



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN UTERUSUNDA DENEYSEL DİYABETİN NEDEN
OLDUĞU DEĞİŞİKLİKLERİN VE KURKUMİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Ayşenur KAYA

Danışman
Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

SAMSUN
2020

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN UTERUSUNDA DENEYSEL DİYABETİN NEDEN
OLDUĞU DEĞİŞİKLİKLERİN VE KURKUMİNİN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Ayşenur KAYA

Danışman
Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

SAMSUN
2020

TEZ KABUL VE ONAYI

Ayşenur KAYA tarafından, Prof. Dr. Süleyman KAPLAN danışmanlığında hazırlanan “Sıçan Uterusunda Deneysel Diyabetin Neden Olduğu Değişikliklerin ve Kurkuminin Etkilerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 20/08/2020 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı/Soyadı

Üniversitesi

Ana Bilim/Ana Sanat Dalı

İmza

Sonuç

Başkan:

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Kabul

Ret

Üye:

Prof. Dr. Aymen WARİLLE

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Kabul

Ret

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Kıymet Kübra YURT

Kastamonu Üniversitesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Kabul

Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

ONAY

.... / /

Prof. Dr. Ali BOLAT

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım yüksek lisans/doktora/sanatta yeterlik tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynaklarda gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

.... /.... /20....

Ayşenur KAYA

ÖZET

SIÇAN UTERUSUNDA DENEYSSEL DİYABETİN NEDEN OLDUĞU DEĞİŞİKLİKLERİN VE KURKUMİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşenur KAYA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans, Ağustos/2020

Danışman: Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

Çalışmamızda, küresel bir hastalık olan diyabetin, uterus dokusunda meydana getirdiği değişikliklerin incelenmesi ve antihiperglisemik özelliğe sahip olan kurkuminin diyabetik sıçan uterusundaki koruyucu etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 12 haftalık, 38 adet Wistar albino dişi sıçan kullanılmış ve denekler rastgele 7 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna hiçbir işlem uygulanmamıştır. Sham grubuna yalnızca mısır yağı; Kurkumin grubuna ise 30 mg/kg kurkumin mısır yağında çözdürülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir. Diabetes Mellitus (DM) grubunda, deneklere 50 mg/kg streptozotosin (STZ) i.p. uygulanarak deneysel diyabet oluşturulmuştur. DM grubundan bağımsız olarak, deneysel diyabet oluşturulan diğer gruplara 7 gün sonra (DK1), 21 gün sonra (DK2) ve STZ enjeksiyonu ile eş zamanlı olarak (DK3) 30 mg/kg kurkumin verilmiştir. Deney sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edilerek uterus dokuları çıkarılmış, rutin histolojik doku takibi işlemleri yapılarak parafine gömülmüş ve 5 µm kalınlığında alınan bir kesit serisi hematoksilin ve eozin boyaması ile, diğer kesit serisi ise periyodik asit-Schiff reaksiyonu ile boyanmıştır. Stereolojik analizler için, pilot çalışma yapılarak belirlenen örnekleme aralığına göre kesitler alınmıştır. Cavalieri yöntemi kullanılarak endometriyum, miyometriyum, lümen, epitel, uterus bezleri ile endometriyumdaki ve miyometriyumdaki kan damarlarına ait hacim oranları hesaplanmıştır. Her gruptan bir hayvanın uterus dokusunun rezin doku takibi yapılmış ve rezin gömülmüş, bu rezin bloklardan yarı ince kesitler alınmış ve toluidine mavisi ile boyanmıştır.

DM grubunda açlık kan glikoz düzeyinin ve rölatif ağırlık kaybının Kontrol grubuna göre artış gösterdiği, uterusun tüm tabakalarında yaygın dejenerasyonların olduğu gözlemlendi. DK2 grubunda miyometriyum hacim oranı, Kontrol ve DM gruplarına göre daha yüksekti; buna karşın bu grubun endometriyum hacim oranı ise Kontrol grubundan daha düşüktü. Kurkumin uygulanan gruplarda, uterus dokularının normal histolojik yapılarının korunduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, antidiyabetik etkiye sahip olan kurkuminin diyabet sonrası uterusu meydana gelen komplikasyonları azalttığı ve bu yolla uterusu koruyucu bir etki gösterdiği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Cavalieri prensibi, diyabet, kurkumin, uterus, stereoloji.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE CHANGES CAUSED BY EXPERIMENTAL DIABETES IN RAT UTERUS AND EFFECTS OF CURCUMIN

Ayşenur KAYA

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Histology and Embryology

M.Sc., August/2020

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

The aim of this study was to investigate the effect of diabetes, one of the global diseases, on the uterine and to observe efficiency of curcumin, an antihyperglycemic substance, on the diabetic uterine.

In this study, 38 Wistar albino female rats, 12-week-old, were used and they were randomly divided into 7 groups. The control group was not received any treatment. Sham group was received only corn oil and animals in the curcumin group was given curcumin (30 mg/kg) that was solved in the corn oil by means of oral gavage. Experimental diabetes model was done by giving one dose of 50 mg/kg streptozotocin (STZ) i.p. After getting diabetic animals, these animals were divided into 4 groups; diabetes mellitus (DM), DM+Curcumin (DK1) (curcumin was given after 7 days of diabetes occurred), DM+Curcumin (DK2) (curcumin was given after 21 days of diabetes occurred), DM+Curcumin (DK3) (curcumin was given simultaneously with STZ). At the end of experiment, all animals had been sacrificed and uterine tissues were collected and processed for paraffine embedding, a series of 5 µm section thickness were taken and stained by haematoxylin and eosin staining and other series of paraffine sections were stained by periodic acid-Schiff reaction. Collection of section series for stereological analysis were done according to the pilot study. Volume ratio of endometrium, myometrium, lumen, epithelium, uterine glands and vessel volume ratio in the endometrium and myometrium were estimated by the Cavalieri principle. A uterine tissue from each group was processed for resin embedding and semi-thin sections were taken from the resin blocks and stained by toluidine blue.

There is a significant increase of blood glucose level and relative weight loss in the DM in comparison of the Control and there is a serious tissue degeneration of the uterine in DM group. Although volume ratio of myometrium in the DK2 group was higher than the Control and DM groups but the volume ratio of endometrium in the DK2 group was lower than the Control group. The histological structure of uterine in the curcumin treated groups is normal. As a result, it would be suggested that curcumin, an anti-diabetic substance, decreases diabetic complications in the diabetic uterine and it has a protective effect.

Key words: Cavalieri principle, diabetes, curcumin, uterine, stereology.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimimin her aşamasında bilgi, birikim ve tecrübesi ile bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen, değerli bilim insanı ve tez danışmanım Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Hocam Prof. Dr. Süleyman KAPLAN'a,

Lisansüstü eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan, desteklerini her zaman gönülden hissettiren değerli hocalarım ve arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Kıymet Kübra YURT, Dr. Öğr. Üyesi Elfide Gizem KIVRAK ve Araş. Gör. Gamze ALTUN'a,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalındaki hocalarıma ve çalışanlarına,

Bu süreçte maddi ve manevi fedakârlıklar gösteren, bana duydukları güven ile yaşamımın her döneminde yanımda olan annem Suzan KAYA, babam Erkan KAYA, kardeşim Nedim Emre KAYA, amcam Serkan KAYA ve yengem Selda OZAN KAYA'ya,

Sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, PYO.TIP.1904.18.021 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir.

Samsun, Ağustos 2020

Ayşenur KAYA

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| ÖZET | iii |
| ABSTRACT | iv |
| TEŞEKKÜR | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | viii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1. Uterus Anatomisi | 5 |
| 2.2. Uterus Embriyolojisi | 6 |
| 2.3. Uterus Histolojisi | 6 |
| 2.3.1. Endometriyum | 7 |
| 2.3.2. Miyometriyum | 9 |
| 2.3.3. Perimetriyum | 10 |
| 2.4. Diabetes Mellitus (DM) | 10 |
| 2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) | 10 |
| 2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) | 11 |
| 2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) | 11 |
| 2.4.4. Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri | 12 |
| 2.5. Diyabet Epidemiyolojisi | 12 |
| 2.6. Kurkumin | 12 |
| 2.6.1. Kurkuminin Antidiyabetik Etkileri | 13 |
| 2.7. Stereoloji | 15 |
| 2.7.1. Cavalieri Prensibi | 16 |
| 3. MATERYAL ve METOT | 18 |
| 3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması | 18 |
| 3.1.1. Deneysel Diyabet Modelinin Oluşturulması | 19 |
| 3.2. Histolojik Doku Takip İşlemleri | 19 |
| 3.2.1. Işık Mikroskopik Doku Takibi | 19 |
| 3.2.2. Kesit Alma İşlemi | 20 |
| 3.2.3. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) Doku Takibi | 20 |
| 3.3. Stereolojik Analizler | 22 |
| 3.4. İstatistiksel Analizler | 23 |
| 4. BULGULAR | 24 |
| 4.1. Vücut Ağırlıkları | 24 |
| 4.2. Açlık Kan Glikoz Düzeyleri | 25 |
| 4.3. Stereolojik Bulgular | 26 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.1. Endometriyum Hacim Oranı (%)..... | 26 |
| 4.3.2. Miyometriyum Hacim Oranı (%)..... | 27 |
| 4.3.3. Lümen Hacim Oranı (%) | 29 |
| 4.3.4. Epitel Hacim Oranı (%) | 30 |
| 4.3.5. Endometriyum Bezlerinin Hacim Oranı (%) | 32 |
| 4.3.6. Endometriyumdaki Kan Damarlarının Hacim Oranı (%)..... | 33 |
| 4.3.7. Miyometriyumdaki Kan Damarlarının Hacim Oranı (%)..... | 35 |
| 4.4. Işık Mikroskopik Bulgular | 36 |
| 4.4.1. Yarı İnce Kesitlerden Elde Edilen Histopatolojik Bulgular..... | 36 |
| 4.4.2. Hematoksilen ve Eozin Boyamasından Elde Edilen Histopatolojik Bulgular | 107 |
| 4.4.3. Periyodik Asit-Schiff Boyamasından Elde Edilen Histopatolojik Bulgular | 160 |
| 5. TARTIŞMA | 189 |
| 5.1. Diyabetin Uterusta Neden Olduğu Değişiklikler | 190 |
| 5.2. Diyabetik Uterusta Kurkuminin Etkinliği | 194 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 199 |
| KAYNAKLAR | 201 |
| EKLER | 213 |
| ÖZ GEÇMİŞ | 214 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|---|
| AMH | : Anti-Müllerian hormon |
| DK | : Değişim katsayısı |
| DM | : Diabetes mellitus |
| FDA | : Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi |
| GDM | : Gestasyonel diabetes mellitus |
| Hb | : Hemoglobin |
| HbA1c | : Glikozile hemoglobin |
| HK | : Hata katsayısı |
| IGF-1 | : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 |
| PAS | : Periyodik Asit Schiff |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |
| SRÖ | : Sistematik rastgele örnekleme |
| SRY | : Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyici bölge |
| STZ | : Streptozotosin |
| TEM | : Geçirimli elektron mikroskobu |
| T1DM | : Tip 1 diabetes mellitus |
| T2DM | : Tip 2 diabetes mellitus |

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin etkinliği ve/veya insülin sekresyonundaki bozukluklardan kaynaklanan, yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize bir grup metabolik bozukluktur (Ding ve ark, 2015; Cho ve ark., 2018). Diyabet, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan, hemen hemen her ülke, yaş grubu ve ekonomi üzerinde etkisi artarak devam eden önemli bir sağlık sorunudur (Papatheodorou ve ark., 2017; Saeedi ve ark., 2019). Diyabetli insan sayısı (20-79 yaş), 2009 yılında 285 milyon iken bugün 463 milyona ulaşarak %62 oranında artmıştır. Yetişkinlerde ilk on ölüm nedeni arasında gösterilmektedir. Alternatif tedavilerin geliştirilememesi durumunda 2030 yılında diyabetli insan sayısının 578 milyon olacağı; 2045'te ise bu sayının %51 oranında artacağı tahmin edilmektedir (Saeedi ve ark., 2019).

Diyabet, hiperglisemi, hipoglisemi koması, diyabetik ketoasidoz gibi akut komplikasyonların yanında birçok kronik mikrovasküler (küçük kan damarlarında oluşan hasar) ve makrovasküler (arterlerde oluşan hasar) komplikasyona neden olmaktadır (Mestman ve Schmidt-Sarosi, 1993; Forbes ve Cooper, 2013). Mikrovasküler komplikasyonlar arasında retinopati, nefropati, nöropati gibi hastalıklar; makrovasküler komplikasyonlar arasında ise inme ile sonuçlanan serebrovasküler hastalıklar, miyokard enfarktüsü ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğu gibi kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Diyabetin diğer kronik komplikasyonları arasında depresyon, demans ve cinsel işlev bozukluğu bulunmaktadır (Deshpande ve ark., 2008; Forbes ve Cooper, 2013).

Diyabet komplikasyonlarının patogeneğinde hiperglisemi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentezi, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, poliyol yollarının aktivasyonu ve insülin direnci gibi mekanizmalar rol oynamaktadır. Bir diğer mekanizma ise nispeten daha önemli olan oksidatif strestir (King GL ve Brownlee, 1996; Tripathi ve Srivastava; 2006). Diyabet gelişimi sırasında lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonunun zamanla artması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine neden olmaktadır. Antioksidan savunmanın etkinliğinin azalmasıyla birlikte diyabetli bireylerde hastalık seyri boyunca oksidatif stres artmaktadır. Diyabetik dokularda mitokondriyal DNA mutasyonları da bildirilmektedir, bu da oksidatif strese bağlı mitokondriyal hasarın gerçekleştiğini düşündürmektedir (Amaral ve ark., 2008). Ek olarak son yıllardaki çalışmalar, epigenetik mekanizmaların yanı sıra mikroRNA'ların da

diyabetik komplikasyonların patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (Chiarelli ve Marcovecchio, 2013).

Diyabet, hem erkek hem de dişi üreme fonksiyonlarında büyük değişikliklere neden olmaktadır (Ballester ve ark., 2007; Amaral ve ark., 2008). İnsülin ve IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) yolakları dişi üreme sisteminin gelişimi ve devamında önemlidir (Nandi ve Poretsky, 2013). Hiperinsülinemi durumunda insülin reseptörlerinde hasar ya da hassasiyet kaybının meydana gelmesi veya insülin reseptörlerinin ekspresyonunun azalması insülin direncinin gelişmesine neden olmaktadır (Neff ve ark., 2020). İnsülin direnci, değişken derecelerde ovaryan fonksiyon bozukluğu, hiperandrojenizm ve infertilite ile ilişkilidir (Nandi ve Poretsky, 2013). Diyabet, dişi sıçanlarda östrus siklusunda değişikliklere neden olmaktadır; bu nedenle ovulasyon azalmakta ya da hiç gerçekleşmemektedir (Ballester ve ark., 2007).

Kronik insülin maruziyeti nedeniyle uterusu insülin direncinin oluşması, uterusun yapısında, biyokimyasında ve innervasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler fertilitate ve gebeliği olumsuz yönde etkilemektedir (Saeed ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2016). Obez olmayan diyabetik farelerde, uterus ağırlığının azaldığı, yüzey ve bez epitellerinde lipit birikimi, endometriyum ve miyometriyum atrofileri ile bazı kas hücrelerinin kalsiyum (Ca^{+2}) duyarlılığında ve kas tabakasındaki hücre katmanlarının sayısında azalma görülmüştür (Tatewaki ve ark., 1989; Öztürk ve Demir, 2005). Ayrıca, diyabete bağlı olarak epitel bazal membranlarında aşamalı bir kalınlaşma ve belirgin bir stromal hücre dejenerasyonu gözlenmiştir (Garris, 1985).

Endometriyumun desidualizasyonu ve embriyonik gelişim için gerekli olan endometriyal glikojen, implantasyon öncesi dönemde önemli bir glikoz kaynağıdır ve bu nedenle fertilitateyi etkilemektedir. İnsanlarda endometriyal glikojen konsantrasyonu, luteal faz sırasında progesteron nedeniyle zirve yapmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmese de mevcut kanıtlar ovaryan steroid hormonlarının insülin ve IGF-1 sinyalleri ile etkileşime girdiğini göstermektedir (Dean, 2019). Endometriyal dokuda glikojen sentezinin, insülinin etkinliğini düzenleyen progesteron hormonu aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Flannery ve ark., 2018). Buna göre; insülin sağlıklı bir desidualizasyon ve implantasyon için kritik bir hormondur. Bu aşamada meydana gelen bir bozukluk gebelik kaybına yol açabilmektedir (Neff ve ark., 2020). Deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda implantasyon bölge sayısının kontrollere göre %20 oranında daha

az olduğu saptanmıştır. Diğer yandan insülin miktarındaki artış, insülin direncine veya obez ve tip 2 diyabetli kadınlarda erken doğuma neden olabilmektedir (Flannery ve ark., 2018). Diyabetik bireylerde prematüre doğumların patogeneğinde uterusun kan desteğinin zayıf olduğu düşünölmektedir (Tariq ve ark., 2016). Bu nedenle uterusun vaskölarizasyonu önem arz etmektedir. Diyabetli kadınlarda spontan düşük, prematüre doğum, intrauterin ölüm, neonatal morbidite ve malformasyon insidansının arttığı; gebelik başlangıcından itibaren iyi ve düzenli yapılan diyabet kontrollerinin, perinatal mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Diyabetik kadınlarda gestasyonel hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve sezaryen sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Mestman ve Schmidt-Sarosi, 1993).

Diyabette glisemik kontrolün kalitesi, mevcut tedavi seçeneklerinin doğru şekilde kişiselleştirilmesine dayanmaktadır. Tedavi yöntemleri diyabetin tipine ve süresine, hastaların özelliklerine, akut ve/veya geç evre komplikasyonların bireyler için oluşturduğu risklere bağlıdır (Melmer ve Laimer, 2016). İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların tedaviye girmesi sayesinde, akut dönemdeki komplikasyonlar ve yaşamsal riskler azalmakta ve diyabet hastalarının ömürleri uzamaktadır. Buna karşın mevcut tedavilerin oluşturduğu yan etkiler nedeniyle kronik dönemde oluşan komplikasyonların önemli derecede arttığı bilinmektedir (Öztürk ve Demir, 2005; Kunnumakkara ve ark., 2017). Bunun sonucunda diyabetli kişilerin yaşam kalitesi azalmakta ve ciddi iç gücü kayıplarına neden olabilmektedir. Ayrıca, uzun sürede oluşan bu komplikasyonların tedavisi için gereken maliyetler de ölkelerin ekonomilerini etkilemektedir (Öztürk ve Demir, 2005).

Diyabetin neden olduğu komplikasyonları en aza indirmek ve yaşam kalitesini arttırmak, uygulanacak tedavinin ana hedefi olmalıdır. Bu amaç için antidiyabetik etkileri bilinen, bitki kaynaklı maddelerin kullanılması düşünölebilir. Bazı bitkisel ürünlerin yüzyıllardır geleneksel ilaçlar olarak kullanıldığı bilinmektedir (Jin ve ark., 2018). Asya mutfağında yaygın olarak kullanılan kurkumin maddesi, popüler bir baharat olan zerdeçalda bulunmaktadır (Chuengsamarn ve ark., 2012; Yavarpour-Bali ve ark., 2019). Zerdeçalın köklerinden (rizom) izole edilen kurkumin ekstresinin anti-inflamatuar, antioksidan ve antidiyabetik özelliklere sahip olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Jang ve ark., 2008; Kanitkar ve ark., 2008; Chuengsamarn ve ark., 2012). Kurkumin, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişimini geciktirebilmekte, beta hücre fonksiyonlarını

iyileştirebilmekte, beta hücre ölümünü önleyebilmekte ve insülin direncini azaltabilmektedir (Chuengsamarn ve ark., 2012; Thota ve ark., 2019). Ayrıca kurkuminin, sitokinlerde ve oksidatif stres belirteçlerinde azalma gösterdiği ve endotelial fonksiyon bozukluğu üzerinde olumlu bir etki yaptığı tespit edilmiştir (He ve ark., 2015; Kunnumakkara ve ark., 2017).

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, kurkuminin endometrit (rahim içi iltihabı) tedavisinde terapötik bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (Rashid Dar ve ark., 2019). Kurkuminin uterus, serbest radikal üretimine karşı savunma mekanizmasını sağlayan antioksidan enzimlerin varlığını ve aktivitelerini koruduğu savunulmaktadır (Perveen ve ark., 2019). Endometriozis gelişiminde kurkuminin hücre proliferasyonunu engellediği ve hücreleri apoptoza götürdüğü gözlenmiştir (Arablou ve Kolahdouz-Mohammadi, 2018).

Mevcut kaynaklar incelendiğinde, diyabetik bireylerin üreme sistemi ve üreme fonksiyonları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunsa da özellikle uterus dokusu üzerinde yoğunlaşmış niteliksel ve niceliksel özellikte az sayıda çalışma bulunmaktadır (Garris, 1988; Garris ve Garris, 2003; Gam ve ark., 2018). Bu nedenle kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Diyabetik uterus ile ilgili sınırlı sayıdaki çalışmalarda, uterus bileşenlerinin (endometriyum, miyometriyum, perimetriyum) hacimlerinin hesaplandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda diyabetik sıçanların uterus dokularında meydana gelen morfolojik ve histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve anti-diyabetik, antioksidan, anti-inflamatuar gibi çok sayıda koruyucu özelliğe sahip olan kurkuminin diyabete karşı etkinliği araştırılmıştır. Bu amaç için tarafsız stereolojik tekniklerden olan Cavalieri metodu kullanılmıştır. Endometriyum ve miyometriyum tabakasının, uterus lümeninin, yüzey epitelinin, endometriyum bezlerinin, endometriyumdaki ve miyometriyumdaki kan damarlarının hacim oranları hesaplanmıştır.

Dünyada hızla yayılan ve uzun süreli olduğunda ciddi komplikasyonlara neden olan diyabetin, uterus üzerindeki morfolojik etkilerinin araştırılması önem arz etmektedir. Düşük maliyetli, kolay elde edilebilen, yan etkileri sınırlı olan alternatif tedavilerin araştırılması ve bu yolla üreme problemlerinin aza indirgenmesi önemli bir araştırma konusudur. Çalışmamız yukarıda kısaca değinilen hususa katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Anatomisi

Uterus; içi boş, armut şeklinde bir organdır ve pelviste mesane ile rektum arasında bulunmaktadır. Doğum yapmamış kadınlarda yaklaşık 30-40 gr ağırlığında, 7,5 cm uzunluğunda, üst tarafında 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Lümeni yassıdır; tuba uterinale ve vajina ile devam etmektedir. Uterus anatomik olarak iki ana bölgeye ayrılmaktadır:

1. Korpus (Gövde): Uterusun büyük üst kısmıdır. Anterior yüzeyi neredeyse düzken, posterior yüzeyi konvektir. Gövdenin tuba uterina bağlantısının üstünde genişleyen yuvarlak parçasına fundus denilmektedir. Fundus ve korpus kısımları uterusun üst bölümünü oluşturmaktadır.

2. Serviks: Uterusun alttaki silindirik biçimli kısmıdır ve istmus tarafından uterusun gövdesinden ayrılmaktadır. Serviks ve istmus birlikte uterusun alt bölümünü oluşturmaktadır. Serviksin servikal kanal denilen lümeni, her iki ucunda dar açıklıklara sahiptir. İnternal os, uterin kaviteye açılır. Eksternal os ise vajinaya açılmaktadır (Ross ve Pawlina, 2006).

Uterus, utero-ovaryan ligament, round ligament, broad ligament, kardinal ligament ve uterosakral ligamentler dahil olmak üzere birçok ligament tarafından desteklenir. Ayrıca pelvik diyafram, ürogenital diyafram ve perineal gövde tarafından da desteklenmektedir. (Ameer ve ark., 2020)

Uterusun kan desteği, internal iliak arterin ön dalından kaynaklanan uterin ve ovaryan arterler ile sağlanmaktadır (Ovalle ve Nahirney, 2008; Ameer ve ark., 2020). Uterin arter kanı, serozanın hemen altında bulunan ve uterusu çevreleyen arkuat (kavisli) arterlere dağıtır. Arkuat arterler de sırasıyla önce miyometriyumun iç m.üsk. tabakasına doğru penetre olan radyal arterlere, endometriyum seviyesine girdiklerinde ise bazal ve spiral arterler olarak bilinen iki farklı arter setine dallanmaktadır. Endometriyumun bazal tabakasına kan desteğini kısa, düz bazal arterler dağıtır ve kesintisiz bir sirkülasyonun olması sağlanır. Fonksiyonel tabakanın kan desteğini ise bazal tabakayı geçerek endometriyal yüzeye ulaşan uzun spiral arterler sağlamaktadır (Ovalle ve Nahirney, 2008). Bazal arterlerin aksine, spiral arterler menstrual siklus sırasında kandaki hormonal değişikliklere karşı oldukça duyarlıdır (Eroschenko, 2017).

Bu nedenle spiral arterlerin distal kısmı her menstrual siklusta dejenere olup yenilenmektedir (Ovalle ve Nahirney, 2008).

2.2. Uterus Embriyolojisi

Fetal yaşamın yedinci haftasına kadar genital sistemde farklılaşma olmamaktadır. Bu aşamada hem erkek hem de dişide iki çift genital kanal bulunmaktadır. Bunlar mezonefrik (Wolf kanalı) ve paramezonefrik (Müller kanalı) kanallardır (Moncada-Madrado ve Rodríguez, 2019).

Cinsiyetin belirlenmesi, Y kromozomu üzerinde taşınan SRY (Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyici bölge) genine bağlıdır. SRY geninin ürünü olan SRY proteini bir testis belirleyici faktördür ve varlığında fetüsün cinsiyeti erkek olarak farklılaşmaktadır. Ayrıca sertoli hücreleri tarafından sentezlenen anti-Müllerian hormon (AMH) da cinsiyet farklılaşmasında oldukça önemlidir. Kadınlarda, AMH ve SRY geni olmaması, fetal yaşamın yedinci haftası boyunca Wolf kanallarının gerilemesine ve Müller kanallarının da gelişmesine neden olmaktadır (Sadler ve Langman, 2012).

Prenatal dönemde vajinanın üst üçte biri, tuba uterinalar ve uterus paramezonefrik kanallardan farklılaşmaktadır. Sekizinci haftada paramezonefrik kanalların kısmi füzyonu meydana gelmektedir. Kaynaşan kranial uçlar endometriyum ve miyometriyum oluşturacak olan mezodermi içerirler ve sonuçta bu uçlar uterusu oluşturacaklardır. Kaynaşan paramezonefrik kanalların kaudal ucu vajinanın üst üçte birlik kısmına ve kaynaşmamış olan kranial uçlar ise tuba uterinalara farklılaşacaktır. İlk üç aylık dönem sonunda uterus ve Müller kanalından farklılaşan diğer yapıların gelişimi tamamlanmış olacaktır (Moncada-Madrado ve Rodríguez, 2019).

Uterusun kadınların doğurganlığı, sağlığı ve yavruları için önemine rağmen, embriyonik gelişim sürecinde Müller kanallarının gelişimini düzenleyen hormonal, hücresel ve moleküler mekanizmalar hakkında nispeten çok az şey bilinmektedir (Spencer ve ark., 2012).

2.3. Uterus Histolojisi

Uterus duvarı üç ana tabakadan oluşmaktadır. Lümeninden dışarıya doğru endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum olarak sıralanmaktadır.

2.3.1. Endometriyum

Uterus lümenini döşeyen tek katlı prizmatik epitel ve hemen altında bulunan lamina propriyadan oluşan, 2-5 mm kalınlığındaki mukoza tabakasıdır (Kuehnel, 2003). Salgı hücreleri ve silli hücreler olmak üzere iki çeşit hücre bulunduran yüzey epiteli, lamina propriya tabakasına doğru girintiler yaparak uterus bezlerini oluşturmaktadır. Daha az sayıda silli hücre içeren bu basit tübüler bezler bazen endometriyumun derinlerinde dallanmaktadır. Mezenkime benzeyen endometriyal stroma yüksek oranda hücre ve hücreler arası madde içermektedir. Endometriyum ve miyometriyum tabakaları arasında submukoza tabakası bulunmamaktadır (Ross ve Pawlina, 2016). Endometriyum yapı ve işlev bakımından farklılık gösteren iki tabakadan oluşmaktadır:

1. Fonksiyonel tabaka: Endometriyumun nispeten kalın, lümene bakan kısmıdır. Fertilizasyon gerçekleşmediğinde yıkıma uğrar ve menstrual kanamayla birlikte vücut dışına atılır.

2. Bazal tabaka: Miyometriyuma komşu olan kısımdır. Menstruasyon sırasında korunur ve yıkıma uğrayan fonksiyonel tabakanın yeniden oluşması için kaynak görevi görür.

Uterusun serviks kısmı yapısal açıdan bazı farklılıklar göstermektedir. Serviks lümeninin uterus gövdesine yakın olan üst kısmı tek katlı prizmatik epitel ile; vajinaya açılan alt kısmı ise vajina epiteli ile sürekli olan çok katlı yassı epitel ile döşelidir (Ross ve Pawlina, 2016). İki farklı epitel arasındaki geçiş bölgesi transformasyon zonu olarak adlandırılır ve tümör oluşumuna yatkındır.

Serviks mukozası büyük dallı servikal bezleri barındıran yoğun, düzensiz ve kalın bir fibroelastik bağ dokusundan oluşmaktadır (Gartner, 2018). Aynı zamanda spiral arterlerden yoksundur. Menstrual siklus sırasında kalınlığında önemli ölçüde bir değişiklik olmaz ve menstruasyon döneminde dökülme görülmez (Ross ve Pawlina, 2016). Servikal bezler menstrual siklus sırasında vajinayı koruyan ve sperm göçüne yardımcı olan seröz bir salgı oluştururlar. Fertilizasyon gerçekleşirse bu bezler, uterus lümenine spermatozoa ve mikroorganizmaların girişini engelleyen kalın, viskoz bir mukus üretmektedirler (Gartner, 2018).

Endometriyum menstrual siklus sırasında ovaryan hormonların (östrojen ve progesteron) etkisi altında siklik değişikliklere uğramaktadır. Bu durum, fertilize olmuş ovumun implantasyonu ve sonrasında gebelik boyunca fetüsün beslendiği plasentanın

gelişimi açısından uygun ortamı oluşturmaktadır. (Young ve ark., 2006). Gebeliğin görülmediği her döngünün sonu mukozal damarlardan kanamanın eşlik ettiği, endometriyumun kısmi yıkımı ile karakterizedir. Ortalama 28 günde bir gerçekleşen menstrual siklus sırasında endometriyumda birbirini takip eden üç faz görülmektedir.

Proliferasyon Fazı

Siklusun 5-14. günleri arasında görülmektedir. Menstruasyon fazından sonra uterus mukozası incelik. Yaklaşık 0,5 mm kalınlığındadır ve uterus bezlerinin bazal kısımlarını içerir. Foliküler faz veya östrojenik faz olarak da adlandırılan bu dönemde ovaryum folikülleri gelişir, folikülün teka interna hücre tabakasının oluşmasıyla birlikte aktif olarak östrojen üretimi başlar (Janqueira, 1998; Mescher 2018). Östrojenler menstruasyon sırasında kaybedilen fonksiyonel tabakanın yenilenmesini indükler. Uterus bezlerinin bazal kalıntılarındaki epitel hücreleri mitotik aktivitelerini artırır, bezler yeniden oluşur ve hücreler yüzey epitelini oluşturmak üzere endometriyal yüzeye göç ederler. Stromal hücreler çoğalır, kollajen ve ara madde salgılar. Fonksiyonel tabaka kalınlaştıkça uterus bezleri çoğalır, sıkıca paketlenir ve salgı fonksiyonları başlar. Spiral arterler uzar, kıvrılmaya başlar ve üst üçte birlik kısmı hariç hemen hemen endometriyal yüzeye doğru uzanırlar. Proliferasyon fazının sonunda endometriyum 2-3 mm kalınlığa ulaşır (Ross ve Pawlina, 2016; Eroschenko, 2017).

Sekresyon Fazı

Ovulasyondan bir veya iki gün sonra siklusun 15-28. günleri arasında görülen bu faza luteal faz da denilmektedir. Korpus luteumdan salgılanan progesteron hormonu uterus bezlerinin hücrelerini uyarır, bezlerin lümeni genişler ve salgı ürünü ile dolar. Bez epiteli tarafından üretilen salgı maddesi, implantasyon meydana gelirse gelişimi desteklemek için gerekli olan besinler, özellikle de glikojen bakımından zengindir. Endometriyumdaki spiral arterler uzar, daha fazla kıvrılır ve neredeyse endometriyumun yüzeyine uzanır. Sonuçta endometriyum maksimum (5-6 mm) kalınlığa ulaşır. Sekresyon fazında mitotik aktivite nadirdir. Bu aşamada görülen büyüme epitel hücrelerinin hipertrofisi, vaskülaritede bir artış ve endometriyum ödeminden kaynaklanmaktadır.

Sekresyon fazından sonra eğer gebelik gerçekleşirse, implantasyonu takip eden dönemde endometriyumda desidualizasyon işlemi gerçekleşir. Yüksek progesteron seviyesinin etkisiyle stromal hücreler protein sentezinde daha aktif, yuvarlak desidual

hücrelere farklılaşırlar. Gebelik gerçekleşmezse endometriyumda menstruasyon fazı görülür.

Menstruasyon Fazı

Siklusun 1-4. günleri arasında görülmektedir. Fertilizasyon gerçekleşmediği için korpus luteum gerilemeye başlar, bu da progesteron ve östrojen seviyelerinin azalmasına ve menstrual fazın başlamasına neden olur. Endometriyumdaki spiral arterler progesteron seviyesine oldukça duyarlıdır. Bu hormonun azalmış seviyeleri spiral arterlerin güçlü kasılmasına, daralmasına ve fonksiyonel tabakanın kan akışının kesilmesine neden olur. Oksijenli kandan mahrum kalan fonksiyonel tabakada iskemi oluşur, kan damarlarının duvarları ve stroma dejenerasyona uğrar. Ortalama 4-5 gün süren menstrual kanama ile fonksiyonel tabaka vücuttan uzaklaştırılır. Progesterona duyarlı spiral arterler bulandırmayan bazal tabaka bu hormonal değişikliklerden etkilenmez. Kanamanın kesilmesiyle birlikte endometriyum bir sonraki döngünün proliferasyon fazına hazırdır (Ross ve Pawlina, 2016; Eroschenko, 2017; Mescher 2018).

2.3.2. Miyometriyum

Uterus duvarının en kalın (12-15 mm) tabakasıdır. Belirsiz olarak tanımlanmış üç düz kas katmanından oluşmaktadır. İç ve dış bölgelerdeki düz kas demetleri ağırlıklı olarak uterusun uzun eksenine paralel olarak (longitudinal) yönelmektedir. Orta kısımda bulunan kas katmanı çok sayıda büyük kan damarı ile lenfatikleri içerir ve vasküler tabaka olarak adlandırılır. Kas tabakasının en kalın katmanıdır ve sirküler veya spiral şekilde yönelim gösteren aralıklı düz kas demetleri bulundurmaktadır (Ross ve Pawlina, 2016). Miyometriyumun bu katmanlı kas oryantasyonu, doğum sırasında birlikte güçlü kasılmalar oluşturarak fetüsün uterusun serviksinden doğum kanalına itilmesini ve doğumun gerçekleşmesini sağlamaktadır (Young, 2006).

Serviks kısmına doğru gidildikçe bağ dokusu miktarı artarken kas dokusu oldukça inceler. Düz kas hücreleri düzensiz ve az miktardadır. Uterusun diğer bölümlerine kıyasla bol miktarda elastik lif içermektedir.

Gebelik görülmediği durumda miyometriyumdaki kas hücreleri yaklaşık 50 mikrometre uzunluğundadır. Gebelik sırasında hücre hiperplazisi (mezenkimal kök hücrelerin farklılaşması ve mevcut kas hücrelerinin bölünmesiyle yeni kas liflerinin oluşması), hücre hipertrofisi (mevcut düz kas hücrelerinin boyut artışı) ve bağ doku artışı

sayesinde miyometriyum kapsamlı bir büyüme döneminden geçer. Gebelik ilerledikçe uterus duvarı fetüsün büyümesi nedeniyle gerildiği için inceler. Doğumdan sonra bazı kas lifleri dejenere olurken, düz kas hücrelerinin çoğu önceki boyutlarına geri döner. Gebelik sırasında miyometriyumu güçlendirmek için üretilen kollajen, onu salgılayan hücreler tarafından enzimatik olarak bozunur. Sonuçta uterus neredeyse gebelik önceki boyutuna geri döner (Ross ve Pawlina, 2016; Mescher 2018).

2.3.3. Perimetriyum

Uterusu dıştan saran seröz tabakadır. İnce bir mezotelyum ve altındaki ince bağ doku tabakasından oluşmaktadır. Pelvik ve abdominal periton ile sürekli. Perimetriyum uterusun arka yüzeyinin tamamını, ön yüzeyinin ise sadece bir kısmını kaplamaktadır ve geri kalan kısım tunika adventisyadan oluşmaktadır (Ross ve Pawlina, 2016).

2.4. Diabetes Mellitus (DM)

Diyabet; insülin sekresyonunda, insülin etkinliğinde veya her ikisinde de ortaya çıkan kusurlardan kaynaklanan ve hiperglisemi ile karakterize edilen metabolik bir hastalıktır (ADA, 2013). İnsülin pankreasta üretilen temel bir hormondur. Kan dolaşımındaki glikozun vücut hücrelerine girmesine izin verir. Ayrıca protein ve yağ metabolizması için de gereklidir. İnsülin eksikliği veya hücrelerin buna cevap verememesi, diyabetin klinik göstergesi olan yüksek seviyelerde kan şekerine (hiperglisemi) yol açmaktadır.

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasında potansiyel görme kaybı olan retinopati; böbrek yetmezliğine yol açan nefropati; ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemi riski olan periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonomik nöropati gösterilebilir (ADA, 2013).

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

Tip 1 diyabet, insülin üreten pankreatik beta hücrelerinin bağışıklık aracılı yıkımından kaynaklanan otoimmün bir bozukluktur (Simmons ve Michels, 2014). Tarihsel olarak büyük ölçüde çocuklarda ve ergenlerde görülen bir bozukluk olarak kabul edilse de son on yılda semptomatik başlangıç yaşının kısıtlı olmadığı görülmüştür (Atkinson ve ark., 2014). Bu yıkıcı sürecin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak

genetik duyarlılık ve toksinler, diyet faktörleri, viral bir enfeksiyon gibi çevresel tetikleyicilerin kombinasyonunun otoimmün reaksiyonu başlattığı düşünülmektedir (IDF, 2019).

Pankreatik beta hücrelerinin yıkımı, hastalığın prelinik faz safhasında gerçekleşir ve bu dönemde beta hücresi antijenlerine spesifik otoantikorlar hastanın kanında ölçülebilmektedir. Bu ölçüm sayesinde T1DM öngörülebilir bir hastalık haline gelmiştir (Simmons ve Michels, 2014).

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 diyabet, karmaşık bir endokrin ve metabolik bozukluktur (Siddiqui ve ark., 2013). Yetersiz insülin sekresyonu ve insülin direnci ile karakterizedir (Thomas ve Philipson, 2015). Normal şartlarda kandaki glukoz miktarı arttıkça pankreatik beta hücreleri insülin salgılayarak glukozun hücre içine alınmasını ve kan glukoz düzeyinin dengelenmesini sağlamaktadır. Kandaki glukoz seviyesinin aşırı artışına paralel olarak, pankreatik beta hücreleri de yüksek miktarda insülin salgılar ve bir süre sonra vücut hücrelerinin insülin reseptörleri hassasiyetlerini kaybeder. Bu da insülin direncinin oluşmasına neden olur. Aşırı kilo ve obezite; hormon konsantrasyonlarındaki dengesizlik (artan leptin ve glukagon, azalan adiponektin), artan sitokin konsantrasyonları, sitokin sinyalinin baskılayıcıları, diğer inflamatuvar sinyaller ve retinol bağlayıcı protein 4 de dahil olmak üzere çeşitli yollardan insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Pankreatik beta hücreleri insülin direncinin üstesinden gelmek için yeterli insülin salgılayamazsa, bozulan glikoz toleransı T2DM ile sonuçlanmaktadır (Siddiqui ve ark., 2013).

2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

İlk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan yüksek kan şekeri ile karakterize, glikoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. GDM hem anne hem de fetüste uzun süreli sağlık komplikasyonlarının gelişmesine neden olabilir (Leong, 2018). Ayrıca maternal ve fetal morbidite ile önemli derecede ilişkilidir (Siddiqui ve ark., 2013). Doğum sonrası genellikle kan şekeri tekrar normal düzeylerine düşer ancak dikkat edilmediği takdirde hastalık kalıcı olabilmektedir.

Gebelik öncesi vücut kitle indeksi, GDM için önemli bir risk faktörüdür ve bu nedenle obezite, GDM sıklığında paralel bir artışa neden olmuştur. GDM prevalansının artmasına neden olan diğer önemli faktörler ise ileri anne yaşı eğilimi, gebelik ile ilişkili

hipertansiyon ve polikistik over sendromudur. GDM tanısı için gebeliğin 24-28. haftaları arasında uygulanan Oral Glukoz Tolerans Testi, özellikle Kuzey Amerika’da doğum öncesi rutin kontrollerin bir parçasıdır (Gilmartin ve ark., 2008; Sallam ve ark., 2018).

2.4.4. Diabetes Mellitus’un Diğer Spesifik Tipleri

Diğer spesifik diyabet türleri daha az yaygındır ve kabaca genetik bozukluklar (beta hücrelerindeki ve insülin etkinliğindeki genetik defektler), ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrinopati ve ilaç veya kimyasallara bağlı nedenler olarak sınıflandırılabilir (DeFronzo ve ark., 2015).

2.5. Diyabet Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun 2019 yılı verilerine göre dünya genelinde 463 milyon insan diyabet hastasıdır ve bu rakamın 2030 yılında 578 milyona, 2045 yılında ise 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. En büyük artış, ekonominin düşük seviyeden orta gelir düzeyine geçtiği bölgelerde gerçekleşecektir. Diyabet yaygınlığı 20-24 yaş arasındaki yetişkinlerde en düşüktür (%1,4). 75-79 yaşları arasındaki yetişkinlerde diyabet prevalansının %19,9 olduğu; 2030 ve 2045’te sırasıyla %20,4 ve %20,5’e yükseleceği tahmin edilmektedir. 20-79 yaş arası kadınlarda tahmini diyabet prevalansı %9; erkeklerde ise %9,6’dır. Diyabetli erkeklerin sayısı kadınlardan yaklaşık 17,2 milyon daha fazladır.

20-79 yaşları arasındaki diyabetli yetişkinlerin en fazla olduğu ülkeler Çin, Hindistan, ABD’dir ve 2030 yılında da böyle kalması beklenmektedir. Pakistan’da diyabetli yetişkinlerin sayısının ABD’deki yetişkin sayısının üzerine çıkacağı ve 2045 yılına kadar üçüncü sıraya geçeceği tahmin edilmektedir. En fazla diyabet hastası olan ülkeler elbette en yüksek prevalansa sahip değildir. 2019 yılında yaşa göre en yüksek karşılaştırmalı diyabet prevalansı Marshall Adaları (%30,5), Kiribati (%22,5) ve Sudan’da (%22,1) bulunmaktadır (IDF, 2019).

2.6. Kurkumin

Hint safranı veya zerdeçal olarak da bilinen *Curcuma longa* tropik bir bitkidir ve Zingiberaceae ailesinin bir üyesidir. Kurkumin yaklaşık 200 yıl önce Vogel ve Pelletier tarafından “sarı rengi veren madde” olarak tanımlanmıştır ve 1842’de Vogel Jr tarafından tamamen saflaştırılmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında kurkuminin biyolojik olarak aktif bir bileşen olduğu, antibakteriyel özelliğe sahip olduğu ve bu nedenle birçok

bakteri türüne karşı etkili olduğu belirtilmiştir. 1953 yılında Srinivasan, zerdeçalın kromatografi yoluyla analizi ile kurkuminoid adı verilen bileşenlerin varlığını belirlemiştir (Kocaadam ve Şanlıer 2017). Zerdeçal %2-8 oranında kurkuminoid bileşiklerini içermektedir (Hajavi ve ark., 2017). Rizomlardan izole edilen bu bileşikler; kurkumin (%60-70), dimetoksikurkumin (%20-27) ve bismetoksikurkumindir (%10-15) (Xu ve ark., 2018). Kurkumin, bu bileşenler arasındaki en önemli biyomedikal molekül olarak kabul edilmektedir. Kurkumin antibakteriyel, antioksidan, antiseptik, anti-inflamatuar, antitümör, nöroprotektif, immün düzenleyici, yara iyileştirici ve anti-diyabetik aktiviteler gibi çok çeşitli fizyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptir (Nabavi ve ark., 2015; Nelson ve ark., 2017).

Kurkumin, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından güvenilir bir bileşik olarak sınıflandırılmıştır. Kurkuminin bildirilen tek yan etkisi ishaldir. Günde yaklaşık 150 mg kurkumine eşit olan, 1.5 gr zerdeçalın insanda iyi tolere edildiği bildirilmiştir (Arablou ve Kolahdouz-Mohammadi, 2018). Hücre kültürü, hayvanlar, sağlıklı insanlar ve hastalar üzerinde, zerdeçal ve kurkuminin güvenilirliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre kurkuminin toz ve ekstratının, yüksek dozlarda (4-7 hafta boyunca 6 g/gün oral kurkumin) bile insan kullanımı için güvenli olduğu belirtilmiştir. İnsanda intravenöz uygulamada ise kurkuminin sadece belirli dozlarda (oral dozlardan daha düşük) güvenilir olduğu bulunmuştur (Soleimani ve ark., 2018).

Son yıllarda üzerinde durulan bir diğer konu ise kurkuminin hızlı metabolize edilmesi ve zayıf emilimi nedeniyle zayıf bir biyoyararlılığa sahip olmasıdır. Yapılan birkaç çalışmada 4-8 gr kurkumin alımından sonra, serumdaki miktarının sadece 0.4-3.6 µM olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tek başına kullanılması önerilmemektedir. (Wickenberg ve ark., 2010). Kurkuminin biyoyararlılığını ve emilimini artırmak için nanopartiküller, lipozomlar, miseller ve fosfolipid komplekslerini içeren çeşitli formülasyonlar hazırlanmıştır. Literatürden elde edilen bulgular, bu stratejilerin farklı deney modellerinde kurkuminin etkinliğini arttırdığını göstermiştir (Prasad ve ark., 2014).

2.6.1. Kurkuminin Antidiyabetik Etkileri

Kurkumin insülin direnci, hiperglisemi, hiperlipidemi, pankreatik apoptoz ve nekroz gibi diyabetik komplikasyonların çoğunu modüle edebilmektedir (Hajavi ve ark.,

2017). Kurkumin kollajen çapraz bağlanmalarına ve ileri glikasyona karşı koruyucu bir role sahiptir ve bu yolla, ileri glikasyon son ürünlerine bağlı diyabet komplikasyonlarını azaltmaktadır. Ayrıca, diyabetik hayvanlarda osteoklastogenezin inhibisyonu ve AP-1 transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu yoluyla artmış kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır (Nabavi ve ark., 2015).

Antiinflamatuvar ve antioksidan özelliği nedeniyle kurkumin, T2DM tedavisinde anahtar rol oynayan glisemi ve lipideminin düzenlenmesi için umut verici bir terapötik ajandır (Gupta ve ark., 2013; Pivari ve ark., 2019). Kurkuminin insanlarda kan şekeri düzeylerini düşürme kabiliyeti ilk olarak 1972 yılında Srinivasan tarafından bildirilmiştir. 16 yıldır diyabet hastası olan bir hasta, bir süre zerdeçal tozu kullandıktan sonra açlık kan şekeri normal seviyeye düşmüştür. Zerdeçalın insülin ile kullanılması, kan şekeri seviyesini sinerjik olarak düşürmüştür. Ayrıca insülin dozu minimuma düşürüldüğünde, zerdeçalın antidiyabetik etkisi kalıcı olmuştur. Zerdeçal alımı bir hafta boyunca kesildiğinde ise rastgele kan şekeri seviyeleri artmıştır. 3 aylık zerdeçal tedavisinden sonra kandaki üre değeri ve hastanın elektrokardiyogramının normal olduğu görülmüştür. Somut bir yan etkisi görülmediği gibi zerdeçalın iyi bir iştah uyarıcı ve etkili bir bağırsak çalıştırıcı olarak faydalı etkileri gözlemlenmiştir (Gupta ve ark., 2013).

Adiponektin, T2DM patogenezinde olumlu rol oynadığı bilinen antiinflamatuvar bir sitokindir. Yüksek adiponektin seviyesinin, düşük T2DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kurkumin uygulaması adiponektin düzeylerini önemli ölçüde artırmaktadır. Kurkumin ayrıca tümör nekroz faktörü- α , leptin ve resistin gibi diğer inflamatuvar sitokinleri aşağı regüle ederek inflamasyonu azaltmaktadır. Bir in vivo diyabetik fare modelinde kurkumin tedavisi, beyaz yağ dokusunun makrofaj infiltrasyonunu önemli ölçüde azaltmış ve inflamatuvar düzensizliklerin çoğunu tersine çevirmiştir. İnflamasyon, beta hücre bozulmasının ana nedenlerinden biri olduğundan kurkuminin antiinflamatuvar aktivitesinin, kurkuminin antidiyabetik özelliği için önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (Chuengsamarn ve ark., 2012).

Birkaç klinik çalışmada ve çeşitli kemirgen modellerinde yapılan birçok çalışmada kurkuminin antidiyabetik etkileri gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar oral yolla verilen kurkuminin insülin duyarlılığını artırabildiğini; hemoglobin (Hb), glikoz ve glikozile hemoglobinin (HbA1c) kandaki seviyelerini azaltabildiğini; intraperitoneal

kurkumin uygulamasının da hiperglisemi, glikoz intoleransı ve hipoinsülinemiye önemli ölçüde tersine çevirebileceğini göstermiştir (Hajavi ve ark., 2017).

Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar kurkumin diyetinin sıçanların metabolik durumlarını iyileştirdiğini göstermiştir. 8 hafta boyunca kurkumin diyetinde tutulan diyabetik sıçanların boşaltım atığında nispeten daha düşük miktarlarda albümin, üre, kreatinin, inorganik fosfor, sodyum ve potasyum olduğu; ayrıca plazma ve idrarlarında azalmış lipit peroksidasyonu da gözlemlenmiştir (Joe ve ark., 2004).

2.7. Stereoloji

Hacim, yüzey, uzunluk ve nesne sayısı gibi yapısal özelliklerin ölçümleri, doku ve organların karşılaştırmalı ve deneysel çalışmalarında yararlı olan nicel ifadeler yapmak için kullanılmaktadır. Çalışmacıları ilgilendiren yapıların çoğu 3D ve opak olduğundan yapısal özellikler en iyi, yapıdaki 2D görüntülerde veya kesitlerde görselleştirilir. Ancak 2D görüntülerin oluşturulması bilgi kaybına neden olmaktadır. Bu nedenle kesitlerdeki yapısal özellikler ile dokudaki 3D özellikler arasındaki ilişki kolayca anlaşılabilir. Kesitlerde mevcut yapısal özellikleri örnekleyerek ve ölçerek bu parametrelerin miktarları hakkında üç boyutlu anlamlı ifadeler elde etmek mümkündür. Bu ifadeler, kesitlerin oluşturulması sırasında kaybedilen ilgili yapısal parametreleri dikkate alan matematiksel ilişki denklemleri kullanılarak elde edilir. Stereoloji bunu yapan bir metodolojidir. Yani, 2D görüntüler üzerinde yapılan ölçümlerden 3D yapıların geometrisinin anlamlı niceliksel tanımlarını sağlamaktadır (West, 2012).

Biyolojik materyallerde sağlıklı ölçümlerin ve değerlendirmenin yapılabilmesi için temel şartlardan birisi örnekleme doğru olarak yapılmasıdır. Yapılan çalışmaya bağlı olarak, ilgili yapının (organ, doku, çekirdek, vb.) bileşenlerinin tamamında ölçüm yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda nesne, bileşenlerine ayrılarak incelenmektedir (Ünal ve ark., 2002).

Stereolojide “tarafsız” ve “verimli” kavramları oldukça önemlidir ve sıklıkla bahsedilmektedir. Rastgele örnekleme tarafsızlığını ve sistematik bir örnekleme verimliliğini birleştiren “sistematik rastgele örnekleme (SRÖ)” yöntemi stereolojinin temelini oluşturmaktadır. Bu yöntem, yapıyı temsil etme açısından bileşenlerin tümüne eşit olasılıklı şans verilmesi temeline dayanmaktadır. Burada "sistematik" sözcüğü ile örnekleme tekrar edilen periyodu; "rastgele" sözcüğüyle ise belirlenen periyodun ilk elemanının seçiminin tarafsız yapılması anlatılmaktadır (Gundersen ve ark., 1988; Ünal

ve ark., 2002; Altunkaynak ve ark., 2012). SRÖ yöntemi, rastgele yapılan örneklemeye göre istatistiki anlamda gerçeğe daha yakın sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. (Gundersen ve ark., 1999).

2.7.1. Cavalieri Prensibi

Cavalieri prensibi, hacim değerlerinin hesaplanması amacıyla yaygın olarak kullanılan stereolojik bir yöntemdir (Gundersen ve ark., 1988b). Eşit kalınlıkta paralel dilimler halinde kesilen bir nesnenin hacmi, her bir dilimin tüm zemin alanlarının toplamının dilim kalınlığı ile çarpılmasıyla elde edilir. Cavalieri prensibi daha az zaman alan, kolay, güvenilir, tarafsız, ucuz bir stereolojik tekniktir (Acar ve ark., 2017). Yöntemin bir diğer avantajı ise, nesnenin şekline bakılmaksızın hacim değerlerinin belirlenebilmesidir (Bauer ve ark., 1995).

Cavalieri yönteminde kesit alanı, nokta sayımı yöntemi ve planimetrik yöntem olmak üzere iki şekilde belirlenebilmektedir. SRÖ ile elde edilen kesitlere ait görüntüler üzerinde ilgili parametrenin sınırlarının çizilmesine dayanan planimetri yöntemi, en yaygın kullanılan hacim hesaplama tekniğidir. Kesitlerin ölçülen alanlarının toplamı, kesit kalınlığı ile çarpılır ve yapının hacmi tahmin edilir. Nokta sayımı yönteminde ise eşit aralıkta, noktaları temsil eden (+) işaretinin bulunduğu şeffaf bir asetat olan noktalı alan ölçüm cetveli kullanılmaktadır. Noktalı alan ölçüm cetveli, ilgilenilen yapının üzerine rastgele olarak atılarak yapıya isabet eden noktalar sayılır. Sayıma başlamadan önce (+) işaretinin hangi iki kolunun kullanılacağına karar verilmelidir ve çalışma boyunca, belirlenen kollar ve köşe kullanılmalıdır. Noktalı alan ölçüm cetvelindeki her bir noktanın temsil ettiği alan, noktalar arası mesafenin karesi alınarak bulunur. Bu işlem tüm ardışık kesitler için tekrarlanır. Elde edilen nokta sayısı, her bir noktanın temsil ettiği alan ve ortalama kesit kalınlığıyla çarpılarak toplam hacim hesaplanır (Akbas ve ark., 2004; Sahin ve Ergur, 2006).

Biyolojik yapıların büyüklükleri bireyler arasında farklılıklar göstermektedir ve ilgilenilen parametreler gruplar arasında karşılaştırıldığında güvenilir veriler elde edilememektedir. Bu durumda yapıya ait bileşenlerin, yapının büyüklüğünden bağımsız olarak hacim oranlarının hesaplanması yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hacim oranı değeri genellikle yüzde (%) ile ifade edilmektedir (Basoglu ve ark., 2007). Bir yapıyı oluşturan bileşenlerin, yapının tamamına (referans hacme) göre kapladıkları hacim oranını bulmak için noktaların referans hacim ile bileşenler arasında ne oranda

dağıldıklarının tespit edilmesi gerekir. Bunun için uygun sıklıkta noktalar içeren bir cetvel oluşturularak, rastgele olarak ilgili kesit görüntüsünün üzerine atılır. Bileşenin izdüşümlerine ($P(y)$) ve tüm referans hacme isabet eden ($P(\text{ref})$) noktaların sayısı belirlenir. Bu iki değer birbirleriyle oranlandığında ($P(y)/P(\text{ref})$), söz konusu bileşenin hacim oranı ($V_v(y,\text{ref})$) tarafsız şekilde hesaplanmış olur. Hacim oranı hesaplama yönteminde sadece nokta sayılarının oranı söz konusu olduğundan, kesit kalınlığı değerinin bilinmesi gerekmez ve sonuçta elde edilen değer birimsizdir. Bileşenlerin birbirlerine göre hacim oranları da benzer mantıkla rahatlıkla hesaplanabilmektedir (Canan ve ark., 2002).



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamızda 12 haftalık, 38 adet (250-300 gr) Wistar albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Çalışma boyunca deney hayvanları 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü olan ortamda, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklığında, konvansiyonel koşullarda, *ad libitum* su ve yem ile beslenmiştir. Çalışmamızda kullanılan uterus dokuları Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24.11.2017 tarihli ve 2017-53 sayılı onayını alan çalışmanın yan dokuları olup, deneysel işlemler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 03.04.2019 tarih ve 2017-53 sayılı onayından sonra başlamıştır.

3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Denekler rastgele 7 gruba ayrıldı ve çalışma grupları aşağıda belirtilen şekilde oluşturuldu.

Kontrol Grubu (n=5): Hiçbir işlem uygulanmamıştır.

Sham Grubu (n=5): Gavaj uygulamasının deneklerde oluşturduğu stresi saptamak amacıyla, bu gruptaki hayvanlara 14 gün boyunca oral gavaj yolu ile mısır yağı (1,5 ml) verilmiştir.

Kurkumin Grubu (n=5): 30 mg/kg kurkumin mısır yağı (1,5 ml) içerisinde çözdürülmüş ve deneklere oral gavaj yolu ile 14 gün boyunca verilmiştir (Sharma ve ark., 2006). Bu grup, kurkuminin sağlıklı bireylerin uterusunda neden olduğu değişikliklerin gözlenmesi amacıyla oluşturulmuştur.

Diabetes Mellitus Grubu (DM) (n=7): İntraperitoneal yolla deneklere tek doz 50 mg/kg streptozotosin (STZ) uygulanarak deneysel diyabet modeli oluşturulmuştur. Bu grup, deneysel diyabetin organ, doku ve hücre düzeyindeki etkilerini gözlemek amacıyla oluşturulmuştur.

Diabetes Mellitus + Kurkumin 1 Grubu (DK1) (n=5): Deneysel diyabet oluşturulan deneklere, diyabet oluşturulduktan 7 gün sonra, 30 mg/kg kurkumin mısır yağı (1,5 ml) içerisinde çözdürülmüş ve oral gavaj yolu ile 14 gün boyunca verilmiştir. Bu grup, diyabetin erken dönemde neden olduğu etkilere karşı, kurkumin tedavisinin etkinliğinin incelenmesi amacıyla oluşturulmuştur.

Diabetes Mellitus + Kurkumin 2 Grubu (DK2) (n=6): Deneysel diyabet oluşturulan deneklere, diyabet oluşturulduktan 21 gün sonra, 30 mg/kg kurkumin mısır yağı (1,5 ml) içerisinde çözdürülmüş ve oral gavaj yolu ile 14 gün boyunca verilmiştir.

Bu grup, diyabetin uzun süreli olumsuz etkilerine karşı kurkumin tedavisinin koruyucu etkinliğinin incelenmesi amacıyla oluşturulmuştur.

Diabetes Mellitus + Kurkumin 3 Grubu (DK3) (n=5): Streptozotosin enjeksiyonuyla eş zamanlı olarak, 30 mg/kg kurkumin mısır yağı (1,5 ml) içerisinde çözdürülmüş ve deneklere oral gavaj yolu ile 14 gün boyunca verilmiştir. Bu grup, diyabetin geliştiği ve ilerlediği süreçte kurkuminin etkinliğinin araştırılması amacıyla oluşturulmuştur.

3.1.1. Deneysel Diyabet Modelinin Oluşturulması

Bir gece önceden aç bırakılan deneklere tek doz 50 mg/kg STZ (Cayman, 13104) 0,01 M sitrat tamponu (pH: 4,0) içerisinde çözdürülerek intraperitoneal yolla verildi (Kandemir ve ark., 2017). STZ enjeksiyonundan sonraki 72 saatin sonunda bir gece öncesinden aç bırakılan sıçanların kuyruk veninden kan örnekleri alındı ve glikometre ile açlık kan glikoz değerleri ölçüldü. Açlık kan glikoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerinde olan hayvanlar diyabetik kabul edilerek çalışmaya dahil edildi (Yuan ve Ark, 2018). Deney hayvanlarında oluşan değişiklikleri belirlemek amacıyla çalışmanın başlangıcında ve sonunda tüm gruplardaki hayvanların vücut ağırlıkları ve açlık kan glikoz değerleri ölçüldü.

Deney sonunda hayvanlar, intraperitoneal ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) karışımı ile sağlanan genel anestezi altında, transkardiyak yolla perfüzyona alınarak sol uterus dokuları çıkartıldı. Dokular etiketlenerek %10'luk formol içeren numune kaplarına alındı ve post fiksasyona tabi tutuldu, daha sonra histopatolojik ve stereolojik analizler için parafin blokları hazırlandı. Ayrıca her gruptan bir hayvanın sağ uterusu elektron mikroskopik doku takibi amacıyla %2'lik gluteraldehit içeren cam şişelere alındı ve bu dokuların rezin blokları hazırlandı.

3.2. Histolojik Doku Takip İşlemleri

3.2.1. Işık Mikroskopik Doku Takibi

Post-fiksasyon işleminden sonra, ovaryuma yakın olan ve tuba uterinadan hemen sonra gelen kısımdan 1 cm uzunluğunda sol uterus dokuları alındı. Etiketlenerek doku takip kasetlerine konuldu ve tespit solüsyonunun fazlasını uzaklaştırmak için 8 saat akarsuda yıkandı. Yıkanan dokular alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve ksilen ile şeffaflaştırıldı. Dokulara parafin infiltrasyonu boncuk parafin ile sağlandı

(Tablo 1). Takip işleminin ardından stereolojik analizlerin kör olarak yapılabilmesi için bloklama aşamasında dokulara kod numaraları verilerek parafin blokları hazırlandı.

Tablo 1. Doku takibinde kullanılan kimyasallar ve süreleri

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| Akarsuda yıkama | 8 saat |
| %70'lik alkol | 1 saat |
| %80'lik alkol | 1 gece |
| %96'lık alkol | 1 saat |
| %96'lık alkol | 1 saat |
| %100'lük alkol | 1 saat |
| %100'lük alkol | 1 saat |
| Ksilen | 1 saat |
| Ksilen + Boncuk parafin | 30 dakika (60°C etüvde) |
| Boncuk Parafin | 2 saat (60°C etüvde) |

3.2.2. Kesit Alma İşlemi

Parafine gömülen bloklardan ışık mikroskopik ve stereolojik analizler için mikrotom (Leica RM2245, Wetzlar, Almanya) aracılığıyla sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle kesitler alındı. Pilot çalışma doğrultusunda 5 µm'lik kesitler 1/40 örnekleme ile, histopatolojik değerlendirmeler için ise 5 µm'lik kesitler 1/160 örnekleme ile alındı. Kesitlerin deparafinize edilmesi ve lama yapışması için 59°C'lik etüvde bir gece bekletildi. Stereolojik analizler için alınan kesitler hematoksilin ve eozin (H&E) boyaması ile boyandı (Tablo 2). Histopatolojik değerlendirmeler için alınan kesitlerde periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu gerçekleştirilerek bazal membranın yapısındaki değişiklikler ve hücrelerde biriken glikojen granülleri incelendi. Kesitlerin PAS reaksiyonu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı.

3.2.3. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) Doku Takibi

Deney hayvanlarından çıkarılan sağ uterus dokularına kod numaraları verilerek içerisinde %2'lik gluteraldehit bulunan şişelere konuldu. On beş günlük post-fiksasyon işleminden sonra dokulardan 1 mm³'lük parçalar alınarak doku takip işlemleri uygulandı. Tamponlu gluteraldehit içinde +4°C'de muhafaza edilen uterus dokuları 0,1 M fosfat tamponu ile 4 kez 15'er dk boyunca yıkandı. Ardından %1'lik osmiyum tetraoksit

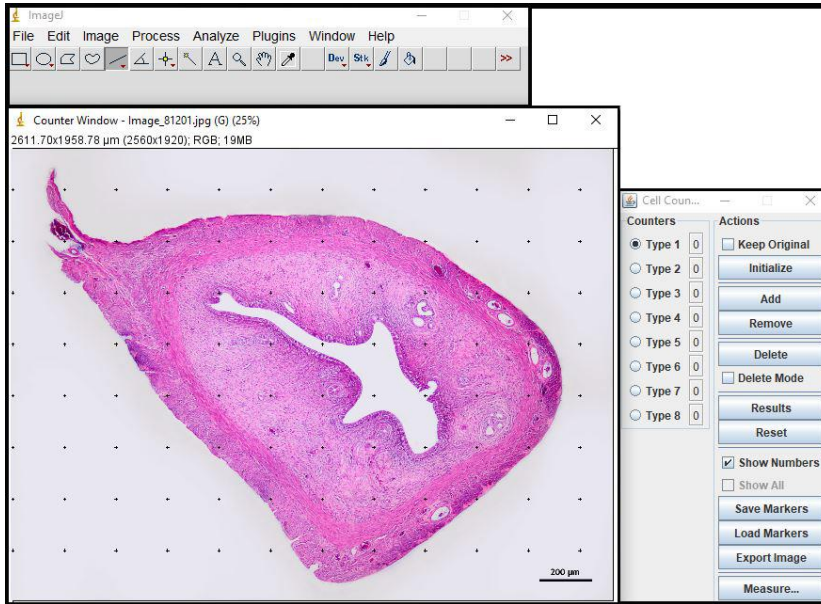
içerisinde 1,5 saat karanlık ortamda bekletildi. Daha sonra tekrar 0,1 M fosfat tamponu ile 4 kez 15'er dk boyunca yıkandıktan sonra dehidratasyon işlemine geçildi. Dehidratasyon için %50, %75, %95 aseton serilerinde 15'er dk; %100'lük asetonu ise 40 dk bekletildi. İnfiltrasyon aşamasında öncelikle 2 kez 20'şer dk propilen oksitte, sonrasında 1 kısım propilen oksit ve 1 kısım rezin (Araldit) karışımında 1 saat bekletildi. Ardından saf rezinde 1 saat bekletilerek dokular saf rezin dolu mermi biçimli kalıplara alındı. Desikatörde bir gece bekletme ve santralizasyon aşamalarından sonra dokular sırasıyla 45-50-55-60°C'lik etüvde 30'ar dk bekletildi. 62-63°C'de 48 saat bekletildikten sonra dokular etüvden çıkarıldı. Takip işlemi sonrasında örneklerden ultramikrotom (Thermo Scientific™ Shandon™ Finesse™ E+, Massachusetts, ABD) ile 500 nm kalınlığında yarı ince kesitler lamlara alınarak toluidin mavisi ile boyandı. Elde edilen kesitlerden ışık mikroskopik (Olympus, BX43F, Tokyo, Japonya) görüntüler çekilerek histopatolojik değerlendirmeler yapıldı.

Tablo 2. Hematoksilen-Eozin boyama protokolü

| | |
|----------------|-----------|
| Ksilen | 1 saat |
| Ksilen | 1 saat |
| %100'lük alkol | 10 dakika |
| %96'lık alkol | 10 dakika |
| %80'lik alkol | 10 dakika |
| %70'lik alkol | 10 dakika |
| Distile su | 5 dakika |
| Hematoksilen | 5 dakika |
| Distile su | 2 dakika |
| %70'lik alkol | 10 saniye |
| Eozin | 30 saniye |
| %70'lik alkol | 10 saniye |
| %80'lik alkol | 10 saniye |
| %96'lık alkol | 10 saniye |
| %100'lük alkol | 5 dakika |
| Ksilen | 30 dakika |
| Entellan | Kapama |

3.3. Stereolojik Analizler

Stereolojik analizler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yer alan kamera eklentili (Olympus, BX43F, Tokyo, Japonya) ışık mikroskopunda çekilen görüntüler üzerinde gerçekleştirildi. H&E ile boyanan kesitlerden 4X ve 20X büyütmelerde fotoğraflar çekildi. Nokta sayımı yöntemiyle hacim oranlarının hesaplanması amacıyla, görüntü analiz yazılımı olan Image J (NIH, Maryland, ABD) programı kullanıldı (Şekil 1). Noktalı alan ölçüm cetvelindeki noktaların aralıkları pilot çalışma ile (uygun bir hata katsayısının (HK) elde edilmesi ile) belirlendi (Deniz ve ark., 2017). Mikroskopun dörtlük büyütmesinde çekilen fotoğraflar üzerine, noktalı alan ölçüm cetveli (bir noktanın temsil ettiği alan $50.000 \mu\text{m}^2$ olan) rastgele atıldı. Uterusun toplam yüzey alanına, uterus lümenine, endometriyum ve miyometriyum tabakalarının her birine isabet eden noktaların sayımı yapıldı. Her bir yapı için elde edilen toplam nokta sayısı, uterusun yüzey alanına düşen toplam nokta sayısına oranlanarak yüzde değeri hesaplandı. Benzer şekilde yirmilik büyütmede çekilen fotoğraflar üzerine, noktalı alan ölçüm cetveli (bir noktanın temsil ettiği alan $5.000 \mu\text{m}^2$ olan) atıldı. Endometriyum ve miyometriyum tabakalarında bulunan kan damarlarına, uterus epiteline ve endometriyum bezlerine isabet eden noktaların sayımı yapıldı. Her bir yapı için elde edilen toplam nokta sayısı, sayım çerçevesine düşen toplam nokta sayısına oranlanarak yüzde değeri hesaplandı. Çalışmada yer alan her bir hayvan için hata katsayısı (HK) ve her grubun değişim katsayısı (DK) hesaplandı.



Şekil 1. Hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan Image J programı (Kıvrak, 2019'dan uyarlanmıştır)

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızda SPSS programı (SPSS version 25; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak tüm gruplardan elde edilen sayısal verilerin istatistiği yapıldı. Veriler ortalama±standart hata olarak ifade edildi. Gruplara ait verilerin normalite testi sonuçlarına göre, normal dağılım gösteren parametrelere One Way ANOVA, Tukey testi; normal dağılım göstermeyenlere ise Kruskal-Wallis, Tamhane testi uygulanarak gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.



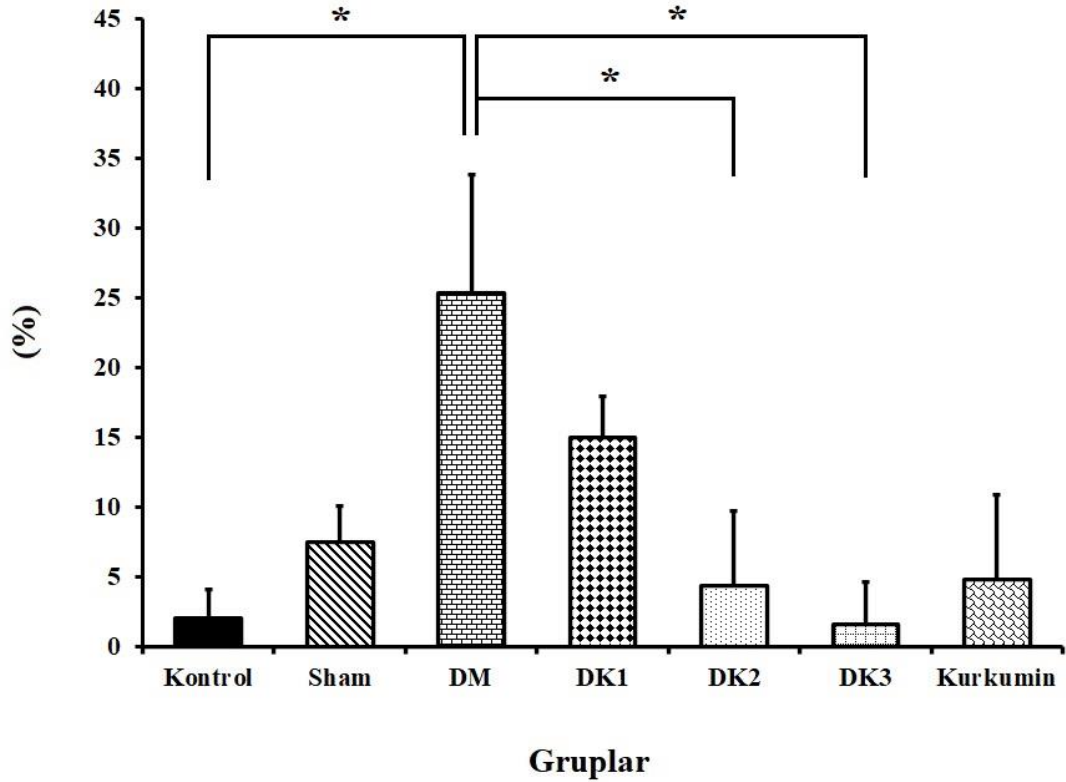
4. BULGULAR

Çalışmamızda deneysel diyabet modeli oluşturulan deneklerin uteruslarında, diyabetin neden olduğu değişiklikler ve diyabetin oluşumundan sonra farklı süreçlerde uygulanan kurkuminin etkinliği araştırıldı. Bu amaç için stereolojik ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı. Çalışma grupları DM (Diabetes mellitus), DK1 (Diabetes mellitus+7 gün sonra Kurkumin), DK2 (Diabetes mellitus+21 gün sonra Kurkumin) ve DK3 (Diabetes mellitus+Eş zamanlı Kurkumin)'tür. Elde edilen bulgular aşağıda verilmiştir.

4.1. Vücut Ağırlıkları

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda tüm hayvanların vücut ağırlıkları ölçülerek belirlenen rölatif ağırlık kaybı değerlerini gösteren grafik aşağıda verilmiştir (Şekil 2). Bu veriler, uterus dokularının alındığı çalışmadan sağlanmıştır (Dr. Kıymet Kübra YURT'un doktora tezi).

Rölatif Ağırlık Kaybı

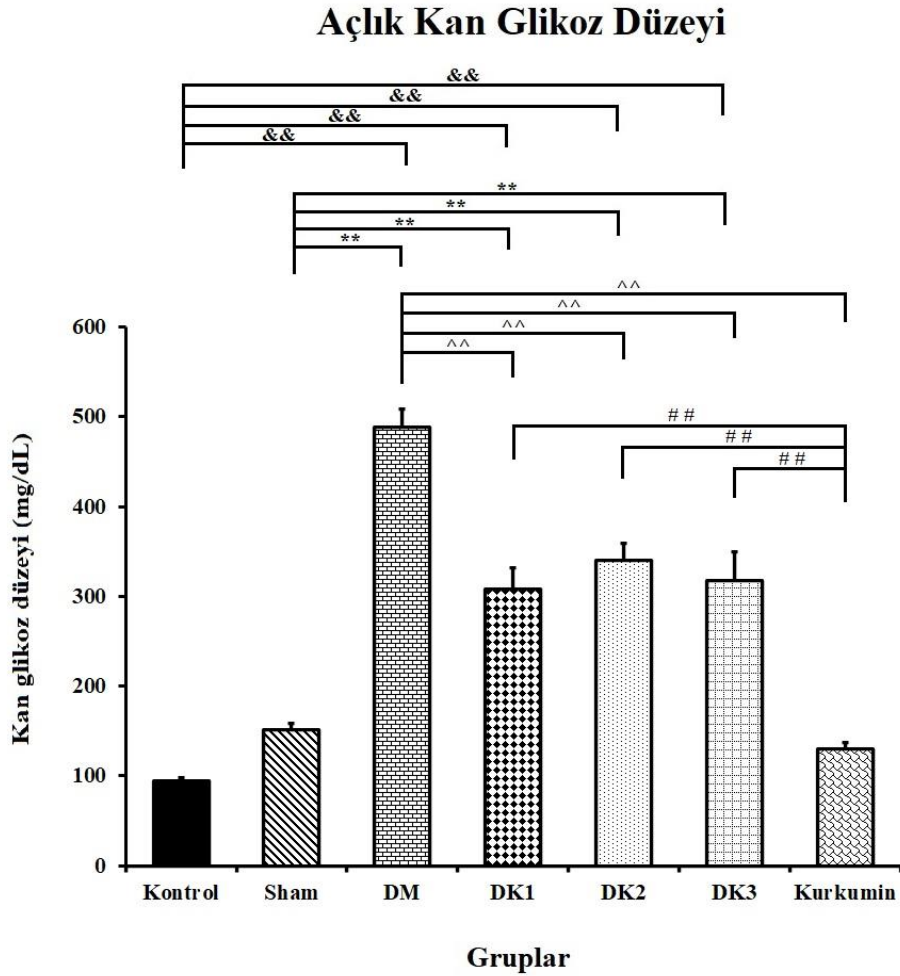


Şekil 2. Rölatif ağırlık kaybı (%) grafiği. $p < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar (*) ile gösterilmiştir.

Gruplar arası değerlendirmede, DM grubunda rölatif ağırlık kaybının Kontrol, DK2 ve DK3 gruplarına göre daha fazla olduğu ($p<0,05$) gözlenirken, DM grubu ile Sham, DK1 ve Kurkumin grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p\geq 0,05$). DK1, DK2, DK3 ve Kurkumin gruplarının, Kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark göstermediği ($p\geq 0,05$), ayrıca Kurkumin grubu ile DK1, DK2, DK3 ve Sham grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p\geq 0,05$).

4.2. Açlık Kan Glikoz Düzeyleri

Çalışma sonunda tüm gruplardaki hayvanların kan örnekleri toplanmış ve ölçülen açlık kan glikoz düzeylerini gösteren grafik aşağıda verilmiştir (Şekil 3). Bu veriler, uterus dokularının alındığı çalışmadan sağlanmıştır (Dr. Kıymet Kübra YURT'un doktora tezi).



Şekil 3. Açlık kan glikoz düzeylerini gösteren grafik. $p<0,01$ düzeyindeki farklılıklar (&&), (**), (^^) ve (##) ile gösterilmiştir.

Açlık kan glikoz düzeyleri bakımından gruplar değerlendirildiğinde; DM grubuna ait açlık kan glikoz düzeyinin, diğer tüm gruplara göre ileri derecede artmış olduğu gözlenmiştir ($p<0,01$). DK1, DK2 ve DK3 gruplarında ise açlık kan glikoz düzeyinin DM grubuna göre ileri derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir ($p<0,01$). DK1, DK2 ve DK3 gruplarının kendi aralarında anlamlı bir fark göstermediği ($p\geq0,05$) fakat Kontrol, Sham ve Kurkumin grupları ile kıyaslandığında açlık kan glikoz düzeylerinin ileri seviyede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Kontrol, Sham ve Kurkumin grupları açlık kan glikoz düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir ($p\geq0,05$).

4.3. Stereolojik Bulgular

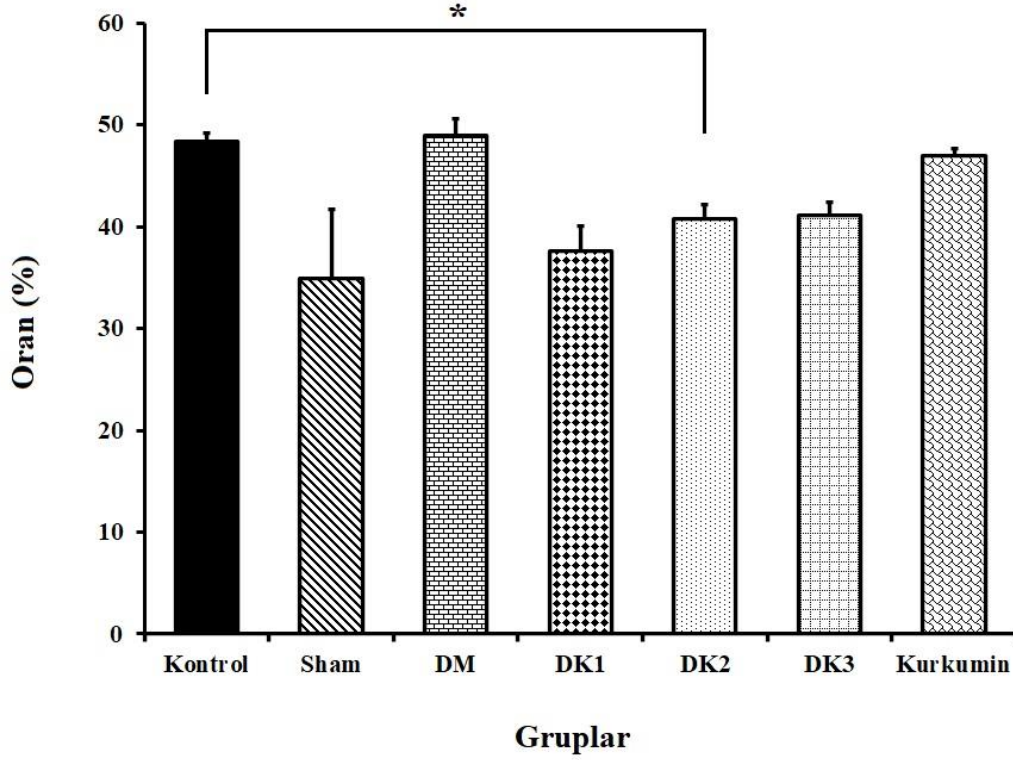
4.3.1. Endometriyum Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 4X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğrafları üzerinde, endometriyum yüzeyine düşen toplam nokta sayısı uterus yüzeyine düşen toplam nokta sayısına oranlanmıştır. Hesaplanan hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama±standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 3, Şekil 4).

Tablo 3. Endometriyum hacim oranı (ortalama±standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Endometriyum hacim oranı (%) | HK | DK |
|-----------------|------------------------------|------|------|
| Kontrol | 48,41 ± 0,79 | 0,04 | 0,03 |
| Sham | 34,91 ± 6,84 | 0,04 | 0,39 |
| DM | 48,99 ± 1,60 | 0,03 | 0,07 |
| DK1 | 37,65 ± 2,38 | 0,07 | 0,13 |
| DK2 | 40,81 ± 1,39 | 0,05 | 0,08 |
| DK3 | 41,14 ± 1,34 | 0,05 | 0,07 |
| Kurkumin | 47,04 ± 0,65 | 0,04 | 0,03 |

Endometriyum Hacim Oranı



Şekil 4. Endometriyumun gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması. $p<0,05$ düzeyindeki farklılıklar (*) ile gösterilmiştir.

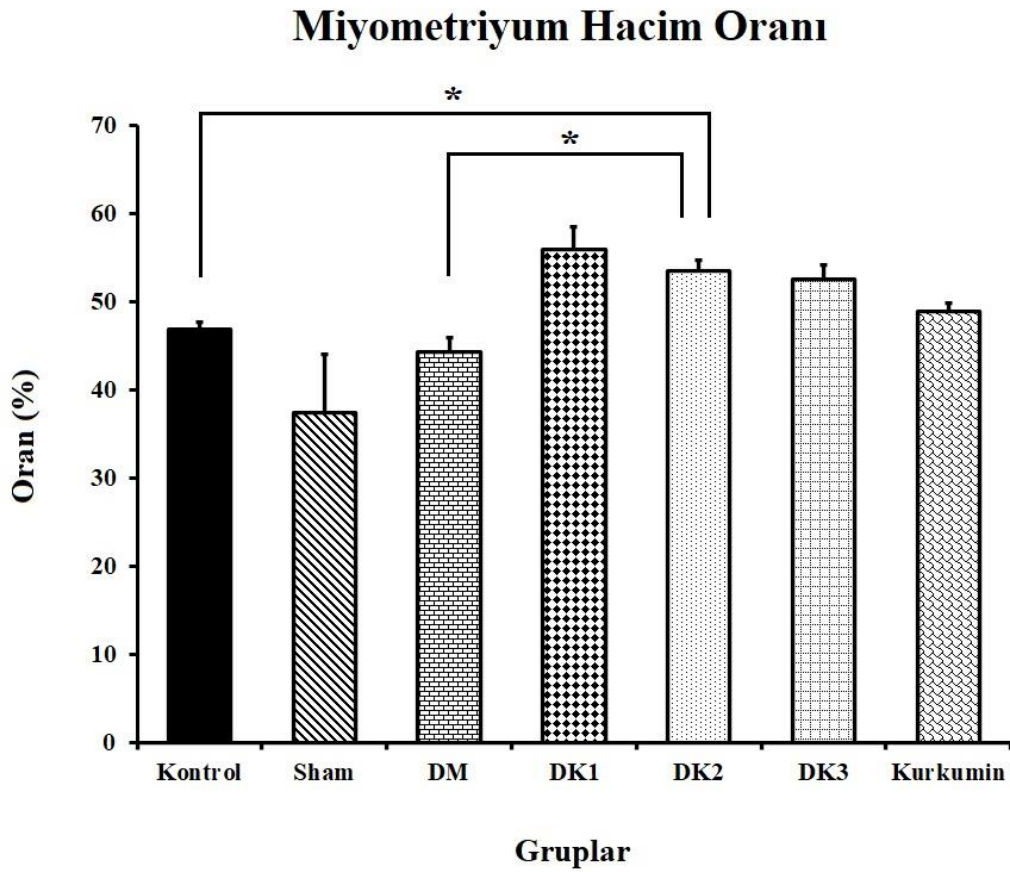
Endometriyum tabakasının hacim oranları gruplar arasında karşılaştırıldığında; DK2 grubunun endometriyum hacim oranı, Kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$). Kontrol, Sham, Kurkumin, DM, DK1 ve DK3 grupları birbiri ile karşılaştırıldığında endometriyum hacim oranları bakımından aralarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p\geq 0,05$).

4.3.2. Miyometriyum Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 4X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğraflarında miyometriyumun hacim oranı hesaplandı. Hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama±standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 4, Şekil 5).

Tablo 4. Miyometriyum hacim oranı (ortalama±standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Miyometriyum hacim oranı (%) | HK | DK |
|----------|------------------------------|------|------|
| Kontrol | 46,87 ± 0,79 | 0,04 | 0,03 |
| Sham | 37,41 ± 6,67 | 0,04 | 0,36 |
| DM | 44,25 ± 1,62 | 0,04 | 0,07 |
| DK1 | 55,97 ± 2,48 | 0,06 | 0,09 |
| DK2 | 53,54 ± 1,10 | 0,05 | 0,05 |
| DK3 | 52,47 ± 1,70 | 0,04 | 0,07 |
| Kurkumin | 48,87 ± 0,92 | 0,04 | 0,04 |



Şekil 5. Miyometriyumun gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması. $p < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar (*) ile gösterilmiştir.

Miyometriyum tabakasının hacim oranları karşılaştırıldığında; DK2 grubunun miyometriyum hacim oranı, Kontrol ve DM gruplarına göre anlamlı derecede bir artış göstermiştir ($p<0,05$). Sham, Kurkumin, DK1 ve DK3 gruplarının miyometriyum hacim oranı ile DK2 grubunun miyometriyum hacim oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ($p\geq0,05$). Sham, Kurkumin, DM, DK1 ve DK3 grupları ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p\geq0,05$).

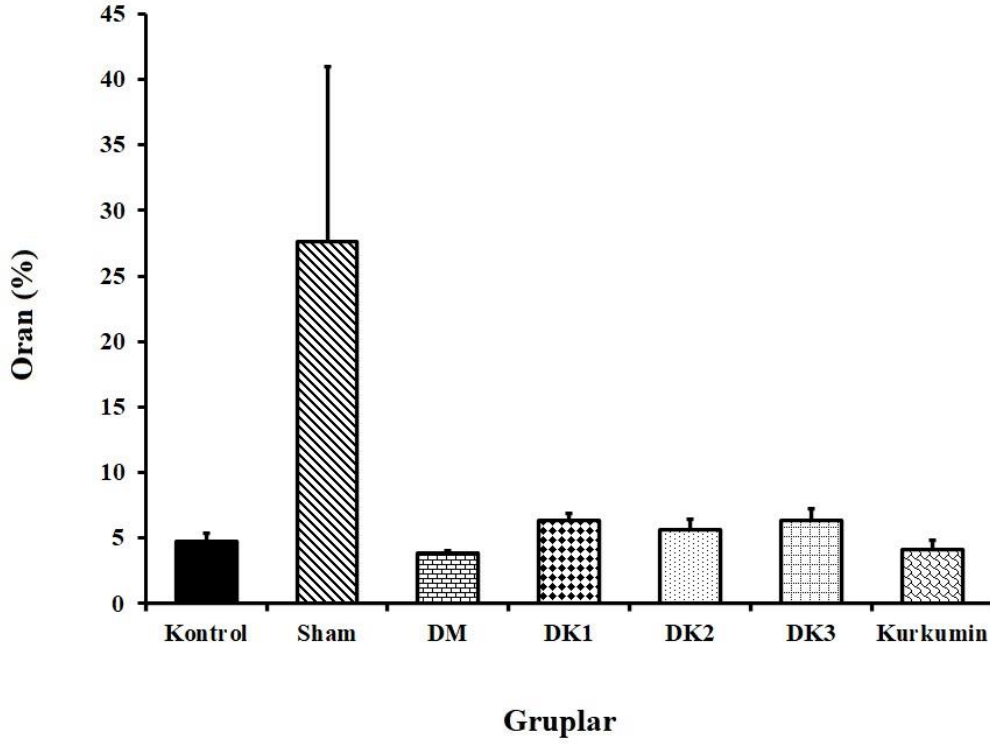
4.3.3. Lümen Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 4X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğraflarında lümen hacim oranı hesaplandı. Hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama±standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 5, Şekil 6).

Tablo 5. Lümen hacim oranı (ortalama±standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Lümen hacim oranı (%) | HK | DK |
|-----------------|-----------------------|------|------|
| Kontrol | 4,73 ± 0,67 | 0,13 | 0,29 |
| Sham | 27,60 ± 13,36 | 0,06 | 0,97 |
| DM | 3,84 ± 0,18 | 0,12 | 0,09 |
| DK1 | 6,39 ± 0,53 | 0,17 | 0,17 |
| DK2 | 5,66 ± 0,82 | 0,15 | 0,32 |
| DK3 | 6,39 ± 0,84 | 0,10 | 0,26 |
| Kurkumin | 4,09 ± 0,78 | 0,14 | 0,38 |

Lümen Hacim Oranı



Şekil 6. Uterus lümeninin gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması.

Uterus lümeni hacim oranları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p \geq 0,05$).

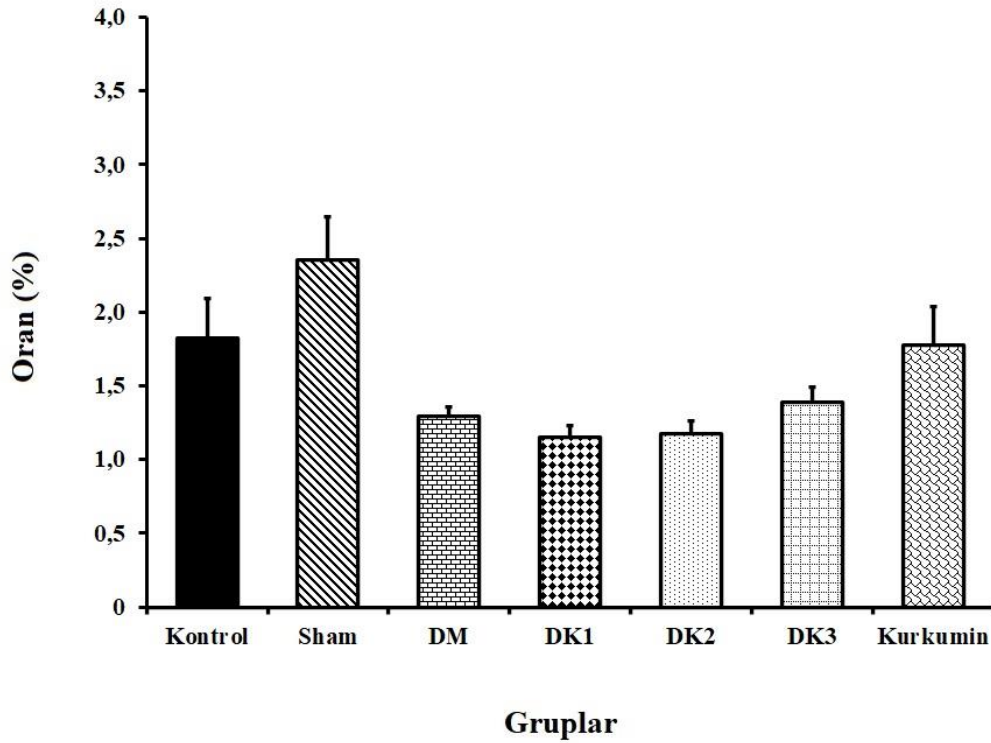
4.3.4. Epitel Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 20X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğraflarında epitel yüzeyine düşen toplam nokta sayısı, sayım çerçevesine düşen toplam nokta sayısına oranlanmıştır. Hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama±standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 6, Şekil 7).

Tablo 6. Epitel hacim oranı (ortalama±standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Epitel hacim oranı (%) | HK | DK |
|----------|------------------------|------|------|
| Kontrol | 1,82 ± 0,27 | 0,07 | 0,30 |
| Sham | 2,35 ± 0,29 | 0,06 | 0,25 |
| DM | 1,29 ± 0,06 | 0,08 | 0,09 |
| DK1 | 1,15 ± 0,08 | 0,13 | 0,14 |
| DK2 | 1,17 ± 0,09 | 0,11 | 0,17 |
| DK3 | 1,39 ± 0,11 | 0,09 | 0,16 |
| Kurkumin | 1,78 ± 0,26 | 0,08 | 0,30 |

Epitel Hacim Oranı



Şekil 7. Uterus epitelinin gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması.

Uterus epitelinin hacim oranları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p \geq 0,05$).

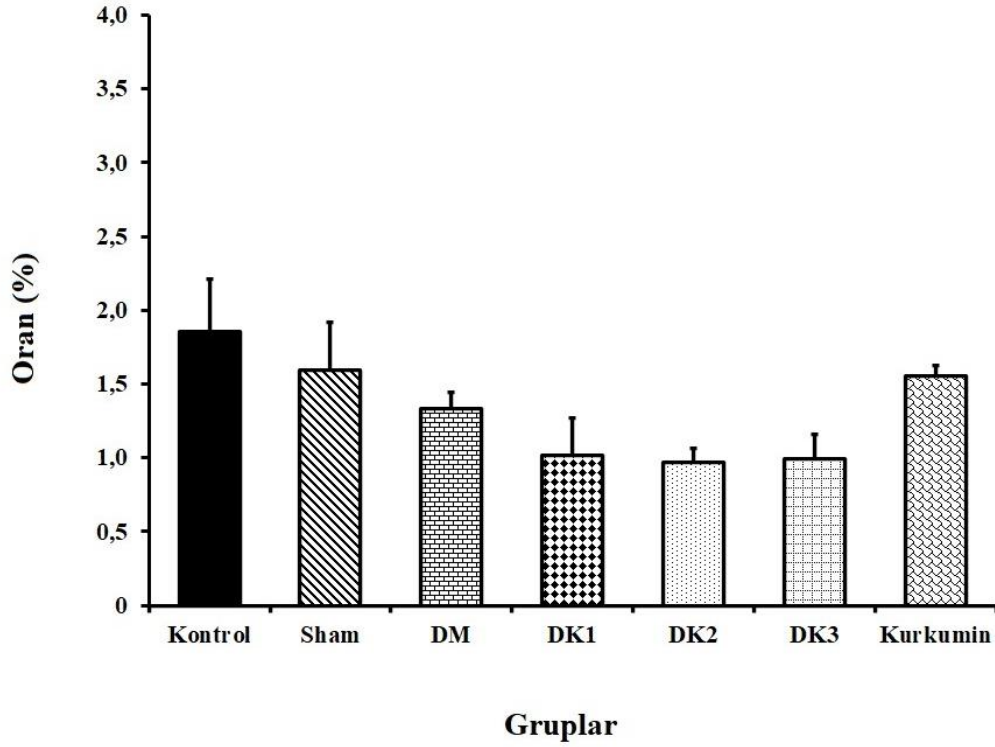
4.3.5. Endometriyum Bezlerinin Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 20X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğraflarında endometriyum bezlerinin hacim oranı hesaplandı. Hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama±standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 7, Şekil 8).

Tablo 7. Endometriyum bezlerinin hacim oranı (ortalama±standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Endometriyum bezlerinin hacim oranı (%) | HK | DK |
|----------|---|------|------|
| Kontrol | 1,85 ± 0,36 | 0,08 | 0,39 |
| Sham | 1,60 ± 0,32 | 0,08 | 0,40 |
| DM | 1,33 ± 0,11 | 0,08 | 0,17 |
| DK1 | 1,01 ± 0,25 | 0,15 | 0,50 |
| DK2 | 0,97 ± 0,09 | 0,12 | 0,21 |
| DK3 | 0,99 ± 0,16 | 0,11 | 0,33 |
| Kurkumin | 1,56 ± 0,07 | 0,08 | 0,09 |

Endometriyum Bezlerinin Hacim Oranı



Şekil 8. Endometriyum bezlerinin gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması.

Endometriyum bezlerinin hacim oranları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p \geq 0,05$).

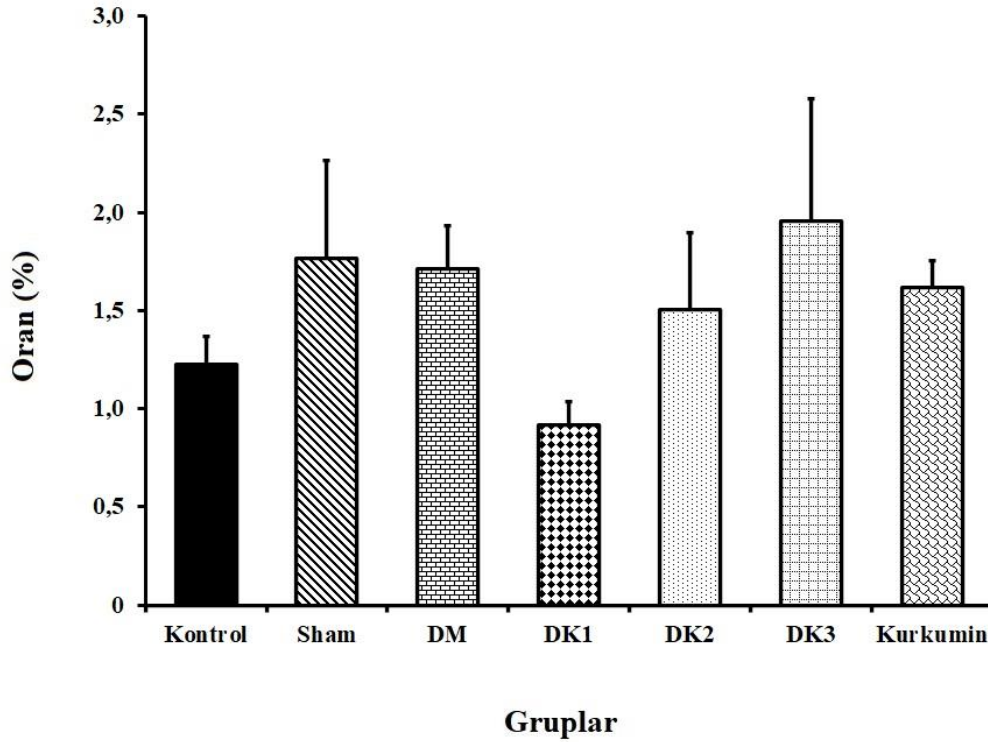
4.3.6. Endometriyumdaki Kan Damarlarının Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 20X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğraflarında endometriyumdaki kan damarlarının hacim oranları hesaplandı. Hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama±standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 8, Şekil 9).

Tablo 8. Endometriyumdaki kan damarlarının hacim oranı (ortalama±standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Endometriyumdaki kan damarlarının hacim oranı (%) | HK | DK |
|----------|---|------|------|
| Kontrol | 1,23 ± 0,14 | 0,09 | 0,23 |
| Sham | 1,76 ± 0,50 | 0,08 | 0,57 |
| DM | 1,71 ± 0,21 | 0,07 | 0,25 |
| DK1 | 0,92 ± 0,11 | 0,14 | 0,25 |
| DK2 | 1,50 ± 0,39 | 0,11 | 0,59 |
| DK3 | 1,96 ± 0,62 | 0,09 | 0,64 |
| Kurkumin | 1,62 ± 0,13 | 0,08 | 0,16 |

Endometriyumdaki Kan Damarı Hacim Oranı



Şekil 9. Endometriyumdaki kan damarlarının gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması.

Endometriyumdaki kan damarlarının hacim oranları gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemektedir ($p \geq 0,05$).

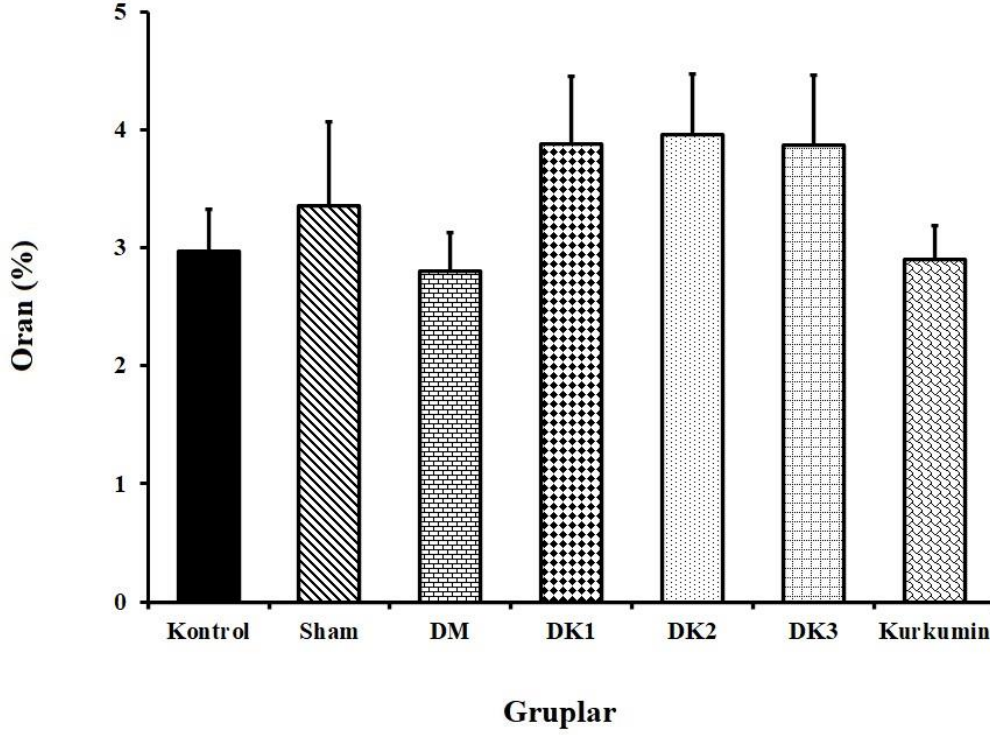
4.3.7. Miyometriyumdaki Kan Damarlarının Hacim Oranı (%)

Cavalieri yöntemi kullanılarak, 20X büyütmede çekilen kesitlerin fotoğraflarında miyometriyumdaki kan damarlarının hacim oranları hesaplandı. Hacim oranları yüzde (%) değerleri (ortalama \pm standart hata) ile HK ve DK değerleri tablo ve grafiklerde sunulmuştur (Tablo 9, Şekil 10).

Tablo 9. Miyometriyumdaki kan damarlarının hacim oranı (ortalama \pm standart hata), HK (hata katsayısı) ve DK (değişim katsayısı) değerleri

| Gruplar | Miyometriyumdaki kan damarlarının hacim oranı (%) | HK | DK |
|-----------------|---|------|------|
| Kontrol | 2,98 \pm 0,36 | 0,06 | 0,24 |
| Sham | 3,35 \pm 0,71 | 0,05 | 0,43 |
| DM | 2,80 \pm 0,33 | 0,06 | 0,24 |
| DK1 | 3,88 \pm 0,57 | 0,07 | 0,29 |
| DK2 | 3,96 \pm 0,52 | 0,06 | 0,29 |
| DK3 | 3,87 \pm 0,59 | 0,06 | 0,31 |
| Kurkumin | 2,90 \pm 0,29 | 0,06 | 0,20 |

Miyometriyumdaki Kan Damarı Hacim Oranı



Şekil 10. Miyometriyumdaki kan damarlarının gruplar arasındaki hacim oranlarının karşılaştırması.

Miyometriyumdaki kan damarlarının hacim oranları, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemektedir ($p \geq 0,05$).

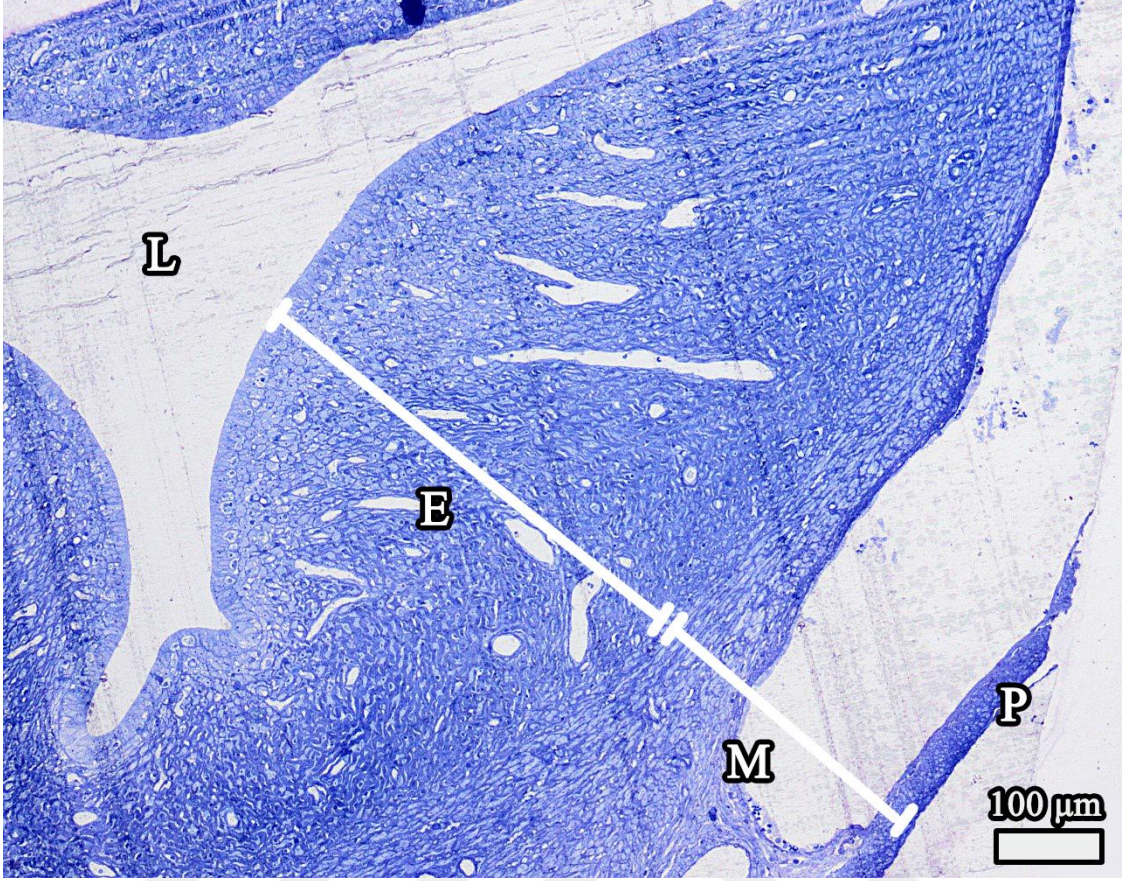
4.4. Işık Mikroskopik Bulgular

4.4.1. Yarı İnce Kesitlerden Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

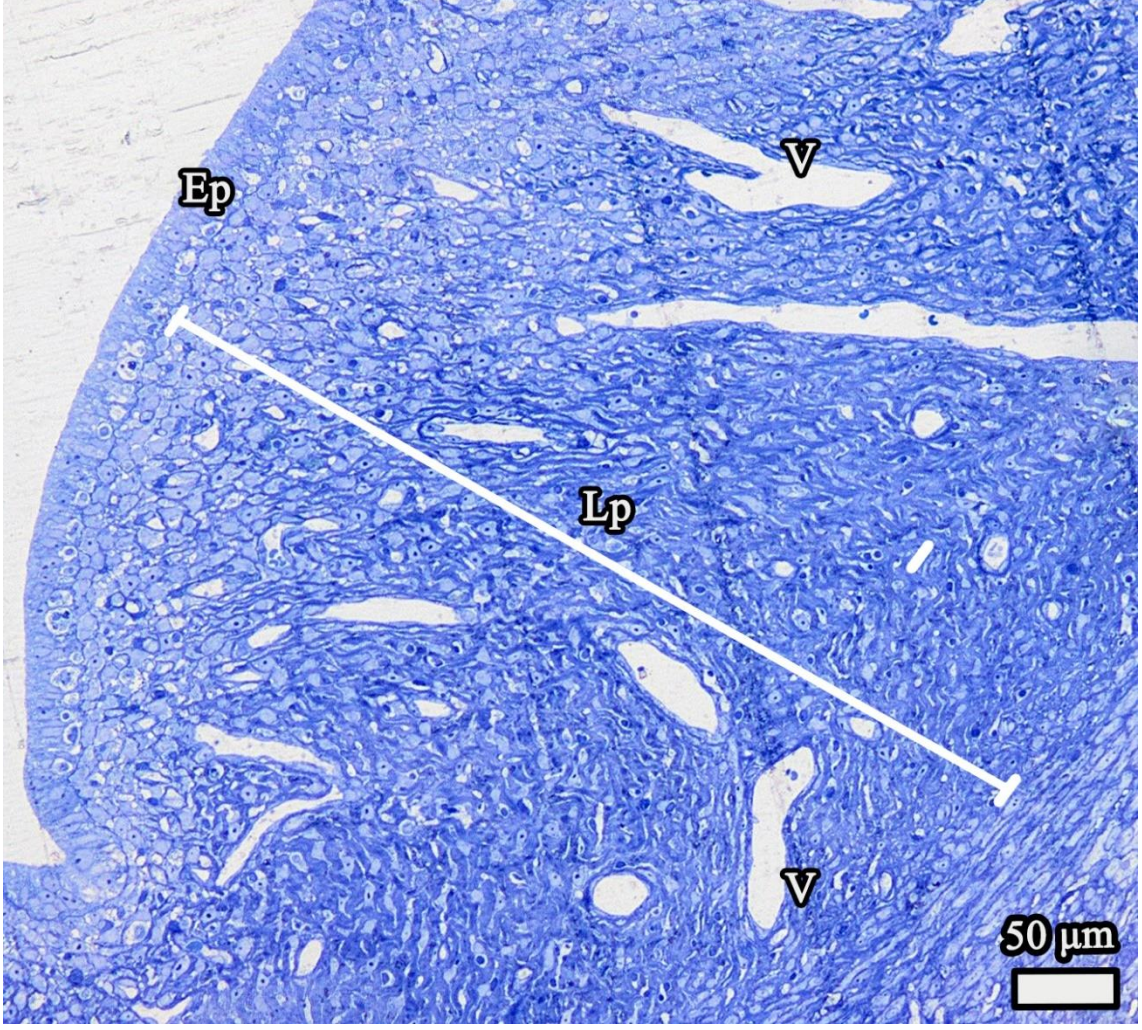
Her gruptan bir hayvandan elde edilen sağ uterus dokuları, OsO_4 ile tespit edilmiş ve doku takibi sonrasında rezine gömülmüştür. Rezin bloklardan alınan 0,5 μ m'lık yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanmış ve ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda sunulmaktadır.

Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular

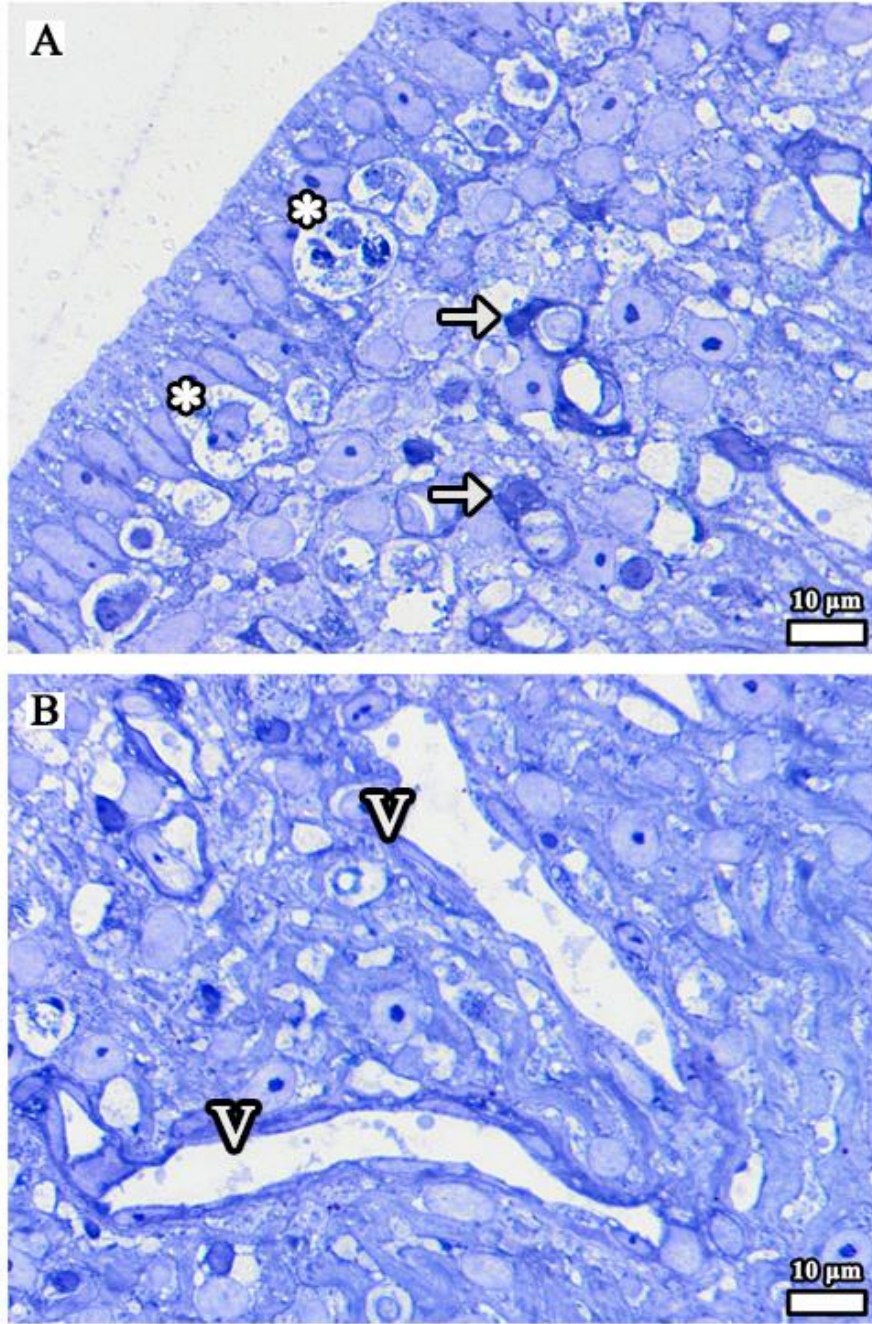
Kontrol grubu uterus dokularına ait yarı ince kesitler incelendiğinde; uterusu en dıştan saran, ince bağ dokusu yapısındaki perimetriyumun, içte sirküler dışta ise longitudinal olarak düzenlenmiş düz kas tabakası olan miyometriyumun ve tek katlı prizmatik epitel ile altındaki lamina propriyadan oluşan endometriyum tabakasının normal yapıda olduğu gözlemlendi. Tüm tabakaların sınırları belirgindi ve birbirinden kolayca ayırt edilebiliyordu (Şekil 11). Uterusun tek katlı prizmatik biçimli örtü epiteli normal morfolojiye sahipti (Şekil 12). Epitel hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları belirgindi. Epitel hücrelerinin bazal kısımlarında çok sayıda sitoplazmik vakuollerin varlığı dikkat çekiciydi. Lamina propriyanın büyük çoğunluğunu normal morfolojiye sahip hücreler oluştururken, bazı alanlarda koyu boyanan hücreler gözlemlendi. Bu tabakadaki, hücreler arası amorf madde, kollajen lifler ve kan damarları normal yapıdaydı (Şekil 13, 14). Endometriyum tabakasının hücrelerden ve kan damarlarından zengin gevşek bağ dokusu yapısındaki fonksiyonel kısmı ile bağ dokusu liflerinden zengin bazal kısmı kolayca ayırt edilebiliyordu (Şekil 15). Endometriyumun bazal tabakasında koyu boyanan lenfositler ve fonksiyonel tabakasında ise çok sayıda makrofaj gözlemlendi (Şekil 16). Belirgin bir bazal membrana sahip olan bez epiteli hücreleri de normal yapıdaydı. Bez hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları belirgindi. Bazı hücrelerin bazal kısımlarında subnükleer vakuollerin olduğu gözlemlendi (Şekil 17, 18). Miyometriyumdaki kas tabakalarının ve düz kas hücrelerinin sınırları belirgindi. Bu tabakada bulunan tüm elemanlar normal yapıdaydı. Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan kan damarları çevre doku ile bütünlüğünü koruyordu. Damarların iç yüzeyini astarlayan endotel hücrelerinin sınırları belirgindi (Şekil 19). Bazı alanlarda kan damarlarının iç yüzeyine yapışan kan hücreleri fark edilmekteydi (Şekil 20).



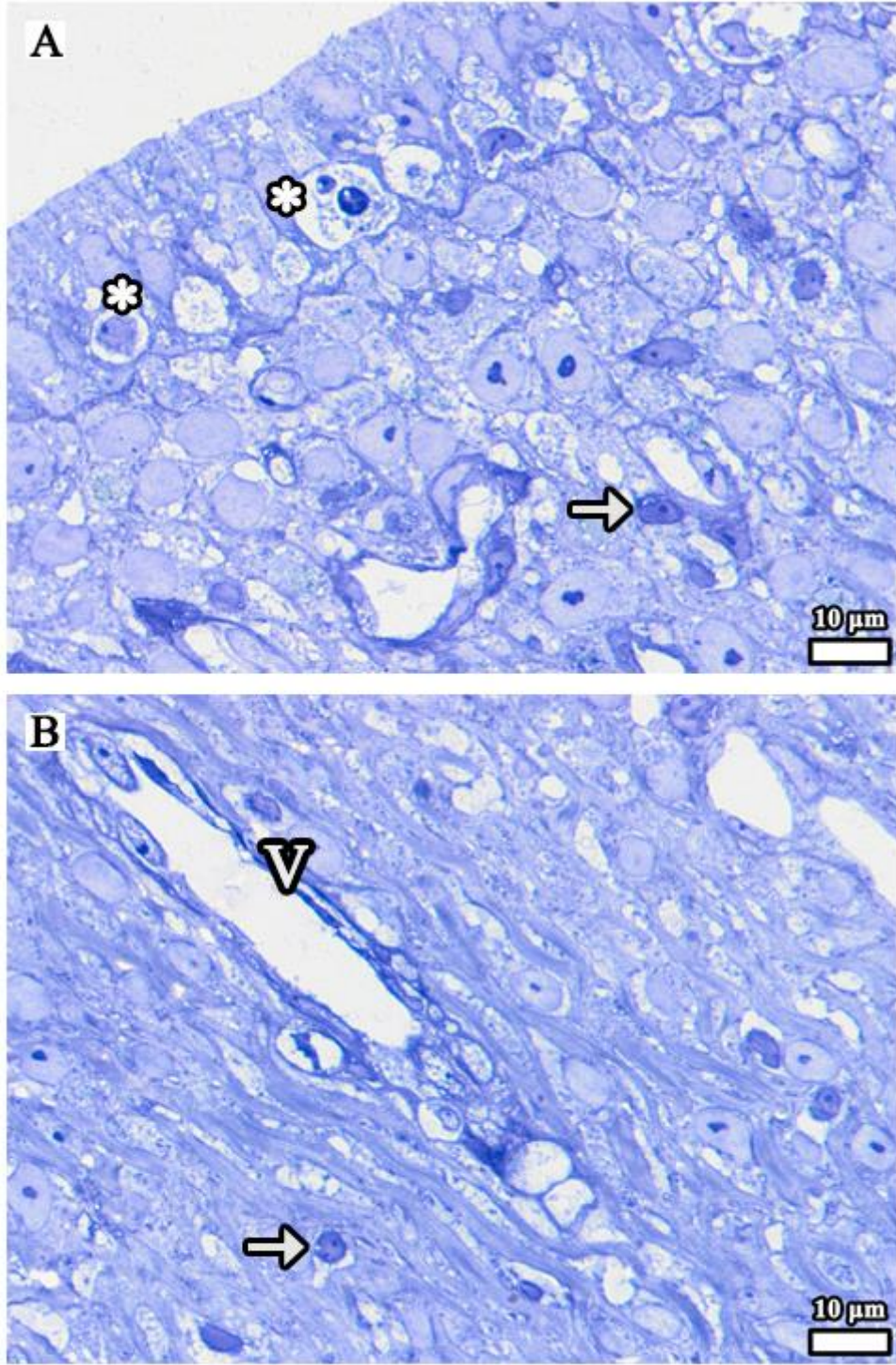
Şekil 11. Kontrol grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusa ait tüm tabakalar normal yapıda olup, tabakalar birbirlerinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



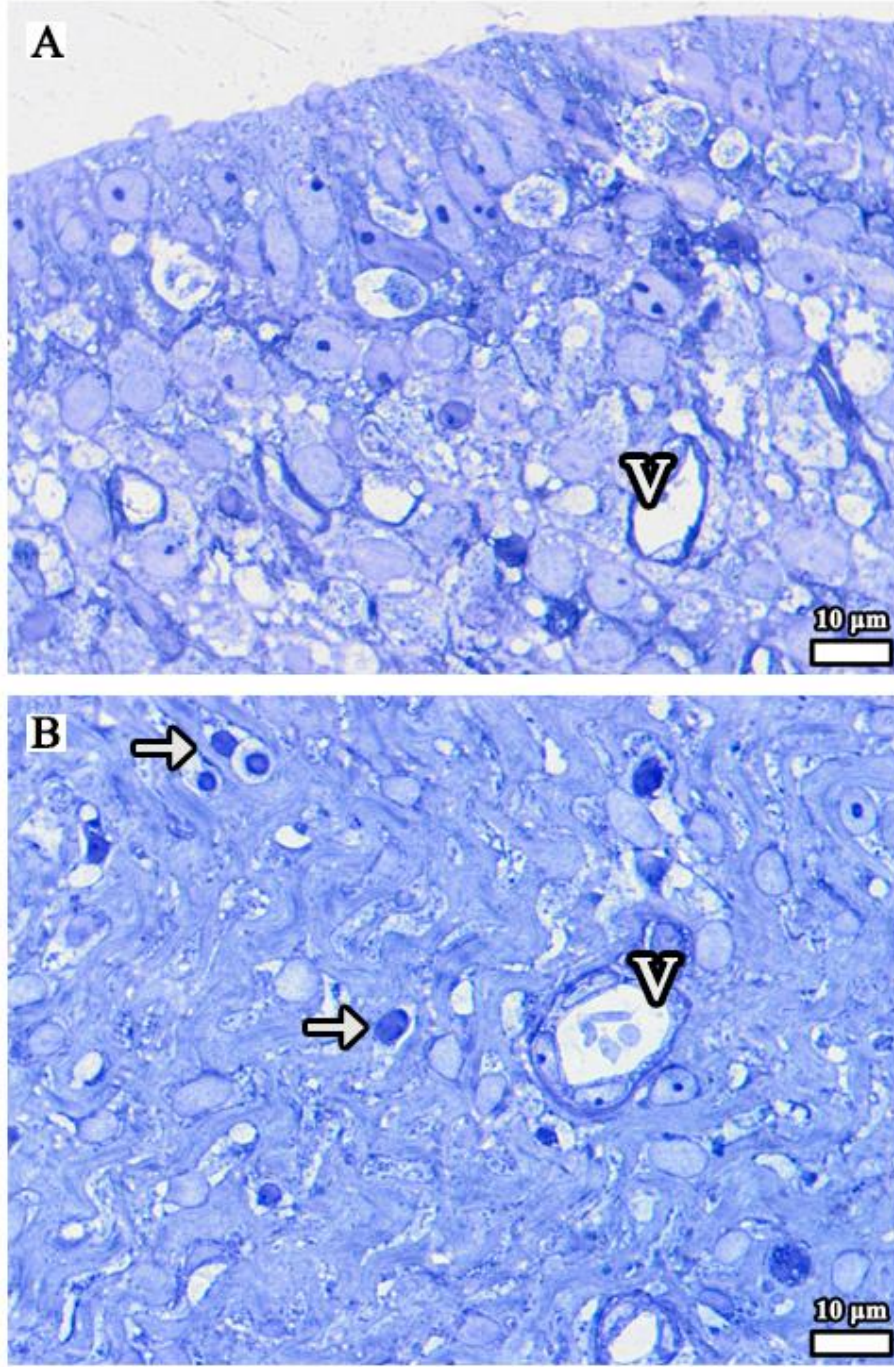
Şekil 12. Kontrol grubuna ait uterus endometriyumunun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun iç yüzünü astarlayan tek katlı prizmatik epitelin belirgin olduğu, epitel hücreleri arasında koyu boyanan hücrelerin olmadığı gözlemlendi. Endometriyumdaki damarların yapısı normaldi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep)



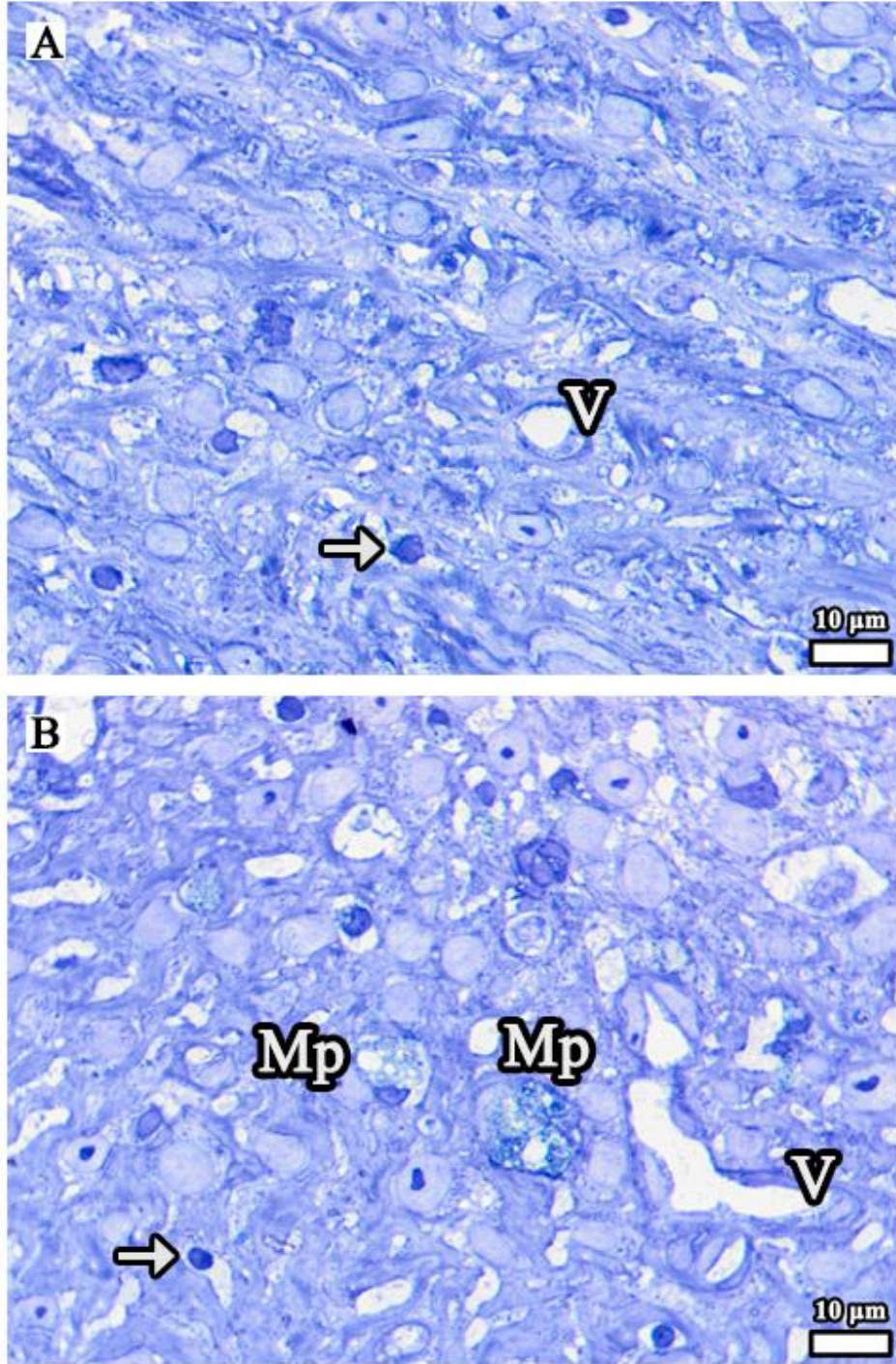
Şekil 13. (A, B) Kontrol grubuna ait uterusun lümenini astarlayan tek katlı prizmatik epitel ve epitelin altında bulunan lamina propriya tabakası görülmektedir. Lamina propriyanın çoğunluğunu sağlıklı hücreler oluştururken, yer yer koyu boyanan hücrelerin varlığı gözlemlendi. Bağ dokusu elemanlarından olan kollajen lifler ve amorf ara madde normal yapıdaydı. (A) Tek katlı prizmatik epitel hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları belirgindi. Epitelin bazal tarafında, vakuollü yapıların yoğunluğu dikkat çekmekteydi. (B) Endometriyumda bulunan sağlıklı kan damarları görülmektedir. Damar duvarlarının çevre doku ile bütünlüğünü koruduğu gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok); vakuollü yapılar (yıldız)



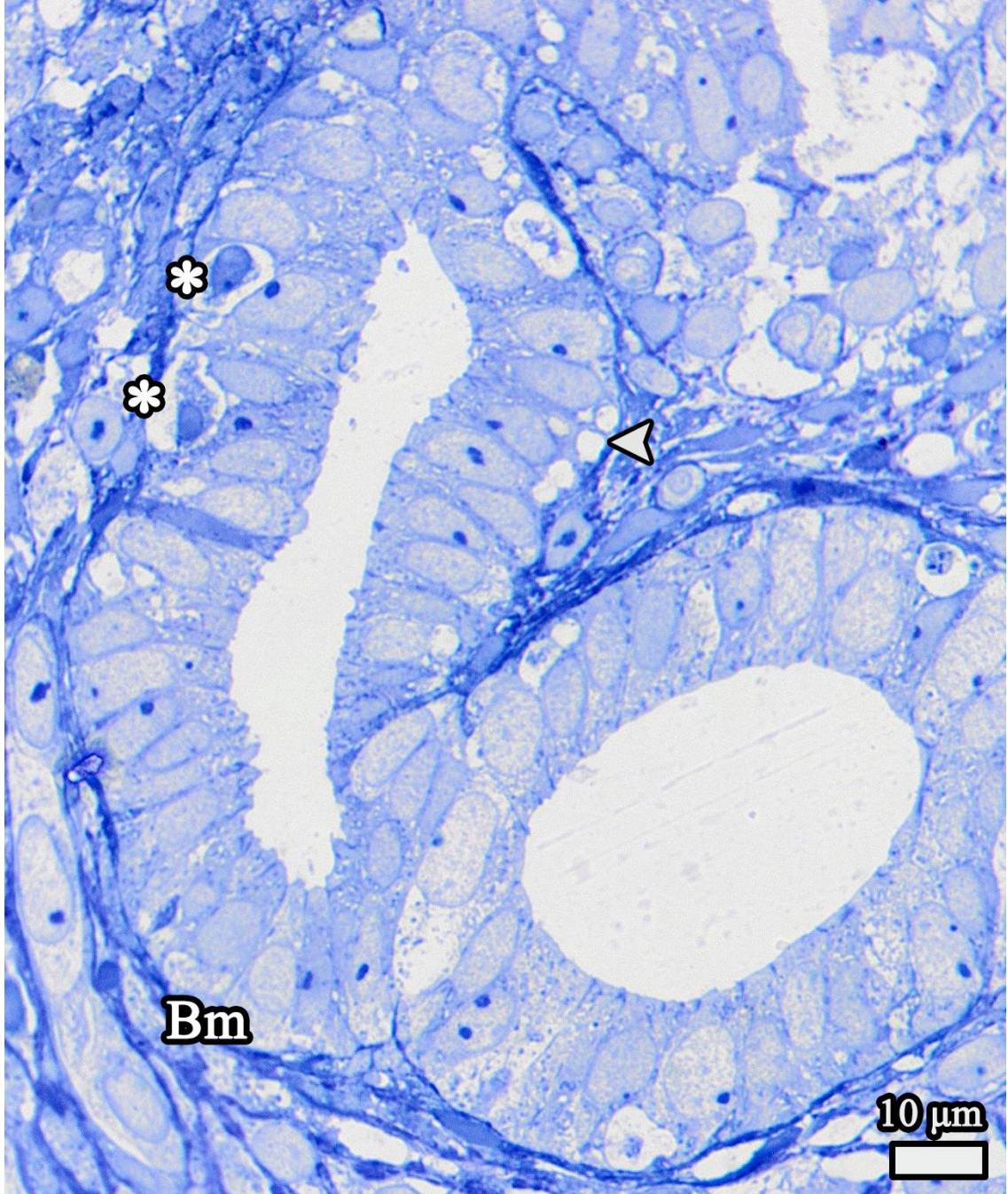
Şekil 14. (A, B) Kontrol grubuna ait uterusun lümenini astarlayan tek katlı prizmatik epitel ve epitelin altında bulunan lamina propriya tabakası görülmektedir. Epitelin bazal membrana yakın kısmında, çok sayıdaki vakuollü yapılar dikkat çekmektedir. Lamina propriyada bulunan kan damarları normal yapıda olup, bağ dokusunda koyu boyanan hücreler gözlemlendi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok); vakuollü yapılar (yıldız)



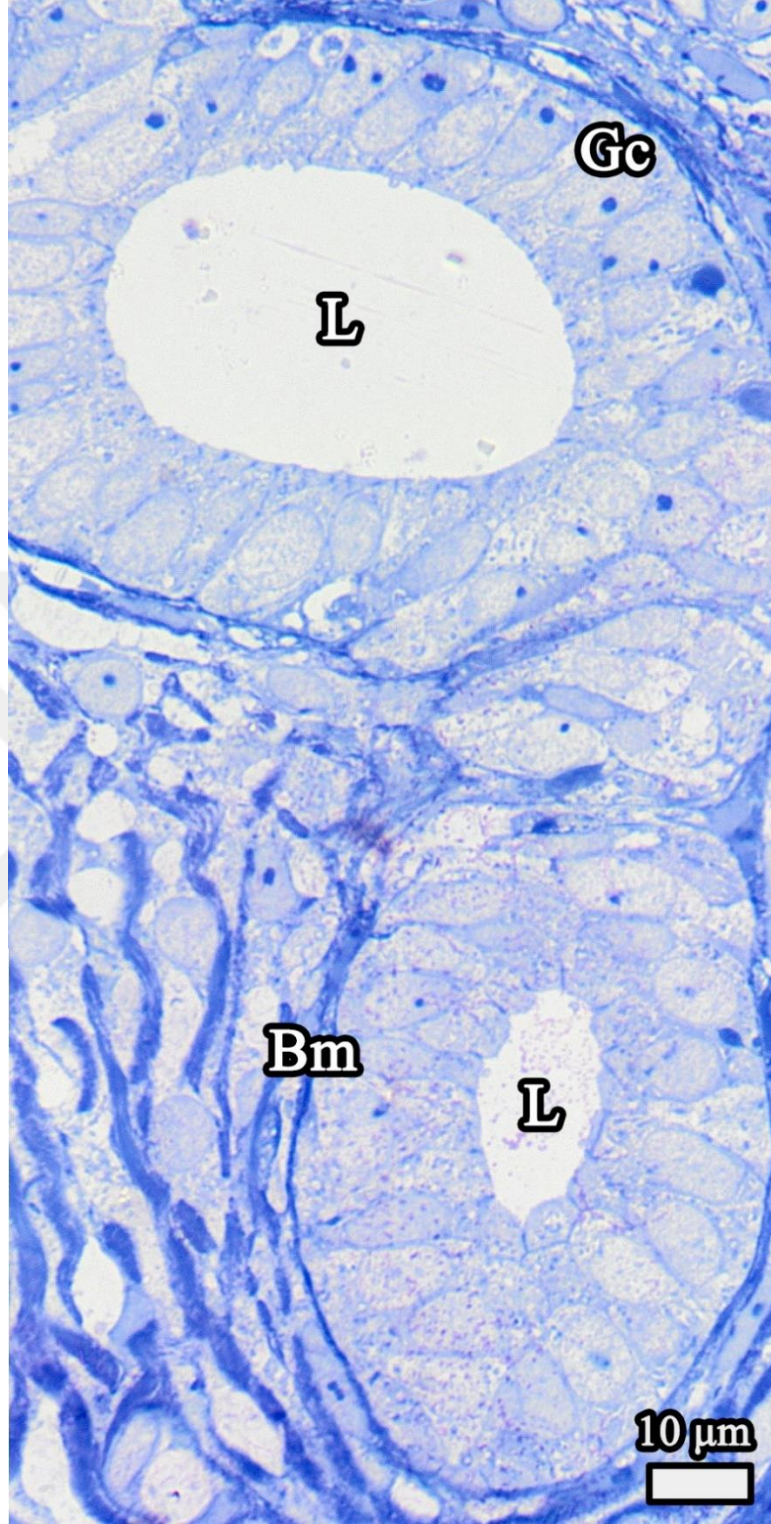
Şekil 15. (A) Kontrol grubuna ait uterusun lümenini astarlayan tek katlı prizmatik epitel ve epitelin altında bulunan lamina propria tabakası görülmektedir. Epitelin altındaki kısım, endometriyumun fonksiyonel tabakasına aittir. Hücrelerden ve kan damarlarından zengin gevşek bağ dokusu özelliğindeki bu tabakanın normal yapıda olduğu gözlenmektedir. (B) Uterus endometriyumunun bazal tabakası görülmektedir. Bağ dokusu liflerinden zengin olan bu tabakada az sayıda hücre bulunmakta ve koyu boyanan çekirdeklere sahip, lenfosit olduğu düşünülen hücreler görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok)



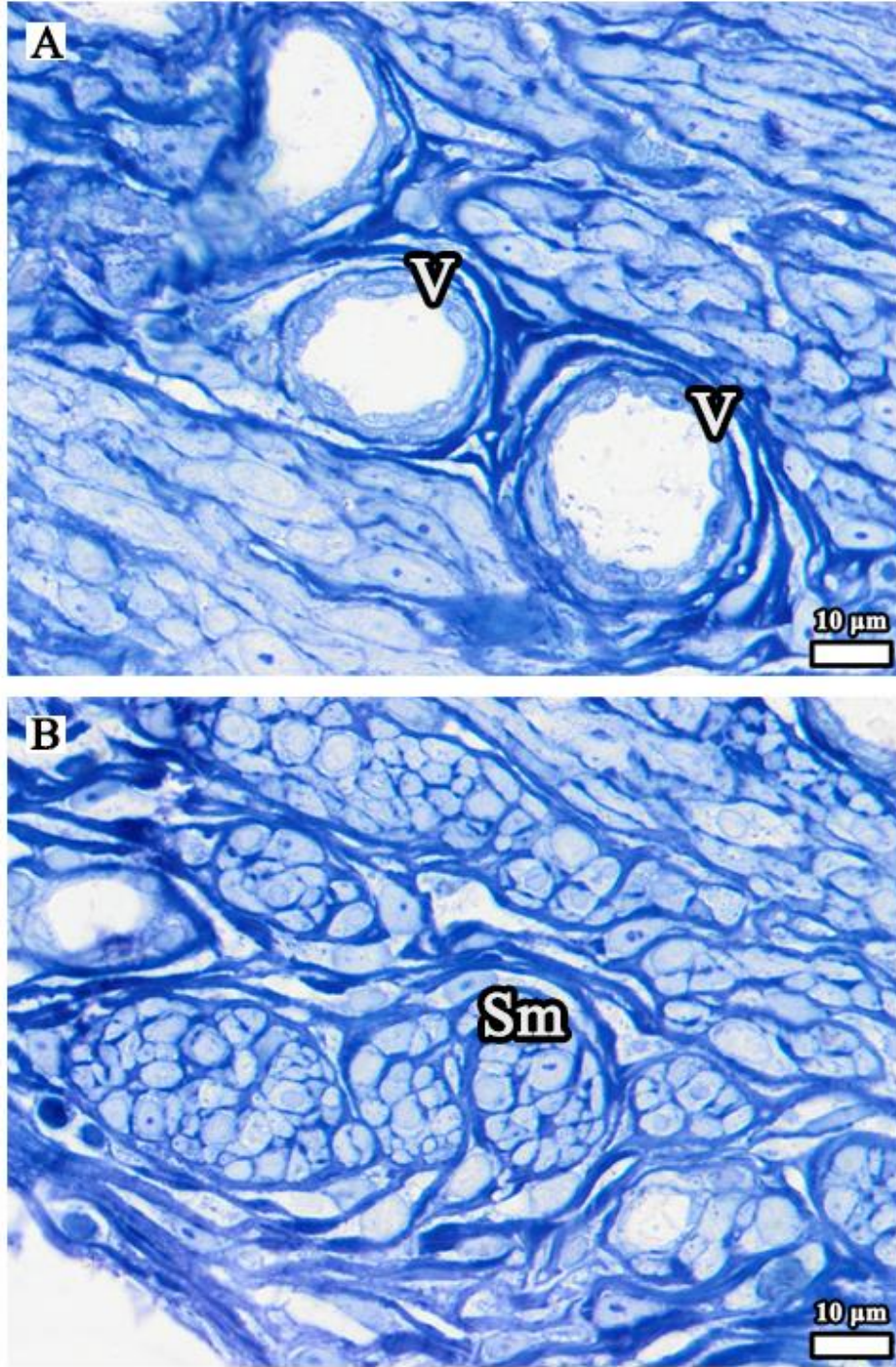
Şekil 16. (A, B) Kontrol grubuna ait uterusun endometriyumu görülmektedir. (A) Endometriyumun bazal tabakası normal yapıya sahiptir. Bağ dokusu lifleri arasında, az sayıda stromal hücrelerin olduğu gözlenmektedir. Özellikle koyu boyanan ve lenfosit olduğu düşünülen hücreler dikkat çekmektedir. (B) Endometriyumun fonksiyonel tabakasına ait olan bir alan görülmektedir. Dokuda büyük çaplı ve çok sayıda makrofaj bulunmaktadır. Dokudaki damarlar normal yapıdadır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok); makrofaj (Mp)



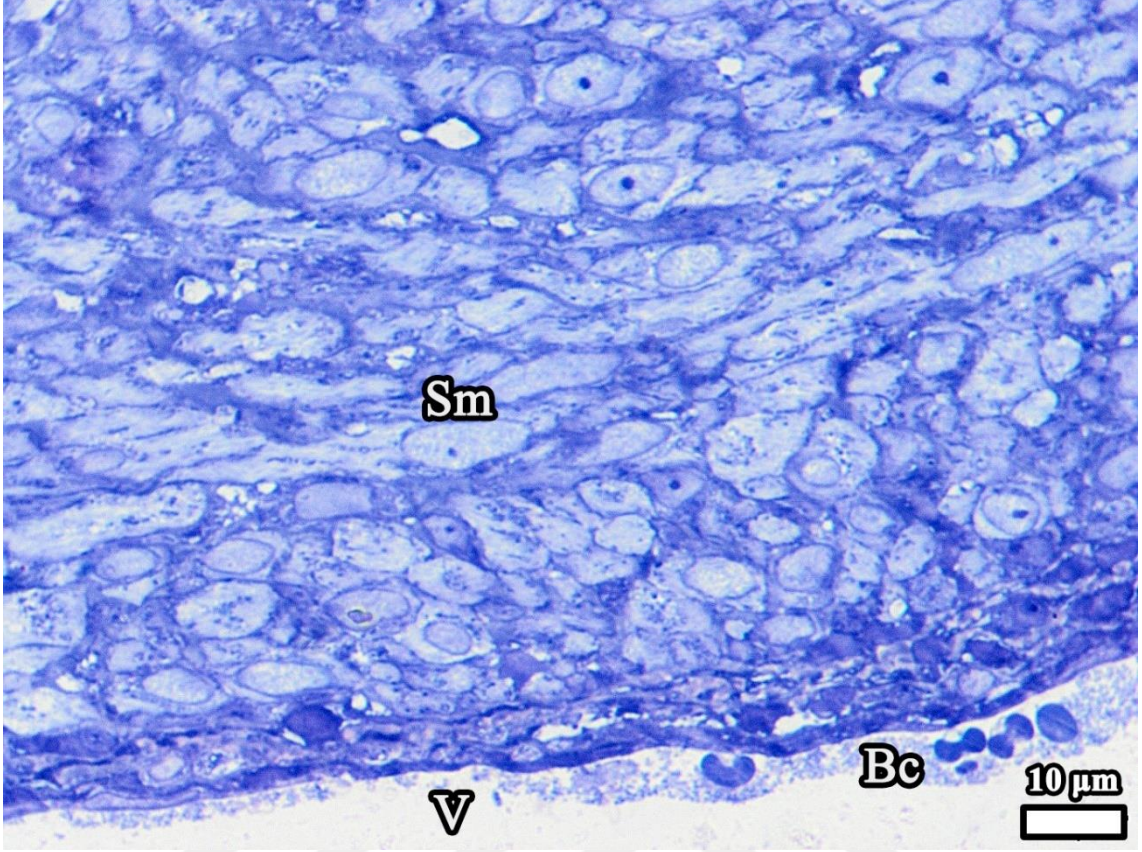
Şekil 17. Kontrol grubuna ait uterusu büyük büyütmede bir uterus bezi görülmektedir. Bez epiteli hücrelerinin normal yapıda olduğu ve belirgin bir bazal membran ile çevrelendikleri fark edilmektedir. Bazal membran ile epitel hücreleri arasında koyu boyanan vakuollü yapıların varlığı dikkat çekmektedir. Oval biçimli çekirdeğe sahip bez hücrelerinin bazılarında, koyu boyanan iki çekirdekçik görülmektedir. Hücre ve çekirdek sınırları belirgindir. Bazı epitel hücrelerinin bazal membrana yakın kısımlarında subnükleer vakuoller gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); subnükleer vakuoller (ok başı); vakuollü yapılar (yıldız)



Şekil 18. Kontrol grubuna ait uterusun lamina propriyasında bulunan bir uterus bezi büyük büyütmede görülmektedir. Normal yapıdaki bez hücrelerinin etrafında belirgin bir bazal membran bulunmaktadır. Oval biçimli çekirdeğe sahip olan bez hücrelerinin bazılarında koyu boyanan iki çekirdekçik olduğu gözlenmektedir. Hücre ve çekirdeklerin sınırları belirgindir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücresi (Gc); lümen (L)



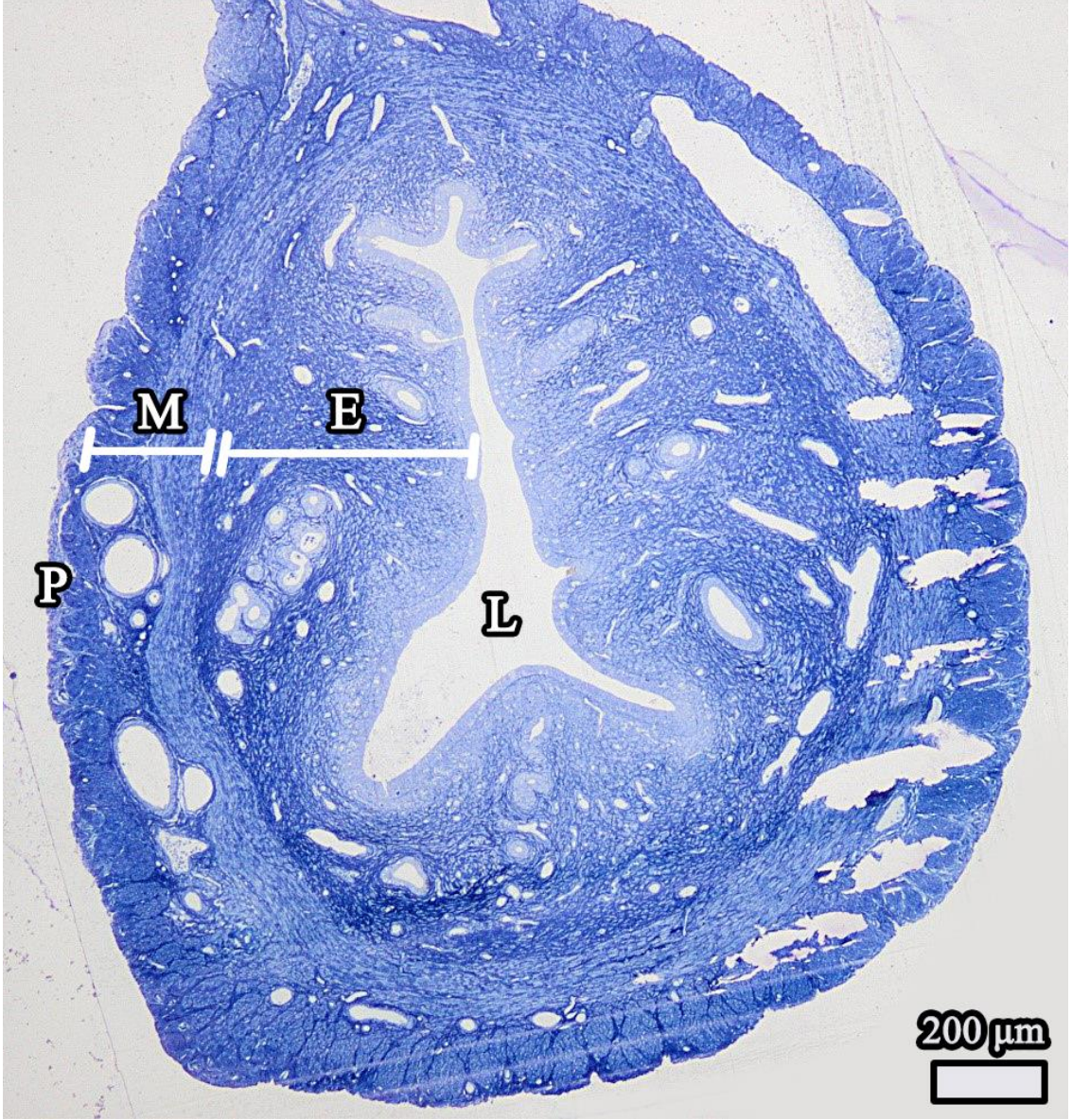
Şekil 19. (A, B) Kontrol grubuna ait uterusun miyometriyum tabakası görülmektedir. Bu tabakadaki düz kas hücreleri ve kan damarları normal morfolojiye sahipti. Hücreler arasındaki bağ dokusu liflerinin belirgin olması dikkat çekmektedir. Çoğu yerde enine geçişten dolayı düz kas hücreleri yuvarlak yapılar olarak görülmektedir. (A) Miyometriyumdaki kan damarları normal yapıda olup, çevre doku ile bütünlüklerini korumuşlardır. Damarların iç yüzeyini astıran endotel hücrelerinin düzgün sınırlara sahip oldukları görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm)



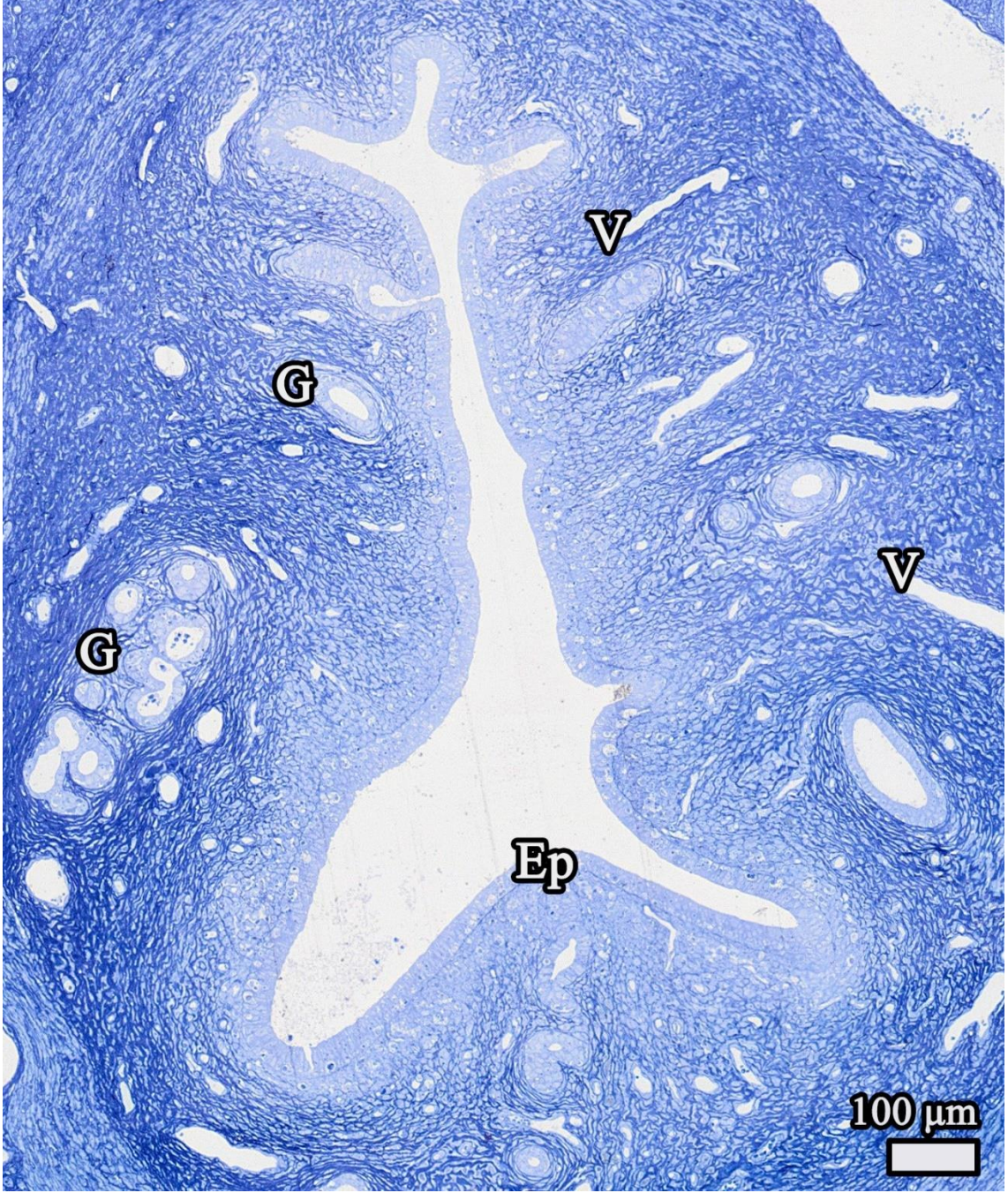
Şekil 20. Kontrol grubuna ait uterusun miyometriyum tabakası görülmektedir. Miyometriyumdaki düz kas hücrelerinin ve çevre bağ dokusunun normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Kan damarının duvarından geçen kesitte, duvarın iç yüzüne yapışan kan hücreleri fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); kan hücreleri (Bc)

Sham Grubundan Elde Edilen Bulgular

Sham grubu uterus dokularına ait yarı ince kesitler incelendiğinde; uterusun genel histolojik yapısının normal olduğu gözlemlendi (Şekil 1). Endometriyum, normal morfolojiye sahip çok sayıda kan damarı ve uterus bezi içeriyordu. Özellikle endometriyumun fonksiyonel tabakasının koyu boyanmış olması dikkat çekiciydi (Şekil 2). Uterusun iyi korunan tek katlı prizmatik örtü epiteli hücrelerinin apikal ve bazal kısımlarında çok sayıda vakuol bulunuyordu. Epitele ait bazal membran belirgin olmakla beraber bazı alanlarda sınırlı bir biçimde gözlenmekteydi. Endometriyumun fonksiyonel tabakasında, stromal hücrelerin sayıca artış gösterdiği gözlemlendi (Şekil 3). Lamina propriyada bulunan uterus bezleri normal yapıda olup, belirgin bir bazal membrana sahiptir (Şekil 4). Uterus bezlerinin tek katlı prizmatik biçimli hücrelerinin çoğunda birden fazla çekirdekçik olduğu ve bezin etrafında bulunan bağ dokusu liflerinin koyu boyandığı gözlemlendi (Şekil 5). Örtü epitelinin bağ dokusuna doğru girinti yaparak oluşturduğu uterus bezleri fark edilmekteydi. Örtü ve bez epiteli hücreleri çok sayıda sitoplazmik vakuollere sahipti ve bazal membranları iyi gelişmişti (Şekil 6). Uterusun miyometriyum ve perimetriyum tabakaları normal morfolojiye sahipti (Şekil 7).

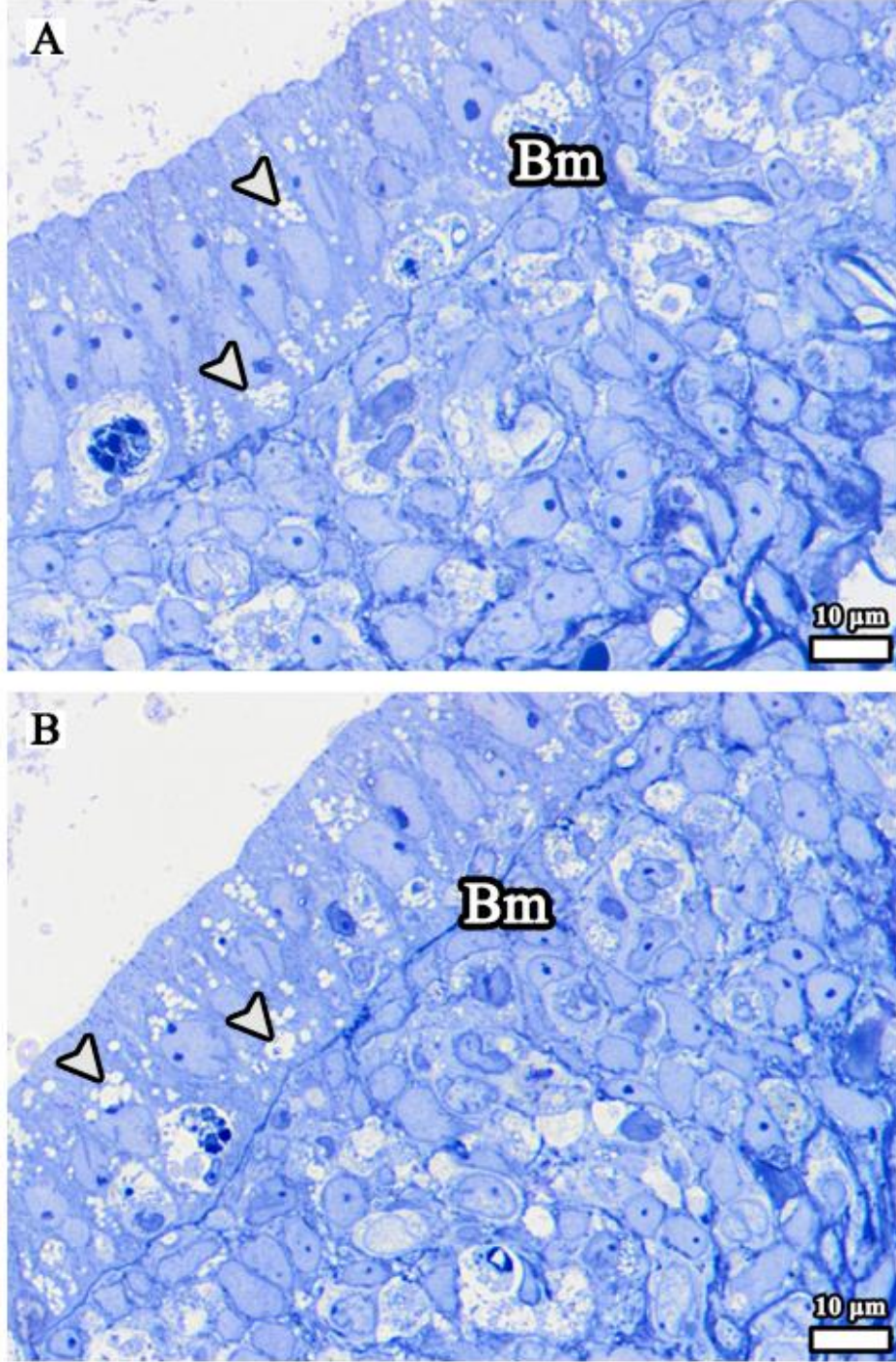


Şekil 21. Sham grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakalar normal morfolojiye sahip olmakla beraber uterusun genel görüntüsünde çok sayıda boşluklar olduğu gözlenmektedir. Bunlar, doku takibi/kesit alma/boyama işlemleri esnasında dokunun dökülmesiyle ortaya çıkan artefaktlardır. Endometriyumun uterus bezleri ve kan damarlarından zengin olduğu fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)

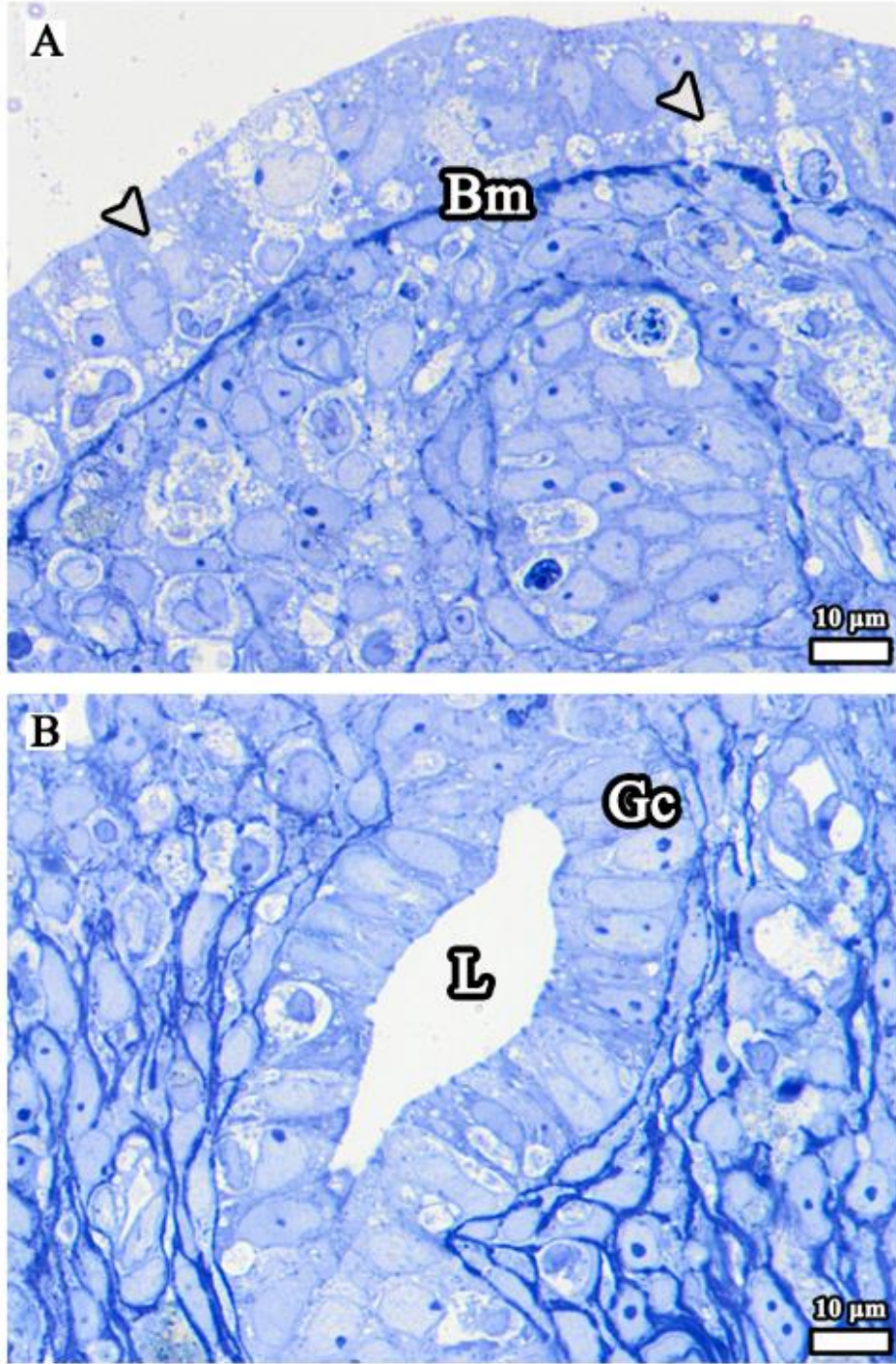


Şekil 22. Sham grubuna ait uterusun endometriyumu ve miyometriyumu büyük büyütmede görülmektedir.

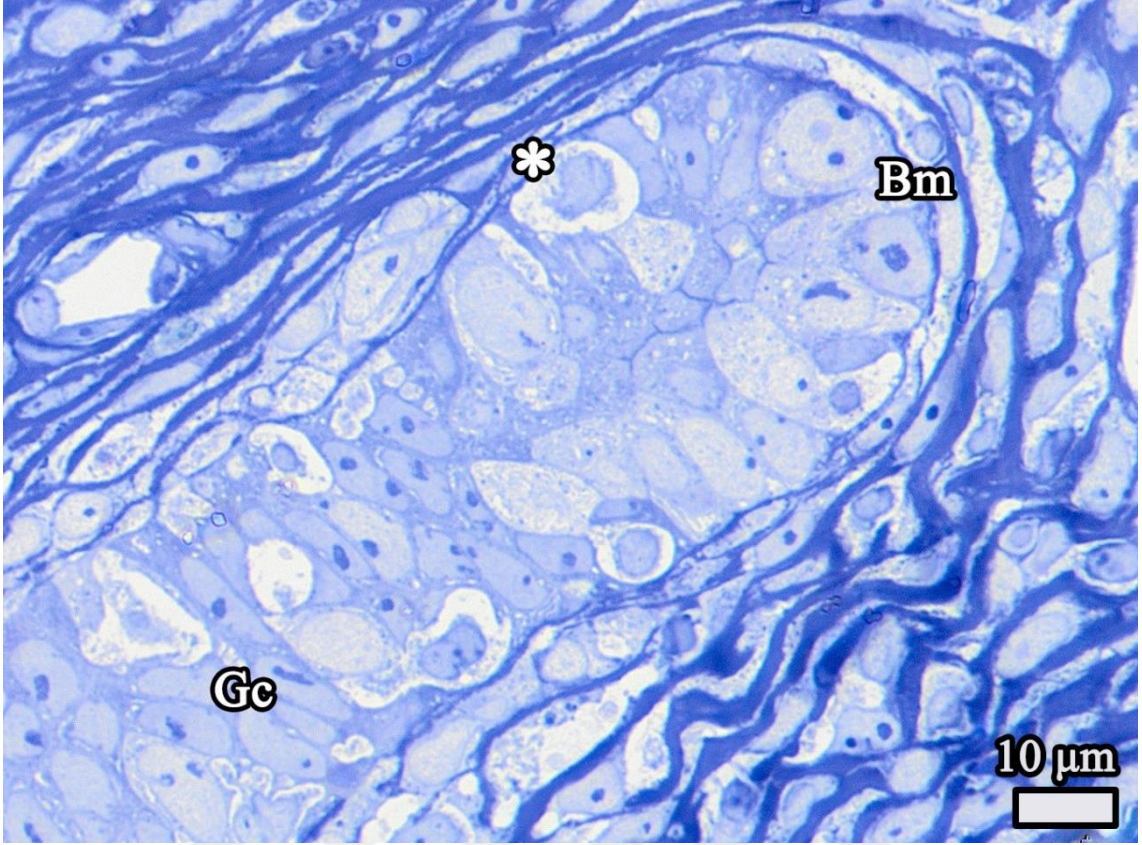
Endometriyum ve miyometriyumun normal morfolojiye sahip olduğu, endometriyumda çok sayıda kan damarı ve uterus bezinin bulunduğu gözlenmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epitelinin normal yapısını koruduğu fark edilmektedir. Endometriyumun bazal tabakasının koyu boyanması dikkat çekmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 μm. Damar (V); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



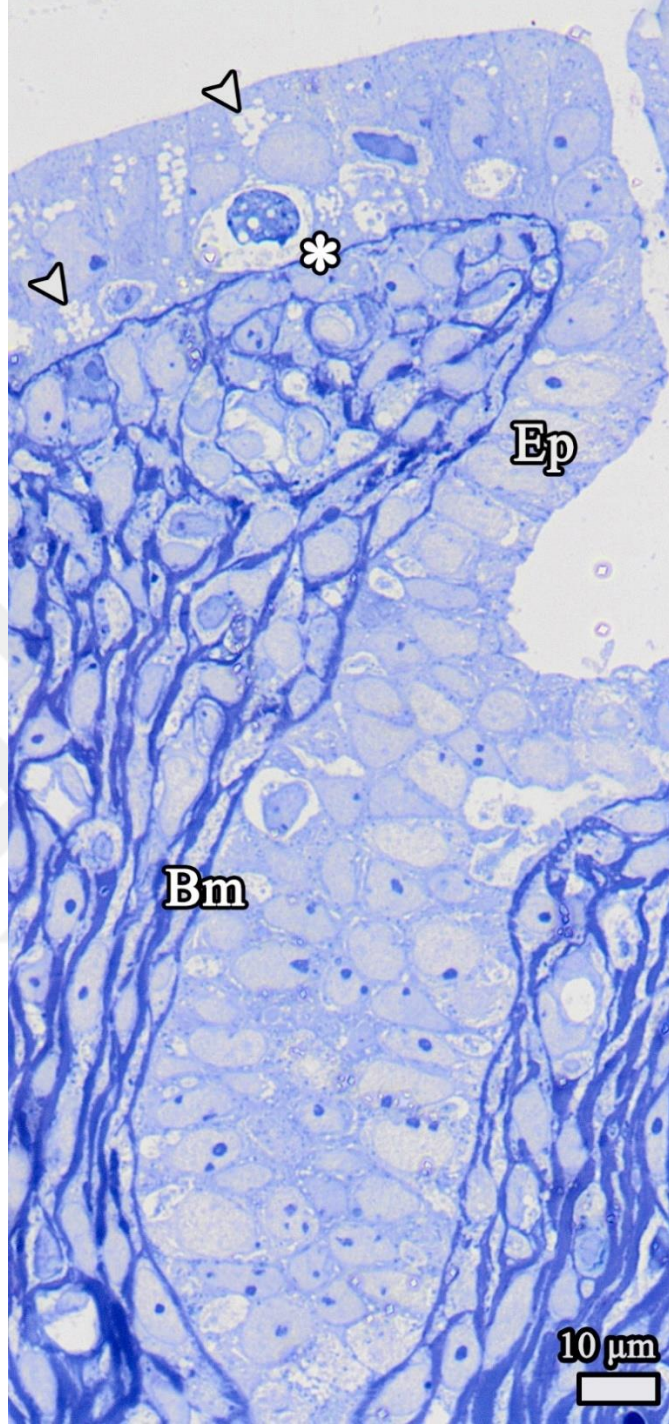
Şekil 23. (A, B) Sham grubuna ait uterusun tek katlı prizmatik biçimli örtü epiteli görülmektedir. Epitel hücrelerinin subnükleer ve supranükleer kısımlarında vakuollerin çok sayıda olması dikkat çekiciydi. Epitel altındaki bazal membran bazı bölgelerde kısmen gözlenebilmektedir. Endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki hücreler sayıca fazladır ve normal morfolojiye sahiptirler. Hücreler arasında çok sayıda gözlenen boşlukların ne anlama geldiği bilinmemektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



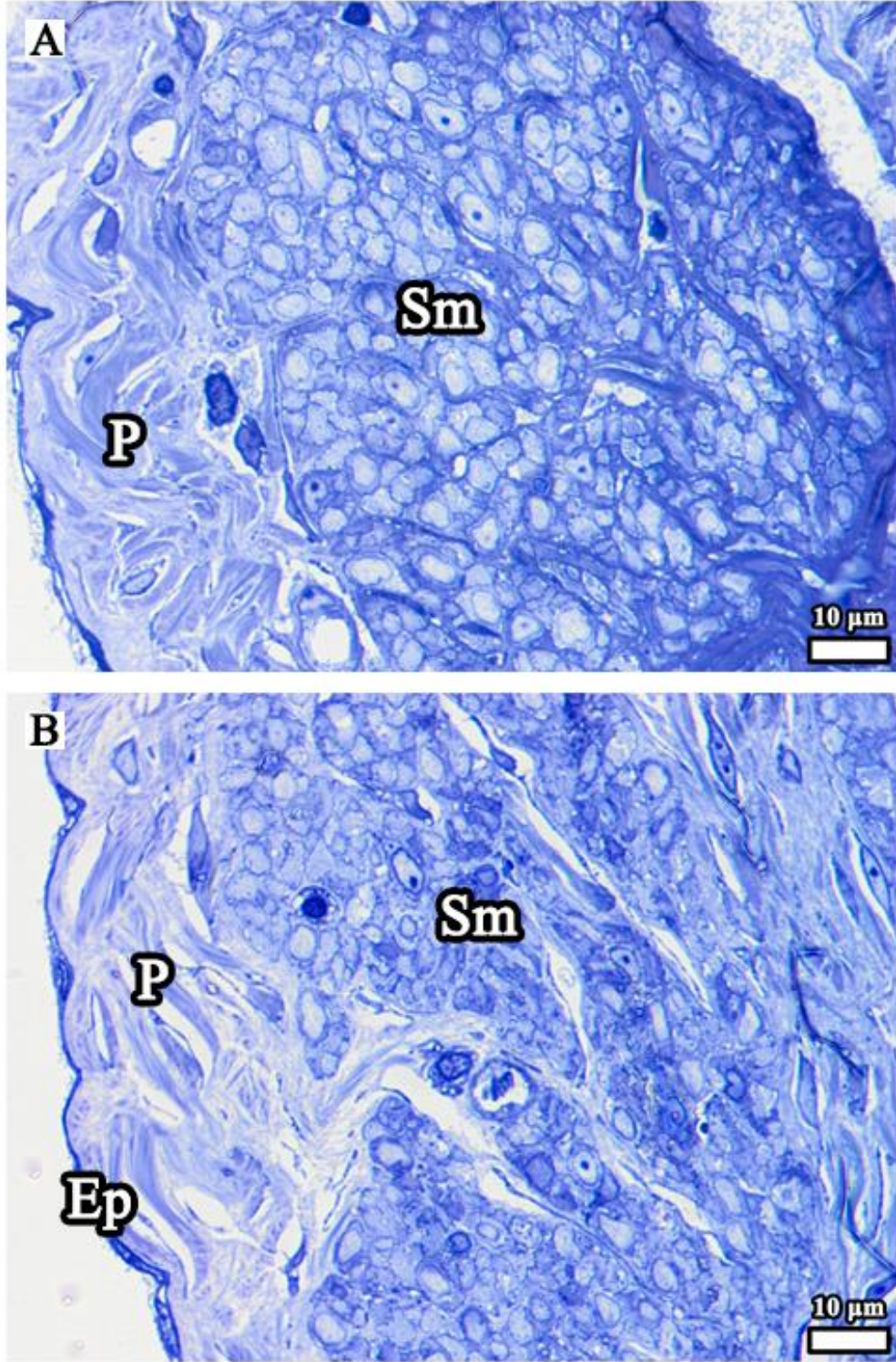
Şekil 24. (A) Sham grubuna ait uterusun tek katlı prizmatik örtü epiteli görülmektedir. Örtü epiteli hücrelerinin subnükleer ve supranükleer kısımlarında vakuollerin çok sayıda olması dikkat çekmektedir. Epitel altındaki bazal membran oldukça belirgindir. (B) Lamina propriyada bulunan normal yapıdaki bir uterus bezi görülmektedir. Tek katlı prizmatik biçimli bez hücreleri iyi gelişmiş bir bazal membrana sahiptir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); lümen (L); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 25. Sham grubuna ait uterus endometriyumunda bir uterus bezi görülmektedir. Bezin periferinden geçen kesit nedeniyle yalnızca hücreler gözlenmekte, lümen görülememektedir. Uterus bezini çevreleyen bazal membran gayet belirgindir. Bezin etrafında, bağ dokusu liflerinin yoğun boyandığı fark edilmektedir. Çok sayıdaki bez hüresinin içerisindeki çekirdeklerde birden fazla çekirdekçik bulunmaktadır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); vakuollü yapılar (yıldız)



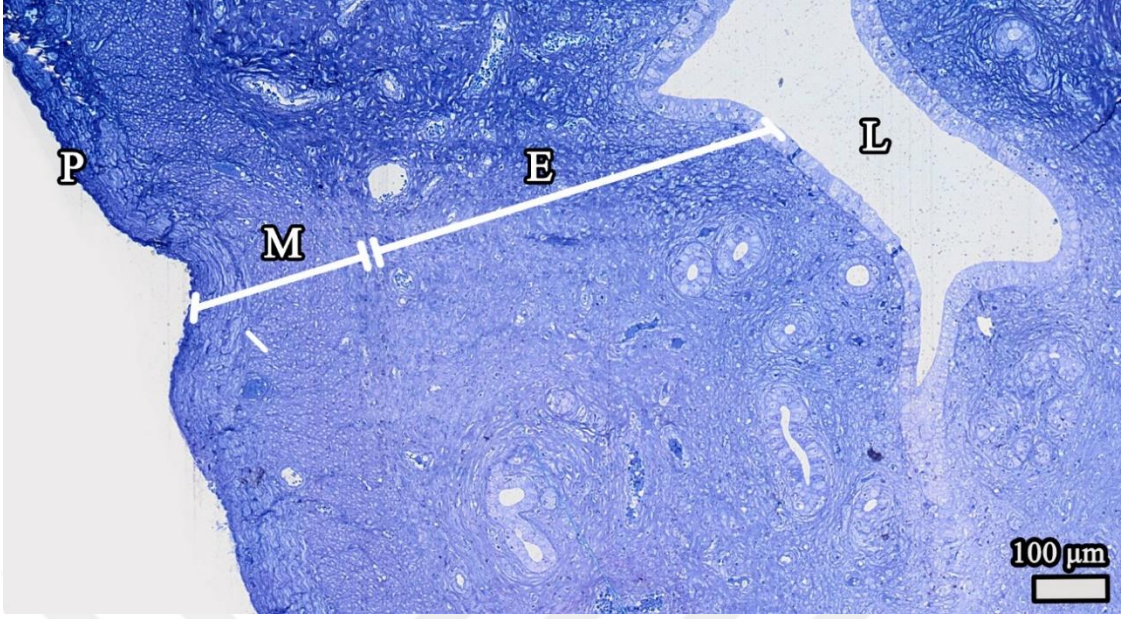
Şekil 26. Sham grubuna ait uterusun tek katlı prizmatik yapıdaki örtü/bez epiteli görülmektedir. Yüzey epiteli lamina propriyaya doğru girinti yaparak bir uterus bezi oluşturmuştur. Hem bez hücrelerinin hem de yüzey epiteli hücrelerinin çok sayıda subnükleer ve supranükleer vakuollere sahip oldukları gözlenmektedir. Yüzey epitelinde, içlerinde koyu boyanan yapılar bulunan büyük çaplı vakuollerin varlığı dikkat çekmektedir. Bazal membran yapısının iyi korunduğu ve sürekli olduğu görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); örtü/bez epitelileri (Ep); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



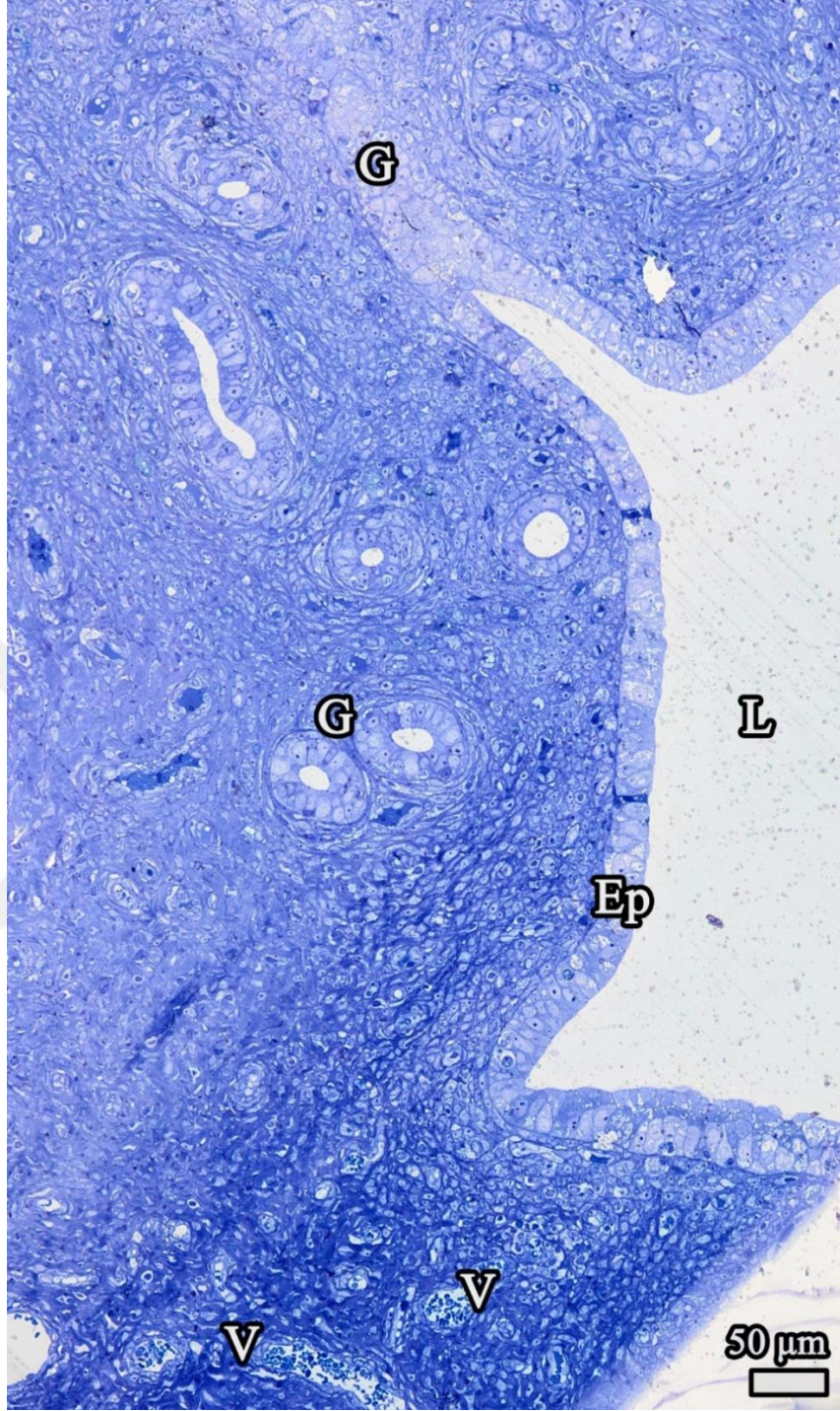
Şekil 27. (A, B) Sham grubuna ait uterusun miyometriyum ve perimetriyum tabakaları görülmektedir. Uzunlamasına seyreden dıştaki kas tabakasından enine geçen kesitte düz kas liflerinin ve çevre dokusunun normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Perimetriyum tabakasındaki bağ dokusu ve tek katlı yüzey epiteli normal morfoloji göstermekteydi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Düz kas (Sm); perimetriyum (P); tek katlı yassı epitel (Ep)

Kurkumin Grubundan Elde Edilen Bulgular

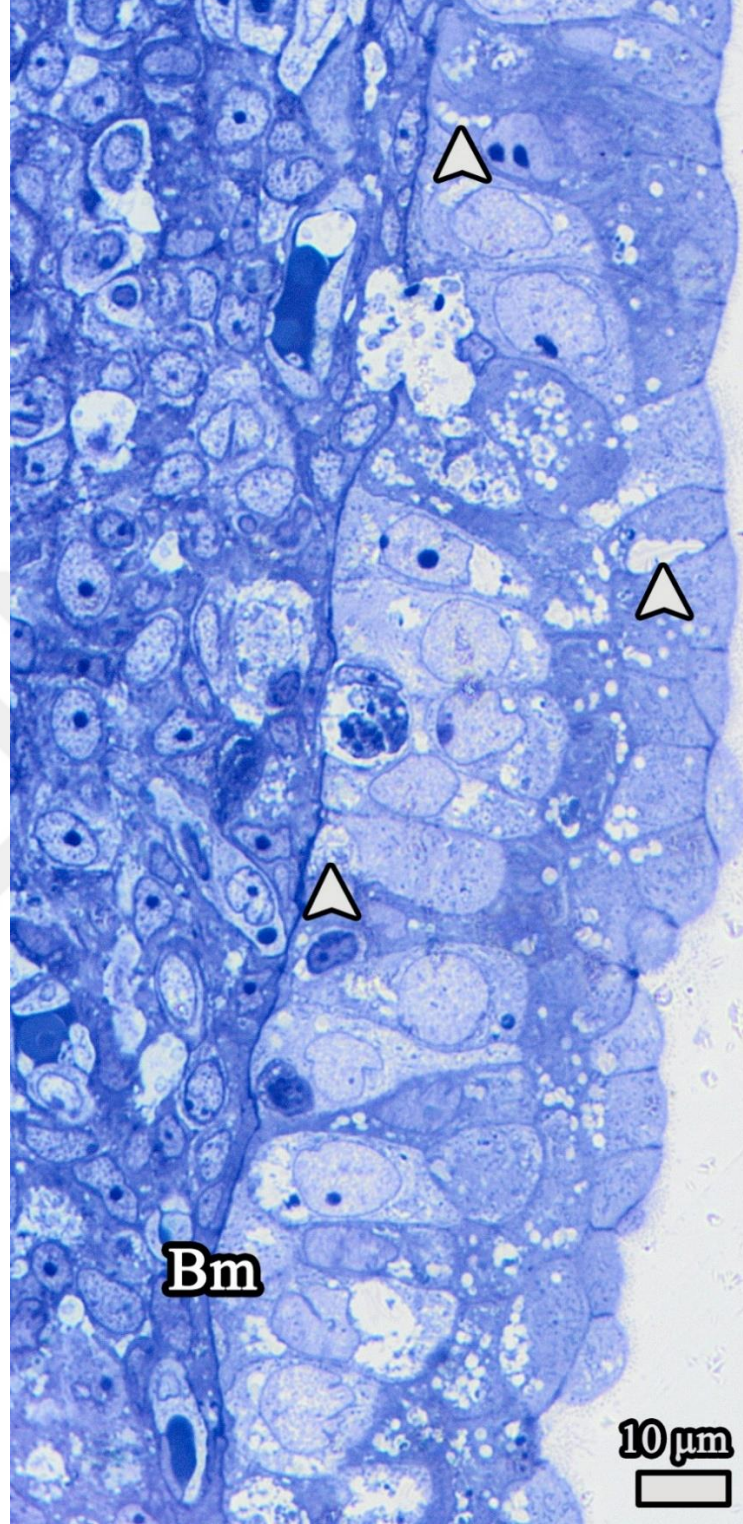
Kurkumin grubuna ait uterus dokularının yarı ince kesitleri incelendiğinde, uterusun tüm tabakaları normal yapıda olup, birbirlerinden ayırt edilebilmekteydi (Şekil 28). Uterusun endometriyumunu oluşturan örtü epiteli ve altında bulunan lamina propriyanın genel olarak iyi korunduğu gözlemlendi. Lamina propriyada bulunan bazı kan damarlarının lümeninde kan hücrelerinin yoğunlaştığı fark edildi (Şekil 29). Uterusun tek katlı prizmatik biçimli örtü epitel hücreleri çok sayıda subnükleer ve supranükleer vakuollere sahipti ve hücrelerin bazal membranları belirgindi (Şekil 30). Lamina propriyada, normal morfolojiye sahip uterus bezlerinin bazı kısımlarında koyu boyanan prizmatik biçimli hücrelerin varlığı dikkat çekiciydi. Bez hücrelerinin bazıları çok miktarda sitoplazmik vakuol ve birden fazla çekirdekçik içermekteydi (Şekil 31). Hücre sınırları belirgin ve normal morfolojiye sahip olan örtü ve bez epitellerinin etrafında bulunan bazal membranlar iyi korunmuştu (Şekil 32). Tek katlı prizmatik bez epitel hücreleri arasında çok sayıda vakuoller bulunmakta ve bu vakuollerin içerisinde ne anlama geldiği bilinmeyen koyu yapılar gözlenmektedir. Uterus bezlerinin çevresinde bulunan bağ dokusu liflerinin koyu boyanması dikkat çekiciydi (Şekil 33). Bağ dokusu liflerinden zengin olan endometriyum, normal yapıda elemanlara sahipti (Şekil 34). Sınırları belirgin olan düz kas lifleri ve bağ dokusu elemanlarının miyometriyumda normal morfolojiye sahip oldukları gözlemlendi (Şekil 35).



Şekil 28. Kurkumin grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmekteydi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)

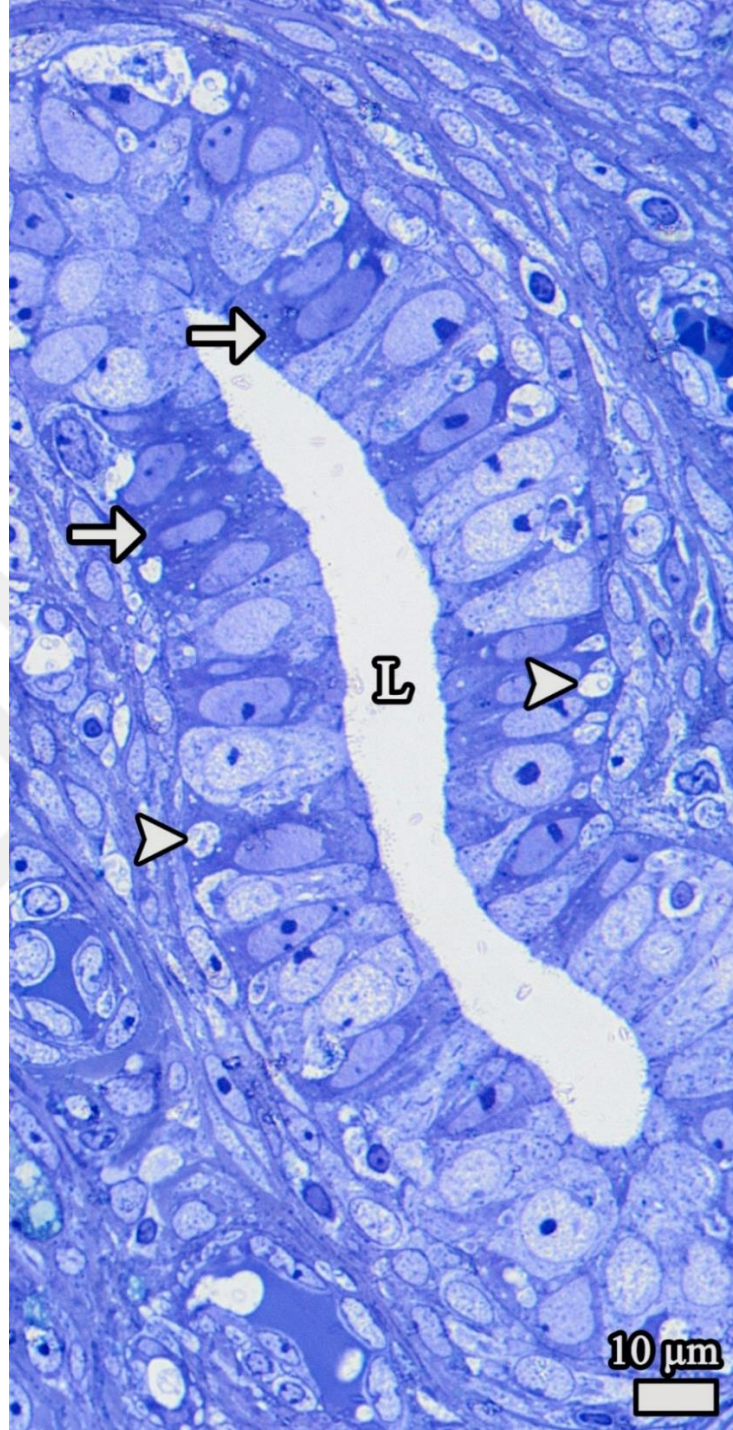


Şekil 29. Kurkumin grubuna ait uterusun endometriyumu görülmektedir. Endometriyumdaki tek katlı prizmatik örtü epiteli ve lamina propriya normal bir morfolojiye sahiptir. Lamina propriyadaki uterus bezlerinin ve çevre dokusunun sağlıklı olduğu gözlenmektedir. Bu tabakadaki bazı kan damarlarının içerisinde kanın yoğunlaştığı gözlemlendi. Yüzey epitelinden lamina propriyanın derinliklerine girinti yaparak uterus bezi oluşturduğu görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); lümen (L); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



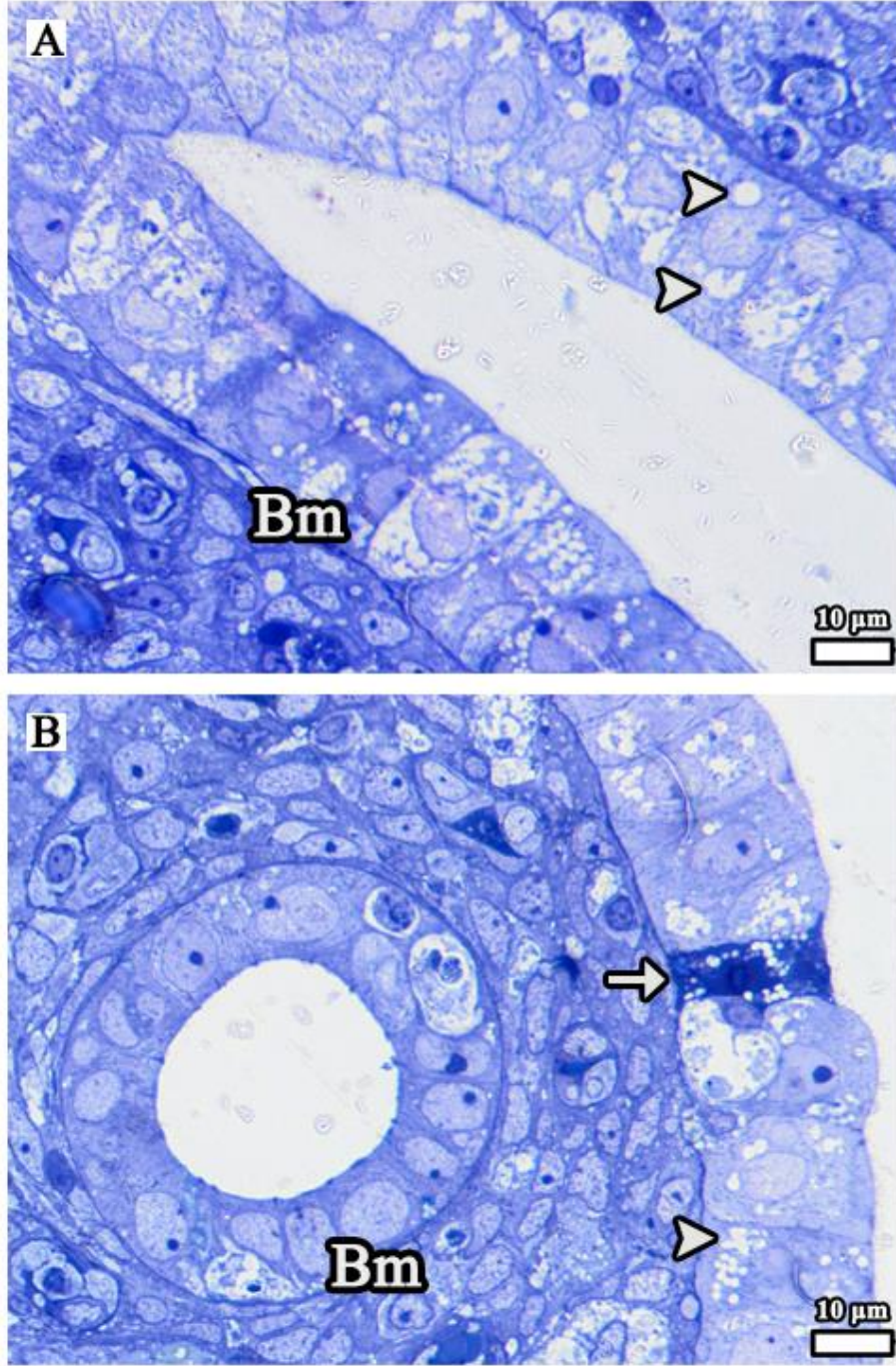
Şekil 30. Kurkumin grubuna ait uterusun iç yüzünü astarlayan tek katlı prizmatik örtü epiteli görülmektedir.

Epitelin farklı düzeyde kesilmesi nedeniyle, gerçekte tek katlı olan epitel, çok katlı bir epitel gibi gözlenmektedir. Epitel hücrelerinin etrafında bulunan bazal membran iyi gelişmiştir. Hücreler çok sayıda supranükleer ve subnükleer vakuollere sahiptir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 μm . Bazal membran (Bm); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)

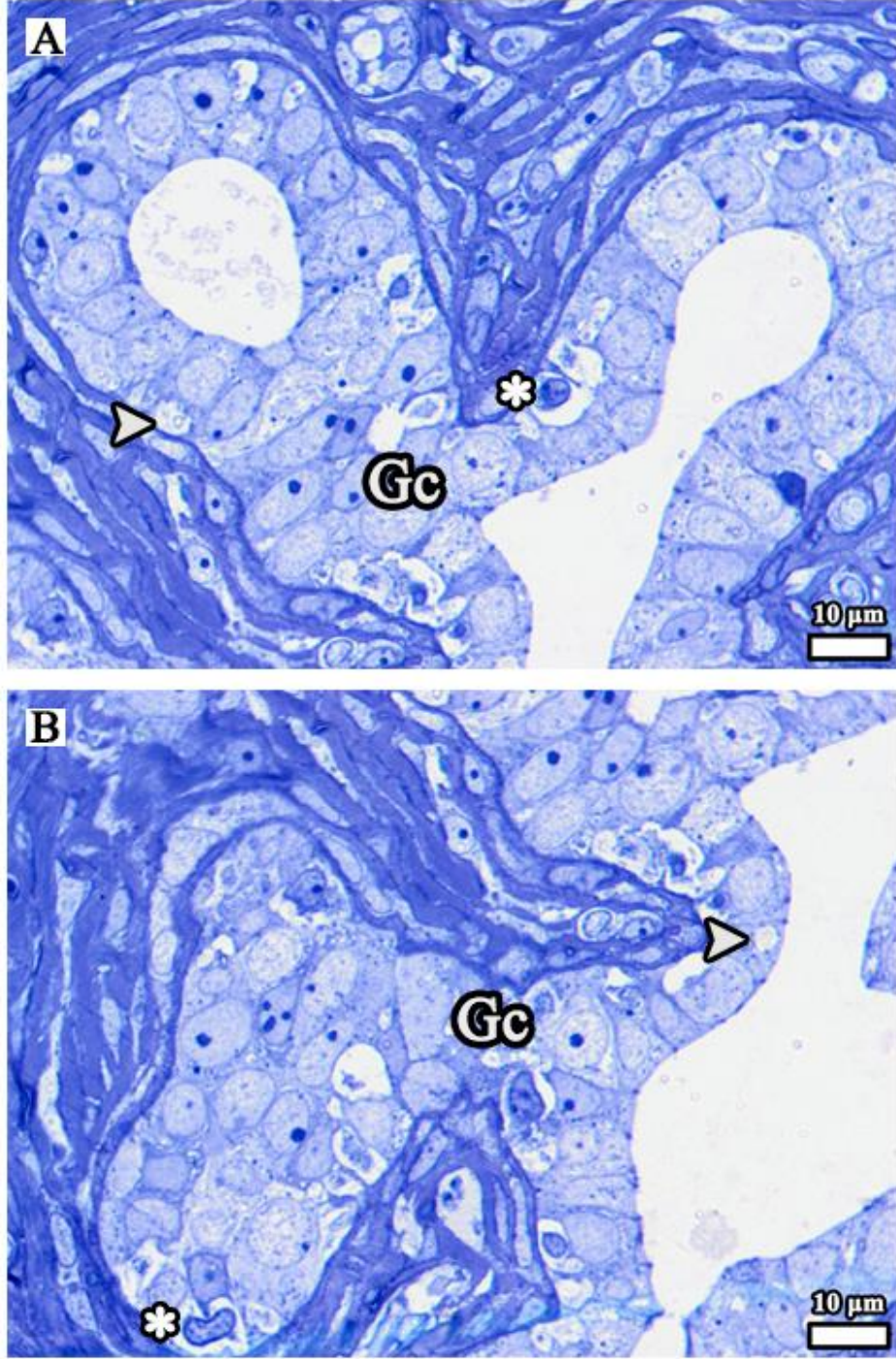


Şekil 31. Kurkumin grubuna ait uterus endometriyumunda büyük büyütmede bir uterus bezi görülmektedir.

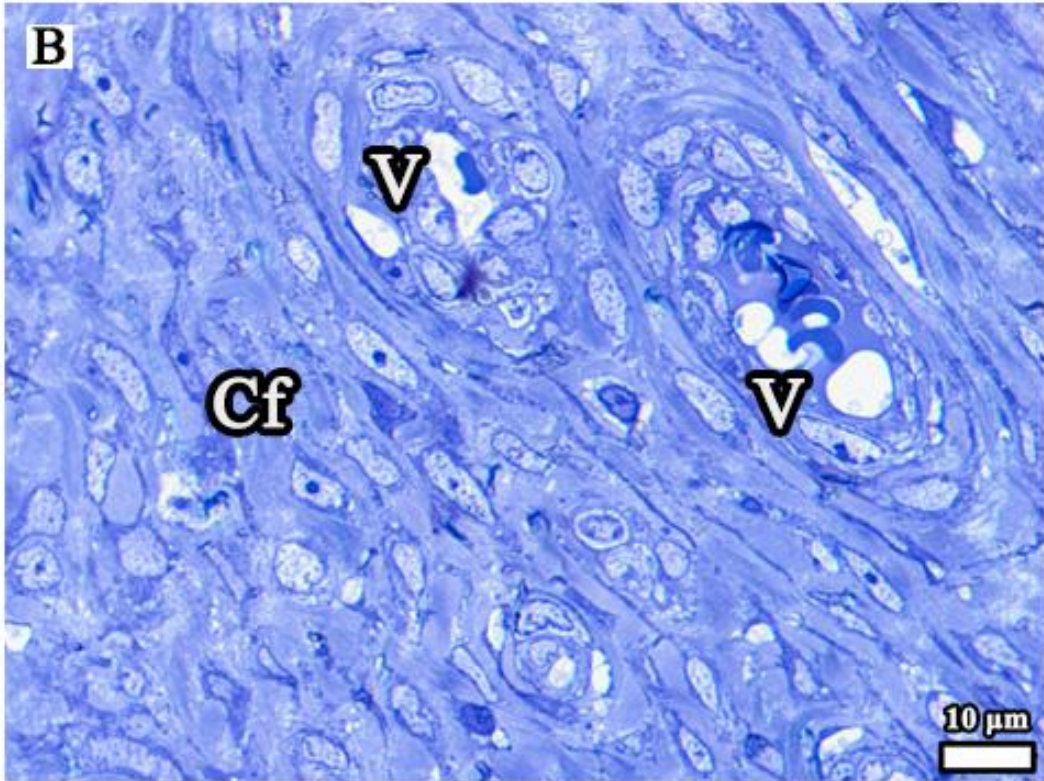
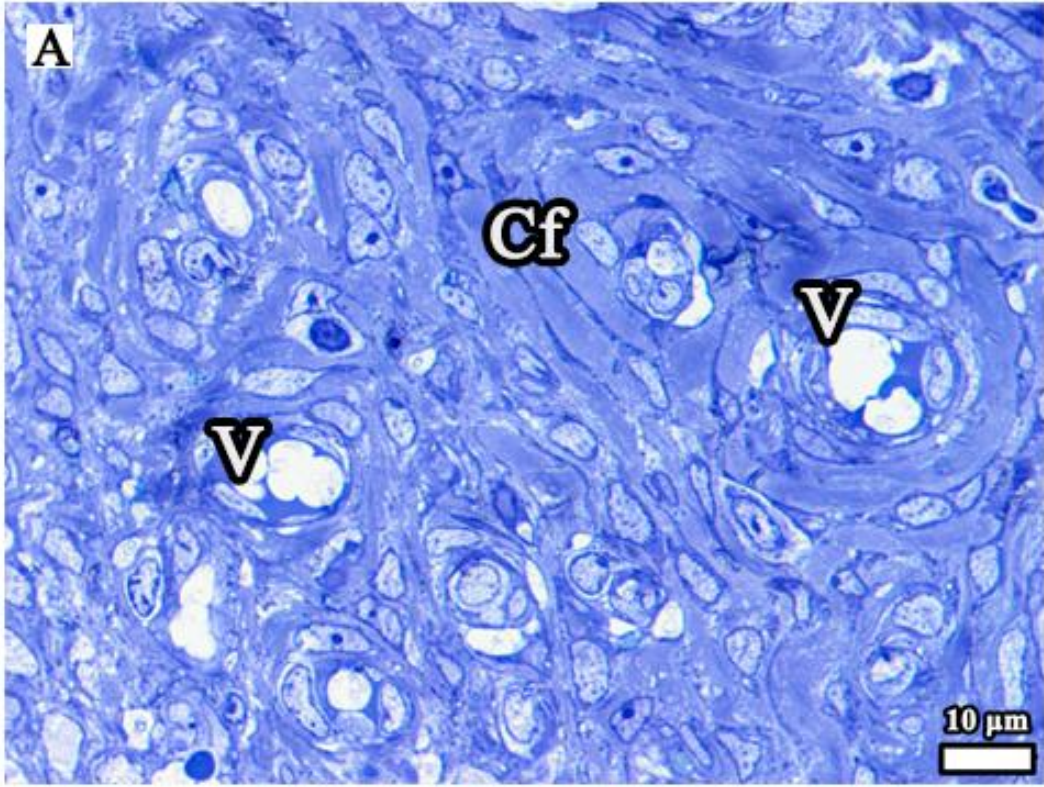
Tek katlı prizmatik biçimli olan bez epitelinin bazı kısımlarında koyu boyanan hücrelerin olduğu fark edilmektedir. Bez epitelini çevreleyen bazal membran iyi gelişmemiştir. Bez hücrelerinin bazal kısımlarında çok sayıda subnükleer vakuoller seçilmektedir. Bazı bez hücrelerindeki çekirdeklerin birden fazla çekirdekçiğe sahip olduğu gözlemlendi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); lümen (L); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



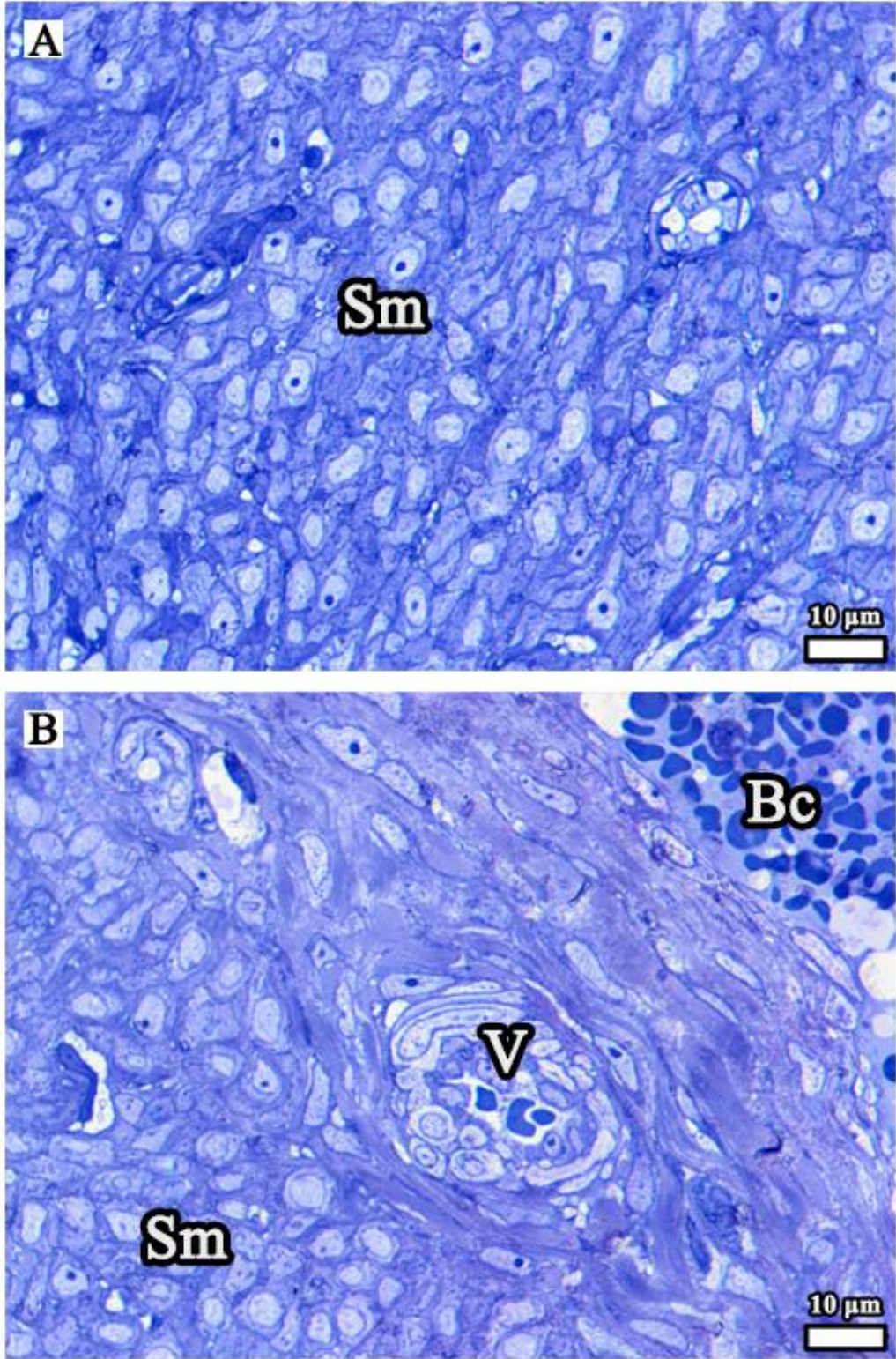
Şekil 32. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterusun endometriyumunda büyük büyütmede örtü/bez epitelleri görülmektedir. (A) Tek katlı prizmatik epitel hücrelerinin çok sayıda supranükleer ve subnükleer vakuollere sahip oldukları gözlemlendi. Epitel altındaki bazal membran kolayca ayırt edilebilmekteydi. (B) Lamina propriyada yerleşim gösteren, normal morfolojiye sahip bir uterus bezi ve etrafını çevreleyen bazal membran gözlenmektedir. Örtü epitelinde koyu boyanan hücrelerin, fonksiyonunu yitiren epitel dokusu elemanı olduğu düşünülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); koyu boyanan hücre (kalın ok); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 33. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterus endometriyumunda büyük büyütmede uterus bezleri görülmektedir. Tek katlı prizmatik bez epiteli hücrelerinin bazısında supranükleer ve subnükleer vakuollere rastlanmaktadır. Epitel hücreleri arasında, vakuol içinde koyu boyanan yapılar gözlenmekte ve bu yapıların ne anlama geldiği bilinmemektedir. Bezlerin etrafını çevreleyen bazal membran kolayca fark edilebilmektedir. Çevre bağ dokusundaki kollajen liflerinin koyu boyanması dikkat çekmekteydi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bez hücreleri (Gc); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı); vakuollü yapılar (yıldız)



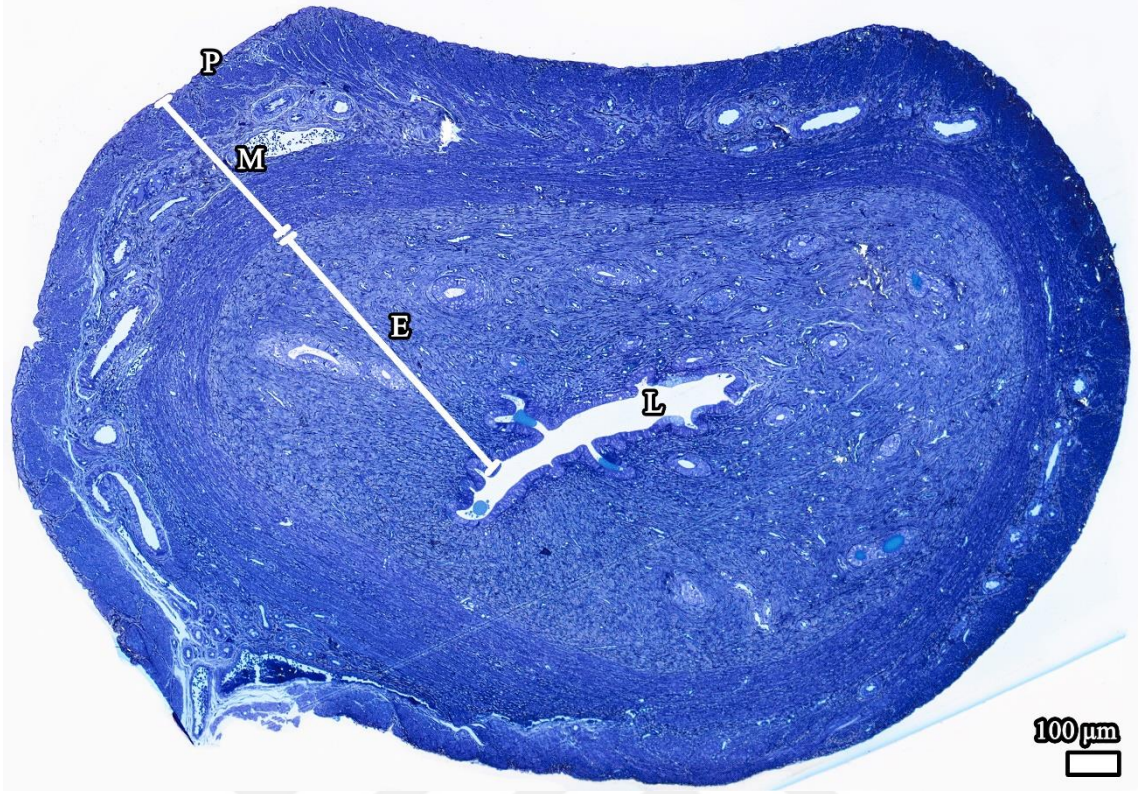
Şekil 34. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterus endometriyumunun bazal tabakası görülmektedir. Yapısındaki hücrelerin ve liflerin normal morfolojiye sahip oldukları gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); kollajen lifler (Cf)



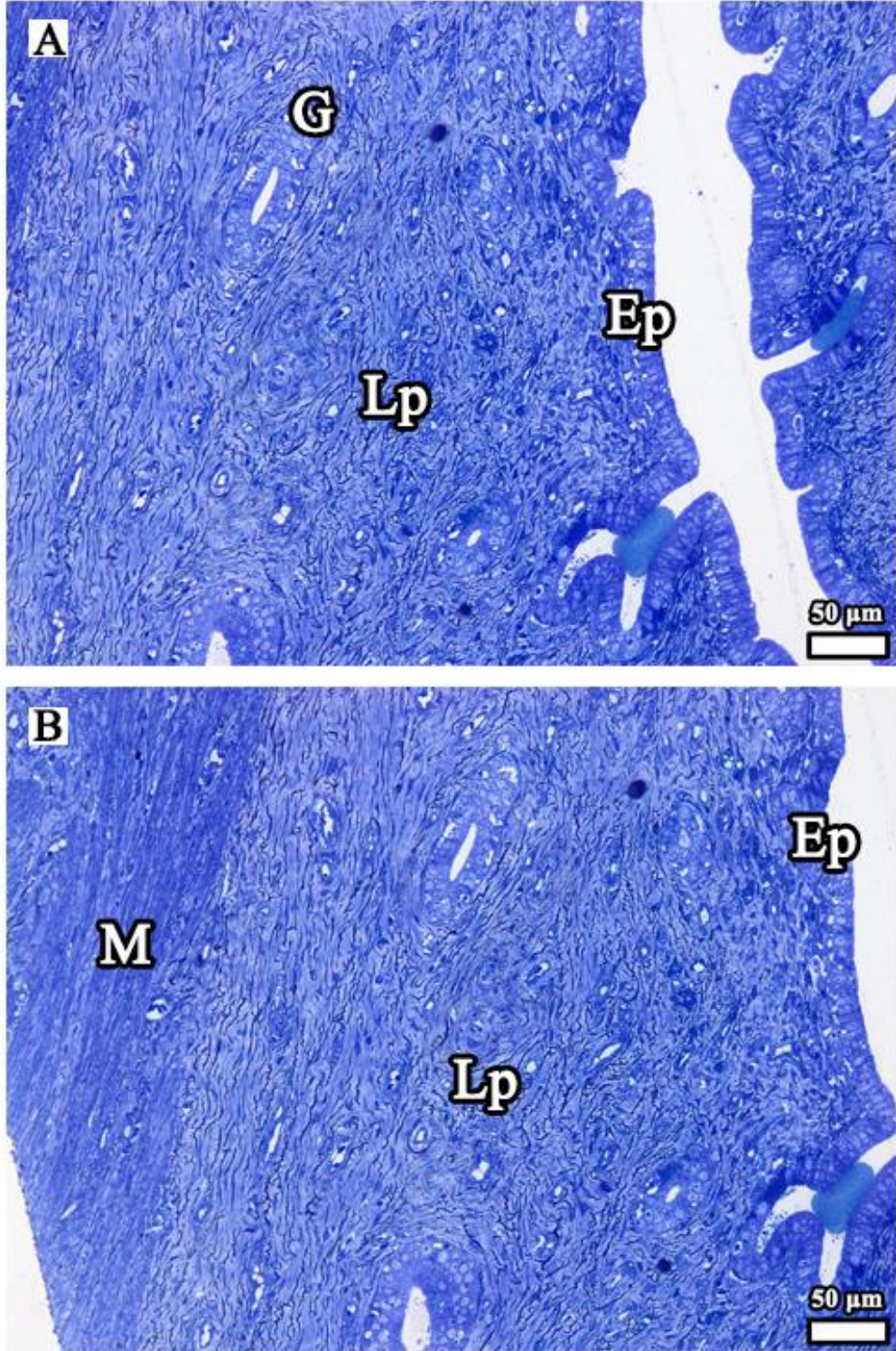
Şekil 35. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterusun miyometriyumu görülmektedir. Enine kesilen düz kas hücrelerinin ve çevre bağ dokusunun normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Yapısındaki kan damarları normal morfolojiye sahiptir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); kan hücreleri (Bc)

DM Grubundan Elde Edilen Bulgular

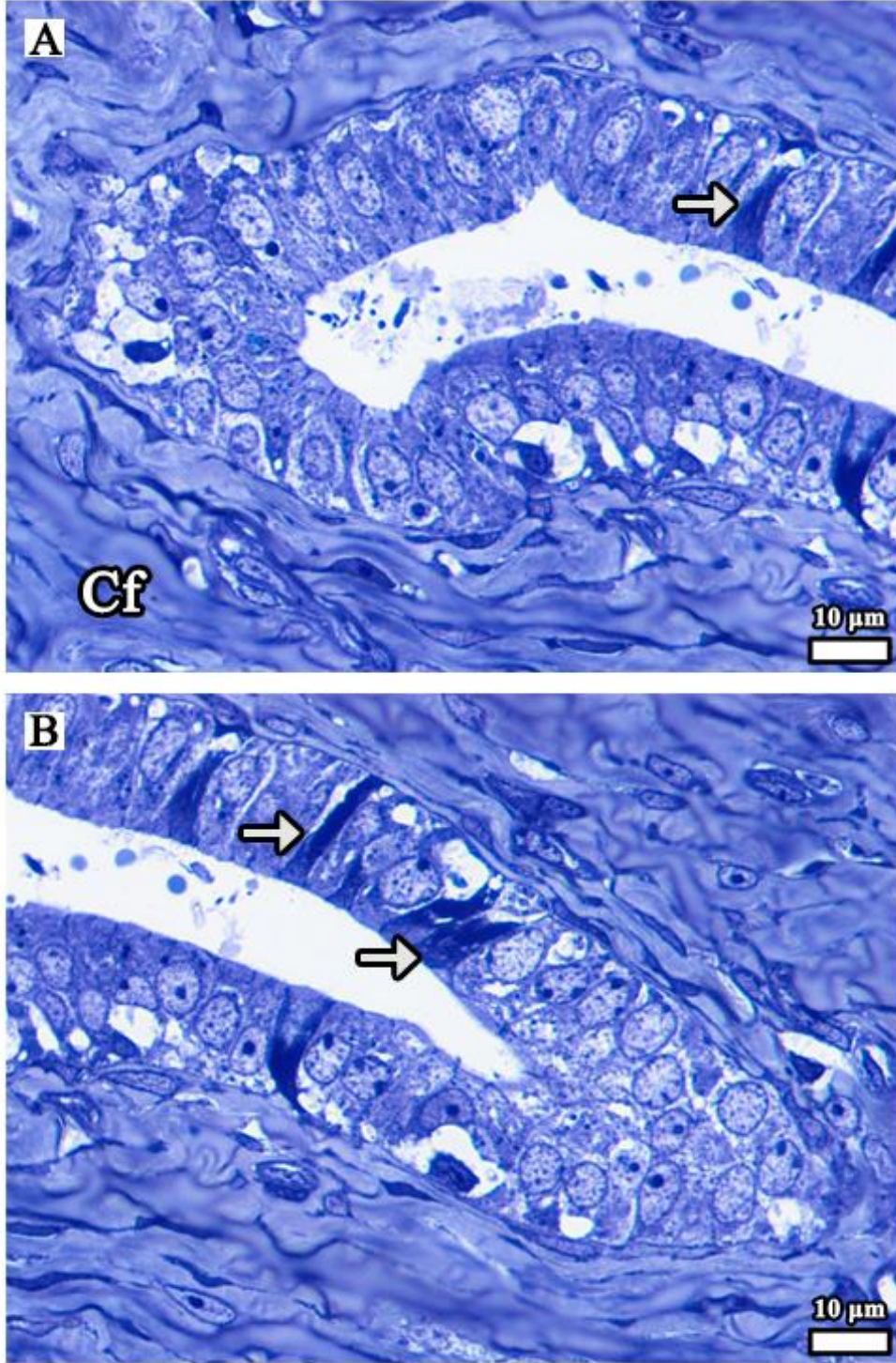
DM grubu uterus dokularına ait yarı ince kesitler incelendiğinde, koyu boyanan uterusun tüm tabakalarının sınırları kolayca ayırt edilebiliyordu (Şekil 36). Koyu boyanan örtü epiteline lamina propriyanın da eşlik ettiği gözlemlendi (Şekil 37). Tek katlı prizmatik örtü epiteli de koyu boyanan hücrelerden zengindi, altındaki bazal membran iyi seçilemiyordu ve bazı alanlarda hücre kayıpları bulunmaktaydı (Şekil 38). Sınırları belirgin olmayan örtü epiteli hücrelerinde ve uterus lümeninde biriken farklı çaptaki salgı maddelerinin yanı sıra yüzey epitelinden koparak lümende biriken hücre parçaları da gözlemlendi (Şekil 39-42). Lamina propriyada bulunan bağ dokusu ve uterus bezi hücrelerinin büyük oranda koyu boyandığı görüldü. Koyu boyanan bu hücrelerin, fonksiyonlarını yitiren hücreler oldukları düşünülmektedir. Ayrıca uterus bezi lümenini tamamen dolduran salgı kitlesinin varlığı da dikkat çekmektedir (Şekil 43). Uterus bezi hücrelerinin sınırlarının belirsizliği ve lamina propriyada çok sayıda makrofajın varlığı gözlemlendi (Şekil 44). Sınırları belirgin olmayan ve biçimleri bozulmuş bez epiteli hücrelerinin ve çekirdeklerinin bazal membranları da iyi ayırt edilemiyordu (Şekil 45). Endometriyumda çok sayıda makrofajın yanı sıra, kan damarlarına yakın yerleşim gösteren mast hücrelerine rastlanmaktaydı. Bu tabakadaki damarların endotelleri koyu boyanmıştı (Şekil 46). Miyometriyumun sirküler ve longitudinal olarak düzenlenen iki kas tabakası arasındaki kan damarlarının, büyük oranda koyu boyanan bir endotel hücre tabakası ile astarlandığı gözlemlendi. Koyu boyanan düz kas liflerinin ve hücre çekirdeklerinin sınırları belirgin değildi. Kan damarlarının etrafındaki çevre dokuda mast hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu fark edildi (Şekil 47). Ayrıca endotel hücreleri çok sayıda düzensiz yüzeysel çıkıntıya sahipti ve kan damarlarının iç yüzeyine yapışan çok sayıda kan hücresinin varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 48). Uterusu en dıştan saran perimetriyum tabakasının da koyu boyandığı gözlemlendi (Şekil 49).



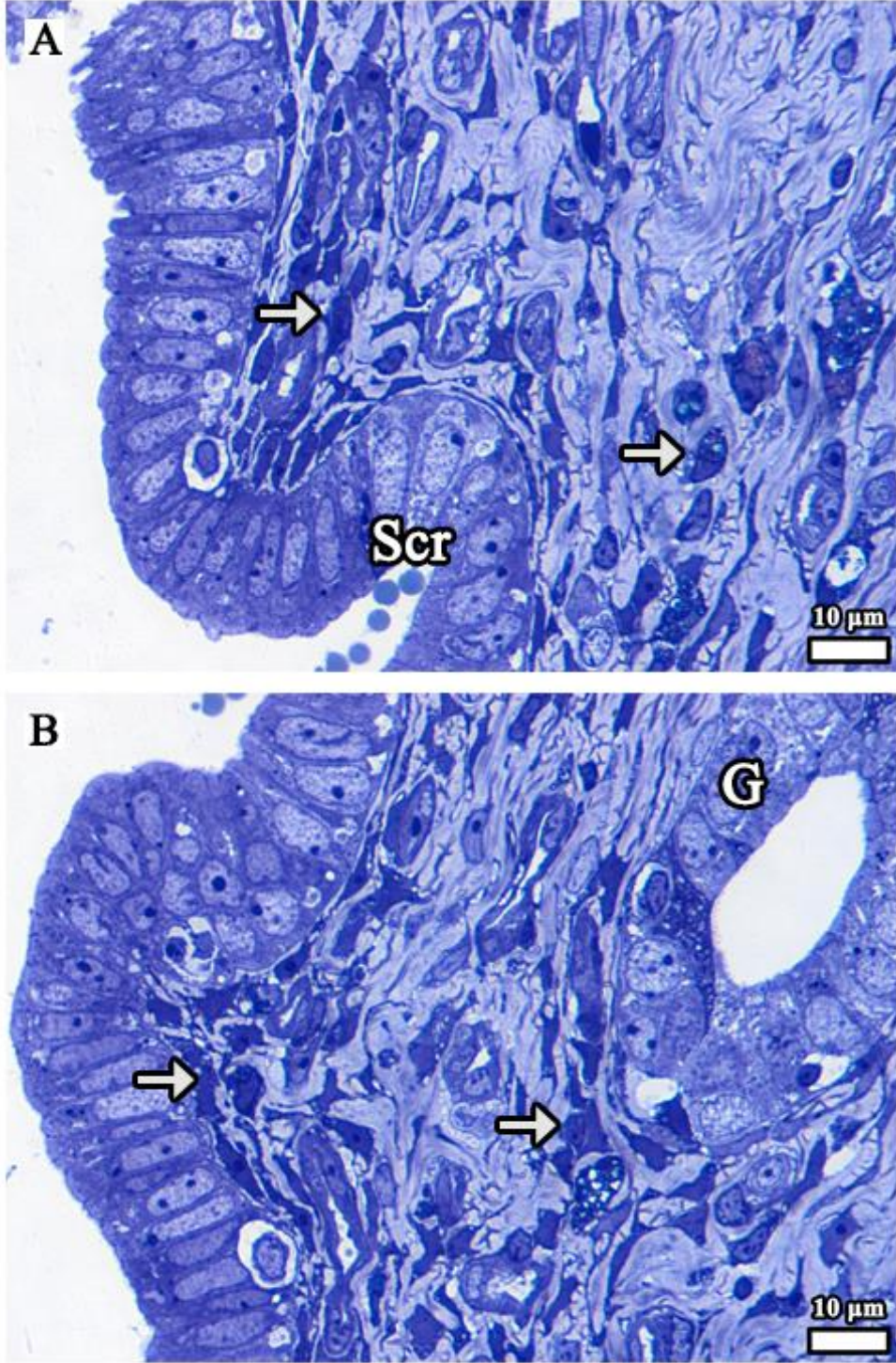
Şekil 36. DM grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakalarının sınırları birbirinden ayırt edilmekle beraber koyu boyandıkları gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



Şekil 37. (A, B) DM grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Koyu boyanan örtü epiteline, altındaki lamina propriyanın da eşlik ettiği fark edilmektedir. Bağ dokusu içerisindeki bez epitellerinin ve bağ dokusu elemanları arasındaki amorf ara maddenin koyu boyanması dikkat çekmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Lamina propriya (Lp); miyometriyum (M); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



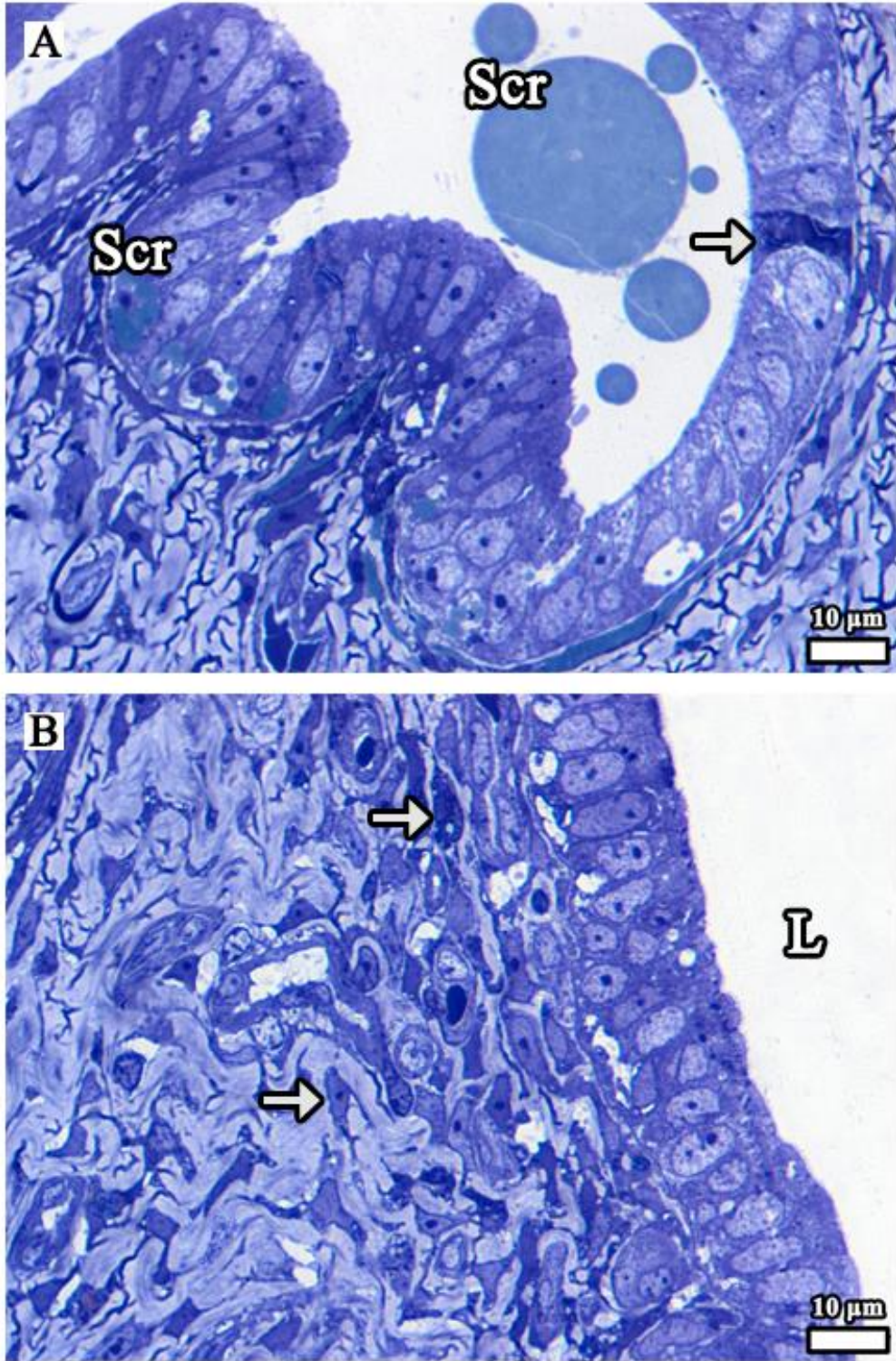
Şekil 38. (A, B) DM grubuna ait uterusu büyük büyütmede görülen örtü epitelinin koyu boyanan hücrelerden zengin olduğu, bazı alanlarda hücrelerin kaybolduğu gözlenmektedir. Epitelin altındaki bağ dokusunda çok sayıda koyu çizgilenmeler, buradaki biriken amorf ara maddeyi düşündürmektedir. Epiteli çevreleyen bazal membranının belirgin olmadığı görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bağ dokusu lifleri (Cf); koyu boyanan hücreler (kalın ok)



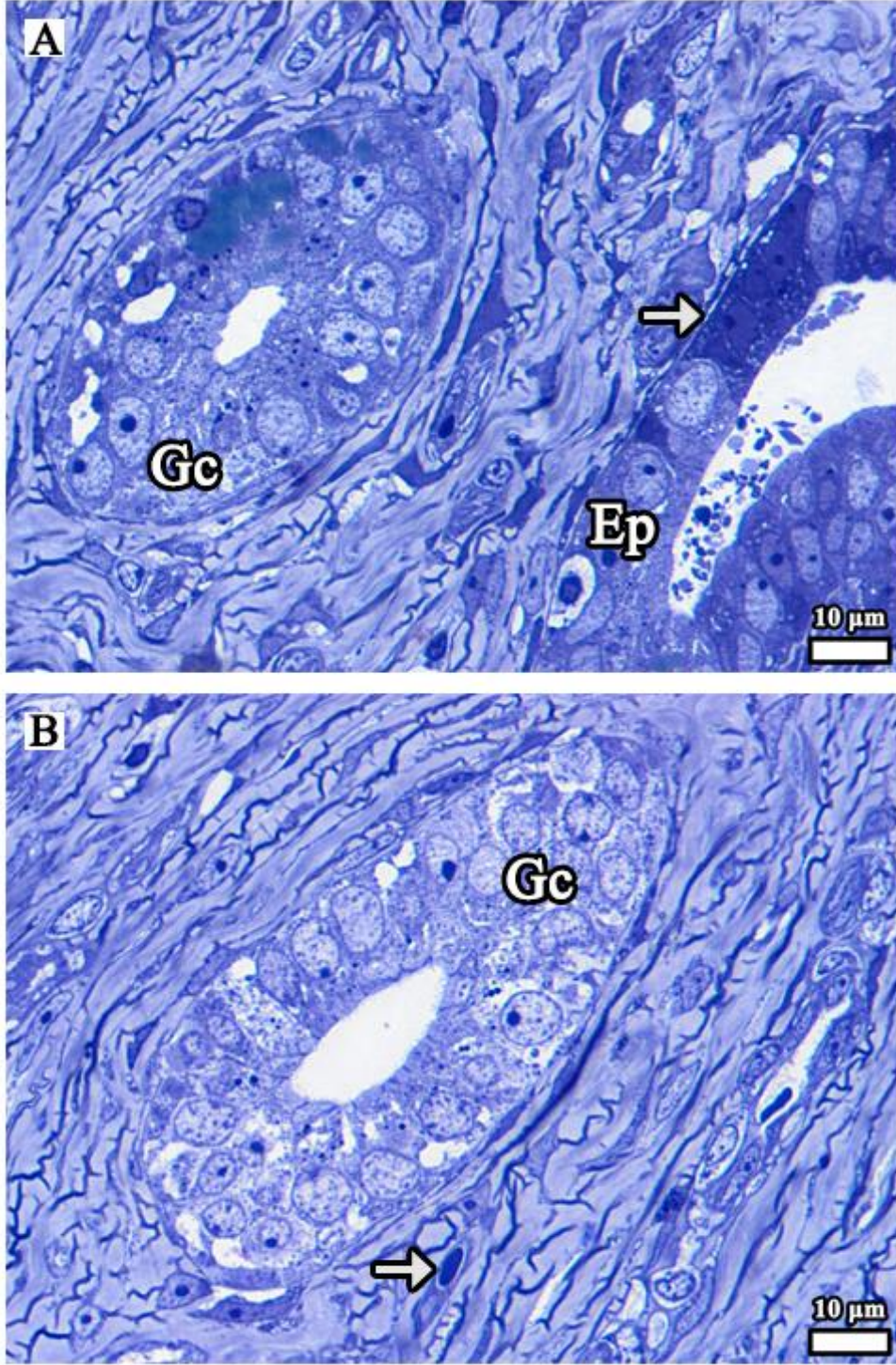
Şekil 39. (A, B) DM grubuna ait uterusda büyük büyütmede örtü epiteli görülmektedir. Çok sayıda koyu boyanan hücreler dikkat çekmektedir. Hücre ve dokularda artan koyu boyanma özelliği, büyük oranda fonksiyonunu yitirme sonucunda ortaya çıkmaktadır. Lümeninde biriken salgı maddesi bu grubun karakteristik bir özelliğidir. Bağ dokusu hücrelerinin de genelde koyu boyandığı gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); salgı granülleri (Scr); uterus bezi (G)



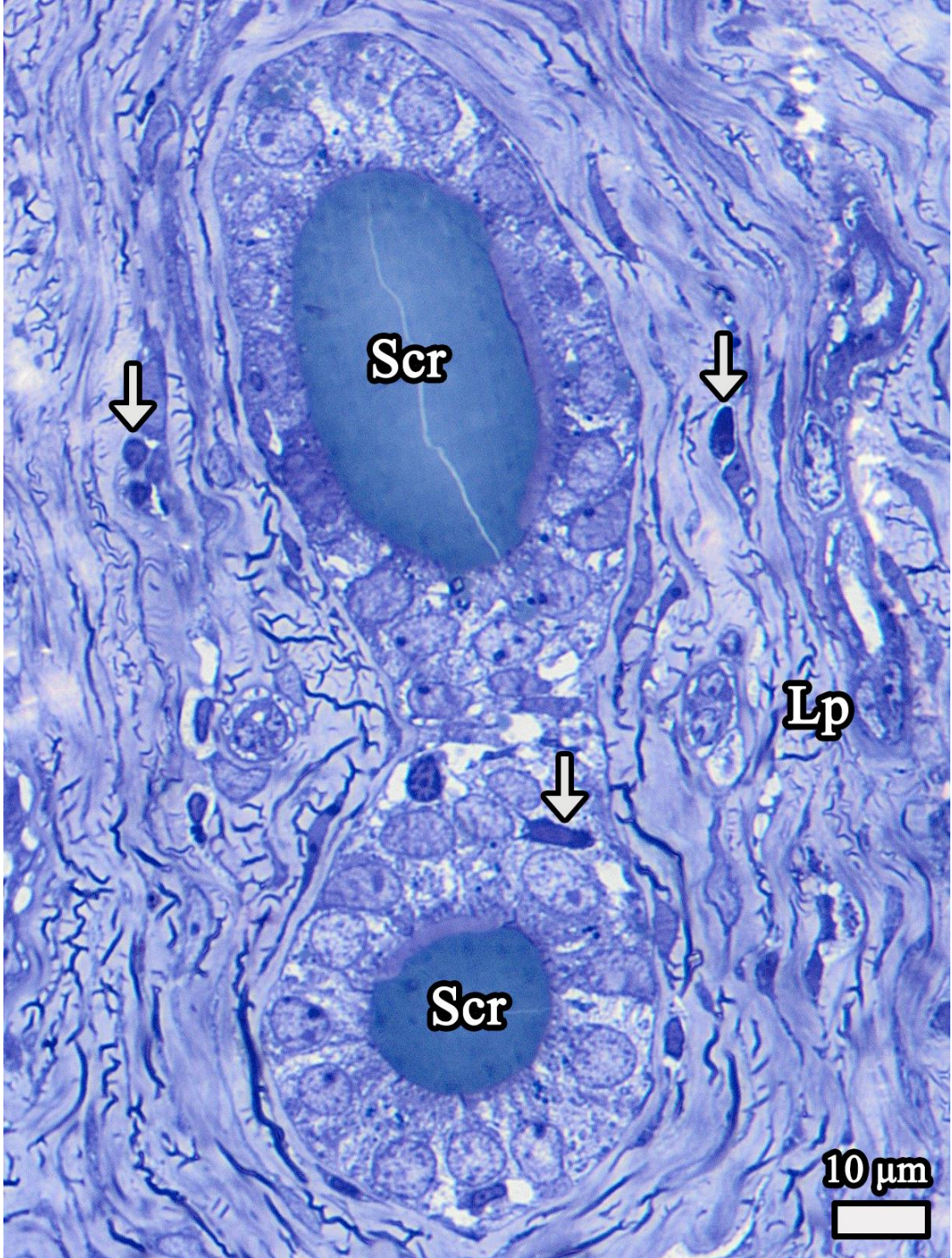
Şekil 40. DM grubuna ait uterusun örtü epiteli ve uterus lümeninde biriken büyük çaplı salgı kitlesi görülmektedir. Prizmatik biçimli örtü epiteli hücreleri genelde biçimlerini korumakla beraber aralarında çok sayıda koyu boyanan hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Örtü epitelinin altındaki bazal membran ise iyi seçilememektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); salgı maddesi (Scr)



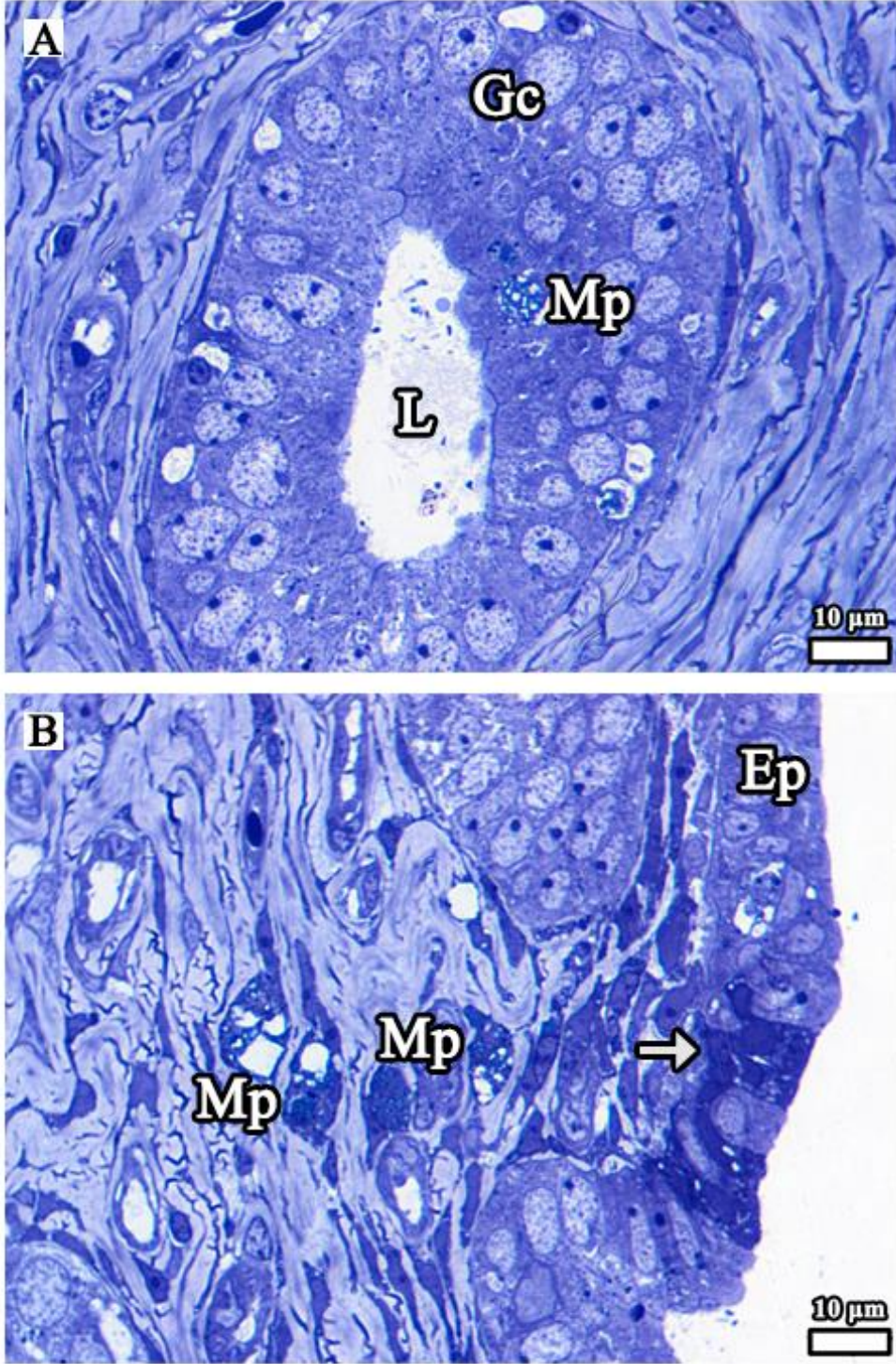
Şekil 41. (A, B) DM grubuna ait uterusun örtü epiteli ve uterus lümeninde biriken farklı çaptaki salgı maddeleri görülmektedir. Prizmatik biçimli örtü epiteli hücreleri genelde biçimlerini korumakla beraber hücre sınırlarının belirgin olmadığı ve aralarında çok sayıda koyu boyanan hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); lümen (L); salgı maddesi (Scr)



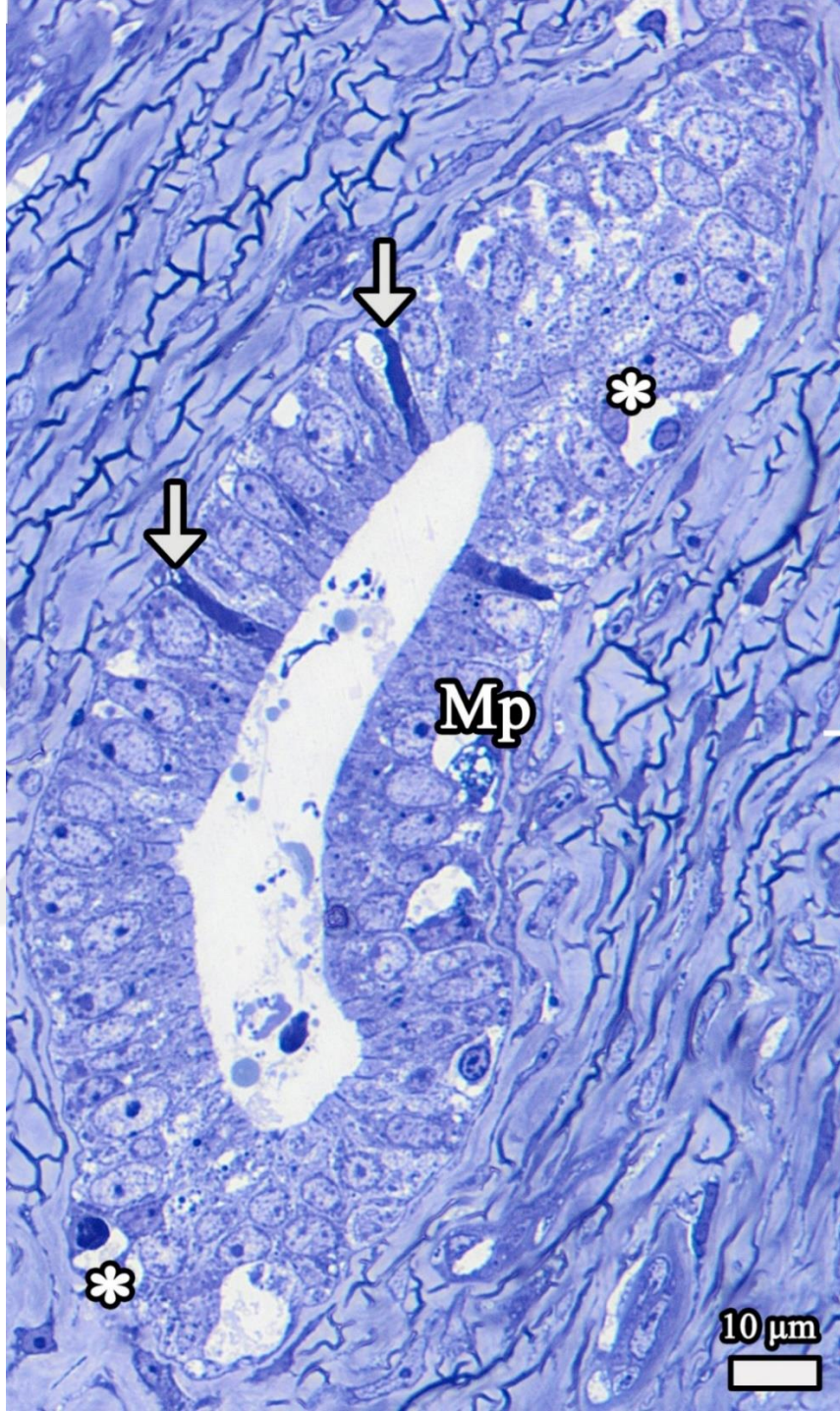
Şekil 42. (A, B) DM grubuna ait uterusda büyük büyütmede örtü ve bez epitelleri görülmektedir. Örtü epitelinin yüzeyinden çok sayıda hücre parçacıklarının koptuğu ve yüzeyde toplandığı gözlenmektedir. Örtü epitelinde fazla sayıda koyu boyanan hücreler bulunmaktadır. Lamina propriyadaki bez hücrelerinin sınırlarının da belirgin olmayışı ve çoğu hücrenin koyu boyanması dikkat çekmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bez hücreleri (Gc); koyu boyanan hücreler (kalın ok); örtü epiteli (Ep)



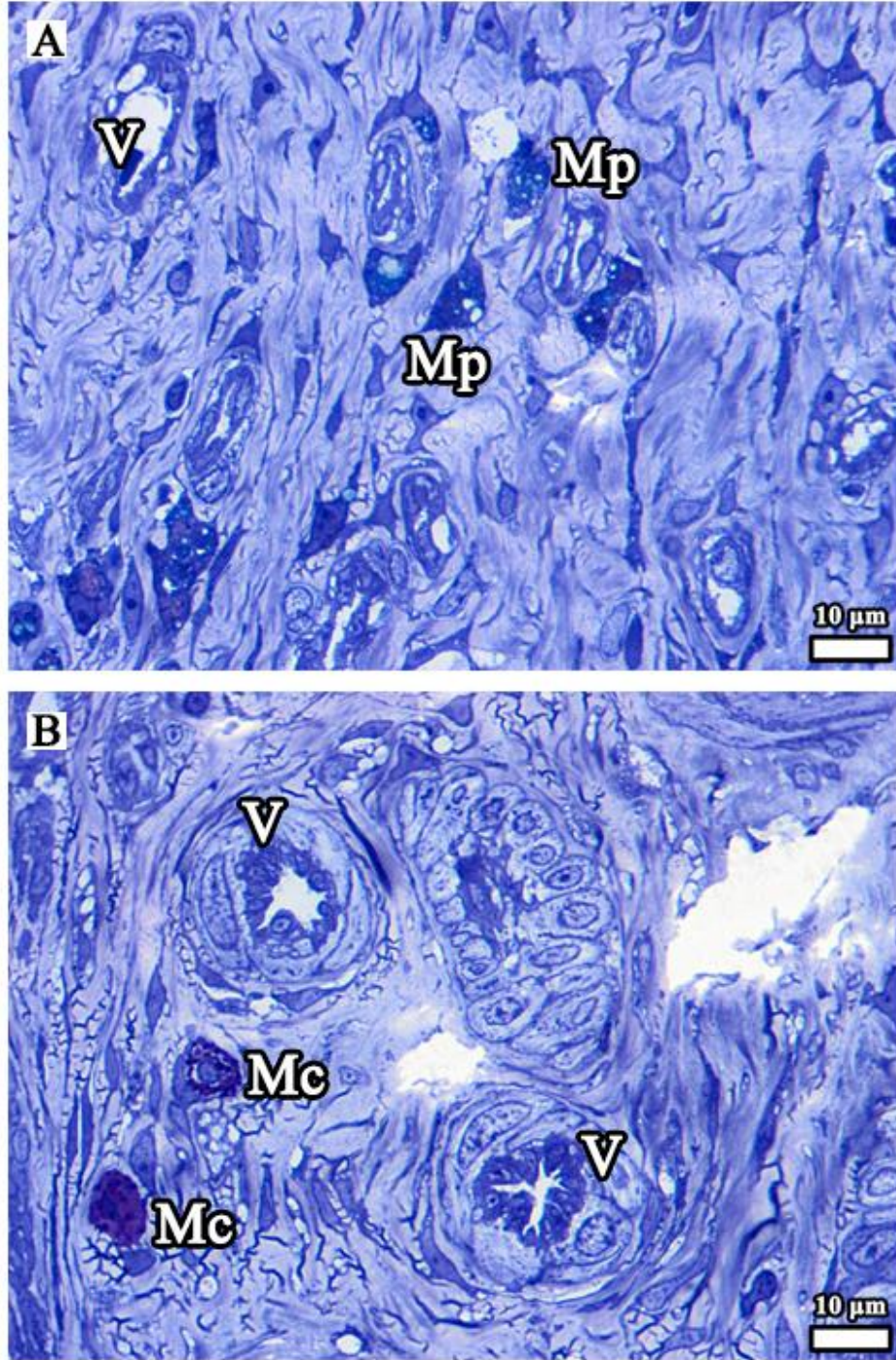
Şekil 43. DM grubuna ait uterusda büyük büyütmede uterus bezleri görülmektedir. Bezlerin lümeninde biriken ve lümenin tamamını dolduran salgı maddeleri dikkat çekmektedir. Bez hücrelerinin biçimlerinin genelde bozulduğu ve hücre sınırlarının fark edilemediği gözlenmektedir. Çevre bağ dokudaki hücrelerin koyu boyanması bu gruba ait bir özelliktir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); lamina propriya (Lp); salgı maddesi (Scr)



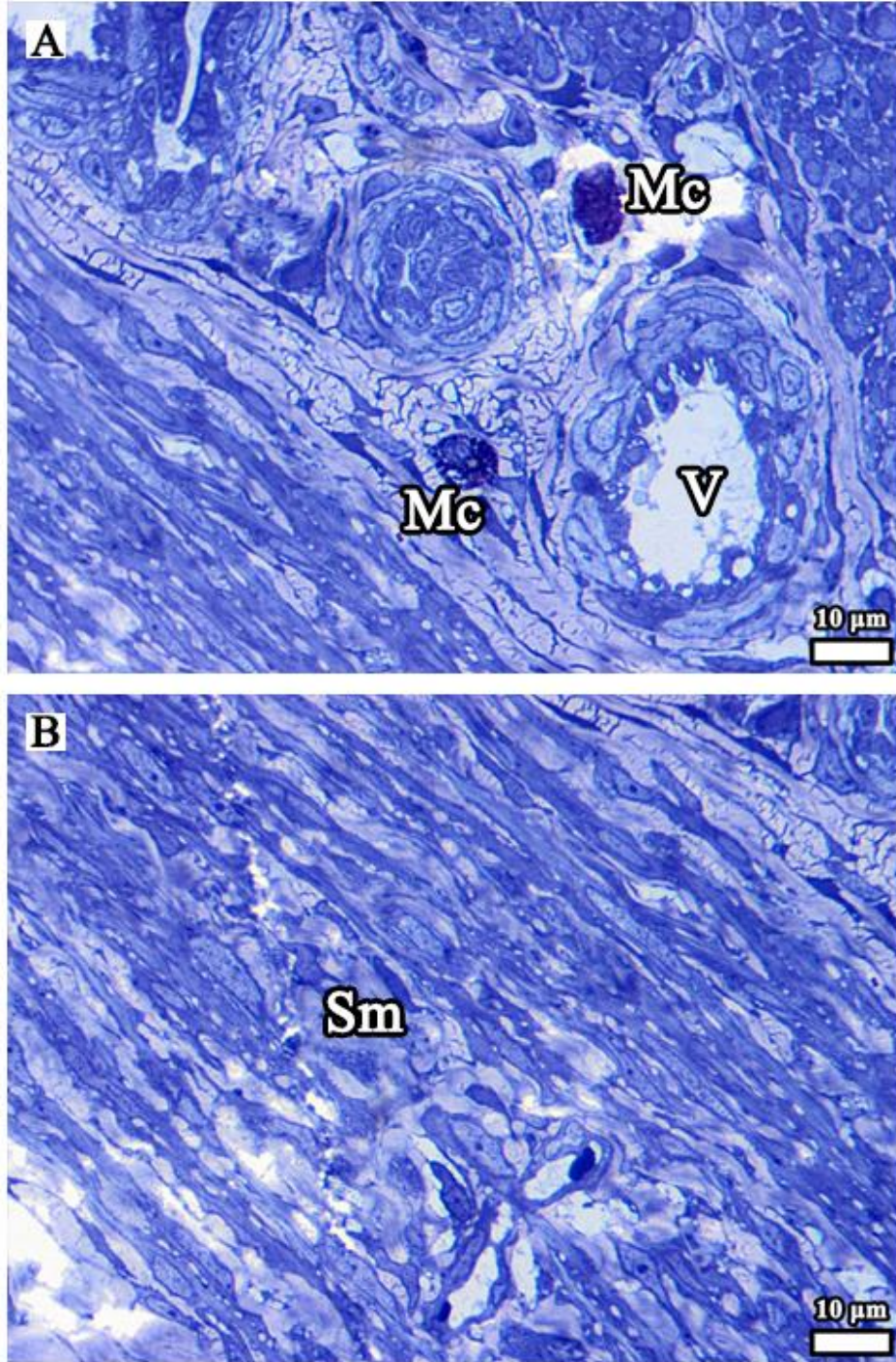
Şekil 44. (A, B) DM grubuna ait uterus dokusunun büyük büyütmede örtü ve bez epitelleri görülmektedir. Bezin lümeninde biriken bir madde bulunmazken, hücrelerin sınırlarının iyi korunmadığı fark edilmektedir. Lamina propriyada çok sayıda makrofaj gözlenmektedir. Örtü ve bez epitellerini çevreleyen bazal membran iyi ayırt edilememektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bez hücreleri (Gc); koyu boyanan hücreler (kalın ok); lümen (L); makrofajlar (Mp); örtü epiteli (Ep)



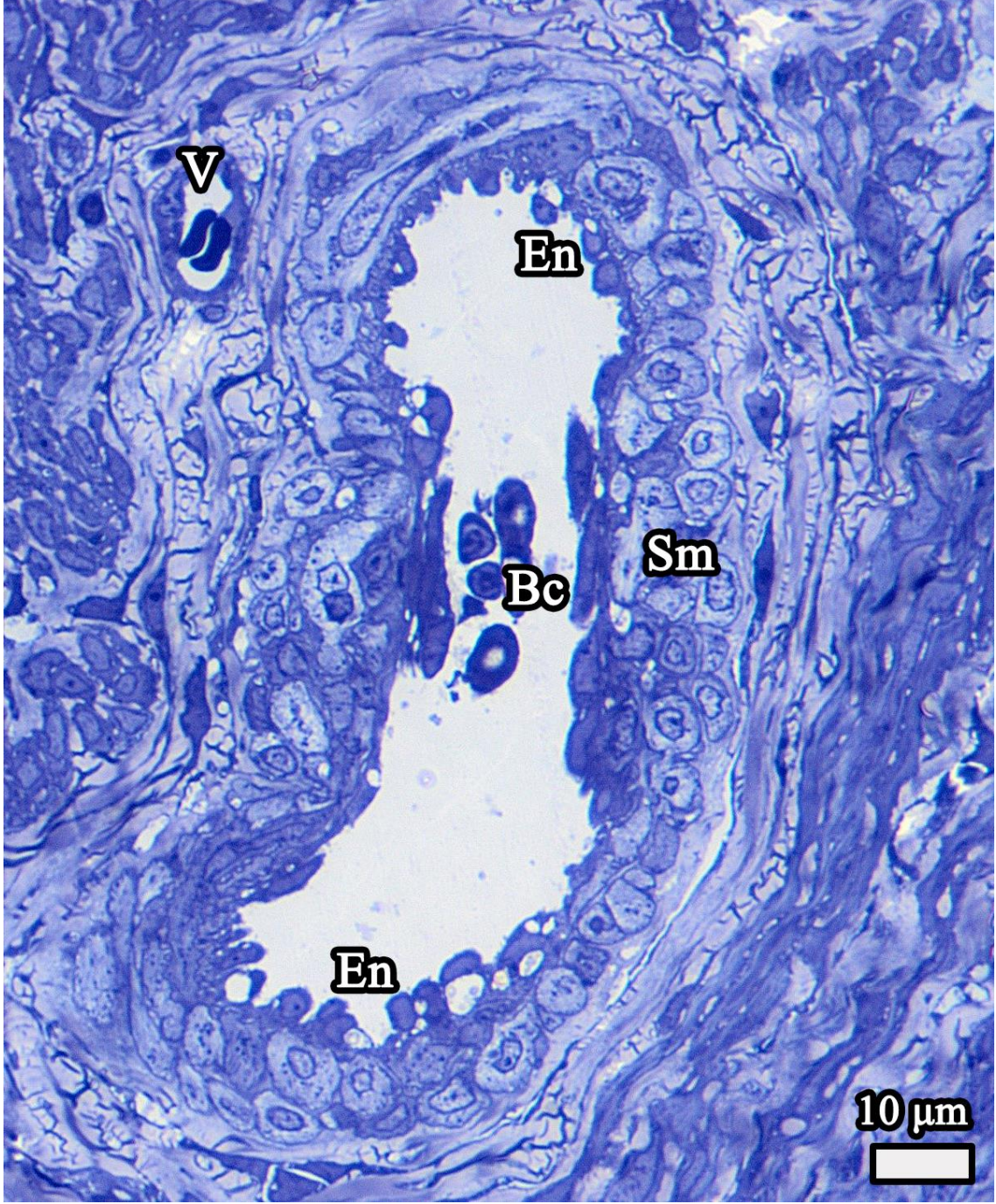
Şekil 45. DM grubuna ait uterus dokusunda büyük büyütmede bir uterus bezi görülmektedir. Bez hücrelerinin sınırlarının çoğunlukla belirsiz olduğu, hücre çekirdeklerinin biçimlerinin bozulduğu ve aralarında çok sayıda hücre kaybının olduğu gözlenmektedir. Bez epitelinin içinde yer yer koyu boyanan yüksek boylu prizmatik hücrelerin varlığı dikkat çekmekte ve bu yapıların, fonksiyonlarını yitiren hücreler olduğu düşünülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); makrofaj (Mp); vakuollü yapılar (yıldız)



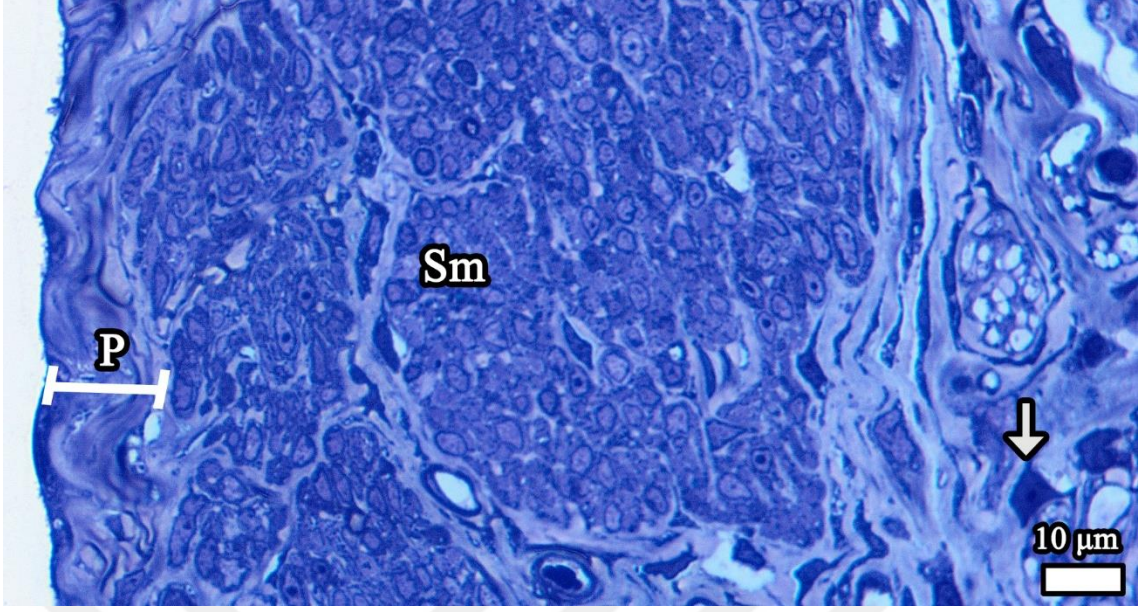
Şekil 46. (A, B) DM grubuna ait uterusun büyük büyütmede endometriyum tabakası görülmektedir. (A) Endometriyumdaki bağ dokusu hücrelerinden fibroblast/fibrositler arasında çok sayıda büyük boyutlu koyu boyanan hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Sitoplazmalarının köpüksü görünümlü olması bu hücrelerin makrofaj olduğunu düşündürmektedir. (B) Endometriyumda bulunan kan damarları ile mast hücreleri görülmektedir. Damar endotelinin koyu boyandığı fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); makrofaj (Mp); mast hücresi (Mc)



Şekil 47. (A, B) DM grubuna ait uterusun miyometriyum tabakası görülmektedir. (A) Sirküler ve longitudinal seyreden düz kas tabakaları arasındaki bağ dokusu içinde, endotelileri büyük oranda deforme olmuş kan damarları ile çevre dokuda bulunan mast hücreleri gözlenmektedir. (B) Sirküler seyreden kas liflerinin aralıklı yerleşim göstermesi, sınırlarının düzgün olmaması dikkat çekmektedir. Düz kas hücreleri çekirdeklerinin sınırları belirgin olmadığı görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); mast hücreleri (Mc)



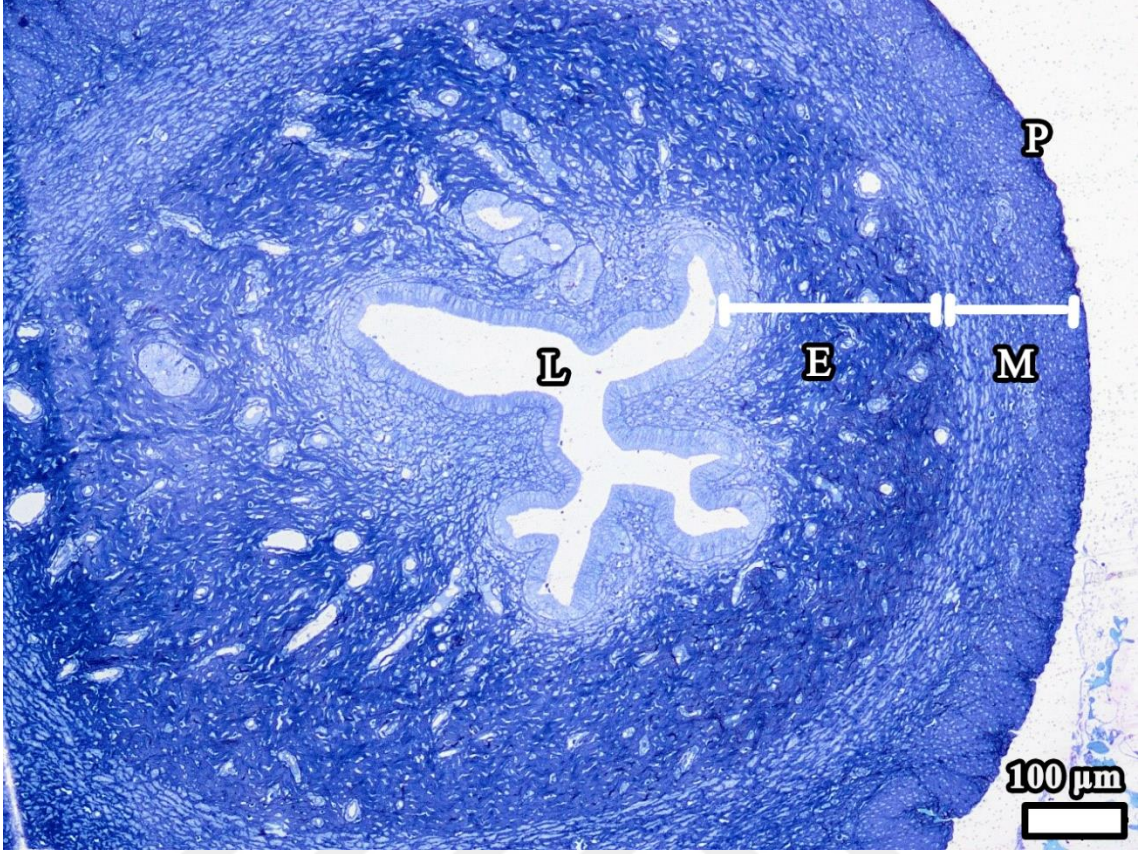
Şekil 48. DM grubuna ait uterus miyometriyumunda büyük büyütmede bir kan damarı görülmektedir. Çoğu yerde iki sıralı düz kas lifleri ile çevrili olan damarın, endotel hücrelerinin koyu boyanması ve çok sayıda heterojen yüzeysel çıkıntılara sahip olması dikkat çekmektedir. Enine kesilen bazı düz kas hücre çekirdeklerinin biçimlerinin önemli ölçüde bozulduğu gözlenmektedir. Damar iç yüzeyine yapışan kan hücrelerinin yaygınlığı bu grubun karakteristik bir özelliğidir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); endotel hücreleri (En); kan hücreleri (Bc)



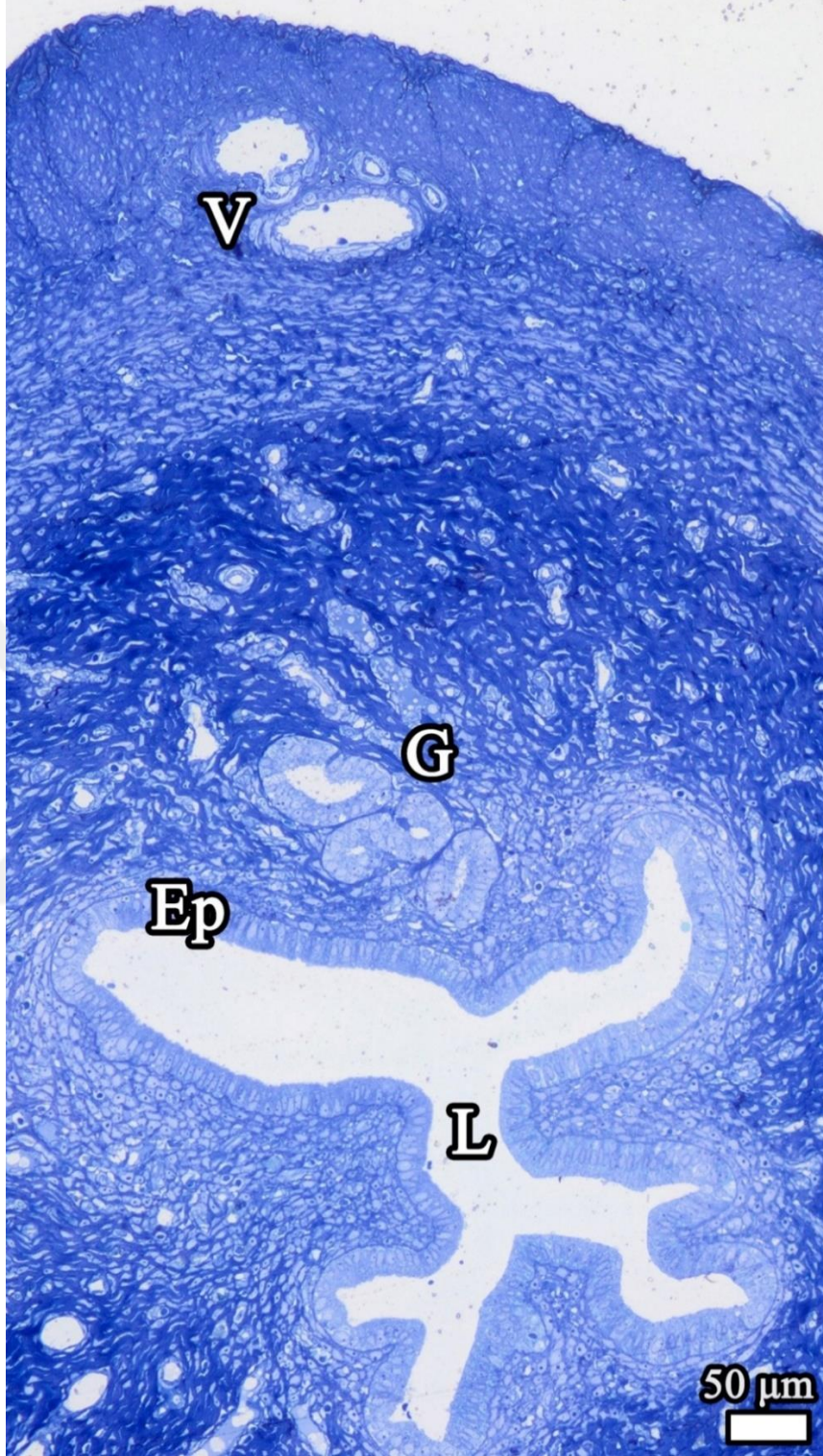
Şekil 49. DM grubuna ait uterus dokusunda miyometriyumun longitudinal tabakası ve perimetrium görülmektedir. Enine kesilen düz kas liflerinin koyu boyanmasının yanı sıra hücre çekirdeği sınırlarının ayırt edilememesi ve çekirdeklerin boyut olarak küçülmesi dikkat çekmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Düz kas (Sm); koyu boyanan hücreler (kalın ok); perimetrium (P)

DK1 Grubundan Elde Edilen Bulgular

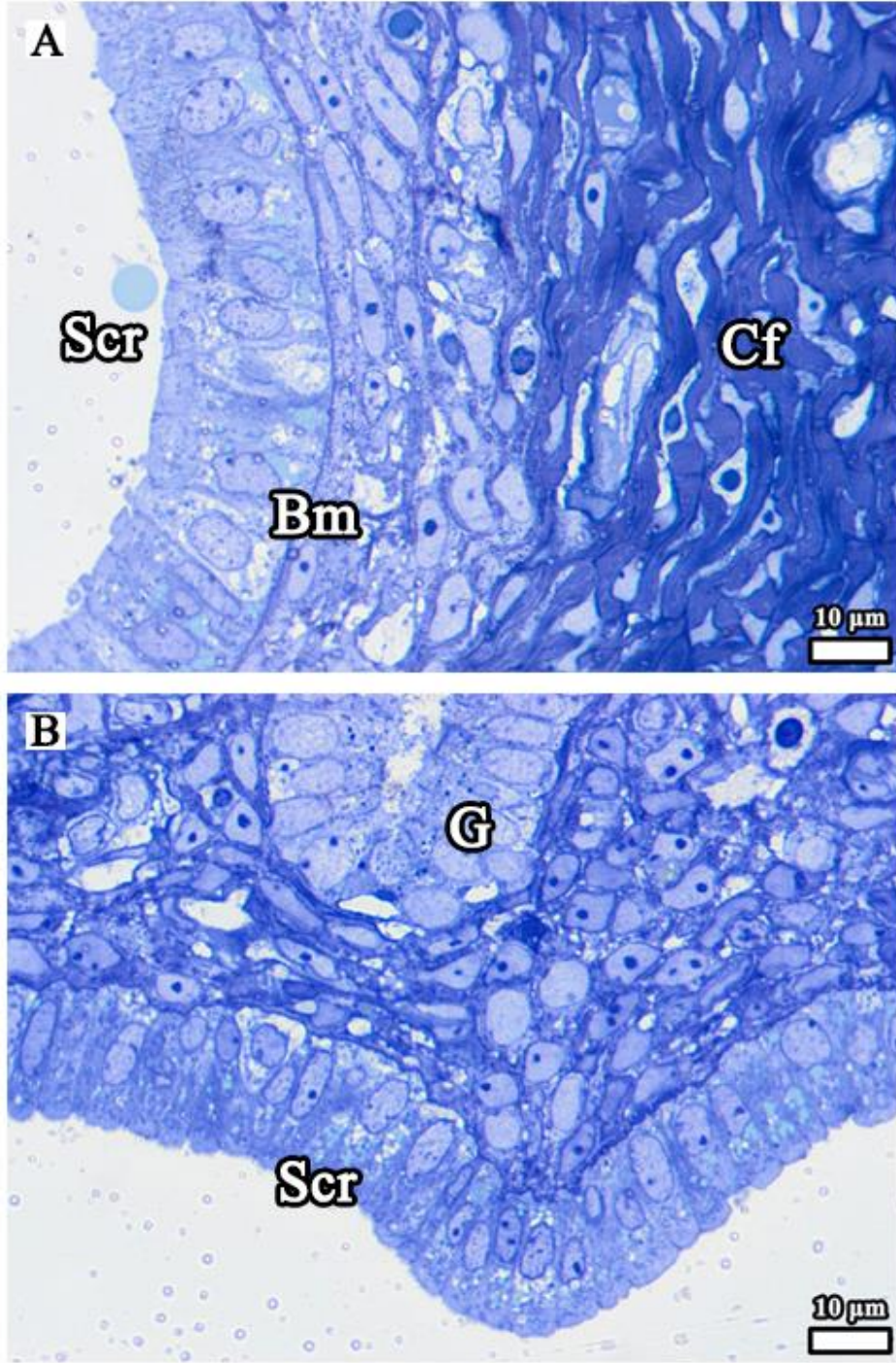
DK1 grubu uterus dokularına ait yarı ince kesitler incelendiğinde, tüm tabakaları birbirinden ayırt edilebilen uterusun normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 50). Genel görüntüsüne bakıldığında, uterusun tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki bağ dokusu iyi korunmuştu (Şekil 51). Epitel hücrelerinin sınırları ve bazal membran belirgindi. Uterus lümeninde salgı maddesi bulunmakta ve lamina propriyadaki bağ dokusu lifleri koyu boyanmaktaydı (Şekil 52). Normal morfolojiye sahip uterus bezi hücrelerinin hem apikal hem de bazal kısımlarında bulunan salgı granülleri dikkat çekiyordu (Şekil 53). Uterus bezlerine ait bazal membranlar belirgin ve sürekli olup, bez hücrelerinin çevre doku ile bütünlüğünü koruduğu gözlemlendi (Şekil 54). Endometriyumda çok sayıda makrofajın varlığı dikkat çekmekteydi. Bu tabakada bulunan kan damarları normal yapıda olup, bazı endotel hücrelerinin koyu boyandığı gözlemlendi (Şekil 55). Kan damarlarının lümenindeki artan viskoziteye bağlı olarak yoğun boyanmaların olduğu fark edildi. Çevre bağ dokusunda bulunan liflerin de koyu boyandığı gözlemlendi (Şekil 56). Miyometriyumun sirküler ve longitudinal düzenlenen iki tabakasında bulunan elemanlar ve bu iki tabaka arasındaki kan damarları normal yapıdaydı. Bazı kan damarlarının lümeninde pıhtılaşmanın varlığı belirgindi (Şekil 57).



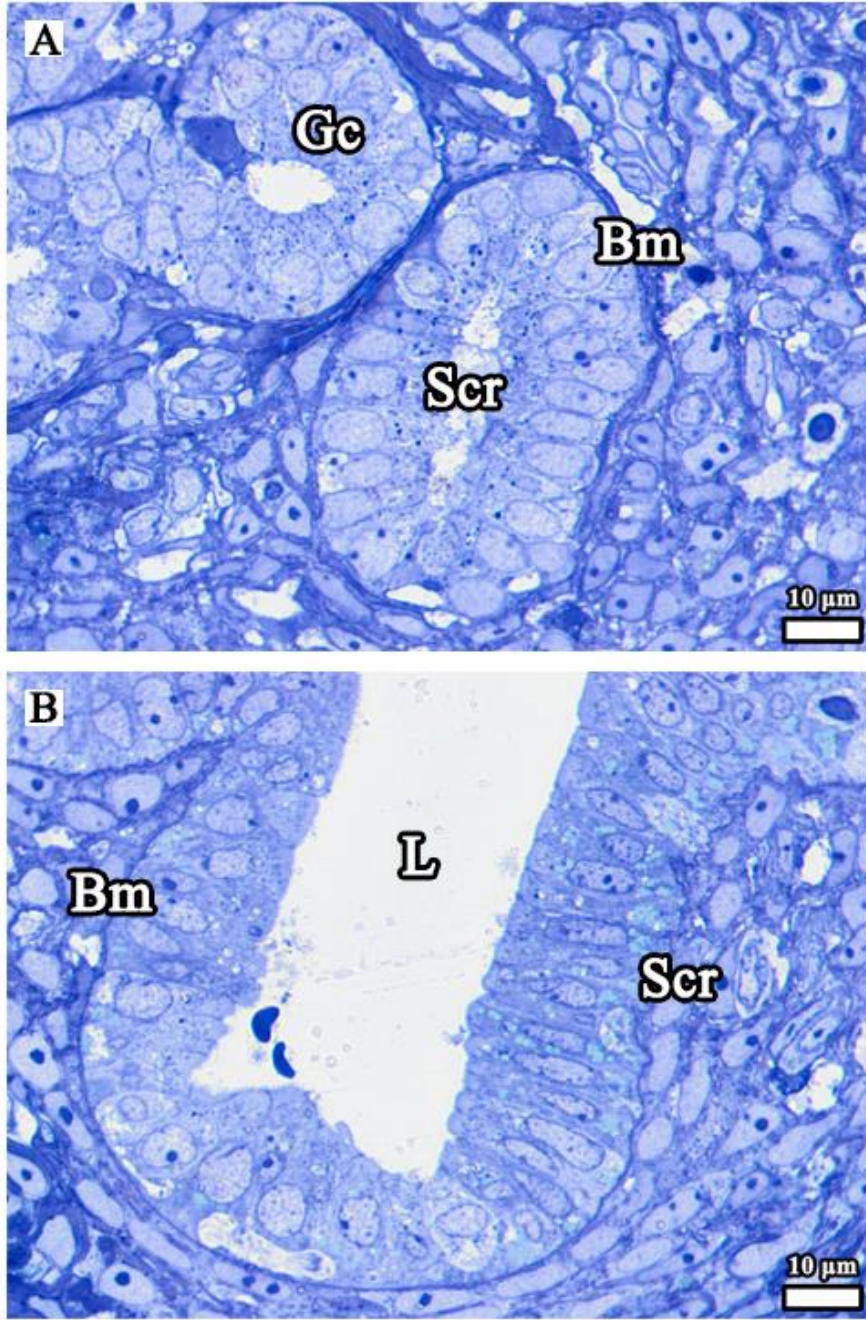
Şekil 50. DK1 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Bu büyütmede tüm tabakaların normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



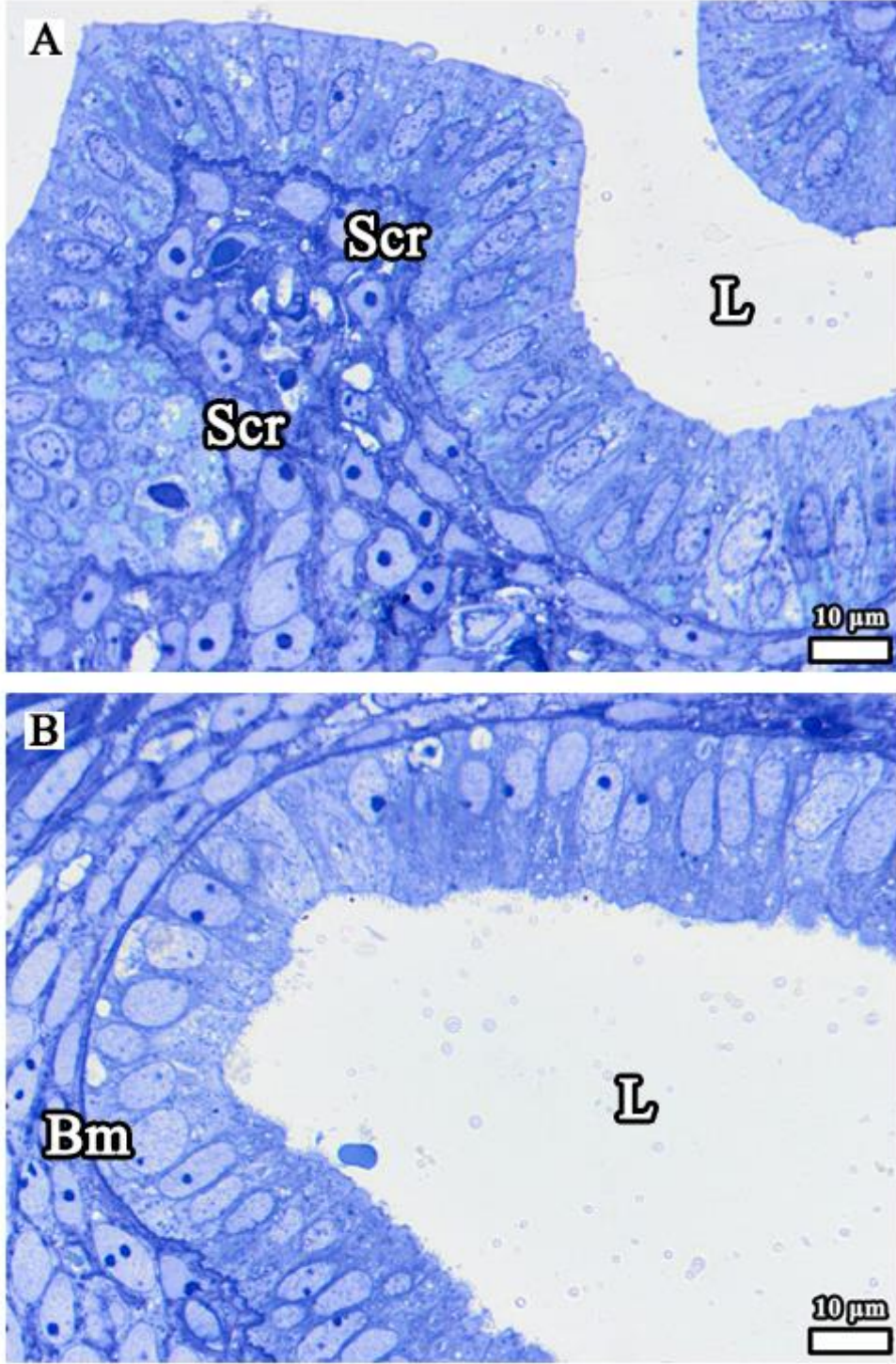
Şekil 51. DK1 grubuna ait uterusun daha büyük büyütmede genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Uterus lümenini astarlayan tek katlı prizmatik örtü epiteli normal yapıdadır ve belirgin bir bazal membrana sahiptir. Endometriyumdaki bezler normal morfoloji göstermektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); lümen (L); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



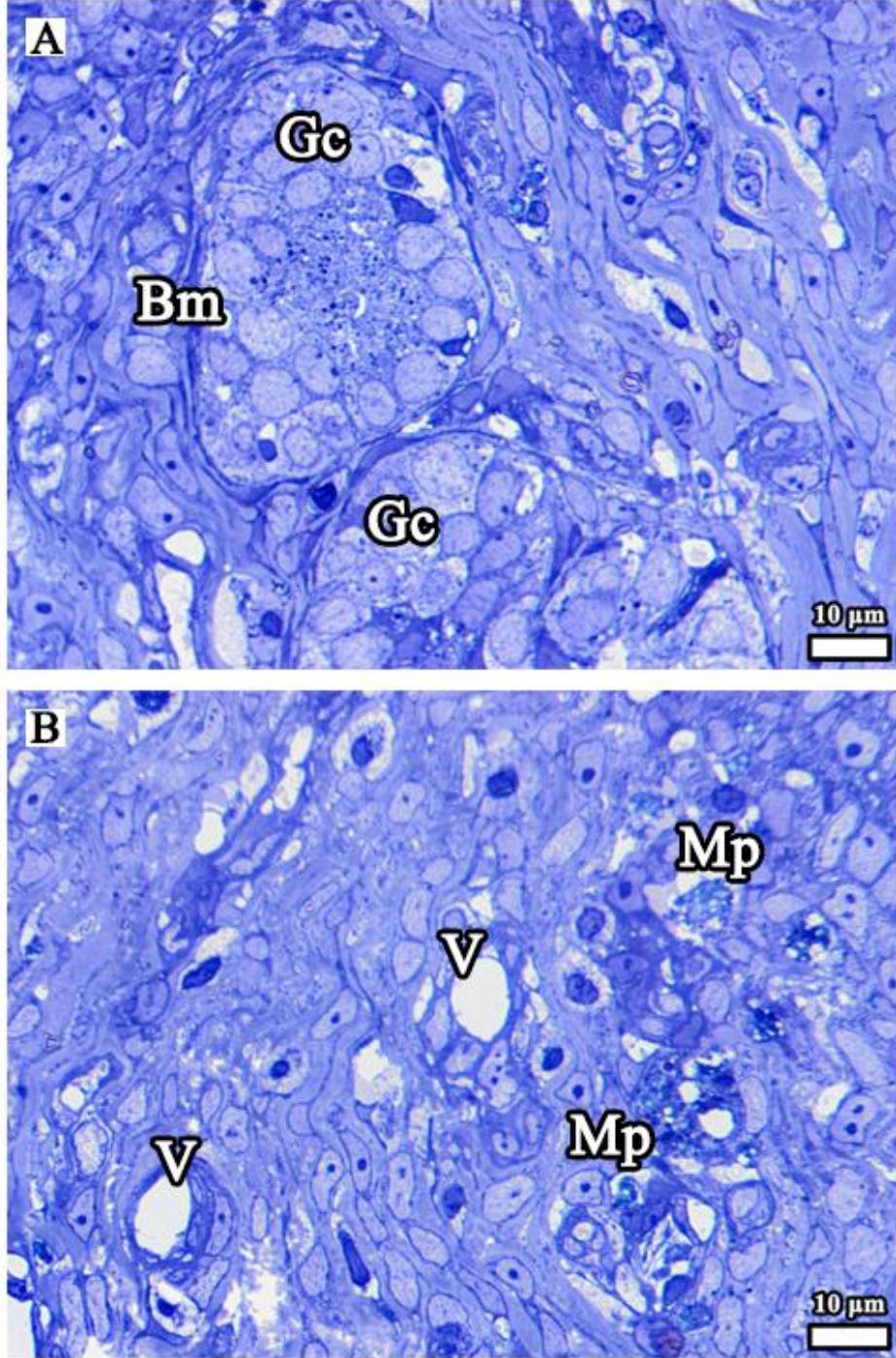
Şekil 52. (A, B) DK1 grubuna ait uterusun örtü epiteli büyük büyütmede görülmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epitelindeki hücrelerin sınırlarının belirgin, bazal membranlarının ise sürekli olduğu fark edilmektedir. Uterus lümeninde ve hücre sitoplazmalarında bulunan salgı maddeleri dikkat çekmektedir. (A) Lamina propriyadaki kollajen liflerinin yoğun boyanan bantlar şeklinde organize olduğu gözlenmektedir. Lifler arasında çok az sayıda hücre bulunmaktadır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); kollajen lifler (Cf); salgı granülleri (Scr); uterus bezi (G)



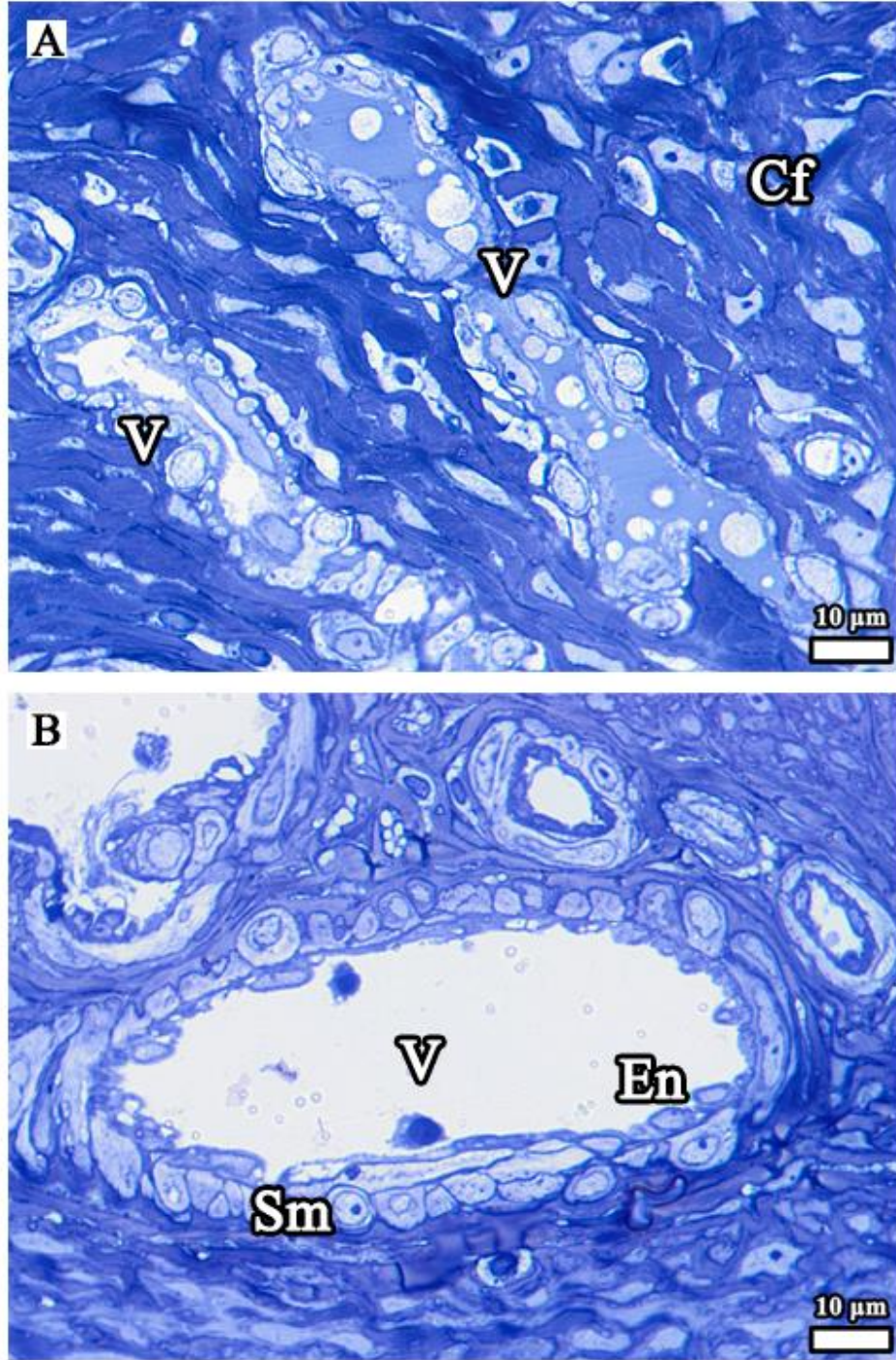
Şekil 53. (A, B) DK1 grubuna ait uterusun örtü/bez epiteli görülmektedir. (A) Lamina propriyada bulunan bir uterus bezi gözlenmektedir. Bez hücrelerinin normal yapıda olduğu ve çevre doku ile bütünlük sağladığı görülmektedir. Bez hücrelerinin apikal kısımları salgı granülleri ile doludur. (B) Örtü epitelinin lamina propriyaya doğru uzanarak oluşturduğu örtü/bez epiteli görülmektedir. Prizmatik biçimli olan epitel hücreleri belirgin bir bazal membranla çevrelenmiştir. Bez hücrelerinin hem apikal hem de bazal kısımlarında bulunan çok sayıda salgı granülleri dikkat çekmektedir. Bez lümeninde hücre kalıntıları gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); lümen (L); salgı granülleri (Scr)



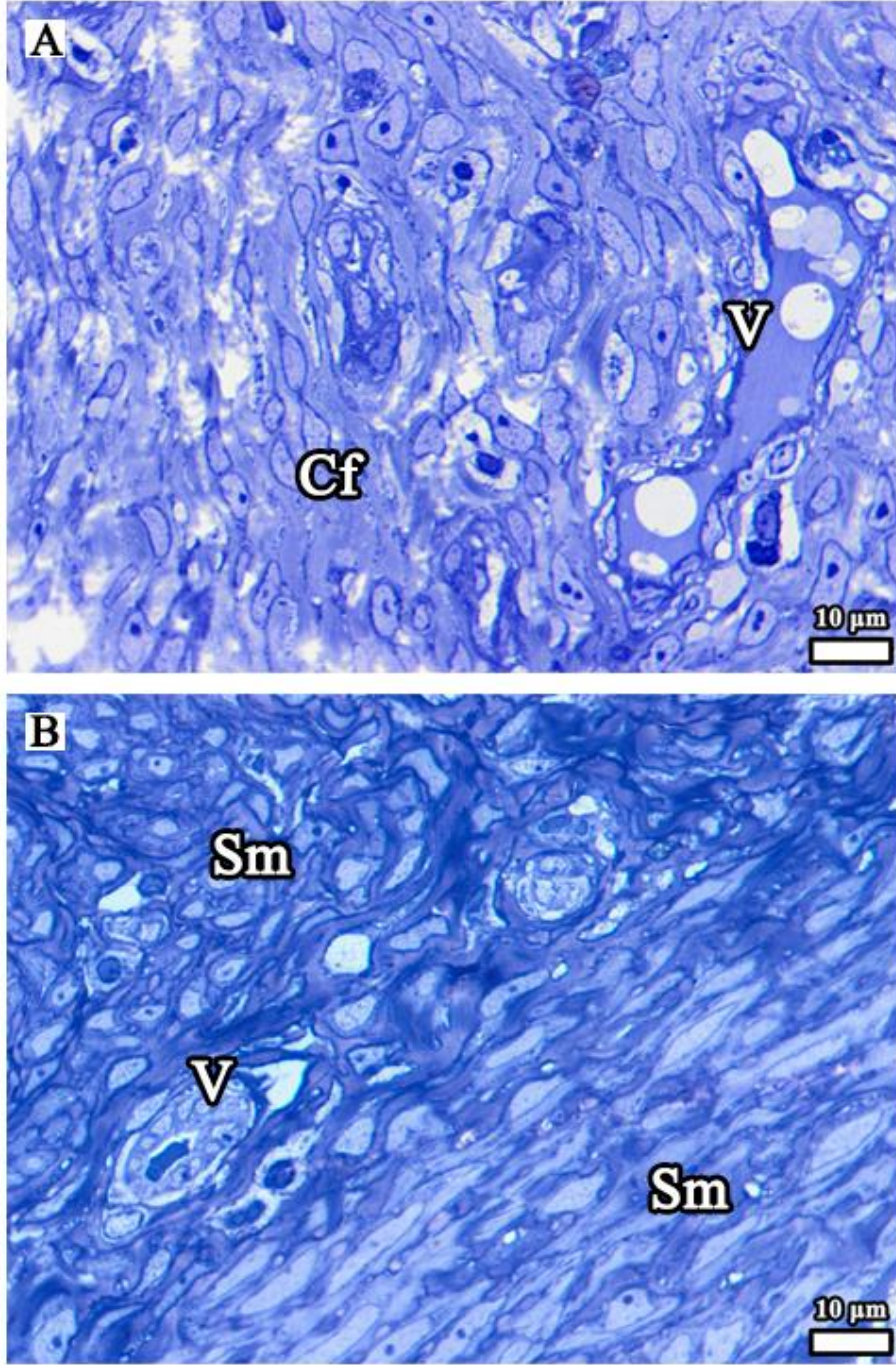
Şekil 54. (A, B) DK1 grubuna ait uterusun örtü/bez epiteli görülmektedir. Örtü epitelindeki hücrelerin normal yapıda oldukları ve çevre doku ile bütünlüklerini korudukları gözlenmektedir. Örtü epitel hücrelerinin apikal ve bazal kısımları salgı granülleri ile doludur. Prizmatik biçimli olan epitel hücreleri belirgin bir bazal membranla çevrelenmiştir. Uterus lümeninde hücre kalıntılarının olduğu görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); lümen (L); salgı granülleri (Scr)



Şekil 55. (A) DK1 grubuna ait uterusun endometriyumunda bir uterus bezi görülmektedir. Bez hücreleri ve hücrelerin etrafını çevreleyen bazal membran normal yapıdaydı. (B) Endometriyumun bazal tabakasına ait bir kesit görüntüsünde, bağ dokusu liflerinin yoğun bir şekilde düzenlendiği ve lifler arasında çok sayıda büyük çaplı makrofajların varlığı dikkat çekmektedir. Kan damarları normal yapıda olmakla beraber, endotel hücrelerinin kısmen koyu boyandığı fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); damar (V); makrofaj (Mp)



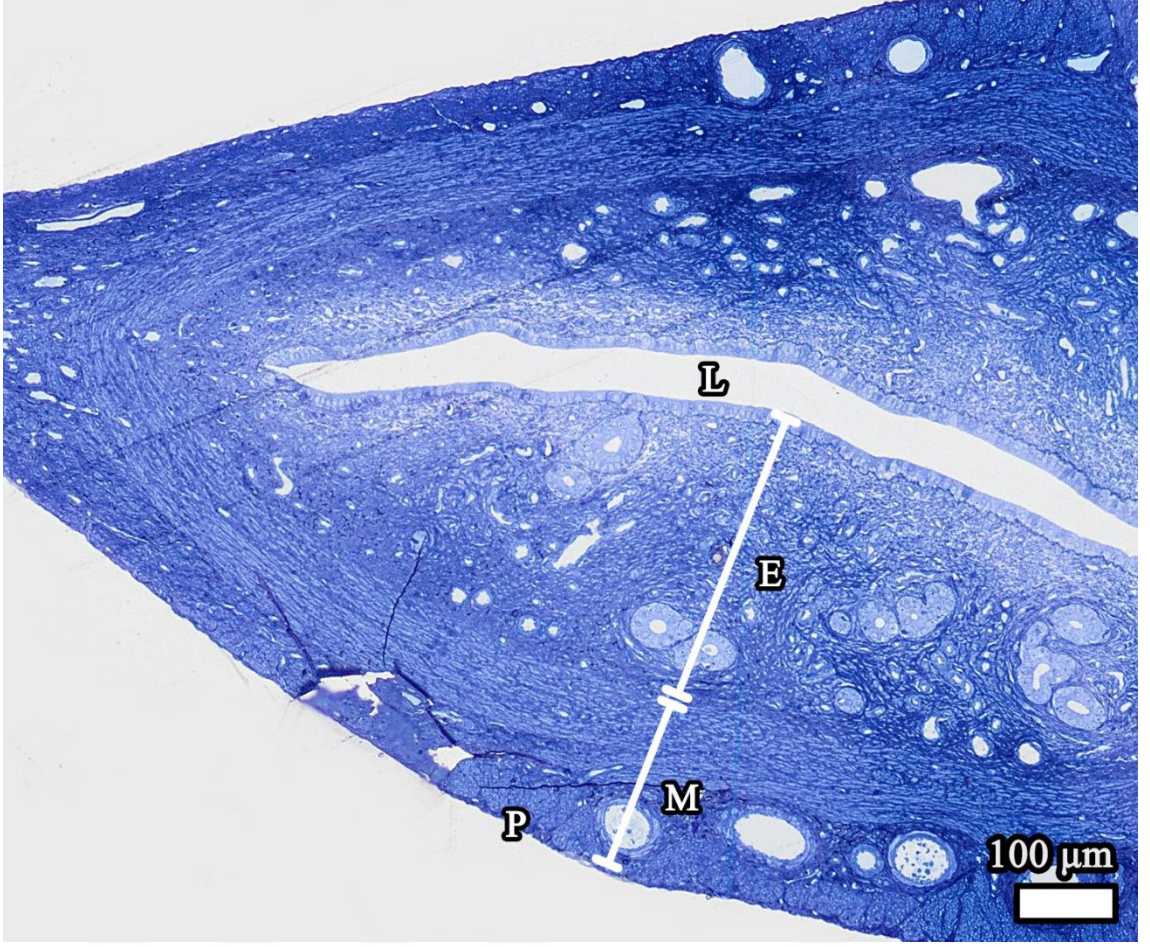
Şekil 56. (A) DK1 grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan kan damarlarının lümenlerinde viskoziteye bağlı olarak yoğun bir boyanma gözlenmektedir. Damar iç yüzünü astarlayan endotel ve etrafındaki ince düz kas hücre tabakası normal yapıdaydı. Çevre bağ dokusu kollajen liflerden zengin olup koyu boyanmışlardır. (B) Miyometriyum tabakasında normal yapıda olan, farklı çaptaki kan damarları gözlenmektedir. Endotel hücrelerinin ve etrafındaki düz kas hücrelerinin normal yapıda olduğu fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); endotel hücreleri (En); kollajen lifler (Cf)



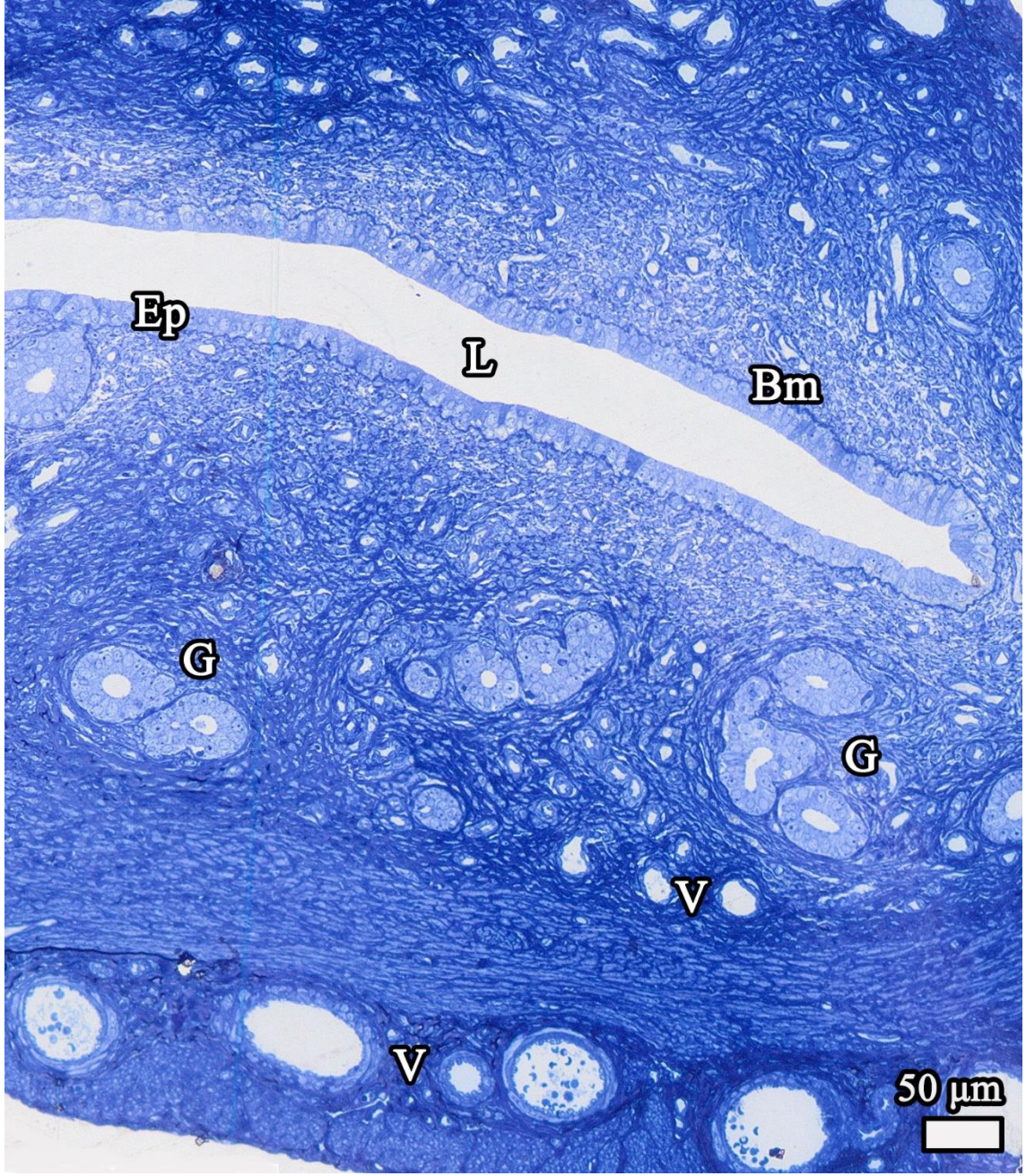
Şekil 57. (A) DK1 grubuna ait uterus endometriyumundaki kan damarlarının lümeninde viskoziteye bağlı olarak yoğun bir boyanma fark edilmektedir. Damar iç yüzünü astarlayan endotel ve etrafındaki ince düz kas hücre tabakası normal yapıda olup çevresindeki bağ dokusu kollajen liflerinden zengindir. (B) Miyometriyumda iki farklı yönde seyreden, normal morfolojiye sahip düz kas lifleri görülmektedir. Üst tarafta enine, alt tarafta ise boyuna kesilen kas lifleri ayırt edilmektedir. İki tabaka arasında bulunan kan damarlarının normal yapıda olduğu ve bazısının lümeninde pıhtılaşma gözlemlendi. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); kollajen lifler (Cf)

DK2 Grubundan Elde Edilen Bulgular

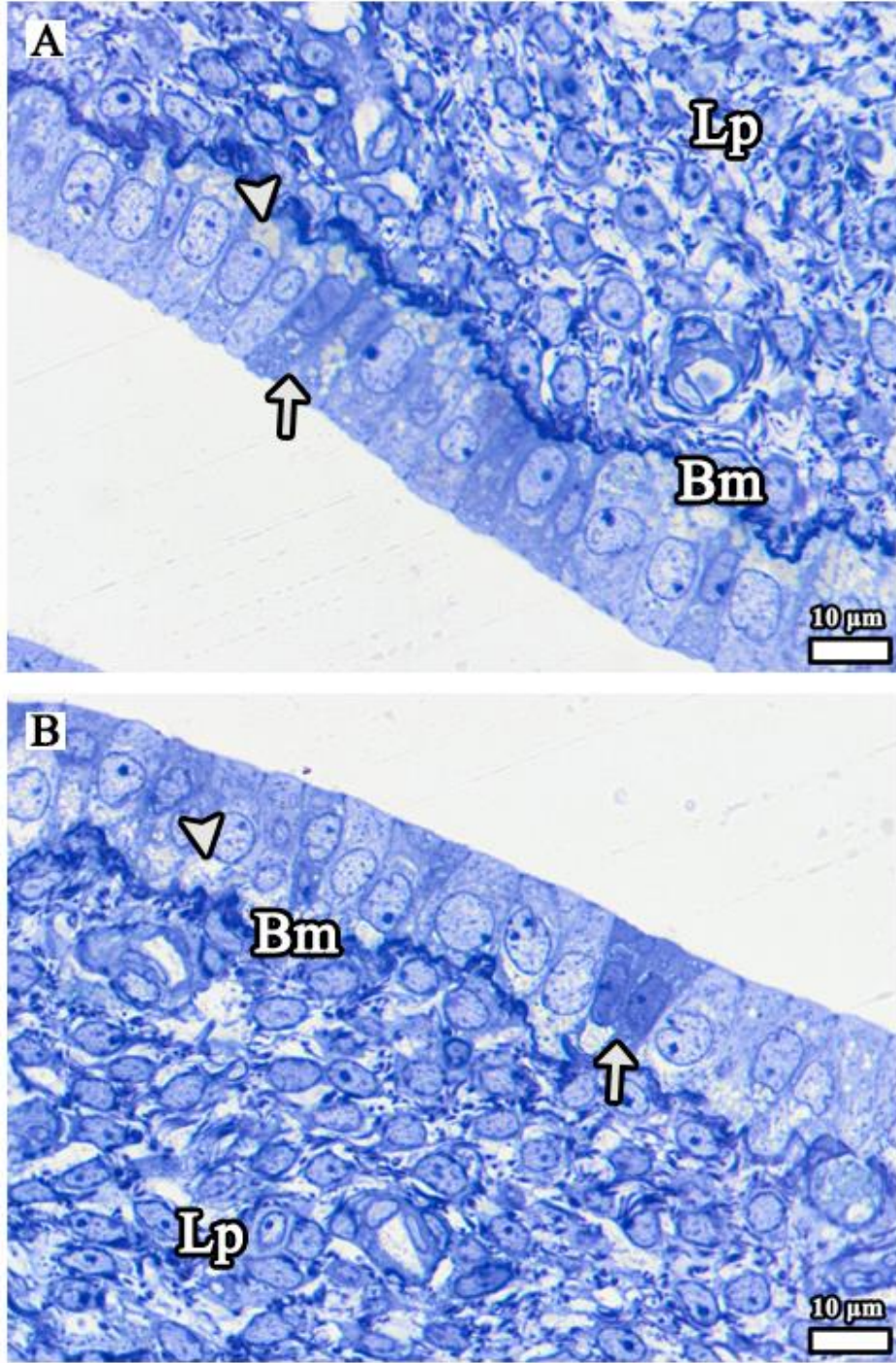
DK2 grubu uterus dokularına ait yarı ince kesitler incelendiğinde, uterusun genel histolojik yapısının normal olduğu ve endometriyumun fonksiyonel tabakası hariç diğer tabakaların koyu boyandığı gözlemlendi (Şekil 58). Endometriyumu oluşturan tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki lamina propriya tabakası normal yapıya sahipti. Lamina propriyada çok sayıda normal yapıda kan damarları ve uterus bezleri bulunmaktaydı (Şekil 59). Uterusun iyi korunan örtü epitelindeki hücrelerin sınırları ve epitele ait bazal membran belirgindi. Bazı hücrelerin bazal kısımlarında vakuollerin varlığı dikkat çekmekteydi. Epitel hücrelerinin arasında az sayıda koyu boyanan hücrelerin olduğu fark edildi (Şekil 60). Endometriyumda bulunan uterus bezlerinin ve çevre bağ dokusunun normal morfolojiye sahip olduğu gözlemlendi. Uterus bezlerinin belirgin ve iyi korunmuş bazal membranları kolayca ayırt edilebilmekteydi (Şekil 61). Endometriyumun bağ dokusu liflerinden zengin olan bazal tabakasının koyu boyandığı, çok sayıda kan damarı bulundurduğu ve bu tabakadaki elemanların normal morfoloji gösterdikleri görüldü (Şekil 62). Endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki tüm elemanlar normal yapıda olmakla beraber, kan damarlarının lümenini astarlayan bazı endotel hücreleri koyu boyanmıştı (Şekil 63). Miyometriyum tabakasının genel olarak koyu boyandığı ve bu tabakada bulunan hücrelerin sınırlarının belirsiz olduğu fark edildi. Miyometriyumun iki kas tabakası arasındaki bağ dokusunda mast hücreleri bulunmaktaydı (Şekil 64).



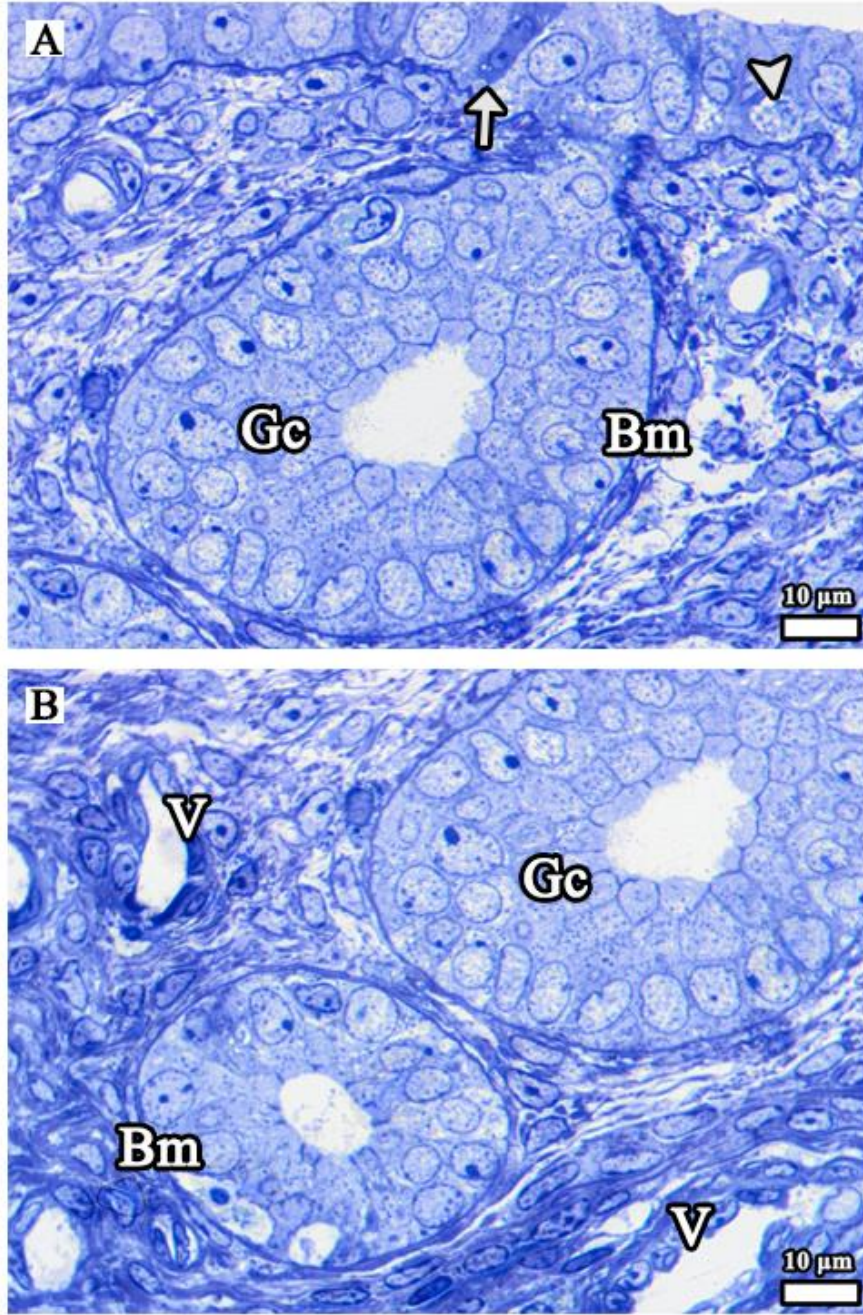
Şekil 58. DK2 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmekte ve tüm tabakalarının sınırlarının belirgin olduğu gözlenmektedir. Bu büyütmede uterus dokusunun normal yapıya sahip olduğu fark edilmektedir. Endometriyumun fonksiyonel tabakası dışında diğer tabakalar koyu boyanmıştır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



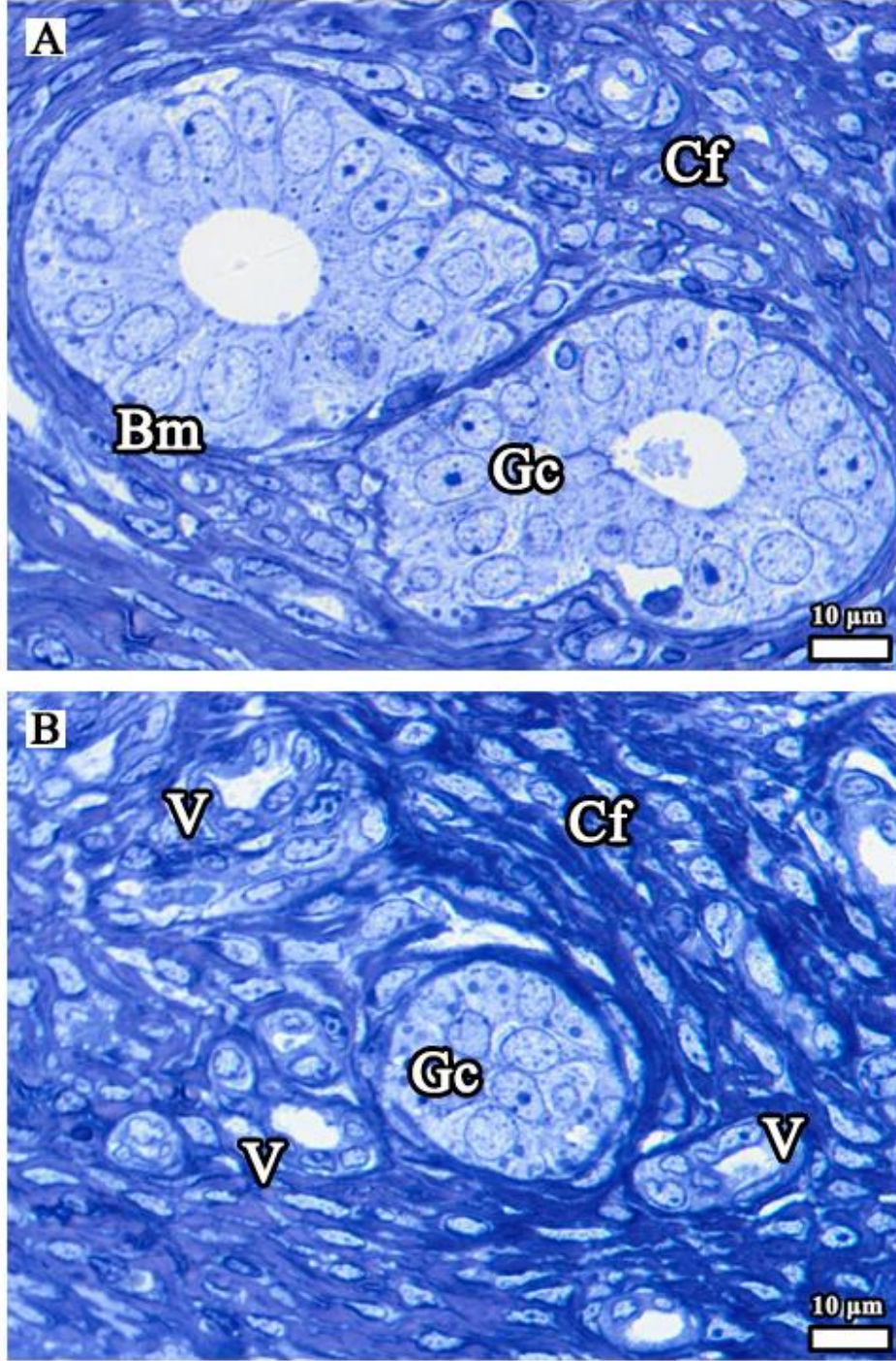
Şekil 59. DK2 grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Uterusun doku bütünlüğü genel olarak iyi korunmuştur. Endometriyumda normal morfolojiye sahip çok sayıda kan damarı ve uterus bezi bulunmaktadır. Tek katlı prizmatik örtü epitelinin iyi korunduğu ve belirgin bir bazal membrana sahip olduğu gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); damar (V); lümen (L); örtü epiteli (Ep); uterus bezleri (G)



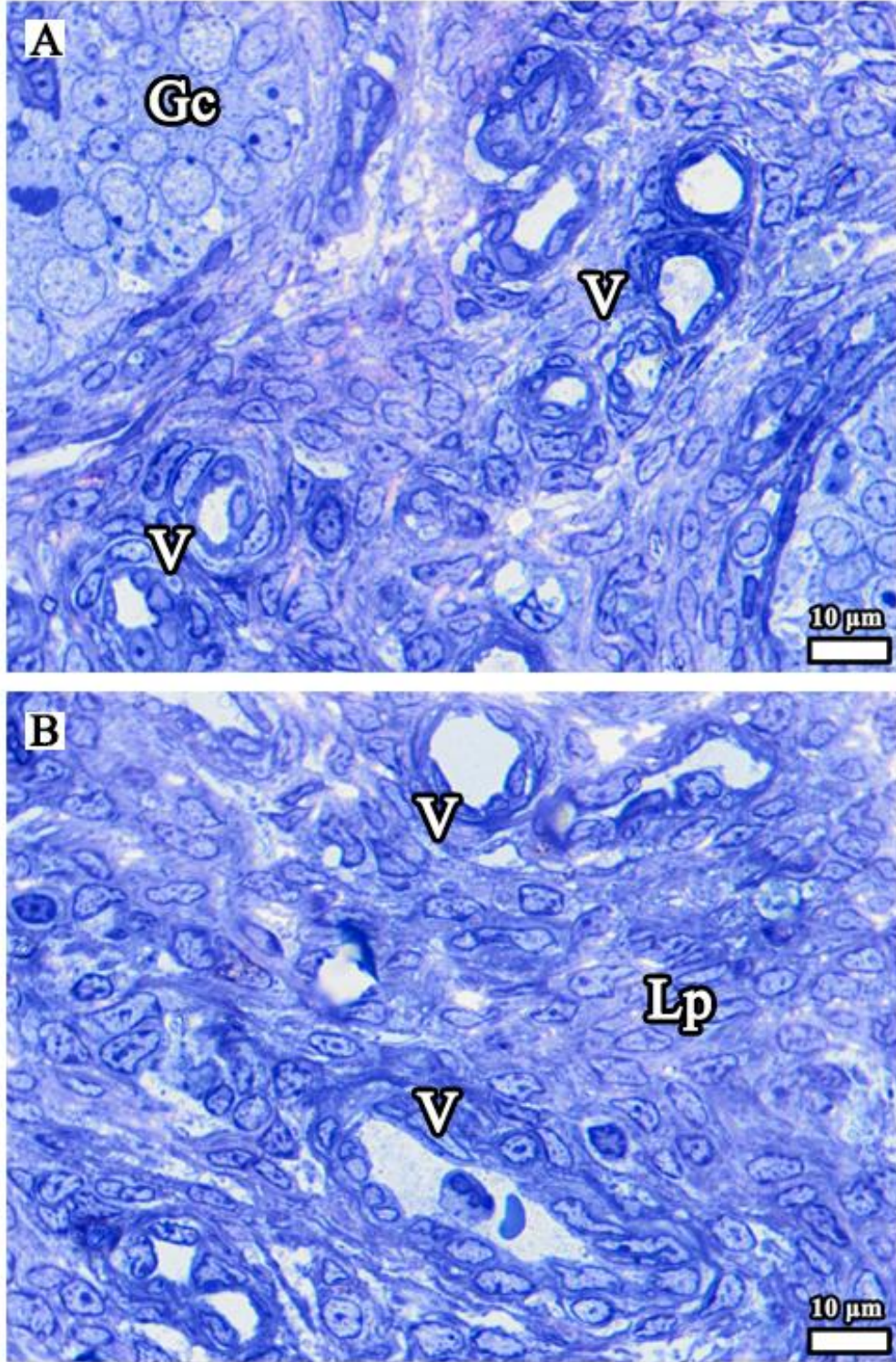
Şekil 60. (A, B) DK2 grubuna ait uterus endometriyumunun bir kısmı görülmektedir. İyi korunmuş örtü epiteli hücrelerinin bazal kısımlarında subnükleer vakuoller dikkat çekmektedir. Örtü epitelinin gelişmiş bir bazal membrana sahip olduğu gözlenmektedir. Epitel hücreleri arasındaki bazı hücrelerin koyu boyandıkları ve bunların fonksiyonunu kaybeden hücreler oldukları düşünülmektedir. Lamina propria tabakası normal morfolojiye sahiptir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); koyu boyanan hücreler (kalın ok); lamina propria (Lp); subnükleer vakuoller (ok başı)



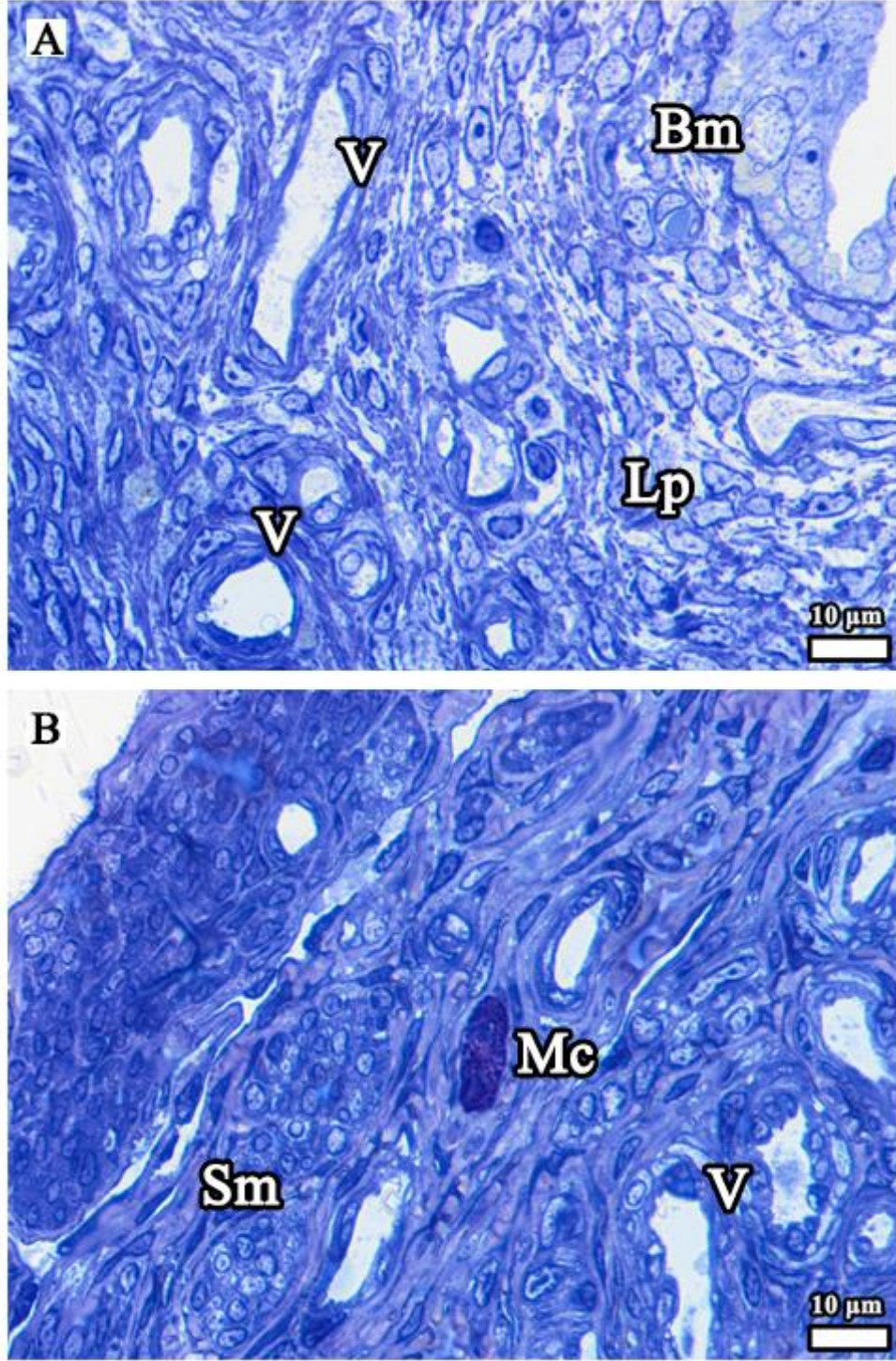
Şekil 61. (A, B) DK2 grubuna ait uterus endometriyumunun bir kısmı görülmektedir. (A) İyi korunmuş tek katlı prizmatik örtü epitel hücrelerinin bazal kısımlarında subnükleer vakuoller bulunmakta ve örtü epiteli iyi gelişmiş bir bazal membrana sahiptir. Epitel hücreleri arasında koyu boyanan bazı hücreler gözlenmektedir. Yüzey epiteli ile devamlılık gösteren uterus bezi normal morfolojiye sahiptir ve çevresindeki bazal membran belirgindir. (B) Endometriyumda bulunan uterus bezleri görülmekte olup, bu yapılar normal morfoloji göstermektedir. Çevresindeki bağ dokusu normal yapıda olup, kan damarları sağlıklı görünümündedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok); subnükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 62. (A, B) DK2 grubuna ait uterus endometriyumunun bir kısmı görülmektedir. (A) Endometriyumun bazal kısmında iki adet uterus bezi gözlenmektedir. Koyu boyanan bağ dokusu liflerinin arasında yerleşim gösteren bu bezlerin iyi gelişmiş bazal membranlara sahip oldukları fark edilmektedir. (B) Endometriyumun bazal kısmında bulunan normal morfolojiye sahip bir uterus bezi görülmektedir. Bezin çevresindeki bağ dokusu normal yapıda olup, çok sayıda kan damarı bulundurmaktadır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); damar (V); kollajen lifler (Cf)



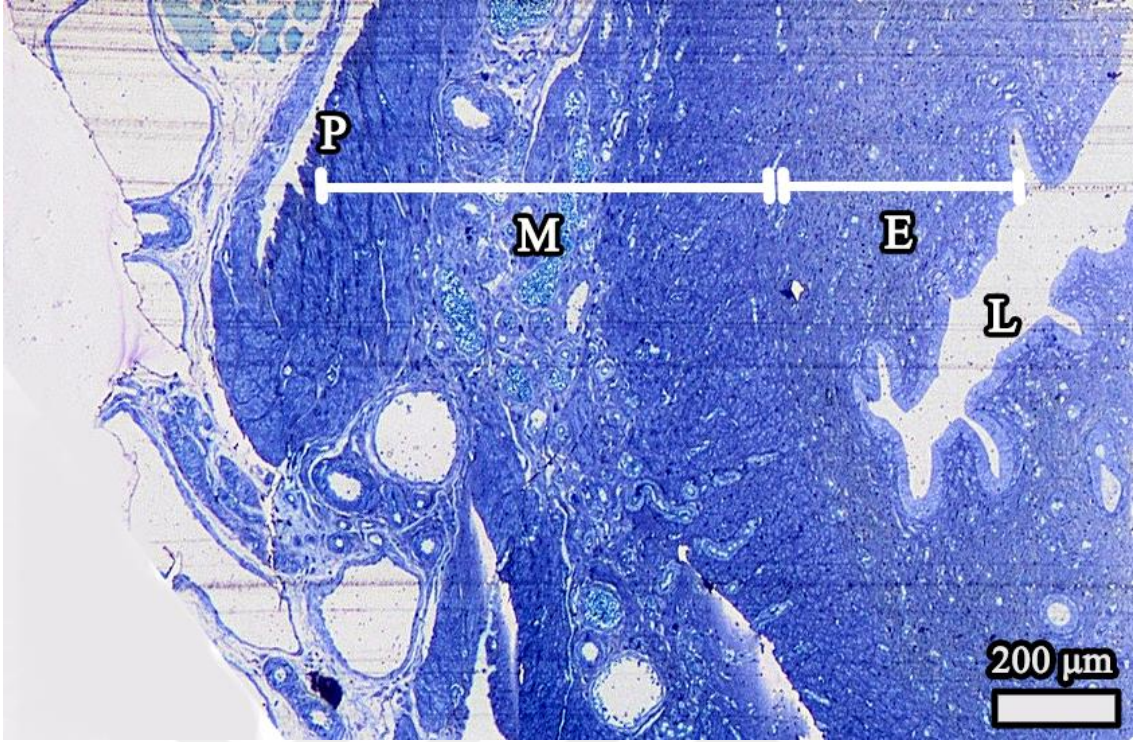
Şekil 63. (A, B) DK2 grubuna ait uterus endometriyumunun fonksiyonel tabakası görülmektedir. Bez hücrelerinin, bağ dokusu hücrelerinin ve kan damarlarının normal morfolojiye sahip oldukları gözlenmektedir. Bazı kan damarlarının iç yüzünü astarlayan endotel hücrelerinin koyu boyandıkları fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bez hücreleri (Gc); damar (V); lamina propriya (Lp)



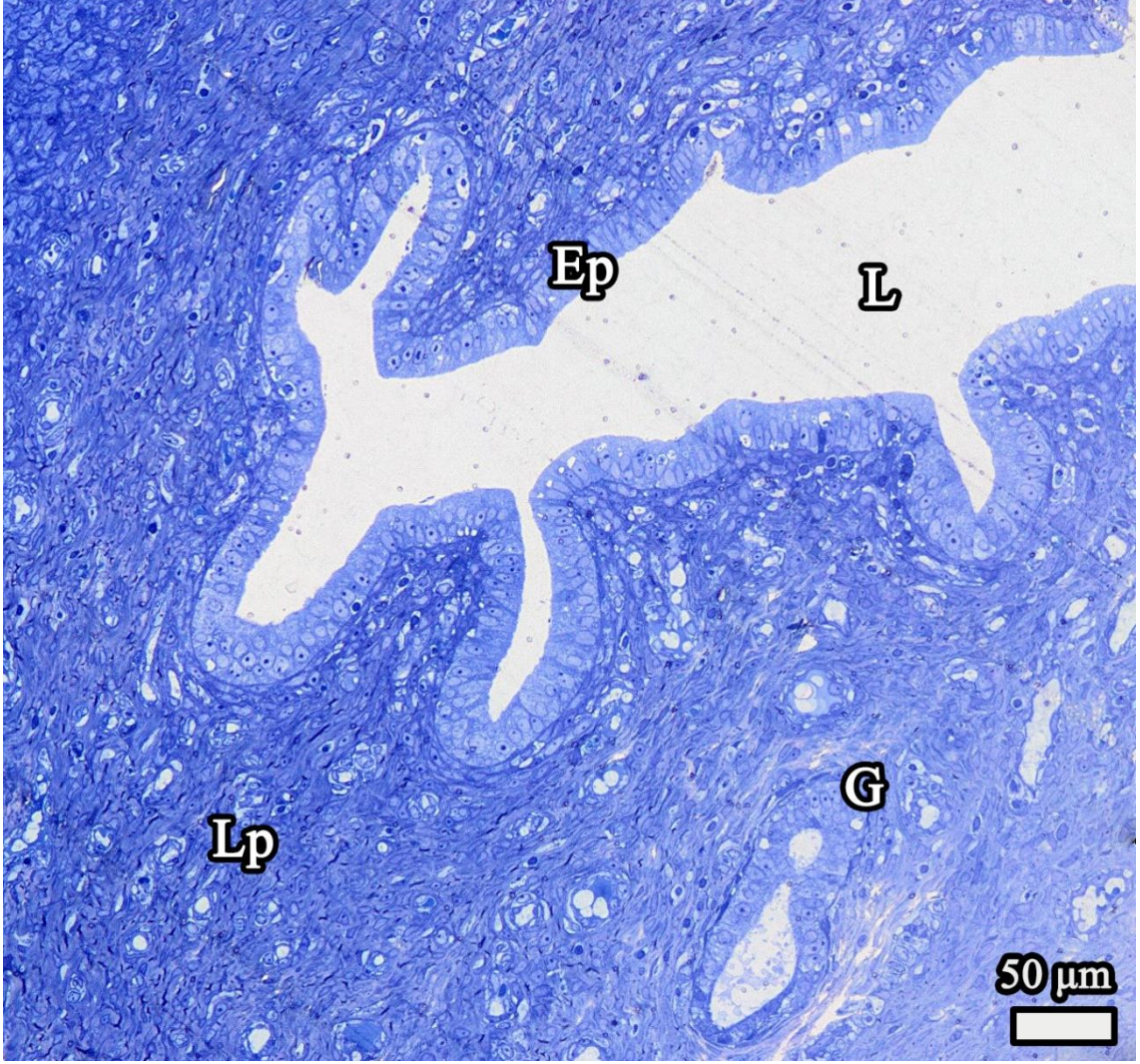
Şekil 64. (A) DK2 grubuna ait uterusun endometriyumu görülmektedir. Lamina propriyanın normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. (B) DK2 grubuna ait uterusun normal yapıdaki miyometriyumu görülmektedir. Bu tabakadaki tüm elemanların koyu boyanması ve hücre sınırlarının belirsiz olması dikkat çekmektedir. Bağ dokusunda büyük çaplı bir mast hücresi gözlenmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); damar (V); düz kas (Sm); lamina propriya (Lp); mast hücresi (Mc)

DK3 Grubundan Elde Edilen Bulgular

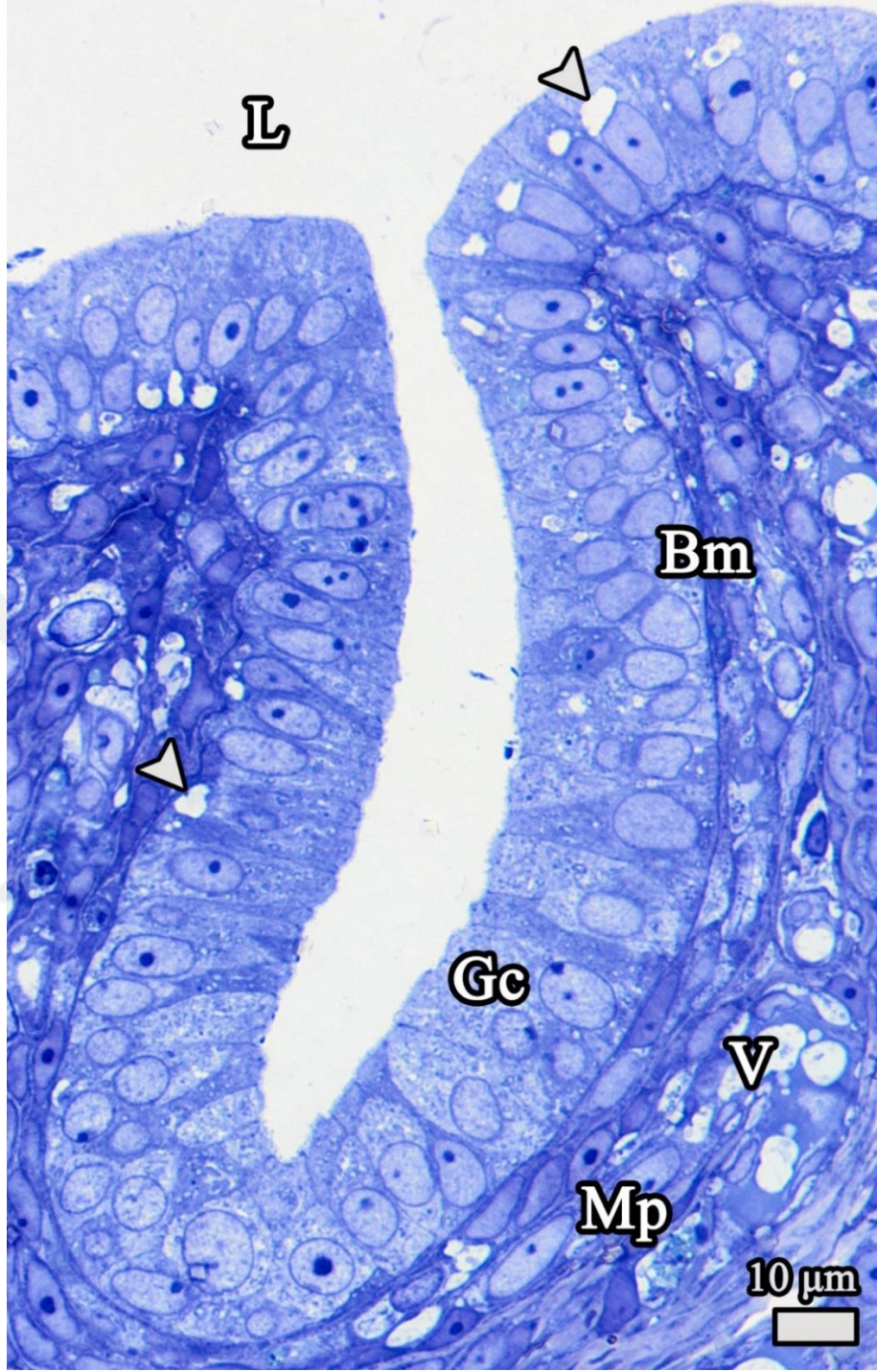
DK3 grubu uterus dokularına ait yarı ince kesitler incelendiğinde, epitel hariç diğer tabakaların koyu boyanmasına karşın, genel olarak normal bir morfolojiye sahip olduğu gözlemlendi. Miyometriyumun geniş bir alanı kaplayan vasküler tabakasında, lümeni kan hücreleri ile dolu çok sayıda kan damarı bulunmaktaydı (Şekil 65). Genelde uterusun örtü epiteli belirgin gözlenmeyen bir bazal membrana sahipti ve lamina propriyadaki bağ doku elemanlarının sınırları da belirsizdi (Şekil 66). Tek katlı prizmatik örtü epiteli hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları kolayca ayırt edilebiliyordu. Epitelin altında sürekli seyreden bir bazal membran bulunmaktaydı. Bazı epitel hücrelerinin apikal ve bazal kısımlarında vakuollerin varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 67). Lamina propriya tabakasının ve bu tabakada bulunan uterus bezlerinin iyi korunduğu, bez hücreleri arasında az sayıda koyu boyanan hücrelerin olduğu gözlemlendi. Bez epitelinde apoptotik cisimcikler olduğu düşünülen bazı yapılar dikkat çekmekteydi (Şekil 68). Uterus bezlerinin bazısında tek katlı prizmatik epitel ve çevresindeki bağ dokusu iyi korunamamıştı, bez lümeninde salgı maddeleri yoğunlaşmıştı ve hücre kalıntıları gözlenmekteydi (Şekil 69). Uterus bezi hücrelerinin sınırları belirsizdi ve bez hücrelerinin bazal membranları bazı alanlarda daha kalındı (Şekil 70). Lamina propriya tabakasında bulunan kan damarlarının lümeninde kanın şekilsiz elemanlarının yoğunlaştığı ve bağ dokusunda farklı boyutta makrofajların olduğu gözlemlendi (Şekil 71). Miyometriyum tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları belirgin değildi. Bu tabakadaki kan damarlarının lümeninde kümelenmiş biçimde çok sayıda kan hücresi bulunmaktaydı (Şekil 72). Kan damarlarının lümenini astarlayan endotel hücrelerinin biçimleri bozulmuş ve koyu boyanmışlardı. Çevre bağ dokusunda büyük çaplı mast hücrelerinin varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 73).



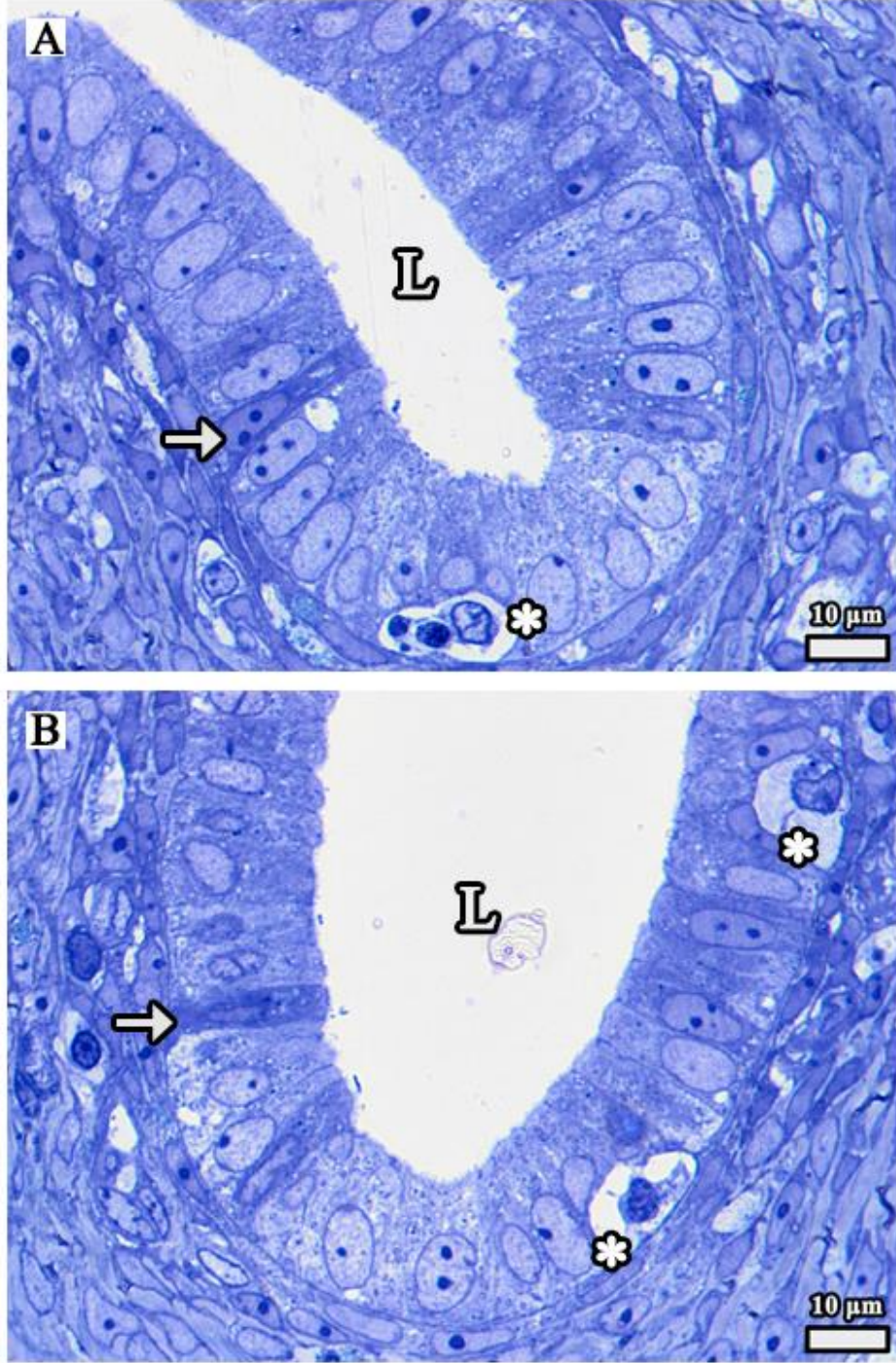
Şekil 65. DK3 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Genelde organın tabakaları birbirinden ayırt edilebilmektedir. Örtü epiteli hariç diğer tabakaların koyu boyanması dikkat çekmektedir. Miyometriyumda çok yaygın ve içi kan hücreleri ile dolu farklı çaplarda kan damarları bulunmaktadır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Endometriyum (E); lümen (L); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



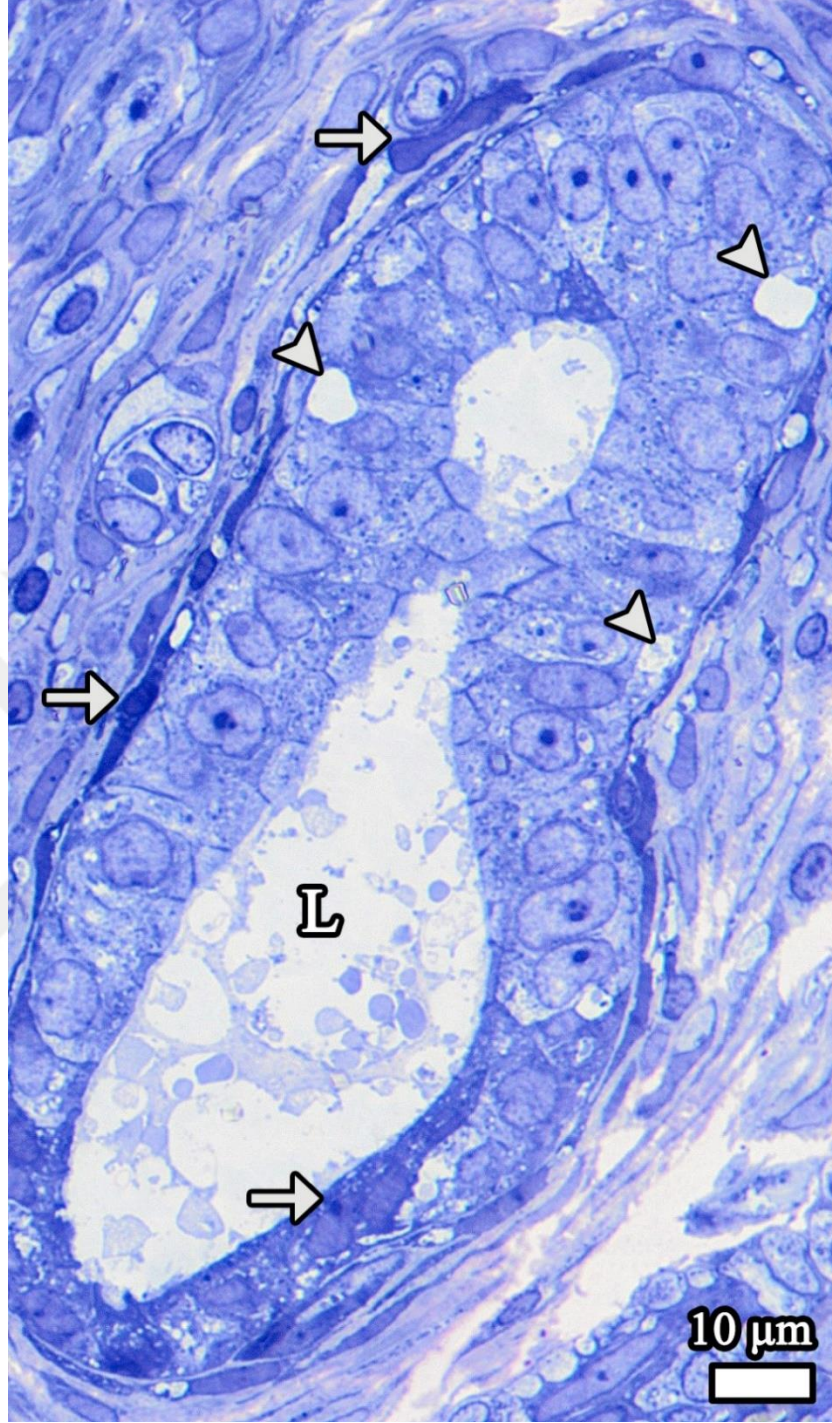
Şekil 66. DK3 grubuna ait uterus endometriyumu büyük büyütmede görülmektedir. Organın iç yüzünü astarlayan tek katlı prizmatik örtü epitelinin normal yapıda olduğu, etrafında ise belirgin olmayan bir bazal membranın varlığı dikkat çekmektedir. Endometriyumun fonksiyonel tabakası koyu boyanmıştır. Bağ dokusu hücreleri ve diğer elemanları çok iyi ayırt edilememektedir. Uterus bezi lümeninin çapa göre genişlemiş olduğu gözlenmiştir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G) uterus lümeni (L)



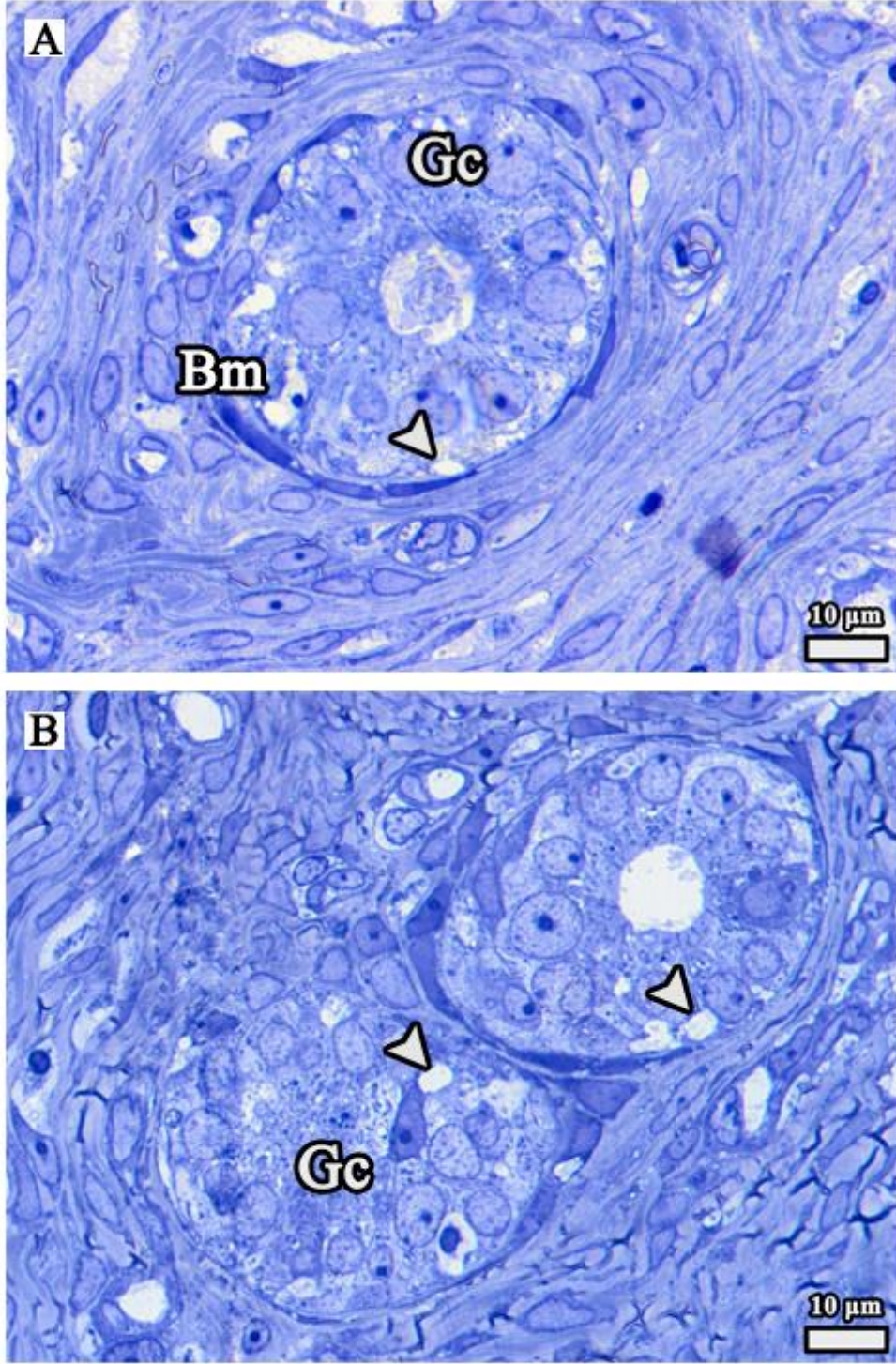
Şekil 67. DK3 grubuna ait uterus endometriyumunda büyük büyütmede örtü/bez epiteli görülmektedir. Tek katlı prizmatik epitel normal yapıda olup, hücre ve çekirdeklerinin sınırları kolayca ayırt edilebilmektedir. Epitel altında iyi gelişmiş bir bazal membran bulunmaktadır. Epitelde bazı bölgelerde supranükleer, bazı bölgelerde ise subnükleer vakuoller gözlenmektedir. Lamina propriyada makrofajların olduğu görülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); lümen (L); damar (V); makrofaj (Mp); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



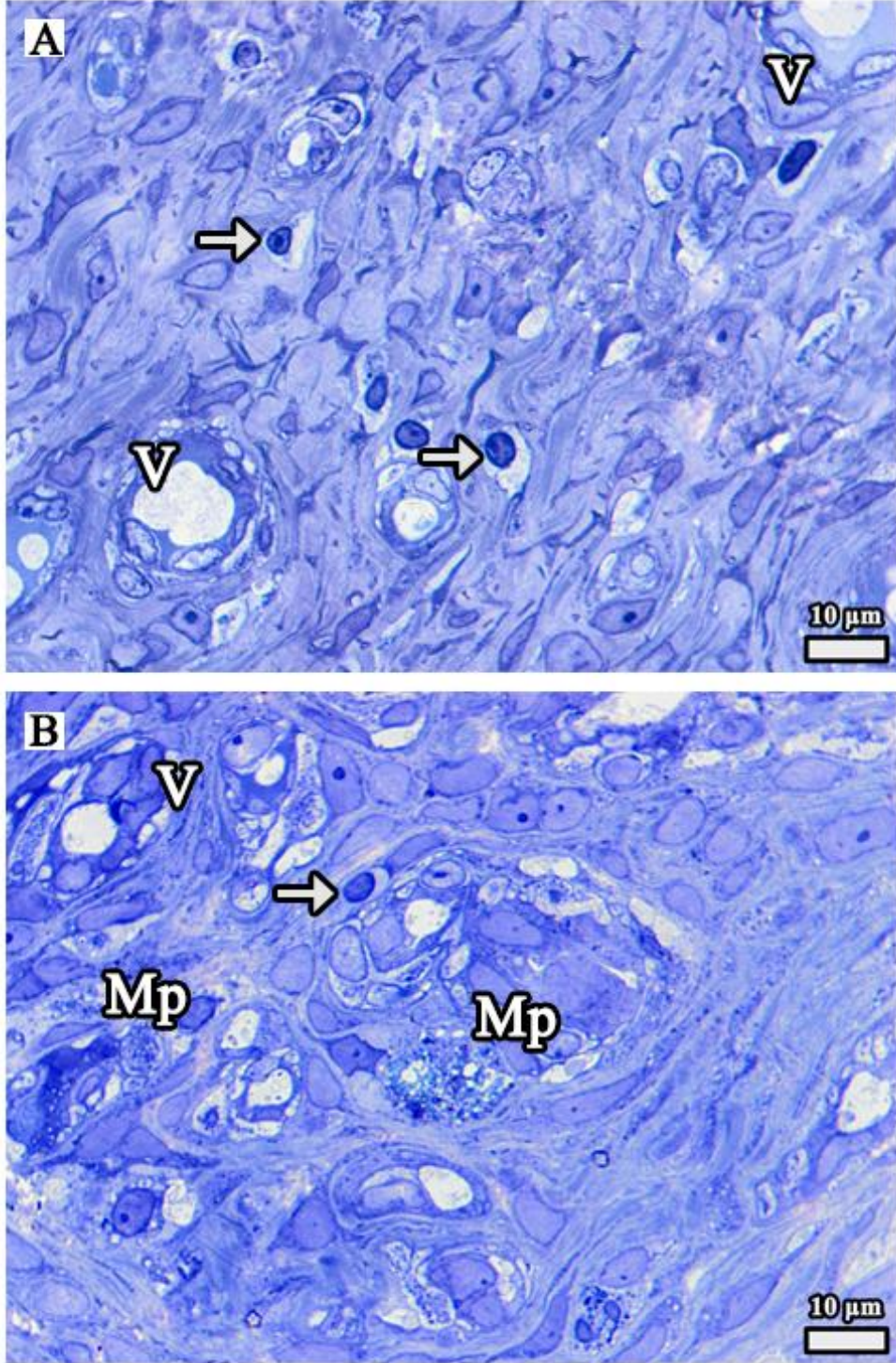
Şekil 68. (A, B) DK3 grubuna ait uterus endometriyumundaki uterus bezleri görülmektedir. Tek katlı prizmatik bez epitelinin iyi korunduğu, hücreler arasında az sayıda koyu boyanan hücrelerin olduğu ve bazal membranların belirgin olmadığı gözlenmektedir. Epitel içerisinde bulunan büyük çaplı vakuollü yapıların ne anlama geldiği bilinmemekle beraber, içlerindeki koyu yapıların daha çok apoptotik cisimcikler olduğu düşünülmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); uterus bezi lümeni (L); vakuollü yapılar (yıldız)



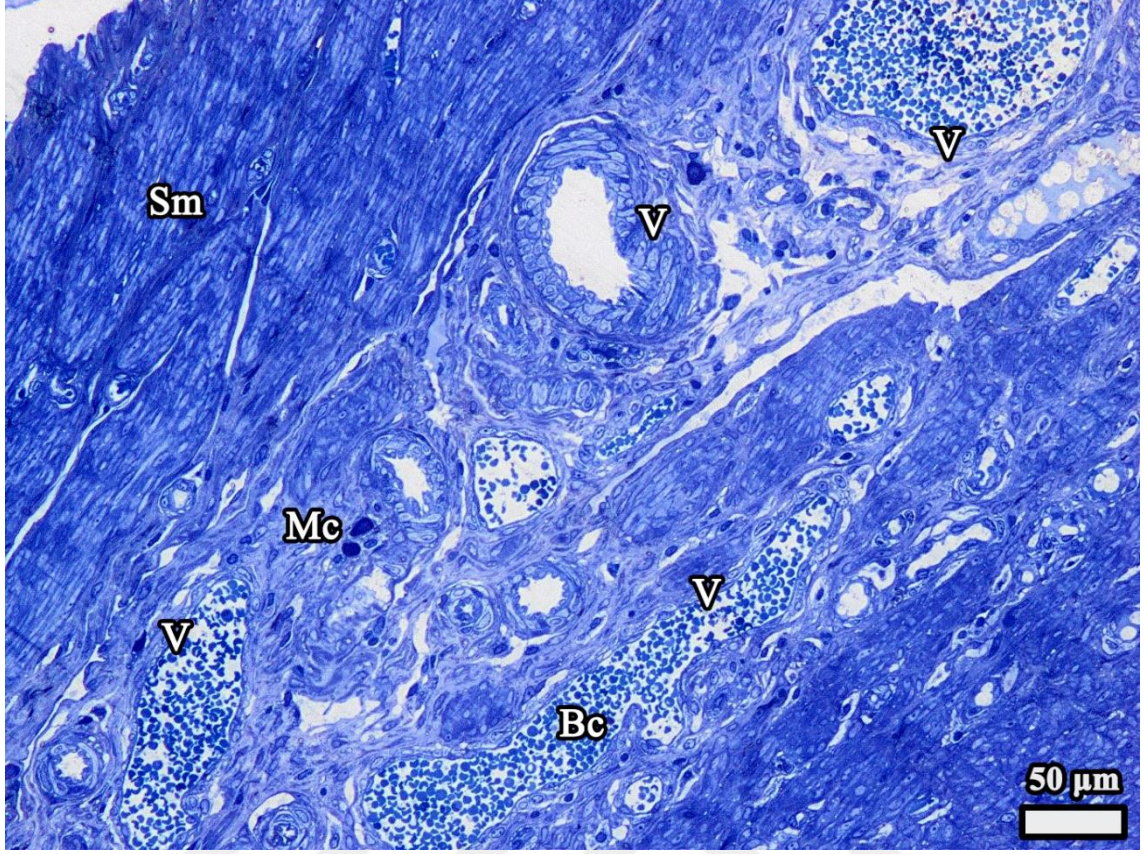
Şekil 69. DK3 grubuna ait uterusun endometriyumunda bir uterus bezi görülmektedir. Bez epitelinin, altındaki bazal membranın ve çevresindeki bağ doku elemanlarının iyi korunamadığı gözlenmektedir. Bez epitelinin bazı bölgelerinde koyu boyanan hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Salgı hücrelerinin bazal ve apikal bölgelerinde vakuoller yaygın olarak gözlenmektedir. Uterus bezinin lümeninde salgı maddesinin yoğunlaştığı ve hücre kalıntılarının olduğu fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Koyu boyanan hücreler (kalın ok); lümen (L); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



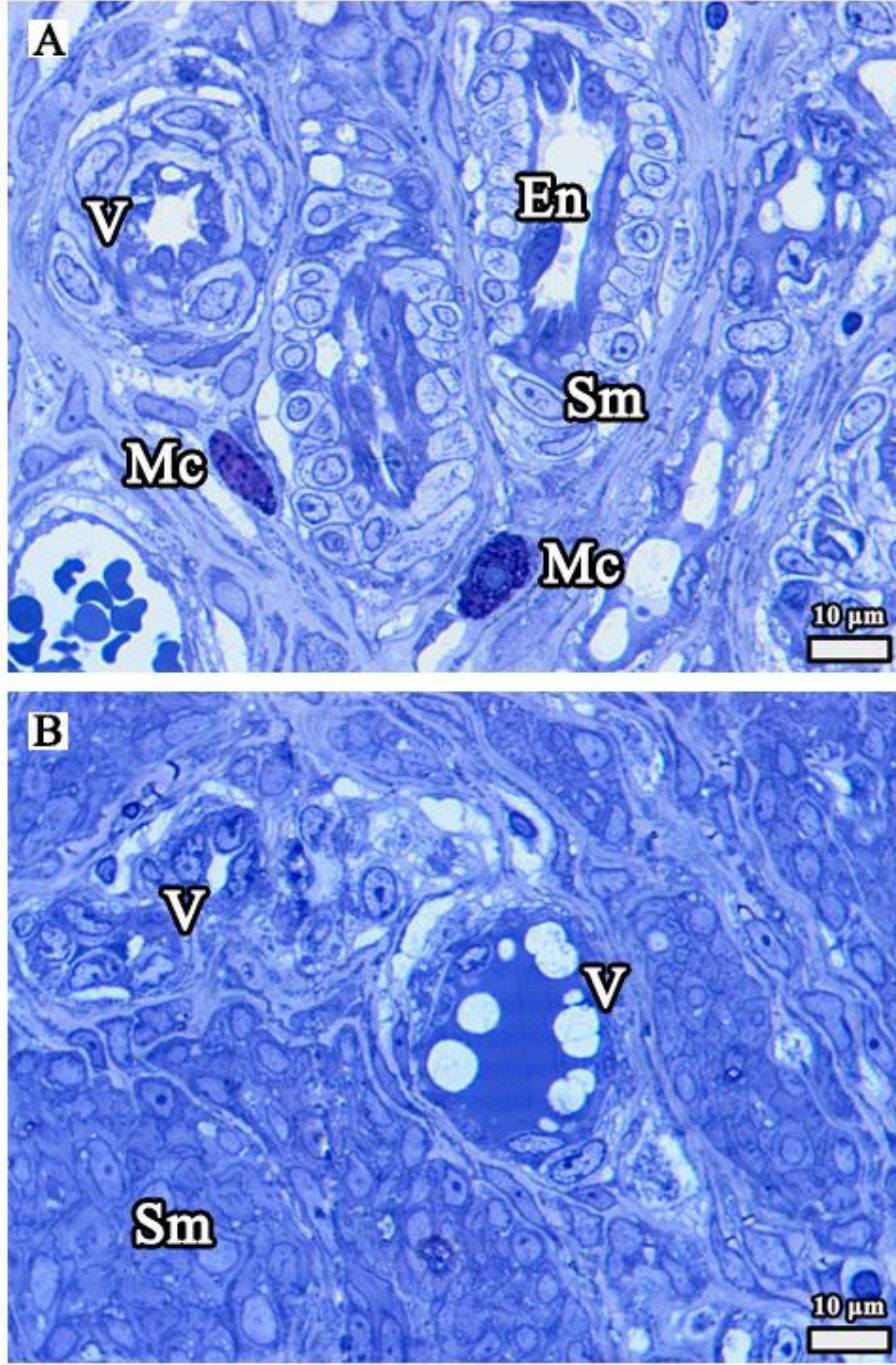
Şekil 70. (A, B) DK3 grubuna ait uterus endometriyumundaki uterus bezleri görülmektedir. Bez hücrelerinin düzensizliği ve sınırlarının belirsizliği dikkat çekmektedir. Bezlerin etrafını çevreleyen bazal membranların bazı bölgelerde daha kalın olduğu gözlenmektedir. Bez epiteli hücrelerinin apikal ve bazal kısımlarındaki vakuoller dikkat çekmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Bazal membran (Bm); bez hücreleri (Gc); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 71. (A, B) DK3 grubuna ait uterusun endometriyumu görülmektedir. Lamina propriyadaki bağ dokusu hücreleri ile lifleri normal yapıda olup, bağ dokusunda farklı boyutlarda makrofajların varlığı dikkat çekmekteydi. Bu bölgede bulunan kan damarlarının içerisinde kanın şekilsiz elemanlarının yoğunlaştığı ve endotel hücrelerinin sınırlarının belirsiz olduğu fark edilmektedir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok); makrofaj (Mp)



Şekil 72. DK3 grubuna ait uterus miyometriyumunun bir bölümü görülmektedir. Geniş çaplı kan damarlarının lümeninde kan hücrelerinin kümelendiği gözlenmektedir. Uzunlamasına kesilen düz kas hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları belirgin değildir. Bağ dokusu içerisinde mast hücreleri bulunmaktadır. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); kan hücreleri (Bc); mast hücresi (Mc)



Şekil 73. (A, B) DK3 grubuna ait uterusun miyometriyum tabakasındaki kan damarları görülmektedir. (A) Kan damarlarının duvarındaki düz kas hücreleri normal yapıda gözlenirken, endotel hücrelerinin biçimlerinin bozulduğu ve koyu boyandıkları fark edilmektedir. Damlara yakın yerleşim gösteren büyük çaplı mast hücrelerinin varlığı dikkat çekmektedir. (B) Miyometriyum tabakasında içinde kanın yoğunlaştığı bir kan damarı gözlenmektedir. Damar duvarında bulunan endotel hücrelerinin sınırları ayırt edilememektedir. Benzer durum düz kas hücreleri için de geçerlidir. Toluidine mavisi ile boyanan rezin kesit, kesit kalınlığı 0,5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); endotel hücreleri (En); mast hücresi (Mc)

4.4.2. Hematoksilen ve Eozin Boyamasından Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

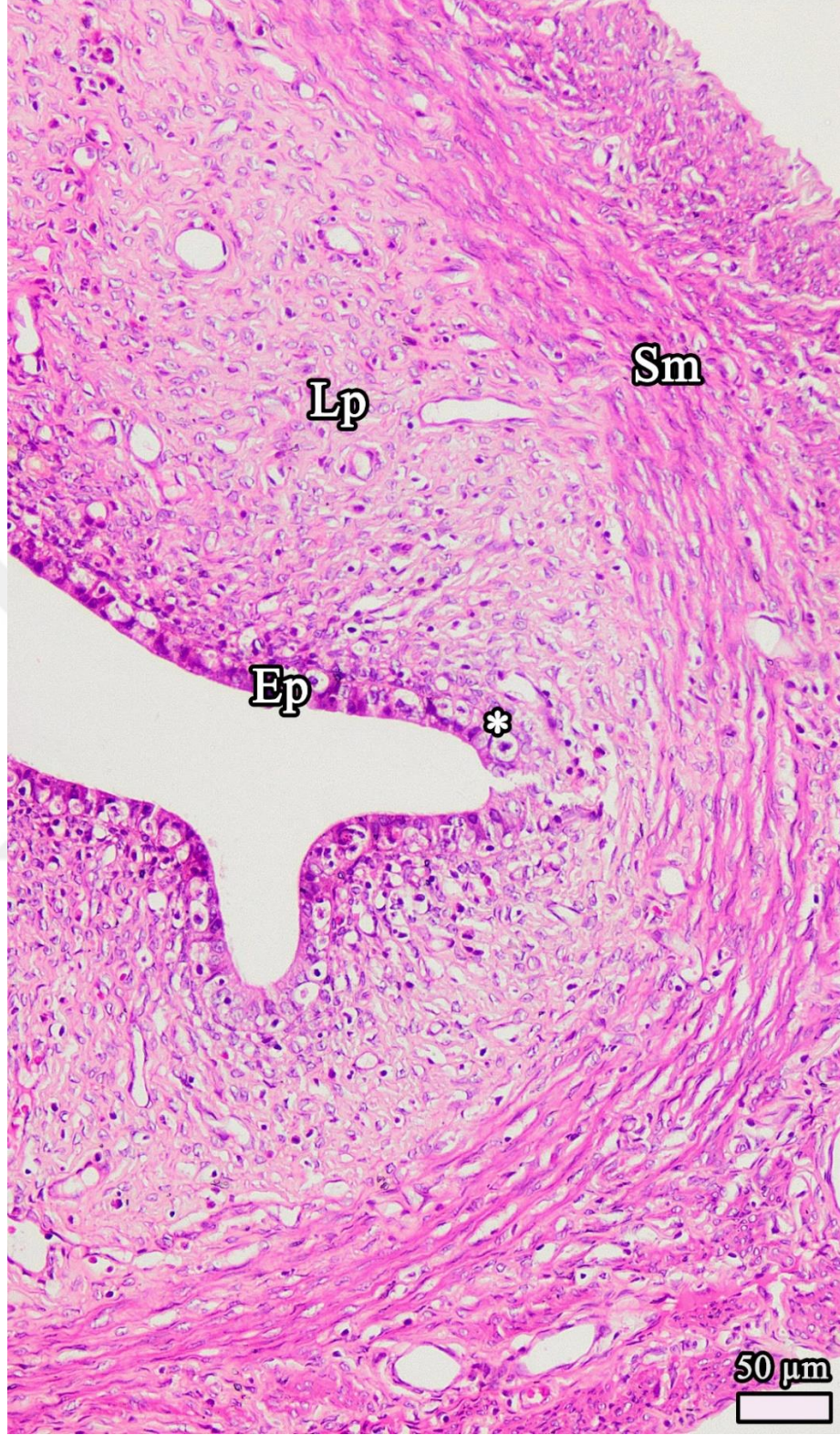
Deney gruplarından elde edilen sol uterus dokuları, rutin histolojik takip işlemleri uygulanarak parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan alınan 5 µm'luk kesitler hematoksilen ve eozin boyaması ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular

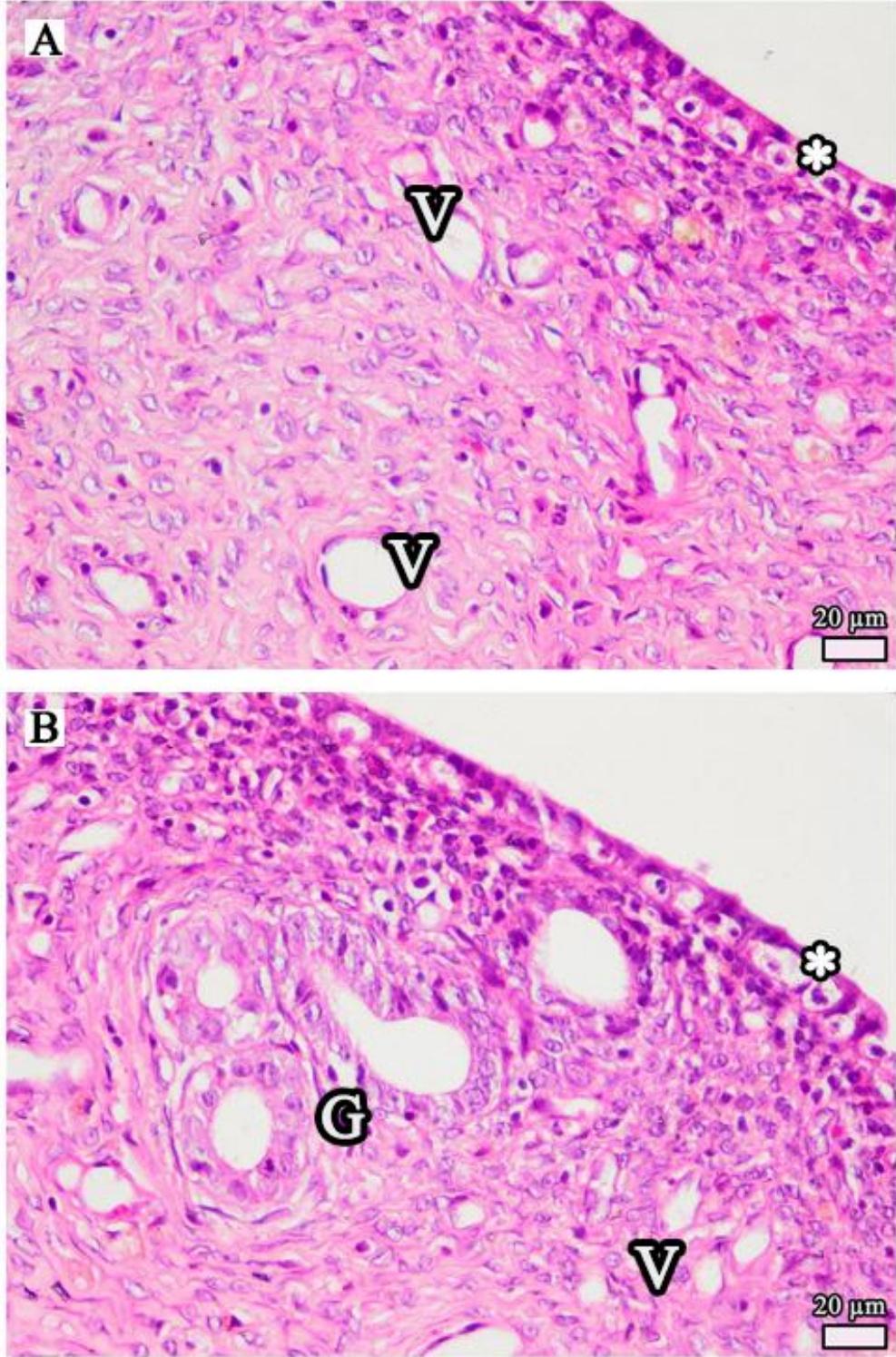
Uterusun genel görüntüsüne bakıldığında tüm tabakaların normal morfolojide olduğu ve birbirinden kolayca ayırt edilebildikleri gözlemlendi (Şekil 74). Uterusun lümenini astarlayan tek katlı prizmatik örtü epitelinde çok sayıda sitoplazmik vakuoller bulunmaktaydı (Şekil 75). Epitelin altında bulunan lamina propriyadaki uterus bezleri ve kan damarları normal yapıdaydı (Şekil 76). Örtü epitelinde ve lamina propriyada koyu boyanan bazı hücrelerin varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 77). Endometriyumda bulunan uterus bezlerinin etrafında yoğun bir bağ dokusunun olduğu gözlemlendi. Bez hücreleri normal yapıda olmakla beraber, bazı hücrelerin bazal kısımlarında büyük çaplı vakuoller bulunmaktaydı (Şekil 78). Lamina propriyada bulunan kan damarlarının lümeninde kümeleşen kan hücrelerine rastlanmadı (Şekil 79). Miyometriyum tabakasında bulunan düz kas lifleri ve hücreleri ile iki kas tabakası arasındaki kan damarları normal morfolojiye sahipti. Ayrıca organı en dıştan saran perimetriyum tabakasının da normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 80).



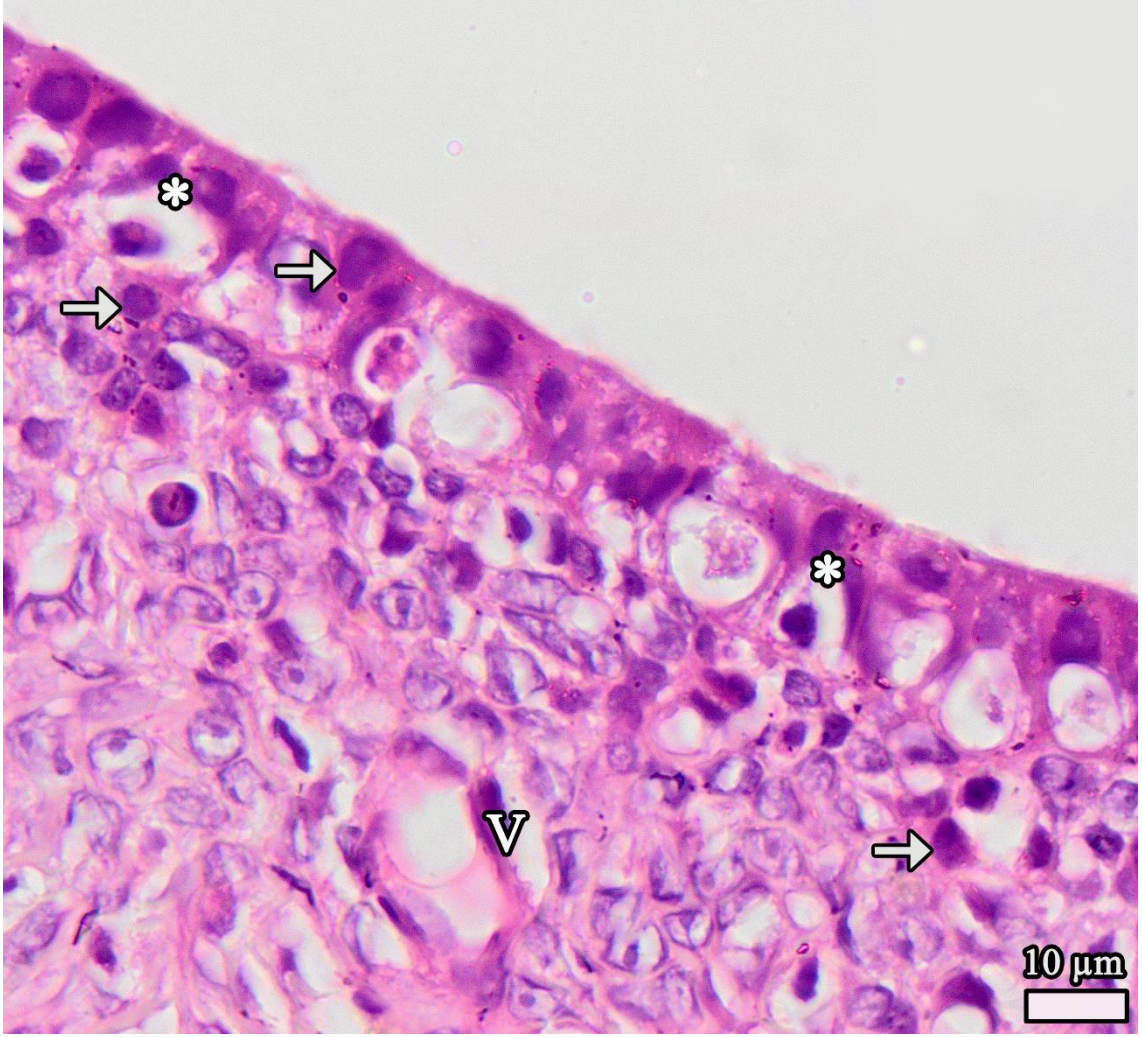
Şekil 74. Kontrol grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 μm



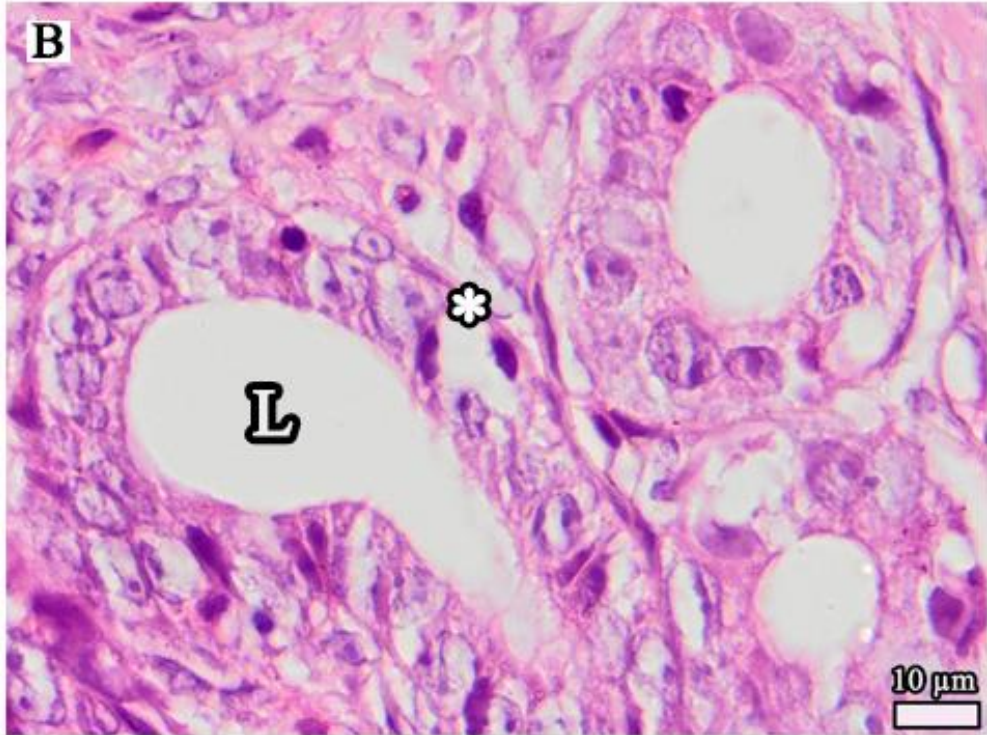
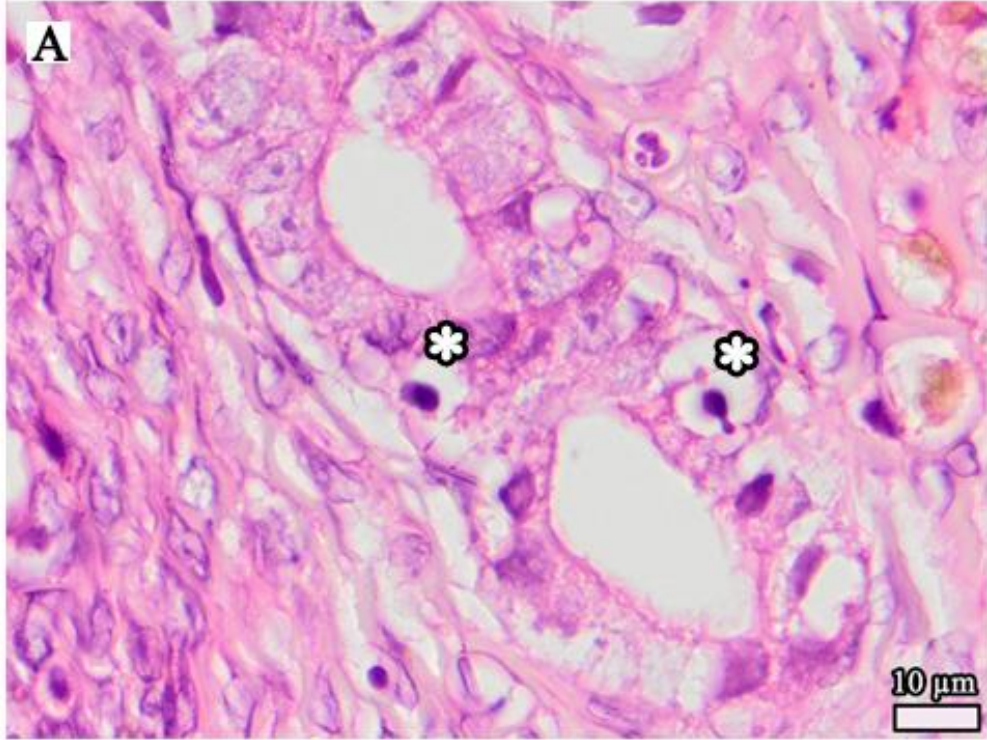
Şekil 75. Büyük büyütmede kontrol grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaların normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Örtü epitelinde büyük çaplı vakuollerin çokluğu dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep); vakuollü yapılar (yıldız)



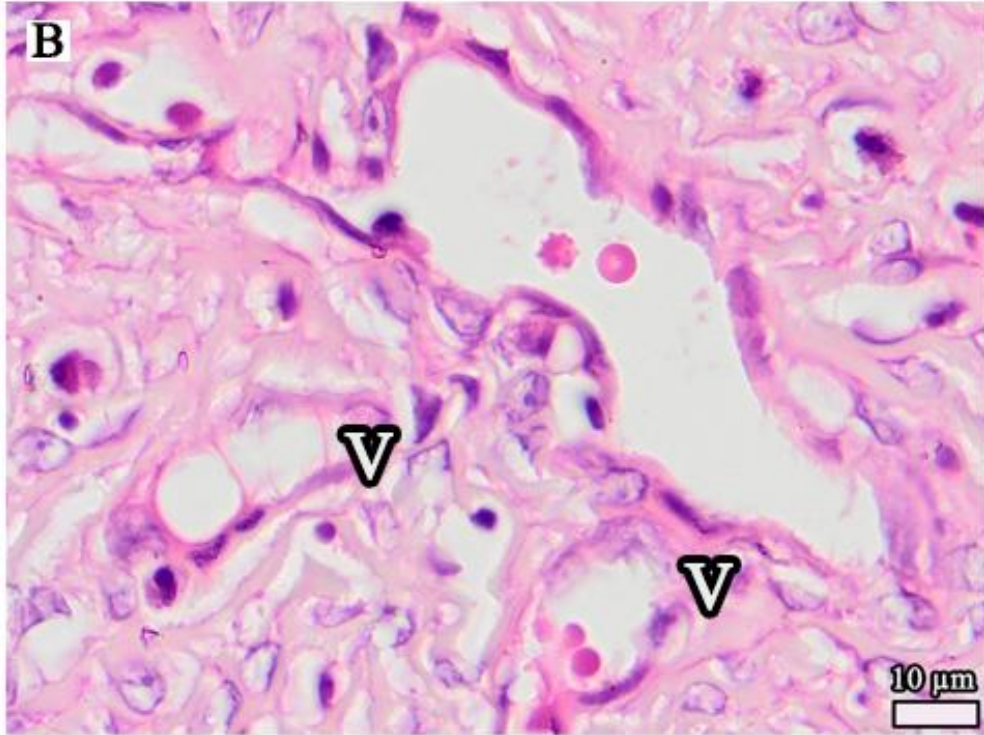
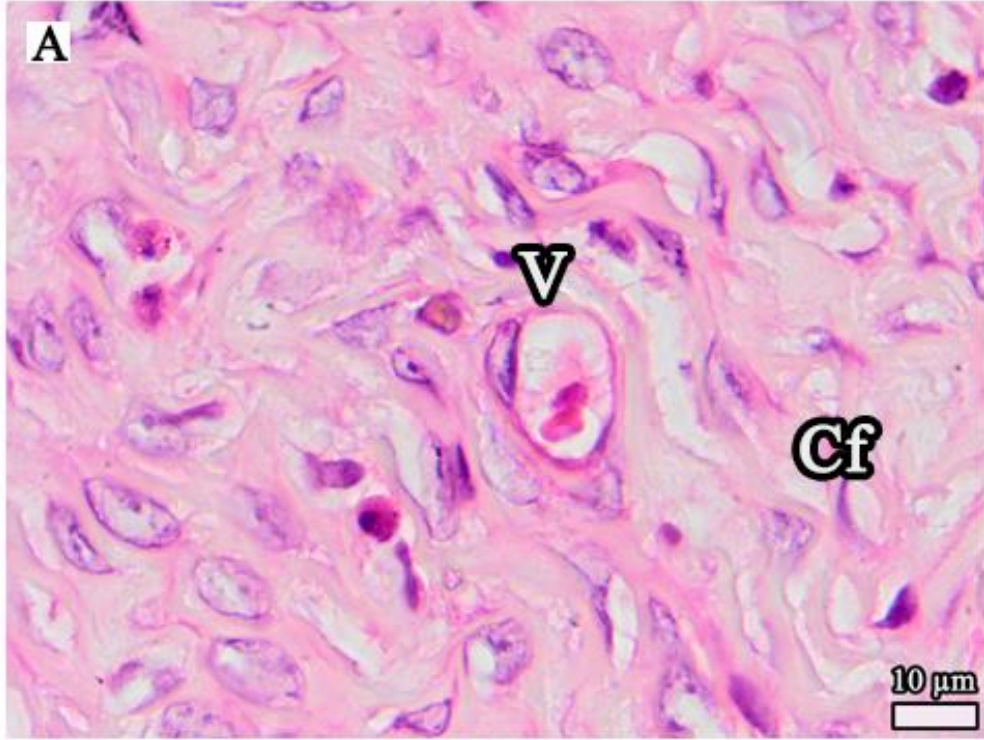
Şekil 76. (A, B) Büyük büyütmede kontrol grubuna ait uterus endometriyumunun normal morfolojideki epitel ve lamina propriyası görülmektedir. Örtü epitelindeki bazı hücrelerin büyük çaplı vakuollere sahip olduğu gözlenmektedir. Lamina propriyadaki bezler ve kan damarları normal morfolojideydi. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); uterus bezleri (G); vakuollü yapılar (yıldız)



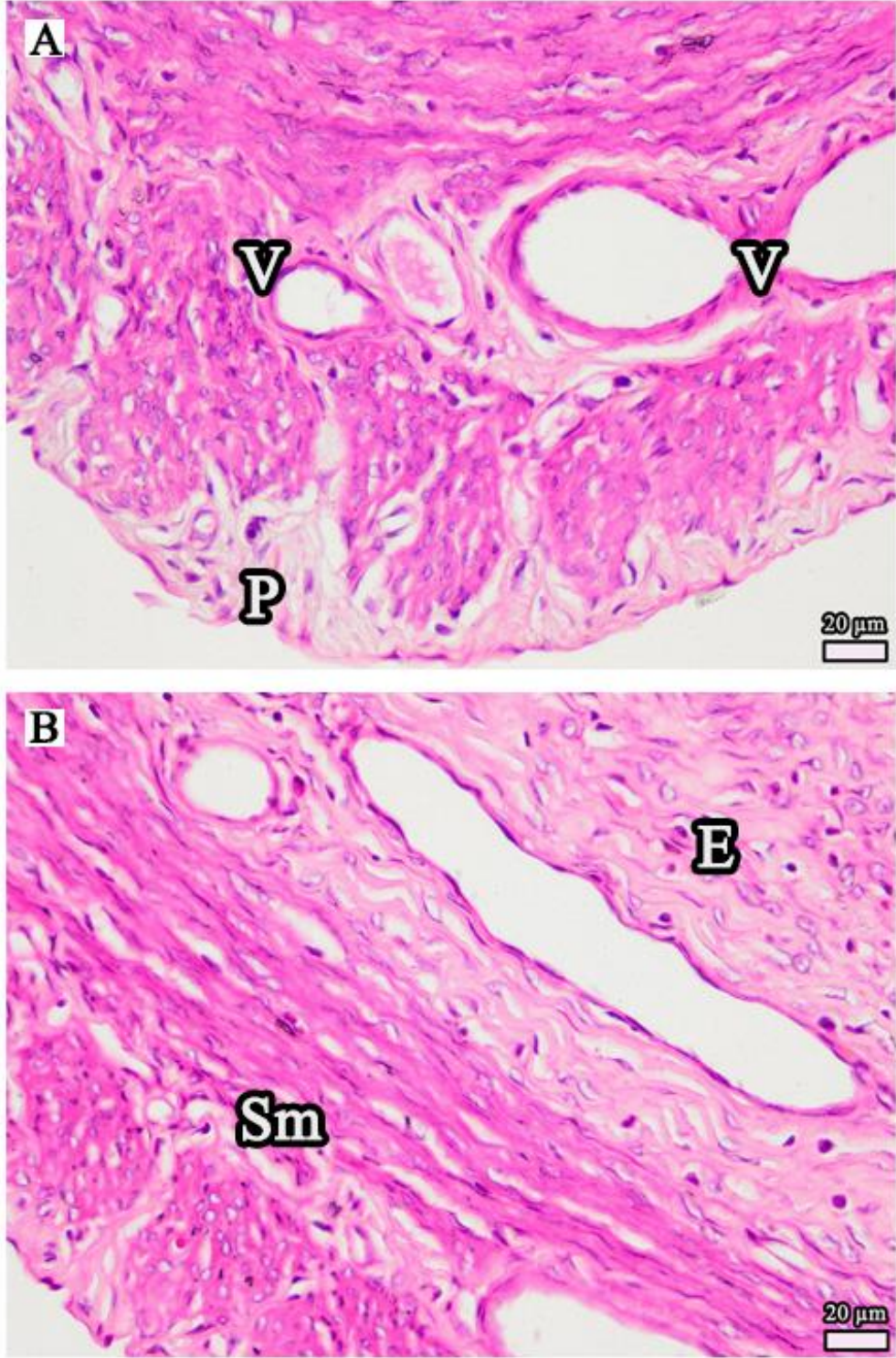
Şekil 77. Daha büyük büyütmede kontrol grubuna ait uterus endometriyumunun epitel ve lamina propriyası görülmektedir. Normal yapıda olan bu tabakalarda bazı hücrelerin koyu boyandığı, örtü epiteli hücreleri arasında büyük çaplı vakuollerin olduğu gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok); vakuollü yapılar (yıldız)



Şekil 78. (A, B) Büyük büyütmede kontrol grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezleri görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan bezlerin etrafında yoğun bir bağ dokusunun varlığı dikkat çekmektedir. Bez hücreleri arasında bazı hücrelerin büyük çaplı vakuollere sahip olduğu gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Uterus bezi lümeni (L); vakuollü yapılar (yıldız)



Şekil 79. (A, B) Büyük büyütmede kontrol grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyası görülmektedir. Buradaki kan damarları normal morfolojiye sahip olup, lümenlerinde yoğun biçimde kümelenen kan hücrelerinin olmadığı gözlenmektedir. Lamina propriyadaki bağ dokusu hücreleri ile liflerin normal morfolojiye sahip olduğu fark edilmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); bağ doku lifleri (Cf)



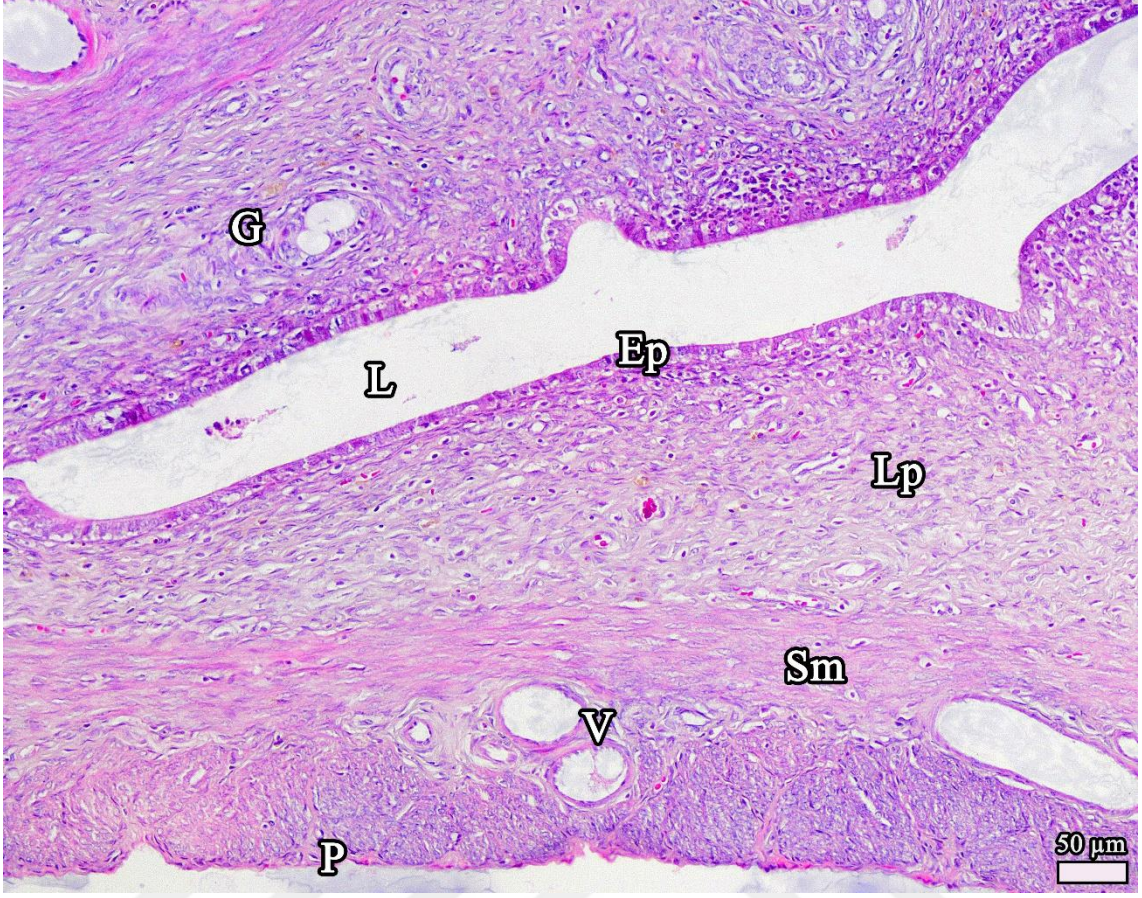
Şekil 80. (A, B) Kontrol grubuna ait uterusun miyometriyumu ve perimetriyumu görülmektedir. Bu tabakadaki kas lifleri ve hücrelerinin normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan kan damarları ve perimetriyumun tek katlı epitel örtüsü normal yapıdadır. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); endometriyum (E); perimetriyum (P)

Sham Grubundan Elde Edilen Bulgular

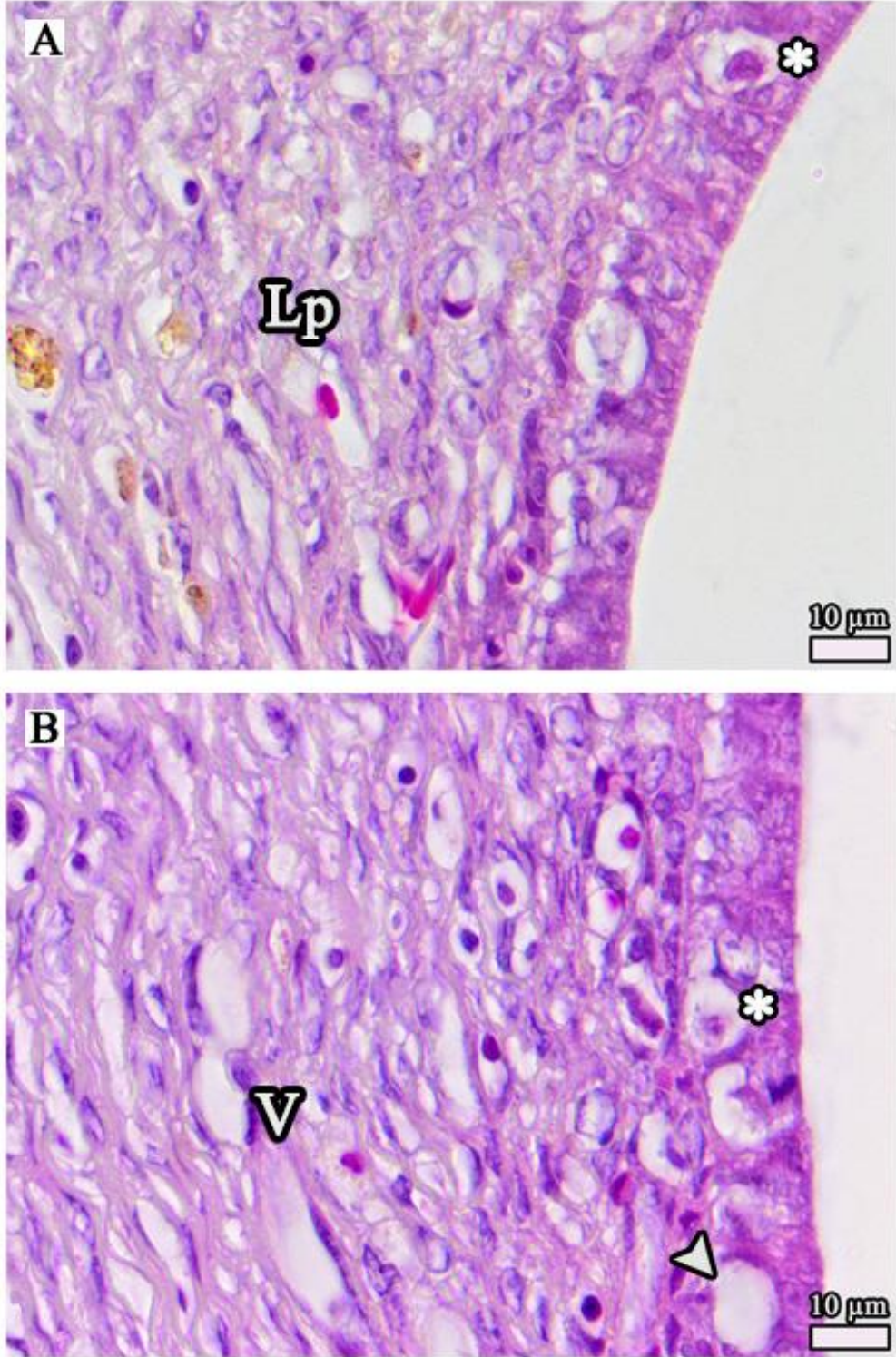
Uterusun genel görünümüne bakıldığında, sınırları birbirinden kolayca ayırt edilebilen tüm tabakaların normal morfoloji gösterdikleri görüldü (Şekil 81). Tek katlı prizmatik hücrelerden oluşan örtü epitelinde çok sayıda sitoplazmik vakuoller olduğu gözlemlendi (Şekil 82). Bu vakuollerden bazılarının içerisinde, apoptotik cisimcikler olduğu düşünülen yapıların varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 83). Tüm elemanları normal morfolojiye sahip olan lamina propriyadaki bez epiteli hücrelerinde de benzer şekilde vakuollerin ve apoptotik cisimciklerin olduğu gözlemlendi (Şekil 84, 85). Miyometriyum tabakasındaki kas liflerinin ve hücrelerinin sınırları belirgin değildi. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında geniş çaplı kan damarları bulunmaktaydı (Şekil 86).



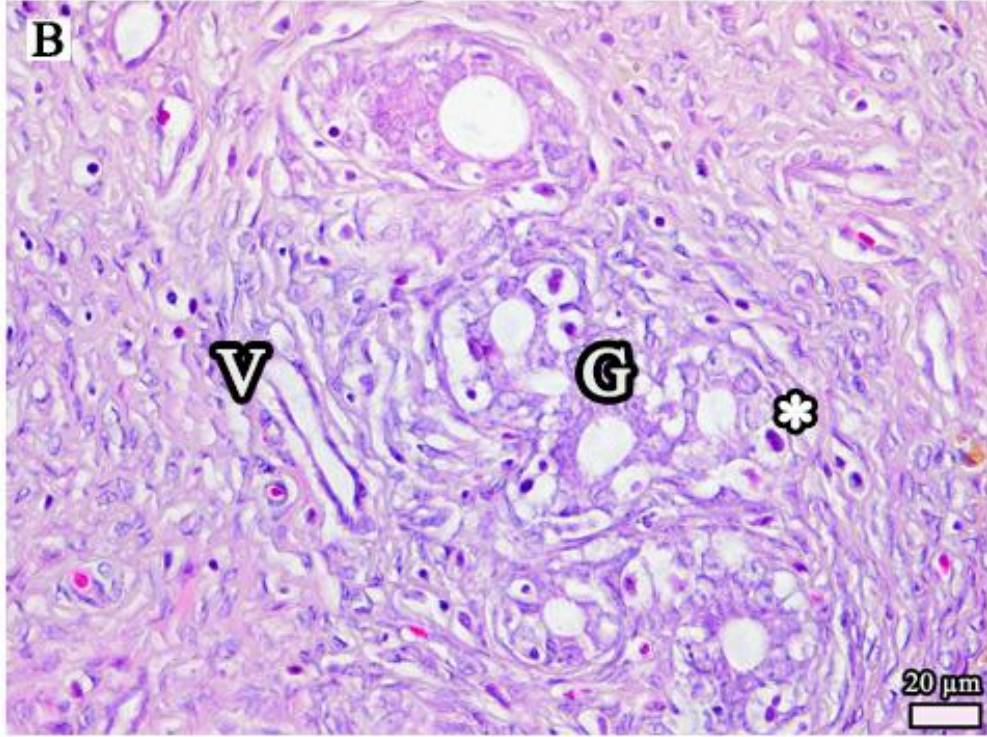
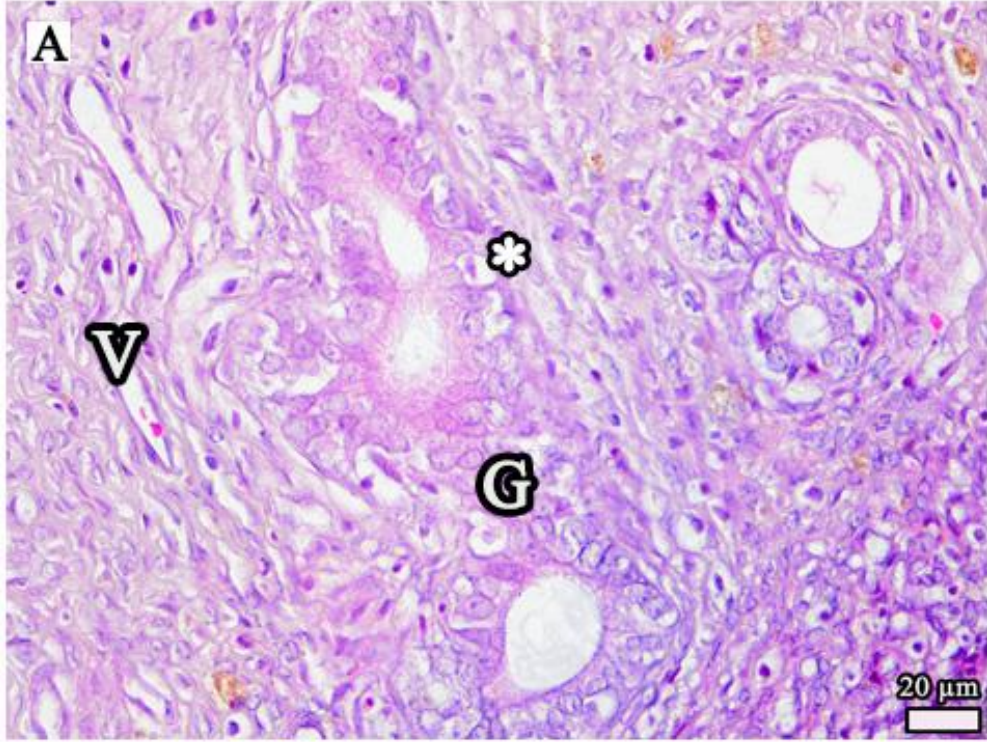
Şekil 81. Sham grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki tabakalar ve elemanlar birbirinden ayırt edilebilmekteydi. Hematoksilin ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



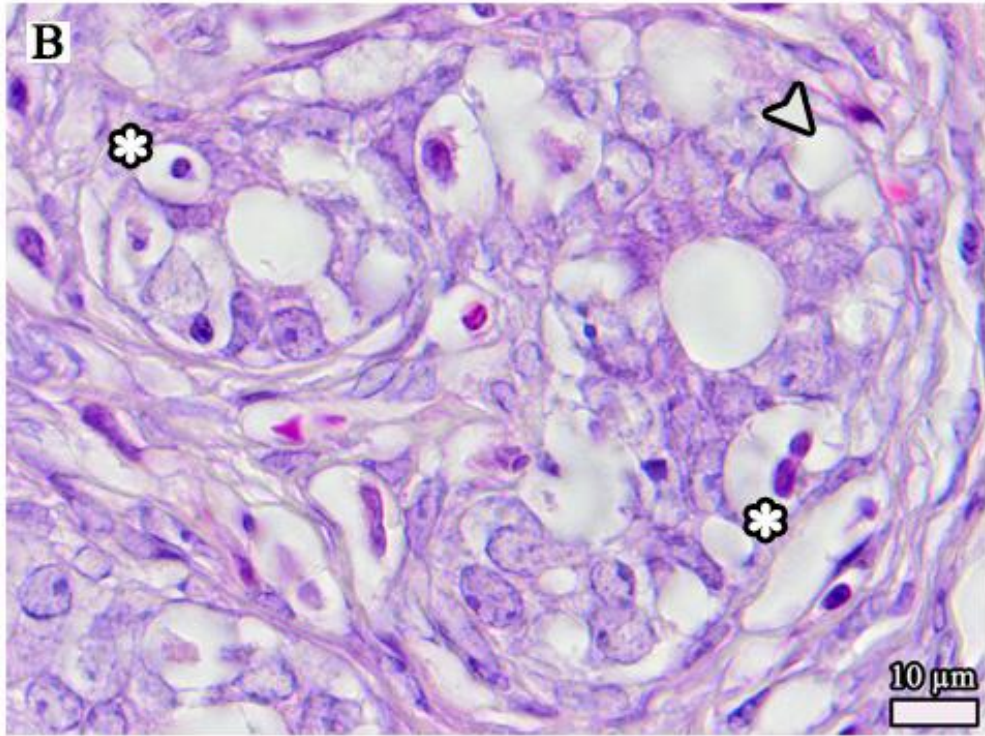
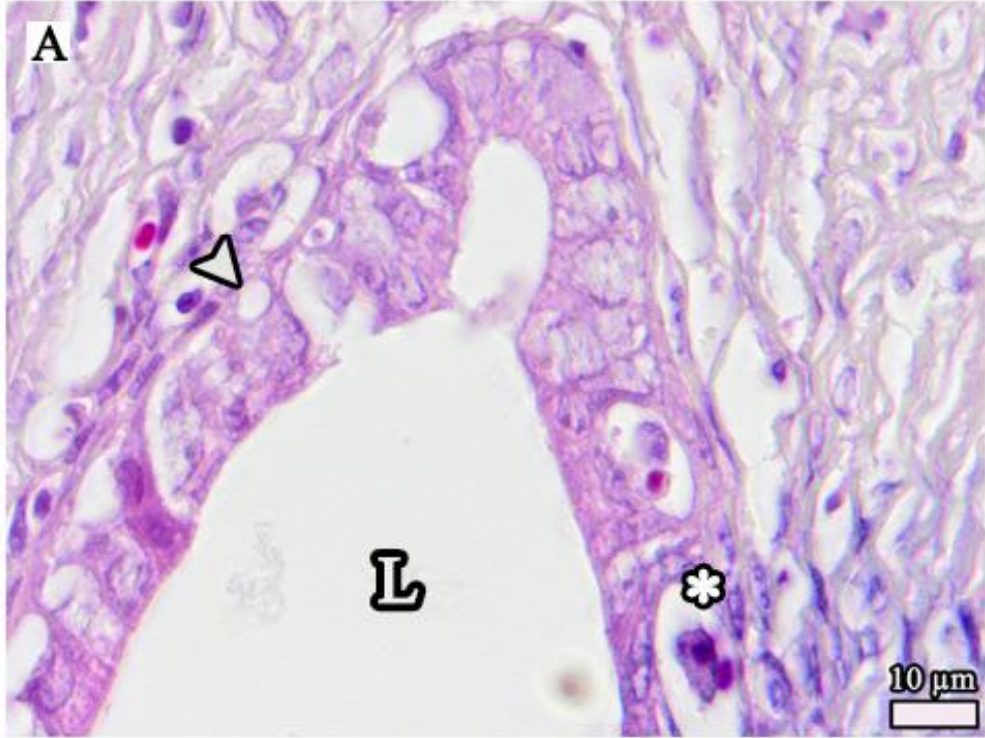
Şekil 82. Sham grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki tabakalar ve elemanlar birbirinden ayırt edilebilmektedir. Örtü epiteli çok sayıda vakuollere sahiptir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep); uterus lümeni (L); uterus bezi (G)



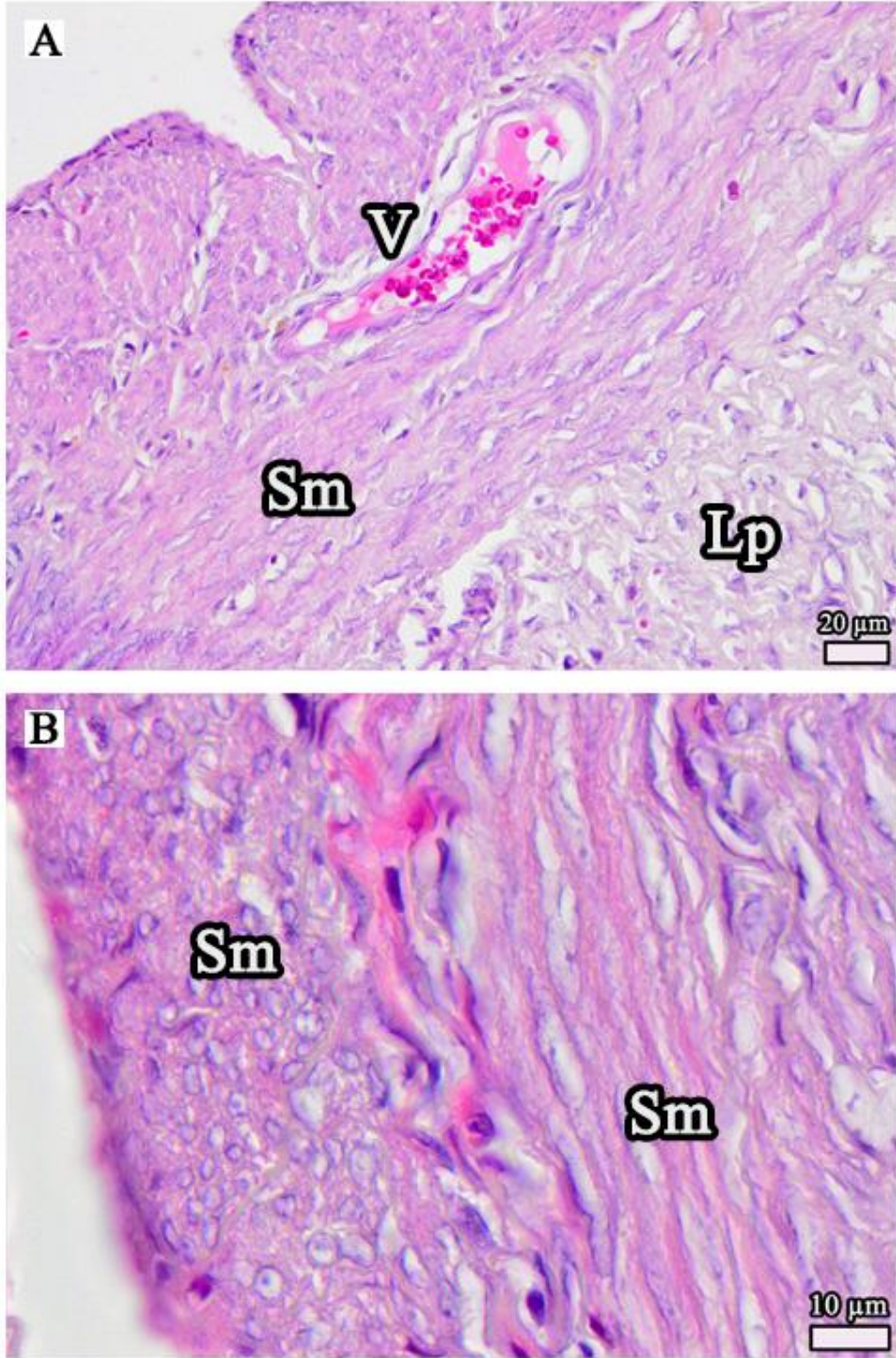
Şekil 83. (A, B) Sham grubuna ait uterusun endometriyum tabakasının örtü epiteli ve altındaki bağ dokusu görülmektedir. Örtü epitelinde çok sayıda vakuol bulunduran hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Epitelde çok sayıda apoptotik cisimcik olduğu düşünülen vakuollü yapılar gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); lamina propriya (Lp); vakuol (ok başı); vakuollü yapılar (yıldız)



Şekil 84. (A, B) Sham grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyasında uterus bezleri görülmektedir. Örtü epitelinde olduğu gibi bez epiteli hücrelerinde de çok sayıda vakuol bulunduran hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Lamina propriyadaki kan damarları normal yapıdadır. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); uterus bezleri (G); vakuollü yapılar (yıldız)



Şekil 85. (A, B) Sham grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında bulunan uterus bezleri görülmektedir. Uterus bezinde çok sayıda vakuole sahip hücrelerin varlığı dikkat çekmektedir. Bez epitelinde, apoptotik cisimcikler olduğu düşünülen çok sayıda vakuollü yapı gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lümen (L); vakuoller (ok başı); vakuollü yapılar (yıldız)



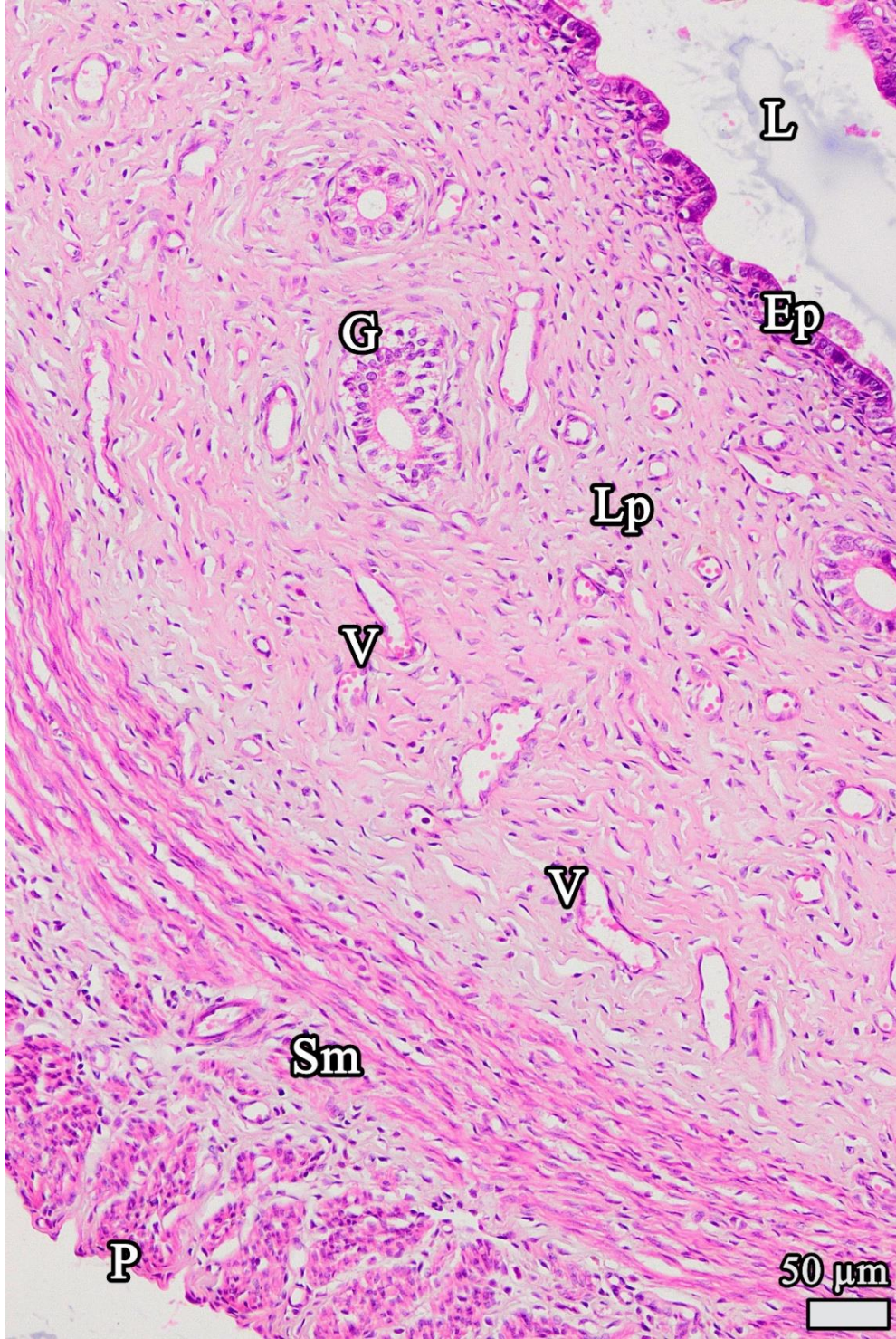
Şekil 86. (A, B) Sham grubuna ait uterusun miyometriyum tabakası görülmektedir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında kan damarlarının yaygın oluşu dikkat çekmektedir. Bu tabakadaki düz kas hücrelerinin sınırları belirsizdir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); lamina propriya (Lp)

Kurkumin Grubundan Elde Edilen Bulgular

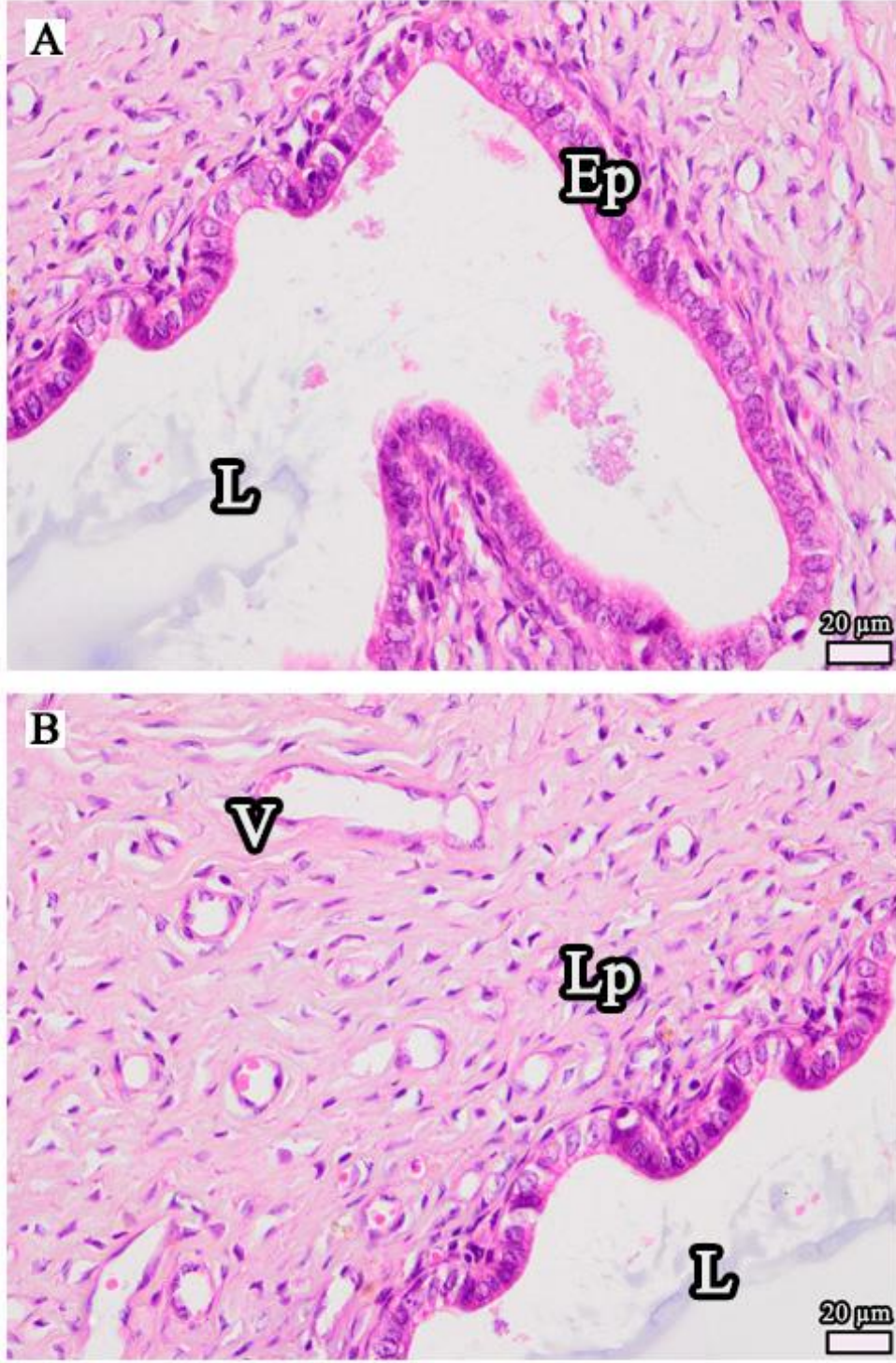
Uterusun genel görünümüne bakıldığında tüm tabakaların sınırlarının kolayca ayırt edilebildiği ve normal morfolojiye sahip oldukları gözlemlendi. Organın büyük bir kısmını endometriyum tabakası oluşturmaktaydı (Şekil 87). Miyometriyumun iki farklı yönde seyreden kas tabakalarının sınırları genel olarak belirgin ve normal yapıdaydı (Şekil 88). Uterusun normal yapıdaki tek katlı prizmatik örtü epiteli hücrelerinin özellikle apikal kısımları kuvvetli asidofilik boyanmış ve epitel hücrelerinin bazılarında subnükleer vakuollerin bulunduğu fark edilmekteydi (Şekil 89, 90). Epitel altında bulunan lamina propriya tabakasının tüm elemanlarının normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 91). Uterus bezi hücrelerinin de apikal ve bazal kısımlarında büyük çaplı vakuoller bulunmakta ve hücrelerin apikal kısımları yoğun asidofilik boyanmıştı (Şekil 92). Normal yapıdaki miyometriyumun iki kas tabakası arasında çok sayıda kan damarı olduğu gözlemlendi (Şekil 93).



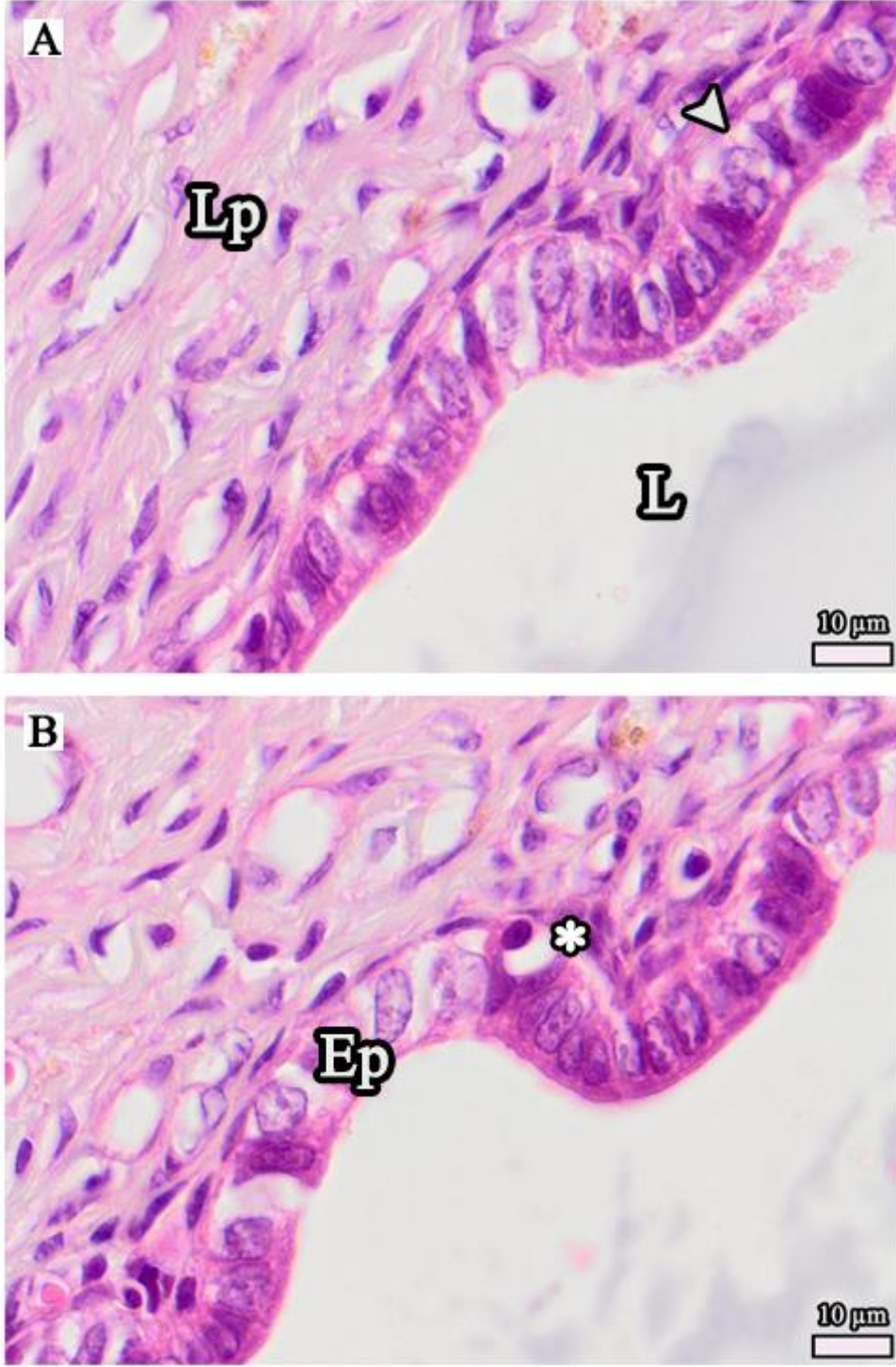
Şekil 87. Kurkumin grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki tabakalar ve elemanlar kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Endometriyum organın büyük bir kısmını oluşturmakta ve yapısında fazla sayıda kan damarı ve bezler bulundurmaktadır. Sınırları çok belirgin olan miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında farklı büyüklükteki kan damarlarının varlığı gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



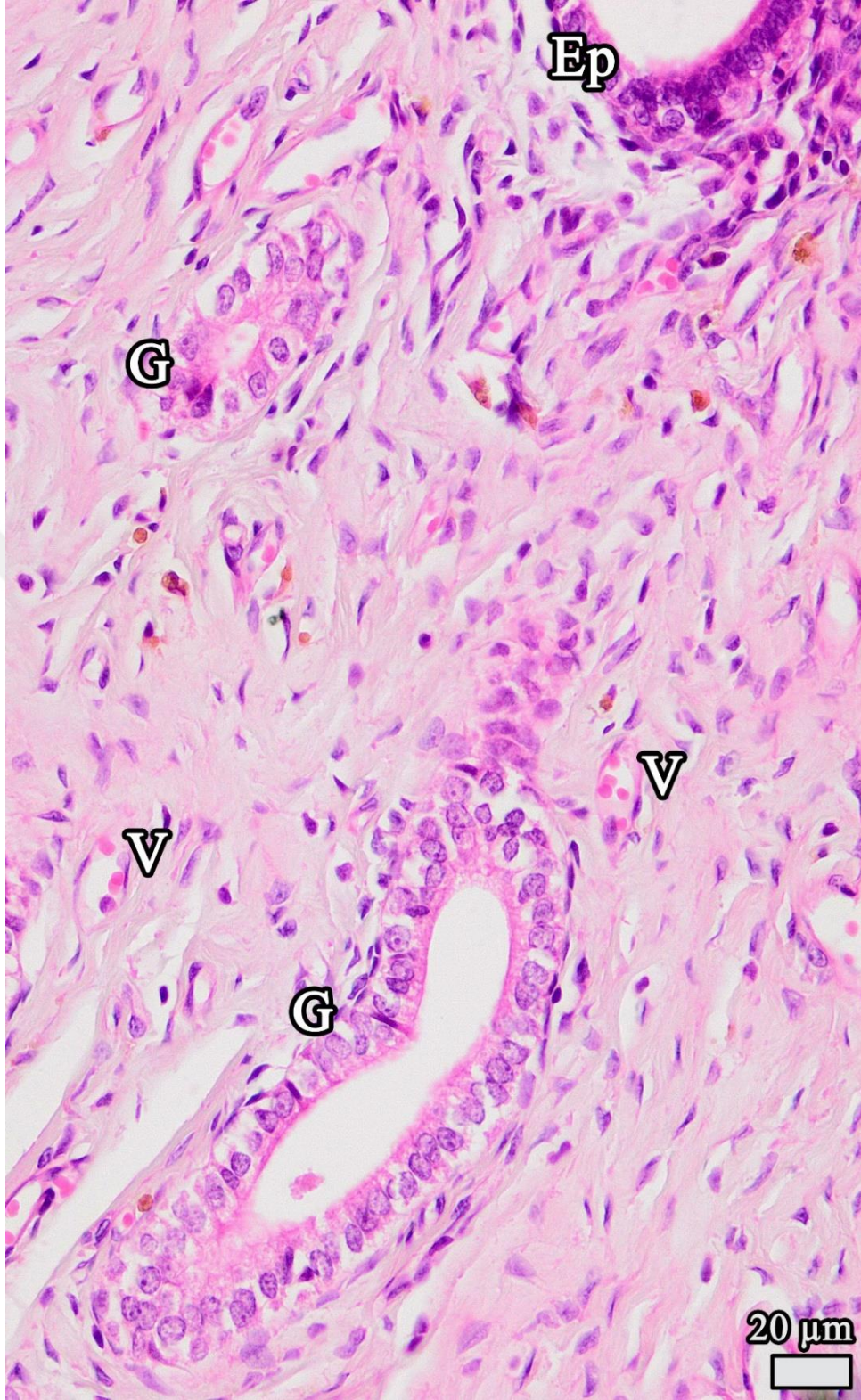
Şekil 88. Kurkumin grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki tabakalar ve elemanlar kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Sınırları çok belirgin olan miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları normal yapıda gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); lamina propriya (Lp); lümen (L); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G); perimetrium (P)



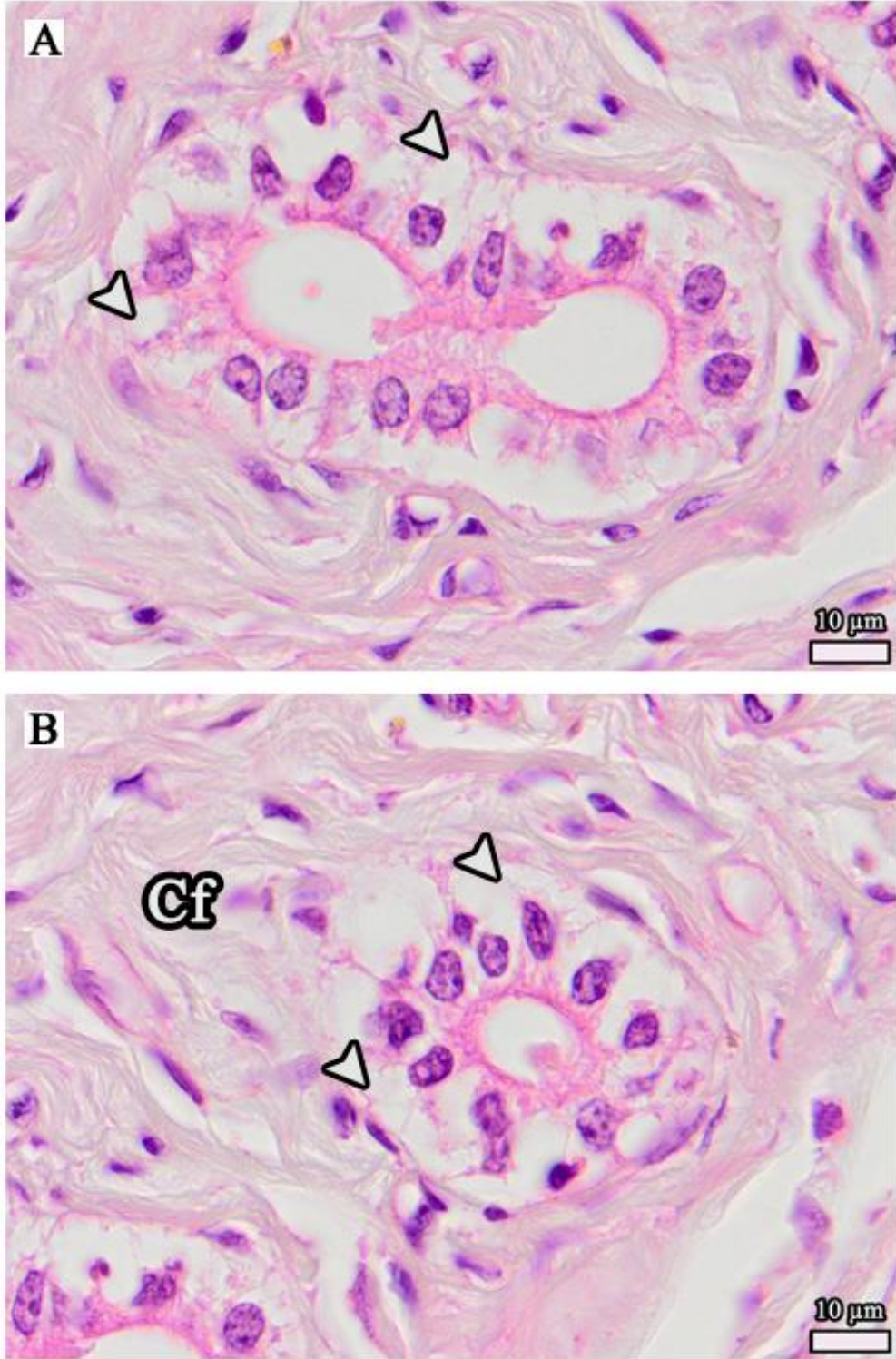
Şekil 89. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterusun endometriyum tabakası daha büyük büyütmede görülmektedir. Normal yapıda olan tabakanın tek katlı prizmatik epitelinin asidofilik boyanması dikkat çekmektedir. Özellikle örtü epitel hücrelerinin apikal kısımlarında asidofilik boyanma daha şiddetlidir. Lamina propriyadaki hücrelerin normal morfolojiye sahip olduğu ve hücreler arası aralığın normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); lamina propriya (Lp); lümen (L); örtü epiteli (Ep)



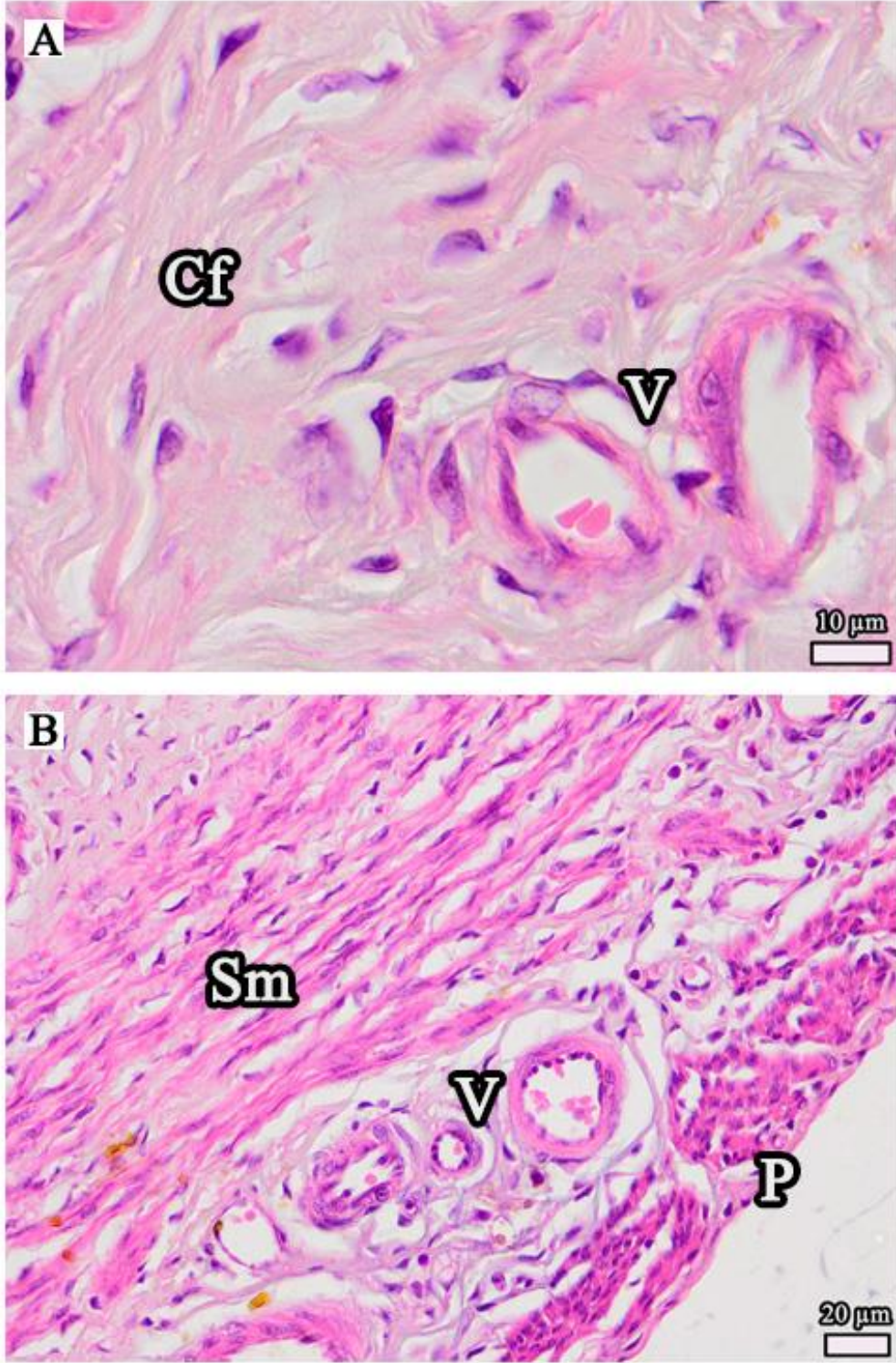
Şekil 90. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterusun endometriyum tabakasının tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki bağ dokusu daha büyük büyütmede görülmektedir. Örtü epitelinin normal yapıda olduğu, hücrelerinin şiddetli asidofilik boyandığı fark edilmektedir. Epitel hücrelerinin bazısında subnükleer vakuollerin varlığı dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); lümen (L); örtü epiteli (Ep); subnükleer vakuoller (ok başı); vakuollü yapılar (yıldız)



Şekil 91. Kurkumin grubuna ait uterusun endometriyum tabakası daha büyük büyütmede görülmektedir. Normal yapıda olan bu tabakadaki tek katlı prizmatik epitel asidofilik boyanmıştır. Lamina propriyadaki kan damarları ve uterus bezleri normal morfolojiye sahiptir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



Şekil 92. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında uterus bezleri daha büyük büyütmede görülmektedir. Bez hücrelerinin subnükleer bölgelerinde büyük çaplı vakuollerin varlığı dikkat çekmektedir. Bez hücrelerinin apikal kısımlarının şiddetli asidofilik boyandığı gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bağ doku lifleri (Cf); subnükleer vakuoller (ok başı)



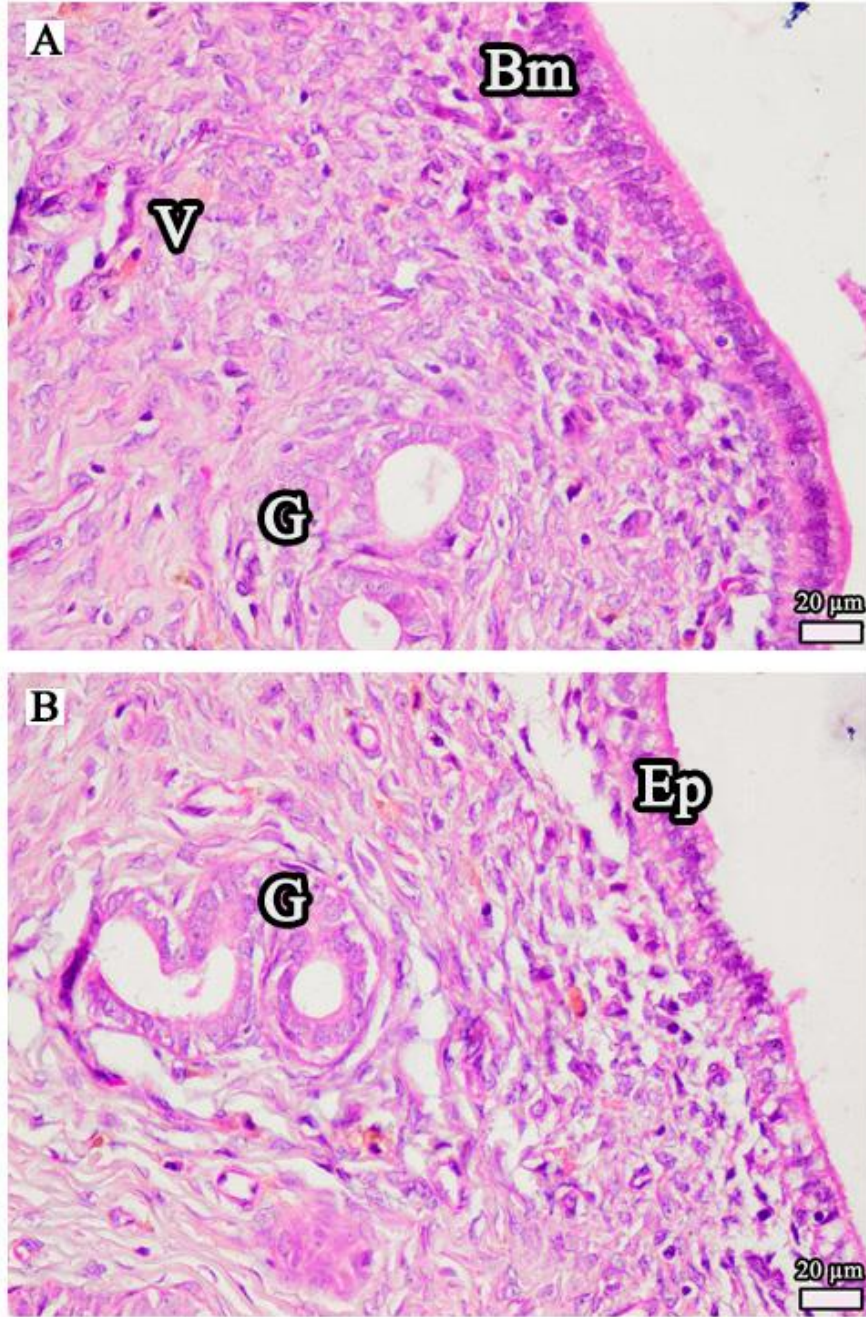
Şekil 93. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterus endometriyumunun bazal kısmı ile miyometriyum tabakası büyük büyütmede görülmektedir. Miyometriyumun kas tabakaları arasında kan damarlarının yaygın oluşu dikkat çekmektedir. Bu tabakadaki hücrelerin normal morfolojiye sahip oldukları gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bağ dokusu lifleri (Cf); damar (V); düz kas (Sm); perimetrium (P)

DM Grubundan Elde Edilen Bulgular

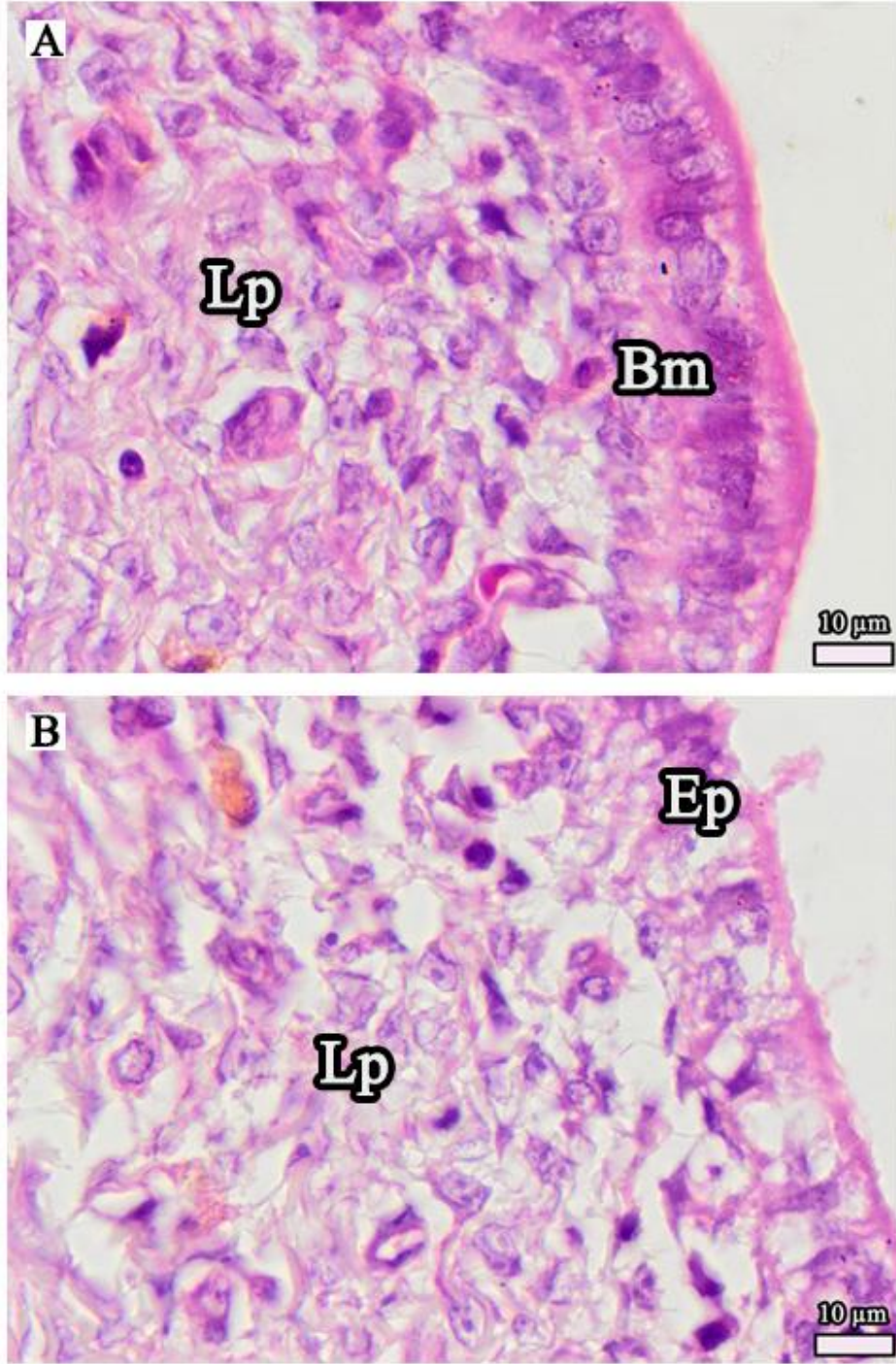
Uterusun genel görünümüne bakıldığında, tüm tabakaların sınırlarının birbirinden ayırt edilebildiği fakat tabakalara ait elemanların normal histolojik yapılarını koruyamadıkları görüldü (Şekil 94). Tek katlı prizmatik örtü epiteli hücrelerinin çoğu alanda biçimlerini kaybettiği, epitelin dejenere olduğu ve altındaki bazal membranın da bazı alanlarda kalınlaştığı, bazı alanlarda ise kaybolduğu gözlemlendi. Lamina propriyadaki bağ dokusu hücreleri arasında büyük aralıklar bulunmaktaydı (Şekil 95, 96). Bazı alanlarda normal morfoloji göstermekle beraber prizmatik biçimli uterus bezi hücreleri çoğunlukla boyca kısalmış ve bezlerin lümenleri genişlemişti. Salgı hücrelerinin apikal yüzeyleri asidofilik boyanmıştı (Şekil 97). Lamina propriyada çok sayıda koyu asidofilik boyanan hücrelerin varlığı dikkat çekmekteydi. Burada bulunan kapillerlerin lümenlerinde kan hücrelerinin kümeleştiği yaygın olarak görülmekteydi. Ayrıca kan damarlarının duvarlarının da kalınlaşmış olduğu fark edildi (Şekil 98, 99). Endometriyumda bulunan kan damarları yoğun asidofilik boyanmakta ve endotel hücreleri damar lümenine doğru dikensi çıkıntılar yapmaktaydı. Miyometriyumda bulunan kan damarlarının lümeninde kan hücrelerinin kümeleşmesi ve bazı kan hücrelerinin damar iç yüzeyine tutunmuş olması dikkat çekmekteydi (Şekil 100).



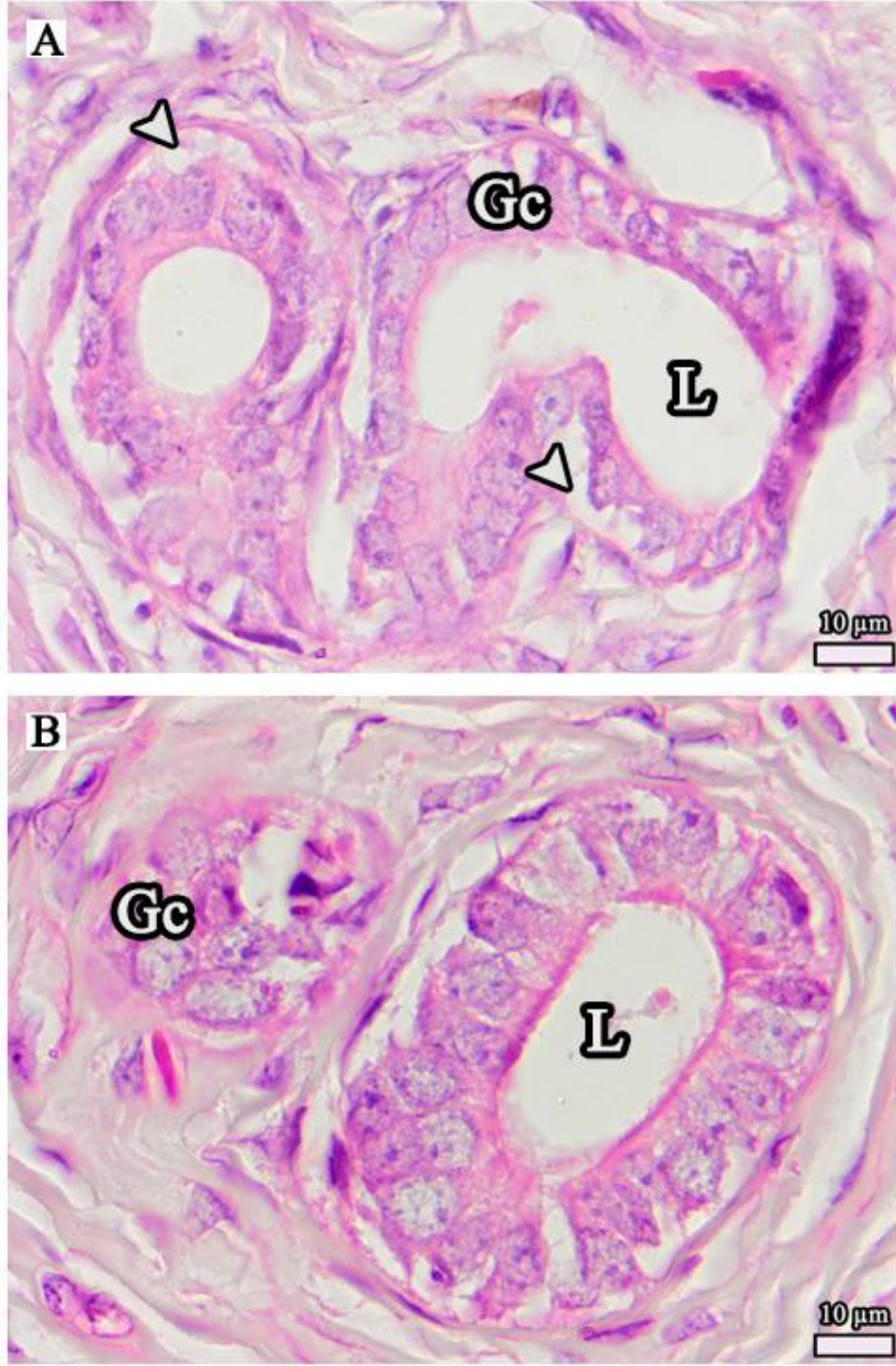
Şekil 94. DM grubuna ait uterusun genel görüntüsü gözlenmektedir. Tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilmekle beraber, yapıda bozulmaların varlığı dikkat çekmektedir. Uterus bezlerinin lümenince genişlemesi ve salgı hücrelerinin boyca kısılması, ayrıca kan damarlarının lümenlerinde biriken kanın varlığı bu gruba özgü özelliklerdir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasındaki kan damarlarının geniş çaplı olmaları dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



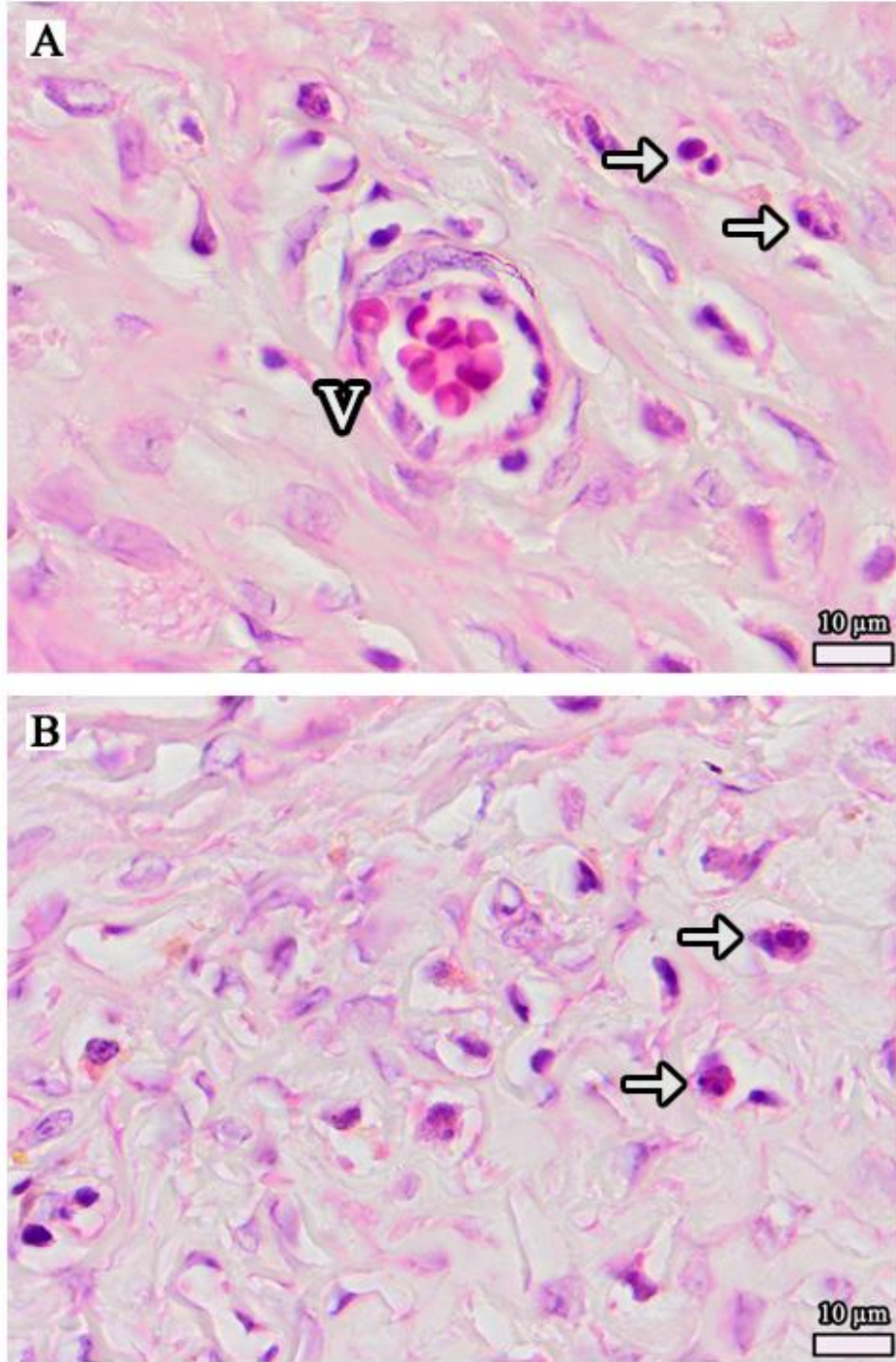
Şekil 95. (A, B) DM grubuna ait uterus endometriyumundan bir kesit görülmektedir. (A) Örtü epiteli tek katlı prizmatik olup normal bir morfolojiye sahiptir. Altındaki bazal membranın kısmen kalınlaştığı ve bağ dokusu hücreleri arasında aralıkların yaygın olduğu dikkat çekmektedir. Özellikle bazal membrandan hemen sonra gelen kısımda kapillerlerin çokluğu ve içlerinde fazla miktarda eritrosit kümelenmesi fark edilmektedir. (B) Endometriyumun tek katlı prizmatik epitelinin çoğu alanda dejenere olduğu, bazal membranla epitel tabakası arasında anormal büyüklükte boşlukların varlığı gözlemlendi. Lamina propriyadaki uterus bezlerinin lümenince geniş olmaları da bu gruba özgü bir özelliktir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bazal membran (Bm); damar (V); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



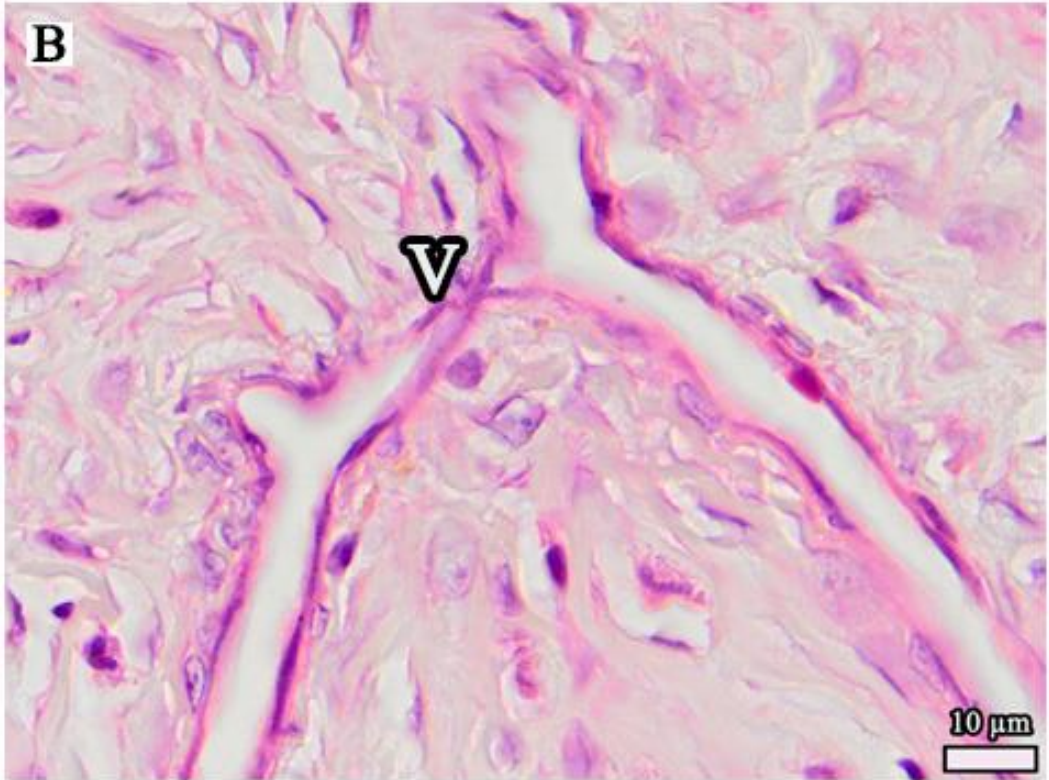
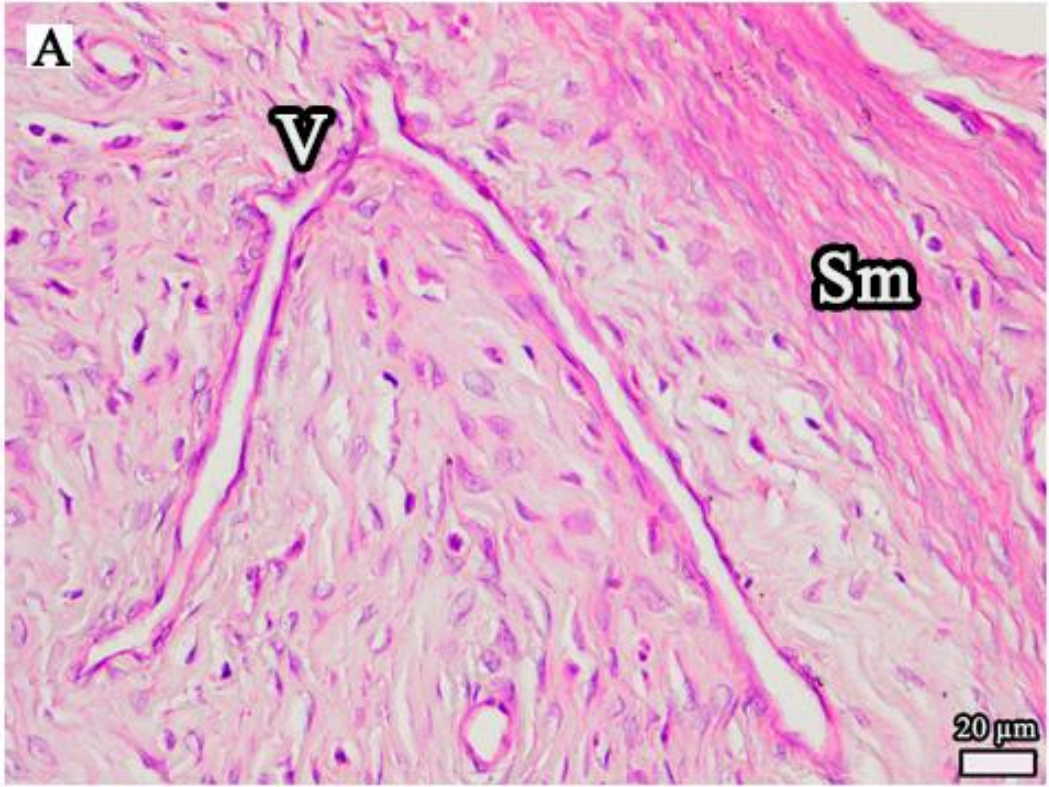
Şekil 96. (A, B) Daha büyük büyütmede DM grubuna ait uterusun endometriyumundan bir kesit görülmektedir. (A) Örtü epiteli tek katlı prizmatik olup, normal bir morfolojiye sahiptir. Altındaki bazal membranı kısmen kalınlaşmıştır ve lamina propriyadaki bağ dokusu hücreleri arasındaki aralıkların yaygınlığı dikkat çekmektedir. (B) Endometriyumun tek katlı prizmatik epitelinin çoğu alanda dejenere olduğu, bazal membranla epitel tabakası arasında anormal büyüklükte boşlukların varlığı gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bazal membran (Bm); lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep)



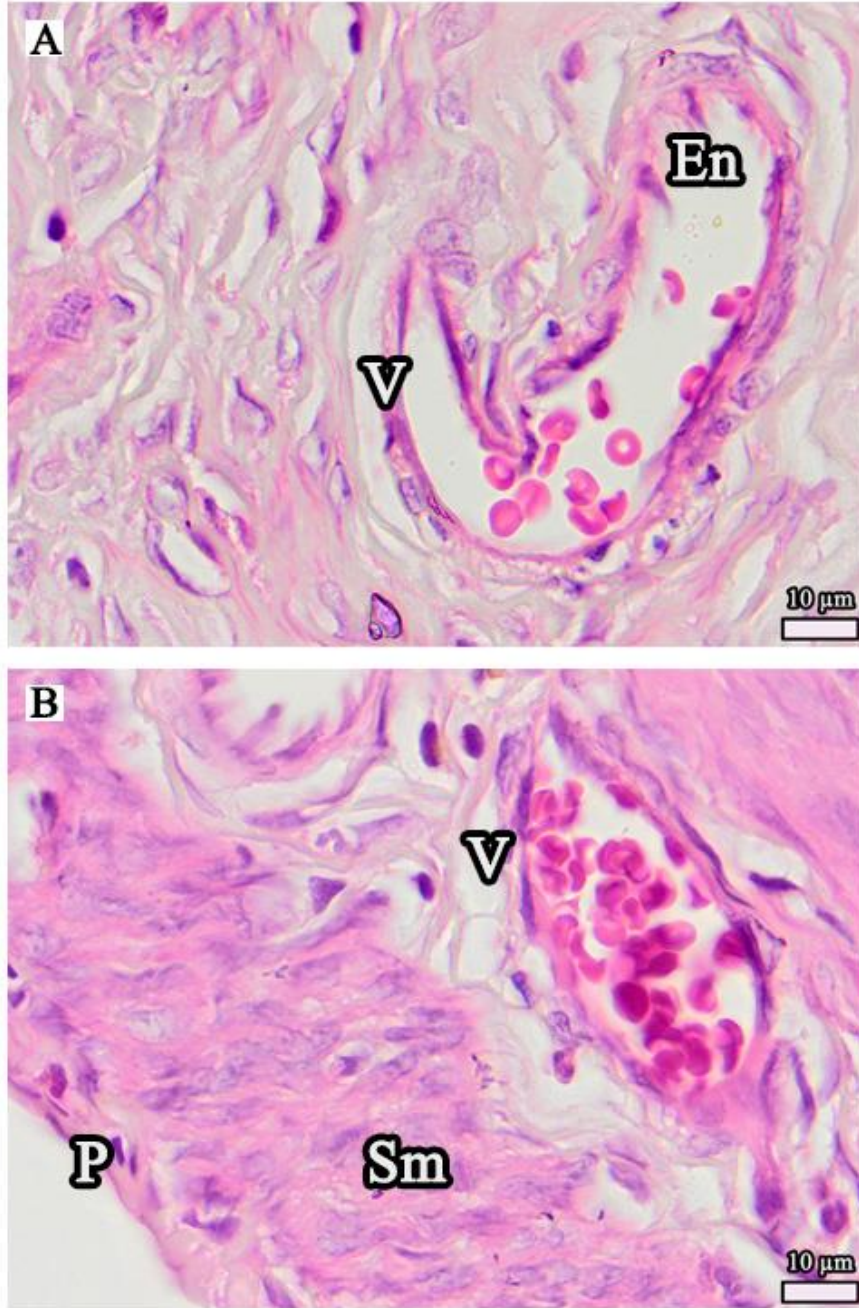
Şekil 97. (A, B) Büyük büyütmede DM grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezleri görülmektedir. (A) Uterus bezlerinin lümenince genişlediği ve salgı hücrelerinin boyca kısaldıkları fark edilmektedir. Bez hücreleri çok sayıda subnükleer vakuollere sahiptir. (B) Lamina propriyada bulunan bir uterus bezi görülmektedir. Bezin normal bir morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Hücreleri yüksek boylu prizmatik ve sınırları belirgindir. Özellikle salgı hücrelerinin apikal kısımlarının asidofilik boyanması dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bez hücreleri (Gc); lümen (L); subnükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 98. (A, B) Büyük büyütmede DM grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyası görülmektedir. Lamina propriyadaki hücreler arası aralıkların fazlalığı ve çok fazla sayıda asidofilik boyanma olması dikkat çekmektedir. Burada bulunan kapillerlerin lümenlerinde kan hücrelerinin kümeleşmeleri yaygın olarak gözlenmektedir. Bağ dokusunda bulunan hücrelerden bazıları kuvvetli asidofilik boyanma özelliği göstermektedir. Bu hücrelerin fonksiyonlarını büyük oranda yitiren hücreler oldukları düşünülmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); koyu boyanan hücreler (kalın ok)



Şekil 99. (A, B) DM grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyasında kan damarları görülmektedir. Kan damarlarının duvarının kalınlaşması dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm)



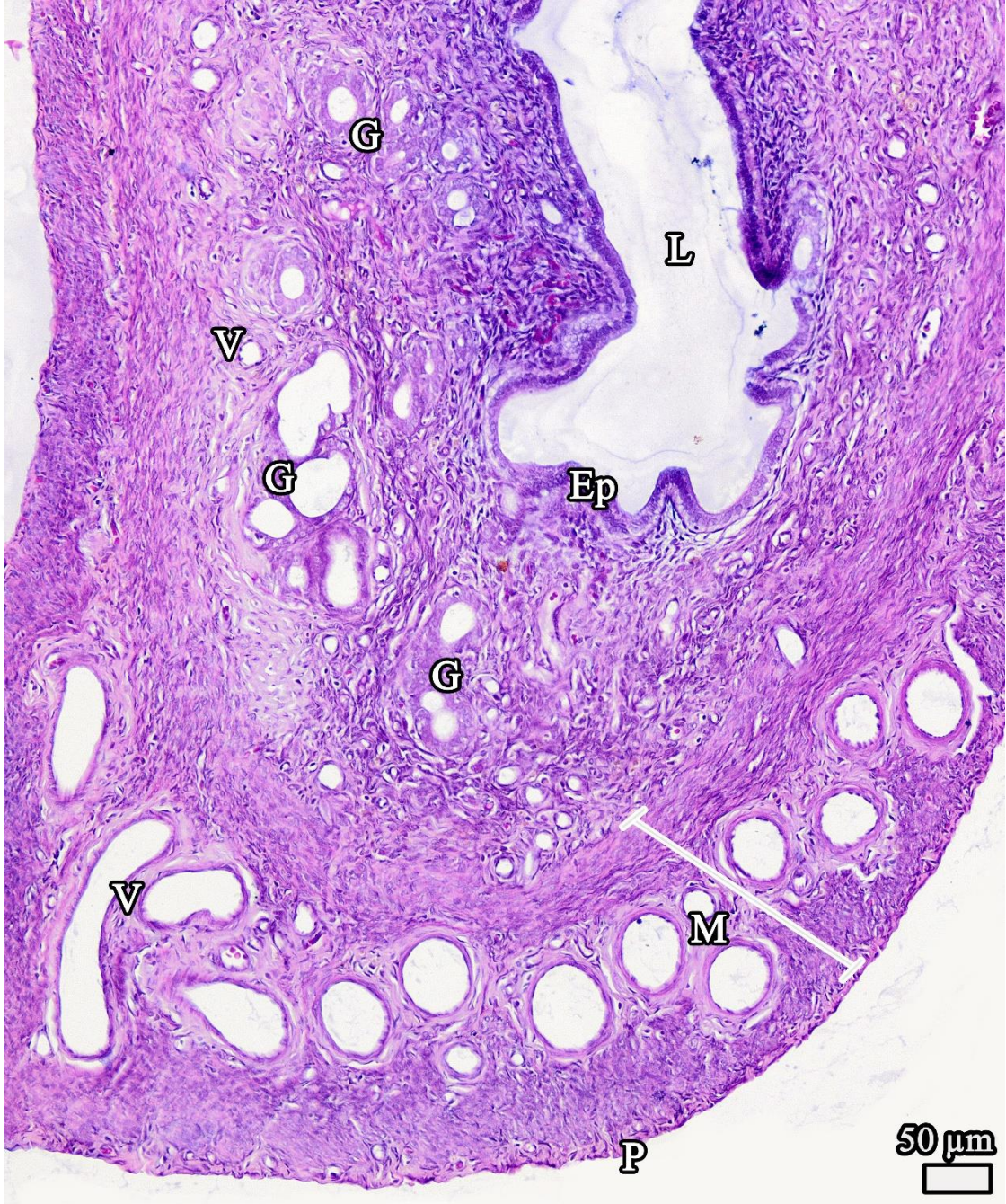
Şekil 100. (A) Büyük büyütmede DM grubuna ait uterus endometriyumunun bazal kısmında bulunan ve içerisinde kan hücrelerinin kümeleştiği bir kan damarı görülmektedir. Damar endotelinin lümenine doğru gönderdiği dikensi çıkıntılar dikkat çekmektedir. Damar duvarındaki asidofilik boyanma bu gruba özgü bir özelliktir. (B) Uterus miyometriyumunun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan bir kan damarı görülmektedir. Kan damarının lümenindeki kan hücrelerinin kümeleşmesi ve bazı hücrelerin endotel iç yüzeyine tutunmuş olması dikkat çekmektedir. Düz kas hücrelerinin ve çekirdeklerinin sınırları belirgin değildir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); endotel hücreleri (En); perimetrium (P)

DK1 Grubundan Elde Edilen Bulgular

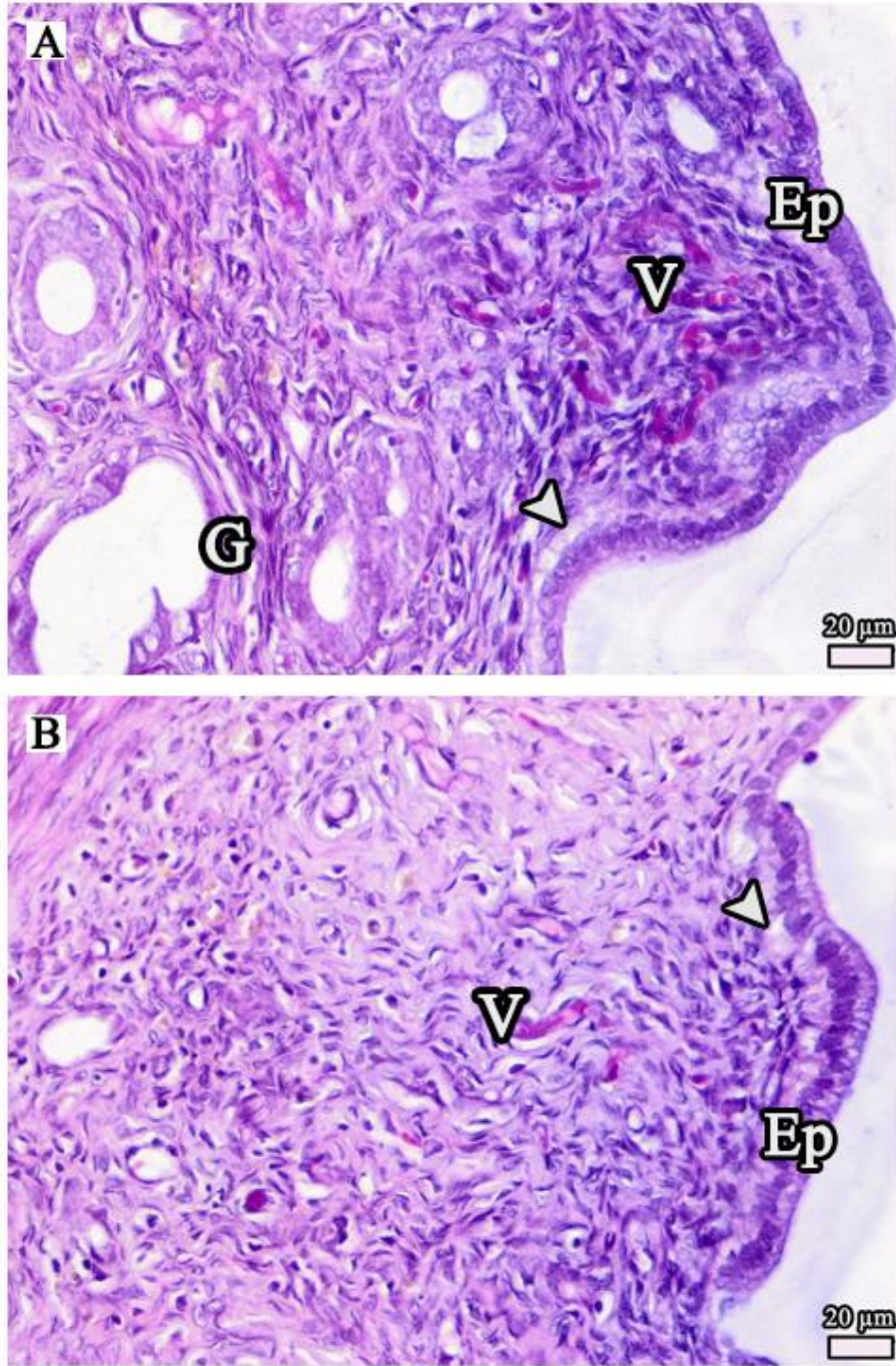
Uterusun genel görüntüsüne bakıldığında normal yapıda olan tüm tabakaların sınırlarının birbirinden kolayca ayırt edilebildiği görüldü. Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan vasküler tabakada lümenleri genişlemiş çok sayıda kan damarının varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 101). Uterus bezlerinin lümenlerinin genişlemiş ve boylarının kısalmış olduğu gözlemlendi (Şekil 102). Normal morfolojide olan tek katlı prizmatik örtü epiteli hücrelerinin apikal ve bazal kısımlarında çok sayıda vakuoller bulunmaktaydı. Lamina propriyada bulunan bağ dokusu hücrelerinin çekirdekleri oldukça belirgindi ve hücreler normal morfolojiye sahipti (Şekil 103, 104). Örtü ve bez epitelleri içerisinde vakuollü yapıların varlığı fark edildi (Şekil 105). Endometriyumun kan damarlarından zengin fonksiyonel tabakasında ve bağ doku liflerinden zengin bazal tabakasında bulunan hücreler normal morfolojiye sahipti (Şekil 106). Miyometriyumdaki düz kas lifleri ve bağ dokusu hücreleri normal yapılarını korumuştur ve vasküler tabakada yoğun bir kan damarı ağı bulunmaktaydı. Perimetriyum tabakası da benzer şekilde normal yapıdaydı (Şekil 107).



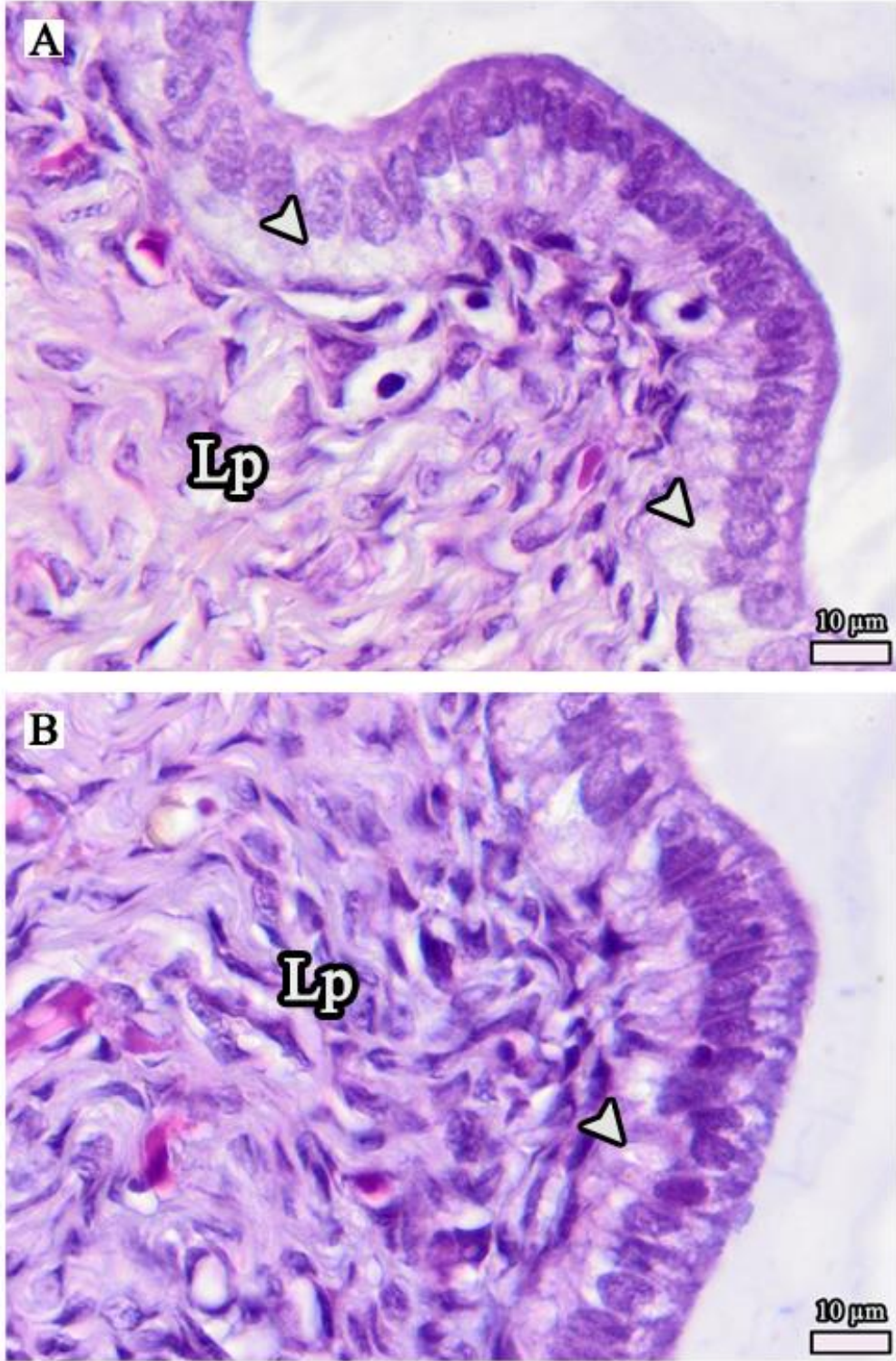
Şekil 101. DK1 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki bileşenler kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki lamina propriya kolayca seçilebilmektedir. Miyometriyumun kas tabakaları arasındaki vasküler tabakada bulunan kan damarlarının yoğunluğu ve lümenlerinin geniş olması dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 μm



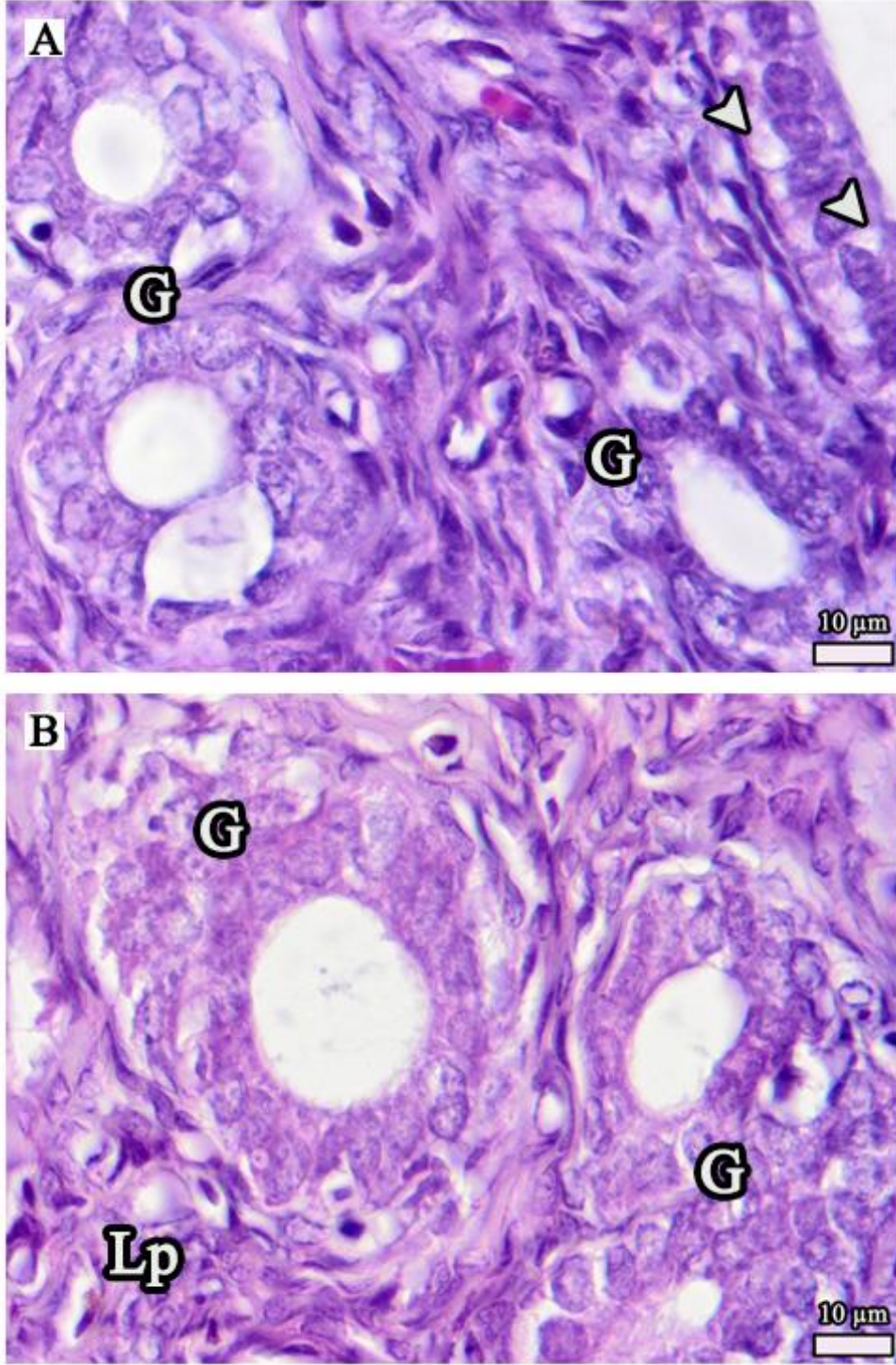
Şekil 102. DK1 grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki elemanlar birbirinden ayırt edilebilmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki kan damarlarından zengin lamina propriyası kolayca seçilebilmektedir. Endometriyumdaki uterus bezlerinin büyük çaplı lümenine ve ince bir duvara sahip oldukları fark edilmektedir. Miyometriyumun kas tabakaları belirgindir ve iki tabaka arasındaki vasküler tabakada bulunan kan damarlarının sayıca fazlalığı ve lümenlerinin büyük çaplı olması dikkat çekmektedir. Perimetriyum tabakası da kolayca fark edilebilmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); lümen (L); miyometriyum (M); örtü epiteli (Ep); perimetriyum (P); uterus bezleri (G)



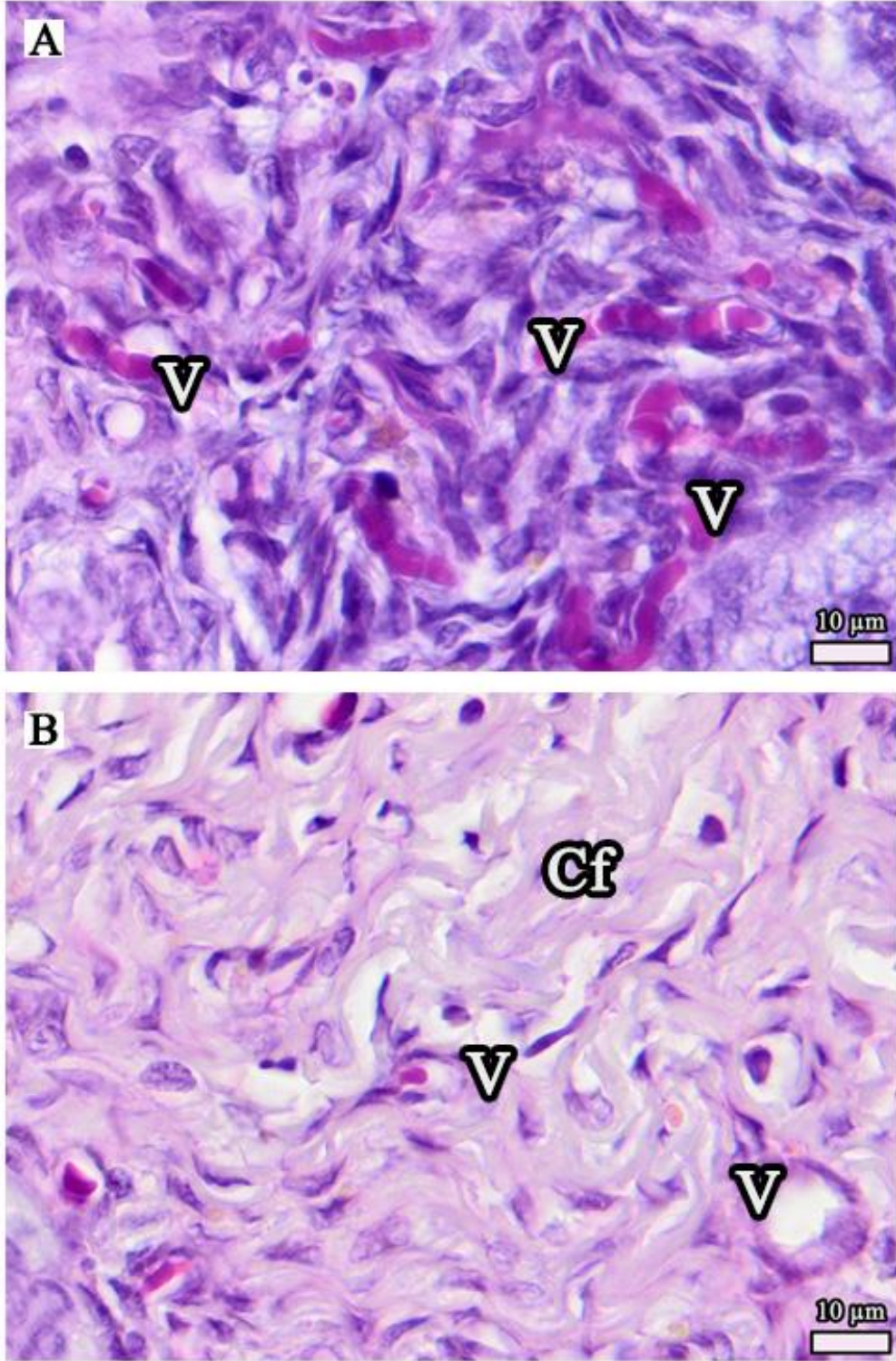
Şekil 103. (A, B) DK1 grubuna ait uterusun endometriyumu görülmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epitelinin normal yapıda olduğu ve epitel hücrelerinin subnükleer bölgelerinde çok sayıda vakuollerin varlığı gözlenmektedir. Epitel altındaki lamina propriyanın zengin bir kan damarı ağına sahip olduğu fark edilmektedir. (A) Endometriyumdaki uterus bezlerinin bazıları normal bir duvar yapısına sahipken, diğerlerinin büyük çaplı bir lümene ve ince bir duvara sahip olduğu gözlenmektedir. Bağ dokusu hücrelerinin çekirdekleri belirgindir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); örtü epiteli (Ep); subnükleer vakuoller (ok başı); uterus bezi (G)



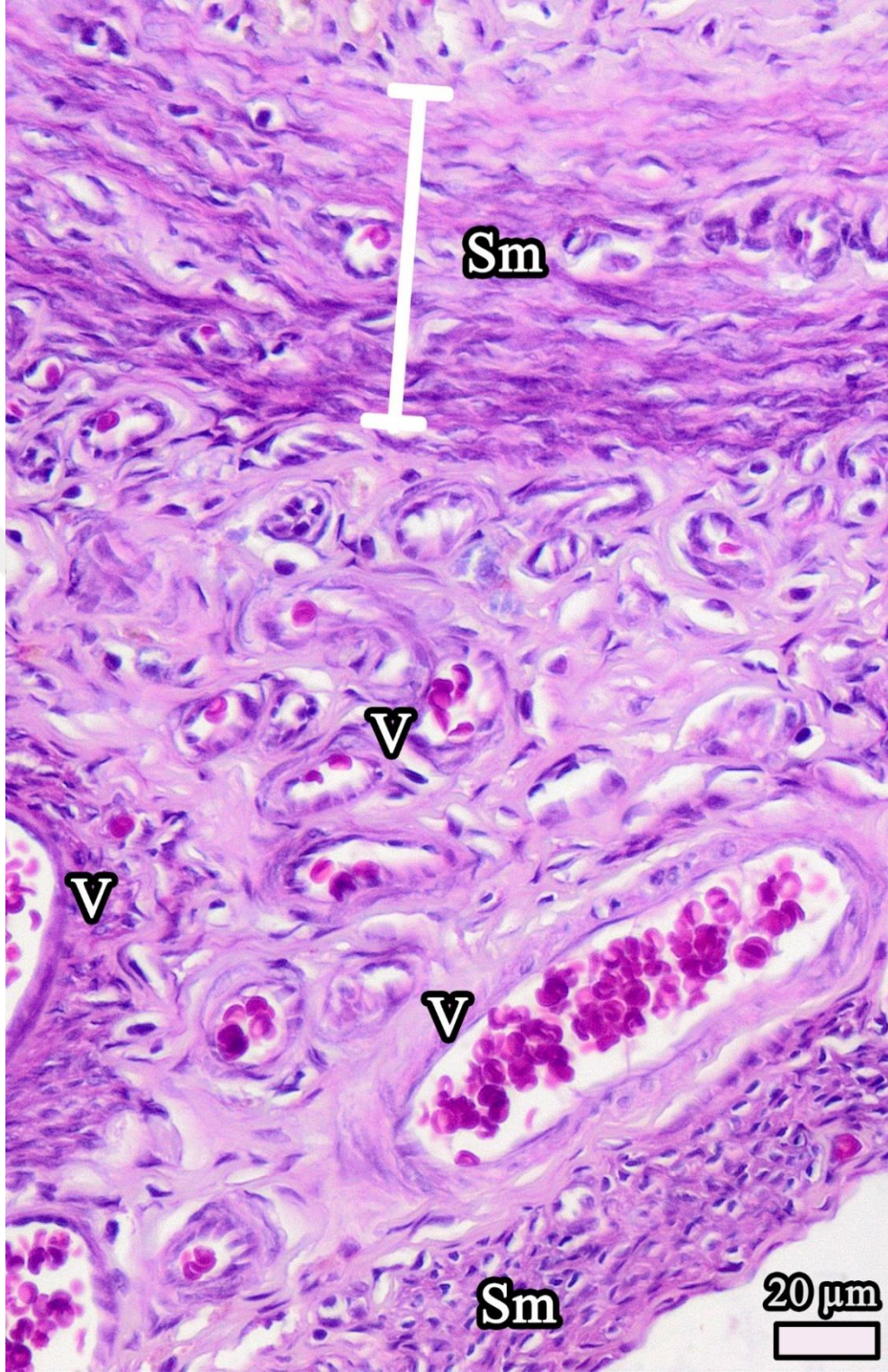
Şekil 104. (A, B) DK1 grubuna ait uterus endometriyumu daha büyük büyütmede görülmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epiteli normal yapıda olup, epitel hücrelerinin özellikle subnükleer bölgelerinde olmak üzere çok sayıda vakuoller bulunmaktadır. Epitel altındaki lamina propriyada bulunan bağ dokusu hücreleri normal morfolojiye sahipti. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); subnükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 105. (A, B) DK1 grubuna ait uterus endometriyumunun epitel ve lamina propriyası daha büyük büyütmede görülmektedir. Normal yapıda olan tek katlı prizmatik örtü epitel hücrelerinde subnükleer ve supranükleer bölgelerde çok sayıda vakuoller bulunmaktadır. Lamina propriyadaki bezlerin normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); subnükleer ve supranükleer vakuoller (ok başı); uterus bezleri (G)



Şekil 106. (A, B) DK1 grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyası daha büyük büyütmede görülmektedir. (A) Endometriyumun fonksiyonel tabakasının normal yapıda olduğu, çok sayıda kan damarına sahip olduğu gözlenmektedir. (B) Endometriyumun bazal tabakası normal yapıda olup, bağ dokusundaki hücrelerin sınırları belirgindir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); bağ dokusu lifleri (Cf)



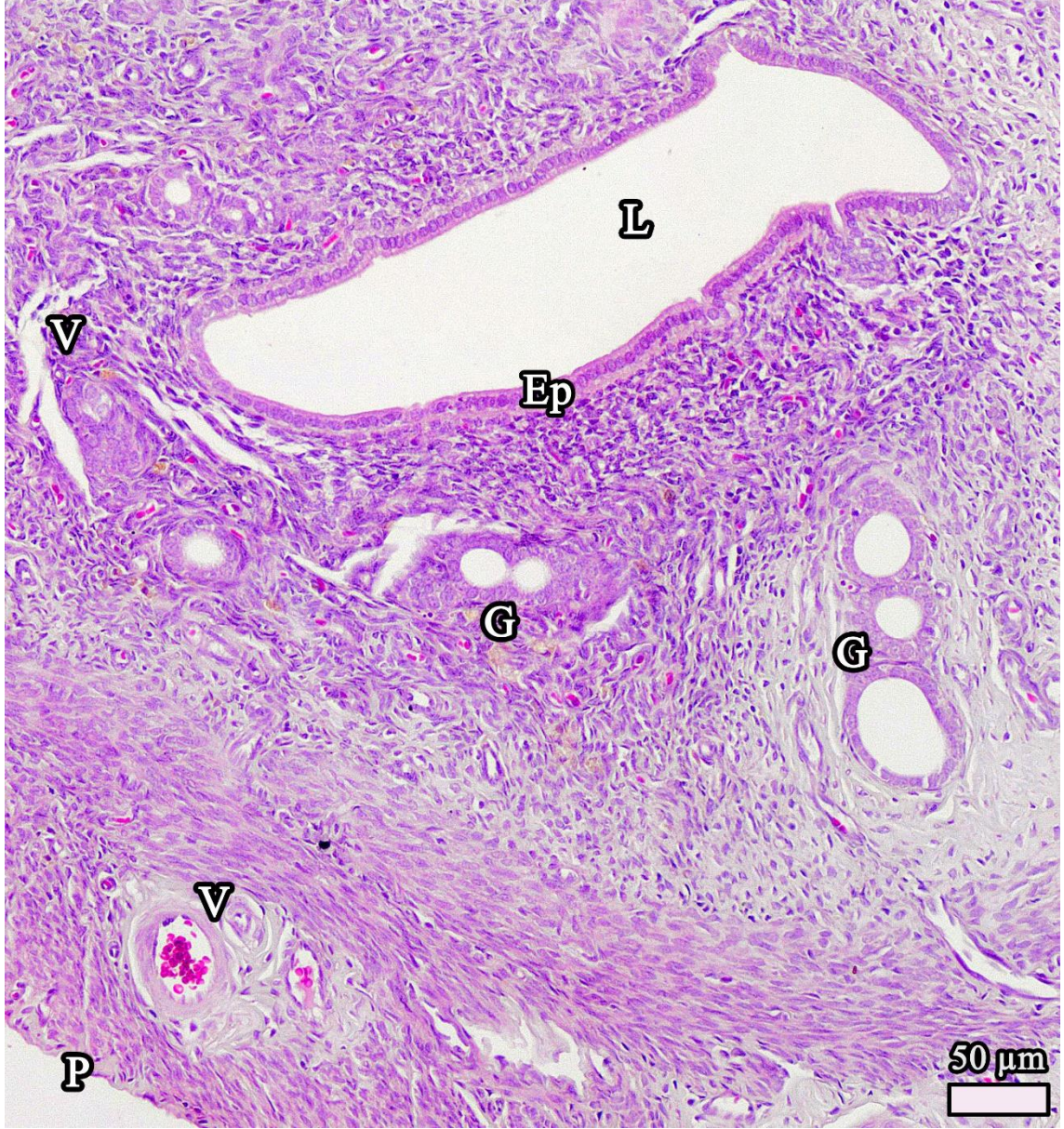
Şekil 107. DK1 grubuna ait uterusun normal morfolojiye sahip miyometriyumu görülmektedir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal tabakalarındaki kas lifleri normal yapıda olup, iki tabaka arasında gelişmiş bir kan damarı ağının varlığı dikkat çekmektedir. Perimetriyumun en dış tabakası olan tek katlı yassı epitel kolayca ayırt edilebilmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm)

DK2 Grubundan Elde Edilen Bulgular

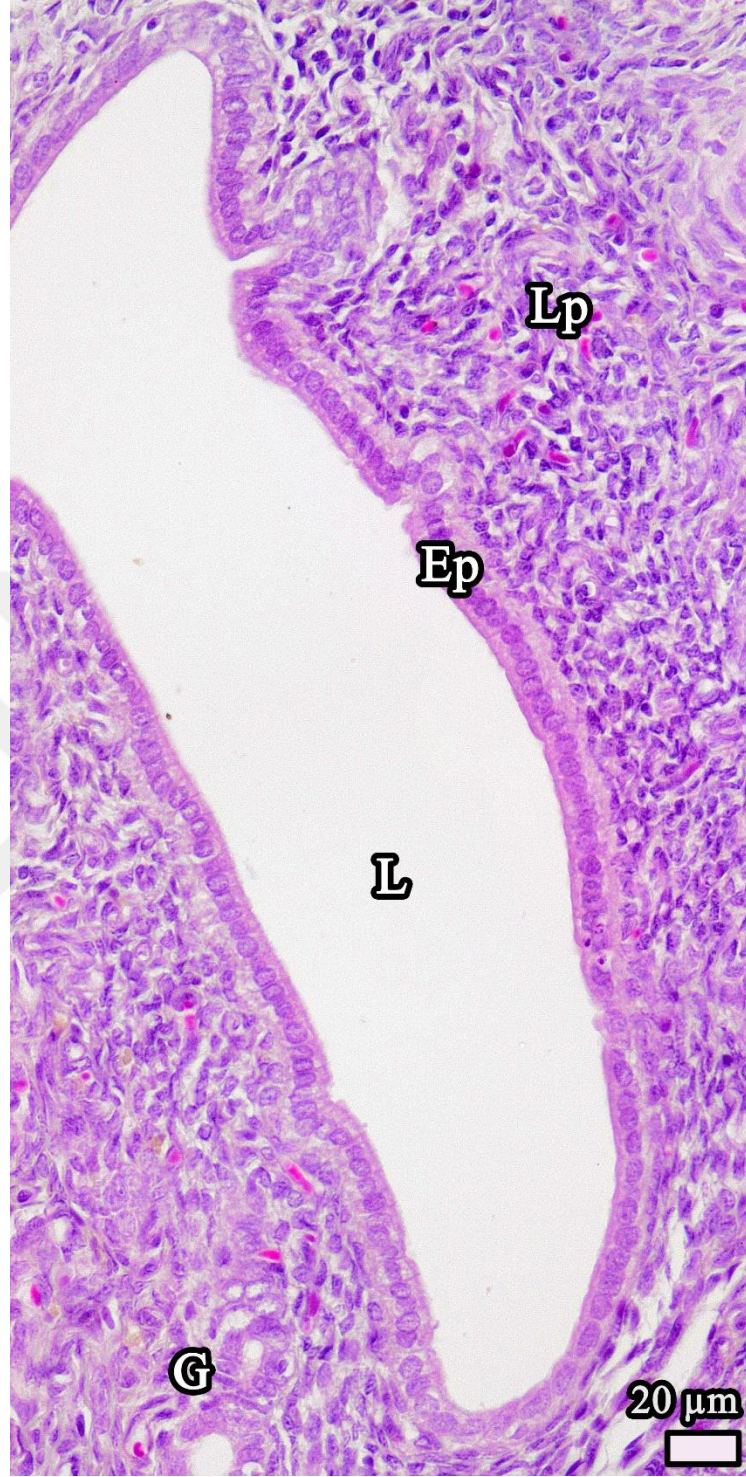
DK2 grubuna ait uterus dokusunun genel görüntüsüne bakıldığında, uterusun tüm tabakalarının birbirinden kolayca ayırt edilebildiği ve normal yapıya sahip olduğu görüldü. Miyometriyumun vasküler tabakasında bulunan çok sayıda kan damarının lümeninde kan hücrelerinin yoğun şekilde kümeleştiği gözlemlendi (Şekil 108). Tek katlı prizmatik örtü epiteli, altındaki lamina propriya tabakası ve miyometriyum tabakası iyi korunmuştu (Şekil 109). Bazı örtü epiteli hücrelerinin apikal ve bazal kısımlarında sitoplazmik vakuoller bulunmaktaydı (Şekil 110). Örtü epiteli hücreleri ve lamina propriyada bulunan bağ dokusu hücrelerinin biçimleri bozulmamış ve normal morfolojiye sahiplerdi (Şekil 111). Lamina propriyada bulunan hücrelerin sınırları belirgindi. Uterus bezi hücreleri prizmatik biçimlerini korumuş ve normal morfoloji göstermekteydi (Şekil 112). Miyometriyumda bulunan hücrelerin sınırları belirgindi ve kas katmanlarının tamamı normal yapıdaydı (Şekil 113).



Şekil 108. DK2 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki bileşenler kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki lamina propriya normal yapıdadır. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan kan damarlarının yoğunluğu ve lümenlerinde kan hücrelerinin kümeleşmesi dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 μm

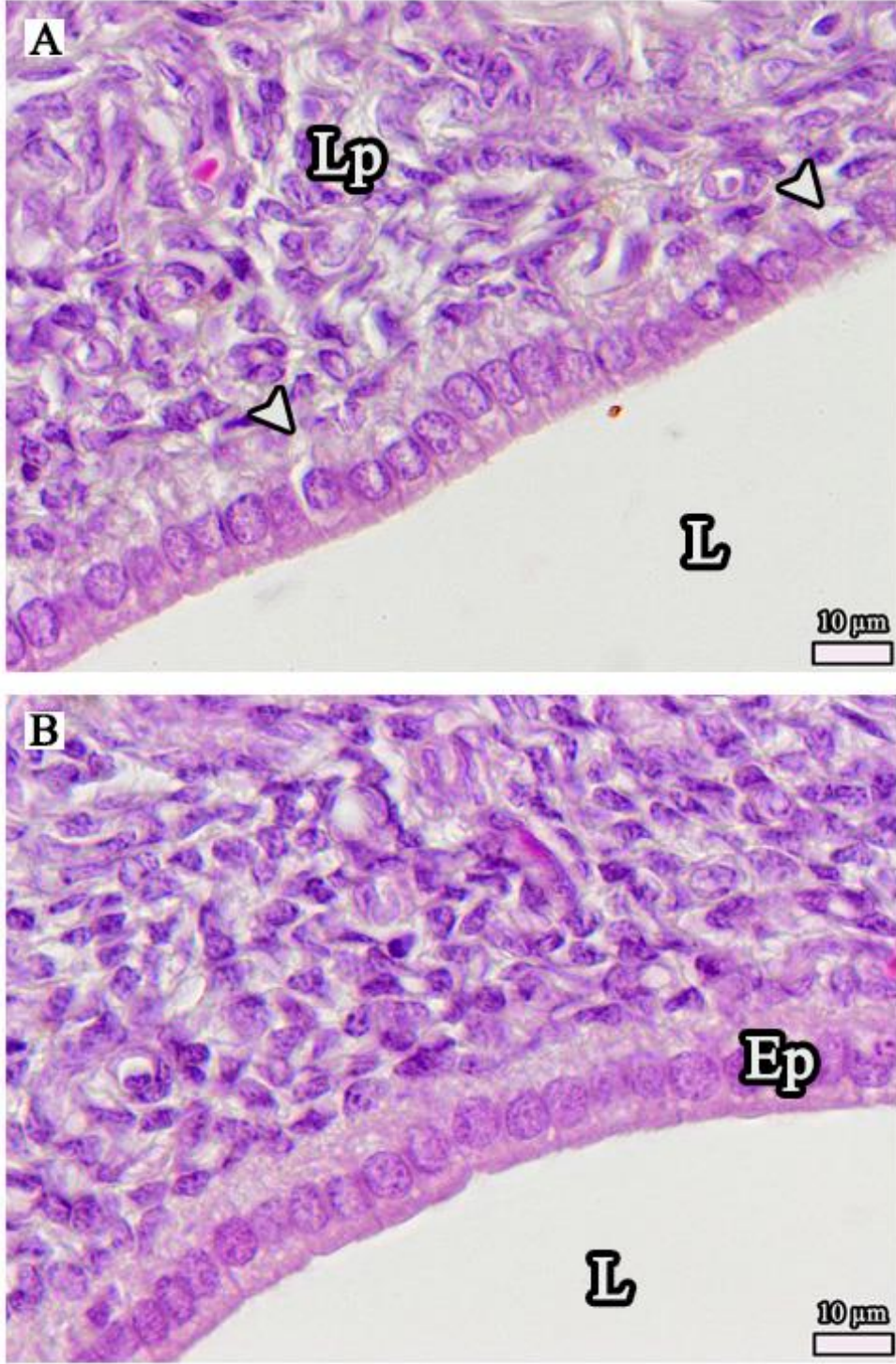


Şekil 109. DK2 grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan tüm tabakalar kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Endometriyumda normal yapıdaki tek katlı prizmatik örtü epiteli ve altındaki lamina propria gözlenmektedir. Bu tabakadaki uterus bezlerinin lümenince büyük olması dikkat çekmekteydi. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında, lümenlerinde pıhtılaşan kan hücreleri bulunduran kan damarları fark edilmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); miyometriyum (M); örtü epiteli (Ep); perimetrium (P); uterus bezleri (G); uterus lümeni (L)

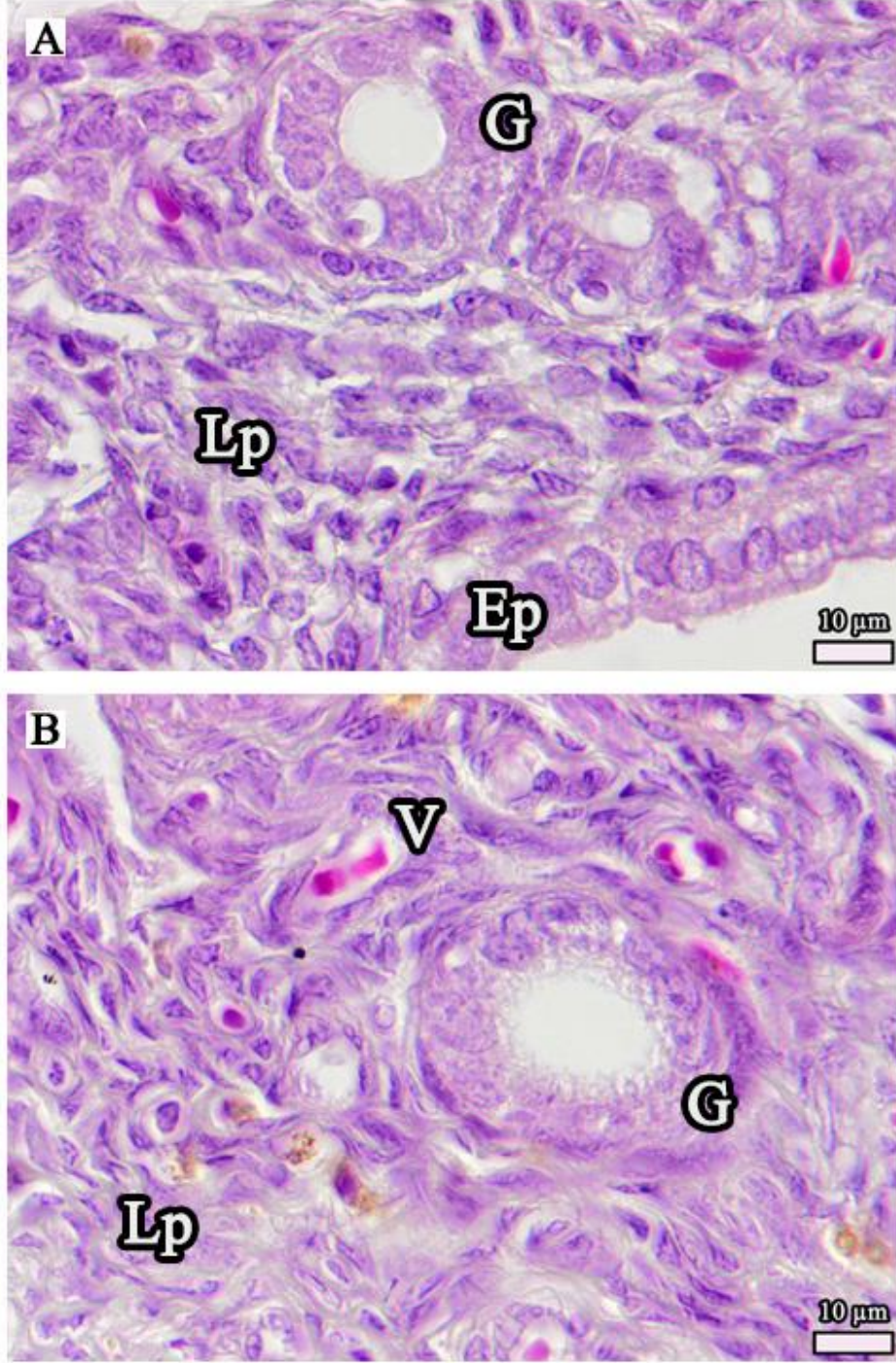


Şekil 110. DK2 grubuna ait uterus lümeni etrafındaki endometriyum tabakasının bir bölümü görülmektedir.

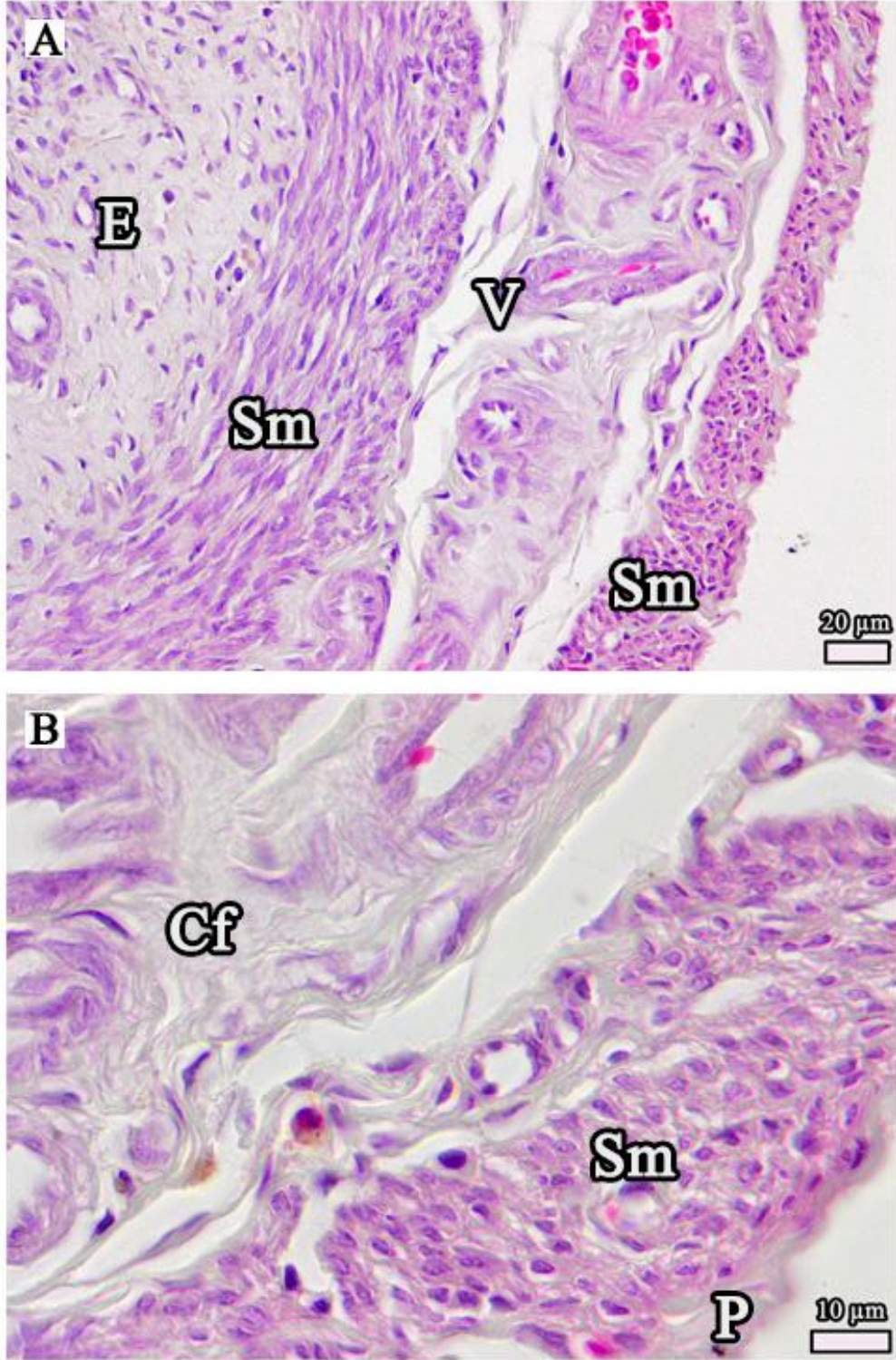
Normal yapıdaki tek katlı prizmatik örtü epitel hücrelerinin subnükleer ve supranükleer kısımlarında vakuollerin yaygın olmadığı gözlenmektedir. Altındaki bağ dokusu hücreleri normal morfolojiye sahiptir. Normal yapısını koruyan küçük çaplı uterus bezleri de endometriyumda görülmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G); uterus lümeni (L)



Şekil 111. (A, B) DK2 grubuna ait uterus lümeni etrafındaki endometriyum tabakasının bir bölümü görülmektedir. Normal yapıdaki tek katlı prizmatik örtü epitel hücrelerinin subnükleer kısımlarında vakuollerin az sayıda ve küçük çapta olduğu gözlenmektedir. Örtü epitelinin altındaki bağ dokusu hücreleri normal morfolojiye sahipti. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); lümen (L); örtü epiteli (Ep); subnükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 112. (A, B) DK2 grubuna ait uterus endometriyumunun bir bölümü görülmektedir. (A) Tek katlı prizmatik örtü epiteli normal yapıda olup, altındaki bağ dokusu hücrelerinin sınırları belirgindir. Endometriyumdaki uterus bezlerinin normal bir morfolojiye sahip oldukları gözlenmektedir. (B) Endometriyumda bulunan bir uterus bezi ve etrafındaki bağ dokusu hücreleri görülmektedir. Bez ve bağ dokusu hücrelerinin sağlıklı bir yapıya sahip oldukları fark edilmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



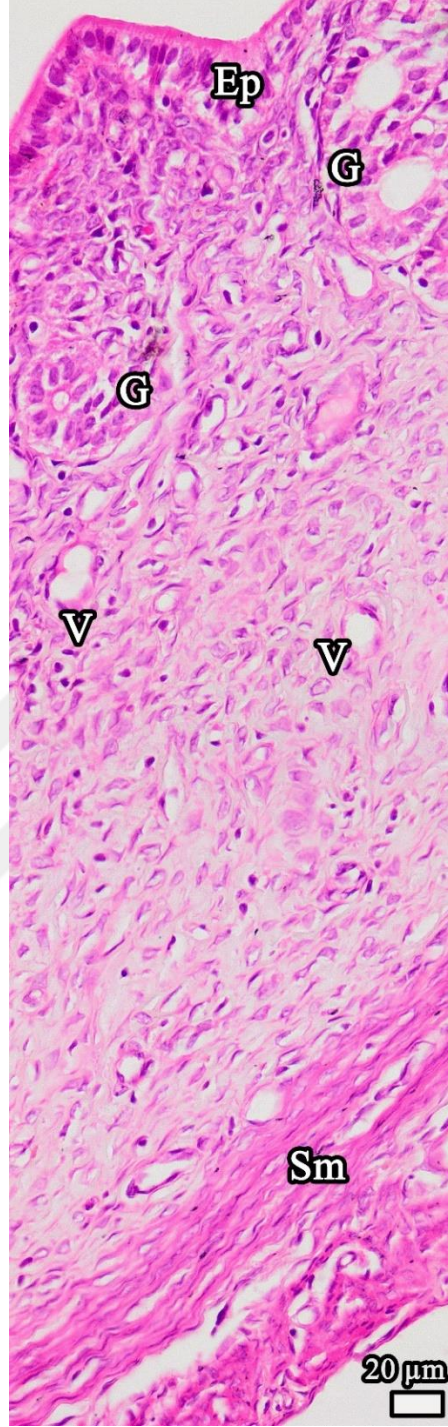
Şekil 113. (A, B) DK2 grubuna ait uterusun miyometriyum tabakasının bir bölümü daha büyük büyütmede görülmektedir. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları ve bu kas tabakaları arasında bulunan kan damarlarının normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Yapıdaki hücrelerin sınırları belirgindir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bağ dokusu lifleri (Cf); damar (V); endometriyum (E); düz kas (Sm); perimetriyum (P)

DK3 Grubundan Elde Edilen Bulgular

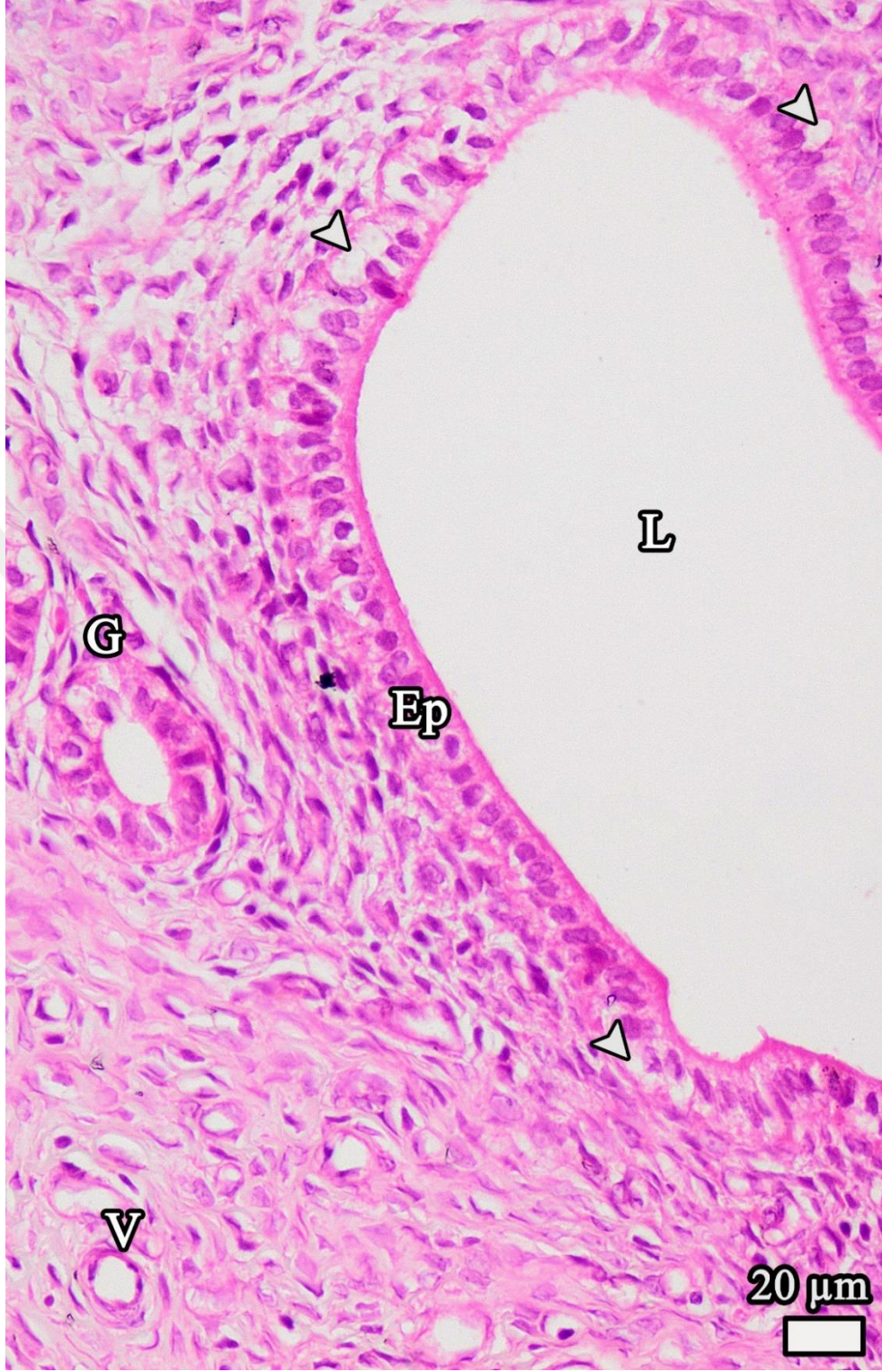
DK3 grubu uterus dokusunun genel görüntüsüne bakıldığında tüm tabakaların sınırlarının belirgin, yapılarının normal olduğu ve miyometriyumda bulunan kan damarlarının bazısının lümeninde kan hücrelerinin kümeleştiği gözlemlendi (Şekil 114). Tek katlı prizmatik örtü epitelindeki ve miyometriyum tabakasındaki hücrelerin yoğun asidofilik boyandığı görüldü (Şekil 115). Örtü epitelindeki hücrelerin sınırları genel olarak belirsizdi ve özellikle apikal kısımlarının şiddetli asidofilik boyanmaları dikkat çekmekteydi (Şekil 116, 117). Lamina propriyada bulunan uterus bez hücreleri çoğunlukla normal yapılarını kaybetmişti ve sitoplazmaları yoğun asidofilik boyanmıştı (Şekil 118). Lamina propriyada bulunan bağ dokusu hücreleri büzüşmüş, hücreler arasındaki mesafeler artmıştı (Şekil 119). Miyometriyum ve perimetriyum tabakalarında bulunan elemanlar normal morfolojilerini kaybetmişti (Şekil 120).



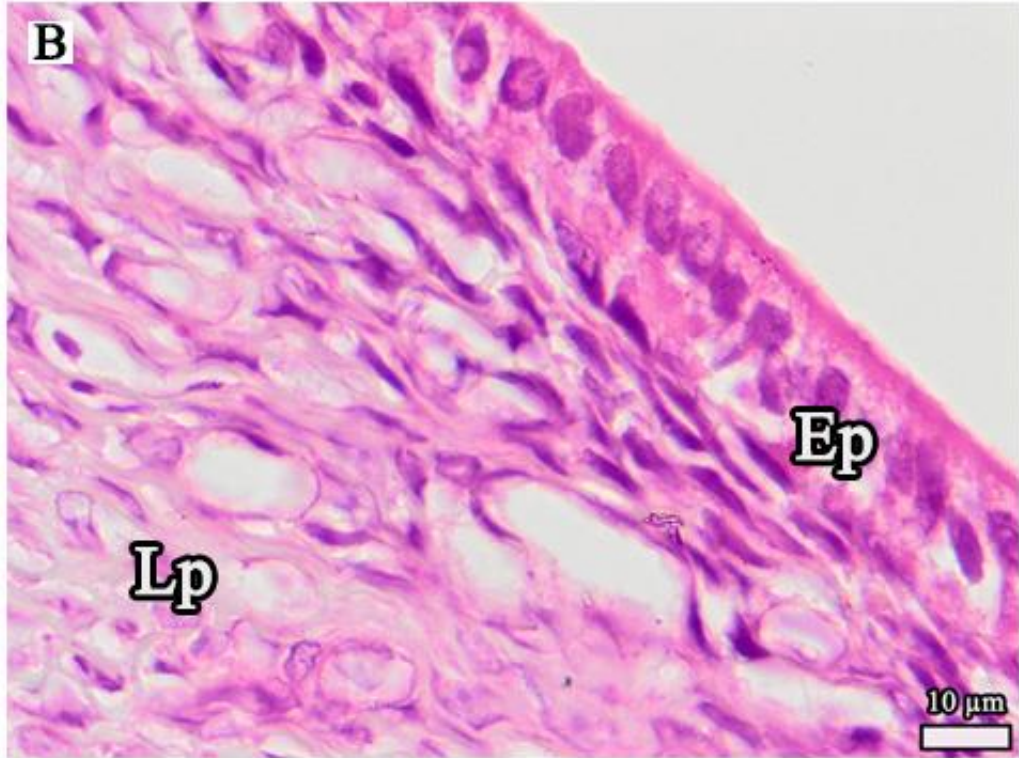
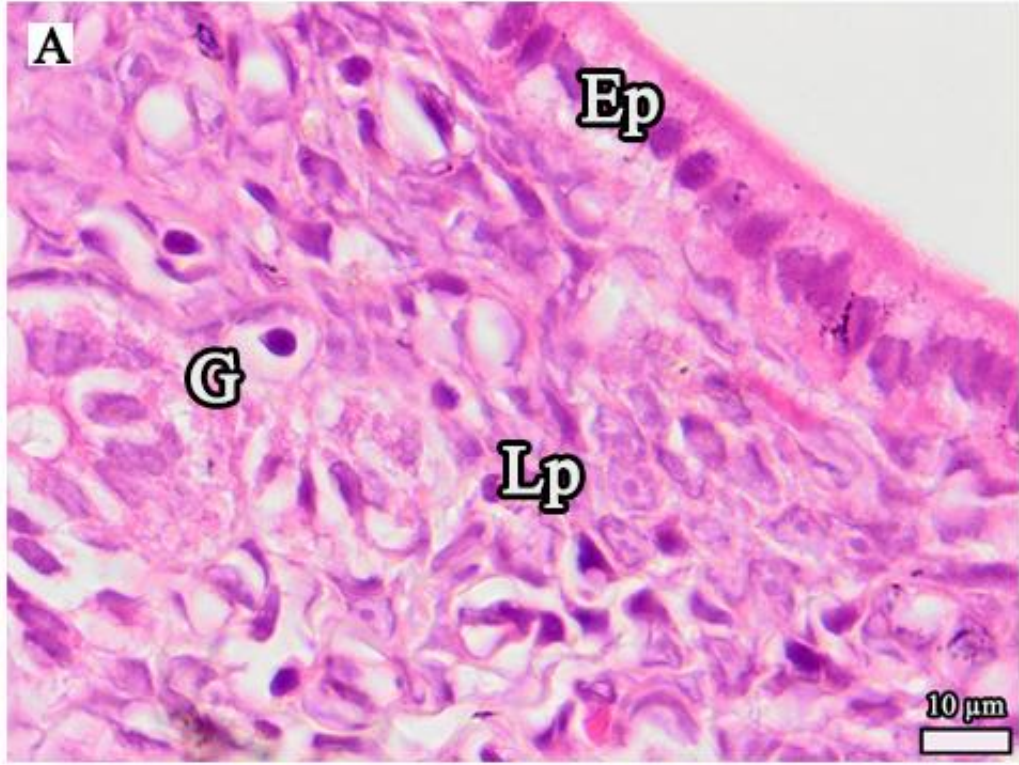
Şekil 114. DK3 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki elemanlar kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Örtü epiteli ve altındaki lamina propriya normal morfolojiye sahiptir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan kan damarlarının yoğunluğu ve lümenlerinde kan hücrelerinin kümeleşmesi dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



Şekil 115. DK3 grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Organın tüm tabakaları normal yapıda olmakla birlikte, bazı alanlarda yapının bütünlüğünü kaybettiği gözlenmektedir. Yoğun biçimde asidofilik boyanan örtü epitelinin varlığı ve benzer durumun miyometriyumdaki kas tabakası hücrelerinde de gözlenmesi dikkat çekmektedir. Miyometriyumdaki kas hücrelerinin sınırları belirgin değildir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)

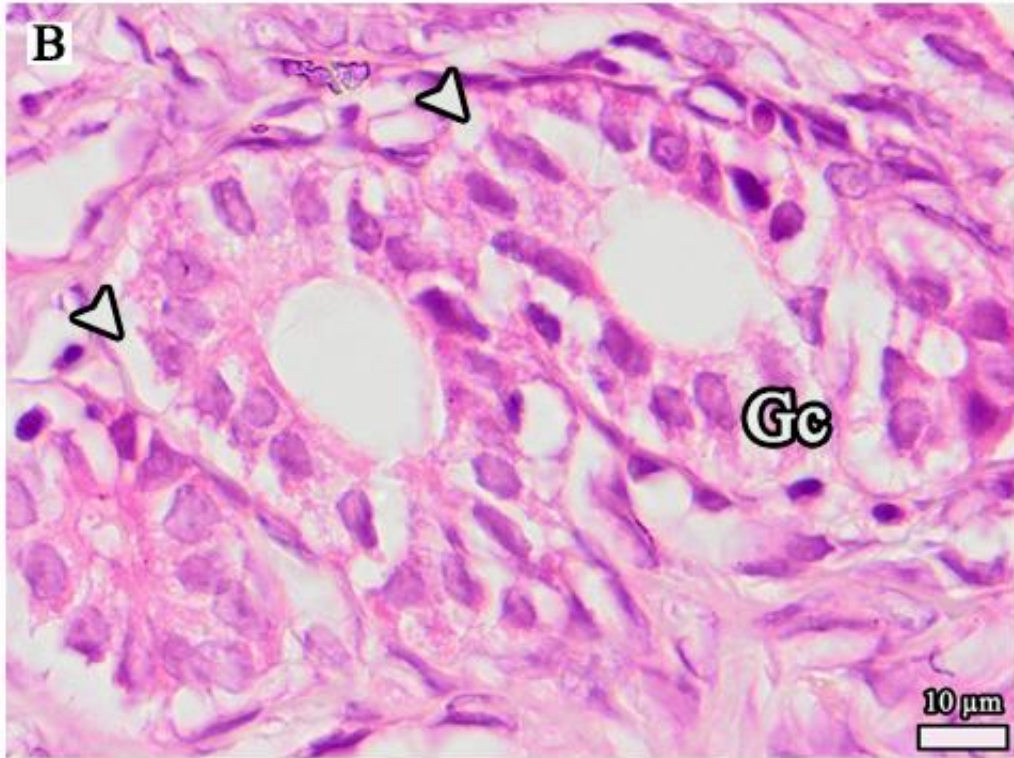
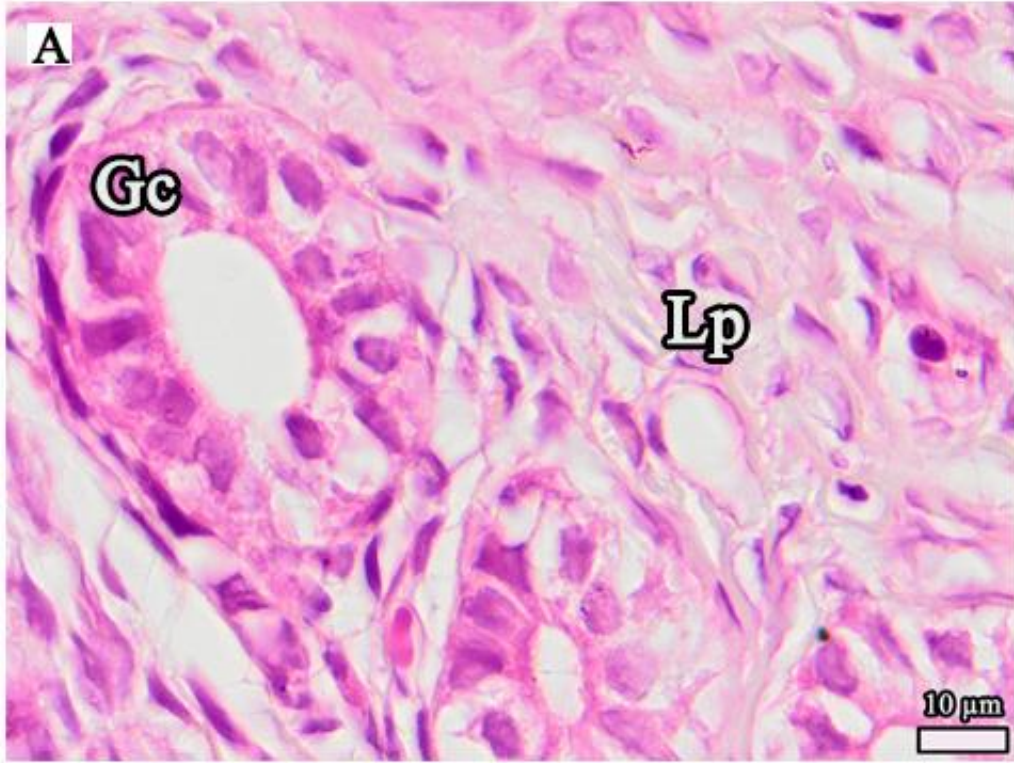


Şekil 116. DK3 grubuna ait uterusun endometriyum tabakası büyük büyütmede görülmektedir. Tek katlı prizmatik epitel hücrelerinin sınırlarının belirsizliği ve sitoplazmalarının yoğun asidofilik boyanması dikkat çekmektedir. Bazı epitel hücrelerinde subnükleer vakuoller büyük çaplıdır. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); örtü epiteli (Ep); subnükleer vakuoller (ok başı); uterus bezi (G); uterus lümeni (L)

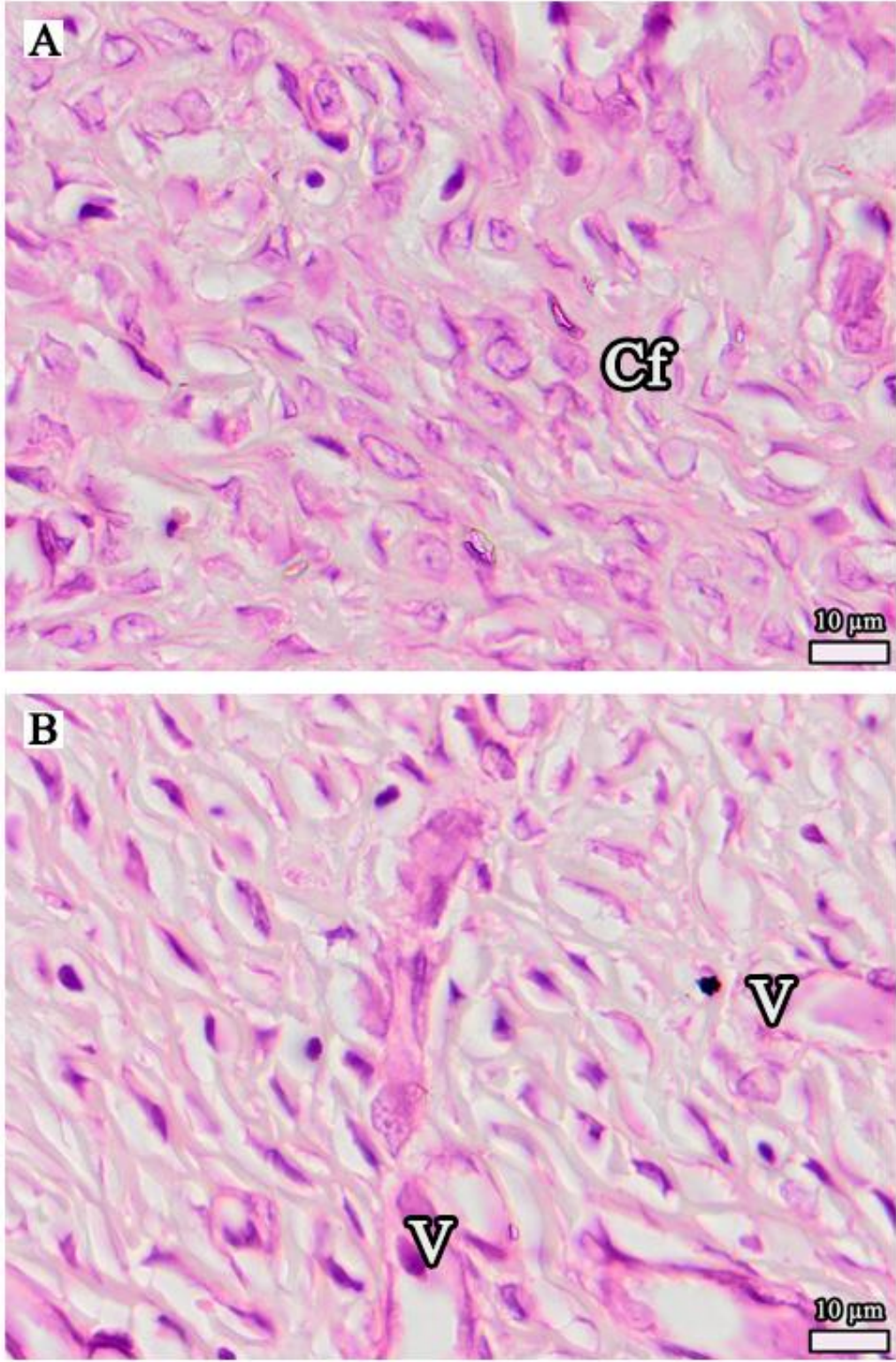


Şekil 117. (A, B) DK3 grubuna ait uterusun endometriyum tabakası daha büyük büyütmede görülmektedir.

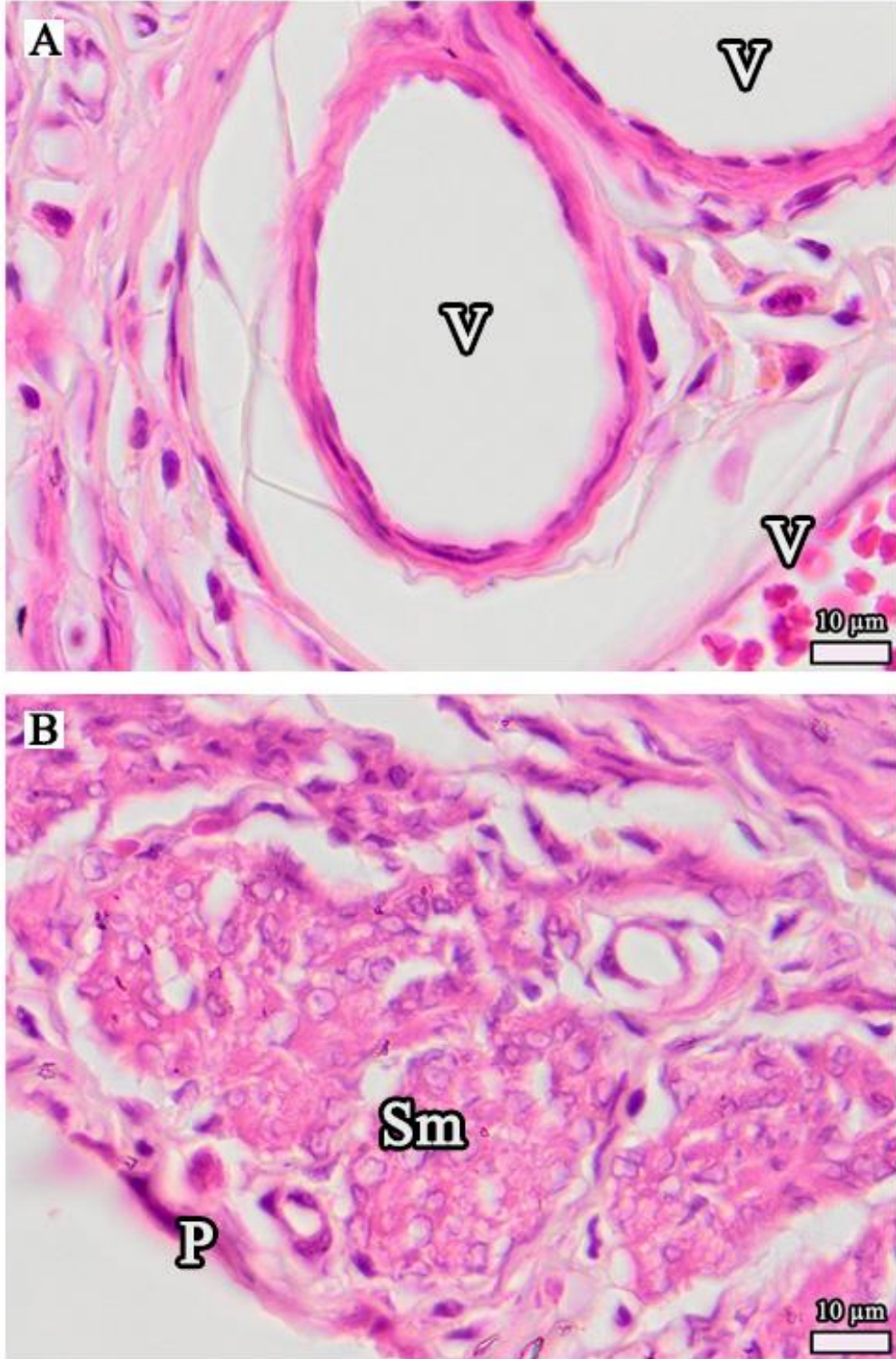
Tek katlı prizmatik örtü epitel hücrelerinin sınırları çoğu yerde belirsizdir ve sitoplazmaları kuvvetli asidofilik boyanmıştır. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Lamina propriya (Lp); örtü epiteli (Ep); uterus bezi (G)



Şekil 118. (A, B) DK3 grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında uterus bezleri görülmektedir. Çoğu yerde bezlerin normal morfolojilerini kaybettiği, sitoplazmalarının kuvvetli asidofilik boyandığı gözlenmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bez hücreleri (Gc); lamina propriya (Lp); subnükleer vakuoller (ok başı)



Şekil 119. (A, B) DK3 grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriya tabakası görülmektedir. Bu tabakada bulunan bağ dokusu hücrelerinin çoğunun büzüştüğü, sınırlarının belirsizleştiği ve hücreler arası aralığın arttığı görülmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); bağ dokusu lifleri (Cf)



Şekil 120. (A, B) DK3 grubuna ait uterusun miyometriyum tabakası görülmektedir. (A) Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan kan damarları normal morfolojiye sahipti. (B) Miyometriyum ve perimetriyum tabakası görülmektedir. Her iki tabakadaki hücrelerin sınırlarının belirsizliği dikkat çekmektedir. Hematoksilen ve eozin ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); düz kas (Sm); perimetriyum (P)

4.4.3. PAS Reaksiyonundan Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

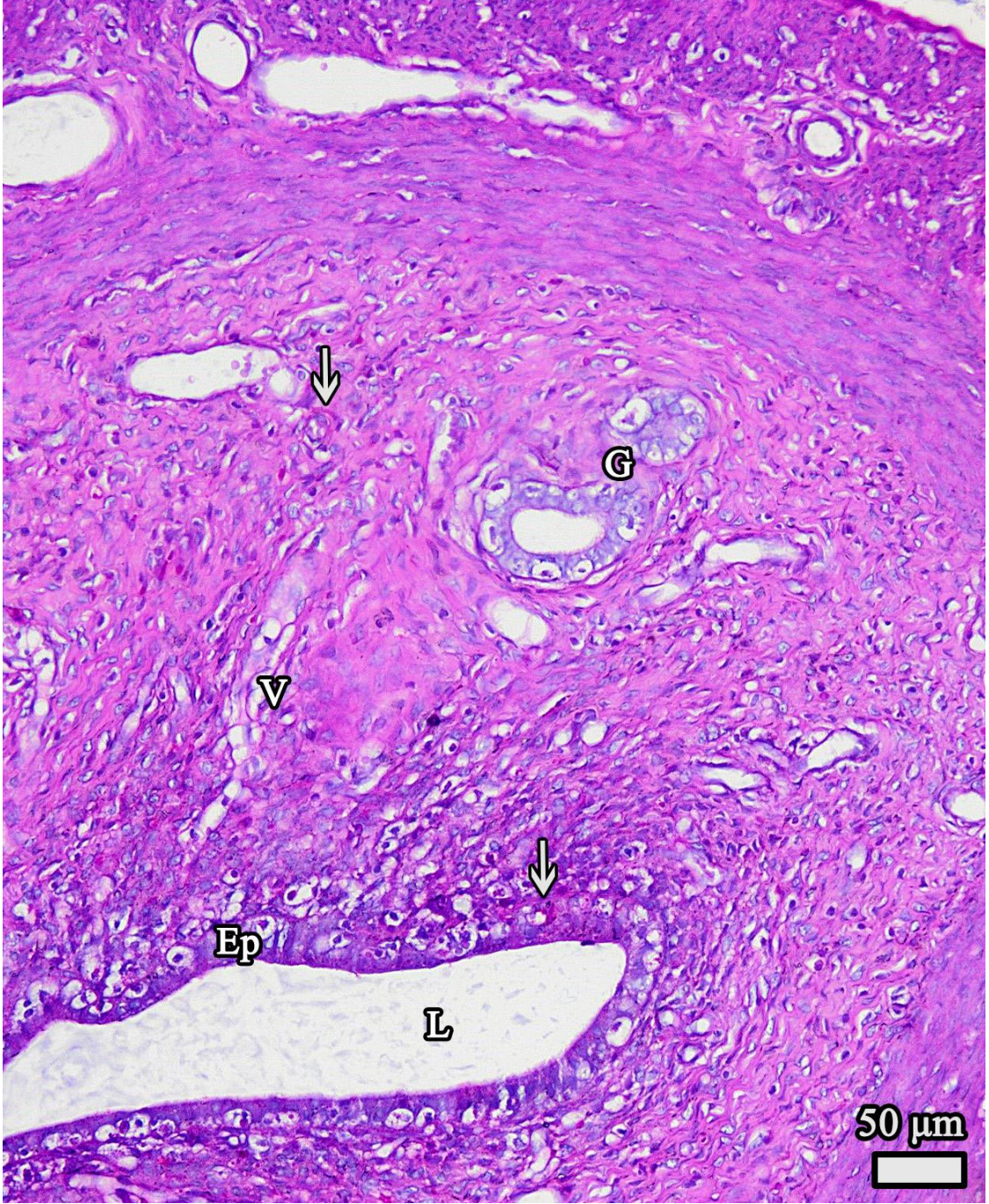
Deney gruplarından elde edilen sol uterus dokuları, rutin histolojik takip işlemleri uygulanarak parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler periyodik asit-Schiff reaksiyonu ile boyanmış ve ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular

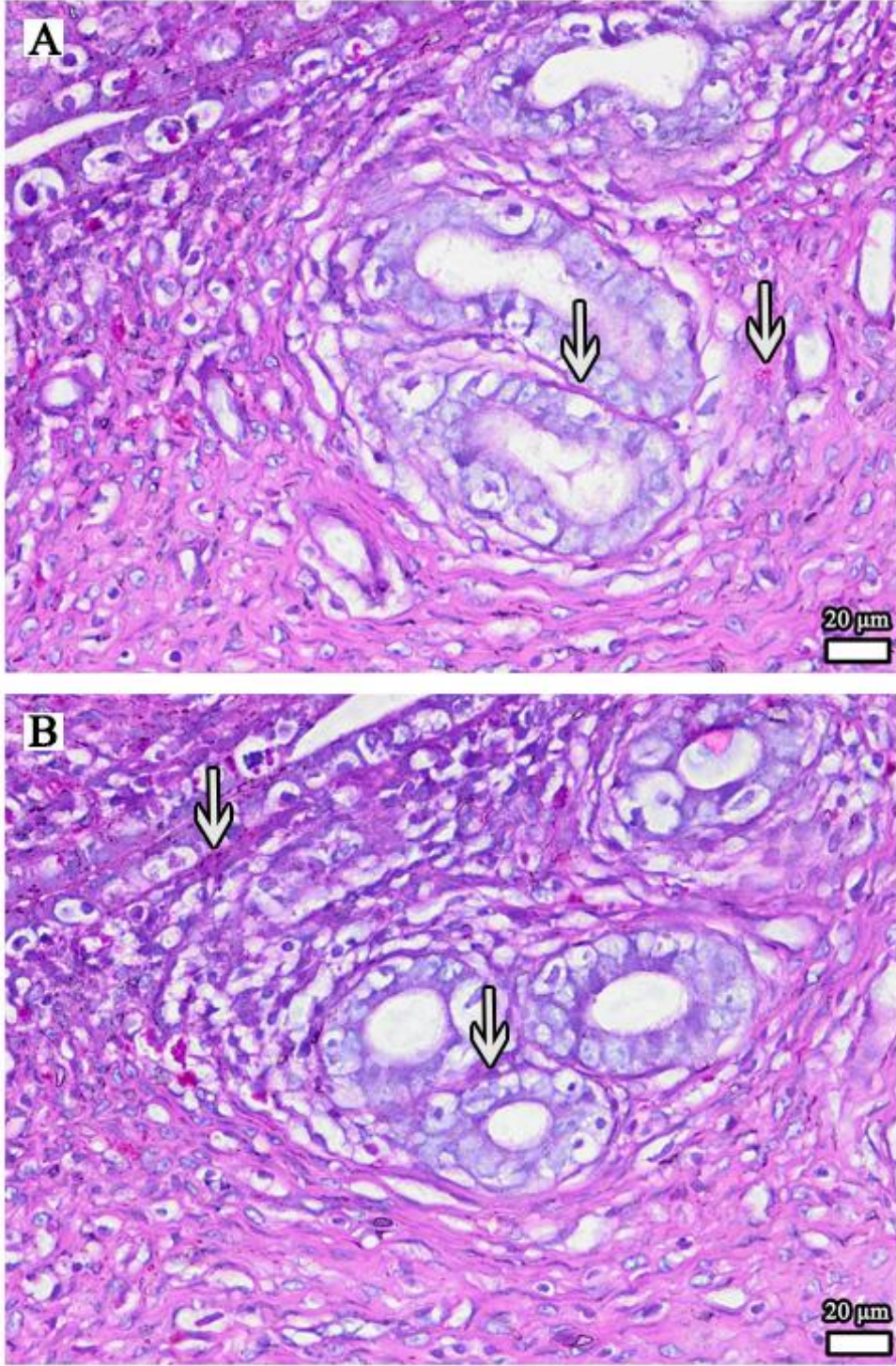
Kontrol grubuna ait uterusun genel görüntüsünde organın normal morfolojide olduğu ve çok zayıf PAS pozitif boyanma gösterdiği görüldü. Uterus bezlerinde ve kan damarlarında asidofilik boyanma gözlenmedi (Şekil 121, 122). Lamina propriyada bulunan uterus bezlerinin bazal membranları zayıf şekilde PAS pozitif boyanmıştı (Şekil 123). Normal morfolojiye sahip uterus bezlerinin lümeninde PAS pozitif boyanmaya rastlanmadı (Şekil 124).



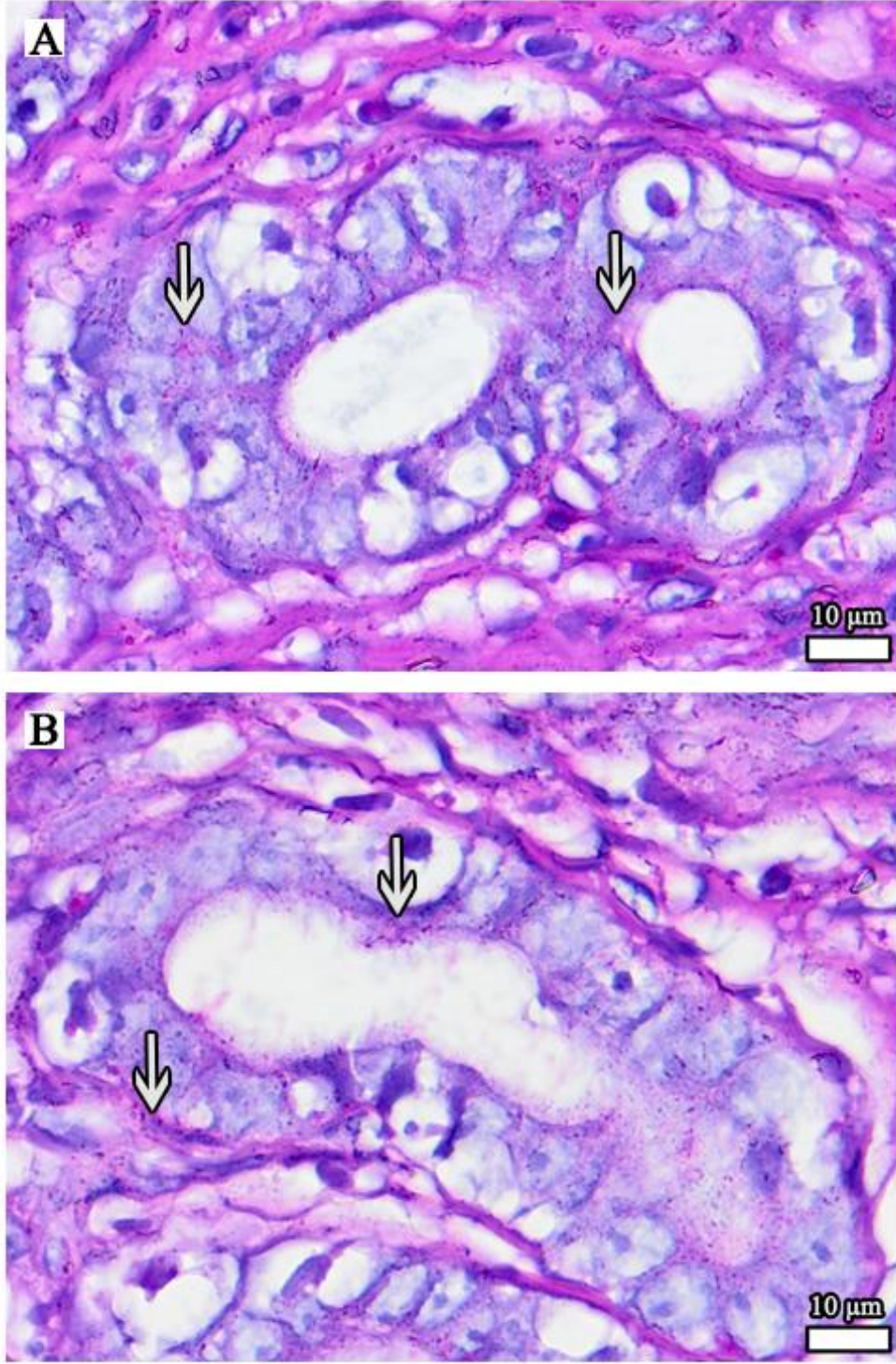
Şekil 121. Kontrol grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları ayırt edilebilen organda çok zayıf PAS pozitif boyanan alanlar bulunmaktadır. Uterus bezleri ve kan damarlarının lümeninde asidofilik boyanan alanların olmadığı gözlenmektedir. Tüm tabakalardaki elemanlar normal yapıdadır. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



Şekil 122. Kontrol grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Büyük büyütmede tüm tabakaları ayırt edilebilen organda çok zayıf derecede PAS pozitif boyanan alanların varlığı dikkat çekmektedir. Normal yapıda olan uterus bezleri ve kan damarlarının lümeninde asidofilik boyanan alanların olmadığı gözlenmektedir. Tüm tabakalardaki elemanlar normal morfoloji göstermektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 μm. Damar (V); lümen (L); örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezleri (G)



Şekil 123. (A, B) Kontrol grubuna ait endometriyumun lamina propriyasında bulunan uterus bezleri görülmektedir. Normal yapıda olan uterus bezleri ve kan damarlarının lümeninde asidofilik boyanan alanların olmadığı fark edilmektedir. Bezlerin etrafındaki bazal membranların zayıf bir biçimde PAS pozitif boyandığı ve lamina propriyadaki elemanların normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)



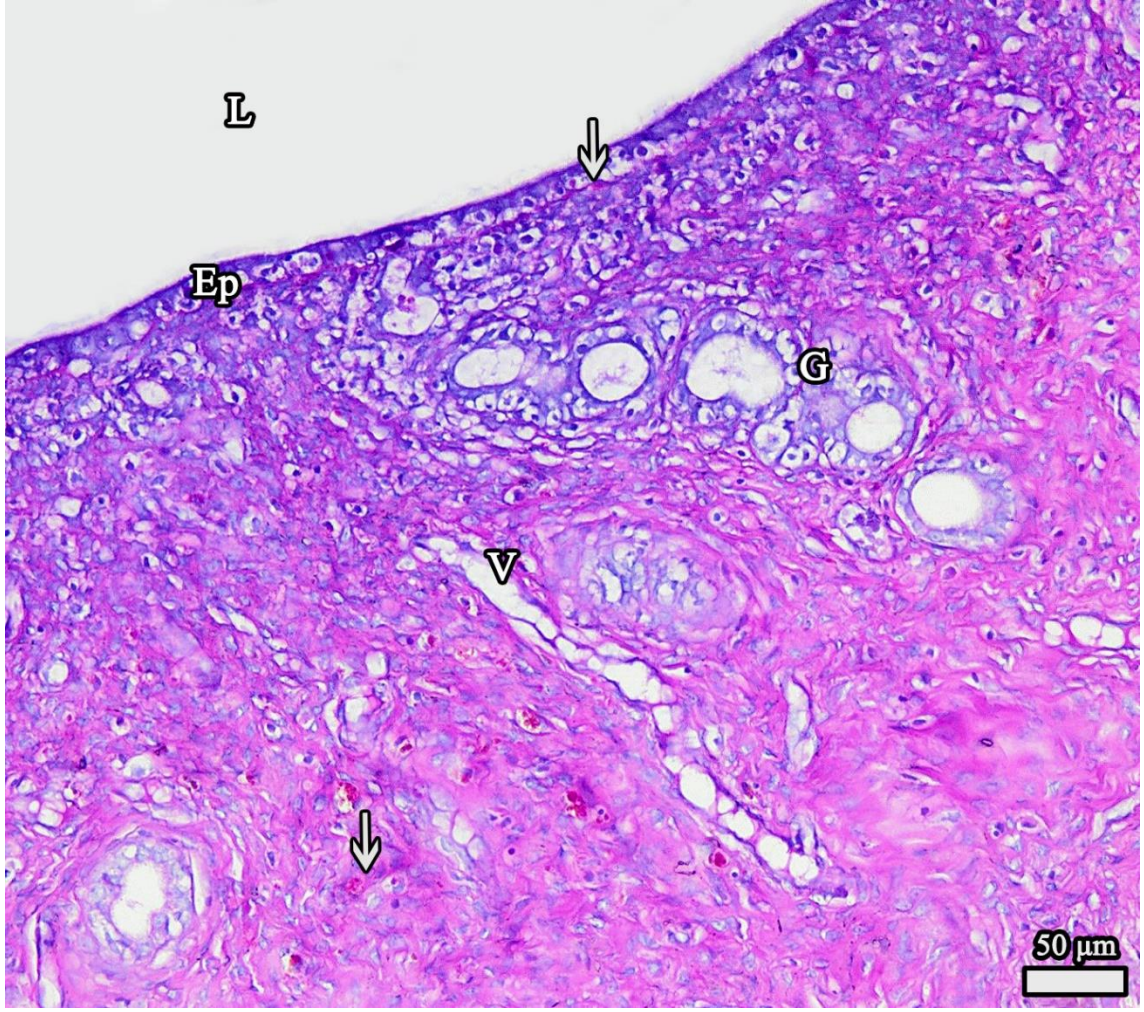
Şekil 124. (A, B) Büyük büyütmede kontrol grubuna ait endometriyumun lamina propriyasında bulunan uterus bezleri görülmektedir. Normal yapıda olan uterus bezlerinin lümeninde asidofilik boyanan alanların olmadığı gözlenmektedir. Bezlerin iç kısmı ve etrafındaki bazal membranlar zayıf bir biçimde PAS pozitif boyanmıştır. Lamina propriyadaki elemanların normal yapıda olduğu fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)

Sham Grubundan Elde Edilen Bulgular

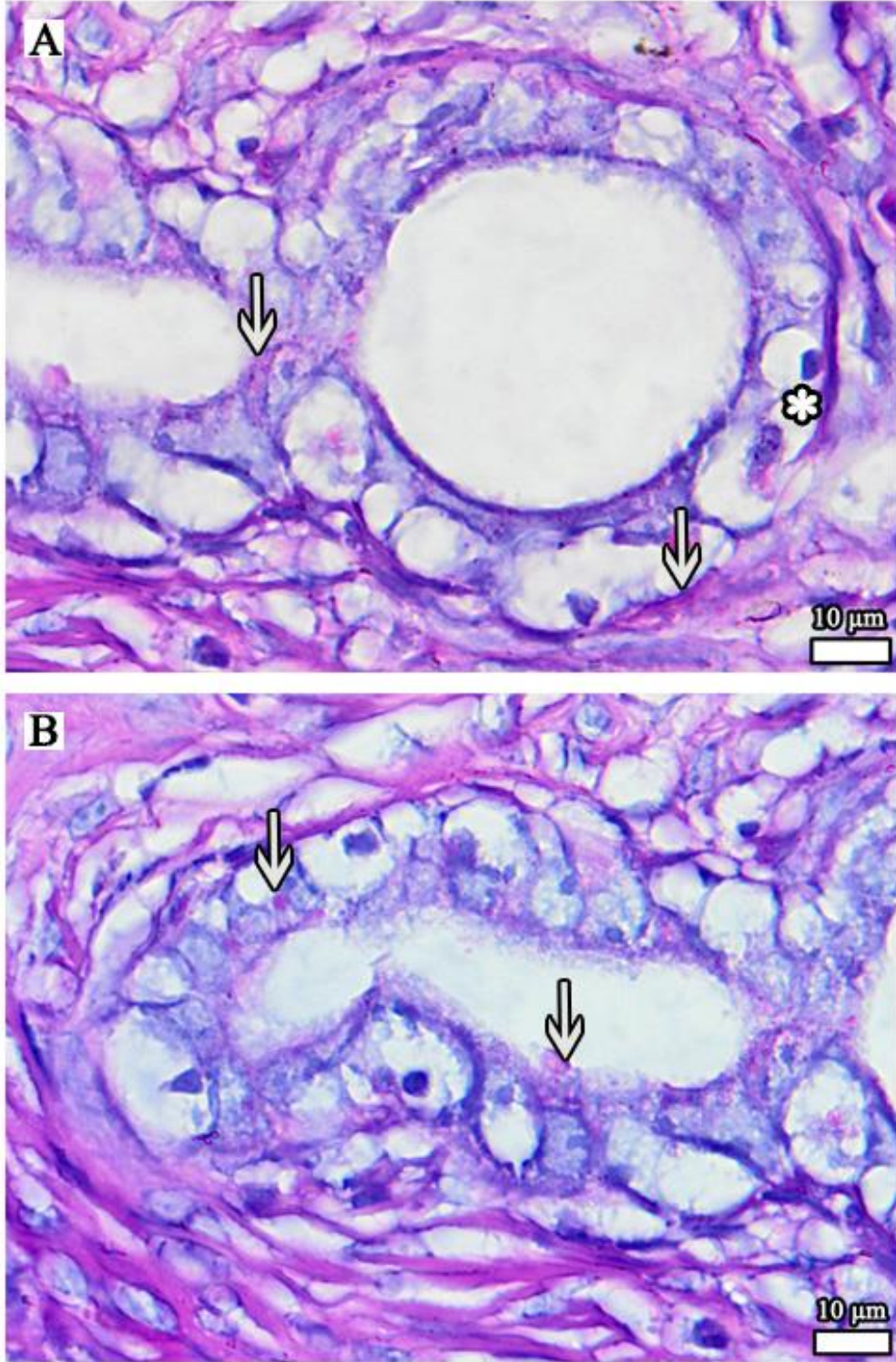
Sham grubu uterus dokusunun genel görüntüsü incelendiğinde, bazı alanlarda şiddetli PAS pozitif boyanmaların varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 125). Uterusun tüm tabakaları normal morfolojiye sahip olmakla beraber bazı kan damarlarının duvarlarının büzüştüğü gözlemlendi (Şekil 126). Lamina propriyada bulunan, büyük çaplı vakuollere sahip uterus bezlerinin iç ve dış yüzeylerinde PAS pozitif alanlar bulunmaktaydı (Şekil 127). Lamina propriyanın bazı kısımlarında yoğun PAS pozitif boyanmalar olduğu gözlemlendi (Şekil 128).



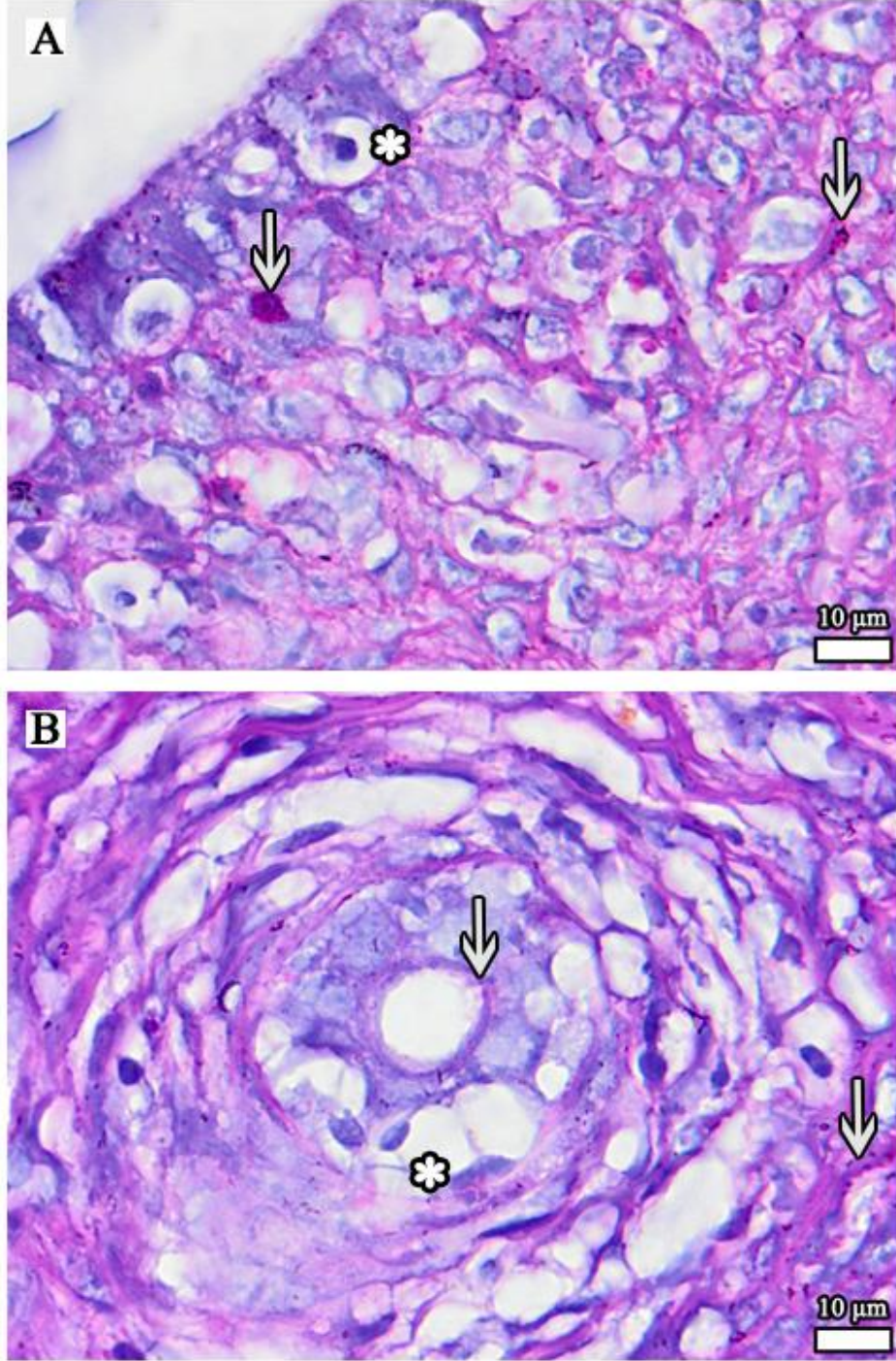
Şekil 125. Sham grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Normal yapıda olan uterusun tüm tabakaları kolayca ayırt edilebilmektedir. Bazı alanlarda yoğun biçimde PAS pozitif boyanmalar dikkat çekmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



Şekil 126. Sham grubuna ait uterus endometriyumunun genel görüntüsü büyük büyütmede görülmektedir. Epitel ve altındaki lamina propriyada bulunan uterus bezlerinin normal yapıda olduğu gözlenmektedir. Endometriyumdaki kan damarlarının çevre doku ile bütünlüğü genelde korunmakla birlikte bazı alanlarda damar duvarının büzüştüğü gözlendi. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); lümen (L); örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezleri (G)



Şekil 127. (A, B) Sham grubuna ait uterus endometriyumunda büyük büyütmede uterus bezleri görülmektedir. Bez hücrelerinin subnükleer ve supranükleer bölgelerinde büyük çaplı vakuollerin varlığı dikkat çekmektedir. Bezlerin iç ve dış yüzeylerinde PAS pozitif boyanan alanlar bulunmaktadır. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); vakuollü yapılar (yıldız)



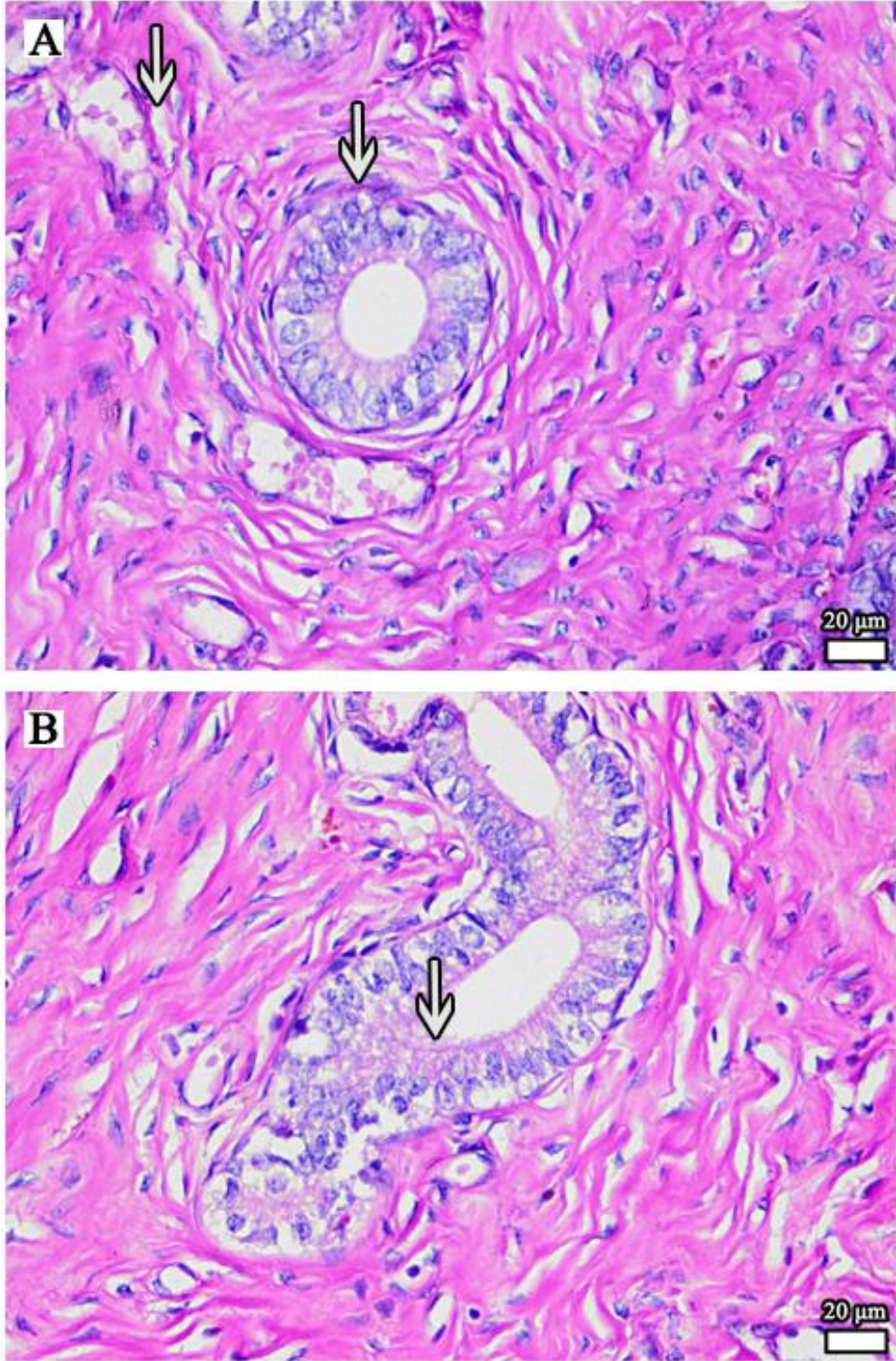
Şekil 128. (A, B) Sham grubuna ait uterus endometriyumunda büyük büyütmede örtü epiteli ve bir uterus bezi görülmektedir. (A) Endometriyumun iç yüzeyini astarlayan örtü epitelinin normal yapıda olduğu, bazı hücrelerde büyük çaplı vakuollerin varlığı gözlemlendi. Endometriyumun lamina propriyasında yer yer yoğun pozitif boyanan alanlar bulunmaktadır. (B) Endometriyumda bulunan bir uterus bezi görülmektedir. Bez hücrelerinin bazısının subnükleer bölgelerinde büyük çaplı vakuollerin varlığı dikkat çekiciydi. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); vakuollü yapılar (yıldız)

Kurkumin Grubundan Elde Edilen Bulgular

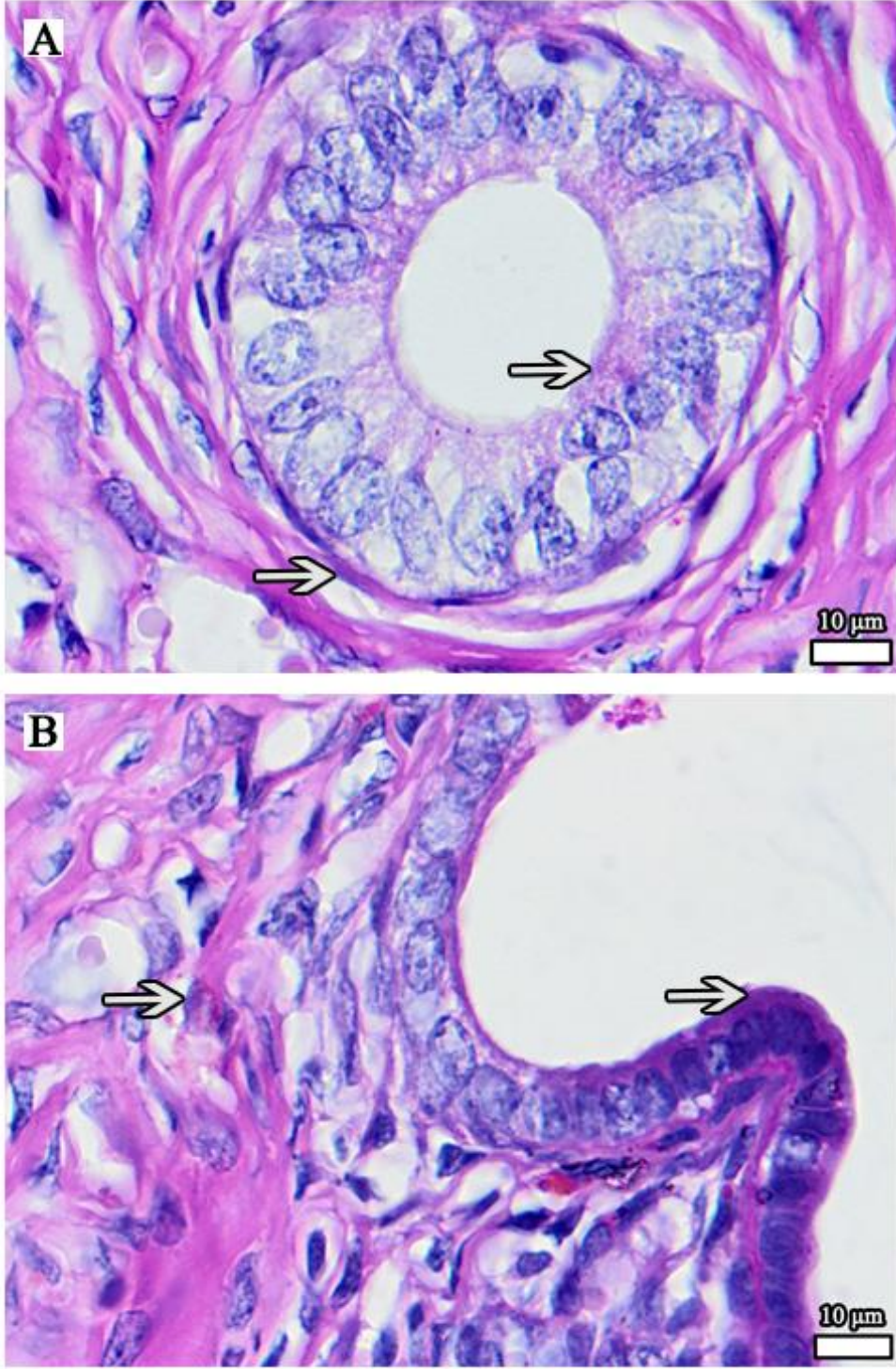
Kurkumin grubu uterus dokusunun genel görüntüsüne bakıldığında, tüm tabakaları normal morfolojiye sahip olan organda yer yer yoğun PAS pozitif boyanmaların olduğu görüldü (Şekil 129). Lamina propriyada bulunan uterus bezleri ve kan damarlarının etrafındaki bazal membranlar PAS pozitif boyanmıştı (Şekil 130). Bazı alanlarda örtü ve bez epitellerine ait bazal membranların kuvvetli bir şekilde PAS pozitif boyandığı gözlemlendi (Şekil 131). Uterusun tek katlı prizmatik örtü epitelinden lamina propriyaya doğru girinti yapan uterus bezlerinin lümeninde yoğunlaşan salgı maddelerinin PAS pozitif boyandığı görüldü (Şekil 132).



Şekil 129. Kurkumin grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları ayırt edilebilmekte ve yoğun biçimde PAS pozitif boyanan alanların varlığı dikkat çekmektedir. Tüm tabakaların normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



Şekil 130. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterus endometriyumundaki uterus bezleri görülmektedir. Bez hücrelerinin ve çevresindeki bağ dokusu elemanlarının normal morfolojiye sahip oldukları gözlenmektedir. Bezlerin ve kan damarlarının etrafındaki bazal membranların PAS pozitif boyandıkları fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)



Şekil 131. (A, B) Kurkumin grubuna ait uterusun örtü epiteli ve endometriyumun lamina propriyasında büyük büyütmede bir uterus bezi görülmektedir. Bez hücreleri çok iyi korunmuş olup, çevresindeki bağ dokusu elemanları normal yapıdaydı. Uterus bezinin bazal membranı güçlü PAS pozitif boyanmıştır. Benzer durum örtü epitelinin bazal membranı için de geçerlidir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)



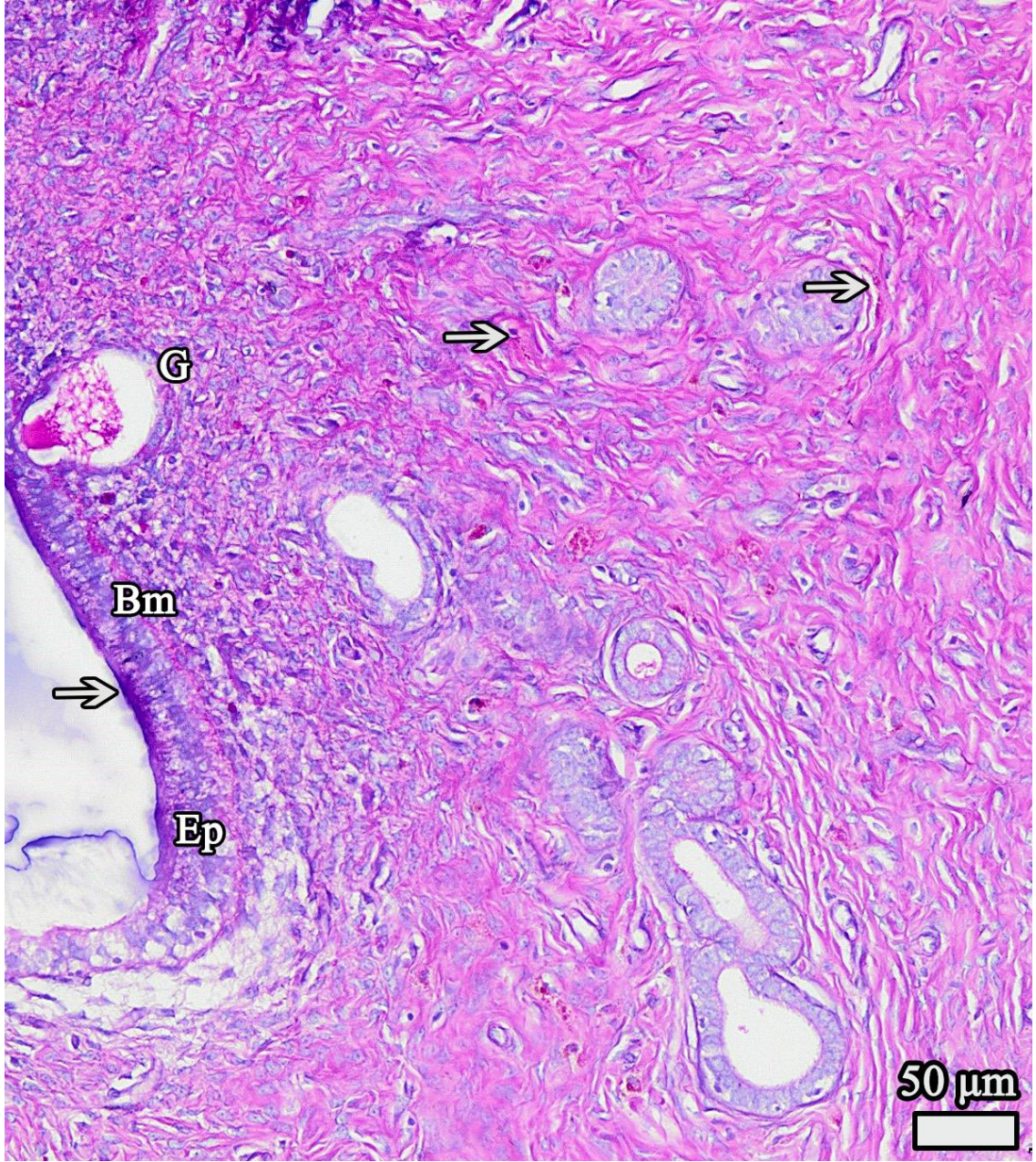
Şekil 132. Kurkumin grubuna ait uterusun örü epiteli ve altındaki lamina propriya büyük büyütmede görülmektedir. Çoğu yerde epitelin prizmatik biçimli olduğu ve güçlü pozitif boyanan bir bazal membrana sahip olduğu fark edilmektedir. Yüzeysel epitelinden lamina propriyaya doğru uzanan bir uterus bezi ve içerisinde salgı maddesinin yoğunlaşarak biriktiği gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); salgı maddesi (Scr)

DM Grubundan Elde Edilen Bulgular

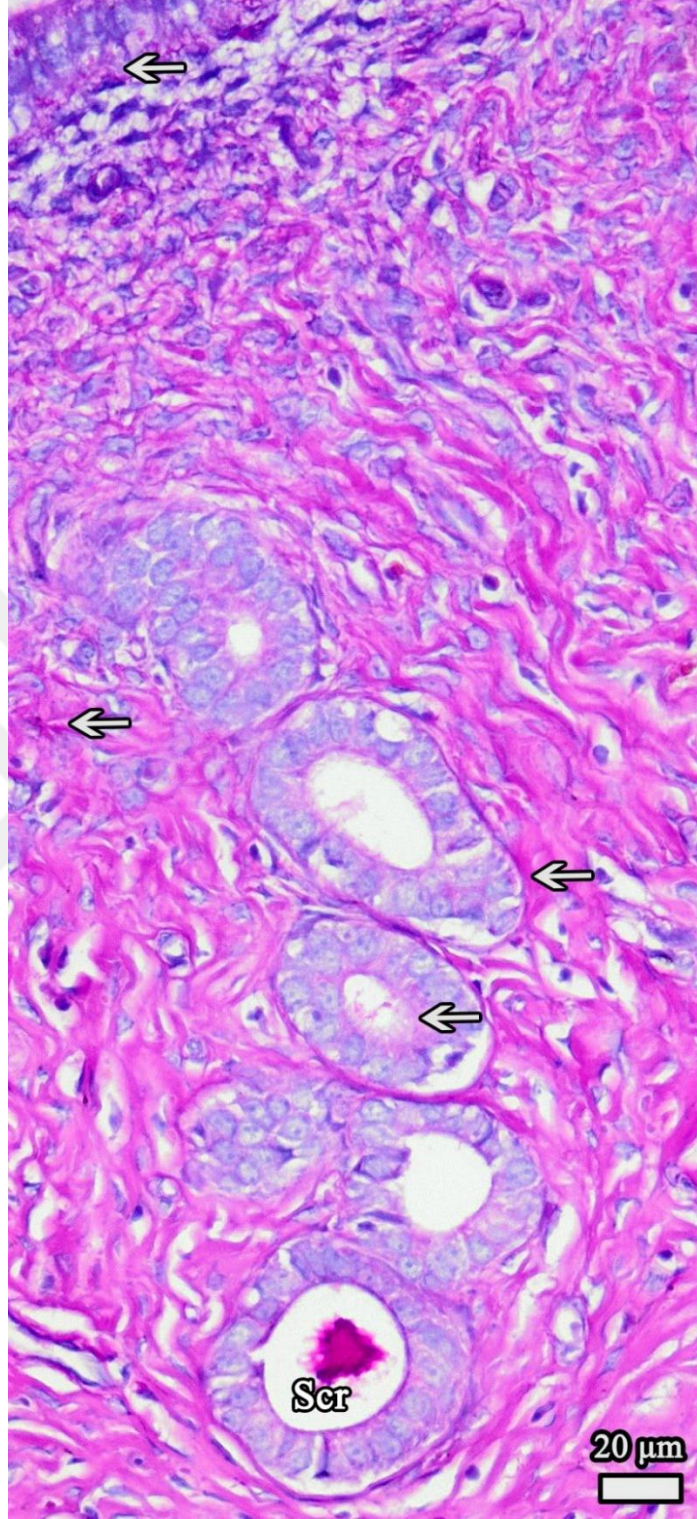
DM grubu uterus dokusunun genel görüntüsü incelendiğinde, normal morfolojiye sahip olan organda uterus bezlerinin ve kan damarlarının kuvvetli asidofilik boyandığı görüldü (Şekil 133). Uterus bezlerinin lümeni ve lamina propriyadaki amorf ara madde yoğun bir şekilde PAS pozitif boyanmıştı (Şekil 134). Örtü ve bez epiteli hücrelerinin apikal kısımları ile bazal membranları da benzer şekilde yoğun PAS pozitif boyanma göstermekteydi (Şekil 135, 136). Uterus bezinin lümeninde şiddetli şekilde PAS pozitif boyanan salgı maddeleri dikkat çekmekteydi (Şekil 137).



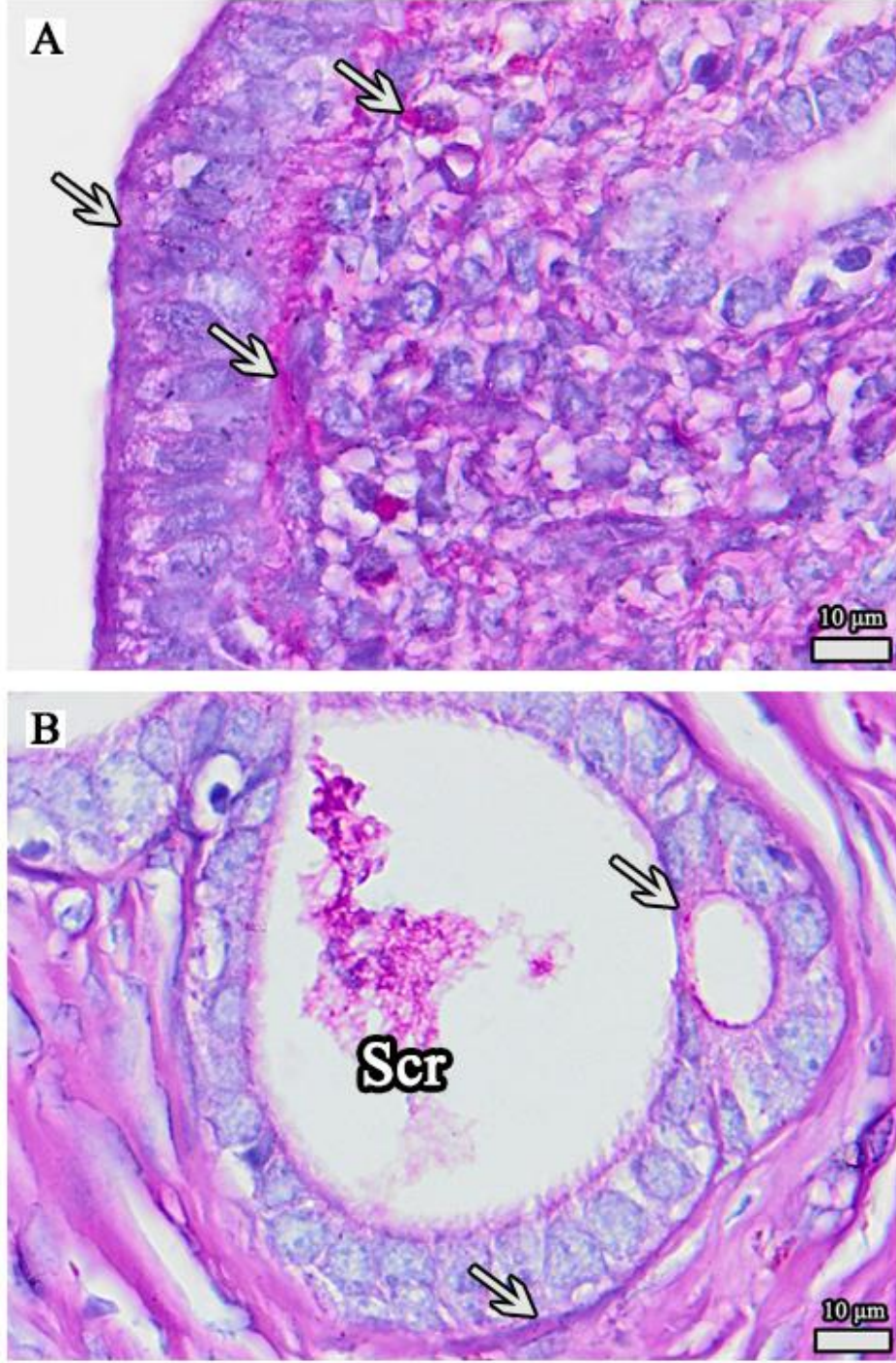
Şekil 133. DM grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları ayırt edilebilen organda yoğun bir biçimde PAS pozitif boyanan alanların varlığı dikkat çekmektedir. Uterus bezleri ve kan damarlarının yoğun biçimde asidofilik boyandığı gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



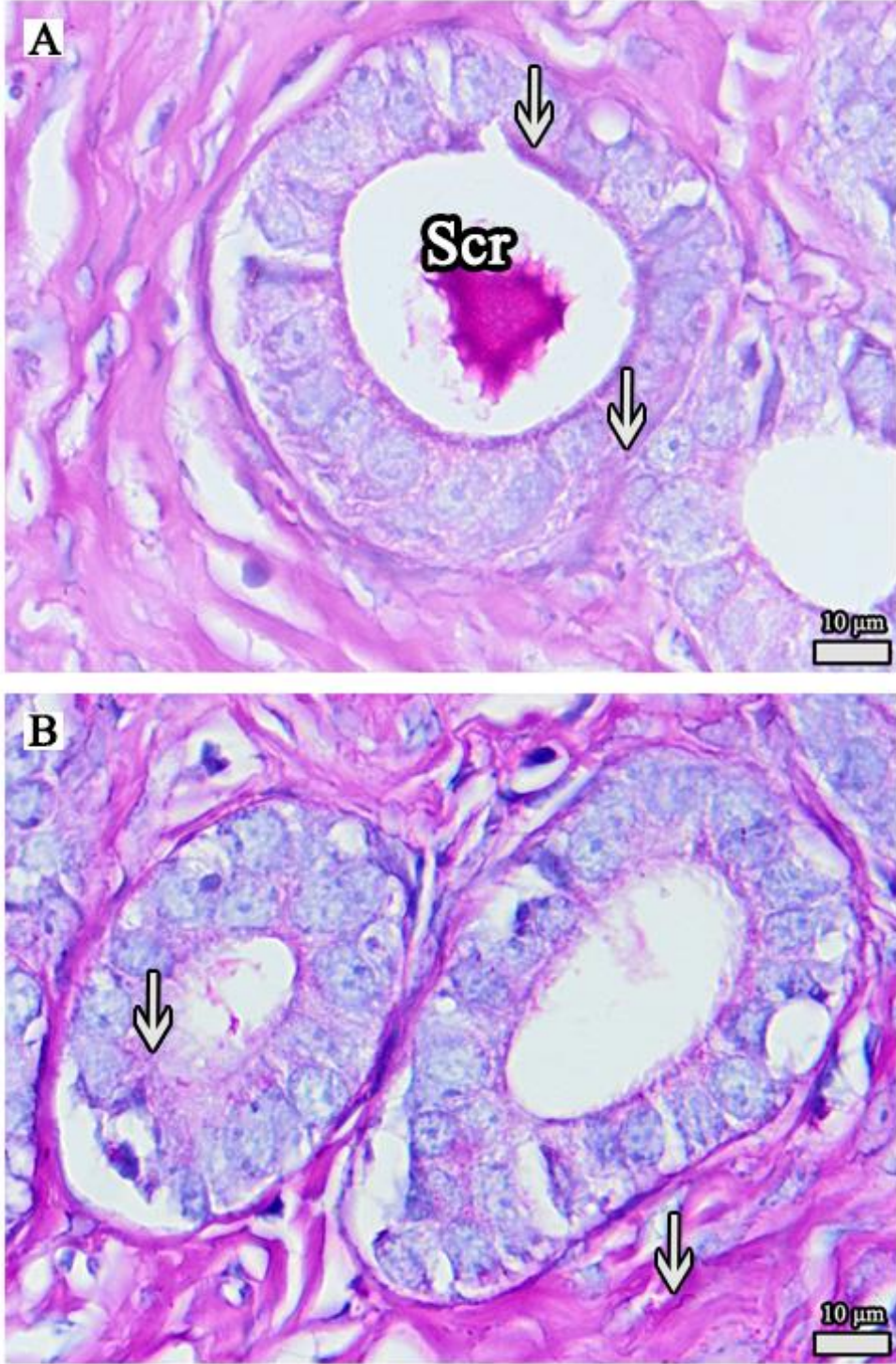
Şekil 134. DM grubuna ait uterusun endometriyumu görülmektedir. Epitel hücrelerinin apikal kısımları ile bazal membran yoğun bir biçimde PAS pozitif boyanmıştır. Bazı uterus bezlerinin lümeninde yoğunlaşan pozitif boyanmayla birlikte bağ dokusu lifleri arasındaki amorf maddenin de yoğun boyandığı fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Bazal membran (Bm); örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezleri (G)



Şekil 135. DM grubuna ait uterus endometriyumunda uterus bezleri görülmektedir. Salgı epiteli hücrelerinin apikal kısımları ile bazal membranlarının yoğun bir biçimde PAS pozitif boyandığı gözlenmektedir. Bağ dokusu lifleri arasındaki amorf maddenin de şiddetli biçimde PAS pozitif boyandığı fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); salgı maddesi (Scr)



Şekil 136. (A) DM grubuna ait uterus endometriyumunun örtü epiteli ve altındaki lamina propriya görülmektedir. Örtü epitel hücrelerinin apikal kısımları ile bazal membranlarının yoğun bir biçimde PAS pozitif boyandığı gözlenmektedir. Bağ dokusu hücreleri arasında PAS pozitif boyanan alanların yaygınlığı dikkat çekmektedir. (B) Endometriyumda bulunan uterus bezleri görülmektedir. Bez hücrelerinin apikal kısımlarında ve bazal membranlarında yoğun PAS pozitif boyanmalar gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); salgı maddesi (Scr)



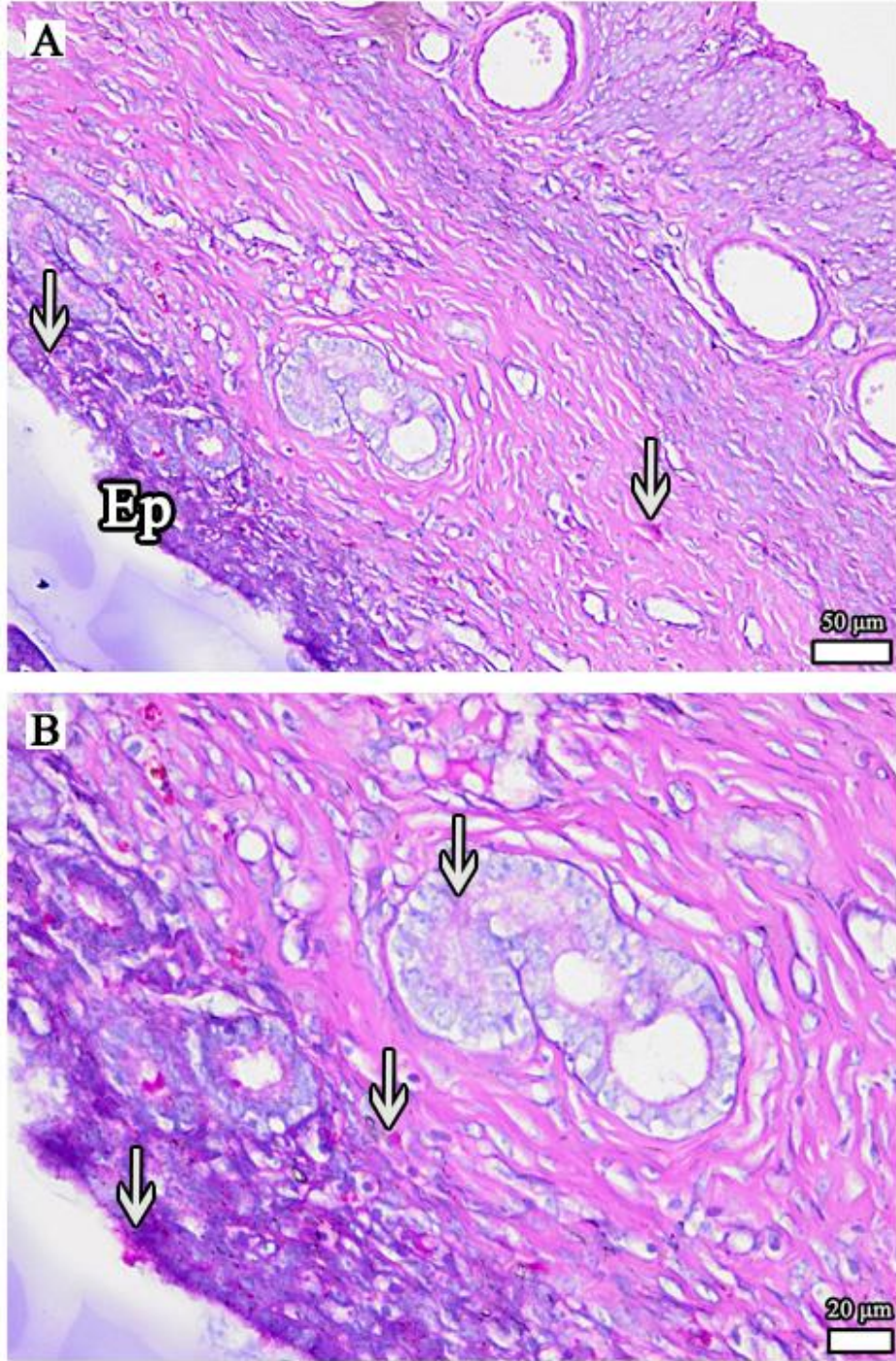
Şekil 137. (A, B) DM grubuna ait uterus endometriyumunda uterus bezleri görülmektedir. Bez epitel hücrelerinin apikal kısımları ile bazal membranlarının yoğun bir biçimde PAS pozitif boyandığı fark edilmektedir. Uterus bezinin lümeninde yoğun pozitif boyanan salgının varlığı dikkat çekmektedir. Bezlerin etrafındaki bağ dokusu hücreleri arasında PAS pozitif boyanan alanlar yaygındır. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); salgı maddesi (Scr)

DK1 Grubundan Elde Edilen Bulgular

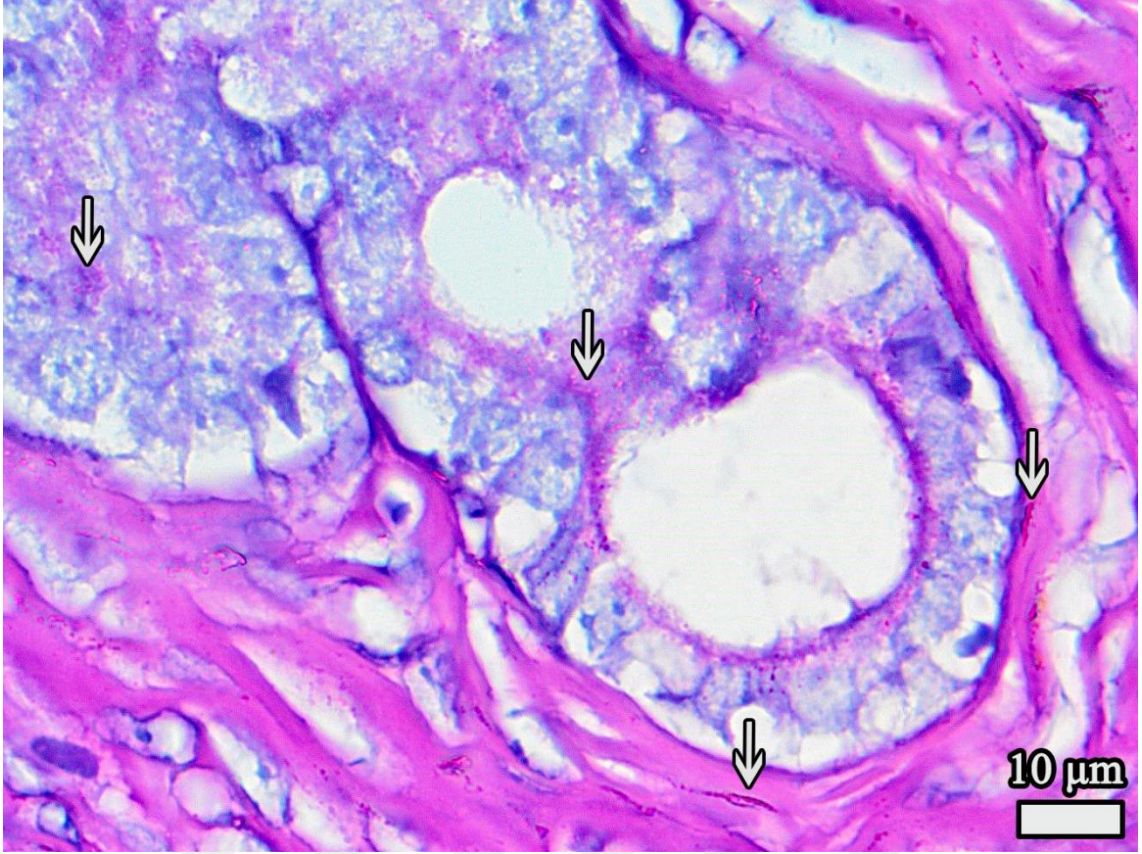
DK1 grubu uterus dokusunun genel görüntüsü incelendiğinde, tüm tabakalarının ayırt edilebildiği ve bazı alanlarda PAS pozitif boyanmaların olduğu gözlemlendi (Şekil 138). Yer yer dökülmelerin olduğu tek katlı prizmatik örtü epitelinin bazal membranı iyi ayırt edilememektedir. Lamina propriyada bulunan uterus bezinin iç ve dış yüzeylerinde yoğun PAS pozitif boyanmalar mevcuttur (Şekil 139, 140). Lamina propriyadaki kan damarlarının lümenlerinde yoğunlaşan eritrositler dikkat çekmektedir (Şekil 141).



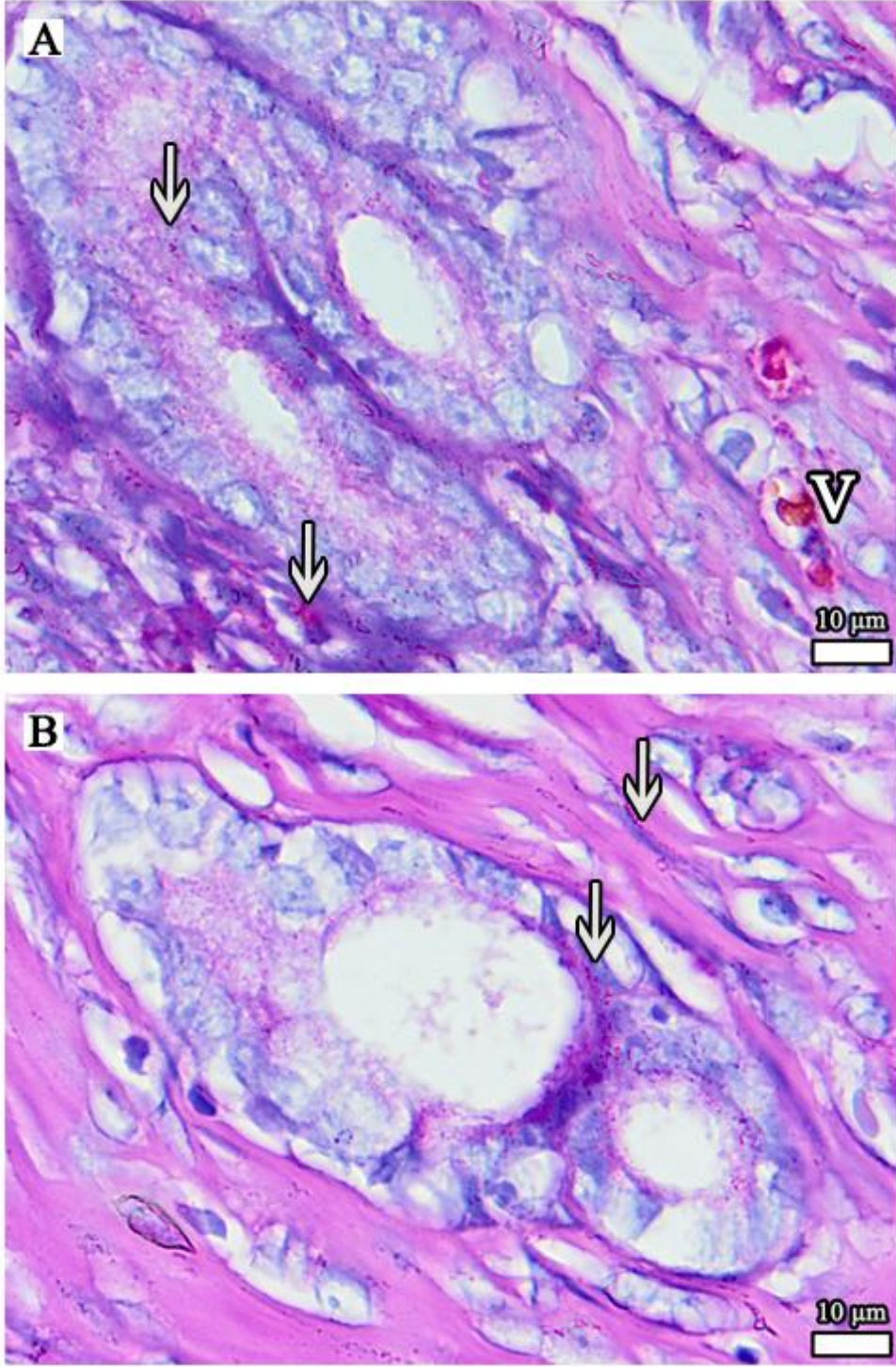
Şekil 138. DK1 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları ayırt edilebilen organda yoğun bir biçimde PAS pozitif boyanan alanların varlığı dikkat çekmektedir. Uterus bezleri ve kan damarlarının yoğun biçimde asidofilik boyandığı gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



Şekil 139. (A, B) DK1 grubuna ait uterusun endometriyum ve miyometriyumu görülmektedir. (A) Uterusun tüm tabakaları daha büyük büyütmede görülmektedir. Endometriyumun iç tabakası olan epitelin döküldüğü, diğer tabakaların normal yapıda olduğu fark edilmektedir. Kas tabakaları arasındaki kan damarları yaygın ve normaldir. (B) Endometriyumda normal morfolojiye sahip bir uterus bezi görülmektedir. Bezin etrafında ve lümeninde şiddetli PAS pozitif boyanma fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)



Şekil 140. DK1 grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında normal yapıda olan bir uterus bezi büyük büyütmede görülmektedir. Bez hücrelerinin çekirdekleri ile hücre sınırları belirgindir. Bezin etrafındaki ve lümenindeki pozitif boyanma dikkat çekmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)



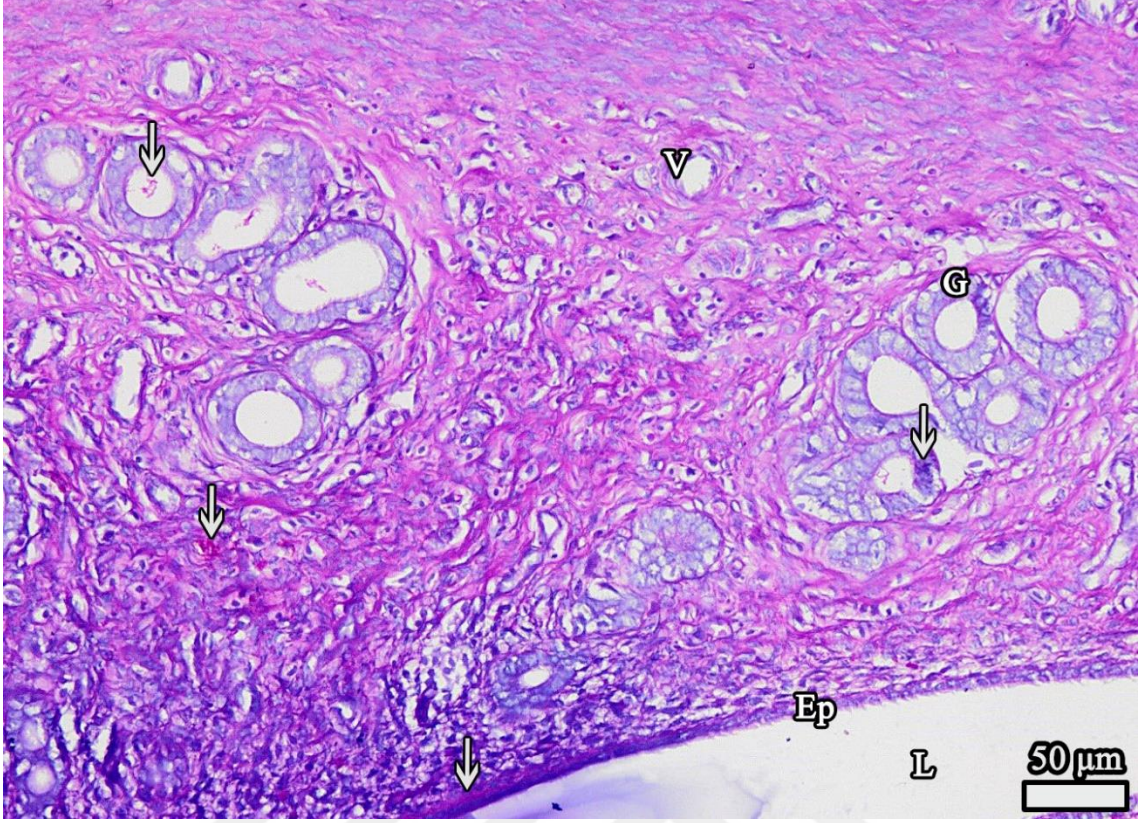
Şekil 141. (A, B) DK1 grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında normal yapıda olan uterus bezleri büyük büyütmede görülmektedir. Bez hücrelerinin çekirdekleri ile hücre sınırları belirgindi. Bezlerin etrafında ve lümeninde pozitif boyanma dikkat çekmektedir. Bezlerin çevresindeki bağ dokusunda bulunan kan damarlarının lümeninde kan hücrelerinin yoğun olduğu gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)

DK2 Grubundan Elde Edilen Bulgular

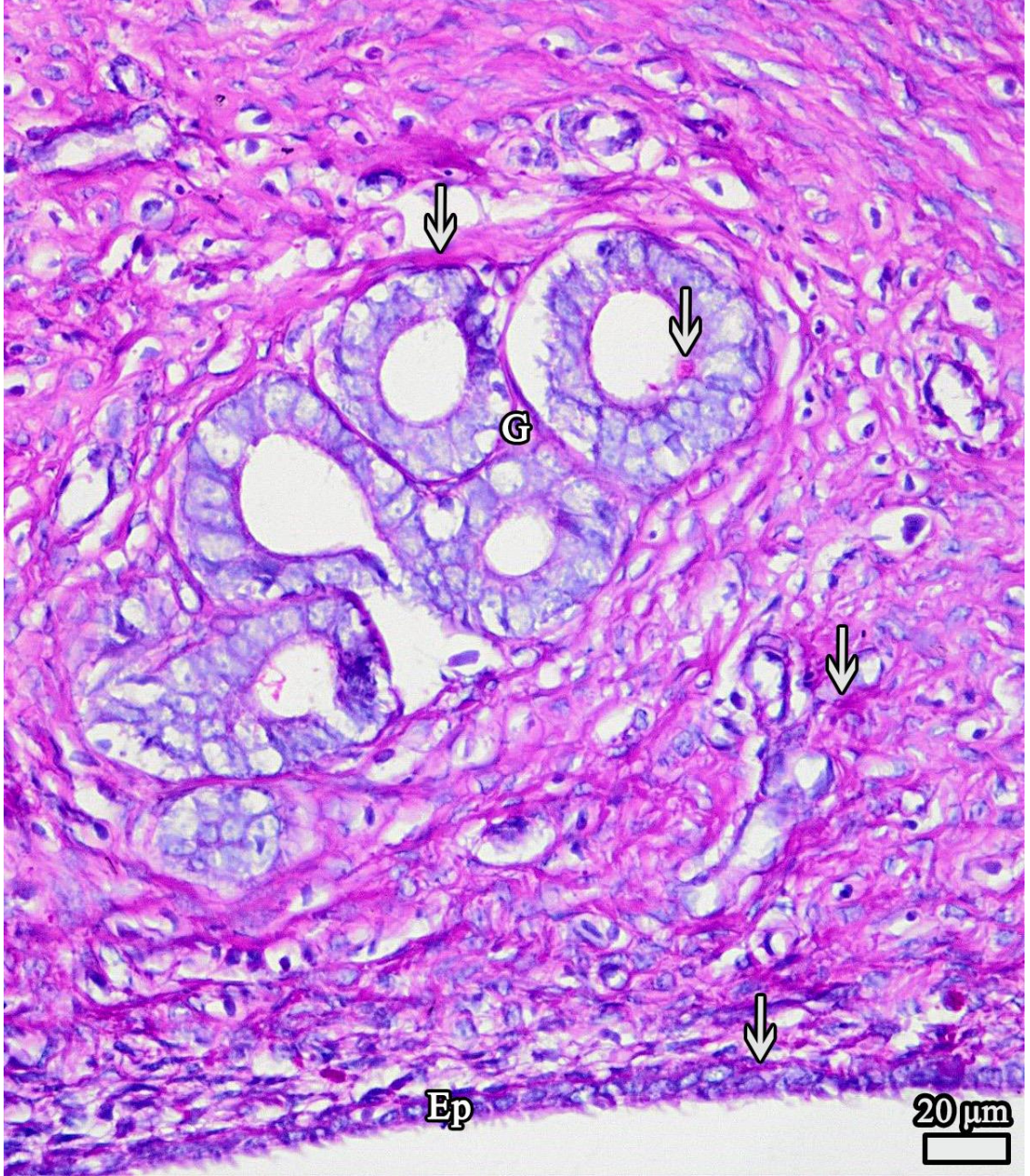
DK2 grubu uterusun genel görüntüsü incelendiğinde, tüm tabakaların normal yapıya sahip olduğu ve tabakaların PAS pozitif boyandığı görüldü (Şekil 142). Lamina propriyada bulunan uterus bezlerinin iç ve dış yüzeyleri PAS pozitif boyanmıştı (Şekil 143). Uterusun tek katlı prizmatik örtü epitelinin etrafındaki bazal membran çok kalın değildi ve PAS pozitif boyanma göstermekteydi. Lamina propriyadaki bazı alanlarda ve uterus bezlerinin bazal membranlarında da PAS pozitif boyanmaların olduğu gözlemlendi (Şekil 144, 145).



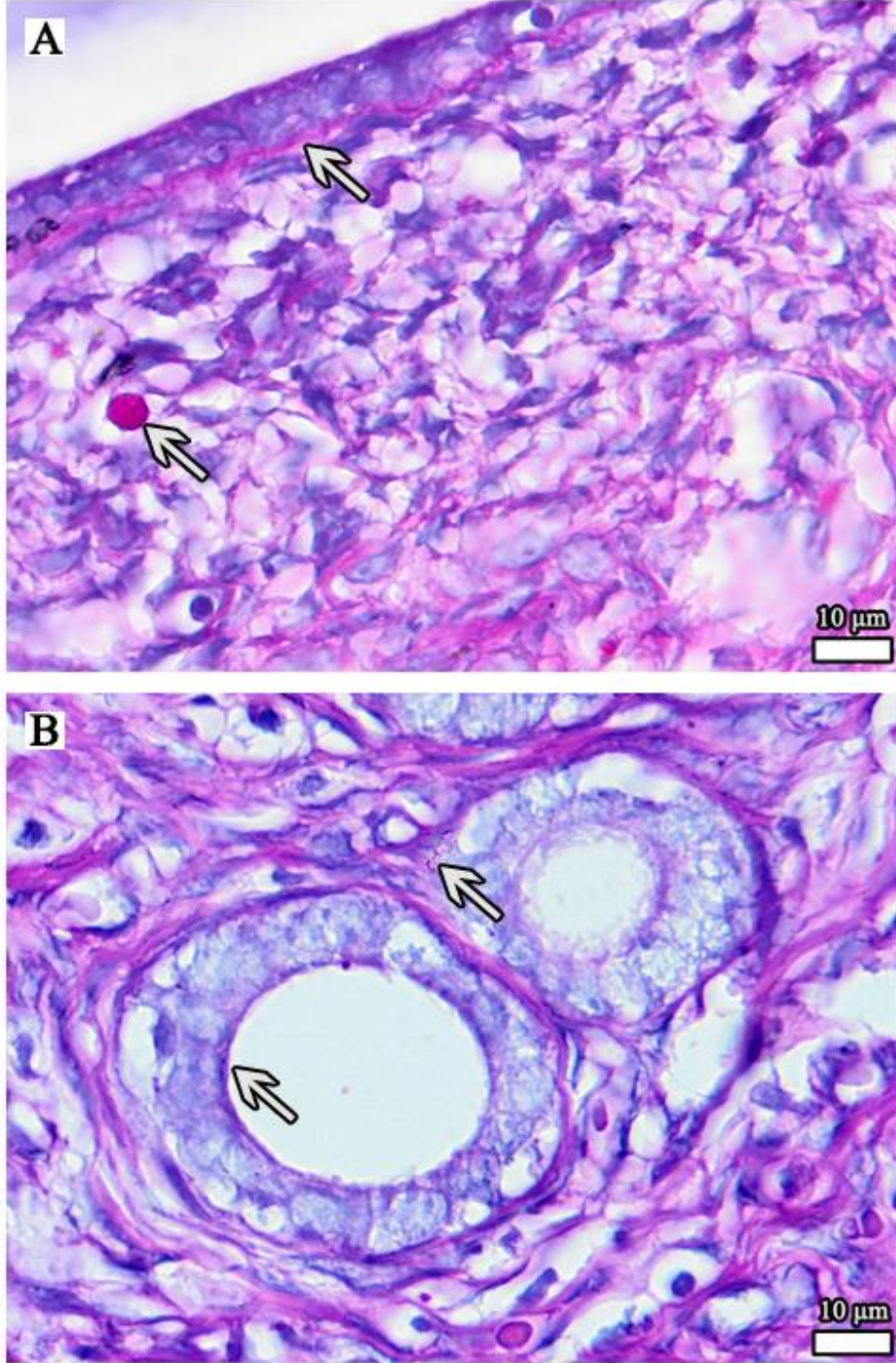
Şekil 142. DK2 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları ayırt edilebilmekte, tabakaların yoğun biçimde PAS pozitif boyandığı gözlemlendi. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 μm



Şekil 143. DK2 grubuna ait uterusun endometriyum ve kısmen miyometriyum tabakaları görülmektedir. Bu tabakaların normal morfolojiye sahip oldukları ve bazı alanların yoğun biçimde PAS pozitif boyandıkları gözlenmektedir. Uterus bezlerinin dış ve iç yüzeylerinin PAS pozitif boyandığı fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); lümen (L); örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezleri (G)



Şekil 144. DK2 grubu uterus endometriyumuna ait tabakalar görülmektedir. Tek katlı prizmatik epitelin boyca kısaldığı, altında pozitif boyanan ve çok kalın olmayan bir bazal membrana sahip olduğu gözlenmektedir. Lamina propriyadaki hücreler ve bağ dokusu lifleri normal yapıda olup, aralarındaki alanlarda PAS pozitif boyanan yerlerin varlığı seçilmektedir. Normal morfolojiye sahip uterus bezlerinin dış ve iç yüzeyleri PAS pozitif boyanmıştır. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezleri (G)



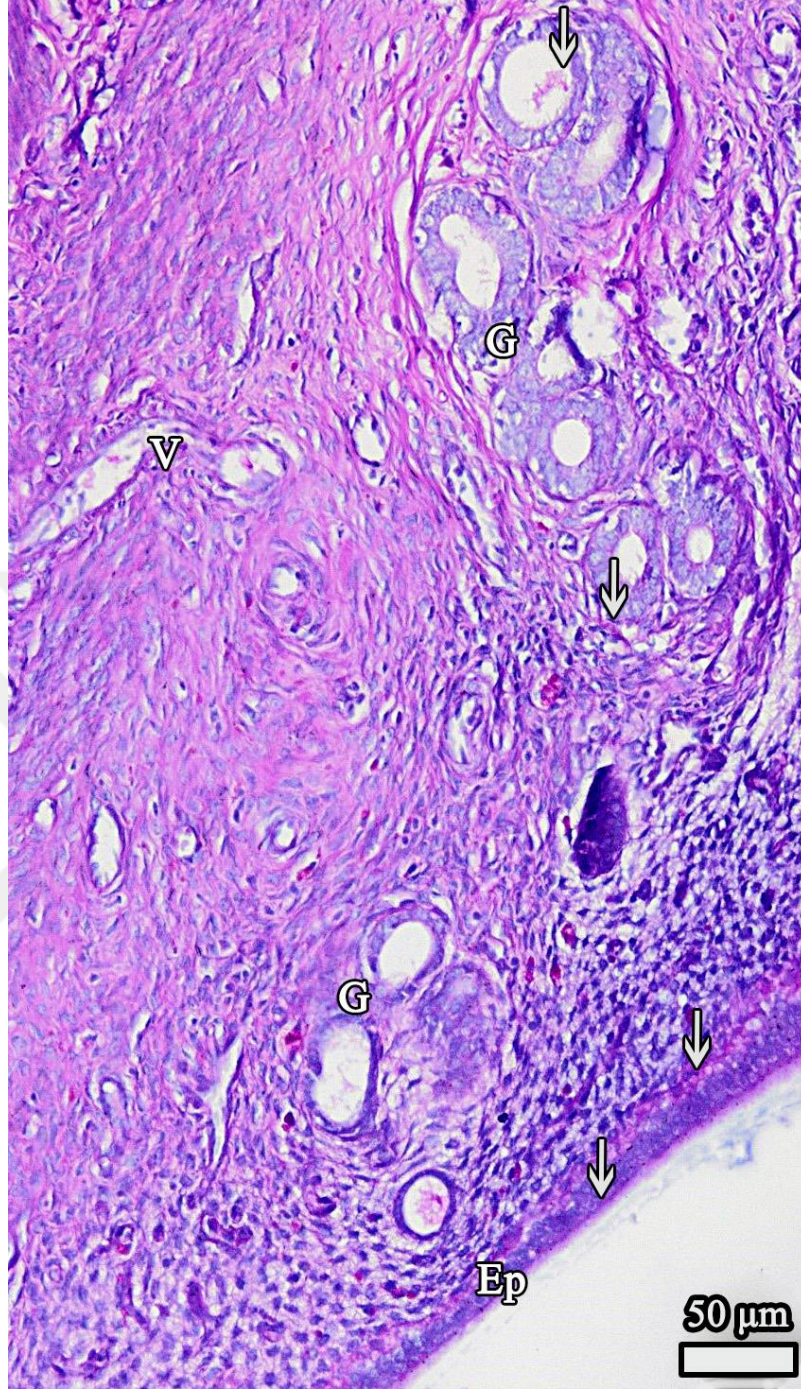
Şekil 145. (A, B) DK2 grubuna ait uterusun endometriyum tabakası görülmektedir. (A) Endometriyumun epitel ve lamina propriyası görülmektedir. Epitelin normal morfolojiye sahip olduğu ve altındaki bazal membranın kuvvetli PAS pozitif boyandığı gözlenmektedir. Hücreler arasında yoğun PAS pozitif alanların varlığı dikkat çekmektedir. (B) Endometriyumda normal morfolojiye sahip uterus bezleri görülmektedir. Bezlerin etrafını çevreleyen bazal membranın şiddetli PAS pozitif boyandığı fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)

DK3 Grubundan Elde Edilen Bulgular

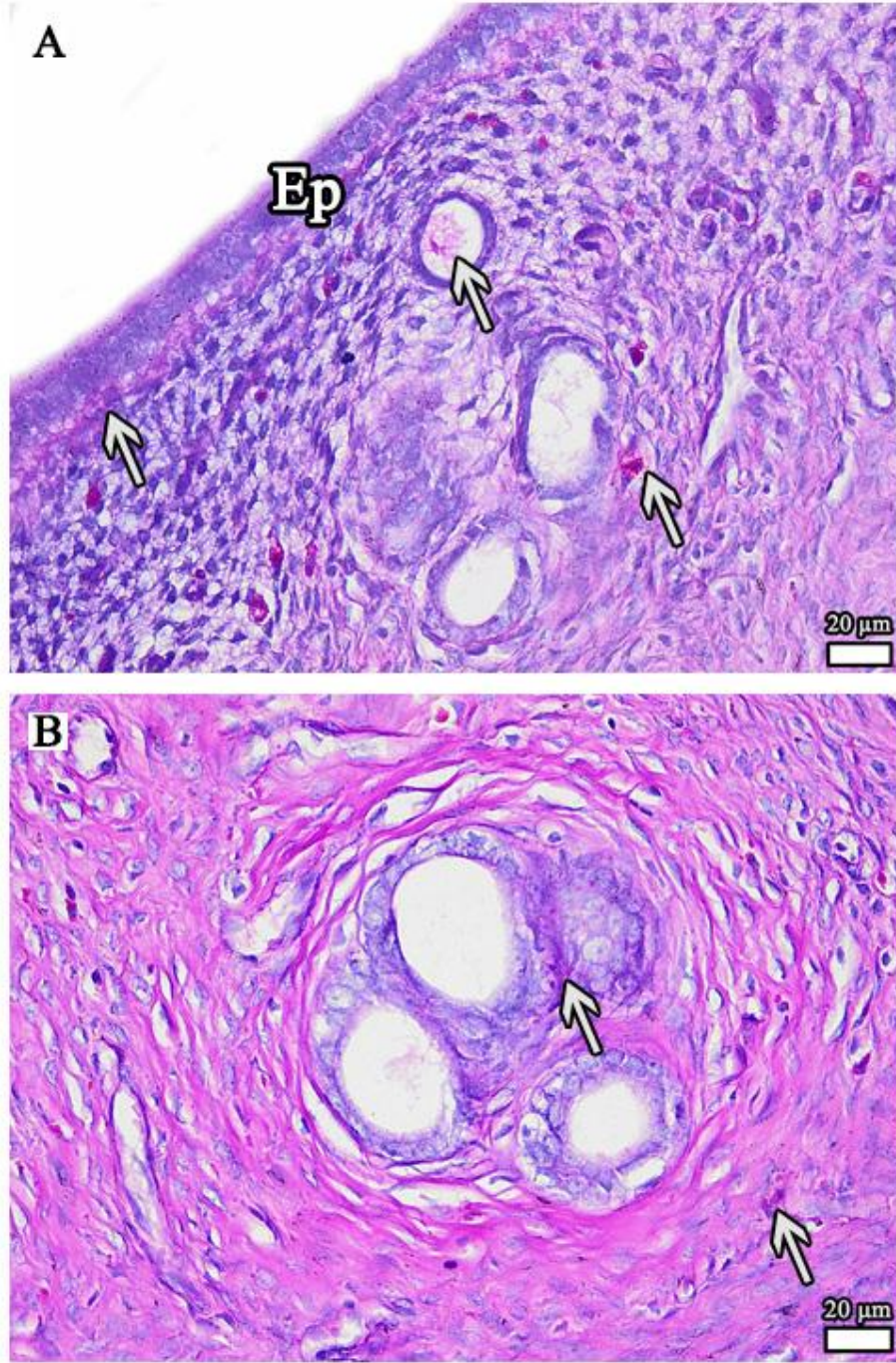
DK3 grubu uterus dokusunun genel görüntüsü incelendiğinde, tüm tabakaların sınırlarının ayırt edilebildiği ve bazı alanlarda yoğun PAS pozitif boyanmaların olduğu gözlemlendi (Şekil 146). Örtü epitelinin boyca kısaldığı ve bazal membranlarının yoğun PAS pozitif boyandığı, uterus bezlerinin etrafında da benzer şekilde kuvvetli boyanmanın olduğu görüldü (Şekil 147). Uterus bezlerindeki salgı hücrelerinin boyları kısalmış ve bez lümenleri genişlemişti (Şekil 148). Lamina propriyadaki amorf ara maddede, uterus bezlerinin iç ve dış yüzeylerinde PAS pozitif boyanan alanlar bulunmaktaydı (Şekil 149).



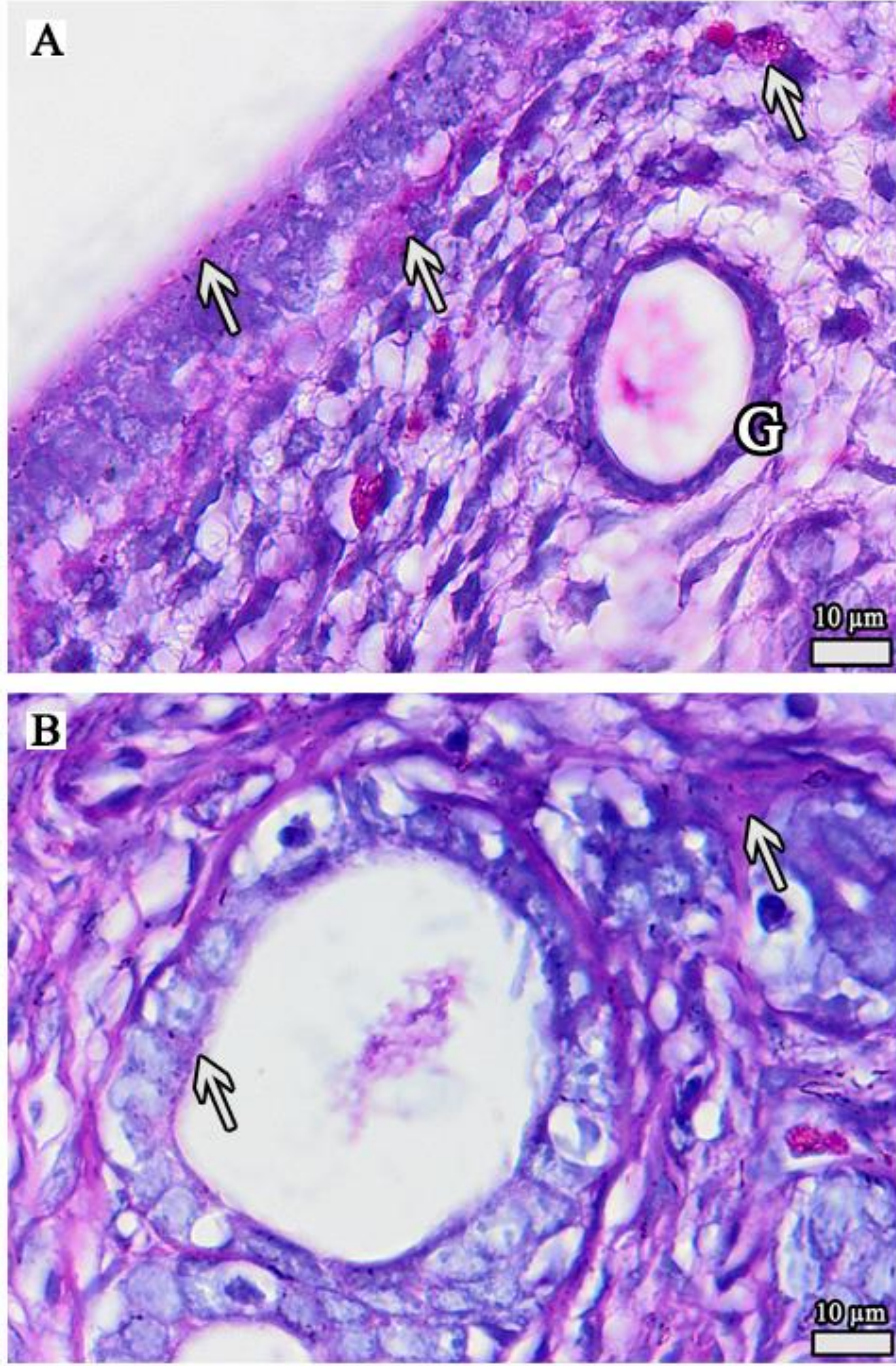
Şekil 146. DK3 grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları kolayca ayırt edilebilmekte, bazı alanlarda yoğun biçimde PAS pozitif boyanmanın olduğu dikkat çekmektedir. Tüm tabakaların normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm



Şekil 147. DK3 grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Genelde normal morfolojiye sahip olan uterusun tüm tabakaları kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Örtü epitelinin boyca kısaldığı ve altındaki bazal membranın yoğun pozitif boyandığı gözlenmektedir. Endometriyumdaki uterus bezlerinin lümenince geniş olduğu, salgı hücrelerinin çoğu yerde normal yapısını kaybettiği fark edilmektedir. Bezlerin etrafında yoğun PAS pozitif boyanan alanların varlığı dikkat çekmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Damar (V); örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezleri (G)



Şekil 147. (A) DK3 grubuna ait uterus endometriyumunun bir bölümü büyük büyütmede görülmektedir. Epitel hücreleri boyca küçülmüş ve altlarındaki bazal membran yoğun şekilde PAS pozitif boyanmıştır. Lamina propriyada bulunan uterus bezlerinin lümenlerinin genişlediği, salgı hücrelerinin yassılaştığı fark edilmektedir. Bezlerin iç ve dış sınırları belirsizdir. (B) Lamina propriyada bulunan uterus bezleri görülmektedir. Salgı hücrelerinin boylarının kısaldığı ve bez lümeninin genişlediği gözlenmektedir. Dokuda yoğun PAS pozitif boyanma alanları fark edilmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. Örtü epiteli (Ep); PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok)



Şekil 148. (A) DK3 grubuna ait uterus endometriyumunun bir bölümü daha büyük büyütmede görülmektedir. Epitel hücrelerinin boyca kısaldığı ve altlarındaki kalın bazal membranın yoğun PAS pozitif boyandığı fark edilmektedir. Lamina propriyadaki hücreler arası maddenin bazı alanlarda PAS pozitif boyanması dikkat çekmektedir. (B) Lamina propriyada bulunan uterus bezlerinin lümenlerinin genişlediği, salgı hücrelerinin kübikleştiği fark edilmektedir. Bezlerin iç ve dış sınırlarında PAS pozitif boyanma görülmektedir. Periyodik asit-Schiff ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 5 µm. PAS pozitif boyanan alanlar (ince ok); uterus bezi (G)

5. TARTIŞMA

DM, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir metabolik bozukluk olup, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden birisidir (Livshits ve Seidman, 2009; Kasabri ve ark., 2011). Yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize olan diyabetin vücuttaki çoğu sisteme ciddi zararlar verdiği bilinmektedir (Nagappa ve ark., 2003; Ismail, 2009). Küresel bir sağlık sorunu olan diyabetin dişi üreme sisteminde, ovulasyonun erken sona ermesi (menapoz), düzensiz menstrüasyon, azalan doğurganlık, düşük ve riskli gebelik dahil olmak üzere çok sayıda üreme bozukluğu ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Eriksson ve ark. 2003; Ou ve ark., 2019). Diyabetli kadınlarda, hücrelerdeki protein miktarının azalması nedeniyle kasılmaların zayıfladığı, uzun süreli doğum sancısı ve yüksek oranda sezaryen doğum gibi endikasyonların görüldüğü bilinmektedir (Al-Qahtan ve ark., 2012; Gam ve ark., 2018). Diyabetli bireylerde genital enfeksiyon riskinin, sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır (Nakhleh ve ark., 2020). Ayrıca, kanser hücrelerinin insülin ve IGF-1 reseptörlerini aşırı eksprese etmesi nedeniyle diyabetli kadınlarda endometriyal, servikal ve ovaryum kanser riskinin daha yüksek olduğu savunulmaktadır (Anastasi ve ark., 2018).

Diyabet tedavisi için farmakoterapi, insülin ve oral hipoglisemik ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar glikoz homeostazisini uzun süreli olarak onaramamakta ve önemli yan etkilere neden olmaktadır (Eshrat, 2003; Deshmukh ve Jain, 2015). Diyabete bağlı komplikasyonların ilerlemesini engellemek için antioksidan maddeler içeren bitki özleri de dahil olmak üzere yeni alternatifler araştırılmaktadır. Günümüzde kolay ulaşılabilen, maliyeti ucuz ve güvenli olan bitki kaynaklı maddelerin, bu tür kronik hastalıkların tedavisinde kullanılması amacıyla çalışmalar yapılmaktadır (Ciofeta ve ark., 1999; Deshmukh ve Jain, 2015). Bitki özlü maddelerin tedavi amacıyla kullanımı, modern tıbbi yardıma sınırlı erişimi olan az gelişmiş ülkelerde yaygındır (Volpato ve ark., 2008). Kurkumin maddesi, lezzeti nedeniyle tüketilmesine ek olarak antioksidan özellikleri nedeniyle de yüzyıllardır kullanılmaktadır (Yang ve ark., 2019).

Sunulan çalışmada, deneysel diyabet oluşturulan sıçanların uterus dokusunda meydana gelen değişiklikler ve antidiyabetik özelliğe sahip olan kurkuminin diyabetik uterus üzerindeki etkinliği stereolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler, güncel çalışmalarda elde edilen bulgular ile karşılaştırılmıştır.

5.1. Diyabetin Uterusta Neden Olduğu Değişiklikler

Tüm gruplara ait hayvanların çalışma öncesinde ve sonrasında ölçülen vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde; DM grubundaki rölatif ağırlık kaybının (%) Kontrol, DK2 ve DK3 gruplarına göre anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Diyabetin vücut ağırlığında önemli bir azalmaya neden olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Kuhad ve Chopra, 2008; Zhang ve ark., 2011; Xie ve ark., 2014; Afifi ve ark., 2020; Lei ve ark., 2020). Vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevli olan adipoz doku hem bir enerji deposu hem de aktif bir endokrin organ olarak işlev görmektedir (Pérez-Pérez ve ark., 2015). Adipoz dokunun ana bileşeni olan adipositler, salgıladıkları adipokinler sayesinde üreme de dahil olmak üzere sayısız fizyolojik işlevleri etkilemektedir. İlk tanımlanan ve en çok çalışılan adipokin olan leptinin menstrual siklus boyunca endometriyumun glandüler ve luminal yüzeylerinde eksprese edildiği bildirilmiştir. Bu durum leptinin başarılı implantasyon, fetal gelişim ve laktasyonda düzenleyici rollere sahip olabileceğini düşündürmektedir (Pérez-Pérez ve ark., 2015). Preadipositler, olgun adipositlere dönüşmek için özellikle insülin ve yağ asitleri gibi çeşitli uyarılara ihtiyaç duymaktadırlar (Bohler ve ark., 2010). Diyabetik bireylerde azalan insülin miktarı, adipositlerin olgunlaşmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Diğer bir ifade ile, azalan olgun adiposit sayısı nedeniyle, salgılanan adipokin miktarının düşeceği ve buna bağlı olarak üreme fonksiyonlarının negatif yönde etkileneceği düşünülmektedir.

Tüm gruplara ait hayvanların açlık kan glikoz düzeyleri değerlendirildiğinde; DM grubuna ait açlık kan glikoz düzeyinin, diğer tüm gruplara göre ileri derecede artmış olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). STZ, ilk olarak 1960 yılında *Streptomyces achromogenes* bakterisinden izole edilmiştir ve sonraki yıllarda tümör önleyici, onkogenik ve diyabetik özelliklere sahip geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak tanımlanmıştır (Wu ve Huan, 2008). STZ, son otuz yılda çeşitli hayvan türlerinde diyabet oluşturmak ve hipoglisemik ilaçların taranmasına yardımcı olmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. STZ, glikoz homeostazisini sağlayan insülinin sekresyonundan sorumlu pankreatik beta hücrelerinde birikerek sitotoksositeye neden olan bir glikoz analogudur (Goyal ve ark., 2016; Nørgaard ve ark., 2018). Yenidoğan sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabetin, geleneksel beslenmeye bağlı diyabetik modele kıyasla önemli derecede bir hiperglisemi geliştirdiği bilinmektedir (Baig ve Panchal, 2019). Yüksek kan şekeri konsantrasyonları hücre içi ROS üretimini uyurarak, ROS ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasına neden

olmaktadır (Gales ve ark., 2014). Oluşan oksidatif stres, diyabetle ilişkili komplikasyonların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (Baynes, 1991).

Çalışmamızda Cavalieri yöntemi kullanılarak yapılan stereolojik analizlerde, hacim oranları (%) gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre; endometriyum ve miyometriyum tabakasının, uterus lümeni ve epitelinin hacim oranları karşılaştırıldığında, DM grubu ile Kontrol ve Sham grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p \geq 0,05$). Benzer şekilde; endometriyum ve miyometriyum tabakasındaki kan damarlarının ve endometriyum bezlerinin hacim oranları karşılaştırıldığında, DM grubu ile Kontrol ve Sham grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ($p \geq 0,05$).

Tariq ve ark. (2016), yaptıkları ışık mikroskopik çalışmada diyabetik sıçanların endometriyum ve miyometriyum tabakalarının kalınlığının kontrol grubuna kıyasla azaldığını gözlemişlerdir. Qureshi ve ark. (2019), alloxan ile indüklenmiş diyabetik sıçan modelinde, benzer şekilde endometriyum ve miyometriyum kalınlıklarının diyabetik sıçanlarda anlamlı derecede azaldığını bulmuşlardır. Yıldız ve Sandıkçı (2016), üreme organları ile ilgili yaptığı çalışmada uterustaki histometrik ölçümlerine dayanarak diyabetik gruplar ile kontrol grubu arasında örtü ve bez epiteli yüksekliklerinde önemli bir değişikliğin olmadığını; bez alanı ve endometriyum kalınlığı açısından ise diyabetik gruplarda kontrollere göre anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar histometrik analizler için uterus dokusunda rastgele bölgeler belirleyerek tabakaların kalınlıklarını ve bez alanlarını ölçmüşlerdir. Özellikle yüzey epitelinin kıvrımlı yapısı göz önüne alındığında, epitel kalınlığı ölçüm yapılan yere göre değişeceğinden, epitel kalınlığının ölçümü göreceli bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Bu nedenle diyabetin endometriyum ve miyometriyum tabakalarında meydana getirdiği gerçek hacim değişikliklerini araştırmak için tarafsız ve güvenilir sonuçlar veren stereolojik yöntemlerin kullanılmasının zorunluluğu açıktır. Mevcut çalışmalar tarandığında; diyabetik deneklerin uterus tabakalarındaki kan damarlarının, örtü ve bez epitelinin, lümenin, uterus tabakalarının hacimsel olarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, yukarıda ifade edilen yapılarla ilgili sayısal verilerin elde edildiği ilk çalışma olma özelliğindedir.

Gales ve ark. (2014), Wistar albino dişi sıçanlarda yaptıkları çalışmada STZ ile deneysel diyabet oluşturulan hayvanların uterus doku bütünlüğünde, epitelde bozulmalar

ve hücrelerde sitoplazmik lipid birikimlerinin olduğunu, ayrıca epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan sillerin sayıca azaldığını gözlemişlerdir. Yüksek miktarda trigliserit birikimi sonucunda oluşan sitoplazmik lipid damlacıklarının insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Savage ve ark., 2007). Sil yapısının bozulması, fertilize ovumun uterusu taşınmasını zorlaştıracağından dolayı implantasyon olumsuz yönde etkilenecektir. Garris ve Smith (1983), diyabetik hayvanlarda yüzey epitelinin altında bulunan bazal membranın kontrol grubundakilere kıyasla 2-5 kat daha kalın olduğunu bildirmişlerdir. Bazal membrandaki kalınlaşma, epitel ile stroma arasındaki etkileşimi bozacağından dolayı embriyonun tutunmasını da zorlaştıracaktır.

Nacar ve ark. (2016), histopatolojik incelemelerinde diyabetik hayvanların endometriyum tabakasında önemli ölçüde ödem oluşumu tespit etmişlerdir. Garris ve Smith (1983), kontrol grubu endometriyumunun düzenli bir dizi fibroblast ve kollajen lifinden oluşmasına karşın, diyabetik hayvanlarda stroma yapısının bozulduğunu ve hücrelerin kalınlaşmış bir matriksle çevrili olduğunu gözlemişlerdir. Kalınlaşmış matriks, hücreler arasındaki iletişimin azalacağı anlamına gelmektedir (Garris ve ark., 1984). Ayrıca, diyabetik hayvanların endometriyum tabakasında bulunan damarların, hücrelerin besin ihtiyacını karşılayamayacak şekilde kalınlaşmış bir bazal membrana sahip oldukları bildirilmiştir (Garris ve Smith, 1983; Garris ve ark., 1984).

Toluidine mavisi boyaması ile boyandığında metakromazi gösteren mast hücreleri, doku içi homeostazisin ayarlanmasında, ovaryumlarda folikülogenezis sürecinde ve uterusu ise endometriyumun yenilenmesinde önemli rol oynamaktadır. STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanların endometriyum tabakasında bulunan mast hücre sayıları incelendiğinde; diyabetik sıçanlarda, kontrol grubuna göre daha fazla sayıda mast hücresi bulunduğu gözlenmiştir (Hayıroğlu ve ark., 2016). Mast hücre sayısındaki bu artış, diyabetik uterusu inflamasyonun göstergesi olabilmektedir.

Garris ve ark. (1984), diyabetik hamsterların uterusunda endometriyum bez lümenlerinin kapalı olduğunu gözlemişlerdir. Zeybek ve ark. (2014) ise STZ ile indüklenen deneysel diyabet modelinde hayvanların bez yapısında dejenerasyon olduğunu saptamışlardır. Bu durum bezlerin salgı aktivitesinin azalacağı anlamına gelmektedir. Mevcut kanıtlar uterus bezlerinin parakrin etkili salgılarının blastosist implantasyonunda ve stromal hücre desidualizasyonunda önemli biyolojik rollere sahip olduğu hipotezini desteklemektedir (Filant ve Spencer, 2014). Yukarıda sayılan

nedenlerle diyabetli bireylerin endometriyum tabakasında meydana gelen tüm yapısal değişiklikler, bu türdeki yüksek infertilite oranını açıklamaktadır.

McMurtrie ve ark. (1985) ve Tatewaki ve ark. (1989), diyabetik hayvanların miyometriyum tabakalarında kontrol grubuna göre atrofi olduğunu gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar, gebe farelerde uzun süreli diyabetin miyometriyumun kas katmanları arasındaki mesafeyi arttırdığını ve ödem oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca in vitro çalışmalarda, miyometriyal kasılmayı indükleyen oksitosin duyarlılığının diyabetik kadınlarda azaldığı ve bu nedenle miyometriyal kasılmalarda dokuya özgü değişiklikler meydana geldiği saptanmıştır (Samir ve Mostafa, 2018). Düz kas hücrelerinde miyofilament organizasyonu etkilenmiştir ve sonuç olarak kas hücrelerinin kasılma yeteneklerinin azalarak normal doğumun gerçekleşmesinde zorluklara neden olduğu gözlenmiştir (Tariq ve ark., 2016).

Uterus dokusundaki histopatolojik değişikliklerin incelenmesi amacıyla yarı ince kesitlerden elde edilen görüntüler değerlendirilmiştir. Diyabetik hayvanların uterus tabakalarında yaygın bir biçimde dejenerasyonların olduğu, bağ dokusu liflerinin ve amorf ara maddenin koyu boyandığı, örtü ve bez epitellerinde vakuolizasyonların sayıca arttığı, bazal membranlarının kalınlaştığı, bazı alanlarda ise kolayca ayırt edilemediği stromal hücreler arasındaki uzaklıkların fazlaştığı ve bağ dokusunda mast hücre sayılarının arttığı gözlenmiştir. Bulgularımızın yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçları ile genelde uyumlu olduğu gözlemlendi.

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubu hayvanların uterus epiteline ait bazal membranların ve fırçamsı kenara sahip salgı hücrelerinin sitoplazmalarının PAS (+) olduğu gözlenmiştir (Larsen, 1962). Benzer şekilde Noci ve ark. (1995) insan uterusunda yaptıkları çalışmada, endometriyumun bez epitelindeki hücrelerin glikojen birikimi nedeniyle PAS (+) aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Yıldız ve Sandıkçı (2016), diyabetik hayvanların örtü ve bez epitelindeki PAS (+) aktivitenin kontrol grubuna kıyasla azaldığını bildirmişlerdir. Endometriyumun hücre dışı matriksinin ana bileşenlerinden olan tip IV kollajen, implantasyon ve desidualizasyon sırasında örtü epitel hücreleri ve stromal hücrelerin bazal membranlarında azalarak embriyonun tutunmasını kolaylaştırmaktadır (Diao ve ark., 2011). Kocaaslan (2012), kollajenler üzerinde yaptığı çalışmada diyabetli hayvanların bazal membranlarının tamamında tip IV kollajen miktarının arttığını bildirmiştir. Glikojenin ve bazal membran yapısının implantasyon ve

embriyo gelişim sürecindeki önemi göz önüne alındığında infertilitenin diyabetik hayvanlarda beklenen bir durum olduğu açıktır. Ayrıca normal şartlarda endometriyum stromasında bulunan PAS (+) aktivite gösteren hücrelerin, doğal katil hücreler ve makrofajlar olduğu savunulmaktadır (Wick ve Kress, 2002; Wang ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2009).

Çalışmamızda, nötral müsinlerin tespiti amacıyla PAS reaksiyonundan elde edilen histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde; diyabetik hayvanlarda epitel, bez ve endotel hücrelerine ait bazal membran kalınlıklarında kontrol grubuna kıyasla artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, tüm gruplardaki deney hayvanlarının endometriyum stromasında PAS (+) aktivite gösteren hücreler gözlenmiştir. Bulgularımız yukarıda kısaca özetlenen çalışmaların bulguları ile kısmen uyumluluk göstermektedir.

5.2. Diyabetik Uterusta Kurkuminin Etkinliği

Çalışmamızda diyabet oluşturulduktan 7 gün sonra (DK1), 21 gün sonra (DK2) ve diyabet ile eş zamanlı olarak (DK3) 14 gün boyunca kurkumin uygulanan sıçanların uterus dokusunda meydana gelen değişiklikler stereolojik ve histopatolojik yaklaşımlar kullanılarak incelenmiştir.

Tüm gruplara ait hayvanların çalışma öncesinde ve sonrasında ölçülen vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde; DK1, DK2, DK3 ve Kurkumin gruplarının rölatif ağırlık kaybının (%), Kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark göstermediği gözlenmiştir ($p \geq 0,05$). DK2 ve DK3 gruplarının rölatif ağırlık kaybının DM grubuna göre daha az olduğu gözlenirken ($p < 0,05$); DK1 ve DM grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$).

Gutierrez ve ark. (2019), 90 mg/kg/gün kurkumin ile tedavi edilen diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarında artış olduğunu bildirmişlerdir. Tan (2004), yaptığı çalışmada diyabetli hastalarda 9 ay boyunca 1500 mg/gün kurkumin takviyesinin yüksek adiponektin seviyeleri ile sonuçlandığını gözlemiştir. Kurkumin bileşiğinin adipositlerdeki inflamasyonu azalttığı ve adiponektin seviyelerini önemli ölçüde arttırarak hücrelerin insülin duyarlılığını geliştirdiği bildirilmiştir (Chuengsamarn ve ark., 2012; Thota ve ark., 2016). İnsülinin pre-adipositlerin olgunlaşmasına etkisi göz önüne alındığında, diyabetin neden olduğu komplikasyonlardan biri olan kilo kaybını kurkumin uygulaması ile önlenmesi savunulabilir. Çalışmamızda, diyabet ile eş zamanlı olarak (DK3 grubu) ve diyabet oluşturulduktan 21 gün sonra kurkumin uygulanan (DK2 grubu)

sıçanlardan elde edilen bulgularımız, yukarıdaki görüşü desteklemektedir. Diğer yandan, diyabet oluşturulduktan 7 gün sonra yani akut dönemde kurkumin uygulanan (DK1 grubu) sıçanlarda, kurkuminin ağırlık kaybını önlemede yetersiz olduğu gözlenmiştir. Bu durumun, kurkuminin diyabetin erken dönemlerinde adipojenik transkripsiyon faktörlerini ve yağ asidi sentaz enzimini baskılayarak preadiposit farklılaşmasını önlemesi, apoptotik özellik göstererek adipoz dokudaki adiposit sayısını ve yağ içeriğini azaltması gibi nedenlerden kaynaklanacağı düşünülmektedir (Ahn ve ark., 2010; Zhao ve ark., 2011; Wu ve ark., 2019; Yurt, 2019).

Çalışmamızda, tüm gruplara ait hayvanların açlık kan glikoz düzeyleri değerlendirildiğinde; DK1, DK2 ve DK3 gruplarında açlık kan glikoz düzeyinin DM grubuna kıyasla ileri derecede azalmış olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Kontrol, Sham ve Kurkumin gruplarının kendi aralarında anlamlı bir fark göstermediği ($p \geq 0,05$) fakat kurkumin ile tedavi edilen diyabetik hayvanların (DK1, DK2, DK3) açlık kan glikoz düzeyinin Kontrol grubuna göre ileri derecede artmış olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$).

Diyabetik ve prediyabetik hastalarda yapılan klinik çalışmada, kurkuminin kan glikoz seviyesini düşürdüğü, normal kan şekeri düzeylerine sahip hastalarda ise herhangi bir etki yapmadığı gözlenmiştir (Ghorbani ve ark., 2014). Üç ay boyunca 300 mg/kg/gün dozunda kurkumin takviyesinin, tip 2 diyabet hastalarının glisemik kontrolünde önemli bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bu tablonun, kurkuminin yağ asidi oksidasyonuna etki ederek serumda bulunan yağ asitlerini azaltması yoluyla ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Na ve ark., 2013). Arun ve Nalini (2002), diyabetik sıçanlara 21 gün boyunca 800 mg/kg kurkumin takviyesi sonucunda diyabetik grubun açlık kan glikoz konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığını; buna karşılık sağlıklı sıçanlara aynı doz ve aynı sürede uygulanan bu maddenin açlık kan glikoz düzeyinde bir farklılık oluşturmadığını gözlemişlerdir. Benzer şekilde Tang ve ark. (2008), dört haftalık kurkumin takviyesinin sağlıklı, genç, diyabetik olmayan erkek ve kadınlarda açlık kan glikoz düzeyleri ve plazma lipit konsantrasyonlarını değiştirmedeğini tespit etmişlerdir. Ghorbani ve ark. (2014), kurkuminin kan glikoz ve HbA1c düzeyini; hepatik glikoz üretimi ve glikojen sentezini azaltma, GLUT4, GLUT2 ve GLUT3 gen ekspresyonlarını artırarak glikoz alımını uyarma, AMP kinaz aktivasyonunu ve AKT fosforilasyonunu artırma, hiperglisemi ile indüklenen inflamasyonu baskılama, pankreatik dokulardan

insülin sekresyonunu uyarma, pankreatik hücre fonksiyonunda iyileşme ve insülin duyarlılığındaki artış marifetiyle azaltılabileceğini bildirilmiştir.

Çalışmamızdan elde edilen bulgularda, kurkumin uygulamasının sağlıklı hayvanların kan glikoz düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını, buna karşın diyabetik hayvanların kan glikoz düzeylerini ileri derecede azalttığını gözledik. Bu açıdan yukarıda özetlenen çalışmaların bulguları ile bizim bulgularımızın uyumlu olduğunu görmekteyiz. Diğer yandan kurkumin uygulanan DK1, DK2 ve DK3 grubundaki hayvanların açlık kan glikoz düzeylerinin, Kontrol grubunun açlık kan glikoz düzeyine yaklaşmadığı ve Kontrol grubu ile kurkumin uygulanan grupların açlık kan glikoz düzeyleri arasında anlamlı bir farkın halen mevcut olduğu gözlemlendi. Bunun nedeni, uygulanan kurkumin dozunun veya süresinin diyabetli gruplarda kan glikoz düzeyini normalize etmede yetersizliği olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda, kurkuminin diyabetik hayvanların uterusundaki etkilerini incelemek için Cavalieri yöntemi kullanılarak hacim oranı (%) değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; DK2 grubunun endometriyum hacim oranında, Kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede bir azalma olduğu ($p < 0,05$); DM grubu ile DK2 grubu arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır ($p \geq 0,05$). Endometriyum hacim oranları bakımından DK1, DK3, Kurkumin, DM, Sham ve Kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p \geq 0,05$). Endometriozisli bireylerde yapılan bir çalışmada kurkuminin estradiol seviyesini düşürerek ektopik endometriyal hücrelerin proliferasyonunu baskıladığı saptanmıştır (Zhang ve ark., 2013). Kurkuminin endometriyal kanser hücrelerinin apoptozunu indüklediği ve hücre dışı matriks bileşenlerinden biri olan fibronektin üretimini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Malik ve ark., 2009; Khoury ve ark., 2019). Çalışmamızda kurkumin ile tedavi edilen DK2 grubunun endometriyum hacim oranının, Kontrol grubunun endometriyum hacim oranına göre azalması, kurkuminin apoptotik yolağı kullanarak bu tabakadaki hücrelerin ölümünü hızlandırarak yaptığını düşünmekteyiz.

Miyometriyum tabakasının hacim oranları (%) karşılaştırıldığında; diyabet oluşturulduktan 21 gün sonra kurkumin tedavisine başlanan DK2 grubunun miyometriyum hacim oranı, Kontrol ve DM gruplarına kıyasla anlamlı derecede bir artış göstermiştir ($p < 0,05$).

Diğer taraftan, miyometriyum hacim oranları bakımından Kontrol, DM, Kurkumin, DK1 ve DK3 grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p \geq 0,05$). Kaynaklar incelendiğinde, kurkuminin diyabetik deneklerin uterus dokusu üzerindeki etkinliğini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Karaman ve ark. (2012), kronik astım modelinde kurkumin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında akciğer epiteli altındaki bağ dokusunda bulunan düz kas tabakasının kalınlığında, kontrol grubuna kıyasla bir artış olduğunu gözlemişlerdir. Arshami ve ark. (2012), tavuk jejenum dokularında yaptıkları bir çalışmada, kurkuminin endojen sindirim enzimlerinin salgılanmasını indükleyerek, glikoz metabolizmasını düzenleyerek hayvanların jejenum düz kas tabakasının kalınlığında kontrol grubuna kıyasla bir artışa neden olduğunu saptamışlardır. Kang ve Kim (2010), hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, kurkuminin iskelet kası hücrelerinin glikoz alımını uyararak enerji metabolizmasını düzenlediğini ve insülin duyarlılığını arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda DK2 grubunun miyometriyum hacim oranın DM grubuna kıyasla artmış olması da yukarıda belirtilen sonuçlarla uyumluydu.

Hacim oranları bakımından diyabetik uterus lümeni, epiteli, endometriyum bezleri, miyometriyum ve endometriyumdaki kan damarları üzerinde kurkuminin etkinliğini araştırdık. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p \geq 0,05$). Kurkuminin değişen stres koşullarına bağlı olarak farklı etkiler gösterdiği de bilinmektedir (Yurt, 2019). Bu nedenle kurkuminin diyabetik uterustaki etkilerinin fizyopatolojik mekanizmalarını açıklayan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sıçan uterusunda bir kemoterapi ajanı olan siklofosfamidinin yan etkilerine karşı kurkuminin terapötik etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada, bu maddenin inflamatuvar hücre birikimini, vasküler tıkanıklığı, epitel dejenerasyonunu ve vakuolizasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2018). Kurkumin uygulamasının, uterusta arsenik kaynaklı lipid peroksidasyonunu ve ROS üretimini azalttığını, bu sayede endometriyum bezlerini canlandırdığını ve endometriyumu normal boyutlarına döndürdüğünü gözlemişlerdir (Perveen ve ark., 2019).

Çalışmamızda histopatolojik değişikliklerin saptanması amacıyla yarı ince kesitlerden elde edilen veriler değerlendirildiğinde; kurkuminin diyabetik uterusta yapısal olarak koruyucu bir etki gösterdiği gözlenmiştir. Kurkumin uygulanan gruplarda, bazal membran kalınlıklarının ve stromal hücreler arasındaki mesafelerin normal görünümde olduğu saptanmıştır. Hücrelerde vakuollerin, dejenerasyonların ve stromadaki kollajen lif

yoğunluğunun diyabetik gruba göre daha az miktarda olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, nötral münlerin tespiti amacıyla PAS reaksiyonundan elde edilen histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde; örtü ve bez epitellerinde bazal membranların görünümünün sürekli ve kalınlıklarının da normal olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, yarı ince kesitlerden elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Tüm gruplar nispi (rölatif) ağırlık kaybı bakımından incelendiğinde; DM grubundaki nispi ağırlık kaybının Kontrol, DK2 ve DK3 gruplarına kıyasla fazla olduğu; diyabet oluşturulduktan 21 gün sonra (DK2 grubu) ve diyabetle eş zamanlı olarak (DK3 grubu) kurkumin tedavisi uygulanan hayvanların vücut ağırlıklarının Kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir. Bu durum; kurkuminin vücut ağırlığı üzerinde koruyucu bir rolünün olduğunu düşündürmektedir. Diyabet oluşturulduktan 7 gün sonra (DK1) kurkumin tedavisi uygulanan grupta benzer etki gözlenmemiştir.
2. Açlık kan glikoz düzeyi bakımından gruplar karşılaştırıldığında; DM grubuna ait kan glikoz düzeyinin, diğer tüm gruplara göre ileri derecede artmış olduğu gözlemlendi. Diyabetik olan ve kurkumin tedavisi uygulanan tüm grupların kan glikoz düzeyinde DM grubuna kıyasla ileri derecede bir azalma olduğu saptandı. Buna karşın diyabetik olan ve kurkumin tedavisi uygulanan grupların kan glikoz düzeyleri, Kontrol, Sham ve Kurkumin gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti. Bu da kurkumin uygulamasının diyabetik bireylerde açlık kan glikoz düzeyini belirli derecede düşürdüğü, uygulanan kurkuminin açlık kan glikoz düzeyini bu gruplarda (DK1, DK2, DK3) normalize etmede yeterli olmadığı gözlemlendi.
3. Cavalieri yöntemiyle yapılan stereolojik analizler sonucunda elde edilen hacim oranlarına göre; diyabetik hayvanların uterus tabakalarında, damar hacimlerinde ve lümenlerinde Kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Diyabet oluşturulduktan 21 gün sonra kurkumin tedavisi uygulanan DK2 grubunun endometriyum hacim oranında, Kontrol grubuna kıyasla bir azalma olduğu; buna karşın DM grubu ile arasında anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır. DK2 grubunun miyometriyum hacim oranında ise Kontrol ve DM gruplarına kıyasla bir artış olduğu tespit edilmiştir.
4. Çalışmamızda uterus dokularının ışık mikroskopik incelenmesinden elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; diyabetik hayvanların uterus tabakalarında yaygın dejenerasyonların görüldüğü, bağ dokusu liflerinin, hücrelerinin ve amorf ara maddenin kuvvetli şekilde koyu boyandığı gözlenmiştir. Örtü ve bez epitellerinde

yoğun vakuolizasyonların olduğu, hücre sınırlarının belirgin olmadığı, bazal membranların bazı alanlarda çok kalınlaştığı, bazı alanlarda ise belirgin olmadığı gözlemlendi. Bu grupta (DM) bağ dokusunda çok miktarda makrofaj ve mast hücrelerine rastlanmıştır. Miyometriyumdaki düz kas hücrelerinin sınırlarının belirgin olmadığı ve endotel hücrelerinin düzensiz yüzeysel çıkıntılara sahip oldukları gözlenmiştir.

5. Işık mikroskopik incelemelerden elde edilen bulgulara göre; kurkumin tedavisi uygulanan gruplarda bazı alanlarda dejenerasyonlar görülmekle beraber organın normal histolojik yapısının korunduğu, bazal membranlarının ve hücre sınırlarının belirgin olduğu, damarların ve hücrelerin normal morfolojilerini korudukları tespit edilmiştir. Endometriyumda ve miyometriyumda koyu boyanan hücrelerin sayısında azalmanın olması, diyabet ile oluşan dejeneratif etkiye karşı kurkuminin koruyucu etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Elde ettiğimiz bulgular, diyabetin uterus dokusunda meydana getirdiği değişikliklerin ve bu değişikliklerden kaynaklanabilecek infertilite problemlerinin önlenmesi için kurkumin tedavisinin terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda stereolojik bir teknik olan Cavalieri hacim hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Bu nedenle, bu yöntemle elde edilen sonuçlarımız güvenilir ve tekrarlanabilir özelliktedir. Deneysel diyabeti indüklemek için kullanılan STZ'nin toksik etkileri, kurkumin dozunun veya uygulama süresinin yeterli olup olmaması, sıçanların sakrifiye edildiği siklus döneminin belirsizliği gibi durumlar göz önüne alınarak bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Acar N, Karakasli A, Karaarslan A, Mas NN, Hapa O. The reliability of Cavalier's principle of stereological method in determining volumes of enchondromas using the computerized tomography tools. *J Orthop Surg* 2017;25(1):1–4.
- Afifi M, Alkaladi A, Abomughaid MM, Abdelazim AM. Nanocurcumin improved glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats: a comparison study with Gliclazide. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020.
- Ahn J, Lee H, Kim S, Ha T. Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/beta-catenin signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(6):C1510-1516.
- Akbas H, Sahin B, Eroglu L, Odaci E, Bilgic S, Kaplan S, Uzun A, Ergur H, Bek Y. Estimation of breast prosthesis volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Aesthetic Plast Surg* 2004;28(5):275-280.
- Altunkaynak BZ, Önger ME, Altunkaynak ME, Ayrancı E, Canan S. A Brief Introduction to Stereology and Sampling Strategies: Basic Concepts of Stereology. *Neuroquantology* 2012;10(1):31-43.
- Al-Qahtani S, Heath A, Quenby S, Dawood F, Floyd R, Burdyga T, Wray S. Diabetes is associated with impairment of uterine contractility and high Caesarean section rate. *Diabetologia* 2012;55(2):489–498.
- Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr Diabetes Rev* 2008;4(1):46-54.
- Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. *Anatomy, Abdomen and Pelvis, Uterus*. StatPearls, 2020.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):67-74.
- Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med* 2018;56(9):1413-1425.
- Arablou T, Kolahdouz-Mohammadi R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* 2018;97:91-97.
- Arshami J, Pilevar M, Azghadi MA, Raji AR. Hypolipidemic and Antioxidative Effects of Curcumin on Blood Parameters, Humoral Immunity, and Jejunum Histology in Hy-line Hens. *Avicenna J Phytomed* 2013;3(2):178-185.
- Arun N, Nalini N. Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2002;57(1):41–52.

- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* 2014;383(9911):69-82.
- Baig MA, Panchal SS. Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Neonatal Rats: An Insight into its Applications to Induce Diabetic Complications. *Curr Diabetes Rev* 2019;16(1):26-39.
- Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J, Palomo MJ, Rivera M, Rigau T, Guinovart JJ, Rodríguez-Gil JE. Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes. *Hum Reprod* 2007;22(8):2128-2135.
- Basoglu A, Buyukkarabacak Y, Sahin B, Kaplan S. Volumetric evaluation of the lung expansion following resection: a stereological study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):512-517.
- Bauer J, Gries W, Bahmer FA. Volume estimation of multicellular colon carcinoma spheroids using Cavalieri's principle. *Pathol Res Pract* 1995;191(12):1192-1197.
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.
- Bohler H Jr, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010;94(3):795-825.
- Canan S, Şahin B, Odaci E, Ünal B, Aslan H, Bilgic S, Kaplan S. Toplam Hacim, Hacim Yoğunluğu ve Hacim Oranlarının Hesaplanmasında Kullanılan Bir Stereolojik Yöntem: Cavalieri Prensipli. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:7-14.
- Chiarelli F, Marcovecchio ML. The molecular mechanisms underlying diabetic complications. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013;2013(1).
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(11):2121-2127.
- Ciofeta M, Lalli C, Del SP, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, Chiara DL, Brunetti P, Bolli GB. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type I diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:795-800.
- Collett GP, Campbell FC. Curcumin induces c-jun N-terminal kinase-dependent apoptosis in HCT116 human colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004;25(11):2183–2189.

- Dean M. Glycogen in the uterus and fallopian tubes is an important source of glucose during early pregnancy. *Biol Reprod* 2019;101(2):297-305.
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 4th ed., Wiley-Blackwell, 2015.
- Deniz ÖG, Kıvrak EG, Kaplan AA, Altunkaynak BZ. Effects of folic acid on rat kidney exposed to 900 MHz electromagnetic radiation. *J Microsc Ultrastruct* 2017;5(4):198-205.
- Deshmukh CD, Jain A. Diabetes Mellitus: A Review. *Int J Pure App Biosci* 2015;3(3):224-230.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008;88(11):1254-64.
- Diao H, Aplin JD, Xiao S, Chun J, Li Z, Chen S, Ye X. Altered spatiotemporal expression of collagen types I, III, IV, and VI in Lpar3-deficient peri-implantation mouse uterus. *Biol Reprod* 2011;84(2):255-265.
- Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, Huang HF. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl* 2015;17(6):948-953.
- Elfil M, Negida A. Sampling methods in Clinical Research; an Educational Review. *Emerg* 2017;5(1):e52.
- Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers--animal and human studies. *Rev Endocr Metab Disord*;4(1):79-93.
- Eroschenko VP. *Atlas of Histology with Functional Correlations*. 13th ed., Wolters Kluwer Health, 2017.
- Eshrat MH. Effect of *Coccinia indica* (L.) and *Abroma augusta* (L.) on glycemia, lipid profile and on indicators of end-organ damage in streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Clin Biochem* 2003;18(2):54-63.
- Filant J, Spencer TE. Uterine glands: biological roles in conceptus implantation, uterine receptivity and decidualization. *Int J Dev Biol* 2014;58(2-4):107-116.
- Flannery CA, Choe GH, Cooke KM, Fleming AG, Radford CC, Kodaman PH, Jurczak MJ, Kibbey RG, Taylor HS. Insulin Regulates Glycogen Synthesis in Human Endometrial Glands Through Increased GYS2. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2843-2850.
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013;93(1):137-188.

- Gales C, Zamfir C, Radulescu D, Stoica B, Nechifor M. Protective effect of magnesium and metformin on endometrium and ovary in experimental diabetes mellitus. *Magnes Res* 2014;27(2):69-76.
- Gam CMBF, Mortensen OH, Larsen LH, Poulsen SS, Qvortrup K, Mathiesen ER, Damm P, Quistorff B. Diabetes, myometrium, and mitochondria in pregnant women at term. *Acta Diabetol* 2018;55(10):999-1010.
- Garris DR, Smith C. Diabetes-Associated Endometrial Disruption in the Ketonuric, Diabetic Chinese Hamster. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16(2):86-96.
- Garris DR, Williams S, Smith-West C, West L. Diabetes-associated endometrial disruption in the Chinese hamster: structural changes in relation to progressive hyperglycemia. *Gynecol Obstet Invest* 1984;17(6):293-300.
- Garris DR. Diabetes-associated alterations in uterine structure in the C57BL/KsJ mouse: relationship to changes in estradiol accumulation, circulating ovarian steroid levels and age. *Anat Rec* 1985;211(4):414-419.
- Garris DR. Effects of diabetes on uterine condition, decidualization, vascularization, and corpus luteum function in the pseudopregnant rat. *Endocrinology* 1988;122(2):665-672.
- Garris DR, Garris BL. Diabetes-induced, progressive endometrial involution characterization of periluminal epithelial lipoatrophy. *Diabetes* 2003;52(1):51-58.
- Gartner, LP. *Color Atlas and Text of Histology*. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2018.
- Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and Insulin Sensitizer Effects of Turmeric and Its Principle Constituent Curcumin. *Int J Endocrinol Metab* 2014;12(4):e18081.
- Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(3):129-34.
- Goyal SN, Reddy NM, Patil KR, Nakhate KT, Ojha S, Patil CR, Agrawal YO. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact* 2016;244:49-63.
- Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sørensen FB, Vesterby A, West MJ. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988a;96(5):379-394.
- Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, MØLLer A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sørensen FB, Vesterby A, West MJ. The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988b;96(7):857-881.

- Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology-reconsidered. *J Microsc* 1999;193(3):199-211.
- Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013;15(1):195-218.
- Gutierrez VO, Assis RP, Arcaro CA, Oliveira JO, Lima TFO, Beretta ALRZ, Costa PI, Baviera AM, Brunetti IL. Curcumin improves the effect of a reduced insulin dose on glycemic control and oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats. *Phytother Res* 2019;33(4):976-988.
- Hajavi J, Momtazi AA, Johnston TP, Banach M, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin: A Naturally Occurring Modulator of Adipokines in Diabetes. *J Cell Biochem* 2017;118(12):4170-4182.
- Hayıroğlu AE, Karaca T, Demirtaş S. Streptozotosin ile Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Östrus Siklusunun Değişik Evrelerinde Ovaryum ve Uterus Dokularında Mast Hücrelerinin Dağılımının Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi. *Kafkas J Med Sci* 2016;6(1):29–37.
- He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules* 2015;20(5):9183-9213.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 9th ed., 2019.
- Ismail MY. Clinical evaluation of antidiabetic activity of Trigonella seeds and Aegle marmelos Leaves. *World Appl Sci J* 2009;7(10):1231-1234.
- Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, Shin SK, Seong CN, Lee MK. Beneficial Effects of Curcumin on Hyperlipidemia and Insulin Resistance in High-Fat-Fed Hamsters. *Metabolism* 2008;57(11):1576-1583.
- Jiang TA. Health Benefits of Culinary Herbs and Spices. *Journal of AOAC International* 2019;102(2):395–411.
- Jin T, Song Z, Weng J, Fantus IG. Curcumin and other dietary polyphenols: potential mechanisms of metabolic actions and therapy for diabetes and obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314(3):E201-E205.
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004;44(2):97-111.
- Junqueira LC. *Basic Histology*. 9th ed., Appleton & Lange, 1998.
- Kandemir FM, Ozkaraca M, Küçükler S, Caglayan C, Hanedan B. Preventive effects of hesperidin on diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating TGF- β 1 and oxidative DNA damage. *Toxin Reviews* 2017;37(4):287-293.
- Kang C, Kim E. Synergistic Effect of Curcumin and Insulin on Muscle Cell Glucose Metabolism. *Food Chem Toxicol* 2010;48(8-9):2366-2373.

- Kanitkar M, Gokhale K, Galande S, Bhonde RR. Novel Role of Curcumin in the Prevention of Cytokine-Induced Islet Death in Vitro and Diabetogenesis in Vivo. *Br J Pharmacol* 2008;155(5):702-713.
- Karaman M, Firinci F, Cilaker S, Uysal P, Tugyan K, Yilmaz O, Uzuner N, Karaman O. Anti-inflammatory Effects of Curcumin in a Murine Model of Chronic Asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(4):210-214.
- Kasabri V, Afifi FU, Hamdan I. Evaluation of the acute antihyperglycemic effects of four selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. *Pharm Biol* 2011;49(7):687-695.
- Khoury DE, Matar R, Touma T. Curcumin and Endometrial Carcinoma: An Old Spice as a Novel Agent. *Int J Womens Health* 2019;11:249-256.
- Kıvrak EG. Hipertiroidinin Sıçan Hipofiz-Ovaryum Ekseni Üzerindeki Etkilerine Karşı E Vitamininin Koruyucu Rolü. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Doktora Tezi, 2019.
- King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(2):255-270.
- Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(13):2889-2895.
- Kocaarslan S. Diyabetik, Normal, Genç ve Yaşlı Gebelerde Uterus Kollajenleri ve Damar Yapısı. Gazi Üniversitesi, Ankara, Yüksek Lisans Tezi, 2012.
- Kuehnel W. *Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy*. 4th ed., Thieme, 2003.
- Kuhad A, Chopra K. Lycopene ameliorates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rat. *Indian J Exp Biol* 2008;46(2):108-111.
- Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol* 2017;174(11):1325-1348.
- Larsen JF. Electron microscopy of the uterine epithelium in the rabbit. *J Cell Bio* 1962;14:49-64.
- Lei X, Huo P, Wang Y, Xie Y, Shi Q, Tu H, Yao J, Mo Z, Zhang S. Lycium barbarum Polysaccharides Improve Testicular Spermatogenic Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:164.
- Leong I. Diabetes: ANGPTL8 as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(2):64.
- Livshits A, Seidman DS. Fertility issues in women with diabetes. *Womens Health (Lond)* 2009;5(6):701-707.

- Malik M, Mendoza M, Payson M, Catherino WH. Curcumin, a Nutritional Supplement With Antineoplastic Activity, Enhances Leiomyoma Cell Apoptosis and Decreases Fibronectin Expression. *Fertil Steril* 2009;91(5 Suppl):2177-2184.
- Mayor P, Jori F, López-Béjar M. Anatomicohistological characteristics of the tubular genital organs of the female collared peccary (*Tayassu tajacu*) from North-eastern Amazon. *Anat Histol Embryol* 2004;33(2):65-74.
- McMurtrie EM, Ginsberg GG, Frederick GT, Kirkland JL, Stancel GM, Gardner RM. Effect of a diabetic state on myometrial ultrastructure and isolated uterine contractions in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985;180(3):497-504.
- Melmer A, Laimer M. Treatment Goals in Diabetes. *Endocr Dev* 2016;31:1-27.
- Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 15th ed., McGraw Hill Medical Books, 2018.
- Mestman JH, Schmidt-Sarosi C. Diabetes mellitus and fertility control: contraception management issues. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(6):2012-2020.
- Moncada-Madrazo M, Rodríguez VC. Embryology, Uterus. *StatPearls*, 2019.
- Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res* 2013;57(9):1569-1577.
- Nabavi SF, Thiagarajan R, Rastrelli L, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Alinezhad H, Nabavi SM. Curcumin: a natural product for diabetes and its complications. *Curr Top Med Chem* 2015;15(23):2445-55.
- Nacar E, Bozkurt YA, Koç A, Nacar A. Immunohistochemical investigation of endometrial leukocytes in implantation period in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pol J Pathol* 2016;67(1):54-59.
- Nagappa AN, Thakurdesai PA, Rao NV, Singh J. Antidiabetic activity of *Terminalia catappa* Linn fruits. *J Ethnopharmacol* 2003;88(1):45-50.
- Nakhleh A, Zloczower M, Gabay L, Shehadeh N. Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on genital infections in female patients with type 2 diabetes mellitus- Real world data analysis. *J Diabetes Complications* 2020;107587.
- Nandi A, Poretsky L. Diabetes and the female reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013;42(4):915-946.
- Neff AM, Yu J, Taylor RN, Bagchi IC, Bagchi MK. Insulin Signaling Via Progesterone-Regulated Insulin Receptor Substrate 2 is Critical for Human Uterine Decidualization. *Endocrinology* 2020;161(1).
- Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem* 2017;60(5):1620-1637.

- Noci IVO, Borri P, Chieffi O, Scarselli G, Biagiotti R, Moncini D, Paglierani M, Taddei G. I. Aging of the human endometrium: a basic morphological and immunohistochemical study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;63(2):181-185.
- Nørgaard SA, Sand FW, Sørensen DB, Abelson KS, Søndergaard H. Softened food reduces weight loss in the streptozotocin-induced male mouse model of diabetic nephropathy. *Lab Anim* 2018;52(4):373-383.
- Ou XH, Zhu CC, Sun SC. Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes. *J Cell Physiol* 2019;234(6):7847-7855.
- Ovalle WK, Nahirney PC. *Netter's Essential Histology*. 1st ed., Elsevier/Saunders, 2008.
- Öztürk Y, Demir T. Streptozotosin ile Oluşturulan Deneysel Diyabetin Sıçan Uterusunda Asetilkolin ve Prostaglandin F2 α Kasılmaları Üzerine Etkileri. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi* 2005;6(1):109-123.
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res* 2018;3086167.
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Maymó J, Dueñas JL, Varone C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(1):15-28.
- Perveen H, Chattopadhyay S, Maity M, Dash M, Islam SS. Involvement of proinflammatory cytokines and metallothionein in the repairing of arsenic-mediated uterine tissue damage by curcumin. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2019;30(4).
- Pivari F, Mingione A, Brasacchio C, Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients* 2019;11(8):1837.
- Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat* 2014;46(1):2-18.
- Qureshi AS, Ghaffor J, Usman M, Ehsan N, Umar Z, Sarfraz A. Effect of ethanolic preparations of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) extract on hematologic and histometric parameters of selected organs in Alloxan® induced diabetic female albino rats. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18(2):505-512.
- Rashid Dar R, Ali A, Ahmad SF, Kumar Singh S, Patra MK, Panigrahi M, Kumar H, Krishnaswamy N. Immunomodulatory effect of curcumin on lipopolysaccharide-and/or flagellin-induced production of prostaglandin E2 and relative expression of proinflammatory cytokines in the primary bubaline endometrial stromal cells. *Reprod Domest Anim* 2019;54(6):917-923.
- Ross MH, Pawlina W. *Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

- Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas: with correlated cell and molecular biology. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2016.
- Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology. 12th, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- Saeed AM, Saenz de Juano Mde L, Marco Jiménez F, Vicente JS. Oviductal and endometrial mRNA expression of implantation candidate biomarkers during early pregnancy in rabbit. *Zygote* 2015;23(2):288-296.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
- Sahin B, Ergur H. Assessment of the optimum section thickness for the estimation of liver volume using magnetic resonance images: a stereological gold standard study. *Eur J Radiol* 2006;57(1):96-101.
- Sallam NA, Palmgren VAC, Singh RD, John CM, Thompson JA. Programming of Vascular Dysfunction in the Intrauterine Milieu of Diabetic Pregnancies. *Int J Mol Sci* 2018;19(11).
- Samir SM, Mostafa AF. Abscisic acid: a novel uterine stimulator in normal and diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2018;96(9):943-952.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87(2):507-520.
- Sharma S, Kulkarni SK, Agrewala JN, Chopra K. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2006;536(3):256-261.
- Siddiqui AA, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K. Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management-A Review. *Int J Drug Dev* 2013;5(2):1-23.
- Simmons K, Michels AW. Lessons from type 1 diabetes for understanding natural history and prevention of autoimmune disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(4):797-811.
- Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res* 2018;32(6):985-995.
- Spencer TE, Dunlap KA, Filant J. Comparative developmental biology of the uterus: insights into mechanisms and developmental disruption. *Mol Cell Endocrinol* 2012;354(1-2):34-53.

- Tan K. Dyslipidaemia, inflammation and endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *International Congress Series* 2004;1262:511-514.
- Tang M, Larson-Meyer DE, Liebman M. Effect of cinnamon and turmeric on urinary oxalate excretion, plasma lipids, and plasma glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1262–1267.
- Tariq S, Nurulain SM, Rashed H, Lotfy M, Emerald SB, Koturan S, Tekes K, Adeghate E. Diabetes-induced changes in the morphology and nociceptinergic innervation of the rat uterus. *J Mol Histol* 2016;47(1):21-33.
- Tatewaki R, Otani H, Tanaka O, Kitada J. A morphological study on the reproductive organs as a possible cause of developmental abnormalities in diabetic NOD mice. *Histol Histopathol* 1989;4(3):343-58.
- Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am* 2015;99(1):1-16.
- Thota RN, Acharya SH, Abbott KA, Garg ML. Curcumin and long-chain Omega-3 polyunsaturated fatty acids for Prevention of type 2 Diabetes (COP-D): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):565.
- Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Lipids Health Dis* 2019;18(1):31.
- Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 2006;12(7):130-147.
- Ünal B, Aslan H, Canan S, Şahin B, Kaplan S. Biyolojik Ortamlardaki Objelerin Sayımı Yapılırken Kullanılan Eski (Taraflı) Metodların Önemli Hata Kaynakları ve Çözüm Önerileri. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:1-6.
- Volpato GT, Damasceno DC, Rudge MV, Padovani CR, Calderon IM. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2008;116(1):131-137.
- Wang C, Tanaka T, Nakamura H, Umesaki N, Hirai K, Ishiko O, Ogita S, Kaneda K. Granulated metrial gland cells in the murine uterus: localization, kinetics, and the functional role in angiogenesis during pregnancy. *Microsc Res Tech* 2003;60(4):420-429.
- West MJ. Introduction to stereology. *Cold Spring Harb Protoc* 2012;2018(8):843-851.
- Wick R, Kress A. Ultrastructural changes in the uterine luminal and glandular epithelium during the oestrous cycle of the marsupial *Monodelphis domestica* (grey short-tailed opossum). *Cells Tissues Organs* 2002;170(2-3):111-131.

- Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J* 2010;9:43.
- Wu KK, Huan Y. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol* 2008;5:Unit 5.47.
- Wu LY, Chen CW, Chen LK, Chou HY, Chang CL, Juan CC. Curcumin Attenuates Adipogenesis by Inducing Preadipocyte Apoptosis and Inhibiting Adipocyte Differentiation. *Nutrients* 2019;11(10):2307.
- Xie M, Chen D, Zhang F, Willsky GR, Crans DC, Ding W. Effects of vanadium (III, IV, V)-chlorodipicolinate on glycolysis and antioxidant status in the liver of STZ-induced diabetic rats. *J Inorg Biochem* 2014;136:47-56.
- Xu XY, Meng X, Li S, Gan RY, Li Y, Li HB. Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients* 2018;10(10).
- Yang M, Akbar U, Mohan C. Curcumin in Autoimmune and Rheumatic Diseases. *Nutrients* 2019;11(5).
- Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M, Pirzadeh M. Curcumin-loaded nanoparticles: a novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomedicine* 2019;14:4449-4460.
- Yildiz M, Sandikci M. Changes in the uterus and vagina of rats with experimentally induced diabetes and the effect of Lycopene on the changes. *Slov Vet Res* 2016;53(3):151-160.
- Yilmaz E, Melekoglu R, Ciftci O, Eraslan S, Cetin A, Basak N. The Therapeutic Effects of Curcumin and Capsaicin Against Cyclophosphamide Side Effects on the Uterus in Rats. *Acta Cir Bras* 2018;33(6):499-507.
- Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. *Wheater's Functional Histology*. 5th ed., Churchill Livingstone, 2006.
- Yuan X, Ni H, Chen X, Feng X, Wu Q, Chen J. Identification of therapeutic effect of glucagon-like peptide 1 in the treatment of STZ-induced diabetes mellitus in rats by restoring the balance of intestinal flora. *Journal of Cellular Biochemistry* 2018;119(12):10067-10074.
- Yurt KK. Streptozotocin ile Diabetes Mellitus Oluşturulan Sıçan Ovaryumunda Kurkuminin Antihiperglisemik Etkinliğinin Araştırılması. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Doktora Tezi*, 2019.
- Zeybek B, Ergenoglu M, Erbas O, Yildirim N, Akdemir A, Yavasoglu A, Aktug H, Taskiran D. High-dose atorvastatin ameliorates the uterine microenvironment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(11):789-793.

- Zhang JH, Yamada AT, Croy BA. DBA-lectin reactivity defines natural killer cells that have homed to mouse decidua. *Placenta*. 2009;30(11):968-973.
- Zhang W, Wang Y, Yang Z, Qiu J, Ma J, Zhao Z, Bao T. Antioxidant treatment with quercetin ameliorates erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biosci Bioeng* 2011;112(3):215-218.
- Zhang Y, Cao H, Yu Z, Peng HY, Zhang CJ. Curcumin Inhibits Endometriosis Endometrial Cells by Reducing Estradiol Production. *Iran J Reprod Med* 2013;11(5):415-422.
- Zhang Y, Sun X, Sun X, Meng F, Hu M, Li X, Li W, Wu XK, Brännström M, Shao R, Billig H. Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus. *Sci Rep* 2016;6:30679.
- Zhao J, Sun XB, Ye F, Tian WX. Suppression of fatty acid synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin. *Mol Cell Biochem* 2011;351(1-2):19-28.
- Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ, Huang XH. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):750-762.

EKLER



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 68489742-604.01.03-E.7862
Konu : 21/03/2019 tarihli dilekçeniz hk.

03/04/2019

PROF.DR. SÜLEYMAN KAPLAN
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

21/03/2019 tarihli dilekçenizde “**Streptozotosin ile Diabetes mellitus oluşturulan sıçan ovaryumunda Curcumin’in antihiperglisemik etkinliğinin araştırılması**” başlıklı 2017/53 nolu projeden elde edilen uterus dokularının histopatolojik ve stereolojik yönden değerlendirilmesi talebiniz kurumumuzca uygun görülmüştür.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

Kep Adresi: omu@hs01.kep.tr

Hayriye ÇELİK

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 8S0T-RYD5-0ZBJ kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Ad-Soyad : Ayşenur KAYA

Doğum Tarihi : 22/08/1994

Doğum Yeri : Samsun

Medeni Hali : Bekâr

Yabancı Diller : İngilizce

E-posta : aysenurky8@gmail.com

Eğitim Durumu

Lisans: İstanbul Kültür Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (Tam Burslu) (2012-2017)

Yüksek Lisans: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı (2017-2020)

ORCID No: 0000-0002-3878-0087