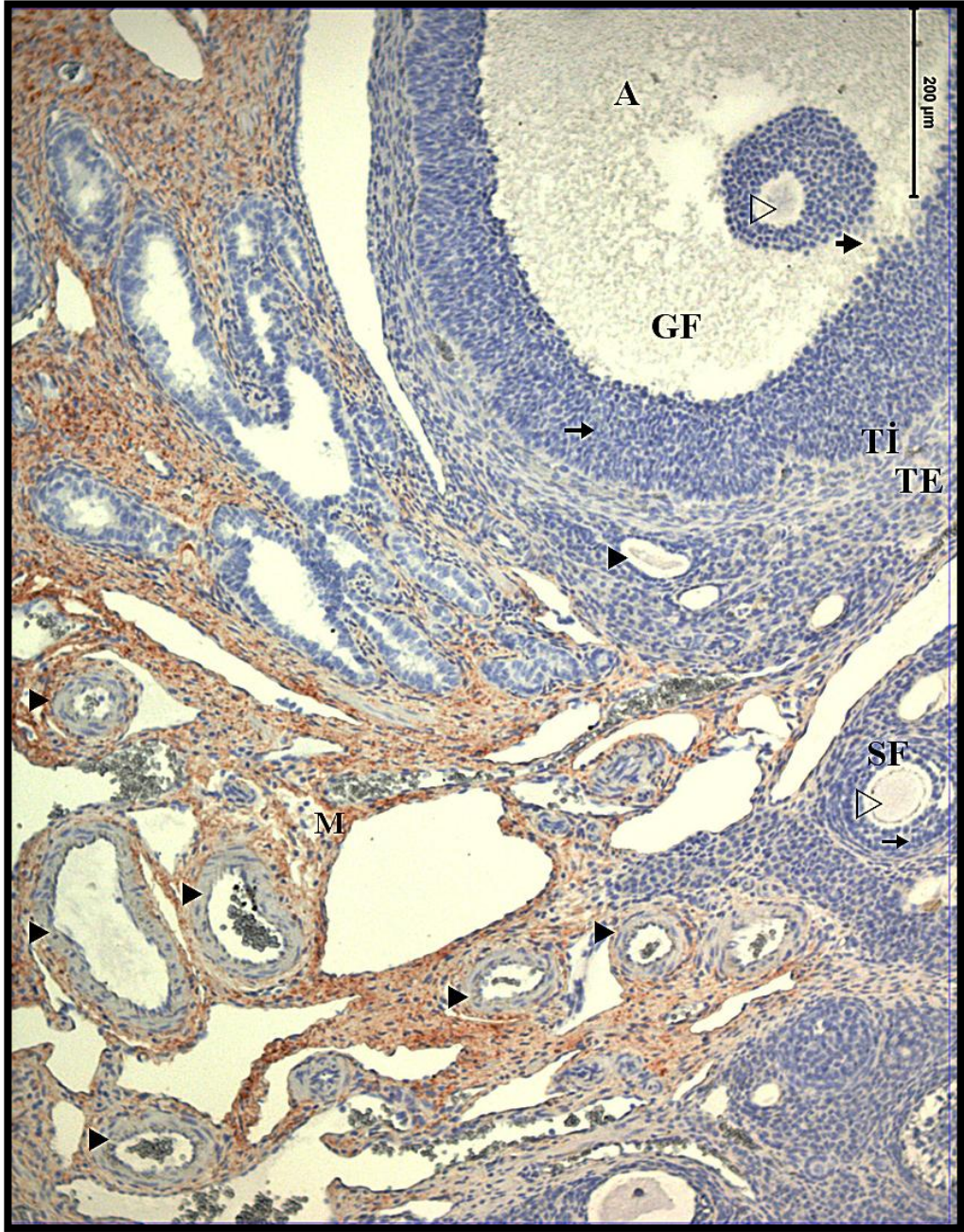
Resim 46: Tip IV kollajen antikorü ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



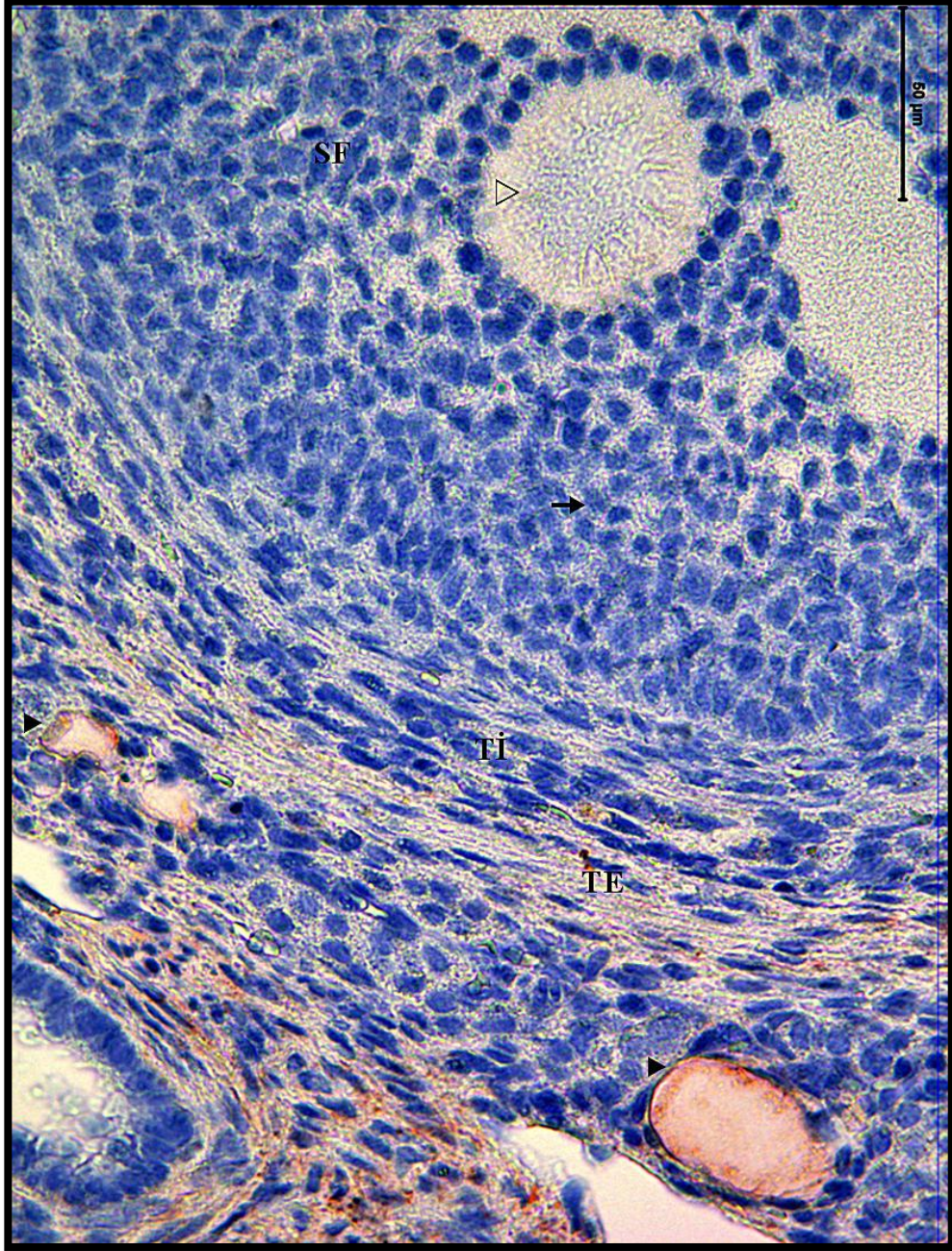
Resim 47: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endotelini (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



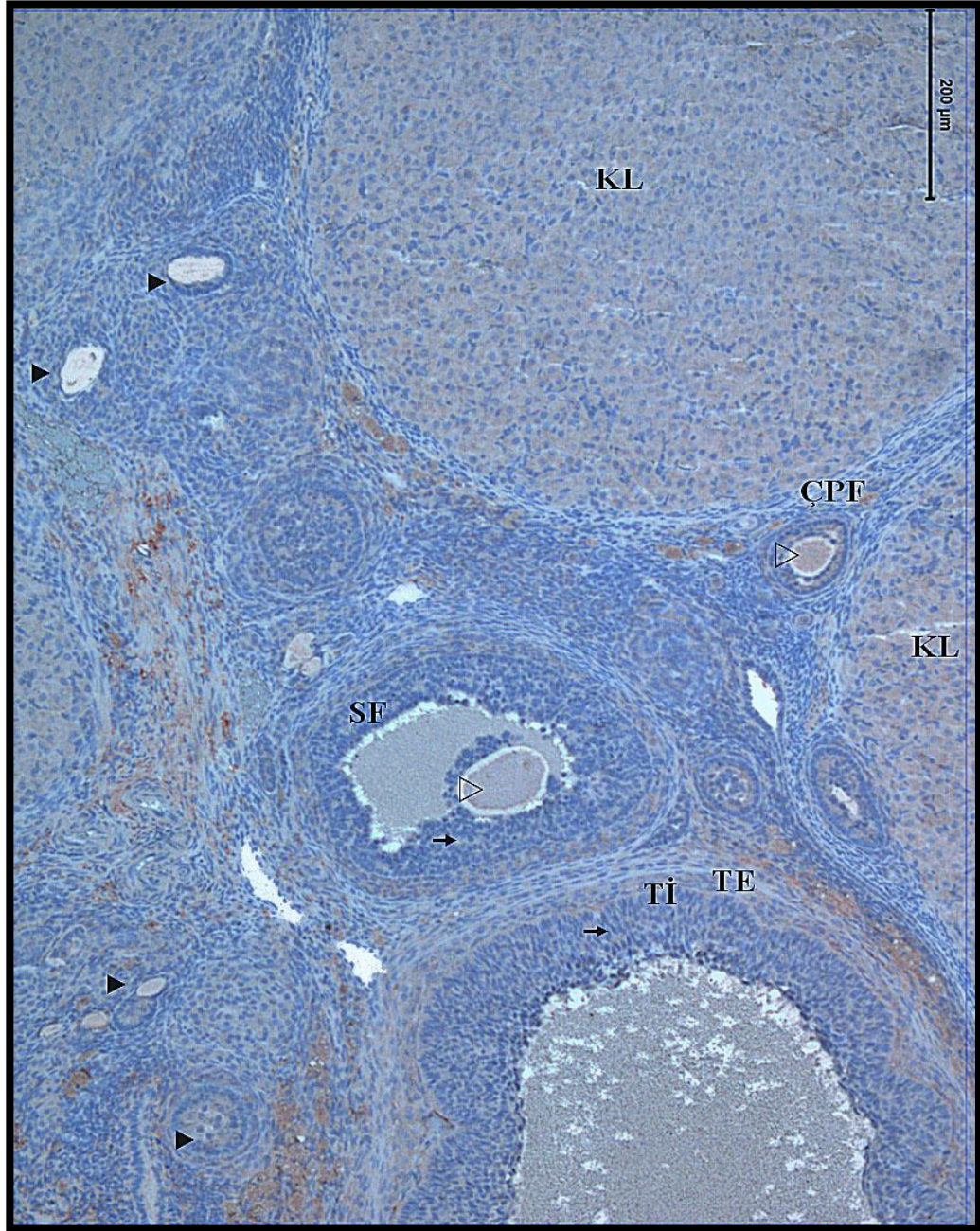
Resim 48: Tip IV kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; graff follikül (GF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), dejeneratif granüloza hücreleri (↗) dikkati çakti (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



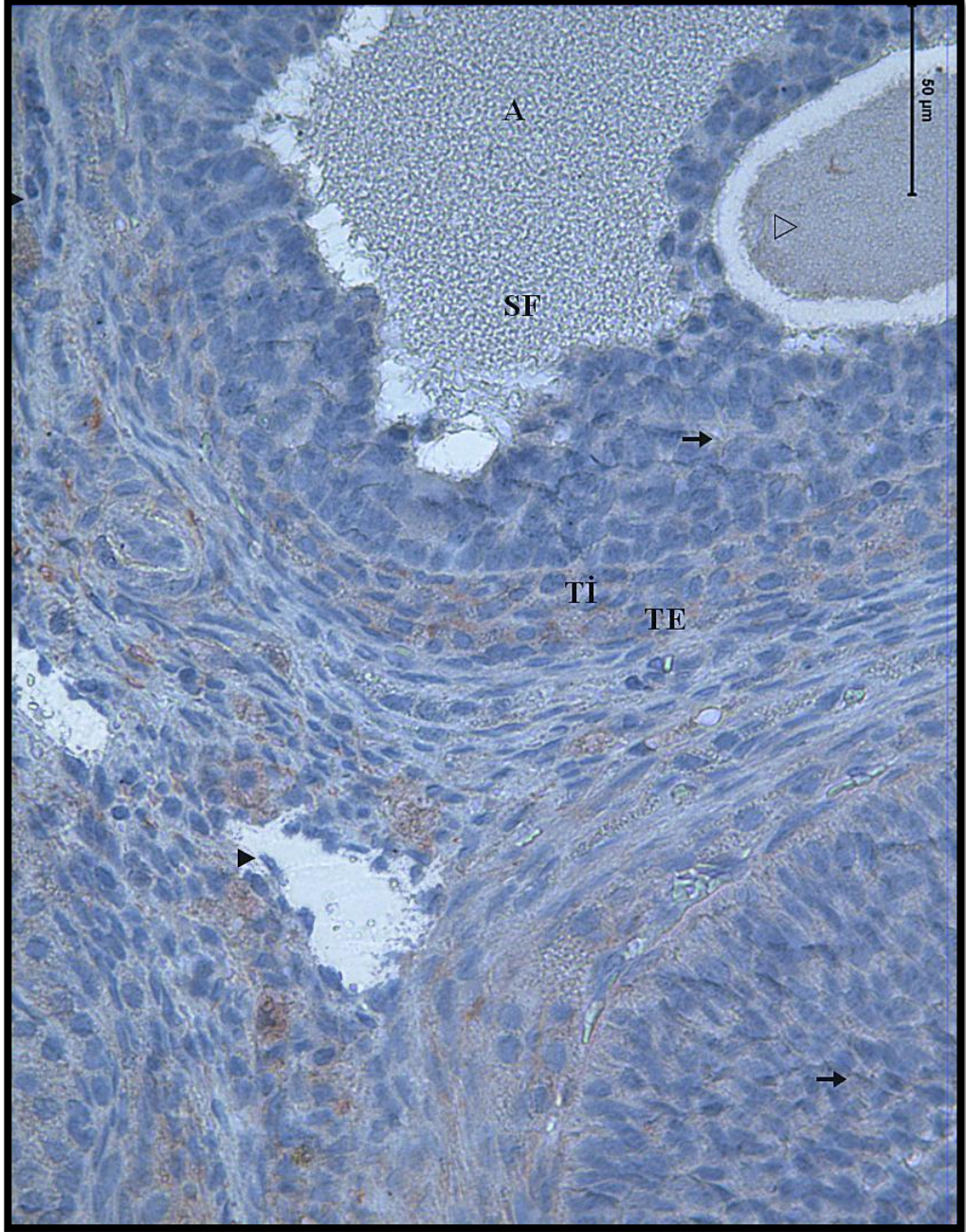
Resim 49: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücreleri (→), graaf follikül (GF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), kümüulus ooforus (→), granüloza hücreleri (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endotelini (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



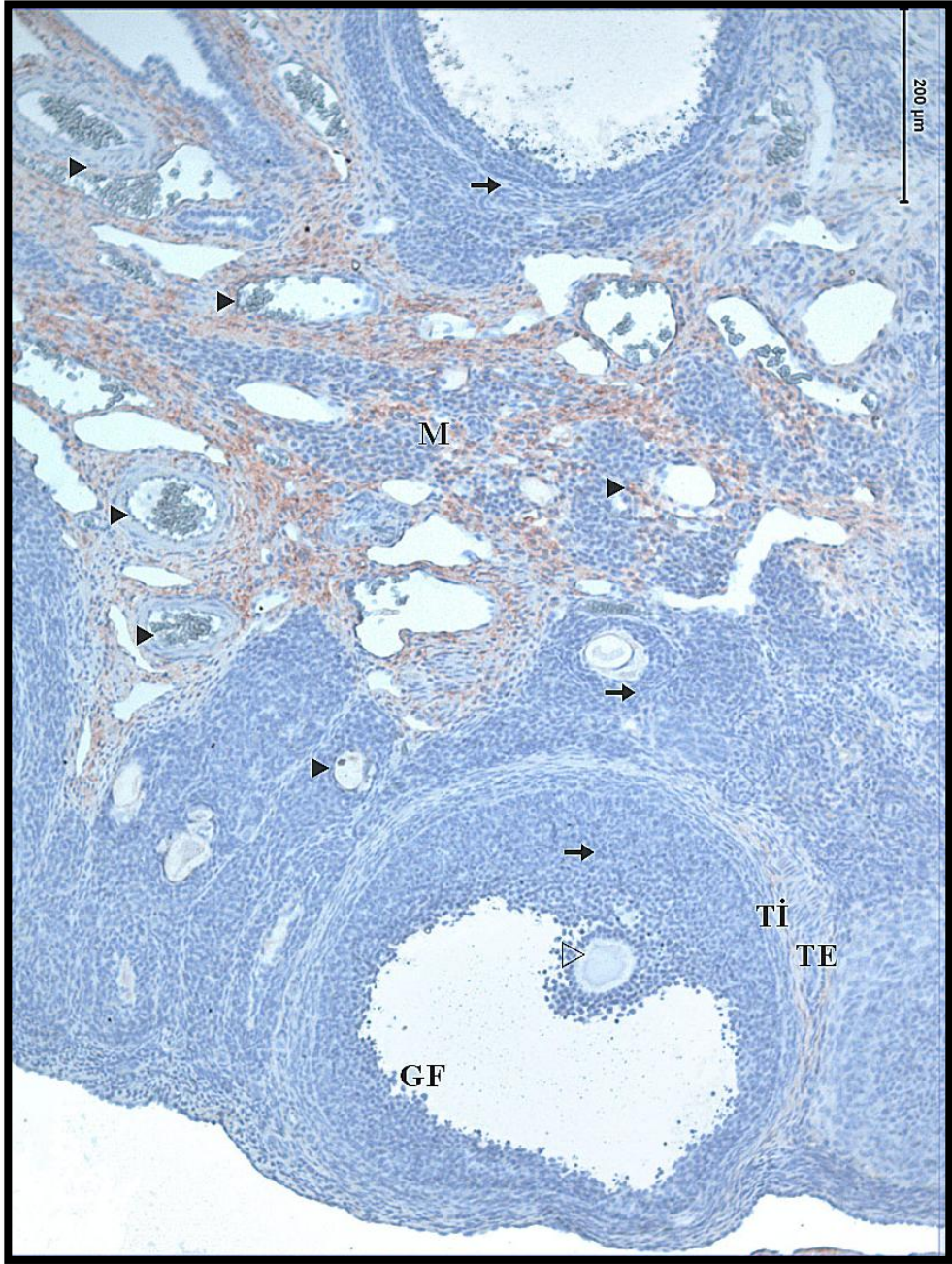
Resim 50: Tip VI kollajen antikoruna ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (TI), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



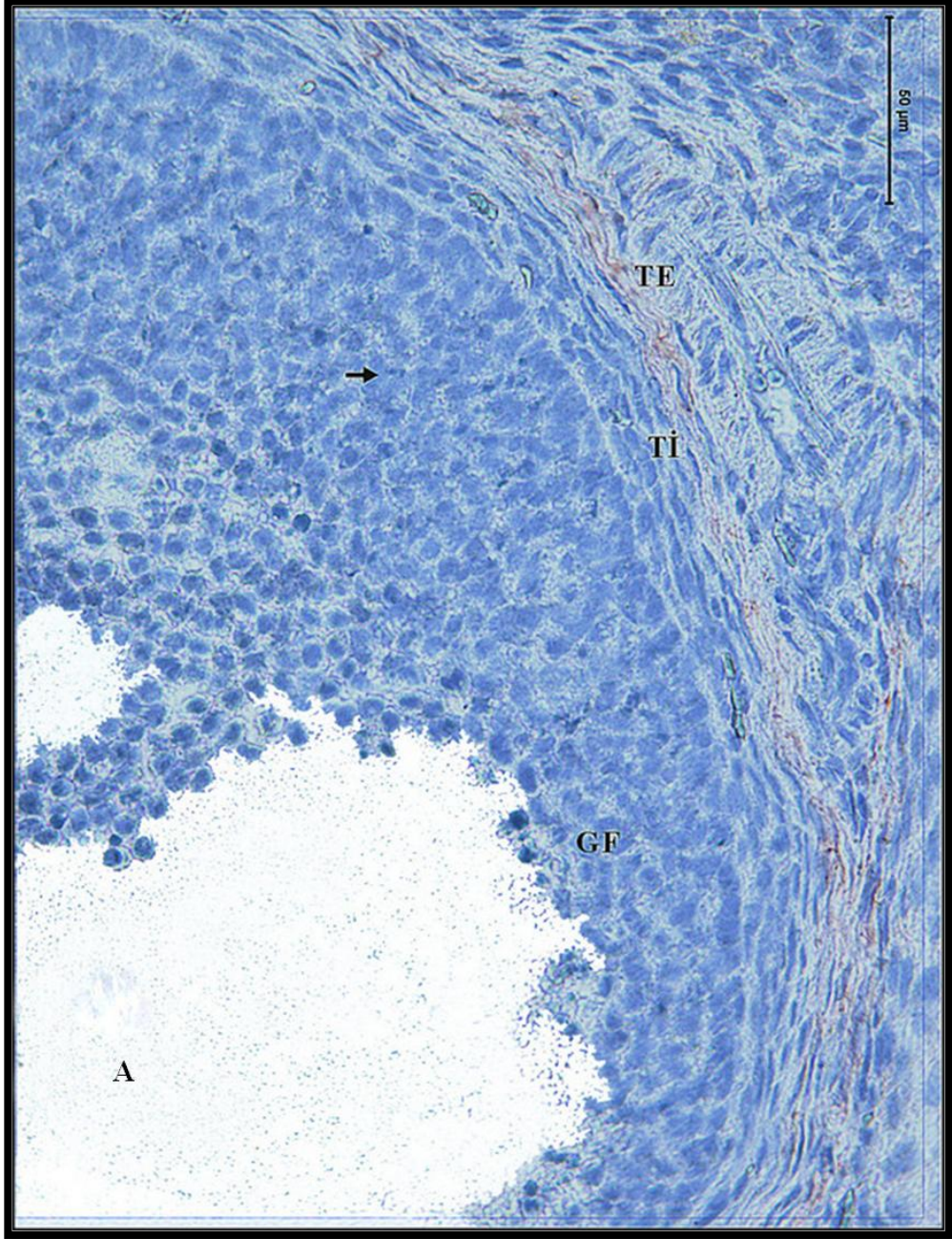
Resim 51: Tip VI kollajen antikorü ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



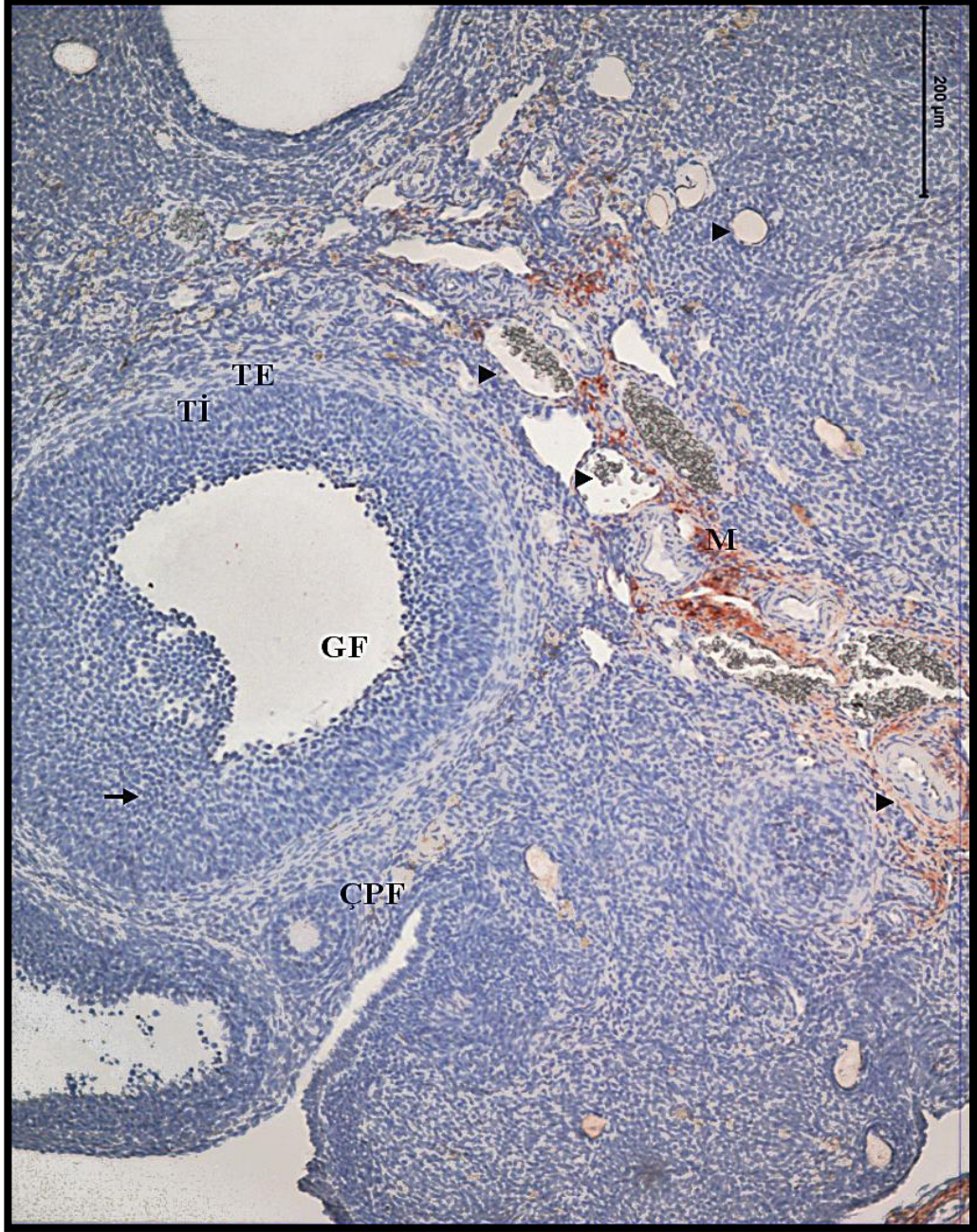
Resim 52: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Ti), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



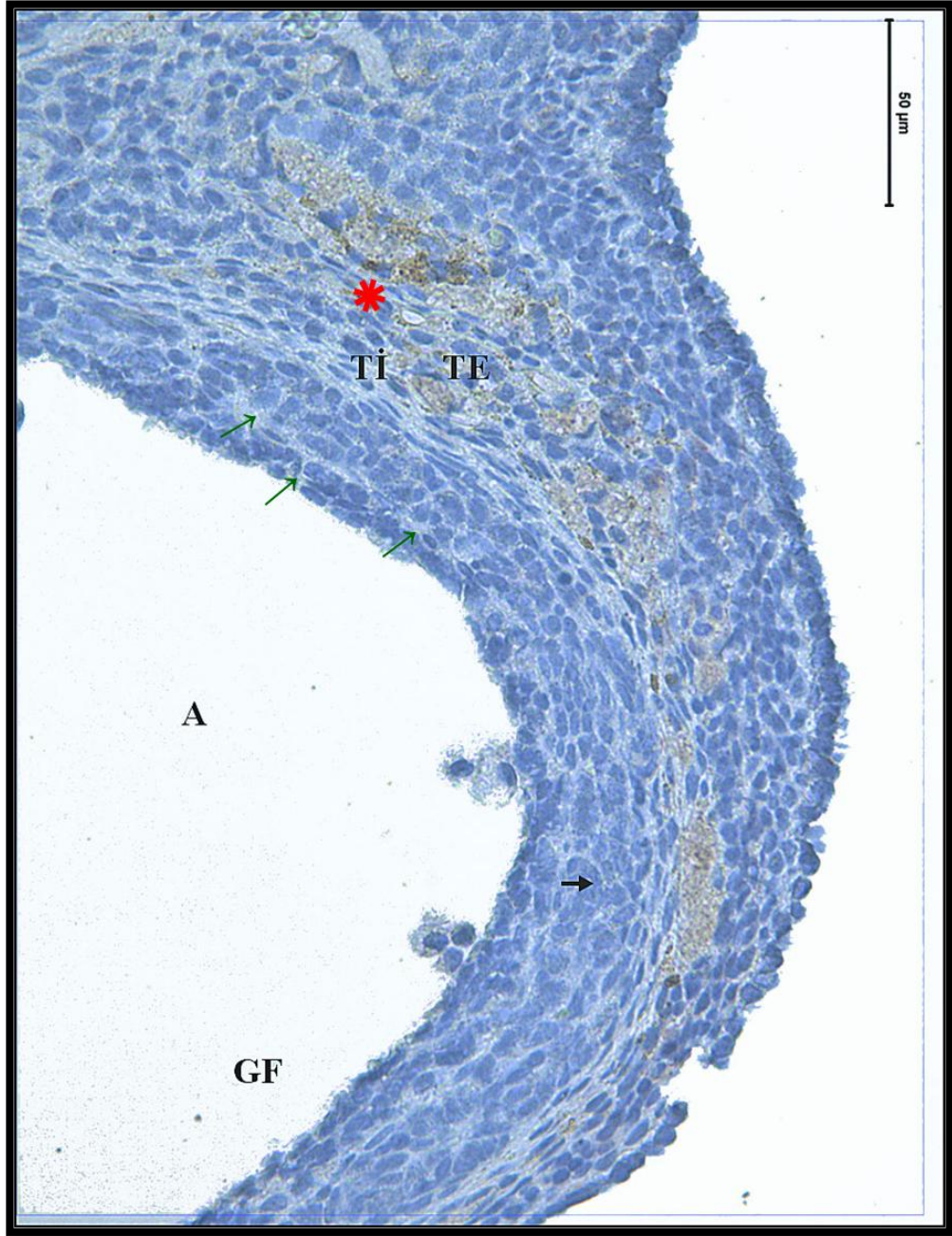
Resim 53: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; graff follikül (GF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



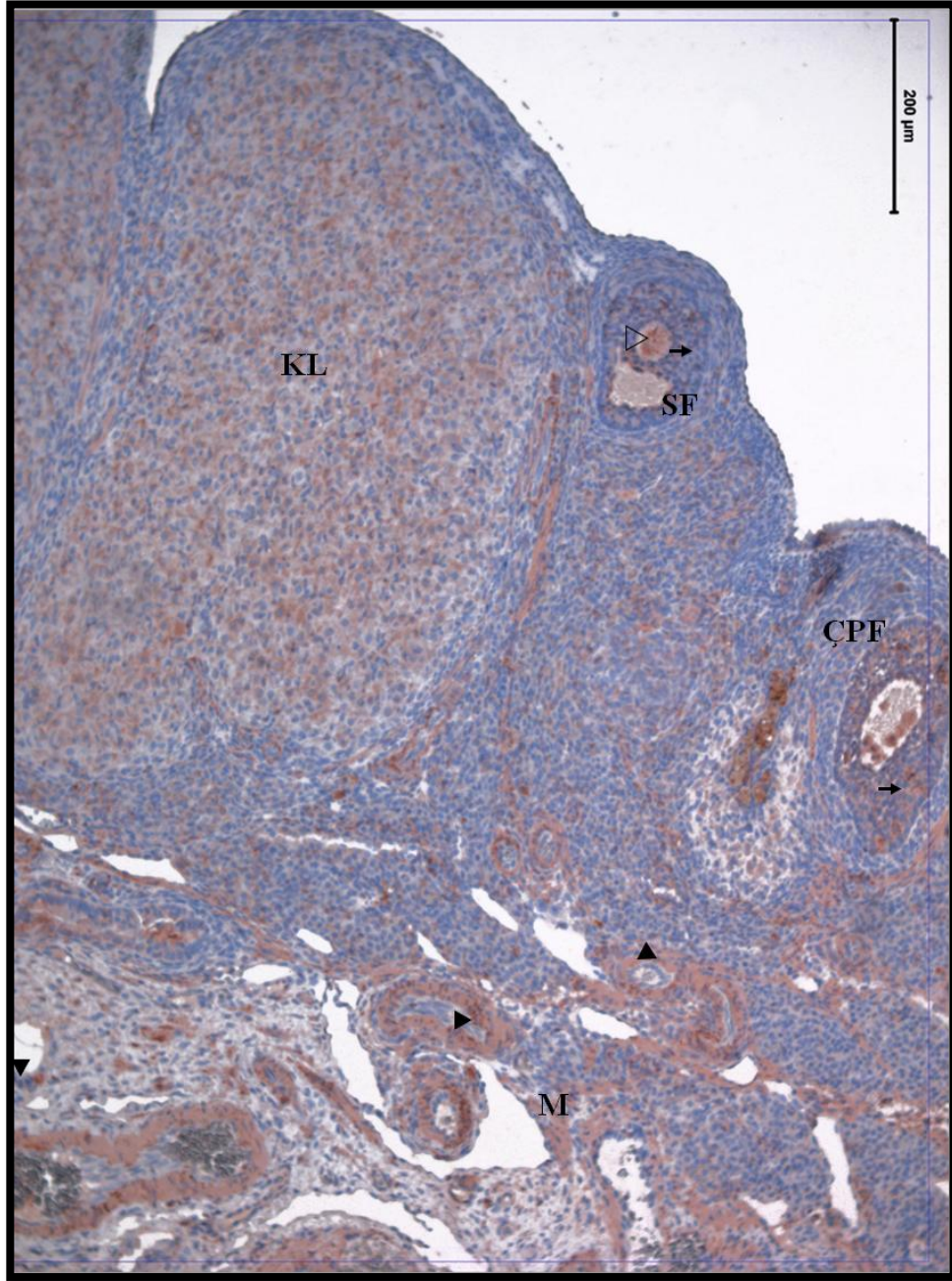
Resim 54: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan** gruba ait ovaryum dokusunda; graff follikül (GF), antrum (A), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



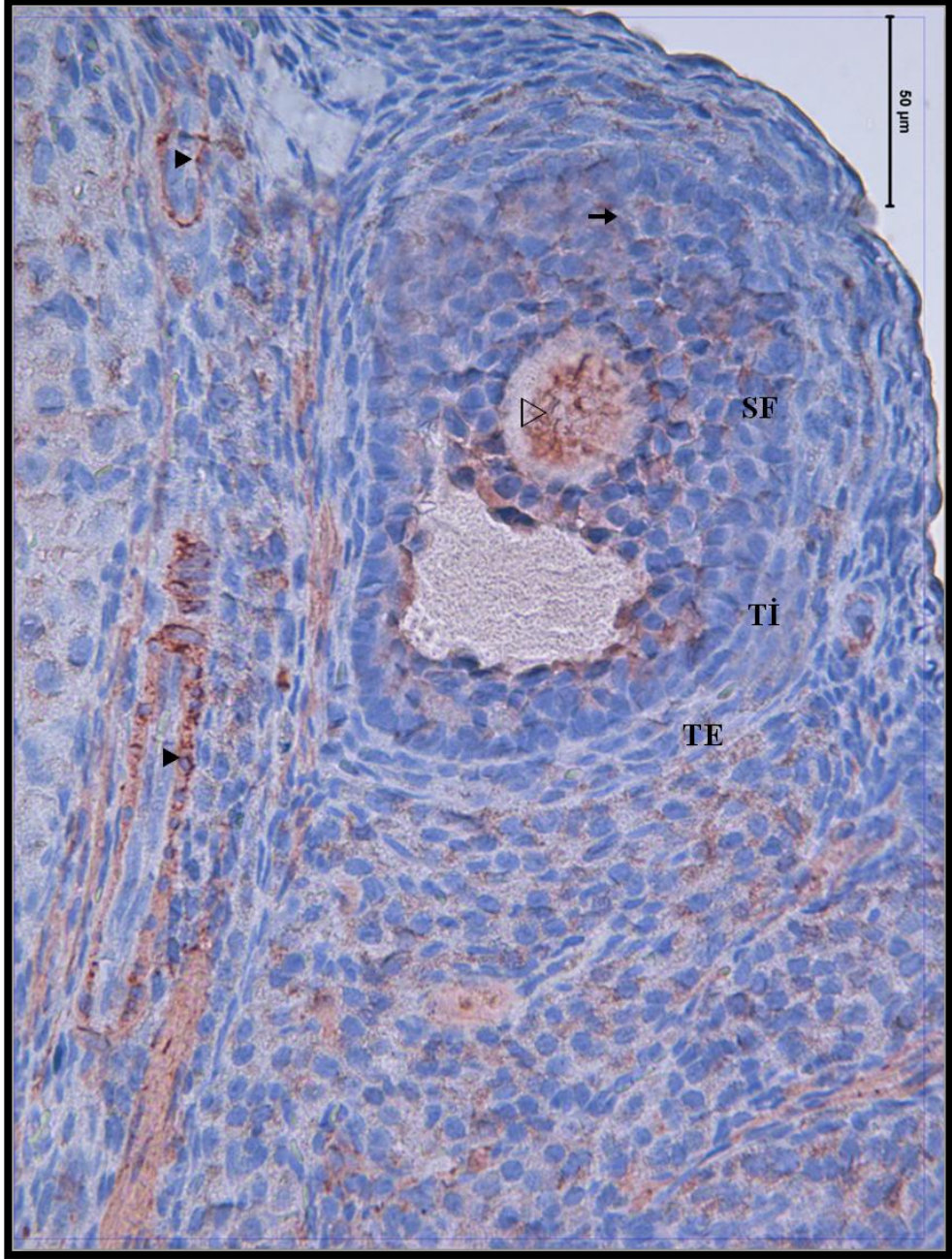
Resim 55: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), graff follikül (GF), oosit sitoplazması (▶), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



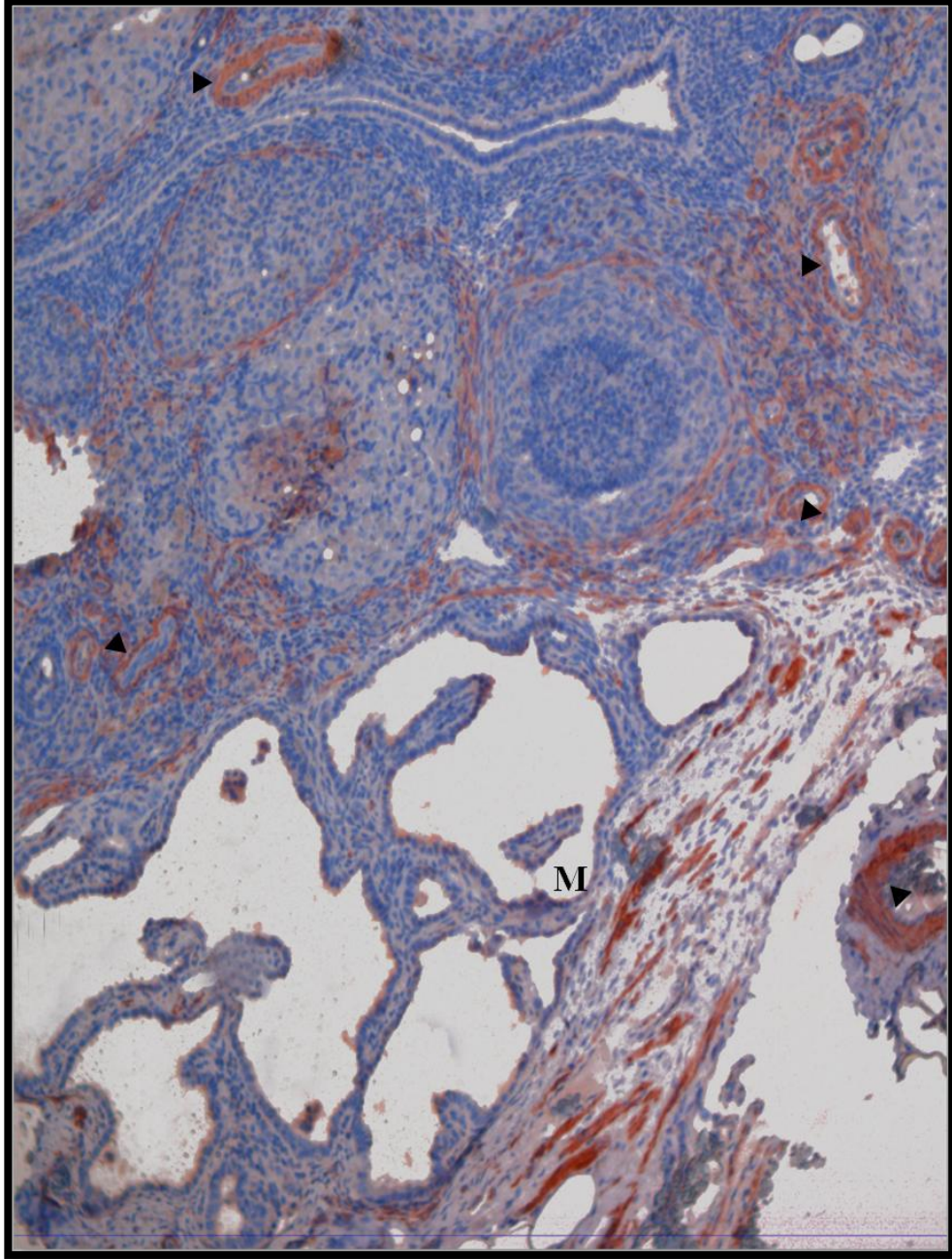
Resim 56: Tip VI kollajen antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; graaf follikül (GF), antrum (A), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), dejeneratif granüloza hücreleri (↗), düzensiz teka interna ve teka eksterna yapısı (*) dikkati çekti (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



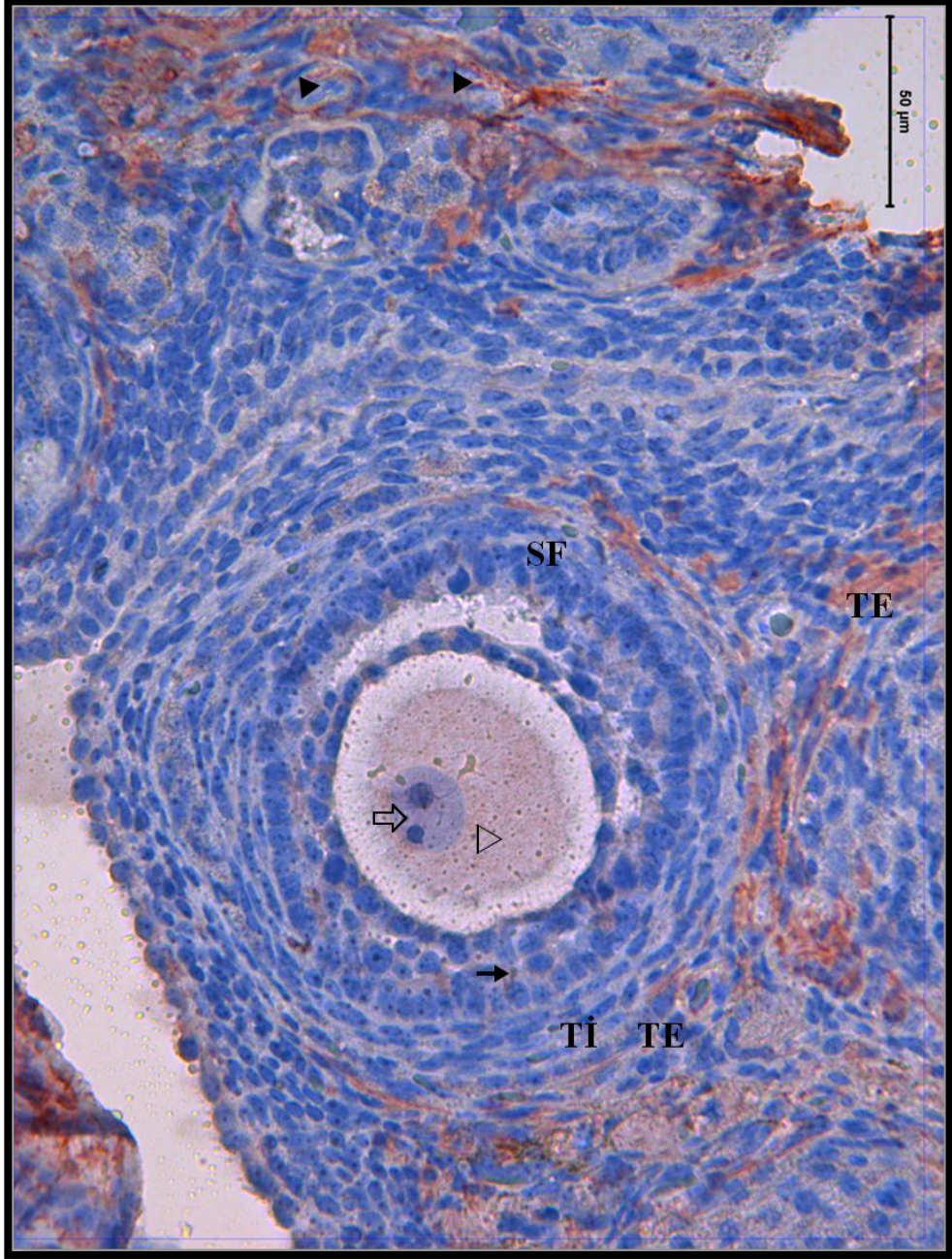
Resim 57: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), korpus luteum (KL), damar endotelisi (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



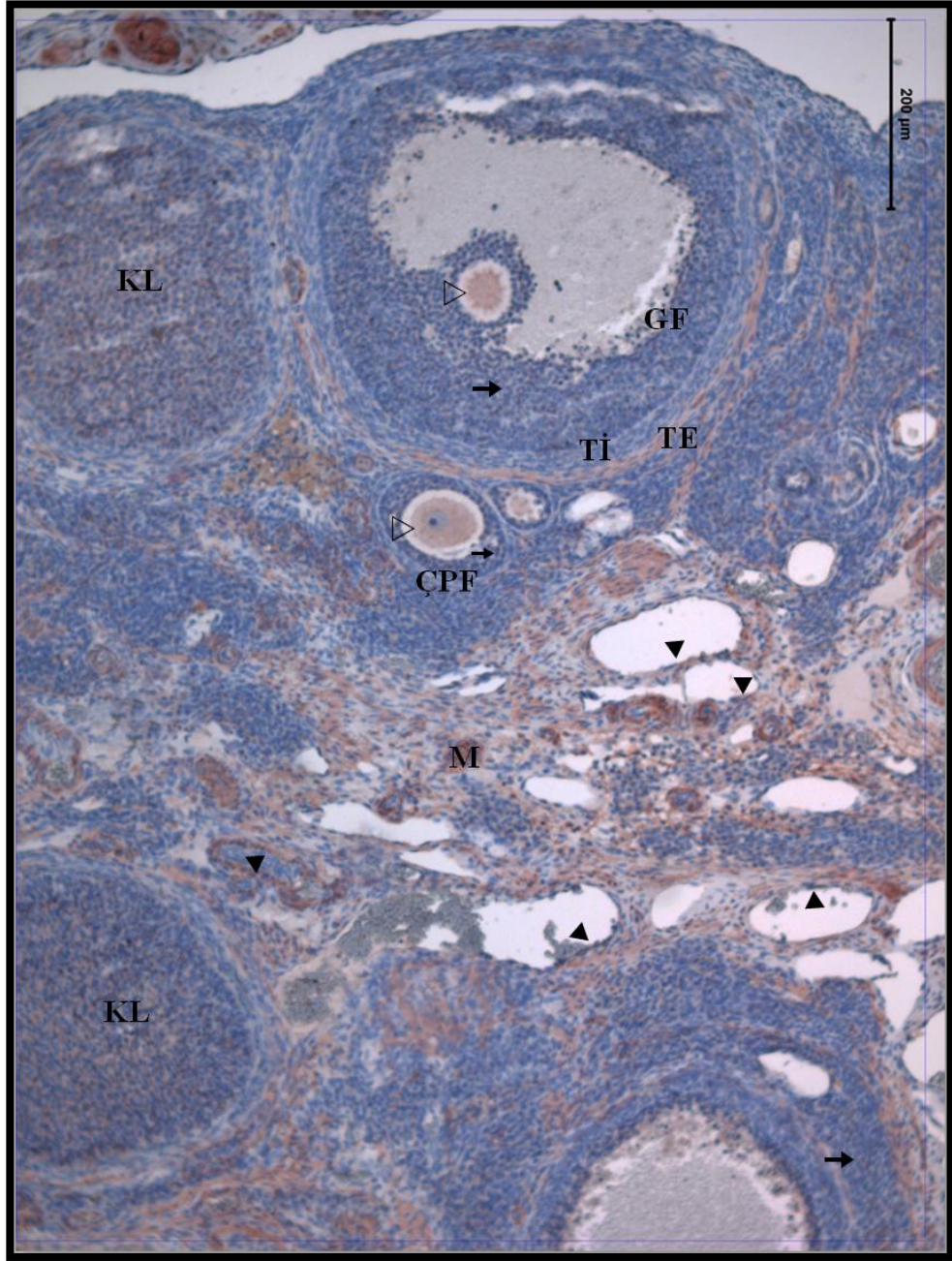
Resim 58: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe ve diyabetli olmayan, yaşlı**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (O), granüloza hücresi (→), teka interna (TI), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



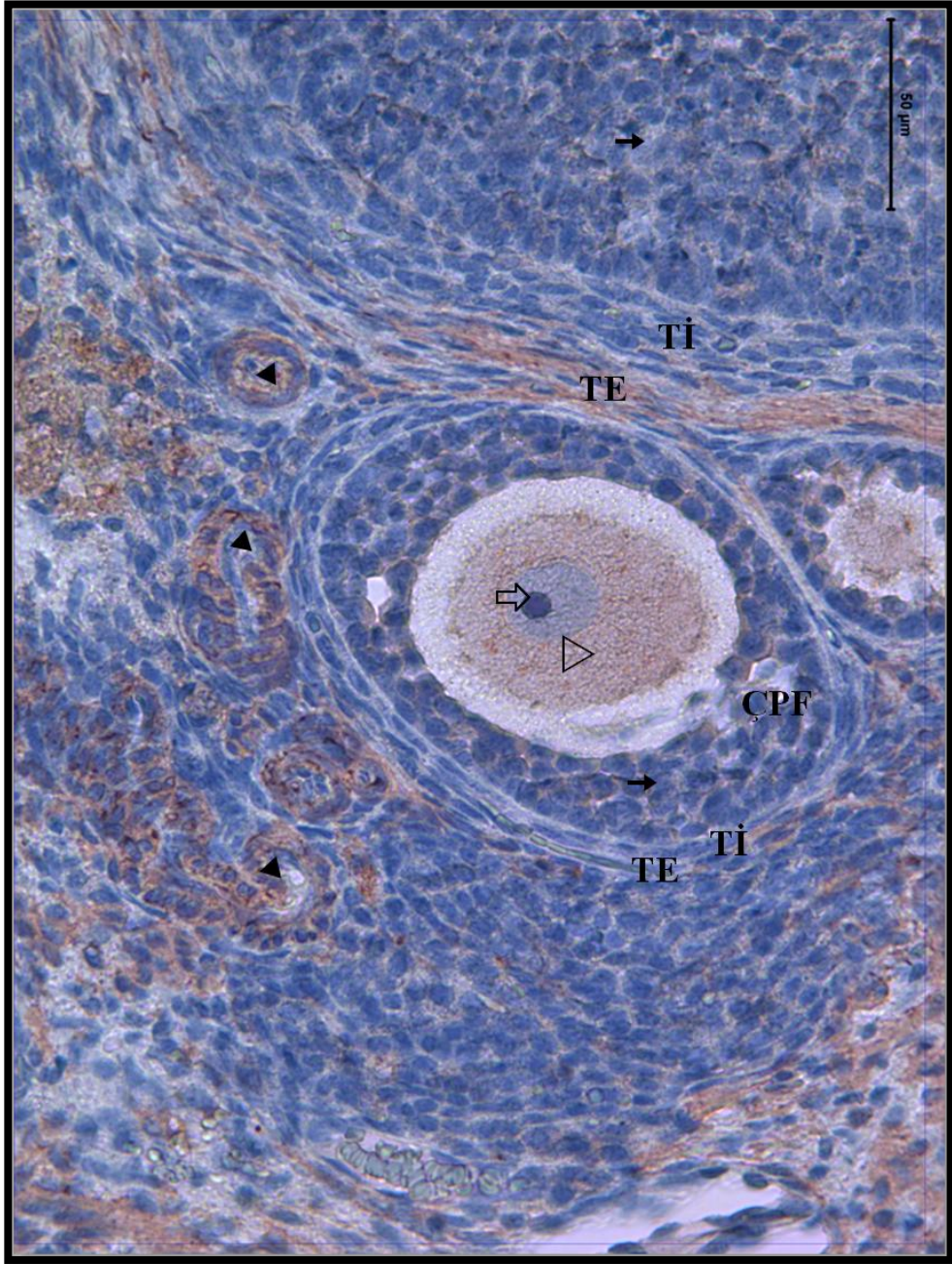
Resim 59: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; damar endotelini (▶), medulla (M) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



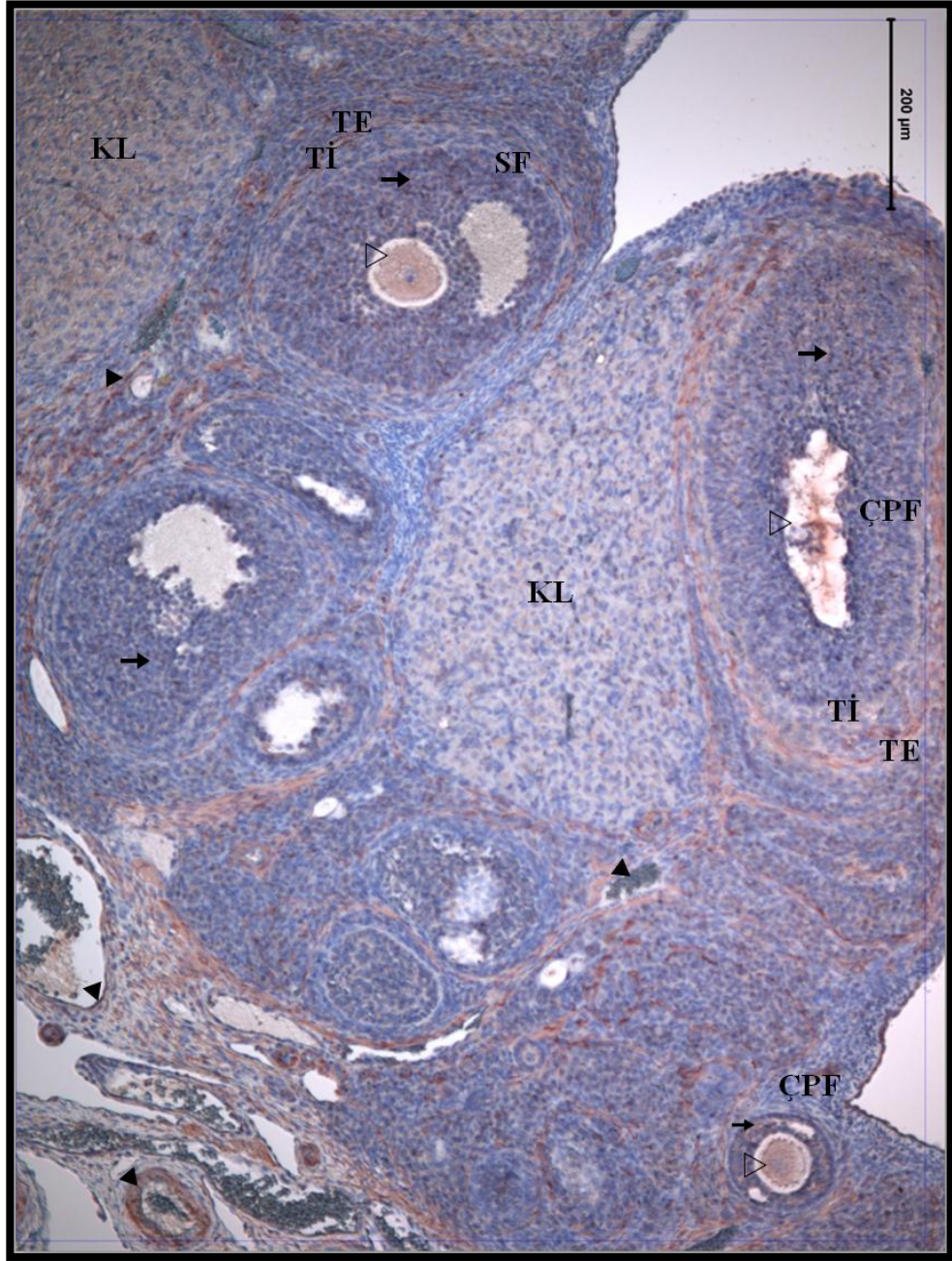
Resim 60: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe olmayan, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit çekirdeği (⇨), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



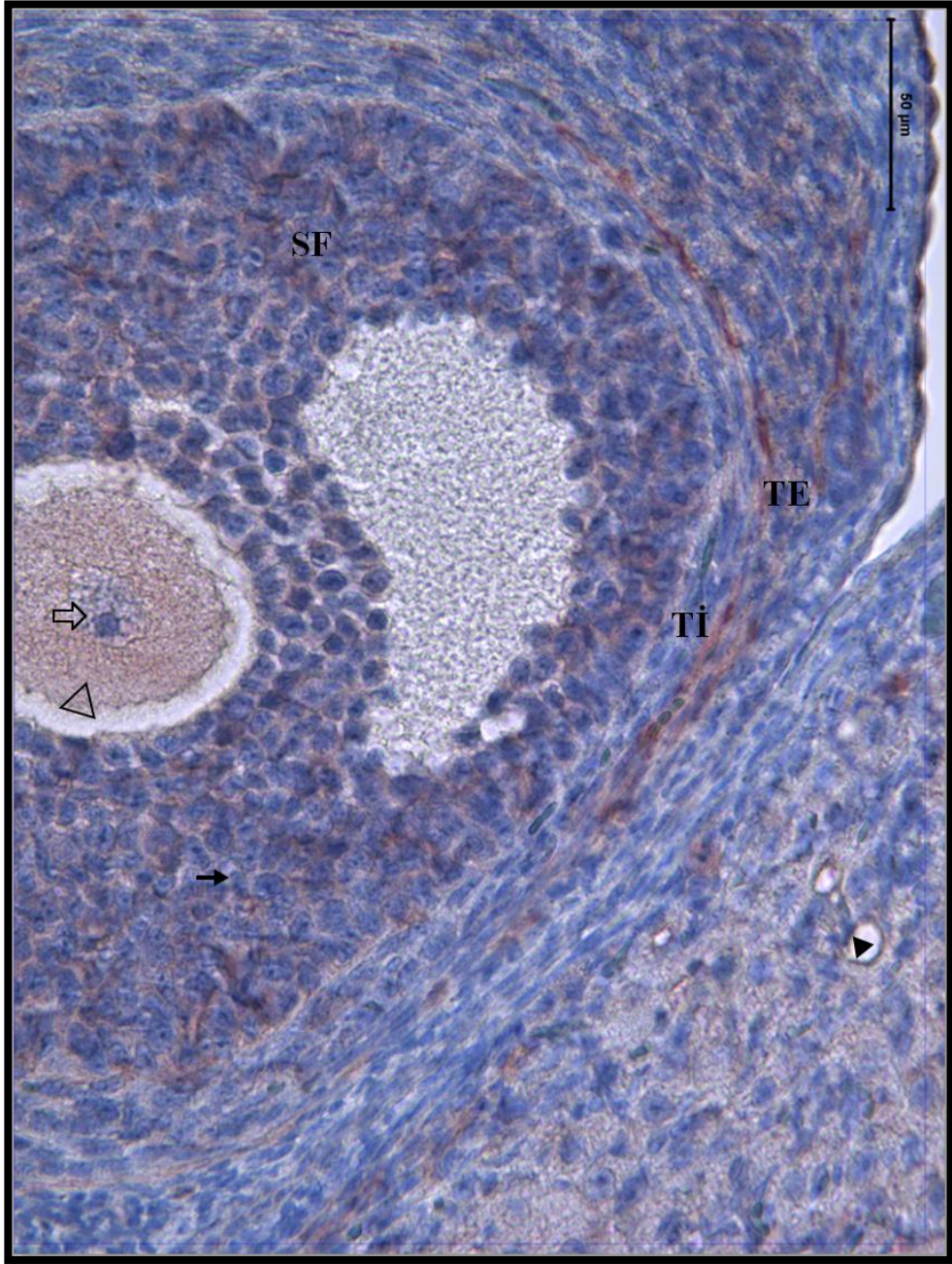
Resim 61: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), graff follikül (GF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelisi (▶), medulla (M) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



Resim 62: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli olmayan** gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit çekirdeği (⇒), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400).



Resim 63: Alfa aktin antikoru ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli**, gruba ait ovaryum dokusunda; çok sıralı primer follikül (ÇPF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), sekonder follikül (SF), oosit sitoplazması (▷), granüloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), korpus luteum (KL), damar endotelini (▶) görüldü (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X100).



Resim 64: Alfa aktin antikoruna ile boyanmış **gebe, yaşlı ve diyabetli,** gruba ait ovaryum dokusunda; sekonder follikül (SF), oosit çekirdeği (⇨), oosit sitoplazması (▷), granuloza hücresi (→), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), damar endoteli (▶) izlendi (İmmünperoksidaz - Hematoksilen X400)

5. TARTIŞMA

Ovaryum, salgıladığı hormonlarla kadın genital sisteminin tümü üzerinde etkili olan ve genital döngüyü düzenleyen bir organdır. Ovaryumlarda ergenlik evresinden başlayarak bir grup primordiyal folikülde, oosit, granüloza hücreleri ve folikülleri çevreleyen stromadaki fibroblast benzeri hücrelerdeki değişimleri de içeren bir büyüme süreci başlar. Ovaryumlardaki bu değişiklikler tümüyle hipofiz bezi ön lobundan salgılanan gonadotrop hormonların (FSH, LH) etkisi altındadır. Bu hormonlara yanıt olarak ovaryumlardan östrojen ve progesteron salgılanır. Ovaryal işlevi düzenleyen ana etken hipotalamus' ta sentezlenen gonadotropin - serbestleştirici hormon (GnRH)' dur.

Diabetes Mellitus (DM), dünyada birçok canlıyı etkileyen, esas olarak pankreas β hücrelerinden salınan insülin hormonunun mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülinin periferik etkisizliği sonucunda ortaya çıkan kronik seyirli, kalıtsal kökenli, metabolik bir hastalıktır.¹¹⁴

Yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonları ile günümüzün en büyük sağlık sorunlarından birisi olan Diabetes Mellitus' un neden olduğu retinopati, nefropati, nöropati, ateroskleroz ve kalp hastalıkları gibi ağır yan etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiş olsa da kullanılan tedavi yöntemleri bu yan etkileri tam olarak önleyememektedir.^{115,116,117,118,119}

Günümüzde, insanlarda Diabetes Mellitus' un oluşum düzeneğini anlayabilmek, engelleyebilmek ve kronik diyabetin neden olduğu yan etkileri ortaya koyabilmek ereğiyle deney hayvanlarında cerrahi, kimyasal, viral ve spontan manüplasyon yöntemleri ile oluşturulan deneysel diyabet modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Deneysel diyabet modeli oluşturmak ereğiyle sıklıkla kullanılan, diyabetojenik özellikte ve geniş spektrumlu antibakteriyel bir ajan olan streptozotosin (STZ), pankreas β hücreleri için toksik olup, β hücrelerinin hızlı ve geri dönüşümsüz olarak nekrozuna neden olmaktadır.¹²⁰

Biz de diyabetin genç ve yaşlı ovaryum dokusu üzerindeki etkilerini araştırmayı ereklediğimiz çalışmamızda deneysel diyabet modeli oluşturmak için STZ kullandık.

Diabetes Mellitus' ta GnRH üretimi yavaşlar ve bunun etkisiyle luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımı azalır. Kaynaklarda, diyabetik hastalarda fertil yaşam süresince menstruel düzensizlik oranı oldukça yüksek olarak saptanmış birçok çalışma bulunmaktadır. Strotmeyer ve arkadaşları çalışmalarına, Tip 1 DM' li kadınlarda menarş gecikmesi, menstruasyon uzunluğu ve zor menstruasyon gibi düzensizlikleri gözlemişler bununla birlikte disfonksiyon oranının da oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir.¹²¹ Bitar çalışmasında, diyabetlilerde infertilite oranının artışı, hipotalamik düzen bozukluğu ve anormal gonadotropin salgılanması ile ilişkilendirmiştir.¹²²

Arrais ve Dib Tip 1 ve Tip 2 DM' nin Hipotalamus - Hipofiz - Ovaryum üzerindeki metabolik etkisini inceledikleri çalışmalarında, prepubertal dönemde oluşan Tip 1 DM' li çocuklarda gonadotropik hormon

düzeyinin normal olduğunu ancak GnRH için verilen yanıtın azaldığını, bu çocuklarda cinsel olgunluğa ulaşma ve menarşta gecikme görüldüğünü bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, Tip 2 DM' nin menopoza girme yaşı ve adet süresindeki değişiklikler üzerinde etkisi olduğu, DM' nin adet döngüsünün zamanından önce kesilmesine ve üreme için verimli dönemin yaklaşık %17 oranında azalmasına neden olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada; deneysel diyabetik hayvanlarda progesteron üretiminin azaldığı ve normal ya da azalmış östrojen üretiminin varlığı gösterilmiştir. Steroidogenezdeki bu değişimin gonadotropinlerin salınımı ve GnRH azalması ile ilişkili olabileceği ya da ovarian hücrelerde gonadotropin reseptörlerinin sayısının ya da duyarlılığının azalmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir.¹²³

Biz de çalışmamızda diyabette olasılıkla GnRH azalmasına koşut verimli üreme evresinin kısalması nedeniyle, yaşlı deneklerde gebelikleri zor elde ettik. Bu deneklerin ovaryum dokularında da belirgin yozlaşmalar bulunmaktaydı.

Bu güne değin yapılan birçok çalışmada diyabetin en önemli özelliği olan hipergliseminin oosit gelişimi ve folikülogenezis üzerindeki olumsuz etkisini daha net olarak anlamak için oosit olgunlaşması, oosit gelişimi ve granüloza hücreleri üzerindeki etkilerinin ortaya konulması gerektiği vurgulanmıştır.¹²⁴ Gelişen oositte, oositin çevresinde çok katmanlı hücre tabakası şeklinde düzenlenen granüloza hücreleri ve oosit arasında parakrin, otokrin ve oluklu bağlantılara bağlı bir iletişim vardır. Bu iletişim farklanma ve oosit gelişimini desteklediği için çok önemlidir. Diyabetik farelerden elde edilen oositlerdeki olgunlaşma gecikmesinin, oosit ve granüloza hücreleri arasındaki parakrin iletişim eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda hipergliseminin oosit gelişimi ve kümülüs hücreleri apoptozis derecesi üzerine zararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında hipergliseminin sıçan blastosistlerinde apoptozisi indüklediği gösterilmiş, gelişen follikül granüloza hücrelerinde apoptozis oranını artırabileceği saptanmıştır. Bu durumun oosit gelişimi ve olgunlaşmasını ve belki de oosit ve granüloza hücreleri arasındaki haberleşmeyi etkileyebileceği açıklanmıştır.¹²⁵

Ratchford ve arkadaşları Tip 1 DM' nin oluklu bağlantılara bağlı iletişim üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabetik farelerde oosit ve kümülüs hücrelerinin iletişiminde yaklaşık % 60' lık bir azalma belirlenmiştir. Bununla birlikte; oluklu bağlantılardaki iletişim bozukluğunun oosit olgunlaşmasının gecikmesi ve düşük kaliteli gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹²⁴ Benzer sonuçların elde edildiği bir diğer çalışmada ise LEE ve arkadaşları, kümülüs hücrelerinde artan apoptozisin, oosit olgunlaşmasının gecikmesi ve düşük nitelikli gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini açıklamışlardır.¹²⁶

Biz de çalışmamızda oluşturduğumuz diyabetli sıçanların ovaryum dokularında granüloza hücrelerinde olaylanan dejenerasyonu gözlemledik. Normal ovaryum dokusunda granüloza hücrelerinde ifadelenmeyen alfa aktin' in diyabetli deneklerin granüloza hücrelerinde yoğun bir şekilde ifadelendiğini gördük. Bu durumun diyabetin neden olduğu hiperglisemiye bağlı olarak granüloza hücrelerinde dejenerasyona neden olabileceğini ve yine Ratchford ve arkadaşlarının bildirdikleri gibi düşük nitelikli gebelik sonuçları ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Chang ve arkadaşları çalışmalarında, STZ diyabetik deneklerden elde edilen oosit çaplarının kontrole karşın daha küçük olduğunu ve bu oositlerde gelişim geriliği görüldüğünü saptamışlardır. Hipergliseminin bir sonucu olarak granüloza ve kümülüs hücrelerinde yüksek düzeyde apoptozis ile hücre iletişimi için gerekli olan oluklu bağlantı proteinlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.¹²⁷ Wang ve arkadaşları, maternal diyabetin oositlerdeki mitokondriyon yapısı üzerine etkilerini incelemişler ve diyabetin oositteki mitokondriyonlarda yapısal ve işlevsel bozukluklara neden olduğunu ayrıca dağılımının bozulduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte diyabetik farelerin metafaz II aşamasındaki oositlerinde; genişlemiş perivitellin aralık, iri kutup cisimcikleri ve parçalanmış sitoplazma gözlemlemişlerdir.¹²⁸

Tatewakil ve arkadaşları deneysel diyabet oluşturulmuş farelerin ovaryumlarını histopatolojik olarak incelediklerinde, granüloza hücrelerinde yüksek yoğunlukta lipit damlaları, dejeneratif çekirdek, primer follikül sayısında azalma ve atrofik folliküller izlemişlerdir. Bununla birlikte dejenerasyon boyutu diyabet süresi ile yakın ilişkili bulunmuştur.¹²⁹ Evers Oositin fertilizasyon yeteneği ve embriyo kalitesinin belirlenmesinde mitokondriyal durum ve folliküler hücrelerdeki apoptozisin belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.¹³⁰

Bizim çalışmamızda da diyabetli ovaryum dokularında, atretik follikül sayısında artma, zona pellusida yapısında bozulma, perivasküler ödem, teka interna ve eksterna katmanlarında incelme, granülaza hücre ve çekirdek yapılarında şekil bozuklukları ve primer follikül sayısında azalma gibi yozlaşmalar izledik. Bu histopatolojik bulguların, diyabetli gruplarda elde edilen zor gebeliklerin sonucu ortaya çıkmış olacağını düşündük.

Küçük kan damarlardan yeni kan damarların oluşması anlamına gelen anjiogenezis, vücutta doğal olarak ortaya çıkan bir süreç olup, bazı durumlarda patolojik de olabilmektedir. Fizyolojik anjiyogenezis; embriyogenezis, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde gözlenmektedir. Patolojik anjiyogenezis ise diyabetik retinopati, hemanjiom, ve ateroskleroz gibi olgularda endotelin denetimsiz olarak çoğalmasındır.^{131,132}

Üreme sürecinde, gelişen ve atretik folliküllerdeki ovaryum damarları sürekli bir yenilenme içindedir. Bu yapısal değişiklikler folliküler - luteal komplekse yeterli metabolik destek sağlamak için gereklidir. Damarsız primordiyal follikül beslenmek için stromal kan damarlarına yakın olmak zorundadır. Damarsız primer follikül damarlı sekonder folliküle dönüşürken anjiyogenezis teka katmanında oluşmaya başlar. Teka eksternada bulunan arteriol ve venüller teka internada kapillerlere dallanırlar. Kılcal damarlar bazal memranı geçemediklerinden granüloza hücre katmanı besin maddelerini ve hormonları çevredeki teka katmanından difüzyon ile alır. Baskın follikül diğer folliküllere karşın daha gelişmiş bir damar ağına sahiptir. Follikülün damar gelişimi korpus luteumun gelişimine bağlı olarak daha etkileyici hale gelir. Erken luteal evrede yoğun anjiyogenezis olur. Orta luteal evrede korpus luteum damarsal yapılar çok sayıdaki endotel hücreleriyle özelleşmiştir ve geç luteal evrede korpus luteum, vücuttaki tüm dokulardan daha yüksek kan akışına sahiptir. Luteinizasyon sürecine girildiğinde ise progesteron salgılanmasındaki azalmaya koşt olarak kan damarlarının yoğunluğu azalır ve lutein hücreleri dejenere olmaya başlar.^{133,134,135,136,137}

Yeni damar oluşumu, dinamik bir olay olup özellikle endotel hücrelerinden salınan, uyarıcı ve baskılayıcı faktörlerin duyarlı dengesine bağlıdır. Bu etkenlerin herhangi birindeki dengesizlik patolojik sonuçları ile anormal damar oluşumuna neden olur.^{131,132} Damar endotelini oluşturan endotel hücreleri, anjiyogenezis süreci içinde yer alan esas hücredir. Sağlıklı endotel hücreleri damar homeostazını korumak için biyolojik olarak aktif bazı maddeler salgırlar. Bu maddelerden en önemlilerinden birisi NO' dir. Sağlıklı bir damarın esas belirleyicisi olan NO, damarları endojen yaralanmalardan korur, damar düz kas hücrelerinin çoğalması ve göçünü engeller, guanil - siklazı damar düz kasında aktive ederek genişlemeye neden olur.¹³⁸ Nitrik oksit aktivitesi, kan folikül bariyeri ve ovulasyon düzenlenimini içeren ovaryum işlevi ile ilişkili önemli bir mediyatördür. Klinik ve deneysel diyabette nitrik oksitin inaktivasyonu nedeniyle endotelial vasküler erkin bozulduğu saptanmıştır.¹³⁹ Bu güne değin yapılan birçok çalışmada DM' nin uzun süreli komplikasyonları anormal anjiyogenezis ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴⁰

Diyabet, endotel hücrelerinde işlev bozukluklarına sebep olur. Diyabette endotel kökenli NO miktarı azalırken, vazokonstriktör prostanooidlerin sentezinde ve endotelin miktarında artış olur.¹⁴⁰ İnsülin sağlıklı kişilerde endotel hücrelerinden NO üretimini uyarır. İnsülin direnci ile özelleşmiş olan diyabette ise endotel hücrelerinden salınan NO miktarı azaldığı için endotel bağımlı vasodilatasyon da azalır. DM' nin damarlara etkisi yalnızca endotel ile sınırlı değildir. Diyabette damar düz kas işlev bozukluğu da görülmektedir. Suzuki çalışmasında DM' nin damar düz kas hücrelerinin çoğalma ve göç erklerini arttırdığını gözlemlemiştir.¹⁴¹ Schofield ve arkadaşları Tip 2 DM' nin küçük arterlerin işlev ve yapısal özellikleri üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada; bu damarlarda lümen çapında bir değişiklik görülme de duvar kalınlığında önemli bir artış ve vasküler hipertrofi izlemişlerdir. Bununla birlikte endotel bağımlı

dilatasyonda belirgin bir azalma olduğunu da belirtmişlerdir.¹⁴² Benzer şekilde, Rizzoni ve arkadaşları arterlerdeki yapısal değişikliklerin Tip 2 DM ile olan ilişkisini incelemişler ve bu örneklerde kontrol gruplarına karşın media - lümen oranının, media ve duvar kalınlığının oldukça arttığını, bozulmuş endotel fonksiyonun bir sonucu olarak, vazodilatasyonun ve kontraktıl yanıtın azaldığını gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte diyabetik gruplarda kontrole karşın damar kollajen içeriğinin anlamlı ölçüde artış gösterdiğini bildirmişlerdir.¹⁴³

ECM genişlemesi ve damar hipertrofisi diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olarak kabul edilir. Qsterby ve arkadaşları Tip 1 DM' li hastalara ait renal arterleri incelediklerinde afferent ve efferent arterlerin ECM oylumunda önemli bir artış olduğunu, media katmanında da kalınlaşma görüldüğünü belirtmişlerdir.¹⁴⁴ Rumble ve arkadaşları STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara ait mezenterik arter örneklerini inceledikleri çalışmada, diğer çalışmalarla uyumlu olarak diyabetik ratlara ait mezenterik arterlerde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında media katmanında kalınlaşma ve bu damarlarda önemli ağırlık artışı olduğunu saptamışlardır. Yapılan İHK boyamada diyabetik sıçanlara ait damarların media katmanında kontrole karşın tip IV kollajen içeriğinin oldukça arttığını belirtmişlerdir.¹⁴⁵ Benzer şekilde Rasmussen ve arkadaşları DM' nin arterial ECM bileşenlerine etkisini incelemişler ve tunika media katmanında tip IV kollajen içeriğinin kontrol gruplarına karşın önemli ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir.¹⁴⁶ MANCIA, Santos ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda kaynaklardaki diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde etmişlerdir.^{147,148}

Bizim çalışmamızda STZ uygulaması ile deneysel diyabet oluşturulan gruplara ait ovaryum dokusu incelemelerinde, Rasmussen,

Mancia ve Santos gibi araştırmacıların çalışmaları ile benzer şekilde, kontrol gruplarına oranla tip IV kollajen tutulumunun damar duvarları, bağ dokusu ve hücrelerde oldukça yaygın olduğu görüldü. Yine diyabet ile ilişkili olarak damar endotelinde NO sentezinin bozulması nedeni ile kalınlığı artan tunika media katmanında, Rizzoni ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde diyabetli gruplarımızın ovaryum damar yapılarında alfa aktin, tip IV kollajen ifadelenmesini oldukça yoğun olarak izledik.

Gebelik ve diyabet birbirini olumsuz etkileyen olgulardır. Normal kişilerde bile metabolizmaya yük getiren ve diyabetojenik bir ortam hazırlayan gebelik gerek pregestasyonel, gerekse gestasyonel diabetes mellitus 'lu kadınlarda önemli sorunlara neden olabilir. Bu güne değin yapılan çalışmalarda diyabet ile birlikte seyreden gebeliklerin normal gebe grubuna karşın daha fazla maternal ve fetal riskler taşıdığı bildirilmektedir.^{149,150} Yapılan alışmalar PGDM' li gebelerde erken doğum riskinin normal gebelere oranla iki kat fazla olduğunu göstermektedir. Evers ve arkadaşları çalışmalarında tip 1 DM' li gebelerde preeklampsi, konjenital malformasyon, erken doğum, intrauterin fetal ölüm ve maternal mortalite gibi komplikasyonların görülme olasılığının oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir.¹³⁰ Mammon ve arkadaşları çalışmalarında, diyabetik fare embriyolarında gelişme geriliği saptamışlardır. Yine aynı çalışmada diyabetik gebelerde, intrauterin fetal ölüm ve yenidoğanda anormallikler gibi yan etkiler gözlemlenmişlerdir.¹⁵¹ Correa ve arkadaşları ise çalışmalarında PGDM' li annelere ait bebeklerde görülen merkezi sinir sistemi, kalp damar sistemi, kas ve iskelet sistem defektlerini maternal PGDM ile ilişkilendirilmişlerdir.¹⁵²

Farrell ve arkadaşları Tip 1, Tip 2 ve GDM' li gebe kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, GDM' li kadınların çocuklarında kongenital malformasyon dağılımının oldukça yüksek olduğunu ayrıca bu yüksek dağılımın Tip 1 ve Tip 2 diyabet içinde geçerli olduğunu belirtmişlerdir.¹⁵³ Deuchar yapılan diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde ettiği çalışmada, STZ ile uyarılmış diyabetik farelerin embriyolarını incelemiş ve bu gruplarda normal gebe yavrularına karşın yüksek oranda kalp ve beyin anomalisi, iskelet deformitesi, sakral vertebra da tamamlanmamış kemik oluşumu, alt çene ve dil konumunda anormallikler gözlemlemiştir.¹⁵⁴

Relaksin, ağırlıklı olarak gebelik sırasında ovaryumda bulunan korpus luteum tarafından sentezlenen peptit yapılı bir hormondur. Relaksin' in gebelik sırasında bağ dokunun düzenlenmesinde, önemli rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁵⁵ Bu güne değin yapılan birçok çalışmada Relaksin' in çeşitli dokularda kollajen sentezini ve salgısını azalttığı belirlenmiştir. Zhao ve arkadaşları gebelikte vajina, uterus, serviks, pubis eklemi ve meme bezi gibi çeşitli dokuların yapı ve kollajen içeriklerini incelemişler ve gebelik sırasında Relaksin' in bu dokularda kollajen yoğunluklarında azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵⁶ Samuel ve arkadaşları gebelik sırasında kollajen metabolizmasında olan değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında gebelik ilerledikçe ve Relaksin hormon düzeyi arttıkça dokularda kollajen yoğunluğunda önemli ölçüde azalma olduğu, gebeliğin sıçanlarda kollajen katabolizmasında önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.¹⁵⁷ Mushayandebvu ve arkadaşları çalışmalarında gebelikte serviksteki interstisyel kollajen aktivitesini incelemişler ve gebelikte kollajenaz aktivitesinin önemli ölçüde uyarıldığını göstermişlerdir.¹⁵⁸ Benzer sonuçlara varılan bir diğer çalışmada ise Unemori ve arkadaşları gebelikte dermal fibroblast hücrelerinde, prokollajenaz sentezinin ve

salgılanmasının uyarıldığını, interstisyel kollajen (tip I ve tip III) sentezinin ve salgılanmasının ise azaldığını bildirilmiştir.¹⁵⁹

Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara koşut olarak, normal ve diyabetli gebe sıçanların ovaryum dokularında tip III, IV ve VI kollajen immünreaktivitesi değerlendirilmiş ve bu grupların kontrolleri ile karşılaştırıldığında diyabetli gruplarda sözü edilen belirteçlerin ifadelendirmelerinin damar duvarları dışındaki tüm ovaryum yapılarında azaldığı ancak yaşlı ve diyabet oluşturulmuş ovaryum dokularında ise en az ifadelendikleri görülmüştür.

Organizmada en yaygın doku türü olan bağ dokusu, vücuttaki tüm dokular için destekleyici işlev yapan, hücre ve dokular arası bağlantıları sağlayan, hücreler ve hücreler arası maddeden oluşmuş bir dokudur. Kollajen de bağ dokuda en bol bulunan yapısal proteindir.⁹⁹ Kollajen molekülü üç polipeptit alt birimden oluşur. Polipeptit alt birimleri olan α - zincirleri, ortak bir eksen etrafında sol el sarmalı şeklinde düzenlenir. Kollajen molekülünün üçlü sarmalını oluşturan α - zincirlerinin farklılığına göre farklı kollajen tipleri tanımlanmıştır.

Tip III kollajen, 3α - zincirinden oluşmuş homotrimer yapıda bir moleküldür. Fibriler kollajen ailesinin bir üyesi olan tip III kollajen sentezi erken embriyonik dönemde başlar ve embriyogenezis boyunca sürer. İnsan dokularında en bol bulunan ikinci kollajen olan homotrimer yapıdaki bu molekül yetişkinlerde; deri, kan damarı ve akciğer, karaciğer ve dalak gibi elastik özellik sergileyen organların ECM' sinde bulunan en önemli bileşenlerden birisidir. Bu organların fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesinde oldukça önemlidir.^{100,101} Bu kollajen tip I kollajenin diğer kollajenlerle bağlanmasına katkıda bulunur. Palotie ve arkadaşları

preovulatar rat folliküllü üzerinde yaptıkları immünohistokimyasal (İHK) incelemede, teka eksterna katmanına ait bağ dokuda tip III kollajen tutulumu gözlemişlerdir. Granüloza ve teka interna hücreleri arasında kalan alanda ise oldukça zayıf bir tutulum izlemişlerdir.¹⁶⁰ Nakayama ve arkadaşları domuz ve sığır ovaryumda kollajen lokalizasyonlarını inceledikleri çalışmalarında, sağlıklı bir ovaryumunda tip III kollajenin teka katmanı boyunca yerleştiğini, granüloza katmanında ise görülmediğini bildirmişlerdir.¹⁶¹

Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalara koşut olarak gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip III kollajen tutulumu granüloza hücrelerinde ve oositte oldukça yaygındı. Büyük büyültmelerde, sekonder follikülün granüloza hücrelerinde kuvvetliden zayıfa değişen tutulum belirlenmekle birlikte, zona pellusida' nın boyanma göstermediği saptandı. Buna karşın oositin kuvvetli tepkime gösterdiği ilgiyi çekti. Çekirdek ve çekirdekçikte tutulum izlenmedi. Zona pellusida' yı çevreleyen korona radiata hücrelerinde de boyanma orta düzeydeydi. Yine teka interna hücrelerinde ve bazı medulla hücrelerinde orta dereceli tepkimenin varlığı dikkati çekti.

Bazal membranın en önemli yapısal bileşeni olan tip IV kollajen, $\alpha 1(IV)$, $\alpha 2(IV)$, $\alpha 3(IV)$, $\alpha 4(IV)$, $\alpha 5(IV)$, $\alpha 6(IV)$ olarak 3 α - zincirinden oluşan altı farklı alt biriminden yapıldır. Tip IV kollajenin tüm izoformları dokuya özgü ifadelene gösterirler.^{102,103,104} Shekhorin ve arkadaşları koyun ovaryumu üzerinde yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada tip IV kollajen tutulumunu; folliküler bazal lamina, granüloza ve teka hücrelerinde izlerken, folliküler sıvıda saptamamışlardır. Ayrıca folliküler atrezi sırasında granüloza hücre katmanında bu tutulumun önemli ölçüde artış gösterdiği bildirilmiştir.¹⁶² Luck ve arkadaşları sığır

ovaryumunda kollajen ifadelenmesini inceledikleri çalışmalarında, tip IV kollajen alt birimi $\alpha 2(IV)$ ' nin granüloza hücrelerinde izlenmezken, teka hücrelerine ait bazal membranda yüksek ölçüde ifadelenme olduğunu ve korpus luteumda ise daha zayıf şekilde boyandığını gözlemlemişlerdir.¹⁰⁰ Bununla birlikte $\alpha 3(IV)$ alt biriminin granüloza hücrelerinde, teka hücrelerine ait bazal membranda ve erken evre korpus luteumda ifadelendiğini de saptamışlardır.

Doku yenilenmesi ve hücre sel farklılaşma overyum döngüsünün tipik özelliğidir. Folliküler gelişim sırasında folliküler bazal membran içeriğinde de değişiklikler olur. Bu durum bazal membran oldukça dinamik bir yapı olduğunu göstermektedir.¹⁶³ Rodgers ve arkadaşları primordiyal ve preantral folliküllere ait BM' da tüm tip 4 kollajen alt biriminin ifadelenmediğini ancak antral ve atretik folliküllere ait BM' de ise bu alt birimlerden yalnızca $\alpha 1(IV)$ ve $\alpha 2(IV)$ ' nin boyandığını göstermişlerdir.¹⁶⁴

Rodgers ve arkadaşları gelişmekte olan sıçan overyumunda tip IV kollajen dağılımını inceledikleri çalışmalarında, kaynaklardaki diğer çalışmalar ile benzer sonuçlara varmışlardır.¹⁶⁵

Yapılan çalışmalarda elde edilen bütün veriler, overyumun yapısal proteinlerinin dokuya özgü ifadelenme gösterdiklerini kanıtlar niteliktedir. Berkholtz ve arkadaşları farklı yaşlardaki farelere ait overyumları immunohistokimyasal olarak incelediklerinde; tip IV kollajen tutulumunun primordiyal follikülde görülmediğini, primer follikülde ise teka katmanı çevresinde yoğunlaştığını ve follikül olgunlaştıkça tepkimenin de arttığını bildirmişlerdir.¹⁶⁶ Granüloza katmanında ise teka katmanına karşın daha zayıf bir tutulum izlenmiştir. Bu veriler ECM bileşenlerinin

kompozisyonunun folliküler gelişim esnasında ve yaşla birlikte değişiklik gösterebileceğini kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızda gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip IV kollajen immünreaktivitesi incelendiğinde, follikül ve korpus luteum hücrelerinde tepkimenin oldukça yaygın olduğu dikkati çekti. Bununla birlikte teka interna hücrelerinde immün tutulumun daha kuvvetli olduğu belirlendi. Elde edilen bu sonuçların yapılan diğer çalışmalar ile eşleştiği görüldü.

Tip VI kollajen, 3 α - zincirinden yapıları α 1(VI), α 2(VI), α 3(VI) alt birimlerinden oluşan heterotrimer yapıda bir moleküldür. Mikrofilament yapısındaki bu kollajen dermis, iris, silier cisim, intervertebral diskler, plasenta, karaciğer ve damar duvarı gibi dokularda geniş bantlar halinde bulunur. Tümör oluşumu gibi patolojik olgularda sık gözlenir.^{103,105,106,107,108}

Iwahashi ve arkadaşları insan ovaryumunda follikülogenezis sırasında tip VI kollajen ekspresyonunu İHK olarak inceledikleri çalışmalarında; tip VI kollajen ifadenmesinin follikül gelişimi süresince değişiklik gösterebileceğini destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. Primordiyal ve primer folliküllerde tip VI kollajen tutulumu olmadığını, sekonder folliküllerde gelişimin ortalarına doğru teka katmanında tepkimenin görülmeye başladığını ve gelişimin geç evrelerinde bu tutulumun özellikle teka eksterna katmanında oldukça yoğunlaştığını belirtmişlerdir. Preovulatar folikülde İHK tutulumunun oldukça zayıfladığını, kesintili bir görüntü sergilediğini bildirmişlerdir. Preovulatar folikülün özellikle apikal kısmında oluşan bu azalmanın ovülasyonla ilişkili

olabileceği düşünölmüştür. Folliköle gelişimin hiçbir aşamasında granöloza hücre katmanında tip VI kollajen tutulumu gözlenmemiştir.¹⁶⁷

Bizim çalışmamızda gebe ve diyabetli olmayan, genç grupta tip VI kollajen immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, follikölün son derece zayıf boyanmasına karşın, bazı granöloza hücrelerinin daha belirgin boyandığı izlendi. Korpus luteum ve teka interna hücrelerinde ise immünreaktivite zayıftı.

Aktin, ökaryotik hücrelerde yaygın olarak bulunan ve hücre içi yoğunluğu genelde 100 µM' dan fazla olan yuvarlak şekilli, yapısal bir proteindir. Aktin proteinleri heliks şeklinde polimerize olarak mikrofilament olarak da isimlendirilen aktin filamentlerini oluştururlar. Ökaryotik hücrelerde aktin filamentleri, hücre iskeletini oluşturarak hücrenin şeklini belirler ve hücreye mekanik destek sağlarlar. Kas hücrelerinde, miyozin ile birlikte, kasılma eyleminin gerçekleştirilmesine yardım ederler. Hücrenin hareket etmesine olanak verirler. Ayrıca, bazı tip hücrelerarası bariyerlerin oluşumunda, hücre bölünmesi sırasında hücrenin ekvatorunda boğum oluşmasında rol alırlar.

Omurgalılarda alfa (α), beta (β) ve gama (γ) olmak üzere 3 esas aktin izoformu tanımlanmıştır. Alfa aktin çizgili, kalp ve düz kas hücrelerinde ifade edilir. Damar düz kas hücreleri oldukça fazla miktarda α - aktin ve vimentin filamentleri içermeleri ile diğer dokularda bulunan düz kas hücrelerinden ayrıcalık gösterirler.¹⁰⁹ Normal ovaryumda, α - SMA (Alfa - Smooth Muscle Aktin) özellikle teka eksterna katmanında kan damarları duvarlarında, kas liflerinde, folliköl çevresindeki stromal hücrelerde ifadelenir. Ancak bazı patolojik koşullarda folliköler kapillerler

ve granüloza hücrelerinde de tutulduğu gözlemlenmiştir. Suzuki ve arkadaşları İHK yöntemler kullanarak yaptıkları çalışmada insan ovaryumuna ait follikül korpus luteum ve kapiller kan damarlarında, α - SMA ifadenmesi olmadığını ancak, arter ve venüllerde ifadenme olduğunu göstermişlerdir.¹¹⁰ Sukada ve arkadaşları da benzer şekilde sıçan ovaryumuna ait korpus luteum ve kapiller kan damarlarında α - SMA reaktivitesi olmadığını belirtmişlerdir.¹⁶⁸

Bizim çalışmamızda da gebe ve diyabetli olmayan, genç gruba ait ovaryum dokusunda yapılan immünohistokimyasal değerlendirmelerde, alfa aktin tutulumunun granüloza, teka interna, oosit sitoplazması ve korpus luteum' un luteal hücrelerinde ile bağ dokusunda oldukça yaygın olduğu görüldü.

Diyabetin pek çok organın işlevi üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi, bağ dokusu metabolizmasında da bozulmaya neden olduğu bilinmektedir. Spanheimer yaptığı in vitro çalışmada yara iyileşmesi sırasında Diabetes Mellitus' lu gruplarda kollajen üretiminin kontrol gruplarına karşın azalttığını gözlemlenmiştir.¹⁶⁹ Spanheimer ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada STZ ile indüklemiş diyabette, yara iyileşmesi sırasında kollajen üretiminin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir.¹⁷⁰ Stern yaptığı in vitro çalışmada glikozun kollajen fibril şekillenmesini baskıladığı gösterilmiştir.¹⁷¹ Bir diğer çalışmada King kollajen sentezinde önemli rol üstlenen C vitamini sentezinin şeker hastalarında yetersiz olduğu ve bu durumun kollajen sentezinde çapraz bağlanmayı azalttığı ve 3' lü heliks yapısının oluşumunu geciktirdiği belirlenmiştir.¹⁷² Komesu ve arkadaşları yara iyileşmesi sırasında kollajen birikimi ve hücrelerarası matriks farklılaşması evrelerinde anormallikler olduğunu da bildirmişlerdir.¹⁷³

STZ diyabetik insan ve hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, ECM bileşenlerindeki (tip IV kollajen, fibronektin ve laminin) artışta hipergliseminin esas rol oynadığı gösterilmiştir. STZ ile uyarılmış DM' nin renal işlevler ve glomerulun yapısal değişimleri üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada Tunçdemir ve arkadaşları diyabetik gruba ait glomerul ve tübüllerde bazal membran kalınlaşması, mezangial matrikste ise hücre artışı gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar, bazal membran da görülen bu kalınlaşmayı tip IV kollajen ifadenmesinin belirgin olarak artması ile ilişkili bulmuşlardır.¹⁷⁴ Gilbert ve arkadaşları hayvan modelleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, diyabetik gruba ait böbrek peritübüler bazal membranda tip IV kollajen miktarını kontrol grubuna karşın oldukça artmış bulmuşlardır.¹⁷⁵ Benzer sonuçlara varılan bir diğer çalışmada ise Sato ve arkadaşları diyabetin kornea epitelinde üzerindeki etkilerini incelemişlerdir.¹⁷⁶ Diyabetik gruplarda bazal membran' da tip IV kollajen tutulumunun oldukça arttığını gözlemlemişlerdir.¹⁷⁶

Nacar ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara ait siyatik sinirde laminin, fibronektin ve tip IV kollajen gibi ECM bileşenlerinin dağılımını histokimyasal olarak incelemişler ve tip IV kollajen tutulumunun endonöral kan damarları ile Schwann hücrelerinin çevresinde belirgin olduğunu ancak kontrol gruplarıyla arasında belirgin bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar diyabetin ECM bileşenlerinin ekspresyonunu arttırabileceğini, diğer yandan da diyabetin bu bileşenlerin yapılarında bozulmaya neden olabileceği kanısına varmışlardır.¹⁷⁷ Yavuz ve arkadaşları diyabetin sıçan modelinde hücre dışı matriks protein ekspresyonu ve kollajen yapısına etkisini inceledikleri çalışmada; ışık mikroskopta diyabetik sıçanlarda bazal membranda kalınlaşma, dermal ödem, damar membran kalınlaşması, endotel proliferasyonu ve

perivasküler dejenerasyon, İmmünohistokimyasal boyamada ise tip IV kollajen ve TGF - β ' da azalma gözlemlenmiştir.¹⁷⁸

Bizim çalışmamızda ise tip III kollajen primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal incelemelerde kontrol gruplarına karşı genç ve diyabet uygulanan deneklere, tek sıralı granüloza hücre katmanı içeren primer follikülde, oosit immünreaktivitesinin son derece yaygın olduğu izlenirken, antrumu gelişmiş folliküllerde granüloza ve teka hücrelerinde kontrole karşı tutulumun biraz daha zayıf olduğu dikkati çekti. Damar duvarlarında ise boyanma zayıftı.

Tip VI kollajen immünreaksiyonunun, korpus luteum hücrelerinde belirgin olduğu izlenmekle birlikte, granüloza ve teka interna hücreleri ile oosit sitoplazmasında zayıf olduğu saptandı. Boyanma teka eksterna hücrelerinde, bağ dokuda ve damar duvarlarında ise son derece yaygındı.

Alfa aktin primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal incelemelerde ise tutulumun kontrol grubuna karşı daha orta düzeyde olduğu belirlendi.

Yaşlanma; hücre, doku, organ ve sistemleri etkileyen bir bozulma sürecidir. Biyokimyasal ve yapısal düzeyde birçok değişikliği içerir. Yaşlanmayla birlikte organlar bazı işlevlerini yitirmeye başlarlar. Yapılan çalışmalarda ovaryumda ince yapısal değişimler değerlendirildiğinde yaşla birlikte oosit yapısı, zona pellusida ve granüloza hücre katmanında değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Gelişimin erken

evrelerinde; normal yapıda bir oosit çekirdeği, oosit sitoplazmasında serbest ribozomlar, örtülü veziküller, yoğun annular lameller ve Balbiani cisimleri görülürken bu oluşumlardan özellikle annular lameller ile Balbiani cisimciklerinin yaşla birlikte oldukça azaldıkları, granüloza hücrelerinin yer yer apoptozise gittikleri, oosit sitoplazmasını çevreleyen zona pellusida'nın ise gelişimin erken evrelerinde tekdüze kalınlıkta olduğu menapoz öncesi dönemde daha elektron geçirgen bir yapı kazandığı ve menapoz ile birlikte gevşek bir görünüm sergilediği bildirilmiştir. Yaşla birlikte saptanan en belirgin özellikler ise, ovaryum dokusunda olgun follikül sayısının azalması, skar dokuya dönüşümü ve bağ dokusunun artması olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte yaşa koşut olarak ovaryum işlev yitiminin, insülin direncine yol açtığı da belirlenmiştir.^{11,12,13,179,180}

Baker çalışmalarında, yaşın ilerlemesiyle birlikte foliküllerin sayısında azalmalar olduğunu göstermişlerdir.¹⁸¹ Rezerv folikül sayısının başlangıçta çok fazla iken yaşın ilerlemesiyle menapoza değin azalmasının, menapozda çok az sayıda olmasının nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Benzer sonuçlara varılan bir diğer çalışmada ise Gilchrist ve arkadaşları insan benzeri primatlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında yaşlanmaya koşut olarak antral folikül sayısının hızlı olarak azaldığını saptamışlardır. Ovulasyon öncesi folikül sayısı ile antral folikül sayısı arasında pozitif bir ilişki ve yaş ile negatif birliktelik olduğunu bildirmişlerdir.¹⁸²

Harman ve arkadaşları, anne yaşının korpus luteum yapısına etkisini inceledikleri çalışmalarında, ilerleyen yaşla birlikte dejenere olmuş korpus luteum sayısının arttığını ve böyle farelerde implantasyon oranının oldukça azaldığını rapor etmişlerdir.¹⁸³ Bu veriler Jones ve Krohn' un çalışmasını doğrular niteliktedir.¹⁸⁴ Yine aynı çalışmada, dejenerasyon

belirtisi gösteren luteal hücrelerin sitoplazmalarında vakuolleşme, lipid birikimi ve sinuzoidal kapiller ağda azalma saptayarak, Deanesly' in çalışmalarıyla eşteş sonuçlar elde edilmiştir.¹⁸⁵ Chakraborty kadınlarda reproduktif yaşlanmayı ovaryum fonksiyonlarındaki değişim ile ilişkilendirmiş ve değişimin sonucunda östrojen salınımında hızlı düşüşler ve progesteron salgılanmasında azalma olduğunu saptamışlardır.¹⁸⁶ Gill ve arkadaşları benzer sonuçları elde ettikleri çalışmalarında, hipofiz bezinden salgılanan hormon düzeylerinin reproduktif yaşlanma sırasında değişim gösterdiğini belirtmişlerdir.¹⁸⁷ Labhsetwar ve arkadaşları, ilerleyen yaşla birlikte azalan üreme yetisini hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonların miktarı ile ilişkilendirmişlerdir.¹⁸⁸

Bu güne değin yapılan birçok çalışmada farklı dokularda ECM bileşenlerinin yaşa koşut değişimleri incelenmiştir. Osakabe ve arkadaşları lumbar ligament üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ECM bileşenlerinin yaşla birlikte azalma eğilimi gösterdiklerini bildirmişler ve özellikle kollajen içeriğini anlamlı ölçüde azalmış bulmuşlardır.¹⁸⁹ Ohno ve arkadaşları, ses tellerinde kollajenin yaşa bağlı sentez ve birikimini inceledikleri çalışmalarında, yaşlı ratlarda gençlere karşın prokollajen I ve III sentezinin oldukça azaldığını, histolojik boyamalarda ise kollajen birikiminin yaşlı ratlarda gençlere karşın daha yoğun olduğunu gözlemlemişlerdir.

Dokulardaki kollajen düzeyi yıkım ve yapım arasındaki dengeye bağlıdır. Kollajen sentezi ile ilgili yapılan birçok çalışma kollajen sentezinin artan yaşla birlikte azaldığını göstermektedir.¹⁹⁰ Mays ve arkadaşları çalışmalarında; yaşları 1 ay ile 24 ay arasında değişen farelerin kalp, akciğer, kas ve deri gibi çeşitli dokularında in- vivo olarak kollajen metabolizmasını incelemişlerdir. Yeni sentezlenen kollajen oranına

bakıldığında, bunun 1 - 15 aylık farelerin tüm dokularda arttığını ancak 15 - 24 aylık farelerin kalp ve akciğer dokularında azaldığını belirleyerek kollajen yıkımının yaşla birlikte arttığını bildirmişlerdir.¹⁹¹ İntersitisyel kollajenlerin yaşla bağlı değişimlerini araştıran bazı çalışmalar, tip III kollajen oranının tip I kollajenle karşılaştırıldığında yaşla birlikte azaldığını ortaya koymuştur. Mays ve arkadaşları farklı yaş gruplarına ait kalp, deri ve akciğer dokularında tip I ve tip III kollajen yoğunluk ve oranlarını incelemiştir. Kollajen yoğunlukları 1 günden 6 aya kadar olan yaş gruplarının tüm dokularında artış göstermiştir. 6. aydan başlayarak kollajen yoğunlukları kalp ve akciğer dokularında artmayı sürdürürken deride azalmıştır. Bu veriler kollajen yoğunluklarında ve oranlarında yaşla koşut değişimlerin olduğunu ancak bunların dokular arasında farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır.¹⁹²

Lovell ve arkadaşları çalışmalarında dermisteki tip I ve tip III kollajen oranlarının gençlerde durağan olduğunu yaşlılarda ise tip III kollajen oranlarının tip I'e karşı arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada SEM incelemelerinde, dermiste bulunan kollajen demetleri sayısının yaşla koşut oldukça azaldığı belirlenmiştir.¹⁹³ Bu sonuçlar tip I kollajenin ilerleyen yaşla birlikte dejenere olabileceğini düşündürmektedir.

İlerleyen yaşla birlikte, hücre dışı matriksin esas proteini olan kollajen yapısal olarak bazı değişimlere uğrar. Kollajen molekülünü oluşturan α - zincirleri birbirlerine çapraz bağlarla bağlanırlar. Yaşlanma sürecinde bu çapraz bağlanma sürekli artış gösterir. Ek olarak, yaşlanmış kollajenler, indirgenmiş şekerler ve proteinler arasında enzimatik olmayan gliko - oksidasyon tepkimeleri ile şekillenen ileri gliksiyon son ürünleri (AGEs) tarafından çapraz bağlanmaktadır. Bunun sonucu olarak kollajen yapısında çözünürlüğün azalması, sertliğin artması ve enzimatik

sindirime karşı direncinin artması gibi değişiklikler görülür.¹⁹⁴ Sağlıklı bireylerde yavaş ilerleyen bu süreç diyabet varlığında ise hiperglisemi nedeniyle oldukça hızlanır.^{195,196}

Schnider ve arkadaşları yaş ve diyabetin deri, tendon, duramater ve miyokart gibi dokulara ait kollajen çözünürlüğü üzerindeki etkisi inceledikleri çalışmada; yaşlı gruplarda gençlere karşın çözülemeyen kollajen miktarının artış gösterdiğini bununla birlikte, çözülemeyen kollajen miktarının diyabetik gruplarda aynı yaştaki diyabetik olmayan gruplara göre oldukça fazla olduğunu gözlemlemişlerdir.¹⁹⁴ Bu veriler ışığında yaşlanmanın kollajen metabolizmasında komplikasyonlara neden olduğu, diyabetin ise bu yaşlanma sürecini oldukça hızlandığı düşünölmektedir.

Schnider ve arkadaşları yaşlanma ve diyabetin kollajen üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında kollajen çözünürlüğünün yaşla birlikte azalırken, glukoz miktarının ise arttığını bildirmişlerdir.¹⁹⁷ Bouguerra yüksek glikoz düzeyinde gerçekleşen kollajen sentezinde; sentezin kontrol gruplarına karşın oldukça arttığını ayrıca hücre, çekirdek ve çekirdekçik boyutlarında morfometrik değimler olduğunu gözlemlemiştir.¹⁹⁸ Monnier ve arkadaşları yaş ve diyabetin kollajen metabolizması üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada; yaşlanmanın kollajen çözünürlüğünün ve miktarının azalmasına, ayrıca enzimatik olmayan gliko - oksidasyon reaksiyonların ise artışına neden olduğu bu bulguların Tip I DM varlığında ise 2 - 3 kat arttığını belirleyerek yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlara elde etmişlerdir.¹⁹⁹

Yaşlanma birçok organ üzerindeki dejeneratif etkisi ile özelleşmiş bir süreçtir. Yaşlanmayla birlikte kan damarlarında yapısal ve

işlevsel bazı bozukluklar ortaya çıkar. İlerleyen yaşla birlikte damar duvarı ve tunika media katmanı kalınlığının önemli ölçüde artış gösterdiği, düz kas hücrelerinin çoğalması, göç davranışları ve büyüme faktörlerine verdiği yanıtlarda bozulmalar olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.²⁰⁰

Anjiyogenezis endotel hücrelerinin çoğalma, göç gibi erklerini kapsayan karmaşık bir süreçtir. Yapılan çalışmalarda yaşlanmayla birlikte endotel hücrelerinin çoğalma ve göç gibi erklerinde bozulmalar olduğu, yenilenme yeteneklerinin azaldığını, bozulan endotel işlevine koşut olarak NO sentezinin azaldığı ve endotel bağımlı damar genişlemesinin önemli ölçüde zayıfladığı bildirilmiştir.^{201,202,203}

6. SONUÇ

Diyabet kan glukoz düzeyinin aşırı yükselmesi ile sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. Yaşlılık ise biyolojik olarak vücudun aşırı su yitirmesi ve hücrelerin büzüşüp işlev görememesi olarak tanımlanan ve buna bağlı vücuttaki birçok organda yozlaşmaların oluşmasına neden olan bir yaşam sürecidir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte seyreden diyabet olgularında ise birçok organ ve sistemde dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda diyabet ve yaşlılıkta ovaryum dokusunda olabilecek olası değişimleri tip III, IV, VI kollajen ve alfa aktin antikorlarıyla araştırmayı erekleedik. Çalışmamızda normal ovaryum dokusunda, granüloza hücrelerinde az immunoreaktif olan ve histopatolojik durumlarda ifadenmesinin arttığı bilinen alfa aktin' in diyabet ve yaşlı gruplarımızda granüloza hücrelerinde arttığını gördük. Diyabetli gruplarımızda tip III ve VI kollajende belirgin bir azalma saptadık. Bu durumun diyabetle azalan C vitamini sentezi ve buna bağlı gelişen kollajen üçlü sarmal yapılarının bozulması ile uyumlu olduğunu düşündük. Benzer şekilde gebe gruplarımızda da tip III ve VI kollajende azalma izledik. Bu durumun ise gebelik döneminde salgılanan relaksin hormonu nedeni ile artan kollajenaz erki ile ilişkili olabileceği kanısına vardık. Buna karşıt olarak NO sentezindeki bozulma sonucunda oluşabileceğini düşündüğümüz damarların tunika media katmanındaki artışa koşut olarak diyabet gruplarında damar yapılarında tip IV kollajen ve alfa aktin ifadenmesinde artış gözlemledik.

Sonuç olarak sözü edilen immünohistokimyasal bulgulara ek yaşlı ve gebe gruplarımızda gözlemlediğimiz histopatolojik bulgular doğrultusunda, ovaryum dokusunun diyabet ve yaşlılıktan olumsuz yönde etkilendiği kanısına vardık. Yaşlılıkta görülen değişimlerin doğal bir sürecin sonucu geliştiği buna karşın diyabette ise hasta izlem ve tedavilerinin bu bulgulara koşut daha derinlemesine yapılması düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

Diyabet kan glukoz düzeyinin aşırı yükselmesi ile sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. Gebelik ve diyabet birbirini olumsuz etkileyen olgulardır. Hücre, doku, organ ve sistemleri etkileyen bir bozulma süreci olan yaşlanma, biyokimyasal ve yapısal düzeyde birçok değişikliği içerir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte seyreden diyabet olgularında ise birçok organ ve sistemde dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda oluşturulan deney modellerinde, gebelik, diyabet ve yaşlılıkta çeşitli değişimlere uğradığı bilinen ovaryuma ait kollajen içeriği ve damar yapılarında her üç olgunun birlikte oluşturacağı etkilerle, gelişebilecek histolojik değişimlerin ve hasarın, kollajen tip III, IV, VI ve alfa aktin primer belirteçleri kullanılarak immunohistokimyasal olarak karşılaştırmalı incelenmesini amaçlandı.

Çalışmamızda 24 adet 2 aylık (genç), 24 adet 8 aylık (yaşlı) olmak üzere, toplam 48 adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Her grupta 6' şar adet sıçan olacak şekilde toplam 8 grup oluşturuldu. İmmünohistokimyasal sonuçlar ışık mikroskobu düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmamızda diyabetli ve gebe gruplarımızda tip III ve VI kollajende belirgin bir azalma saptandı. Sözü edilen belirteçlerin yaşlı ve diyabet oluşturulmuş ovaryum dokularında ise ifadenmelerinin en az olduğunu görüldü. Buna karşıt olarak diyabet, gebe ve yaşlı gruplara ait damar yapılarında tip IV kollajen ve alfa aktin ifadenmesinde artış gözlemlendi. Bununla birlikte diyabetli ovaryum dokularında, atretik follikül

sayısında artma, zona pellusida yapısında bozulma, perivasküler ödem, teka interna ve eksterna katmalarında incelme, granülaza hücre ve çekirdek yapılarında şekil bozuklukları ve primer follikül sayısında azalma gibi yozlaşmalar dikkati çekti.

Sonuç olarak; sözü edilen İHK bulgulara ek yaşlı ve gebe gruplarımızda gözlemediğimiz histopatolojik bulgular doğrultusunda, bu çalışmanın, klinik açıdan da önemli olacağı ve kaynaklardaki eksikliği büyük ölçüde gidereceği düşüncesine ulaşılmıştır.

8. SUMMARY

Diabetes is a metabolic disorder resulted from rising of blood glucose level extremely. Pregnancy and diabetes are cases affecting each other negatively. It includes aging that is deterioration process affecting cell, tissue, organ and systems and many changes in biochemical and structural level. Degenerations emerge in many organs and systems in diabetes cases progressing with increasing age.

In experiment models created in our study, it was aimed to be examined the collagen content belonging to ovary that is known underwent various changes in pregnancy, diabetes and senility and effects to be created by every three cases together in vein structures, histological changes and damage that are probable to develop immunohistochemically and comparatively by using collagen type III, IV, VI and alpha actin primary markers.

In our study, total 48 Sprague Dawley species female rats were used; 24 rats are 2 months old (young) and 24 rats are 8 months old (old). Totally 8 groups were created in such a way that there would be 6 rats in each group. Experimental diabetes was created by applying one dose 50 mg/kg STZ with intraperitoneal injection in rats included in diabetes group. In subjects determined that they had diabetes after 2 months' follow-up period following the implementation, pregnancy was provided. In 14th day of pregnancy, ovaries belonging to all groups were removed. Immunohistochemical results were evaluated in light microscope level.

A clear reduction was found in type III and VI collagen in diabetic and pregnant groups in our study. It was seen that old and diabetic group ovary tissues of said markers had the least expressions. Contrary to this, an increase was observed in expression of type IV collagen and alpha actin expression in vein structures of diabetic, pregnant and old groups. At the same time, degenerations such as increase in atretic follicle number, deterioration in zona pellusida structure, perivascular edema, thinning in theca internal and external layers, deformities in granulized cell and core structures and decrease in primary follicle number pointed out.

In conclusion, it was concluded that this study would be important clinically and fulfill the deficiency in resources largely in line with histopathological findings that we observed in old and pregnant groups in addition to the said immunohistochemical findings.

10. KAYNAKLAR

1. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk V. (Çev.) 14. Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2008.
2. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus. İstanbul: Gri Tasarım; 2000.
3. Pickup J, Williams G. Textbook of Diabetes. Volume 1. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1991.
4. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N, Gebelik ve sistemik hastalıklar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002; 128-138.
5. Kendrick JM. Screening and Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus Revisited. The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing 2011; 25(3): 226-232.
6. William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy. Danforth's obstetrics and gynecology. 7. baskı. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1997; 343-350.
7. İrer SV, Alper G. Deneysel Diyabet Modelleri. Türk Klinik Biyokimya Dergisi; 2004; 2(3): 127-136.
8. Rossini AA, Like AA, Chick WL, Appel MC, Cahill GF. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. Proc. Natl. Acad. Sci 1977; 74(6): 2485-2489.
9. Kidder GM, Mhawi AA. Gap junctions and ovarian folliculogenesis. Reproduction and Fertility 2002; 123: 613–620.

10. Guyton CA, Hall EJ. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yeğen ÇB. (Çev), 11. Baskı. İstanbul: Yüce Yayınları A.Ş.-Nobel Tıp Kitap Evleri; 2007; 1011-1025.

11. Britt LK, Drummond EA, Cox AV, Dyson M, Wreford GN, Jones EEM, Simpson RE, Findlay KJ. An Age-Related Ovarian Phenotype in Mice with Targeted Disruption of the Cyp 19 (Aromatase) Gene. *Endocrinology* 2000; 141: 2614–2623.

12. Brodowska A, Laszczyńska M, Starczewski A. Apoptosis in ovarian cells in postmenopausal women. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2007; 45(2): 99-105.

13. Sokalska A, Valentin L. Changes in ultrasound morphology of the uterus and ovaries during the menopausal transition and early postmenopause. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 210-217.

14. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar AC. (Çev), 9. Baskı. Ankara: Palme Yayınları; 2005; 328- 354.

15. Cochard L.R. Netter F.H. Netter's atlas of Human Embryolog. 1. Baskı. LLC, USA: Icon Learning Systems Medimedia; 2006

16. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. editörler. İnsan Embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002; 323-324.

17. Carlson MB. Human Embryology and Developmental Biology. 4th edition. Mosby Elsevier; 2009; 403-437.

18. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Dalçık H. (Çev), 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009; 262- 284.

19. Tanyolaç A. Özel Histoloji. Ankara: Yorum Basımevi; 1999; 144-152

20. Young B, Heath JW. Wheater's Functional Histology a Text and Colour Atlas. London: Copyright Licensing Agency Ltd; 2000; 341-348.

21. Junqueira CL, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S. (Çev), 10. Baskı, Brezilya: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003; 449-459.

22. Ross HM, Kaye GI, Pawlina W. Histology. A Text and Atlas. 4. Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 726-757.

23. Yıldırım M. İnsan Anatomisi. 2.cilt. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti; 2006; 167-169.

24. Moore LK, Agur MRA. Temel Klinik Anatomi. Elhan A, Barut Ç, Ersoy M (Çev), 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006; 246-247

25. Snell SR. Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Anatomi. Yıldırım M. (Çev),1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti; 1998.

26. Gövsa GF. Sistemik Anatomi. İzmir: Güven Kitabevi; 2003.

27. Putz R, Pöbst R. Atlas of Human Anatomy. Sabotta. cilt 2. 13. Baskı. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

28. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Anatomi Atlası cilt 2. Yıldırım M. (Çev), İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti; 2007; 240-256.

29. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 1. Cilt. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitap Evi Lmt; 2001; 426-429

- 30.** Cumhur M, Yener N, Tuncel M. Temel Anatomi. Ankara: Odtü Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş. 2001; 281- 283
- 31.** Dere F. Anatomi. Cilt 1-2. 4. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kırtasiye ve Tic. Ltd.Şti; 1996
- 32.** Moore LK, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi. Şahinoğlu K. (Çev), 4. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2007.
- 33.** Demir R. Histolojik Boyama Teknikleri. 1. Baskı, Ankara: Palme Yayınları; 2001.
- 34.** Mills SE. Histology for Pathologists. 3. Baskı. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; 1062- 1094.
- 35.** Erdoğan D, Hatipoğlu M. T, Görgün M, Ilgaz C. Özel Histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2007.
- 36.** Junqueira CL, Carneiro J. Temel Histoloji Text and Atlas. Aytekin Y, Solakoğlu S. (Çev). 10. Baskıdan. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2006; 449- 459.
- 37.** Erkoçak A. Özel Histoloji. 4. Baskı. Ankara: A.Ü. Tıp Fak. Basım Evi; 1984.
- 38.** Fawcett DW, Jensch RP. Bloom & Fawcett's Concise Histology. 2. Baskı, Landon: A member of Hodder Headline Group; 2002; 282- 299.
- 39.** Henrikson RC, Kaye IG, Mazurkiewicz JE. National Medical Series for Independent Study. 1. Baskı, Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1997; 373- 381.
- 40.** Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Demir R. (Çev). Ankara: Palme Yayınları; 2006; 565- 585.

- 41.** Ovalle KW, Nahirney CP. Netter's Essential Histology. 1. Baskı. China: Saunders Elsevier; 2008; 399-409.
- 42.** Grazul-Bilska AT, Reynolds LP, Redmer DA. Gap Junctions in the Ovaries. Biology Of Reproduction 1997; 57: 947-957
- 43.** Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. (Çev), 20. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti; 2002; 419- 433.
- 44.** Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 17. Baskı. Ankara: Meteksan Anonim Şirketi; 2008; 1117- 1127.
- 45.** Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. Baskı. Ankara: Medikal & Nobel; 2005; 673- 689.
- 46.** World Health Organization (WHO) Diabetes. Ağustos 2011. Erişim; 09.02.2012
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
- 47.** Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. Int J Diabetes & Metabolism 2005; 13: 111-134.
- 48.** Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. Pharmacological Reports 2005; 57: 90-96.
- 49.** Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1996; 7: 497-499.
- 50.** Satman İ, Yılmaz MT, Sengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556

51. Robert B, Ratter Sall. The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Eds. Oxford: Blackwell sciecle; 1.1-1.21. Pickup JC, Williams G.

52. Sodeman WA, Sodeman TM. Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. Cilt 2. Cesur V, Kemal N. (Çev) 1. Baskı. Ankara: Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1992.

53. Dobson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. Medical observations and inquiries by a society of physicians in Landon: 1776; 289- 316.

54. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Archiv für experimentelle. Pathologie und Pharmakologie 1890; 26: 371-378.

55. Minkowski O. Historical Development of the Theory of Pancreatic Diabetes. Diabetes 1989; 38: 1-6.

56. Adısakwattana S, Roengsamran S, Hsu WH, Yıbchockauns. Mechanisms of Antihyperglycemic Effect of p-methoxycinnamic Acid in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Life Sciences, 2005.

57. Lebovitz HE. Diabetes mellitus ve ilgili sorunların tedavisi. Editör; Satman İ, Sağlam H. (Çev), 4. Baskı. İstanbul: Sigma Publishing; 2004.

58. Soria B, Bedoya F. J, Martın F. Gastrointestinal Stem Cell I.Pancreatic Stem Cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005; 289: 177-180.

59. Alberti KGMM, Zimmet PZ. World Health Organization Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its

Complications. *Diabetic Medicine* 1999; 15(7): Article first published online: 19 JUL 2004.

60. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5–14

61. Belle GI, Xiang KS, Newman MV, Wu SH , Wright LG, Fajans SS , Spielmann RS, Cox NJ. Gene for non-insulin dependent diabetes is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q. USA: *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88; 1484-1488.

62. Maitı R, Das KU, Ghosh D. Attenuation of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Streptozotocin- Induced Diabetic Rats by Aqueous Extract of Seed of *Tamarindus indica*. *Biol. Pharm. Bull* 2005; 28 (7): 1172-1176.

63. Lavin N. *Endokrinoloji Ve Metabolizma El Kitabı*. Aral Y. (Çev), 3. Baskı. Ankara Güneş Kitapevi; 2006.

64. Lebenthal Y, Vries de L, Phillip M, Lazar L. Familial Type 1 Diabetes Mellitus – Gender Distribution and Age at Onset of Diabetes Distinguish between Parent-Offspring and Sib-Pair Subgroups. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(6): 403–411.

65. Hori Y, Rulifson IC, Tsai BC, Heit JJ, Cahoy JD, Kim SK. Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. *PNAS* 2002; 99 (25); 16105–16110.

66. Goldstein BJ, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet*. 1. Baskı. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti; 2004.

67. *Genetics and Diabetes* (online), (cited 20.06.2012) Available from; <http://www.who.int/genomics/about/Diabetis-fin.pdf>

68. Harris H. The Familial Distribution Of Diabetes Mellitus: a study of the relatives of diabetic propositi. *Ann Eugenet* 1950; 15: 95-119.

69. Pincus G, White P. On The Inheritance Of Diabetes Mellitus. *Am J med sci* 1933; 188: 159-169.

70. Horton ES. Role of environmental factors in the development of noninsulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74: 32-40.

71. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8. Baskı. New York: Mc Graw-Hill Medical; 2007.

72. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A, Dungan DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 5251-5260.

73. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG technical Bulletin. Washington, DC 1994

74. Colton SA, Humpherson PG, Leese HJ, Downs SM. Physiological Changes in Oocyte-Cumulus Cell Complexes from Diabetic Mice that Potentially Influence Meiotic Regulation. *Biology Of Reproduction* 2003; 69: 761–770.

75. Hatememi H, Oşar Z. Türk Diyabet ve Obezite Vakfı Yayınları. Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları Bağrıaçık N, İpbüker A, Özyazar M, Görpe U, Damcı T, Yumuk V. (Edi.) Yayın no:1-1999. 1. Baskı. İstanbul: Kardeşler matbaası. 1999; 144-152.

76. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 82(2): 568-78.

77. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. *The Endocrine Secrets*; 1. baskı. Hanley and Belfus Medical Publishers; 2004; 1-61.

78. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 359–70.

79. Etuk EU. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. N. Am* 2010; 1(2): 130-134.

80. Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi* 2007; 17(4):231-236.

81. Jun HS, Yoon JW. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus induced diabetes in animals. *Diabetologia* 2001; 44(3): 271-85.

82. Abeeleh MA, Ismail ZB, Alzaben KR, Abu-Halaweh SA, Al Essa MK, Abuabeeleh J, Alsmady MM. Induction of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal Streptozotocin: A Comparison between 2 Strains of Rats. *EuroJournals Publishing* 2009; 32(3): 398-402.

83. Federiuk IF, Casey HM, Quinn MJ, Wood MD, Ward WK. Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. *Comp Med* 2004; 54: 252-7.

84. Dincer UD, Bidasee KR, Guner S, Tay A, Ozcelikay AT, Altan VM. The effect of diabetes on expression of beta1-, beta2, and beta3- adrenoreceptors in rat hearts. *Diabetes* 2001; 50: 455-61.

85. Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi Sh, Farhangi A, Allah Verdi A, Mofidian SMA, Lame Rad B. Induction of Diabetes By Streptozotocin In Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007; 22(2): 60-64.

86. Kazumi T, Yoshino G, Fujii S, Baba S. Tumorigenic Action of Streptozotocin on the Pancreas and Kidney in Male Wistar Rats. *Cancer Research* 1978; 38: 2144-2147

87. Thulesen J, Ørskov C, Holst JJ, Poulsen SS. Short Term Insulin Treatment Prevents the Diabetogenic Action of Streptozotocin in Rats. *Endocrinology* 1997; 138: 62-68.

88. Wiley PF, Herr RR, Jahnke HK, Chidester CG, Mizesak SA, Spaulding LB, Argoudelis AD. Streptozocin: Structure and Chemistry. *J. Org. Chem* 1979; 44(1).

89. Herr RR, Jahnke AD, Argoudelis AD. The structure of Streptozotocin. *J. Am. Chem. Soc* 1967; 89: 4808–4809.

90. Hardegger E, Meier A, Stoos A. A preparative synthesis of Streptozotocin. *Helv. Chim.* 1969; 52: 2555–2560.

91. Hessler EJ, Jahnke HK. Improved synthesis of Streptozotocin. *J. Org. Chem.* 1970; 35: 245–246.

92. Bolzán AD, Bianchi MS. Genotoxicity of Streptozotocin. *Mutation Research* 2002; 512: 121–134.

93. Karunanayake EH, Hearse DJ, Mellows G. The Synthesis of ¹¹⁴Cl Streptozotocin and its Distribution and Excretion in the Rat. *Biochem. J.* 1974; 142: 673-683

94. Reusser F. Mode of Action of Streptozotocin. *Journal Of Bacteriology* 1971; 580-588.

95. Streptozotocin: Safe Working Practices Information Page. Virginia Commonwealth University. Office of Environmental Health & Safety Revised 2009

96. Konrad RJ, Mikolaenko I, Tolar JF, Liu K, Kudlow JE. The potential mechanism of the diabetogenic action of streptozotocin: inhibition of pancreatic b-cell O-GlcNAc-selective N-acetyl-b-D-glucosaminidase. *Biochem. J.* 2001; 356: 31- 41.

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

98. Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE. Diabetogenic Action of Streptozotocin: Relationship of Dose to Metabolic Response. *The Joturnal of Clinical Investigation* 1969; 48.

99. Franchi M, Trirè A, Quaranta M, Orsini E, Ottani V. Collagen Structure of Tendon Relates to Function. *The Scientific World Journal* 2007; 7: 404- 420.

100. Zhao Y, Luck MR. Gene expression and protein distribution of collagen, fibronectin and laminin in bovine follicles and corpora lutea. *journal of repuroduction and fertility* 1995; 104: 115-123.

101. Liu X, Wu H, Byrne M, Krane S, Jaenisch R. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal

cardiovascular development. *Developmental Biology* 1997; (94): 1852-1856.

102. Hudson BG, Reederst ST, Tryggvasonll K. Type IV Collagen: Structure, Gene Organization, and Role in Human Diseases. *The Journal of Biological Chemistry* 1993; 268: 26033- 26036.

103. Gelse K, Pöchl E, Aigner T. Collagens structure, function, and biosynthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003; 55: 1531-1546.

104. DIXIT SN. Type-IV Collagens Isolation and Characterization of Two Structurally Distinct Collagen Chains from Bovine Kidney Cortices. *Eur. J. Biochem* 1980; 106: 563-570

105. Hessle H, Engvall E. Type VI Collagen Studies On Its Localization, Structure, and Biosynthetic Form With Monoclonal Antibodies. *The Journal of Biological Chemistry* 1984; 259(6): 3955- 3961.

106. Mark H, Aumailley M, Wick G, Fleischmajer R, Timpl R. Immunochemistr yo genuine size and tissue localization of collagen VI. *Eur. J. Biochem* 1984; 142: 493 - 502.

107. Kielty CM, Boot-Handford RP, Ayad S, Shuttleworth C. A, Grant ME. Molecular composition of type VI collagen. *Biochem. J* 1990; 272: 787- 795.

108. Kielty CM, Whittaker SP, Grant ME, Shuttleworth CA. Type VI Collagen Microfibrils: Evidence for a Structural Association with Hyaluronan. *The Journal of Cell Biology* 1992; 118(4): 979-990.

109. Gabbiani G, Schmid E, Winter S, Chaponnier C, Chastonay C, Vandekerckhove J, Weber K, Franke WW. *Cell Biology* Vascular smooth muscle cells differ from other smooth muscle cells:

Predominance of vimentin filaments and a specific α -type actin. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1981; 78(1) 298-302.

110. Suzuki T, Sasano H, Takaya R, Fukaya T, Yajima A, Nagura H. Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Human Reproduction* 1998; 13(4) 953- 959.

111. Hayashi K, Kohma R, İto M. Strain Differences in the Diabetogenic Activity of Streptozotocin in mice. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(6): 1110- 1119.

112. Maitı R, Das KU, Ghosh D. Attenuation of Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Streptozotocin- Induced Diabetic Rats by Aqueous Extract of Seed of *Tamarindus indica*. *Biol. Pharm. Bull*; , 2005; 28(7): 1172-1176.

113. Ravı K, Ramachadran B, Subramanian S. Protective Effect of *Eugenia jambolana* Seed Kernel on Tissue Antioxidants in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Biol. Pharma. Bull.* 27 (8): 1212-1217, (2004).

114. Yılmaz S, Üstündağ B. Streptozotosin ile Diabet Oluşturulan Ratların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Pirüvat Kinaz Aktivite Düzeyleri. *Türk J Vet Anim Sci* 2002; 26: 549- 553.

115. Take G, Karabay G, Yazıcı A.C, Erdoğan D. Dişi Sıçanlarda Streptozotosin İle Oluşturulmuş Diyabetin Kalp Kası Üzerine Etkisinin Ultrastrüktürel Düzeyde Gösterilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30 (3): 199-204.

116. Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Sekine Y, Honmura S, Matsuo K, Segawa T, Suzuki H, Yamashita K. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia* 1997; 40: 726–730.

117. Take G, Karabay G, Erdoğan D, Duyar İ. The ultrastructural alterations in rat corneas with experimentally- induced diabetes mellitus. Saudi med. J 2006; 26: 1650-1655.

118. El-Feky H, Salah A, Hussein Y, Sabry M. Histological Study of the Effect of Induced Diabetes on the Zona Glomerulosa of the Adrenal Cortex of Adult Male Albino Rat. Egypt J. Histol 2010; 33(1): 17-22.

119. Wu KK, Huanb Y. Diabetic atherosclerosis mouse models. Atherosclerosis 2007; 19: 241-249.

120. Sybulski S, Maughan GB. Use of Streptozotocin as diabetic agent in pregnant rats. Endocrinology 1971; 89: 1537-1540.

121. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, Berga SL, Dorman JS. Menstrual Cycle Differences Between Women With Type 1 Diabetes and Women Without Diabetes. Diabetes Care 2003; 26:1016–1021.

122. Bitar MS. The Role of Catecholamines in the Etiology of Infertility in Diabetes Mellitus. Life Sciencs 1997; 61(1): 65-73.

123. Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus–pituitary–ovary axis and type 1 diabetes mellitus. Human Reproduction 2006; 21(2): 327–337.

124. Ratchford AM, Esguerra CR, Moley KH. Decreased Oocyte-Granulosa Cell Gap Junction Communication and Connexin Expression in a Type 1 Diabetic Mouse Model. Molecular Endocrinology 2008; 22(12): 2643–2654

125. Zhang H, Vollmer M, Geyter M, Litzistorf Y, Ladeving A, Dürrenberger M, Guggenheim R, Miny P, Holzgreve W, Geyter C.

Characterization of an immortalized human granulosa cell line (COV434). *Molecular Human Reproduction* 2000; 6(2): 146-153.

126. Lee KS, Joo BS, Na YJ, Yoon MS, Choi OH, Kim WW. Cumulus Cells Apoptosis as an Indicator to Predict the Quality of Oocytes and the Outcome of IVF–ET1. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2001; 18(9).

127. Chang AS, Dale AN, Moley KH. Maternal Diabetes Adversely Affects Preovulatory Oocyte Maturation, Development, and Granulosa Cell Apoptosis. *Endocrinology* 2005; 146(5): 2445–2453.

128. Wang Q, Ratchford AM, Chi MMY, Schoeller E, Frolova A, Schedl T, Moley KH. Maternal Diabetes Causes Mitochondrial Dysfunction and Meiotic Defects in Murine Oocytes. *Molecular Endocrinology* 2009; 23(10):1603–1612.

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

130. Evers IM, Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 17:328(7445): 915

131. Robinson R.S, Woad KJ, Hammond AJ, Laird M, Hunter MG, Mann GE. Angiogenesis and vascular function in the ovary; Focus on Vascular Function in Female Reproduction. *Reproduction* 2009; 138: 869–88.

132. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal Angiogenesis in Diabetes Mellitus. *Med Res Rev* 2003; 23(2): 117-145.

133. Redmer DA, Reynolds LP. Angiogenesis in the ovary. *Reviews of Reproduction* 1996; 1: 182-192.

134. Suzuki T, Sasano H, Takaya R, Fukaya T, Yajima A, Nagura H. Cyclic changes of vasculature and vascular phenotypes in normal human ovaries. *Reproduction* 1998; 13(4): 953- 959.

135. Fraser H.M: Regulation of the ovarian follicular vasculature. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2006; 4(18): 1477-7827.

136. Macchiarelli G, Nottola SA, Palmerini MG, Bianchi S, Maione M, Lorenzo C, Stifano G, Marco DE, Correr S. Morphological expression of angiogenesis in the mammalian ovary as seen by SEM of corrosion casts. *Italian journal of anatomy and embryology* 2010; 115: 109-114.

137. Acosta TJ, Miyamoto A. Vascular control of ovarian function ovulation, corpus luteum formation and regression. *Animal Reproduction Science* 2004; 82-83: 127-40.

138. Creager MA, Lüscher TF, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *American Heart Association* 2003; 108: 1527-1532.

139. Powers R, Chambers C, Larsen WJ. Diabetes mediated decreases in ovarian superoxide dismutase activity are related to blood follicle barrier and ovulation defects. *Endocrinology* 2006; 137: 7.

140. Teixeira AS, Andrade SP. Glucose-induced inhibition of angiogenesis in the rat sponge granuloma is prevented by aminoguanidine. *Life Sci* 1999; 64: 655-662.

141. Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE. Diabetes Accelerates Smooth Muscle Accumulation in Lesions of Atherosclerosis

Lack of Direct Growth-Promoting Effects of High Glucose Levels. *Diabetes* 2001; 50: 851- 860.

142. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular Structural and Functional Changes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2002; 106: 3037- 3043.

143. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML. , Umberto V, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Rosei EA. Structural Alterations in Subcutaneous Small Arteries of Normotensive and Hypertensive Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238- 1244.

144. Øbsterby R, Hartmann A, Bangstad JH. Structural changes in renal arterioles in Type I diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 542-549.

145. Rumble JR, Cooper ME, Soulis T, Cox A, Wu L, Sherif Y, Jasik M, Jerums G, Gilbert RE. Vascular Hypertrophy in Experimental Diabetes Role of Advanced Glycation End Products. *J. Clin. Invest* 1997; 99(5): 1016- 1027.

146. Rasmussen LM, Ledet T. Aortic collagen alterations in human diabetes mellitus. Changes in basement membrane collagen content and in the susceptibility of total collagen to cyanogen bromide solubilisation. *Diabetologia* 1993; 36: 445- 453.

147. Mancina G, Giannattasio C. Structural arteriolar changes in diabetes mellitus. *European Heart Journal* 1997; 18: 1049-1050.

148. Santos VP, Caffaro RA, Pozzan G, Saieg MA, Júnior VC. Comparative Histological Study of Atherosclerotic Lesions and Microvascular Changes in Amputated Lower Limbs of Diabetic and Non-Diabetic Patients. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(7): 1115-1123.

149. Colton SA, Pieper GM, Downs SM. Altered Meiotic Regulation in Oocytes from Diabetic Mice. *Biology of Reproduction* 2002; 67: 220–231.

150. Diamond MP, Moley KH, Pellicer A, Vaughn WK, Cherney AH. Effects of streptozotocin- and alloxan-induced diabetes mellitus on mouse follicular and early embryo development. *Journals of Reproduction Fertility* 1989; 86: 1- 10.

151. Mammon K, Keshet R, Savion S, Pekar O, Zaslavsky Z, Fein A, Toder V, Torchinsky A. Diabetes-Induced Fetal Growth Retardation is Associated with Suppression of NF- κ B Activity in Embryos. *The Review of Diabetic Studies* 2005; 2: 27- 34.

152. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, Cleves MA, Riehle-Colarusso TJ, Waller K, Reece EA. Diabetes mellitus and birth defects. *American Journal of Obstetrics & Gynecology Am J Obstet Gynecol* 2008.

153. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with Type 1, Type 2 and gestational diabetes. *Diabetic Medicine*; 2002; 9: 322–326.

154. Deuchar EM. Embryonic malformations in rats, resulting from maternal diabetes. *Embryol. exp. Morph* 1977; 41: 93- 99.

155. Los TG, Weyhenmeyer JA, Sherwood D. Immunocytochemical Localization of Relaxin in the Ovaries of Pregnant Rats'. *Biology of Reproduction* 1984; 30: 257-261.

156. Zhao L, Samuel CS, Tregear GW, Beck F, Wintour E. M. Collagen Studies in Late Pregnant Relaxin Null Mice. *Biology of Reproduction* 2000; 63: 697-703.

157. Samuel CS, Coghlan JP, Bateman JF. Effects of relaxin, pregnancy and parturition on collagen metabolism in the rat pubic symphysis. *Journal of Endocrinology* 1998; 159: 117-125.

158. Mushayandebvu TI, Rajabi MR. Relaxin Stimulates Interstitial Collagenase Activity in Cultured Uterine Cervical Cells from Nonpregnant and Pregnant But Not Immature Guinea Pigs. *Biology of Reproduction* 1995; 53: 1030-1037.

159. Unemoris EN, Amento EP. Relaxin Modulates Synthesis and Secretion of Procollagenase and Collagen by Human Dermal Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry* 1998; 265(18): 10661-10665.

160. Palotie A, Peltonen L, Foidart JM, Rajaniemi H. Immunohistochemical localization of basement membrane components and interstitial collagen types in preovulatory rat ovarian follicles. *Coll Relat Res* 1984; 4(4): 279-87.

161. Nakayama M, Manabe N, Yamada-Uchio K, Miyamoto H. Changes in Localization of Type I,III and IV Collagens and Their mRNA Expression During Follicular Atresia in Bovine and Porcine Ovaries. *Journal of Reproduction and Development* 2001; 47(1): 27- 36..

162. Shekhonin BV, Domogatsky SP, Muzykantov VR, Idelson GL, Rukosuev VS. Distribution of type I, III, IV and V collagen in normal and atherosclerotic human arterial wall: immunomorphological characteristics. *Coll Relat Res* 1985; 5(4): 355-68.

163. Rodgers RJ, Irving-Rodgers HF, Russell DL. Extracellular matrix of the developing ovarian follicle. *Society for Reproduction and Fertility* 2003; 1470-1626.

164. Rodgers RJ, Irving-Rodgers HF, Wezel IL. Extracellular matrix in ovarian follicles. *Semin Reprod Med* 2006; 24(4): 195-203.

165. Rodgers HF, Irvine CM, Wezel IL, Lavranos TC, Luck MR, Sado Y, Ninomiya Y, Rodgers RJ. Distribution of the α -1 to α -6 Chains of Type IV Collagen in Bovine Follicles. *Biology of Reproduction* 1998; 59: 1334-1341.

166. Berkholtz CB, Lai BE, Woodruff TK, Shea LD. Distribution of extracellular matrix proteins type I collagen, type IV collagen, fibronectin, and laminin in mouse folliculogenesis. *Histochem Cell Biol* 2006; 126(5): 583- 592.

167. Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Nakano R. Type VI collagen expression during growth of human ovarian follicles. *Fertility and Sterility* 2000; 74(2): 343-347.

168. Tsukada K, Matsushima T, Yamanaka N, Neovascularization of the corpus luteum of rats during the estrus cycle. *Pathol. Int* 1996; 46: 408–416.

169. Spanheimer RG. Direct inhibition of collagen production in vitro by diabetic rat serum. *Metabolism* 1988; 37(5): 479-85.

170. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes* 1988; 37(4): 371-6.

171. Lien YH, Tseng MM, Stern R. Glucose and glucose analogs modulate collagen metabolism. *Exp Mol Pathol* 1992; 57(3): 215-21.

172. King L. Impaired wound healing in patients with diabetes. *Nursing Standard* 2001; 15(38): 39-45.

173. Komesu M C, Tanga MB, Buttros KR, Nakao C. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology* 2004; 11: 63–67.

174. Tuncdemir M, Dağıstanlı KF, Ozturk M. Yeni Doğan Streptozotosin Diyabetik Nefropatide İsradipin' in TGF-β1 ve Tip IV Kollajen Ekspresyonları Üzerine Etkileri. Cerrahpafla Tıp Dergisi 2007; 38: 152-158.

175. Gilbert ER, Cox A, Wu LL, Allen JT, Hulthen UL, Jerums G, Cooper EM. Expression of Transforming Growth Factor-b1 and Type IV Collagen in the Renal Tubulointerstitium in Experimental Diabetes Effects of ACE Inhibition. Diabetes 1998; 47: 414– 422.

176. Sato N, Nakamura M, Chikama T, Nishida T. Abnormal Deposition of Laminin and Type IV Collagen at Corneal Epithelial Basement Membrane During Wound Healing in Diabetic Rats. Jpn J Ophthalmol 1999; 43: 343–347.

177. Nacar A, Elmas Ç, Erdoğan D, Ömeroğlu S. Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda siyatik sinirde laminin, tip 4 kollojen ve fibronektin dağılımlarının immunohistokimyasal olarak incelenmesi. Tıp Araştırma Dergisi 2007; 5(3): 129-134.

178. Yavuz D, Bozkurt S, Aydın H, Ersoz Önder, Demirkesen C, Akalın S. Effects of Aminoguanidine on Dermal Collagen Structure and TGF- beta Expression in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. Marmara Medical Journal 2005; 18(2): 76-80.

179. Westergaard CG, Byskov AG, Andersen CY. Morphometric characteristics of the primordial to primary follicle transition in the human ovary in relation to age. Human Reproduction 2007; 22(8): 2225–2231.

180. Thomford PJ, Jelovsek FR, Mattison DR. Effect of oocyte number and rate of atresia on the age of menopause. Replod Toxicol 1987; 1(1): 41-51.

181. Baker TG. A Quantitative and Cytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1963; 22(158): 417-33.

182. Gilchrist RB, Wicherek M, Heistermann M, Nayudu LP, Hodges JK. Changes in Follicle-Stimulating Hormone and Follicle Populations During the Ovarian Cycle of the Common Marmoset. Biology of Reproduction 2001; 64: 127–135.

183. Harman MS, Tabert BG. The Effect of Maternal Age on Ovulation, Corpora Lutea of Pregnancy, and Implantation Failure in Mice. F. Reprod. Fert 1970; 23: 33- 39.

184. Jones CE, Krohn LP. The Relationships Between Age, Numbers of Oocytes and Fertility in Virgin and Multiparous Mice. J Endocrinol 1961; 21: 469-95.

185. Deanesly R. The Corpora Lutea of the Mouse, with Special Reference to Fat Accumulation during the Oestrous Cycle. Proc. R. Soc. Lond. B 1930; 106: 578-595.

186. Chakraborty RT, Gore CA. Aging-Related Changes in Ovarian Hormones, Their Receptors, and Neuroendocrine Function. Experimental Biology and Medicine 2004; 229: 977-987.

187. Gill S, Sharpless LJ, Rado K, Hall JE. Evidence That GnRH Decreases with Gonadal Steroid Feedback but Increases with Age in Postmenopausal Women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; 87: 2290–2296.

188. Labhsetwar AP. Age-Dependent Changes In The Pituitary-Gonadal Relationship: a Study of Ovarian Compensatory Hypertrophy. J Endocrinol 1967; 39(3): 387-93.

189. Osakabe T, Hayashi M, Hasegawa K, Okuaki T, Ritty T. M, Mecham RP, Wachi H, Seyama Y. Age- and gender-related changes in ligament components. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 527±532.

190. Ohno T, Hirano S, Rousseau B. Age-Associated Changes in the Expression and Deposition of Vocal Fold Collagen and Hyaluronan. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(10): 735–741.

191. Mays KP, Mcanulty JR, Campa SJ, Laurent JG. Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues Importance of degradation of newly synthesized collagen in regulating collagen production. *Biochem. J* 1991; 276: 307-313.

192. Mays KP, Bishop EJ, Laurent JG. Age-related changes in the proportion of types I and III collagen. *Mech Ageing Dev* 1988; 30; 45(3): 203-12.

193. Lovell CR, Smolenski KA, Duance VC, Light ND, Young S, Dyson M. Type I and III collagen content and fibre distribution in normal human skin during ageing. *Br J Dermatol* 1987; 117(4): 419-28.

194. Schnider LS, Kohn RR. Effects of Age and Diabetes Mellitus on the Solubility and Nonenzymatic Glucosylation of Human Skin Collagen. *The American Society for Clinical Investigation* 1981; 67: 1630-1635.

195. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens* 2003; 21(1): 3-12.

196. Stefek M, Karasu Ç. Experimental Diabetes as a Model of Accelerated Aging: Matrix Collagen Modifications. *Turkiye Klinikleri J. Med Sci* 2009; 29: 21-24.

197. Schnider LS, Kohn RR. Glucosylation of Human Collagen in Aging and Diabetes Mellitus. *The American Society for Clinical Investigation* 1980; 66: 1179-1181.

198. Bouguerra SA, Benazzoug Y, Bekkhoucha F, Bourdillon CM. Effect of High Glucose Concentration on Collagen Synthesis and Cholesterol Level in the Phenotypic Modulation of Aortic Cultured Smooth Muscle Cells of Sand Rat. *Experimental Diab. Res* 2004; 5: 227–235.

199. Monnier MV, Kohn RR, Anthony C. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Medical Sciences Proc. Nati. Acad. Sci.* 1984; 81: 583-587.

200. Yıldız O. Vascular Smooth Muscle and Endothelial Functions in Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1100: 353–360.

201. Rivard A, Fabre J-E, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, Magner M, Asahara T, Isner MJ. Age-Dependent Impairment of Angiogenesis. *Circulation* 1999; 99: 111-120.

202. Long A. D, Mu W, Price L. K, Johnson J. R. Blood Vessels and the Aging Kidney Nephron. *Experimental Nephrology* 2005; 101(3): 95–99

203. Gheorghe E, Tomuta V, Mehedinti T, Hîncu M, Broasca V. Comparative microscopic study of the ovarian blood vessels. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2007; 48(2) 151–154.

10. EKLER



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

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.007 96-
KONU :

05.05/2011

Sayın
Doç.Dr.Çiğdem ELMAS
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

"*Diyabetik ve normal, genç ve yaşlı gebe sıçanlarda çeşitli dokuların farklı histolojik yöntemlerle incelenmesi*" başlıklı araştırma önerinizi Başkanlığımız evrak kayıtlarına 19.04.2011 tarih ve 62. nolu kayıt numarasıyla giriş yapmıştır.


Nursel GÜNER

11. TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere, yüksek lisans öğrenimim süresince anlayışlı yaklaşımları ile beni yönlendiren, desteğini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım Sayın Doç. Dr. Çiğdem ELMAS' a;

Yüksek lisans eğitimimde katkıları olan hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU' na, Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU' na ve Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU' na; Tezimin deney ve laboratuvar aşamalarında, zamanlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Arş. Gör. Güleser GÖKTAŞ olmak üzere tüm Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı asistanlarına ve personeline;

Yüksek lisans öğrenimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve her konuda desteklerini yanımda hissettiğim dönem arkadaşlarım Sena Kocaarslan, Meltem Ateş, İlkay Başer ve Canan Erdemli' ye;

Sonsuz sevgi ve özveriyle beni bugünlere getiren, eğitimim için her türlü fedakarlığı göstererek yaşamımın her döneminde attığım her adımda beni cesaretlendiren, tüm inançlarıyla yanımda olan canım annem Emine YAÇINKAYA ve sevgili babam Yüksel YAÇINKAYA' ya;

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

12. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Mersin' de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Alanya Barbaros - Azakoğlu İlköğretim Okulu' nda liseyi ise Alanya Ahmet Feyzi Alaettinoğlu Süper Lisesi' nde tamamladım. 2005 yılında kazandığım Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü' nden 2009 yılında mezun oldum. 2010 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü' ne bağlı Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı' nda yüksek lisans eğitimime başladım.