



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

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**HİPOTİROİDİK SIÇANLARDA ARI SÜTÜ TAKVİYESİNİN
TUBA UTERİNA ÜZERİNDEKİ OLASI KORUYUCU ETKİSİ**

BURCU KARAMAN

HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2018



**HİPOTİROİDİK SIÇANLARDA ARI SÜTÜ TAKVİYESİNİN TUBA
UTERİNA ÜZERİNDEKİ OLASI KORUYUCU ETKİSİ**

Burcu KARAMAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2018

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

Danışman: Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Başkan : Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Üye : Doç. Dr. Ayten TÜRKKANI

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

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



Tez Savunma Tarihi: 19/06/2018

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

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Burcu KARAMAN

19/06/2018

HİPOTİROİDİK SIÇANLARDA ARI SÜTÜ TAKVİYESİNİN TUBA UTERİNA ÜZERİNDEKİ OLASI KORUYUCU ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Burcu KARAMAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2018

ÖZET

Çalışmamızda, propiltiourasil (PTU) ile indüklenen hipotiroidinin, sıçan tuba uterina dokularında meydana getirdiği olası hasarların ve bu hasarlar üzerinde bir antioksidan olan arı sütünün koruyucu etkilerinin histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemler ile incelenmesi amaçlandı. 30 adet 6-8 haftalık Wistar albino cinsi dişi sıçan 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmazken, sham kontrol grubuna 10 mg/kg serum fizyolojik (SF), arı sütü grubuna 100 mg/kg arı sütü gavaj ile verildi. Hipotiroidi grubuna SF içerisinde çözünmüş 10 mg/kg PTU intraperitoneal (i.p) olarak, Hipotiroidi+Arı sütü grubuna ise 10 mg/kg PTU i.p olarak, 100 mg/kg arı sütü ise gavaj ile uygulandı. 30 günlük deney bitiminde alınan tuba uterina örnekleri Mallory Azan ile histokimyasal, SOD-1 ve 8-OHdG antikoları ile de immünohistokimyasal düzeyde incelendi. Histokimyasal incelemeler sonucunda kontrol, sham kontrol ve arı sütü grupları normal tuba uterina yapıları ile izlendi. Hipotiroidi grubunda epitelde yoğun dejenerasyon görüldü, apikal yüzey farklanması olan kinosilyaların yer yer birleşerek küt bir görüntü sergilediği ve görece azaldığı tespit edildi. Hipotiroidi ve arı sütünün birlikte uygulandığı grupta ise epitelde izlenen dejeneratif değişimler büyük ölçüde düzelmiş olmasına karşın bazı hücrelerde vakuolizasyonun devam ettiği görüldü. Hipotiroidi grubunda bir oksidatif stres belirteci olan SOD-1'in, epitelin hemen hemen tamamında, tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinde ve tunika serozaya ait mezotel hücrelerinde yüksek immünreaktivite gösterdiği tespit edildi. Aynı zamanda bu hücrelerde bir DNA hasar belirteci olan 8-OHdG immünreaktivitesinin de yüksek olduğu görülmekle birlikte stromal hücrelerde de oldukça yaygın immünreaktivite görüldü. Arı sütü uygulaması ile birlikte ise hem SOD-1 ve hem de 8-OHdG tutulumunun zayıfladığı saptandı. Hipotiroidinin tuba uterina dokusunda dejeneratif hasara neden olduğu ve arı sütü uygulamasının bu değişimler üzerinde koruyucu etki gösterdiği kanısına varıldı.

Bilim Kodu : 1033

Anahtar Kelimeler : Tuba uterina, Hipotiroidi, Arı sütü, SOD-1, 8-OHdG

Sayfa Adedi : 114

Danışman : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

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

(M. Sc. Thesis)

Burcu KARAMAN

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2018

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the possible harmful effects of propyl-thio-uracil (PTU)-induced hypothyroidism on rat tuba uterine tissues and protective effect of royal jelly which is known as an antioxidant on this damage by using histochemistry and immunohistochemistry. Thirty female 6-8 weeks old Wistar albino rats were divided into 5 groups. Control group of rats did not receive any intervention, sham control group was injected with 10 mg/kg of serum physiologic (SP) which is PTU solvent, Royal jelly group of rats were daily fed with 100 mg/kg royal jelly by using oral gavage. Hypothyroid group received intraperitoneal injection (i.p) of 10 mg/kg PTU dissolved in SP. Hypothyroid+Royal Jelly group received i.p 10 mg/kg PTU and 100 mg/kg Royal Jelly by gavage. At the end of 30 days of experiment tuba uterine tissue samples were taken. Histochemical evaluation was done by using Mallory Azan and immunohistochemical localization of SOD-1 and 8-OHDG performed in tissues. Histochemical evaluation showed that control, sham control and royal jelly group rats had normal tuba uterine structures. In the hypothyroid group, intense degeneration was observed in the epithelium, and it was found that the kinocilia were fused or shorter than normal in some places. In the hypothyroid+royal jelly group, degenerative lesions in epithelium were uncommon, but vacuolization was still exist in some cells. In hypothyroid group, epithelial cells, smooth muscle cells of the tunica muscularis layer and mesothelial cells of the tunica serosa exhibited a high density of SOD-1 immunoreactivity. 8-OHDG immunoreactivity was elevated in this cells, however stromal cells had also common strong reactivity. In royal jelly treated rats with hypothyroidism both SOD-1 and 8-OHDG immunoreactivity was weaker compared with hypothyroid group. It was concluded that hypothyroidism caused degenerative damage in rat tuba uterine tissue and that royal jelly treatment had a protective effect on these changes.

Science Code : 1033

Key Words : Uterine tube, Hypothyroidism, Royal Jelly, SOD-1, 8-OHDG

Page Number : 114

Advisor : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince değerli bilgileri ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve çalışmalarımız için gerekli tüm donanımı sağlayabilmek adına sonsuz destek veren değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL başta olmak üzere; eğitimim ve tez çalışmalarımın her aşamasında derin bilgi birikimi ve tecrübelerinin yanı sıra hoşgörüsü ve desteği ile de her zaman yanımda olan ve her koşulda en mükemmeli için çalışarak bizleri de o şekilde yetiştiren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Çiğdem ELMAS'a, eğitimimde emekleri geçen emekli hocalarımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN'a ve Prof. Dr. Celal ILGAZ'a, öneri ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU ve Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU'na teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (GÜBAP) tarafından 01/2016-18 nolu “Hipotiroidik Sıçanlarda Arı Sütü Takviyesinin Tuba Uterina Üzerindeki Olası Koruyucu Etkisi” isimli yüksek lisans tezi araştırma projesi kapsamında sağlanan maddi destekler için kuruma teşekkür ederim.

Tezimin deney aşamasını birlikte sürdürdüğüm, sabrı ve güler yüzlülüğüyle desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim Dr. C. Merve SEYMEN ve Arş. Gör. Ayşe ÇAKIR GÜNDOĞDU'ya, yardımı ve pozitif enerjisiyle yanımda olan Anabilim Dalı Personeli Recep ORHAN'a, yüksek lisans eğitimim boyunca bana destek ve yardımcı olan tüm Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve birlikte eğitim gördüğüm sevgili dönem arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak sevgileri, anlayışları ve sonsuz güvenleriyle beni bugünlere getiren, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen, ileriye doğru attığım her adımda ve başarabildiğim her işte yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere bütün aileme ve eğitim dönemim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her koşulda yardımına koşan değerli arkadaşım Alican KAYA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
GRAFİKLERİN LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tuba Uterina'nın Gelişimi	3
2.2. Tuba Uterina'nın Anatomisi (Saplinx, Ovidukt, Fallop Kanalı)	10
2.2.1. İnfundibulum tuba uterina	11
2.2.2. Ampulla tuba uterina.....	12
2.2.3. İsthmus tuba uterina	12
2.2.4. Pars uterina (İntramural parça)	12
2.2.5. Tuba uterina'nın damarları.....	13
2.2.6. Tuba uterina'nın sinirleri.....	14
2.3. Tuba uterina'nın histolojisi.....	14
2.3.2. Tunika muskularis	20
2.3.3. Tunica seroza	20
2.4. Tuba Uterina'nın Fizyolojisi.....	21
2.5. Tubal Nedenli İnfertilite (Tubal Faktör)	28

	Sayfa
2.6. Tiroid Bezi'nin Histofizyolojisi.....	30
2.6.1. Tiroid hormonları	30
2.6.2. Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması	31
2.6.3. Tiroid hormon salınımının düzenlenmesi.....	37
2.7. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkileri	38
2.8. Hipotiroidizm	39
2.8.1. Hipotiroidizmin üreme sistemi üzerine etkisi	40
2.9. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres	41
2.9.1. Oksidatif stres ve hipotiroidizm ilişkisi.....	42
2.9.2. Oksidatif stres belirteçleri	43
2.9.3. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılan SOD	44
2.9.4. Oksidatif DNA hasarının değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılan 8-OHdG	44
2.10. Arı Sütü	45
2.10.1. Arı sütünün fiziksel özellikleri	46
2.10.2. Arı sütünün kimyasal özellikleri	46
2.10.3. Arı sütünün biyolojik etkileri.....	48
2.10.4. Arı sütünün fertilite üzerine etkisi.....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Deney Hayvanları ve Laboratuvar Koşulları	53
3.2. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması	53
3.3. Deneyin Yapılması.....	53
3.4. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması.....	54
3.5. Histokimyasal Boyama Yöntemleri	54
3.5.1. Mallory Azan boyama yöntemi	54
3.6. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri	55

	Sayfa
3.7. ELISA Yöntemi	56
3.8. İstatistiksel Yöntem.....	59
4. BULGULAR	61
4.1. İstatistiksel Bulgular.....	61
4.1.1. Tiroid hormon değerleri.....	61
4.1.2. Tuba uterina epitel yüksekliği ve tüm duvar kalınlığının istatistiksel olarak değerlendirilmesi	63
4.2. Mallory Azan Boyama Bulguları	65
4.3. SOD-1 İmmünohistokimya Boyama Bulguları.....	72
4.4. 8-OHdG İmmünohistokimya Boyama Bulguları	79
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	87
KAYNAKLAR	95
EKLER.....	111
EK-1. Etik Kurul Onayı	112
EK-2. Tez Kabul ve Onay Belgesi.....	113
ÖZGEÇMİŞ	114

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Oksidatif stres belirteçleri.....	43
Çizelge 4.1. Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliklerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.....	63
Çizelge 4.2. Gruplara ait tuba uterina dokusu dejenerasyon kriterleri yoğunluk dağılımı.....	66
Çizelge 4.3. SOD-1 primer antikoru ile oluşturulan immünreaksiyon yoğunluk dağılımı.....	72
Çizelge 4.4. 8-OHdG primer antikoru ile oluşturulan immünreaksiyon yoğunluk dağılımı.....	80

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. A. Genital sırt ve mezonefroz arasındaki ilişki B. A'da belirtilen kısımdan geçen transvers kesit.....	4
Şekil 2.2. A. Embriyonik gelişimin 3. haftasında primordiyal germ hücreleri B. Primordiyal germ hücrelerinin göç yolu	5
Şekil 2.3. Embriyonik gelişimin 6. haftasında farklanmamış gonad	6
Şekil 2.4. Gelişimin 6. haftasında erkek (A) ve dişiye (B) ait genital kanallar	7
Şekil 2.5. A. Paramezonefrik tüberkül ve uterus kanalının oluşumu B. Mezonefrik sistemden geriye kalan yapılar	7
Şekil 2.6. Dişi genital sistemde tuba uterina kısımlarının şematik gösterimi	11
Şekil 2.7. Tuba uterina'da damar yapısı	13
Şekil 2.8. Tuba uterina ampulla bölgesinin genel görüntüsü, enine kesit.....	14
Şekil 2.9. Tuba uterina'da epitel yapısı	16
Şekil 2.10. Peg hücrelerinde organel dağılımı. Düz endoplazmik retikulum (RER), Golgi kompleksi (GC), Mitokondri (Mi), Basal cisimcik (BB). (Elektron mikroskop görüntüsü)	18
Şekil 2.11. Tuba uterina kısımlara göre histolojik yapı	21
Şekil 2.12. Spermin oosit içerisine nüfuz etmesi	23
Şekil 2.13. A. Ovulasyon sonrası oosit B. Spermatozoanın oosit içine girişi C. Erkek ve dişi pronükleus D. Kromozomların iğ iplikleri üzerinde dizilimi E. Kromatidlerin zıt kutuplara çekilmesi F. Hücre sitoplazmasının bölünmesiyle oluşan 2 hücreli zigot.....	24
Şekil 2.14. T ₄ ve T ₃ Sentezinin ve Salgılanmasının Basamakları	31
Şekil 2.15. Oksidatif stres durumunda hücre	42
Şekil 2.16. Arı sütünün fiziksel yapısı	46

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), silya yapısı (➤), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), mezotel (>) yapıları ayırt ediliyor (Mallory Azan x400).....	67
Resim 4.2. Sham kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), silya yapısı (➤), lamina propria (►), içte sirküler dışta longitudinal düz kas tabakası (↔) yapıları görülüyor (Mallory Azan x400).....	68
Resim 4.3. Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), silya yapısı (➤), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), mezotel (>) yapıları izleniyor (Mallory Azan x400).....	69
Resim 4.4. Hipotiroidi grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; silya yapısı (➤), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), epitelde dökülme (⇌), yan yüz bağlantı birimlerinde ayrışma (➡), epitel hücrelerinde hipertrofi (*), vakuolizasyon (★), piknotik nukleus (⦿) ve dilate ven (◆) yapıları ayırt ediliyor (Mallory Azan x400)	70
Resim 4.5. Hipotiroidi+Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; silya yapısı (➤), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), mezotel (>), vakuolizasyon (★), dilate ven (◆) yapısı dikkati çekiyor (Mallory Azan x400)	71
Resim 4.6. Kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔) yapılarında yok denecek kadar az tutulum ayırt ediliyor (DAB&Hematoksilen x400)	74
Resim 4.7. Sham kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), mezotel (>) yapılarında oldukça zayıf tutulum izleniyor (DAB&Hematoksilen x400).....	75
Resim 4.8. Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔) yapılarında neredeyse hiç tutulum gözlenmiyor (DAB&Hematoksilen x400)	76

Resim**Sayfa**

- Resim 4.9. Hipotiroidi grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin (→) hemen hemen tamamında, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►), tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde (↔) şiddetliden çok şiddetliye değişen hem sitoplazmik ve hem de nukleer SOD-1 tutulumu ayırt ediliyor (DAB&Hematoksilen x400) 77
- Resim 4.10. Hipotiroidi+Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin bazılarında (→), lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►), tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde (↔) zayıftan ortaya değişen düzeylerde SOD-1 tutulumu gözleniyor (DAB&Hematoksilen x400)..... 78
- Resim 4.11. Kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede prizmatik epitel hücrelerinin bazılarında(→) zayıf tutulum gözlenirken lamina propriaya ait bağ doku hücrelerinde (►) ve tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinde (↔) tutulum saptanmadı (DAB&Hematoksilen x400).. 81
- Resim 4.12. Sham kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin bazılarında (→) zayıf tutulum gözlenirken lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►) ve tunika muskularis'e ait kas hücrelerinde (↔) tutulum gözlenmedi (DAB&Hematoksilen x400)..... 82
- Resim 4.13. Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede prizmatik epitel hücrelerinin (→) ve mezotel (>) hücrelerinin bazılarında oldukça zayıf tutulum gözlenmesine karşın, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►) ve tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinde (↔) tutulum gözlenmedi (DAB&Hematoksilen x400)..... 83
- Resim 4.14. Hipotiroidi grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin (→) hemen hemen tamamında, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►), tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde (↔), tunika seroza tabakasına ait mezotel hücrelerinde şiddetliden çok şiddetliye değişen nukleer ve yer yer de perinukleer ve sitoplazmik tutulum ayırt ediliyor (DAB&Hematoksilen x400)..... 84
- Resim 4.15. Hipotiroidi + Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin (→), lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinin (►), tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinin (↔) ve mezotel hücrelerinin bazıları zayıftan ortaya değişen düzeyde tutulum gösteriyor (DAB&Hematoksilen x400)..... 85

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 3.1. Serum TSH standart grafiği.....	57
Grafik 3.2. Serum serbest T4 standart grafiği.....	58
Grafik 3.3. Serum serbest T3 standart grafiği.....	58
Grafik 4.1. Deney gruplarına ait serum TSH düzeyi ortalamaları.....	61
Grafik 4.2. Deney gruplarına ait serum serbest T ₄ düzeyi ortalamaları.....	62
Grafik 4.3. Deney gruplarına ait serum serbest T ₃ düzeyi ortalamaları.....	62
Grafik 4.4. Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliği ortalamaları.....	63
Grafik 4.5. Gruplara ait tuba uterina tüm duvar kalınlığı ortalamaları.....	64
Grafik 4.6. Gruplara ait tuba uterina dejenerasyon yoğunluğu.....	66
Grafik 4.7. Gruplara ait SOD-1 immün tutulum yoğunluğu.....	73
Grafik 4.8. Gruplara ait 8-OHdG immün tutulum yoğunluğu.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

cm	Santimetre
mm	Milimetre
µm	Mikrometre
m²	Metrekare
mg	Miligram
kDa	Kilodalton
ng	Nanogram
pg	Pikogram
ml	Mililitre
°C	Santigrat derece
pmol	Pikomol

Kısaltmalar

Açıklamalar

ATP	Adenozin trifosfat
BMP	Kemik morfogenik protein
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CAT	Katalaz
DAB	Diaminobenzidine
DIT	Diiyodotirozin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EAT	Ehrlich ascetik tümör
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
GPx	Glutasyon peroksidaz
GR	Glutasyon redüktaz
GST	Glutasyon-S-transferaz

Simgeler**Açıklamalar**

H₂O₂	Hidrojen peroksit
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İ.p.	İntraperitoneal
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MDA	Malondialdehit
MIS	Mullerian baskılayıcı madde
MIT	Monoiyodotirozin
MRJP3	Majör arı sütü proteini 3
NIS	Sodyum/iyodür simporter
NO	Nitrik oksit
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PBS	Phosphate Buffer Saline
PGE2	Prostaglandin E2
PGH	Primordiyal germ hücreleri
PTU	Propiltiourasil
ROS	Reaktif oksijen türleri
SF	Serum fizyolojik
SF-1	Steroidojenik faktör-1
SHBG	Seks hormonu bağlayıcı globulin
SOD	Süper oksit dismutaz
SOX9	SRY-box containing gene 9
SRY	Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyici bölge
T₃	Triiyodotironin
T₄	Tiroksin, Tetraiyodotironin
TBA	Tiyobarbitürik asit
TBF	Testis belirleyici faktör
TBG	Tiroksin bağlayıcı globulin
TBPA	Tiroksin bağlayıcı prealbumin
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TPO	Tiroid peroksidaz enzimi
TRH	Tirotropin serbestleştirici hormon

Simgeler**Açıklamalar****TSH**

Tiroid uyarıcı hormon

VEGF

Vasküler endotelyal büyüme faktörü

8-OHdG

8-Hidroksi-2- deoksiguanozin

10-HDA

10-hidroksi-2-dekenoik asit



1. GİRİŞ

Tuba uterina, gametlerin olgunlaşmasını, spermatozoonun kapasitasyonunu, embriyo ve gametlerin taşınmasını gerçekleştiren önemli bir dişi üreme organıdır. Ayrıca fertilizasyon ve erken embriyonik gelişim için gerekli optimal koşulları sağlar [1] . Ovulasyon sonrasında fimbriyalar aracılığı ile yakalanan oosit, tuba uterina epitelindeki silyalar aracılığı ile ampulla bölümüne taşınır. Fertilizasyon burada gerçekleşir. Fertilize olmuş ovum erken bölünme sürecini tuba uterinalarda geçirir ve morula aşamasında uterusu ulaşır. Bu nedenle tuba uterinalarda oluşacak herhangi bir hasar ya da anomali fertilité üzerinde oldukça önemlidir ve anormal tuba fonksiyonlarına neden olabilir [2].

Kadınlarda ve erkeklerde anatomik, fizyolojik, hormonal ve immünolojik sistemlerin tam bir bütünlük ve uyum içerisinde çalışmaması durumunda üreme işlevlerinde bozulma ve infertilite olarak tanımlanan sorun ortaya çıkmaktadır. İnfertilite, çiftin bir yılı aşkın süredir düzenli ve korunmasız cinsel ilişkisine karşın gebe kalamama olgusudur. Günümüzde tubal patolojiler kadında primer ve sekonder infertilite ile ilişkilendirilir ve infertilite nedenlerinin % 20-25'inin tuba uterina kaynaklı olduğu bilinmektedir [3, 4, 5]. Bu doğurganlık değişiklikleri kadınlarda hem şiddetli hem de subklinik hipotiroidizm ile ilgilidir [6, 7].

Tiroid bezi hormonları, hemen hemen vücudumuzun tüm organ ve dokularının çalışmasında düzenleyici görev alır. Tiroid hormonlarının yokluğu ya da azlığı sonucu ortaya çıkan hipotiroidizmin üreme fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu bilinmektedir. Ancak tuba uterinanın histolojik özellikleri üzerine hipotiroidizmin etkilerini gösteren veriler yeterli değildir. Bizim bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri hipotiroidizmin tuba uterina üzerindeki olası olumsuz etkilerini histolojik açıdan incelemek ve değerlendirmektir. Çalışmanın bir diğer amacı ise üremede olumlu etkilerinin olduğu bilinen ve aynı zamanda hormonal düzenlemeyi sağlayan arı sütünün süreçteki koruyucu rolünü saptamaktır. Amaçlarımız doğrultusunda hipotiroidizmden kaynaklanan üreme bozukluklarını en aza indirmeyi ve daha sonraki çalışmalara ışık tutacak veriler elde etmeyi hedefliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tuba Uterina'nın Gelişimi

Embriyonun cinsiyeti, genetik açıdan fertilizasyon sırasında spermiyuma ait kromozoma bağlı olarak ovumun döllenmesi esnasında belirlenir. Ancak, gonadların yapısal açıdan erkek veya dişi olarak biçimlenmesi 7. haftada başlar [8].

Cinsiyetin erkek ya da dişi yönünde farklılaşması, otozomal ve resesif çok sayıda genin rol oynadığı oldukça karmaşık bir süreçtir. Cinsel farklılaşmada, Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki SRY (Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyici bölge) geni anahtar rol oynar. SRY geninin bir protein ürünü olan testis belirleyici faktör (TBF) bir transkripsiyon faktörüdür ve cinsiyet organlarının farklılaşmasını düzenleyen genleri harekete geçirir. Bu faktörün varlığında fetusun cinsiyeti erkek tipinde, yokluğunda ise dişi tipinde gelişir [9].

Önceleri cinsiyetin dişi yönünde farklılaşabilmesi için oositin X kromozomu taşıyan bir spermiyumla döllenmesinin yeterli olduğu kabul edilirdi. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar ilkel gonadın ovaryum yönünde farklılaşmasının yalnızca SRY yokluğunda meydana gelen pasif bir süreç olmadığını göstermektedir [9, 10].

SRY geni testis farklılaşmasını başlatan SOX9 geni ile birlikte hareket eder. SOX9, testisin farklılaşabilmesini sağlayan SF1 (Steroidojenik faktör-1) ve diğer genleri harekete geçirir. Dişilerde SRY yokluğu SOX9 inaktivasyonunu sağlar. Bunun yanı sıra X kromozomunun kısa kolu üzerindeki DAX1 geni SF1 aktivitesini düzenlemekte ve böylece Sertoli ve Leydig hücre oluşumunu engellemektedir. Bu sayede Sertoli hücrelerinin salgısı olan Mullerian Baskılayıcı Madde (MIS) salgılanmayacağından müllerian kanallarından östrojenlerin etkisiyle tuba uterina, uterus, serviks ve vajinanın üst kısımları meydana gelir. DAX1 geni aynı zamanda dişi gonadda yüksek protein ifadenmesinin sürdürülmesini de sağlar [9, 11].

WNT-4, SOX9 ifadenmesini baskılayan DAX1'in aktive edilmesinden sorumludur ve gonadların ovaryuma farklılaşabilmesinde önemli bir sinyal molekülüdür. WNT4, gelişimin erken evrelerinde her iki cinse ait gonadlardan salgılanır. Buna karşın sadece gelişmekte olan ovaryumda kalıcıdır. Bu molekül, mezonefrik ve genital kabartı mezenşiminde

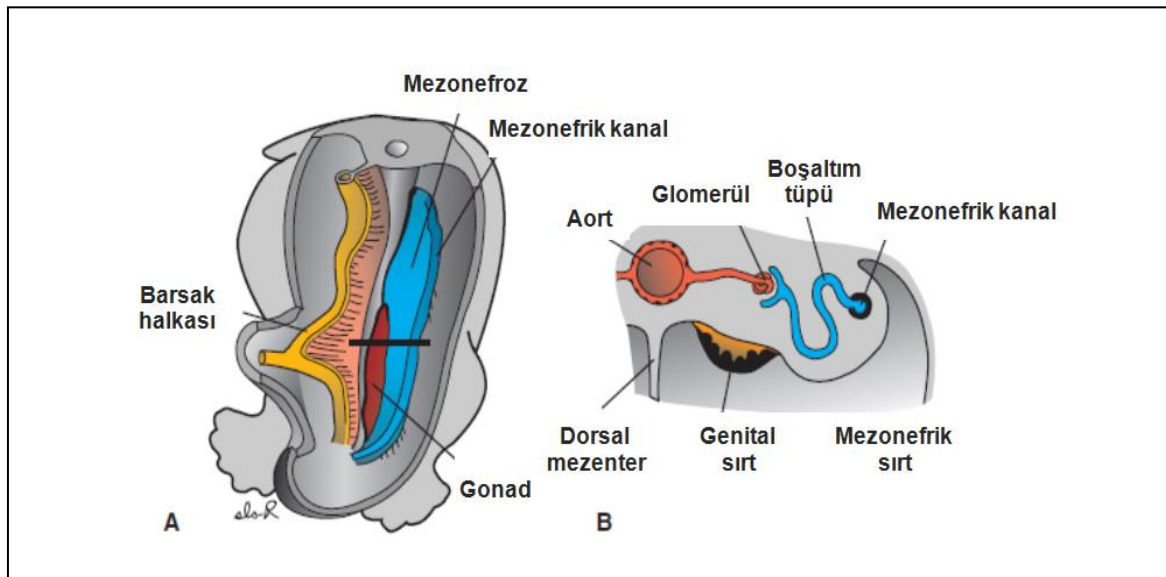
ifadelenir ve overler ve paramezonefrik kanalın oluşmasını sağlar. Aynı zamanda anti-testis aktivitesi de gösteren WNT-4 yokluğunda ektopik Leydig hücrelerinin geliştiği ve mezonefrik kanalın varlığını sürdürdüğü bilinmektedir [9, 12, 13] .

Cinsel gelişimin erken evrelerinde genital sistemler her iki cinsten de birbirine benzerlik gösterir. Bu nedenle bu evreye "Cinsel gelişimin farklılaşmamış evresi" adı verilir [14].

Gonadlar olarak bilinen cinsiyet bezleri hem erkek hem de dişi de 3 kaynaktan köken alır. Bunlar:

- Karın arka duvarını döşeyen mezodermal epitel,
- Altında bulunan mezenşim (embriyonik bağ dokusu) ve
- Primordial germ hücreleri (ilkel cins hücreleri) dir [8, 15].

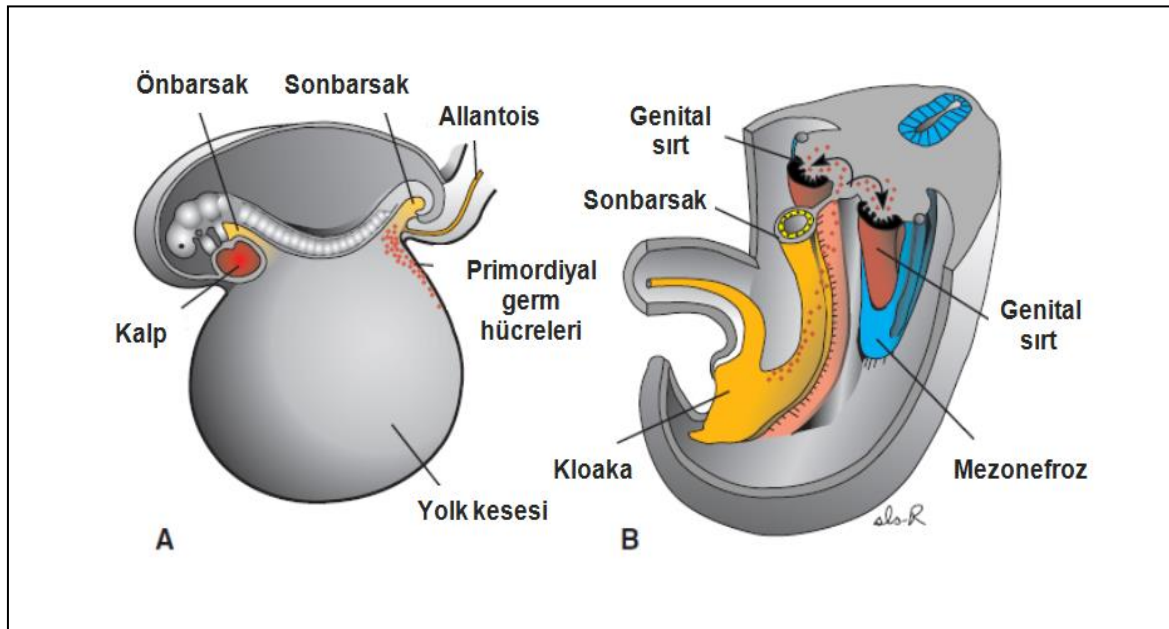
Gonadal gelişimin ilk belirtileri embriyonik gelişimin 5. haftasında ortaya çıkar. Öncelikle mezonefrik böbreğin medialindeki mezodermal epitelde bir kalınlaşma oluşur. Mezodermal epitel ve altındaki mezenşimin yoğunlaşması sonucunda mezonefrozun medialinde bir çift uzunlamasına kabarıklık biçimlenir. Bu kabarıklık "genital veya gonadal sırt" olarak adlandırılır. Gelişimin 6. haftasına kadar genital sırtlar germ hücresi içermez (Şekil 2.1) [14, 15].



Şekil 2.1. **A.** Genital sırt ve mezonefroza arasındaki ilişki **B.** A'da belirtilen kısımdan geçen transvers kesit [9]

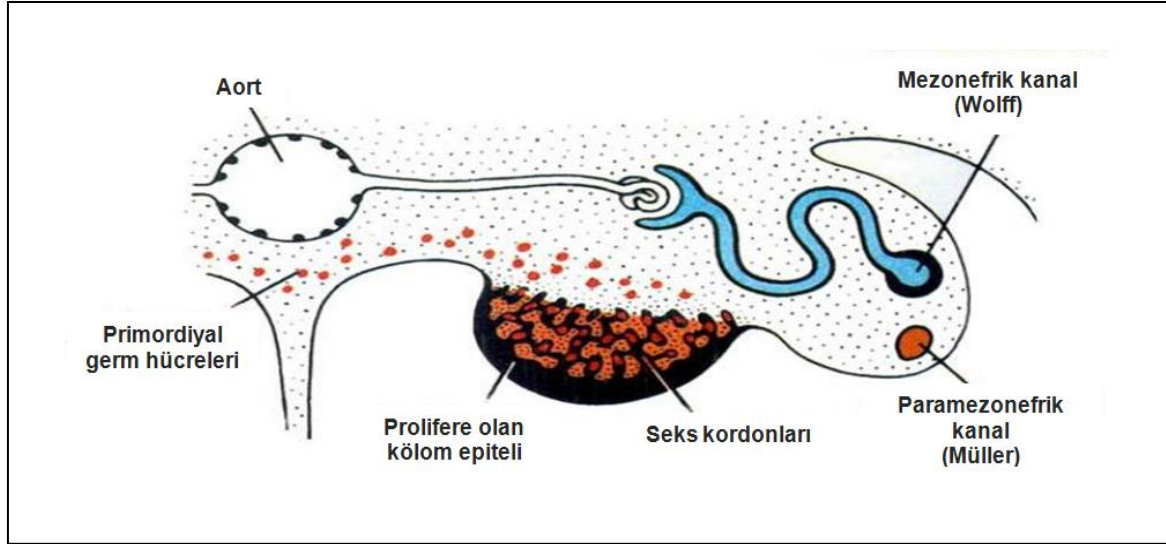
Epiblasttan köken alan primordiyal germ hücreleri (PGH) gelişimin 2. haftası boyunca posterior primitif çizgiye doğru hareket eder. Daha sonra primitif yarık içerisinden geçerek 3. haftada vitellus kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücrelerinin arasına yerleşirler. Buradaki öncü hücreler alkalın fosfataz, c-kit ve oct-4 aktivitesi ile ayırt edilebilen PGH'lere dönüşürler [10, 11]. Epiblast hücrelerinin PGH'lere dönüşmesinde embriyonik ektoderm kökenli kemik morfogenezik protein-2 (BMP), BMP-4, BMP-8 gibi faktörlerin de etkisi vardır [16].

Epiblast hücrelerinde yüksek seviyede ifadelenen 'fragil' geninin aktive edilmesi PGH'lerin bulundukları yerde kümelenmesi ve hareketsiz kalmalarını sağlar. 4. Haftada fragil ifadelенmesinin azalmasıyla PGH'ler harekete geçer ve ameboid hareketlerle son bağırsağın mezenteri boyunca ilerlerler [17]. PGH'lerden c-kit ve son bağırsak epitel hücrelerinden ifadelenen "Steel" ligandı, PGH'lerin hayatta kalması ve motilite kazanmasını sağlar. Aynı zamanda bu hücrelerin koloni oluşturmada ve bağırsak boyunca göç rotasının belirlenmesinde de rol oynar. Bu sayede PGH'ler 5. haftanın başında ilkel gonadlara ulaşır, 6. haftada da genital sırtlara yerleşirler. Bu hücrelerin genital kabartılara ulaşamaması durumunda gonadlar gelişme gösteremez (Şekil 2.2) [17, 18].



Şekil 2.2. **A.** Embriyonik gelişimin 3. haftasında primordiyal germ hücreleri **B.** Primordiyal germ hücrelerinin göç yolu [9]

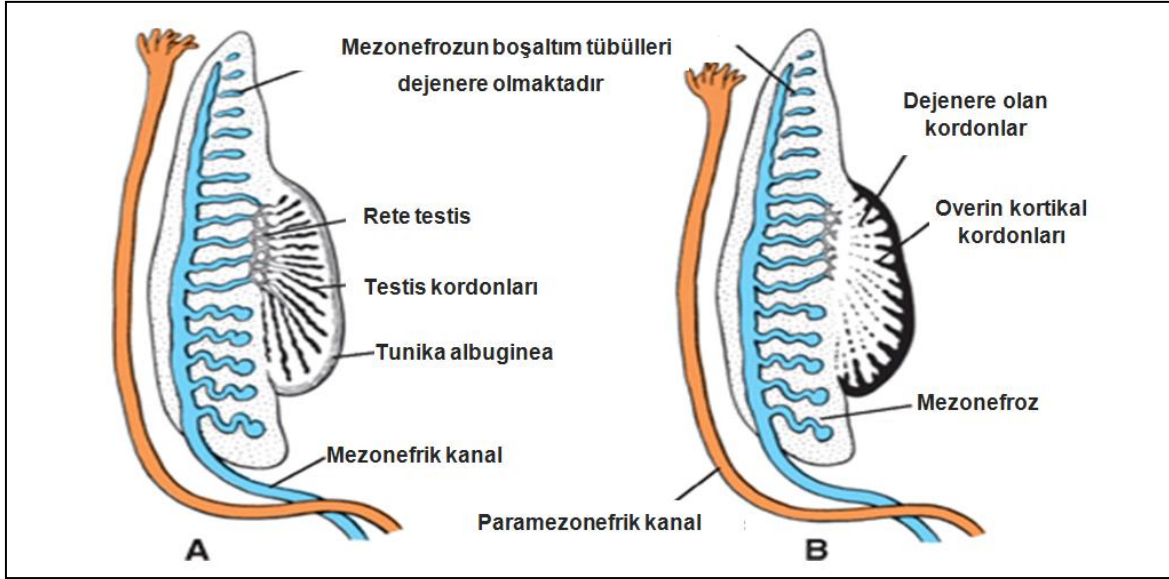
PGH'ler ilkel gonadlara ulaşmadan önce ve ulaştıkları sırada genital sırttaki epitel hücreleri tekrar çoğalmaya başlar ve altlarında yer alan mezenşim içine gömülürler. Bunlar burada 'ilkel cinsiyet kordonları' olarak adlandırılan yüzey epiteline bağlı biçimdeki parmak şeklinde düzensiz kordonları oluştururlar. Bu evrede hem erkek hem dişi gonadlar yapısal olarak aynı oldukları için "farklanmamış gonad" ismini alırlar (Şekil 2.3) [9].



Şekil 2.3. Embriyonik gelişimin 6. haftasında farklanmamış gonad [9]

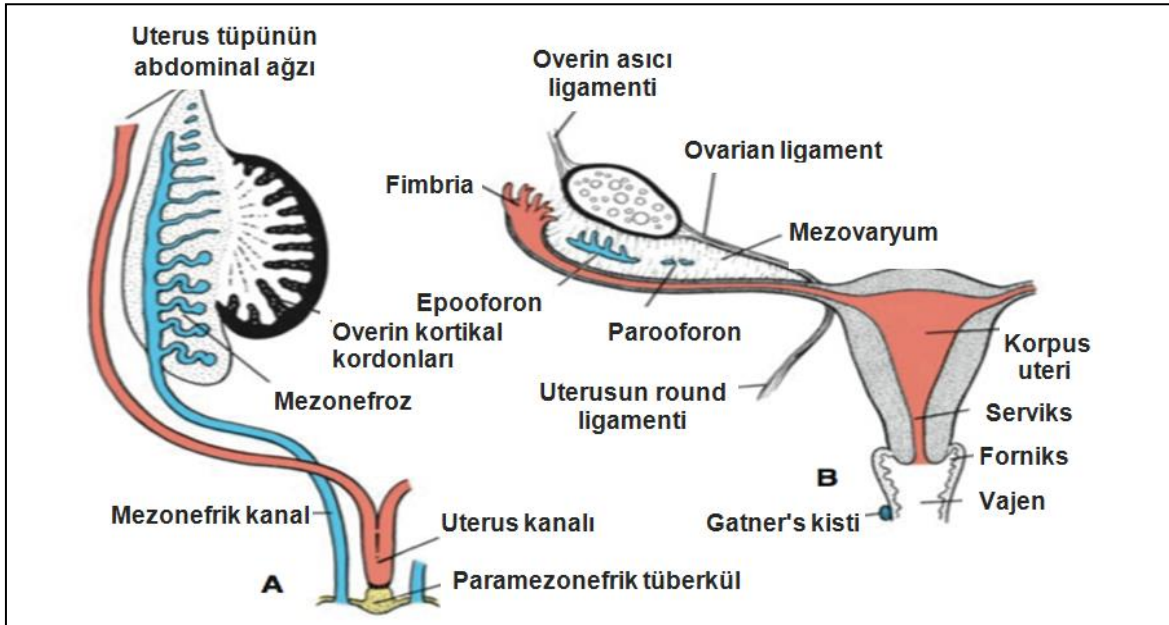
Farklanmamış evrede erkek ve dişi embriyoların her ikisinde de 2 çift genital kanal vardır. Mezonefrik (Wolffian) kanallar erkek üreme sisteminin gelişiminde, paramezonefrik (Mullerian) kanallar ise dişi üreme sisteminin gelişiminde önemli rol oynar. Dişi embriyolarda Leydig hücreleri tarafından sentezlenen testosteron bulunmadığı için mezonefrik kanallar geriler ve gelişimin ilerleyen evrelerinde birkaç kalıntı dışında tamamen yok olur. Bununla birlikte Sertoli hücrelerince salgılanan MIS'in yokluğu da paramezonefrik kanalların gelişebilmesini sağlar [14].

Paramezonefrik kanallar embriyonik gelişimin 6. haftasında ürogenital kabartının anterolateral yüzündeki epitelin içe çökerek uzunlamasına girintiler oluşturması sonucu ortaya çıkar. Çöküntülerin kenarlarının birbirleriyle kaynaşması ile şekillenen paramezonefrik kanallar üst ucundan huni benzeri bir yapıyla karın boşluğuna açılır [8]. Paramezonefrik kanallar pelvik bölgeye ulaşana kadar mezonefroza ifadelenen WNT4 etkisi ile mezonefrik kanala koştukça kaudale doğru uzanır. Pelvik bölgeye ulaştıklarında mezonefrik kanalları ventralde çaprazlar ve kaudo-medial yönde gelişmeyi sürdürür (Şekil 2.4) [9, 19].



Şekil 2.4. Gelişimin 6. haftasında erkek (A) ve dişiye (B) ait genital kanallar [9]

8. Haftada her 2 paramezonefrik kanal orta hatta birbirine yaklaşır ve birleşerek Y şeklindeki 'uterovaginal primordium'u oluştururlar. 9. Haftada bu tübüler yapı, ürogenital sinüsün arka duvarı içine uzanarak küçük bir kabarıklık şeklindeki 'paramezonefrik (müllerian) tüberkülü' meydana getirir (Şekil 2.5) [11].



Şekil 2.5. A. Paramezonefrik tüberkül ve uterus kanalının oluşumu B. Mezonefrik sistemden geriye kalan yapılar [9]

Erkek cinsiyet özelliklerinin gelişiminin uyarılmasında testosteron hormonuna gerek duyulurken dişi cinsiyet gelişimi için ovaryumların ya da hormonların varlığına gerek yoktur. Dişi genital yollarının büyük bir kısmı paramezonefrik kanalca oluşturulur [8].

Başlangıçta her paramezonefrik kanalda ayırt edilebilir 3 kısım yer alır:

- 1- Peritona açılan kranial vertikal kısım,
- 2- Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal kısım,
- 3- Karşıdan gelen eş kanal ile birleşen kaudal vertikal kısım [8, 9].

Ovaryumların kaudale doğru inmesiyle birlikte paramezonefrik kanalların karın boşluğuna açılan ve mezonefrik kanalları çaprazlayan kısımlarından tuba uterinalar gelişir. Kanalların kaudal kısımları uterus kanalı ve vajinanın üst kısmını meydana getirir. Vajinanın alt kısmı ise ürogenital sinüs kaynaklıdır (Bkz. Şekil 2.5.B) [8, 9].

Paramezonefrik kanalların karın boşluğuna açılan kranial vertikal parçalarının açık olan üst uçları tuba uterina'ların fimbriyalarını yapar. Tuba uterinaların ampulla ve infundibulum bölümleri de kranial vertikal parçaların geri kalan kısımlarından şekillenir. Paramezonefrik kanalın mezonefrik kanalı çaprazlayan horizontal kısmı ise isthmusu oluşturur. Tuba uterina'nın stroması ve kasları ise splanknik mezodermden köken alır [8].

Medial ve kaudal yönde yer değiştiren paramezonefrik kanalların ikinci kısımları, ürogenital sırtların giderek daha horizontal bir düzleme oturmasını sağlar. Kanallar orta hatta birleşip, pelvis içerisinde enlemesine kalın bir katlantı oluştururlar. Paramezonefrik kanalların lateralinden pelvis duvarına doğru uzanan bu kıvrıma "uterus'un sınırlayıcı ligamenti" denir. Sınırlayıcı ligament ve uterus, pelvisi uterorektal kısım ve uterovezikal kısım şeklinde ikiye ayırır. Ligamentin üst kısmında tuba uterinalar, arka kısmında ise ovaryumlar yer alır [9].

Tuba uterinalar embriyonik gelişimin 16. ve 20. haftaları arasında belirginleşir. Başlangıçta dikey yerleşim gösteren tuba uterinalar, uterusun gelişmesiyle karın boşluğu içine doğru hareket ederek horizontal biçimde konumlanırlar. 4. ve 5. aylarda ise belirgin bir şekilde boyları uzar, fimbriyaları gelişir, stromaları ve kas katmanları farklanır [20].

Fötal dönemde tuba uterina lümen çapı ve toplam dış çapın gelişimi 2. trimester (13-25. haftalar arası) sonunda başlayıp 3. trimester (26-37. haftalar arası) sonuna dek devam eder. Tunika mukoza gelişimi, 1. trimesterde (10-12. haftalar arası) tamamlanır. 12. haftada yarık biçimli bir lümene sahip olan tuba uterinalarda, mukoza 15. haftada lümene doğru hafif katlantılar göstermeye başlar. Tek katlı prizmatik epitel yapısındaki lümen epiteli yalancı çok katlı epitele farklanır [20, 21]

Fötusta tunika muskularis kalınlığı tuba uterina'nın tüm bölgelerinde (infundibulum, ampulla, isthmus) aynıdır ve postnatal evrede de gelişmeyi sürdürerek erişkinlerdeki şeklini alır [20, 21].

Tunika seroza gelişimi fötal evre süresince devam etmesine karşın diğer katmanlarla kıyaslandığında daha az oranda büyüme göstermektedir [20].

İnsan tuba uterina gelişimi üzerine yapılan elektron mikroskobu çalışmalarında; 18. haftaya kadar epitel hücrelerinin çekirdek üstü ve çekirdek altı bölgeleri çok sayıda glikojen parçacıkları ve nadiren de tek bir siliyum içermektedir. 20-22. Haftalar arasında glikojen parçacıklarının yerine mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı (cisimciği) gibi sitoplazmik organeller iyice gelişme göstermektedir. Aynı zamanda yine bu süreçte bazı hücreler 9+2 mikrotübül yapısı içeren sillere sahiptir. 22-31. haftalar arasında seyrek biçimde silli hücreler gözlemlenmektedir. 31 Haftada epitel hücrelerinde çok sayıda glikojen parçacıkları depolanmış durumdadır. 40 Haftalık süreç sonunda iyi gelişmiş sitoplazmik organellere sahip çok sayıda silli hücreler yaygın biçimde bulunmaktadır [22].

Mezonefrik ve paramzonefrik kanalların bazı parçaları dejenere olmayıp, yetişkinde kalıntı yapılar oluştururlar. Bu yapılar, patolojik değişikliklere uğramadıkları takdirde nadiren gözlenebilirler [8].

Dişilerde mezonefrik kanalın büyük bir kısmı dejenere olur. Ancak bazen kranial ucu appendiks veziküloza denilen kalıntı bir yapı şeklinde kalır. Ayrıca, ovaryum ile tuba uterina arasındaki mesovaryum içerisinde konumlanan 'epooforon' adı verilen yapılar bulunmaktadır. Bunlar birkaç kör uçla sonlanan, erkekte duktuli efferentes ve duktus epididimise karşılık gelen kranial kökenli kalıntılardır. Kaudal kökenli olan ve uterusu

yakın yerleşim gösteren kalıntılar ise 'parooforon' olarak adlandırılırlar. Uterus veya vajen duvarında görülen mezonefrik kanalın kaudal kalıntıları ise Gartner kistlerini oluşturur (Bkz. Şekil 2.5) [8, 9].

Paramezonefrik kanalın kraniyal ucundan bir kısmı tuba uterina'nın infundibulum bölümünün oluşumuna katılmaz ve bunun sonucunda da "Morgagni hidatiği" denilen veziküler yapılar gelişebilir [8].

Tuba uterina'nın doğumsal anomalileri nadir olarak gözlenebilmektedir. Tanımlanan birkaç tipi, hidatik kistler, uterus yokluğuyla birlikte seyreden tüplerin birinin ya da her ikisinin de hiç olmaması, rudimenter gelişen tüpler, aksesuar ostia, tüp duplikasyonu, kas katmanı yokluğu ve tüpün kanalize olamamasıdır [8].

2.2. Tuba Uterina'nın Anatomisi (Saplinx, Ovidukt, Fallop Kanalı)

Tuba uterina'lar, uterusun sağ ve sol üst uçlarından ovaryum yüzeyine doğru uzanan, periton ile örtülü bir çift boru şekilli organdır. Yaklaşık olarak 10-12 cm uzunluğundaki her bir tuba uterina'nın dış çapı proksimalde 4-5 mm, distalde ise 10-15 mm'dir. Uterusa yakın olan kısmı yatay bir biçimde önce dışa, devamında arka ve yukarı doğru ilerleyerek ovaryumun üst ucuna ulaşır. Sonrasında ise içe ve aşağıya doğru yönlendirilerek ovaryumun üst kenarını sarar [23, 24].

Korpus uteri'nin üst ve alt yüzlerini çevreleyen periton yaprakları, uterus'un kenar kısımlarında bir araya gelip yanlara uzanır ve pelvis'in lateral duvarındaki periton ile devam eder. Uterus ile pelvis'in lateral duvarları arasında kalan ve iki periton yaprağından meydana gelmiş olan bu kısma "ligamentum latum uteri" denir [25].

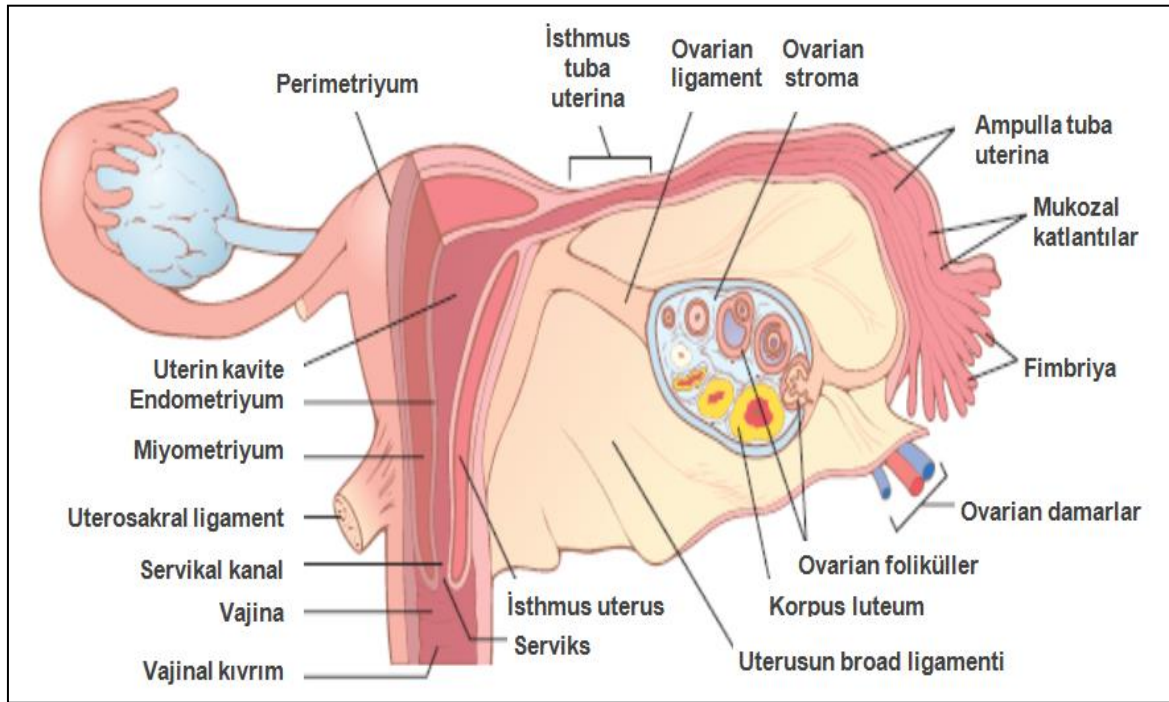
Tuba uterina'nın infundibulum kısmı dışındaki diğer bölümleri lig. latum uteri'nin serbest üst kenarında konumlanmıştır. Lig. latum uteri'nin, tuba uterina'ya komşu kısmına mesosalpinx ya da tuba uterina'nın mezenterisi adı verilir. Bu kısım lig. latum uterinin en hareketli kısmıdır ve buna bağlı şekilde tuba uterina da hareketlidir [25, 26].

Tuba uterina'nın 2 açıklığı vardır. Uterus'a açılan deliği oldukça dardır ve "ostium uterinum tubae uterinae" adı verilir. Karın boşluğuna açılan ve yaklaşık olarak 3 mm'ye kadar genişleyebilen kısmına ise "ostium abdominale tubae uterinae" denilmektedir [27].

Tuba uterina lümeni, cavitas uteri ile cavitas peritonealis'i birleştirir. Bu sayede pelvis boşluğuna atılan oosit'in uterus'a doğru taşınması sağlanır [24].

Tuba uterina'lar periton boşluğundan uterus'a doğru olacak şekilde 4 anatomik kısımda incelenebilmektedir (Şekil 2.6):

- 1- Proksimalinde fimbriyaların yer aldığı "infundibulum tuba uterina",
- 2- İnce bir duvara sahip olan ve tüpün en uzun kısmı olan "ampulla tuba uterina",
- 3- Kısa ve kalın duvarlı "isthmus tuba uterina",
- 4- Uterus duvarının içinde uzanarak uterin kaviteye açılan "intramural parça" [28].



Şekil 2.6. Dişi genital sistemde tuba uterina kısımlarının şematik gösterimi [29]

2.2.1. İfundibulum tuba uterina

Tüpün ovaryuma yakın yerleşim gösteren yaklaşık 1-2 cm uzunluğundaki lateral parçasıdır. Ostium abdominale tubae uterinae aracılığıyla karın boşluğuna açılır. Huni şeklinde bir yapıya sahip olan bu kısım tuba uterina'nın en geniş bölümüdür [25, 30] . İfundibulumdan ovaryum yüzeyine doğru uzanan 12-15 adet saçak şeklindeki uzantıya "fimbria tuba uterinae" adı verilir. Bu uzantılardan biri yaklaşık olarak 2-3 cm uzunlukla diğerlerine kıyasla daha uzundur. Buna "fimbria ovarica" veya "Richard Fimbriası" adı

verilir ve ovaryumun üst ucuna tutunur. Bu fimbria ovulasyon sırasında dışarı atılan ovumu yakalayarak periton boşluğuna düşmesini engeller ve tuba uterina içine alınmasını sağlar [23, 31, 32, 33].

2.2.2. Ampulla tuba uterina

Tuba uterina uzunluğunun yaklaşık 2/3'sini oluşturan S şeklinde kıvrımlı kısmıdır. Uzunluğu yaklaşık 7-10 cm arasında olan bu kısmın çapı 5-10 mm arasında değişmektedir. İç boşluğu geniş, duvarı ise oldukça ince olan ampulla, tuba uterina'nın en uzun parçasıdır [25, 34]. Dikey olarak yukarıya doğru ilerleme gösterir ve önden arkaya basıktır. Lümeni isthmus tuba uterina'ya göre geniş olduğundan bu kısma doğru doğru daralma gösterir [35]. Tüpün esas parçası kabul edilir ve döllenme burada gerçekleşir [36].

2.2.3. İsthmus tuba uterina

Uterusun fundus bölümünün yan köşelerinden uterusu giren ve en dar lümeneye sahip olan kısmıdır. Ortalama uzunluğu 2-2,5 cm, kalınlığı ise 3-4 mm kadardır [25, 27]. Uterus'a cornu uteri'den girerek ostium uterinum tubae aracılığıyla uterus boşluğuna açılır. Tuba uterina'nın bu kısmı çok fazla adrenerjik reseptör bulundurduğu için bir sfinkter özelliği gösterir. [34].

2.2.4. Pars uterina (İntramural parça)

Tuba uterina'nın yaklaşık 1 cm uzunluğunda, 0,5 cm çapında olan intramural parçası tüpün en dar kısmıdır [34]. İntramural parça uterusun üst köşelerinden girip oldukça düz bir hat şeklinde seyrederek kalın miyometriyum tabakasından geçer. Sonrasında ostium uterinum tubae uterinae aracılığı ile uterin kaviteye açılır [24, 27, 37].

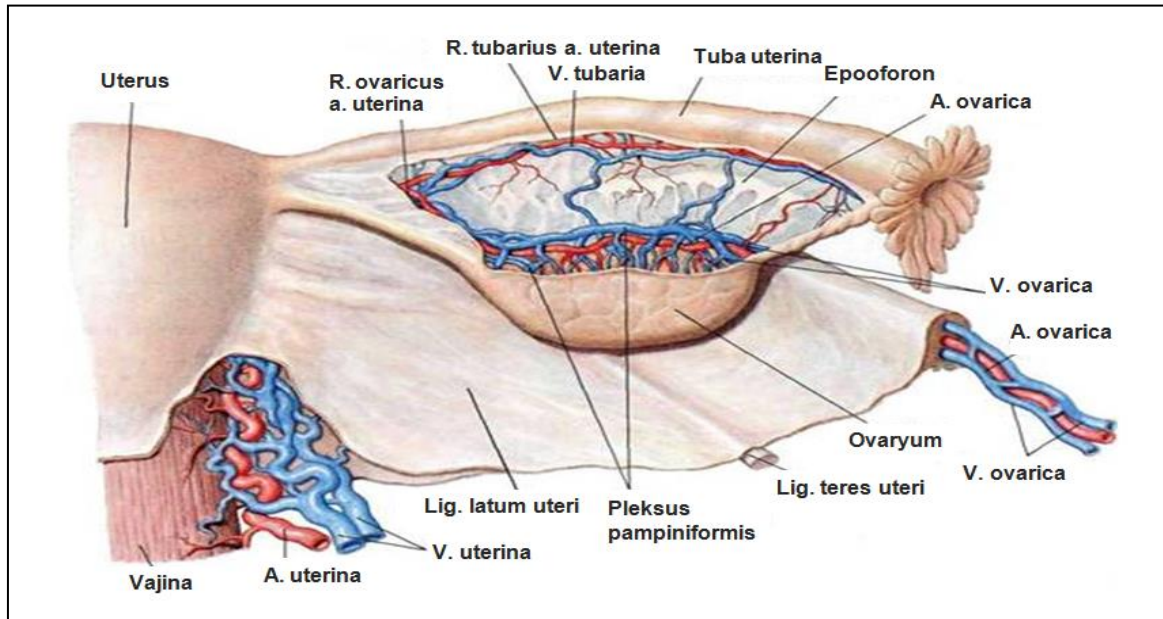
Tuba uterina'nın intramural parçası dışında kalan diğer parçaları periton ile örtülüdür. Periton, erkeklerde tam bir kıvrımlı kese halindedir. Ancak dişilerde intramural parçanın peritona açılıyor olması peritonun bu kapalı kese özelliğini yitirmesine neden olur [37].

2.2.5. Tuba uterina'nın damarları

Tuba uterina'nın arterleri, arteria uterina'dan gelen ramus tubarius dalları ile arteria ovarica'dan gelen ramus ovaricus dallarıdır. A. uterina'dan gelen bir dal diğer dallara göre daha kalındır ve "Sampson arteri" olarak adlandırılır. A. uterina ile a. ovarica'nın terminal dalları uterus yan duvarında ligamentum latum uteri'nin iki yaprağı arasında anastomoz yapar. Sampson arteri bu bölgenin yakınında a. uterina'dan ayrılır ve mesosalpinx'in iki yaprağı arasında tuba uterina boyunca, fimbriyalara dek dallar vererek uzanır [23, 25, 38].

Arteria uterina, tuba uterina'nın 2/3'lik medial kısmını beslerken; arteria ovarica 1/3'lik lateral kısmını besler [37].

Tuba uterina'nın venleri buradaki arterlerle birlikte dağılım gösterir. V. tubaria içindeki kanın bir kısmı a. ovarica'ya dökülür. Bir kısmı ise serviks uteri'nin yan taraflarındaki plexus venosus uterinus'a açılır ve buradan da v. uterina'ya dökülür (Şekil 2.7) [23, 34].



Şekil 2.7. Tuba uterina'da damar yapısı [39]

Tuba uterina'daki lenf damarları, uterus'un fundus kısmından ve ovaryum'dan gelen lenfatik damarlarla birlikte uzanır. V. ovarica ile beraber yukarıya doğru yayılırlar ve lumbal bölgedeki lenf nodülleri olan nodi lymphatici lumbales ve sonrasında da nodi lymphatici laterales'e açılırlar [23, 31].

2.2.6. Tuba uterina'nın sinirleri

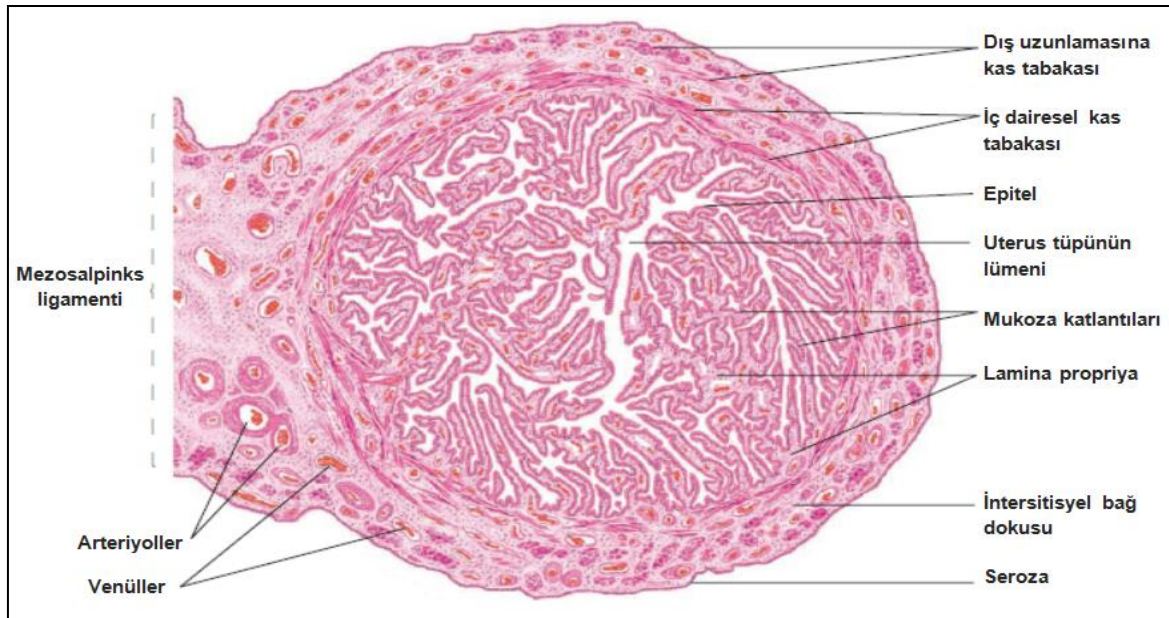
A. ovarica ve a.uterina boyunca gelen sempatik ve parasempatik sinirlerin bir kısmı plexus ovaricus ile bir kısmı da plexus uterovaginalis ile tuba uterina' ya gelirler.

Parasempatik sinirlerden nervus vagus'a ait olanlar tuba uterina'nın dış yarımına, nervus splanchnicus'a ait olanlar ise iç yarımına doğru dağılım gösterirler.

Tuba uterina ile ilişkili sempatik sinirler post gangliyonik liflerden ve afferent sinir liflerinden oluşur. Afferent sinir lifleri ise 11.ve12. torakal ve 1.lumbar sinirler aracılığıyla medulla spinalis'e ulaşırlar [23, 31, 40].

2.3. Tuba uterina'nın histolojisi

Tuba uterina'nın duvarı diğer içi boşluklu iç organları andırır biçimde bir tabakalanma gösterir. Üç katmandan oluşan tuba uterina duvarında en içte lamina propria ile destekli bir iç mukoza tabakası, ortada bir kas tabakası (tunica muskularis), en dışta ise bir dış seroza tabakası yer alır (Şekil 2.8) [41, 42, 43].



Şekil 2.8. Tuba uterina ampulla bölgesinin genel görüntüsü, enine kesit [44]

2.3.1. Tunica mukoza

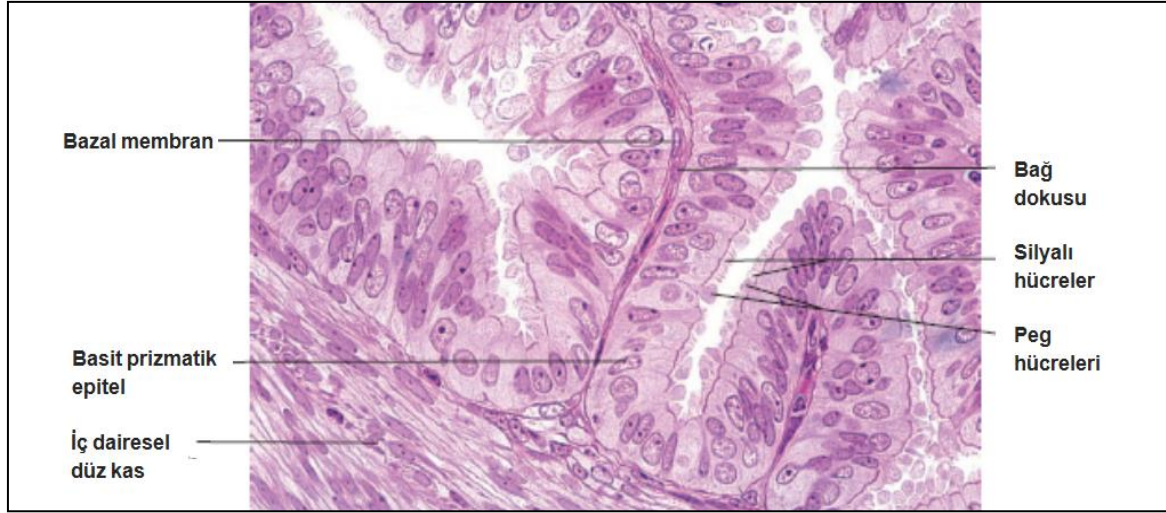
Tuba uterina'nın mukoza katmanı bir epitel ve bunun altında yer alan kan ve lenf damarları ve sinir liflerini içeren bağ dokusu tabakası olan lamina propria'dan oluşur. Tüplerin iç döşemesini oluşturan mukoza tabakası, lümene doğru seyreden çok sayıda uzunlamasına katlantılar (plikalar) içerir. Boyları 1-14 mm arasında değişen bu katlantıların sayısı ve yüksekliği bulundukları bölgeye göre değişiklik gösterir [43, 45, 46].

Mukoza tarafından oluşturulan bu kıvrımlar özellikle tüpün üst bölümlerinde yüzey alanını önemli ölçüde artırırlar. Ampulla mukozal katlantıların en yoğun bulunduğu kısımdır. İkincil hatta üçüncül dallanmalar yapan bu plikalar nedeniyle enine kesitlerde ampulla lümeni labirent benzeri bir görünüm sergiler (Bkz. Şekil 2.8). Uterusa doğru gidildikçe kıvrımların sayısı ve yüksekliği azalır. İsthmus'ta daha az karmaşık yapıda olan genellikle 3-6 tane birincil yapıda mukoza katlantıları yer alır. İntramural parçada, katlanmalar iyice azalarak lümene doğru uzanan küçük çıkıntılara dönüşür ve iç yüzeyi neredeyse düz bir hal alır [44, 46, 47].

Tuba uterina'nın mukoza ve lamina propria kısımları, ovaryum hormonlarına karşı oldukça duyarlıdır. Mukozanın şekli ve yapısı ovumun yakalanması, ovum ve zigotun uterus'a iletilmesi bakımından fizyolojik olarak önem taşır. Bu nedenle katlantılar ve mukozanın yapısında ortaya çıkan herhangi bir değişiklik, ovumun yakalanması ve iletilmesi görevini engelleyebilir [48].

Epitel

Tuba uterina'nın tek katlı prizmatik epiteli başlıca iki tip hücre içerir. Bunlar sayıca çok olan silyalı hücreler ve daha az sayıda bulunan salgı hücreleridir. Ayrıca bazı kaynaklar üçüncü bir hücre tipi olarak interkalar hücrelerin (Peg hücreleri) de bulunduğunu gösterse de, çoğu kaynağa göre bu hücrelerin salgı hücrelerinin bir çeşidi olduğu ve hematoxilen-eozin kesitlerde salgı hücrelerinden ayırt edilemediği bildirilmektedir (Şekil 2.9) [45].



Şekil 2.9. Tuba uterina'da epitel yapısı [44]

Ampulla bölgesinde oldukça yüksek olan epitelin boyu uterusu yaklaştıkça alçalır. Epiteli oluşturan hücrelerin dağılımı ve miktarı tuba uterina'nın farklı bölgelerine ve hormon düzeylerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Her iki hücre tipi de, östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi ile menstrual döngü süresince yapısal değişikliklere uğrarlar [46].

Hücreler menstrüel döngünün foliküler evresinde hipertrofiye, luteal evresinde ise atrofiye uğrarlar. Hormonal değişime bağlı olarak hücrelerin birbirlerine oranı da değişmektedir. Progesteron miktarındaki artış salgı hücrelerinin sayısının, östrojen miktarındaki artış ise silyalı hücrelerin sayısının artmasına neden olur. Ovulasyon sırasında yüksekliği 30 μm 'ye kadar ulaşabilen epitel, menstruasyonun başlamasından hemen önce 15 μm uzunluğa kadar gerileme gösterir [42, 49].

Menstruel döngünün proliferasyon evresinde epitel hücreleri uzun ve silindirik yapıdadır ve silli hücreler çoğunluktadır. Geç proliferasyon evresinde silyalı hücreler fimbriya ve ampullada yoğun şekilde ve yüksek boylarda bulunurken; isthmus ve intramural bölgelerde daha az sayıda gözlenir. Erken sekresyon evresinde ise ampulla ve isthmus'ta silyalı hücrelerin sayısındaki artış en yüksek seviyededir. Sekresyon evresinde epitel hücreleri alçak boylu silindirik veya kübik yapıdadır ve çok sayıda salgı hücresi yer alır. Foliküllerin olgunlaştığı ve östrojen düzeyinin yüksek olduğu foliküler evrede silli hücrelerin yüksekliğinin artması ile birlikte epitel boyu artış gösterir. Ovulasyon sırasında ise silyogenez en yüksek seviyeye ulaşır ve aynı zamanda salgı hücreleri aktivitesinde de artış gerçekleşir [21, 28, 45].

Kinosilyalı (silyalı) hücreler

Yaklaşık olarak 30 µm yüksekliğinde ve 12 µm genişliğinde olan bu hücreler solunum yollarındaki silli hücelere benzer yapı sergilerler. Sitoplazmaları açık renk boyanan silyalı hücrelerin lümene bakan apikal yüzlerinde boyları 5-7 µm arasında değişen yaklaşık 50 adet kinosilya yer alır. Sayıca fazla olan kinosilyalı hücreler yaklaşık 8-10 µm çapında oval ya da yuvarlak şekilli çekirdeklere sahiptir. Ökromatik yapıda olan bu çekirdekler genellikle hücrenin ortasında ya da biraz daha apikalde yerleşim gösterirler. Sitoplazmada granüllü endoplazmik retikulum kanalları az sayıda, granülsüz endoplazmik retikulum sisternaları ise daha çoktur. Çok sayıda enine kristal mitokondriyon ve filament içeren bu hücrelerin golgi aygıtları ise oldukça küçüktür. Çekirdek yakınında multiveziküler cisimler ve sentriyoller yer alır [50, 51, 52].

Hücre zarı ile kaplı olan kinosilyaların içinde, düzenli yerleşim gösteren mikrotübüller bulunur. Bu mikrotübüller, silin hücreden çıktığı yerin hemen altında yer alan bazal membrandan köken alır ve çevrede 9 çift, merkezde 2 tekten oluşan 9+2 mikrotübül yapısındadır [53].

Kinosilyaların hareketleri genelde uterus'a doğrudur. Bununla birlikte az sayıda silya ovaryuma doğru süpürme hareketi yaparak spermiyumların oosit'e ulaşmasını kolaylaştırır. Silyaların uterus'a doğru hareketleri, tuba uterina lümeninde bulunan salgı ile birlikte oosit ya da zigotun tüpün üst kısmından alt ucuna doğru ilerlemesini ve sonunda uterusu taşınmasını sağlar. Bu hareket aynı zamanda mikroorganizmaların uterustan periton boşluğuna doğru geçişini de engeller [52, 54].

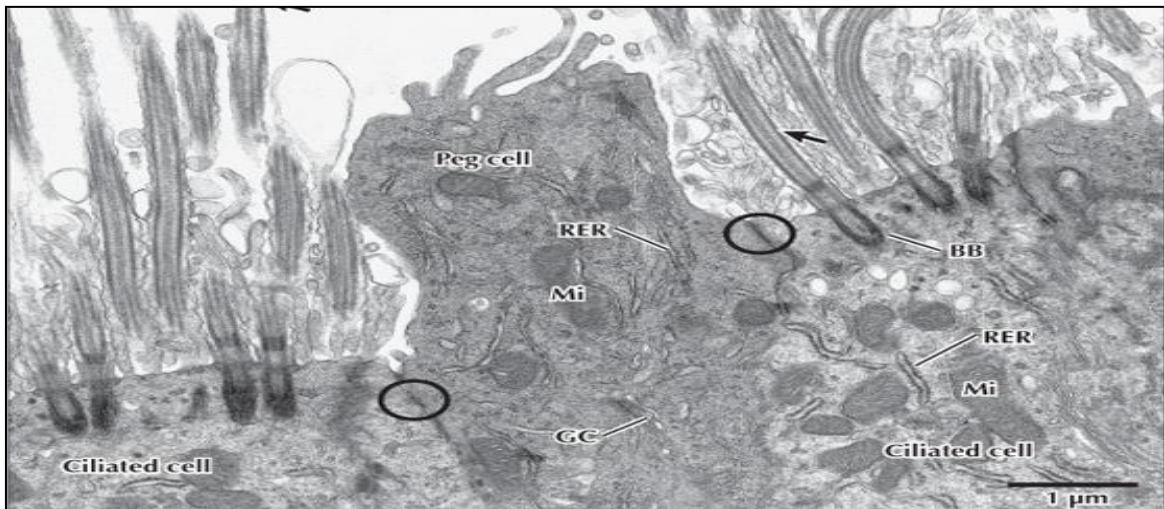
Sillerin boyları ve sayıları hormonların etkisi altında değişiklik gösterir. Folikülogenez sırasında östrojen hormonu düzeyindeki artışa koşut şekilde bu hücreler büyürler ve silyaların sayısında da artış olur (silyonegez). Artan östrojen, aynı zamanda sil hareketini de arttırır. Bu şekilde foliküler evrede oosit'in ya da zigot'un taşınması için gerekli ortam sağlanmış olur. Lutealiz sırasında progesteron hormonu etkisiyle silli hücreler sillerini kaybederler. Bu olaya desiliasyon adı verilmektedir. Folikülogenez evresinde fimbriya bölgesindeki silli hücre oranı ortalama % 48 iken luteal evrede, aynı bölgedeki oran yaklaşık % 4 olarak gözlenir [28, 42, 55].

Salgı hücreleri (Peg hücreleri)

Silyasız olan bu hücreler kinosilyalı hücrelere kıyasla hem daha küçük hem de daha az sayıdadırlar. Sitoplazmalarındaki salgı birikimlerinden kaynaklı olarak diğer hücelere baskı yapmaları ve yüzeyden yukarı doğru yaptıkları çıkıntılar nedeniyle epitele sokulmuş çivi benzeri bir görünüm sergilerler. Bundan dolayı Peg ya da çivi hücreleri olarak da isimlendirilirler [53].

Salgı hücreleri, hücrenin ortasında ya da bazal bölümüne yakın yerleşim gösteren oval şekilli çekirdeklere sahiptir. Bu çekirdekler Hematoksilen-Eozin boyamalarında silyalı hücelere karşın daha koyu boyanırlar. Ayrıca hücrelerin apikal sitoplazmaları da çok sayıda membranla çevrili salgı granülleri içerdiğinden silyalı hücelerin sitoplazmalarına göre daha koyu renkte boyanma gösterir (Bkz. Şekil 2.9) [42, 45].

Aktif salgılama yapan Peg hücreleri çok sayıda granüllü endoplazmik retikuluma sahiptir. Hücrelerin çekirdek üstü bölgelerinde belirgin Golgi aygıtı, bol miktarda salgı vezikülü ve birkaç lizozom bulunur. Apikal hücre zarında yüzey alanını arttıran ve elektron mikroskobu ile gözlemlenebilen mikrovilluslara sahiptirler. Bununla birlikte hücre sitoplazmaları çok sayıda ribozom, filamanlar ve mikrotübüller içerir. Ayrıca çoğunlukla hücrenin apikal sitoplazmasında yer alan ve sayıca kinosilyalı hücelerdekinden fazla olan iyi gelişmiş mitokondriyonları vardır (Şekil 2.10) [45, 53].



Şekil 2.10. Peg hücrelerinde organel dağılımı. Düz endoplazmik retikulum (RER), Golgi kompleksi (GC), Mitokondri (Mi), Basal cisimcik (BB). (Elektron mikroskop görüntüsü) [45]

Peg hücreleri tarafından oluşturulan salgı, tuba uterina'ya ulaşan oositin zona pellusida kısmına bağlanabilme yeteneğine sahip, yüksek moleköl ağırlıklı bir glikoprotein yapısındadır. Bu salgı ile bir yandan oositin korunması ve beslenmesi sağlanırken bir yandan da tuba uterina'nın kas katmanındaki kasılmalarla birlikte oosit ya da zigotun uterus'a doğru ilerlemesi sağlanmış olur. Peg hücrelerinin salgısı aynı zamanda spermiyum'un kapasitasyonu ve spermiyum'un zona pellusida'ya girmesi gibi fertilizasyon öncesi üreme olaylarının düzenlenmesinde de rol oynar [45, 46, 53].

Salgı hücrelerinin sayısı ve salgılama aktivitesi hormonların kontrolü altındadır. Proliferasyon evresinde artan östrojen miktarı, salgı hücrelerini uyararak apikal granül oluşumunda artışa neden olur. Sekresyon evresinde ise progesteron, bir yandan östrojenin bu etkisini baskılayarak hücrenin salgısını lümene boşaltmasını sağlar diğer yandan da salgı hücrelerinin sayısını artırır [42, 56].

Yapılan çalışmalarda ovulasyon sırasında salgı hücrelerinin sayısının ampulla ve isthmus'ta pre-ampullar bölgeye göre daha fazla olduğu ve özellikle isthmus'ta epitel hücrelerinin çoğunluğunun salgı hücrelerinden oluştuğu tespit edilmiştir. Elektron mikroskop incelemelerinde salgı üreten Peg hücrelerinin ince yapısında bölgesel farklılıklar gözlemlenmiştir. Fimbriyalardaki silyasız hücrelerin lümene doğru kubbe biçiminde çıkıntılar yaptığı ve isthmus'ta sitoplazmalarının bazofilik olduğu saptanmıştır [57]. Ayrıca fimbriyalarda ve ampulla bölgesinde yer alan salgı hücrelerinde orta derecede elektron yoğun matriks içeren küçük salgı granülleri gözlenirken, isthmus bölgesinde salgı granüllerinde sık sık elektron yoğun bölgeler belirlenmiştir [58].

Tuba uterina'nın farklı bölgelerinde 2 hücre tipinin birbirlerine göre durumlarında ters orantı hakimdir. İsthmus'tan fimbriya'ya doğru gidildikçe kinosilyalı hücrelerin oranı artarken; salgı hücrelerinin oranı azalır [42]. Yapılan çalışmalara göre kinosilyalı hücrelerin salgı hücrelerine oranı infundibulumda % 50-80, ampulla'da % 33, isthmus'ta % 25, intramural parçada ise %10 olarak tespit edilmiştir. Fimbriya kısmında kinosilyalı hücre sayısının fazla olması ovaryum'dan atılan oositin tüp lümeni içine alınması ve taşınabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu kısımda kinosilyalı hücre oranının % 40'ın altına düşmesi durumunda oosit taşınımının gerçekleşmediği ve bunun için hücre oranının en az % 60 olması gerektiği belirtilmiştir [59, 60].

Lamina propriya

Lamina propriya, retiküler ve kollajen liflerden zengin gevşek bağ dokusu yapısındadır. Bol miktarda mekik şekilli hücreler içerir. Bu tabakada fibroblastlar, mast hücreleri ve lenfositler de yer alır. Bez içermeyen lamina propriya kan damarları, lenf damarları ve sinirler açısından oldukça zengindir. Kan damarları özellikle fimbriya bölgesinde yoğun olarak bulunur. Bu kan damarları arasında düz kas demetleri ağ şeklinde konumlanmıştır. Ovulasyona yakın damarlara kan dolması ve düz kas demetlerinin kasılması ile infundibulum bölgesinin ağzı ovaryum yüzeyi ile ilişki kurar. Bu sayede oosit'in periton boşluğuna düşmesi engellenerek tuba uterina lümeni içine alınması sağlanır. Fimbriyaların hareketi de yine bu düzenek ile sağlanır [21, 44, 52, 53, 61].

2.3.2. Tunika muskularis

Mukoza tabakası doğrudan düz kas dokusundan oluşan tunika muskularis ile desteklidir, arada bir submukoza tabakası bulunmaz [47]. Bu kısımda kas lifleri birbirinden kesin sınırlarla ayrılmayan iki tip kas katmanı şeklinde düzenlenmiştir. İçte yer alan enlemesine (sirküler) kas katmanı tuba uterina'yı tamamen çevrelerken; dışta yer alan uzunlamasına (longitudinal) kas katmanı kesintili yerleşim göstermektedir. Kas katmanları peristaltik hareketlerin oluşumundan sorumludur. Oluşan ritmik kasılmalar spermiyum'un oosit'e ve döllenmiş oosit'in de uterus'a doğru ilerlemesini sağlar. Bu hareket kandaki östrojen düzeyi ile koştur şekilde artış gösterir [28, 41, 46].

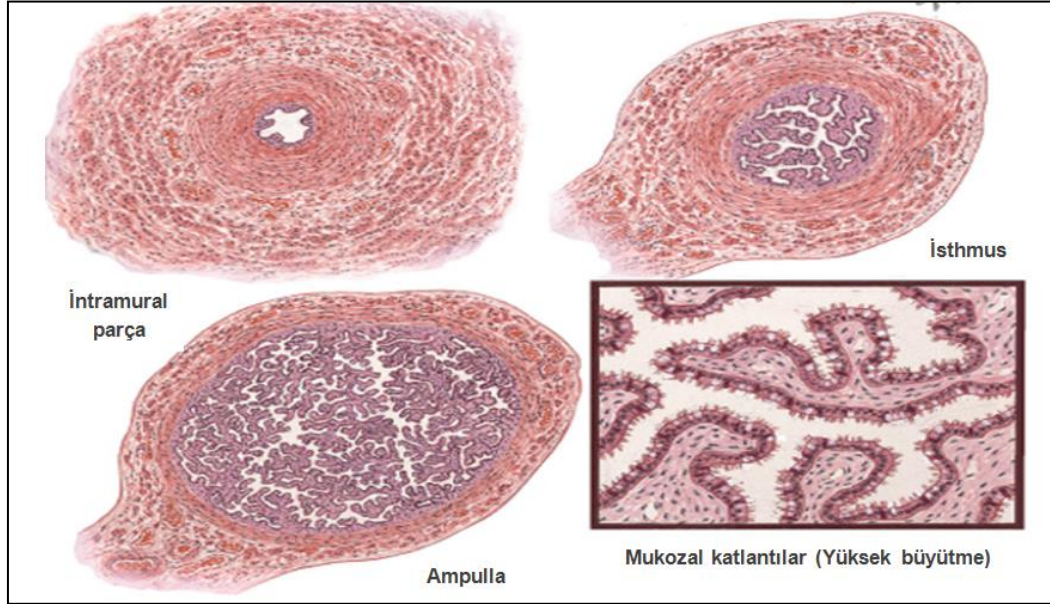
Uzunlamasına kas tabakasının kalınlığı uterus'a doğru artış gösterir. Erişkinlerde infundibulum kısmında kas lifleri az olmasına karşın isthmus'a doğru gidildikçe kas lifleri artmaktadır. Bu artış özellikle enlemesine kas tabakasında daha belirgindir [34, 62].

Tunika muskularis'in kas demetleri arasında bol miktarda gevşek bağ dokusu ve kan damarları bulunur. Elastik liflerden zengin olan bağ doku oldukça gelişkindir ve ligamentum latum ile tunika seroza içine doğru yayılır. Kas katmanı dışında çok ince bir subseroza tabakası da yer alır [41, 44] .

2.3.3. Tunica seroza

Peritonun visceral yaprağı olan tunika seroza (peritoneum viscerale), ince gevşek bir bağ dokusu ve onu dıştan çevreleyen tek katlı yassı mezotel hücrelerinden oluşur. Gevşek bağ

dokusu içerisinde oldukça büyük kan damarları ve kollajen lifler bulunur. Periton, uterus'a yakın intramural parça dışında tuba uterina'nın tümünü sarar ve bir periton bağ oluşturur [20, 28].



Şekil 2.11. Tuba uterina kısımlara göre histolojik yapı [63]

2.4. Tuba Uterina'nın Fizyolojisi

Dişi üreme sistemi, erkek üreme sisteminden ayrıcalıklı olarak düzenli döngüsel değişimler gösterir. Bunlar döllenme ve gebelik için belirli zaman aralıklarıyla yapılan hazırlıklardır. Bu döngüsel değişimler sırasında tuba uterina'lar pek çok farklı işleve sahiptir [29].

Tuba uterina'lar spermiyum, oosit ve döllenmiş yumurta için kanal işlevi görmelerinin yanı sıra ovulasyonla atılan oosit'in yakalanmasından ve üremenin ilk aşaması olan fertilizasyonun gerçekleşmesinden de sorumludur. Ayrıca tuba uterina'lar döllenmeden sonra oluşan zigotun ve erken dönem embriyonun uterus'a iletilmesi ve bu sırada embriyonun beslenmesini de sağlarlar. Bu süreçler hormonların denetimi altında olaylanır [29, 64].

Ovulasyondan sonra oosit, çevresindeki yüz ya da daha fazla sayıda granüloza hücresiyle birlikte periton boşluğuna atılır. Atılan oosit'in uterus boşluğuna ulaşabilmesi için tuba uterina lümeninden geçmesi gerekir [29].

Tuba uterina'nın fimbriya bölgesindeki düz kas demetleri ve bu demetler arasında yer alan yoğun kan damarı ağı, bu bölgenin erektil doku özelliği kazanmasını sağlar. Ovulasyona yakın fimbriyalarda bulunan bu damarlar kanla dolarak şişer. Böylece bu kısım kalın, sert ve gergin bir duruma gelerek tuba uterina'ların ovaryuma'a yakınlaşmasını sağlar. Ovulasyondan hemen önce fimbriyalar, buradaki düz kas demetlerinin ritmik şekilde kasılması sayesinde ovaryum yüzeyinde süpürme hareketi yaparlar. Bu şekilde ovaryumlardan atılan oosit'in tuba uterina içine doğru çekilmesi sağlanır. İfundibulum bölgesinin huni şeklini alması da serbest kalmış olan oosit'in tuba uterina lümenine aktarımını kolaylaştırır [29, 65].

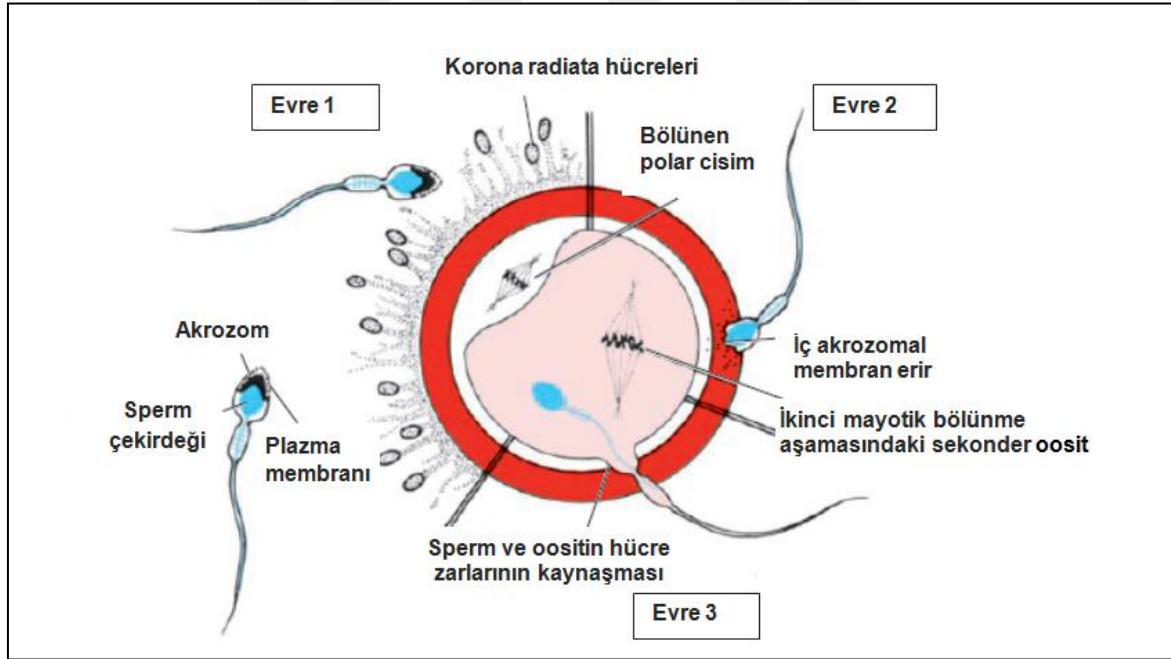
Tuba uterina epitelinde bulunan siller uterus'a doğru vurma hareketi yaparlar. Fimbriyaların da iç yüzeyini örten silyalı epitel hücrelerindeki siller, ovaryumdan salgılanan östrojen hormonunun etkisiyle aktive edilir. Östrojen aynı zamanda aktif salgılama yapan hücrelerin de sayısını artırır. Silyalar, bu sayede tuba uterina'ların ağzını açacak şekilde devamlı vurumlarla hareket ederler. Bu hareket, lümene doğru yavaş bir biçimde sıvı akımına neden olur. Böylece oosit'in tuba uterina lümenine alınımı gerçekleşir. Tuba uterina lümeni içerisine alınan oosit, kanaldaki düz kaslar ve iç yüzeyi döşeyen epitel aracılığıyla uterus'a doğru hareket ettirilir [29, 65, 66].

Döllenme, tuba uterina'nın ampulla bölgesinde gerçekleşir. Oosit'in döllenmesi için, ejakulasyonu izleyen 5-10 dakika içerisinde spermiyumların ampulla bölgesine ulaşmaları gerekir. Cinsel birleşme sonrası dişi üreme kanallarında biriken 200-300 milyon spermden yalnızca 300-500 tanesi bu bölgeye ulaşabilir. Diğer spermlerin döllenmeyi gerçekleştirecek olan sperme, dişi gametleri koruyan engelleri aşabilmesi için yardımcı oldukları düşünülmektedir. Spermiyumların ampulla'ya ulaşmalarında öncelikle kendi hareketleri, büyük ölçüde de uterus ve tuba uterina duvarlarındaki kasların kasılmaları etkilidir. Bu kasılmalar, kadında hipofiz bezinin arka lobundan salgılanan oksitosin ve erkek seminal sıvısındaki prostaglandinler tarafından uyarılır. İsthmus'a geçtiklerinde motiliteleri ve hızları yavaşlayan spermler, ovulasyon sırasında oosit tarafından salgılanan kemotaksik maddelerin etkisiyle yeniden hareketlenerek ampulla'ya ulaşırlar [9, 29, 66].

Döllenmenin gerçekleşebilmesi için kapasitasyonunu tamamlamış bir spermin öncelikle ovum'un dışında yer alan birçok katman halindeki granüloza hücrelerine, sonrasında da yumurta'yı çevreleyen zona pellusida'ya nüfuz etmesi gerekir. Sperm'in akrozomunda

büyük miktarlarda hiyaluronidaz ve proteolitik enzimler bulunur. Sperm korona radiata hücreleriyle temas durumuna geçtiğinde, akrozomda depolanan bu enzimler serbest kalmaya başlar. Hiyaluronidaz, granüloza hücrelerini bir arada tutan hiyaluronik asit polimerlerini ayrıştırır ve böylelikle sperm ovum'a erişebilir. Bu süreçte tubal mukoza enzimlerinin de yardımcı olduğu düşünülmektedir [9, 42, 46, 29].

Sperm, ovum'un zona pellusida'sına ulaştığında spermin anteriyor membranı zona'daki ZP3 ve ZP4 reseptörlerine spesifik olarak bağlanır. Bunu takiben spermin baş kısmında lizozom benzeri organellerin parçalanması gerçekleşir, tüm akrozom hızla çözünür ve akrosin de dahil olmak üzere akrozomal enzimlerin hepsi salınır. Bu enzimler hızlı bir şekilde zona pellusida içinde, sperm'in ovum'a ulaşabileceği bir yol açarlar. 30 Dakika içerisinde sperm ile oosit hücre membranları, fertilin ve CD-9 proteinleri aracılığıyla tek bir hücre oluşturmak üzere birbirleriyle kaynaşır (Şekil 2.12) [28, 46, 29, 66].

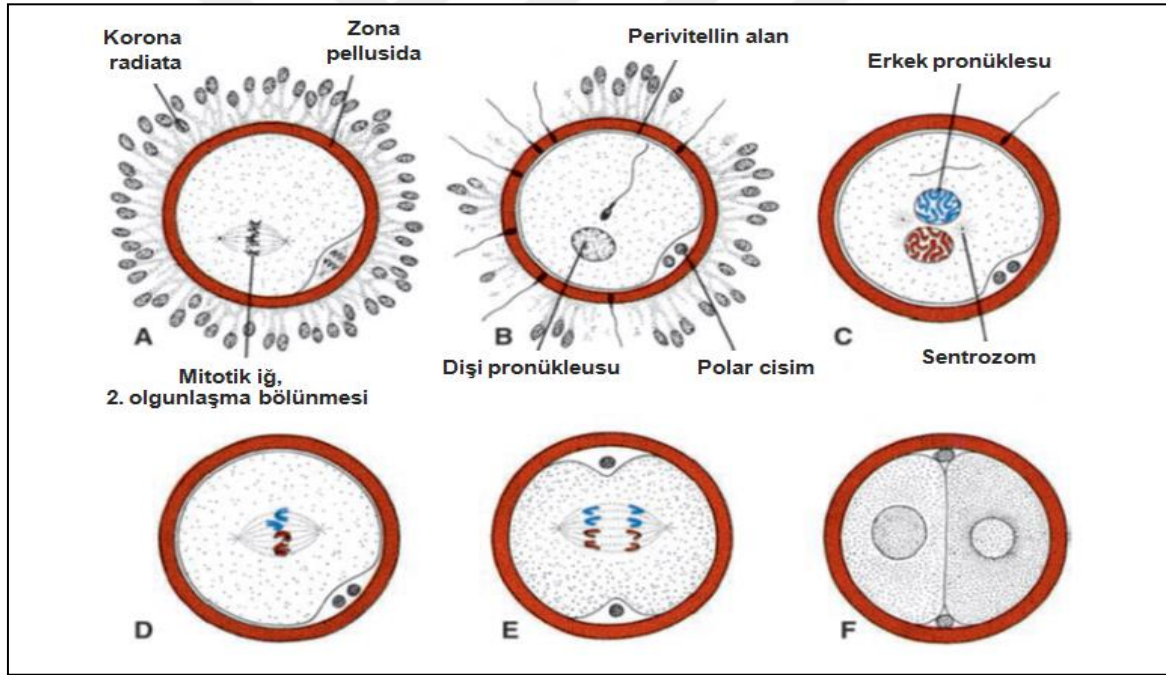


Şekil 2.12. Spermin oosit içerisine nüfuz etmesi [9]

İlk sperm, ovum'un zona pellusida kısmına girdikten birkaç dakika sonra kalsiyum iyonları oosit zarından içe doğru yayılır. Bu durum oosit'ten perivitellin alana ekzositoz yoluyla çok sayıda kortikal granülün salınmasına yol açar. Bu granüller zona pellusida'nın tüm bölümlerine nüfuz eden ve diğer spermilerin bağlanmasını engelleyen maddeler içerir. Hatta bağlanmaya başlamış herhangi bir spermin de düşmesine neden olur. Bu potansiyel

değişikliği zona pellusida'yı polispermi için kalıcı bir blok, geçilemeyen bir perivitellin bariyere dönüştürür. Bu durum "zona reaksiyonu" olarak adlandırılır [28, 46, 29].

Sperm, yumurtaya girdikten sonra moleküler bir sinyal oluşturur. Bu sinyal ile sekonder oosit'in çekirdeği 2. mayoz bölünmeyi hızlı bir şekilde tamamlar ve olgun oosit ile ikinci polar cismin oluşmasını sağlar. Olgun oosit'in kromozomları dişi pronükleusu olarak adlandırılan bir çekirdek içerisinde yer alır. Dişi pronükleus'u hala 23 kromozoma sahiptir. Bu sırada sperm de değişime uğrar. Dişi pronükleusuna doğru ilerleyen sperm kuyruğunu bırakır ve baş kısmı yoğunlaşarak erkek pronükleus'na dönüşür. Her ikisi de haploid olan dişi ve erkek pronükleusları kaynaşarak diploid kromozomlu zigot'u oluştururlar. Döllenme genellikle cinsel ilişkiden sonraki ilk günde gerçekleşir ve ancak ovulasyondan sonraki 24 saat içinde mümkündür (Şekil 2.13) [9, 42, 29, 67].



Şekil 2.13. A. Ovulasyon sonrası oosit B. Spermatozoanın oosit içine girişi C. Erkek ve dişi pronükleus D. Kromozomların iğ iplikleri üzerinde dizilimi E. Kromatidlerin zıt kutuplara çekilmesi F. Hücre sitoplazmasının bölünmesiyle oluşan 2 hücreli zigot [9]

Döllenme sonucu oluşan zigot ya da erken embriyon, uterus'a implante olmadan önceki yaklaşık 3-5 günlük gelişimini tuba uterina'lar içerisinde tamamlar. Zigot uterus'a doğru ilerlediği bu süreçte birçok mitoz bölünmeye uğrar ve sonunda yaklaşık 100 hücreden oluşan blastosist halinde uterus'a girer [46].

Tuba uterina'lar işlevlerini 3 temel faktör olarak sayabileceğimiz; tubal motilite, tubal sıvı ve sil hareketleri sayesinde gerçekleştirirler.

Tubal motilite

Dişi ve erkek gametlerin bir araya getirilmesi ve döllenmiş ovum'un uterus'a taşınmasında tuba uterina duvarındaki düz kasların ritmik kasılmaları etkilidir. Bu hareketin düzenlenmesinde 3 sistem rol oynar. Bunlar:

- Ovaryum hormonları
- Adrenerjik-nonadrenerjik sistem
- Prostaglandinler'dir [68].

Ovaryum'un hormonları östrojenler ve progestinler olmak üzere iki gruba ayrılır. Östrojen tubal hareketliliği uyarırken, progestinlerin en önemlilerinden olan progesteron B reseptörlerini aktive ederek tüp hareketliliğini baskılar. Ovulasyondan önce yavaş olan tubal kasılmalar, ovulasyon sırasında şiddetlenir. Mezosalpink, ovaryum ile tuba uterina'nın daha yakın temas durumuna geçmesi için kasılırken, fimbriyalar da ovaryum yüzeyi üzerinde süpürme hareketi yaparak oosit'in yakalanması için ritmik bir kasılma gösterirler. Ovulasyondan yaklaşık 4-6 gün sonra artan progesteron seviyesi tüpün hareketliliğini baskılar. Böylelikle tubal kasların gevşemesi sağlanır ve ovum'un uterus'a geçişi gerçekleşir. Östrojen'in yanı sıra oksitosin, norepinefrin, prostaglandin F2 tubal kasılmaları arttırıcı etki gösterir. Buna karşın PGE2, özellikle luteal fazda kasılmaları azaltmakta hatta tam bir baskılayıcı etki göstermektedir. [29, 66, 68, 69].

Östrojenler, menstrüel döngünün evreleriyle ilişkili olarak tuba uterina mukozasında da değişikliklere neden olurlar. Bu değişiklikler fimbriya ve ampulla'nın üst bölümlerinde belirgin biçimde gözlenirken isthmus'ta daha az gözlenir. Bu da isthmus'un östrojene daha az bağımlı olduğunun göstergesidir. Östrojen salgı hücreleri tarafından oluşturulan salgı miktarının ve lümene uzanan silyalı hücrelerin sayılarının artmasına, progesteron ise salgı hücrelerinin sayısının artmasına ve salgılarını lümene boşaltmalarına neden olur. Oluşan salgı, döllenmeden sonra tuba uterina içerisinde bölünerek ilerleyen zigot'un beslenmesi için gereklidir [67, 70].

Tuba uterina'lar hem sempatik hem de parasempatik sinirlerle donatılmıştır. Adrenerjik innervasyonlar, tuba uterina'da hareketliliğin düzenlenmesinde, özellikle de isthmus bölgesindeki motilite değişikliklerinde önemli rol oynamaktadır. Menstruasyon süresince ve proliferatif evrede tuba uterina'lar norepinefrin gibi α -adrenerjik bileşiklere karşı oldukça duyarlıdır. Ovulasyondan sonra ve luteal evre boyunca norepinefrin'e yanıt azalır ve β -adrenerjik bileşiklerin baskılayıcı etkisi daha belirgin duruma geçer. Östrojenler, α reseptörlerin aktivasyonunu artırırken; progesteron β reseptörlerin aktivasyonunu kuvvetlendirir. Luteal evrede yükselen progesteron seviyesi ile β reseptörlerin baskın duruma geçmesi sirküler kasların gevşemesine yol açar. Bu sayede isthmus bölgesinin lümen çapı genişler ve ovum'un isthmus'tan geçisi kolaylaşır [71].

Tubal hareketliliğin düzenlenmesinde prostaglandinlerden, prostaglandin F2- α (PGF2- α)'nın tubal kasılmaları uyardığı, buna karşın PGF-1 ve PGF-2'nin kasılmalar üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Tubal hareketlilik üzerindeki farklı etkilerinin aksine bu üç prostaglandin'in laboratuvar ortamında sil aktivitesini uyarıcı rol oynadığı belirlenmiştir [71].

Tubal Sıvı

Döllenmenin ve erken embriyonik gelişimin gerçekleştiği tuba uterina'lar aktif salgı yaparlar. Viskoz bir yapıda olan tubal sıvının önemli bir kısmı epiteldeki salgı hücreleri tarafından salgılanan çeşitli biyoaktif bileşiklerden oluşur [72]. Geri kalan kısmı ise kan plazması, uterus ve periton boşluğu sıvıları ile ovulasyon sonrası folikül sıvısı içermektedir. Tubal sıvı mukoproteinlerden, başta potasyum ve klor olmak üzere elektrolitlerden, enzimlerden ve büyüme faktörlerinden oldukça zengin olmasının yanı sıra immünoglobülinler de içerir ve gametlerin olgunlaşması, döllenme ve embriyonik gelişim için uygun ortam sağlar. Bu sıvı aynı zamanda uterustan periton boşluğuna doğru mikroorganizmaların geçişini de önler. Tubal sıvı miktarında, plazma östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak menstrüel döngünün farklı evrelerinde değişiklik görülür. Proliferatif evrede günde yaklaşık 0,3 ml olan tubal sıvı, ovulasyon sırasında 20 ml ile en yüksek seviyeye ulaşır ve sekresyon evresine doğru gittikçe azalma göstererek menstruasyon evresinde 0,8 ml'ye düşer. Günlük salınan tubal sıvının üçte ikisi tuba uterina'nın ampulla bölgesi tarafından salgılanmaktadır [29, 66, 68, 71, 73]. Döllenme ve erken embriyonik gelişimdeki işlevlerinin yanı sıra tubal sıvı, yapısındaki hiyaluronan ile

tuba uterina içerisinde sperm kapasitasyonunu düzenler ve sperm'in canlılığının korunmasında rol oynar [74].

Tubal sıvıyla ilgili tüm bunlara ek olarak yapılan çalışmalar, tubal sıvının istmik bölgede uterus'tan ampulla'ya doğru, ampulla da ise çift yönlü hareket ettiğini göstermiştir. Ampulla da tam bir gel-git hareketinin olması ovum'un döllenmesi ve zigot'ta segmentasyonun başlaması için bu dalgalanmanın gerekli olduğunu göstermektedir [48].

Sil Hareketleri

Menstrüel döngü süresince tuba uterina epitelindeki sillerin oranı değişiklik gösterir. Östrojen sil artışını uyarıcı, progesteron ise baskılayıcı etki göstermektedir. Silyalar hücre yüzeyinde 2-4 µm çıkıntı yapan, keskin, sivri uçlu, yuvarlak bir kıl görünümündedir. Silyalar hücre membranıyla bağlı oldukları yerden kıvrılarak saniyede 10-20 kez ileri doğru hızlı ve ani bir hareket yapar. Sonrasında yumuşak, kamçıya benzer bir hareketle geriye hareket ederler. Bu ileri ve geri hareketi için gereken enerji 9+2 mikrotübül yapısındaki sillerin dış dinein kollarının ATPaz aktivitesi aracılığıyla karşılanır. ATP'ye ek olarak sil hareketi için kalsiyum ve magnezyum iyonları başta olmak üzere iyonik koşulların da uygun olması gerekmektedir. İleriye doğru hareket sırasında hücrenin çevresindeki sıvı silyanın hareketi yönünde sürekli itilir. Geriye doğru yavaş hareket ise sıvıyı ilerletmez. Sonuç olarak tubal sıvı sürekli hızlı vuruş yönünde hareket eder. Tuba uterina epitelindeki kinosilyalı hücrelerde çok sayıda sil olduğu ve tüm silyalar aynı yönde hareket ettiği için tubal sıvının ve oosit'in bir bölgeden diğerine etkin biçimde geçişi sağlanır [29, 68, 75].

Araştırmalara göre ovulasyondan hemen sonra siliyer atım frekansında büyük bir artış söz konusudur. Bu durum östrojen açısından zengin bir ortamda progesteronun etkilerine bağlanmıştır. İnsan tuba uterina dokularının kullanıldığı in vitro çalışmalar 10 µm konsantrasyonundaki östrodiol'ün sil hareketleri üzerinde hiç bir somut etkisinin olmadığını göstermiştir. Buna karşın bir başka çalışmada kobaylarda döngünün foliküler fazı boyunca yükselen östrodiol seviyesiyle birlikte sil atım frekansında küçük fakat ilerleyici bir artış olduğu gözlenmiştir. Bunlara ek olarak birçok in vitro çalışmada yüksek doz progesteronun sil atımlarını baskılayabildiği gösterilmiştir [68].

1980'li yıllarda yapılan çalışmalar PGE2 ve PGF2- α 'nın tavşan tuba uterina'larının fimbriya bölgesindeki siliyer atım frekansını arttırdığını göstermiştir. Bu etkinin hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarındaki bir artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha sonraki çalışmalarda Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) gibi araçların PGE'deki bir artışla siliyer atım üzerinde uyarıcı etki yaptığını desteklemiştir [76].

Sonuç olarak tuba uterinadaki silyalı hücreler ve düz kas katmanı oosit'in ve zigot'un uterus'a iletilmesini sağlayacak şekilde hareket ederken; tubal sıvı da fertilizasyon, erken gelişim ve spermiyumun kapasitasyonunda önemli rol oynamaktadır.

2.5. Tubal Nedenli İnfertilite (Tubal Faktör)

İnfertilite, en az 1 yıl herhangi bir korunma yöntemi olmaksızın cinsel ilişkiye girilmesine karşın gebeliğin gerçekleşmemesi olarak tanımlanmaktadır ve çiftlerin yaklaşık olarak % 15'inde görülmektedir. İnfertilitenin etiyolojisinde kadın faktör oranı % 40-55, erkek faktör oranı % 25-40 ve açıklanamayan infertilite oranı %10'dur. Kadınlarda infertilite nedenleri ovulatuvar disfonksiyon (yumurtlama bozukluğu), tubal faktörler, uterin patolojiler ve açıklanamayan bazı faktörlerdir [77].

Genel olarak tuba uterina'ların tıkalı veya hasarlı olması sonucunda normal fonksiyon gösterememesi ve buna bağlı infertilite "tubal faktörler" olarak adlandırılır ve tüm infertilite nedenlerinin % 30-35'ini oluşturur. Normalde sperm ve yumurta hücresi tuba uterina'nın ampulla bölgesinde karşılaşır ve döllenme burada gerçekleşir. Daha sonra oluşan zigot ya da embriyo tuba uterina boyunca ilerleyerek uterus'a yerleşir. Tubal faktörler varlığında bu olaylar zinciri gerçekleşmemektedir. Doğumsal anomalilere ek olarak pelvik inflamatuvar hastalıklar, endometriozis, ektopik gebelik ve tubal kistler infertiliteye neden olmaktadır [77].

➤ Pelvik İnfamatuvar Hastalıklar

İnflamatuvar hastalıklar, görülme sıklığı ve ciddi sonuçlar doğurmasından dolayı tubal bozuklukların en önemli nedenlerinden biridir. Dahası, tuba uterina'ların ovaryum ve rahim arasındaki anatomik yerleşimi onları her ikisinin de hastalıklarına ve rahatsızlıklarına duyarlı duruma getirir. Özellikle uterus'un inflamatuvar bozuklukları, tuba uterina silyalarından kaynaklanan uterin akımın zayıf bir koruma aracı olması ve intramural

parçanın dar lümeninin etkisiz bir bariyer olmasından kaynaklı olarak sıklıkla tuba uterina'lara kadar uzanabilir. Bu durumda oluşan enfeksiyon sonucu tuba uterina lümeni bakteri, beyaz kan hücreleri ve diğer sıvılar ile dolar. Bunun sonucunda mukozal hasar veya fimbriyalarda kısmen ya da tamamen tıkanıklıklar, ovaryum ve tuba uterina'ların dış kısmında adhezyonlar oluşabilir [71, 78].

Bir pelvik inflamatuvar atak sonrasında bile infertilite riski oldukça yüksektir. Yapılan bir çalışmada ilk atak sonrası tubal infertilite oranı yaklaşık % 12, iki atak sonrası % 35 ve üç veya daha fazla atak sonrasında ise % 75 olarak tespit edilmiştir [71].

➤ Endometriozis

Endometriyal dokunun gland ve stroma olarak uterus boşluğunun dışında yerleşim göstermesi "endometriozis" olarak adlandırılır. Endometriozisli kadınlarda periton boşluğundaki aktif makrofaj sayısı daha fazladır. Bu durum peritoneal sıvının siliyer atım frekansı üzerinde belirgin bir engelleyici etki göstermesine neden olur. Bununla birlikte endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında makromoleküler ovum yakalama önleyicisi (macromolecular ovum capture inhibitor) tespit edilmiştir. Bu durum fimbriyadaki silyaların üzerinde ovum yakalama aktivitesinin tamamen kaybolmasına neden olan bir zar oluşturur. Filamentöz maddenin benzer bir birikim mekanizmasının endometriozisli kadınlarda sil aktivitesini ve dolayısıyla da tubal taşınımı engelleyebileceği düşünülmektedir [68, 79].

➤ Ektopik Gebelik

Blastosistin uterus boşluğu dışında bir yere implantasyonu "ektopik gebelik" olarak adlandırılır. Ektopik gebeliklerin yaklaşık % 95'inden fazlası tuba uterina'larda özellikle de ampulla bölgesinde gerçekleşir. Fertilize ovum'un tuba uterina içinden geçişindeki bir gecikme ektopik gebeliğe yol açar. Bu gecikme, daralma ve sahte geçiş oluşumu (divertikül vb.) gibi tuba uterina'ların anatomik anormalliklerinden veya kasılabilme yeteneğindeki bir bozulma ve anormal sil aktivitesi gibi tüplerin işlevsel bozukluklarından kaynaklanabilir. Tubal gebeliklerde, lamina propriya uterus endometriyum'u gibi tepki verebilir ve desidual hücreler oluşturabilir. Ancak küçük çapı ve genişleme yetersizliği nedeniyle tuba uterina'nın büyüyen embriyoyu barındırması mümkün değildir. Kan

damarları ve doku tabakalarının trofoblast hücreleri tarafından yıkılması sonucunda tüp duvarı yırtılarak ölümcül bir kanamaya yol açar. [28, 46, 71, 80].

Başta tuba uterina'nın inflamatuvar bir hastalığı olan salfenjit olmak üzere, inflamasyon, cerrahi girişimler, tüp ligasyonu, intrauterin araçların kullanımı gibi tubal taşıma sisteminin bütünlüğünü bozan durumlar ektopik gebeliklere yol açabilmektedir [28, 42].

➤ Tubal Kistler

Peritonun mezotelyal kılıfından, mezonefrik veya paramezonefrik kanallardan köken alan tuba uterina kistleri genellikle bening (iyi huylu) özellik gösterirler ve fimbrial kistler ve paratubal kistler (Morgagni kisti) olmak üzere iki gruptan oluşurlar. Oldukça küçük olan fimbrial kistler tipik olarak fimbriaların sonlanış kısımlarında yer alırlar. Fimbrial kistlere kıyasla daha büyük boyutlara erişebilen paratubal kistler ise fimbriaların sonlanış kısımlarına bitişik yerleşim gösterirler. Histolojik olarak tek tabaka silindirik ya da kübik epitelden oluşan bu kistlerin içi enfekte olmayan sıvı ile doludur ve malignite olasılıkları % 2-3 kadardır [80, 81, 82].

2.6. Tiroid Bezi'nin Histofizyolojisi

Tiroid bezinin temel işlevi fiziksel büyüme, gelişme ve metabolizmanın düzenlenmesi için gerekli olan tiroid hormonlarının sentezidir. Bu hormonlar tiroid foliküler hücreleri tarafından salgılanan tiroksin (Tetraiyodotironin, T_4) ve triiyodotironin (T_3) olup her ikisi de iyot içeren amino asitlerdir. Vücudun metabolik hızını önemli ölçüde artırma özelliğine sahip T_4 ve T_3 'ün kontrolü hipotalamustan salgılanan TRH (Tirotropin serbestleştirici hormon) ve bunu takiben ön hipofizden salgılanan TSH (Tiroid uyarıcı hormon) tarafından sağlanır. Tiroid bezi ayrıca kalsiyum metabolizmasında önemli bir rol oynayan kalsitonin hormonunun salgılanmasından da sorumludur [29, 66, 67].

2.6.1. Tiroid hormonları

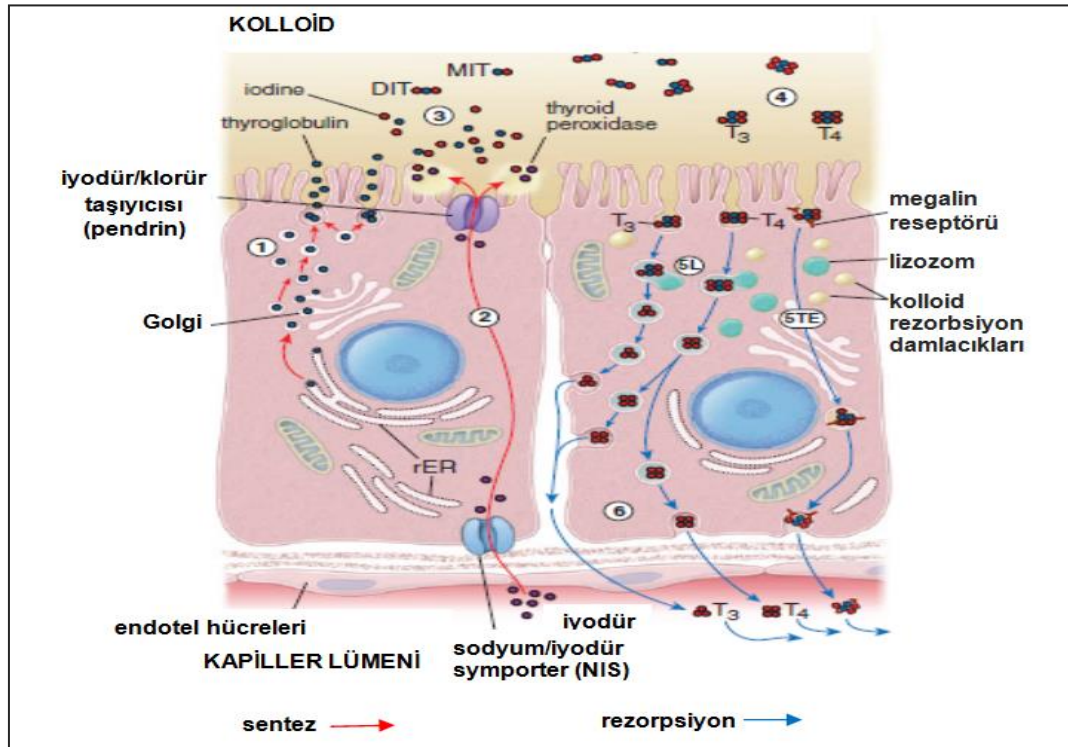
Tiroid bezinden salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık % 93'ü T_4 , yalnızca % 7 kadarı T_3 'tür. Bununla birlikte T_4 'ün büyük bir kısmı başlıca karaciğer ve böbrek olmak üzere periferik dokularda deiyodinasyon ile T_3 'e dönüştürülür. İki hormonun işlevleri niteliksel açıdan aynı olmasına karşın hız ve etki yoğunluğu bakımından

birbirlerinden ayrılırlar. Kanda T_4 'e oranla çok daha küçük miktarlarda bulunan T_3 'ün yarılanma ömrü daha kısadır. T_4 için bu süre 7 gün iken, T_3 için yalnızca 1 gündür. Aynı zamanda T_3 , T_4 'ün neredeyse 4 katı kadar daha yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu nedenle dokulara aktarılan ve kullanılan hormon esasen T_3 'tür [29, 46, 66].

2.6.2. Tiroid hormonlarının sentezi ve salgılanması

Tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanması hem ekzokrin hem de endokrin fazlar ile gerçekleşen çok aşamalı bir süreçtir. Her iki faz da TSH tarafından uyarılır ve aynı hücrede olaylanır. Genel olarak bu süreç 6 temel basamaktan oluşmaktadır [46]. Bunlar:

- 1) Tiroglobulin'in sentezlenmesi,
- 2) İyodür'ün tutulması, difüzyonu ve oksidasyonu,
- 3) Tiroglobulin'in iyotlanması,
- 4) T_4 ve T_3 iyodotironinlerin oluşması,
- 5) Tiroglobulin'in proteolizi,
- 6) T_4 ve T_3 'ün serbest formlarının dolaşıma salınmasıdır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. T_4 ve T_3 Sentezinin ve Salgılanmasının Basamakları [42]

Tiroglobulin'in sentezlenmesi

Tiroglobulin, tiroid foliküler epitel hücreleri tarafından sentezlenen dimerik bir glikoproteindir. Her biri 5496 amino asit içeren iki benzer alt birimden oluşmaktadır. 660 kDa'luk bir moleküler ağırlığa sahiptir ve ağırlığının % 10'unu karbonhidratlar oluşturur. Tiroglobulin'in kendi hormonal aktivitesi olmamasına karşın tiroid hormon sentezi için kritik 140 tirozin amino asiti içermektedir. Bu amino asitler, tiroid hormonlarının yapımı sırasında iyot ile birleşen başlıca maddelerdir [46, 66, 83].

Tiroglobulin geni 8. kromozomun uzun kolunda yer alır ve genin transkripsiyonu TSH tarafından uyarılır. Glikoprotein sentezi yapan diğer hücrelerde olduğu gibi tiroglobulin öncülü de hücrenin gER'inde sentezlenir. Sentezi takiben şeker bileşeninin büyük bir kısmı Golgi aygıtında glikolizasyon ile eklenir. Son olarak foliküler epitel hücrelerinin apikal veziküllerinden ekzokrin ürün şeklinde folikül lümenindeki kolloid içine salınır [46, 67, 72].

İyodür'ün tutulması, diffüzyonu ve oksidasyonu

Tiroid hormonlarının yapımı gastrointestinal yolla alınan ekzojen iyot varlığına bağlıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre alınması önerilen iyot miktarı erişkinlerde 150 µg, gebelik ve laktasyon dönemlerinde 200-250 µg, 0-6 yaş arası bebekler ve çocuklarda 90 µg, 6-12 yaş arası çocuklarda ise 120 µg'dir. Buna koşut şekilde T₄'ün normal oluşumu için iyodürler şeklinde haftada yaklaşık 1 mg veya yılda yaklaşık 50 mg iyota gereksinim vardır. Günlük iyot alımı 50 µg'ın altına düştüğünde tiroid bezi yeterli miktarda hormon yapımını gerçekleştiremez. Bunun sonucunda guatr ve hipotiroidizm gelişebilir [29, 84].

Ağız yoluyla alınan iyot, iyodür halinde ekstrasellüler sıvıya geçer. İyodürler, klorürler ile hemen hemen aynı biçimde bağırsak tarafından kana emilir ve dolaşıma girerler. Normalde iyodürlerin yaklaşık % 80'i hızlı bir şekilde böbreklerden atılır, sadece % 20 kadarı tiroid bezi hücreleri tarafından kan dolaşımından alınarak tiroid hormonu yapımı için kullanılır [29, 66].

Tiroid hormonlarının oluşumu için öncelikle kandaki iyodürlerin tiroid hücrelerine ve foliküllerine taşınması gerekmektedir. Foliküler epitel hücrelerinin bazal membranı iyodürü sekonder aktif taşıma ile kandan sitoplazmalarına aktarır. Bu olay "iyot tutulması" olarak adlandırılır ve 87 kDa'luk bir transmembran proteini olan sodyum/iyodür simporter (NIS) aracılığı ile gerçekleştirilir. NIS, her döngüde 2 Na⁺ iyonu ile birlikte 1 I⁻ iyonunu bazolateral membran boyunca hücreye aktaran bir pompa görevi görür. Söz konusu süreçte bir yoğunluk gradyentine karşı iyodür taşımak için gereken enerji, sodyumu hücre dışına pompalayan sodyum/potasyum ATPaz ile sağlanır. Bu sayede sodyumun hücrede kolay bir şekilde difüzyonu için düşük hücre içi Na⁺ yoğunluğu ve gradyenti oluşturulur [29, 42, 66].

NIS, normal bir bezde iyodürü plazmadaki seviyesinin 30-40 katı kadar yoğunlaştırma yetisine sahiptir. Bununla birlikte tiroid bezi aktivitesinin en yüksek olduğu zamanda bu oran 250 kata kadar yükselebilir. İyodür pompasının aktivitesi fizyolojik olarak TSH tarafından uyarılır, yüksek iyot yoğunluğu durumunda ise baskılanır. Benzer şekilde siyanür, florür, perklorat gibi anyonlar da iyodür taşınmasını olumsuz yönde etkiler [29, 67, 85].

Dolaşımdan aktif bir şekilde alınan iyodür iyonlarının kolloide erişebilmesi için öncelikle foliküler hücreden çıkması gerekmektedir. Bu işlem, hücrenin apikal membranında yer alan pendrin molekülü aracılığı ile pasif taşıma şeklinde gerçekleşir. Pendrin, 86 kDa'luk moleküler ağırlığa sahip bir iyodür/klorür taşıyıcısıdır ve SLC26 ailesinin bir üyesidir. Bu protein, ilk olarak tiroid işlev bozukluğu ve sağırılığa yol açan Pendred Sendromu'ndan sorumlu gen ürünü olarak tanımlanmıştır [42, 66, 86].

Pendrin tarafından kolloide aktarılan iyodür, I⁰ veya I⁻³ şeklinde oksitlenmiş iyot formuna dönüştürülür. Bu dönüştürme işlemi "iyodun oksidasyonu" olarak adlandırılır. Oksidasyon, foliküler hücrenin apikal membranında yer alan tiroid peroksidaz enzimi (TPO) ve ona eşlik eden hidrojen peroksit (H₂O₂) yardımı ile gerçekleşir. Bu iki bileşenin tiroid bezindeki birlikteliği önemlidir. Çünkü TPO demir (hem) halkası içeren bir enzimdir ve ancak H₂O₂ varlığında aktif duruma geçebilir. TPO aynı zamanda okside iyodun, tiroglobulinin depolanmış kolloide girdiği noktada yer almasını da sağlar. Peroksidaz sistemi thiourea, propilthiourasil, merkaptimidazol gibi antitiroid ilaçlarla baskılandığı veya kalıtsal olarak yokluğunun söz konusu olduğu durumlarda tiroid hormonlarının oluşum hızı 0'a düşer [28, 29, 87].

Tiroglobulin'in iyotlanması

Okside iyodun, tiroid hormon sentezi için öncü protein olan tiroglobulin molekülü ile bağlanması "tiroglobulinin organifikasyonu" olarak adlandırılır. Bu işlem kolloid içerisinde, foliküler hücre mikrovilluslarının yüzeyinde TPO'nun katalizör rolü oynadığı bir reaksiyon ile gerçekleşir. Tiroglobulin molekülüne peptid bağı ile bağlı tek bir tirozin kalıntısının fenol halkasındaki 3 nolu karbon atomuna 1 iyot atomunun bağlanması sonucu monoiyodotirozin (MIT) oluşur. Oluşan MIT kalıntısının 5 nolu karbon atomuna ikinci bir iyot atomunun bağlanması sonucunda ise diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Kandaki iyot yoğunluğunun aşırı yükselmesi organizmada organifikasyonun baskılanmasına neden olabilir. Bu durum "Wolff-Chaicoff" etkisi olarak bilinmektedir [29, 67, 88].

Okside iyodun tirozin kalıntısına bağlanması oldukça yavaş seyreden bir süreçtir. Buna karşın tiroid foliküler hücrelerinde yer alan iyodinaz enzimi bağlanma işleminin birkaç saniye ya da dakika içerisinde tamamlanmasını sağlar [29].

T₄ ve T₃ İyodotironinlerin oluşması

Tiroglobulin molekülü, bağlı DIT ve MIT moleküllerinin birbirleriyle reaksiyona girmesine izin veren bir yapıya sahiptir. Komşu iki DIT molekülü, dış halkayı oluşturan yan zincirlerin ortadan kaldırılmasıyla bir oksidatif yoğunlaşmaya girer. Bu şekildeki eşleşme (coupling) reaksiyonu sonucu tiroksin (T₄) oluşur. Benzer biçimde 1 DIT molekülü ile 1 MIT molekülünün eşleşmesi ile de triiyodotironin (T₃) ve çok az miktarda da T₃'ün periferdeki inaktif formu olan ters T₃ (RT₃) açığa çıkar. Sağlıklı insan tiroid bezinde günde yaklaşık 80 µg T₄, 4 µg T₃ ve 2 µg RT₃ salgılanır [29, 66, 67].

Eşleşme reaksiyonlarının nasıl oluştuğu hususunda 2 görüş vardır. İlki, tiroglobuline bağlı DIT veya MIT molekülleri arasında bir kenetlenme olduğunu (molekül içi kenetlenme) iddia eder. İkincisi ise dış halkayı oluşturan molekülün öncelikle tiroglobulinden ayrıldığını yani moleküller arası kenetlenmenin olduğunu ileri sürer. İki durumda da tiroid peroksidaz enzimi kenetlenmede rol oynar [66].

Oluşan T₄ ve T₃, tıpkı MIT ve DIT gibi tiroglobuline bağlı kalmaya devam eder ve folikül lümenindeki kolloid içerisinde depolanır. Her tiroglobulin molekülü yaklaşık olarak 30

adet T_4 ve birkaç T_3 molekülü içerir. Bu şekilde foliküllerde vücudun 2-3 ay boyunca ihtiyacı olan tiroid hormonu depolanmış olur. Bundan dolayı herhangi bir sebeple tiroid hormonu sentezi kesildiğinde birkaç ay süresince eksikliğin fizyolojik etkileri gözlemlenmez [29].

Tiroglobulin'in proteolizi

Hipofiz bezinden salgılanan TSH'a yanıt olarak foliküler hücreler reseptör aracılı endositoz ile kolloidden tiroglobulini alırlar. Bu aşamadan sonra tiroglobulin iki farklı hücreler arası yolağı takip eder.

- **Lizozomal yolakta**, foliküler hücrelerin apikal yüzeyinden uzanan psödopodlar ile alınan tiroglobulin endositotik veziküller aracılığıyla erken endozomlara taşınır. Endozomlar, hücre sitoplazmasındaki proteolitik enzimler içeren lizozomlarla hızlı bir şekilde kaynaşır. Bu aşamada hücrenin apikal kısmında yer alan kolloid rezorbsiyon damlacıklarının varlığı tiroglobulin proteolizine kanıt niteliğindedir. Daha sonra tiroglobulin lizozomal proteazlar tarafından yıkıma uğrar ve peptid bağları hidrolize edilir. Böylece tiroglobulin, yapı taşı olan karbonhidrat ve amino asitlere ayrışır ve serbest T_4 , T_3 ve inaktif iyodotirozinler olan DIT ve MIT açığa çıkar [29, 42, 67].

Serbest T_4 ve T_3 , hücrenin bazal kısmının çevresindeki kapiller aracılığıyla dolaşıma salınırken, DIT ve MIT dolaşıma salınmaz. Bunun yerine NADPH bağımlı mikrozomal 'iyodotirozin deiyonidaz' enzimi tarafından iyotları ayrılır ve sentezde yeniden kullanılabilir duruma gelmesi için pendrin kanalıyla kolloide geri döner. Konjenital iyodotirozin deiyonidaz yokluğunda bu geri dönüşüm sürecinin başarısızlığı nedeniyle idrarda DIT ve MIT görülmesinin yanı sıra bu kişilerde iyot eksikliği belirtileri de bulunur [66].

- **Transepiteliyal yolakta**, kolloiddeki tiroglobulinin bir kısmı apikal yüzeyde yerleşim gösteren bir protein olan megaline bağlanır. Megalin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) endositik reseptör ailesinin üyesi olan 330 kDa'luk bir transmembran proteindir. Tiroglobulin, megaline oldukça yüksek bir çekim gücü/afinite ile bağlanır ve endositoz ile hücre içerisine girer. Bu sayede transepiteliyal yolakta korunarak bazolateral membrana transsitoz yoluyla hücre

üzerinden iletilir. Burada megalinin bir kısmı tiroglobuline bağlı kalmaya devam eder ve kan dolaşımına katılır [29, 42, 89].

Yüksek TSH veya TSH benzeri uyarılarda megalinin ifadenmesi artar ve tiroglobulinin büyük bir kısmı transepiteliyal yolağı takip eder. Böylelikle lizozomal yolak kullanılmadığından T_4 ve T_3 'ün salınımı azalır [42].

T_4 ve T_3 'ün dolaşıma salınması

Dolaşıma salınan tiroid hormonlarının yaklaşık % 99'u karaciğerden sentezlenen plazma proteinlerine bağlı şekilde taşınır. Ancak fizyolojik olarak etkin olan ve hipofiz bezinden TSH salgılanmasını baskılayan, plazmada serbest olarak bulunan % 1'lik kısımdır. Proteine bağlanma, ihtiyaç olduğunda kullanıma hazır bir serbest hormon havuzu işlevi görür. Bu nedenle plazma proteinlerine bağlı olan ve serbest olan kısımlar arasında sürekli bir denge hakimdir [29, 66].

Tiroid hormonlarını bağlayan plazma proteinleri tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin olarak da adlandırılan tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumindir. Bunlardan bağlama kapasitesi en yüksek olan albumin, en düşük olan TBG olmasına karşın T_4 'ü bağlama affinitesi açısından tam tersi bir durum söz konusudur. Dolaşıma salınan T_4 'ün yaklaşık % 70'i TBG'ye, % 20'si transtiretine, % 10'u ise albumine bağlıdır ve plazmadaki serbest T_4 düzeyi sadece 2 ng/dL'dir. T_3 'ün ise % 53'ü albumine, % 46'sı TBG'ye, % 1'i transtiretine bağlı olarak bulunur ve plazmadaki serbest düzeyi 0.2 ng/dL'dir [66].

Plazmada tiroid hormonu bağlayan proteinlerin yoğunluğundaki değişiklikler T_4 ve T_3 düzeylerini de etkiler. Özellikle TBG düzeyindeki artış total T_4 ve T_3 düzeylerinde artışa, azalma ise düşüşü yol açar. Ancak serbest tiroid hormonları bu durumdan etkilenmediği için metabolik olarak bir değişiklik görülmez [66].

Dolaşımdaki T_4 'ün tamamının, T_3 'ün ise yaklaşık % 20'sinin ana kaynağı tiroid bezidir. T_3 'ün geri kalan % 80'lik kısmı karaciğer ve böbrek başta olmak üzere periferik dokularda T_4 'ün T_3 'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır. Kandaki ihtiyaca göre 5-deiyonidaz enzimi ile katalizlenen reaksiyon sonucu T_4 'ün iyotsuzlaştırılması ile T_3 elde edilir. Bu enzimin vücudun farklı bölgelerinde görev yapan 3 alt türü bulunur. D1, karaciğer ve

böbreklerde, D2 beyin ve hipofiz bezinde, D3 ise beyin ve üreme organlarında T4'ün deiyodinasyonundan sorumludur [42, 66].

Dolaşımdaki tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyon veya ATP bağımlı aktif taşıma ile alınır. Sonrasında iç mitokondrial membrandaki veya hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler [28].

2.6.3. Tiroid hormon salınımının düzenlenmesi

Vücutta metabolik aktivitenin normal seviyelerinin korunabilmesi için her zaman uygun miktarda tiroid hormonu salgılanmalıdır. Bu ideal salgı düzeyi hipotalamus ve hipofiz bezinin iş birliği ile çalışan özel geri bildirim mekanizmaları aracılığıyla kontrol edilir.

Bir hipotalamik tripeptid olan TRH, hipotalamusun medyan eminens'indeki sinir uçlarından salınır ve hipotalamik-hipofiziyel portal ven sistemiyle hipofizin ön lobuna taşınır. TRH, ön hipofiz bezi hücrelerinin zarında yer alan TRH reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, hücrelerdeki *fosfolipaz ikinci haberci sistemini* etkin duruma geçirir ve çok miktarda fosfolipaz C üretilmesine neden olur. Bunu takiben kalsiyum iyonları ve diaçil gliserol dahil pek çok ikinci habercilerden oluşan bir kaskat gönderilir ve TSH'ın serbest kalması sağlanır. TRH salınımı, dolaşımdaki tiroid hormon yoğunluğuna bağlı olarak negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilir. Bunun yanı sıra T₃ direkt olarak hipofiz bezindeki TRH reseptör sayısını azaltarak da TSH salınımını azaltabilir [29, 67].

TRH'nin etkisi ile salınan ve tirotropin olarak da bilinen TSH, 28 kDa molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir. Hipofizdeki bazofilik tirotrop hücreler tarafından pulsatil olarak salgılanır. Ortalama salgılama yaklaşık 21.00 civarında yükselmeye başlayıp gece yarısı pık yapar ve sonrasında gün içerisinde azalır. TSH, tiroid bezi foliküler hücre membranının bazal yüzeyinde bulunan reseptörlerine (TSHr) bağlanır. Bu bağlanma sonucunda adenilat siklaz aktive olur ve o da hücre içerisinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu artırır. Siklik AMP, kendisine bağımlı protein kinazları etkinleştirerek proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Bu şekilde bir ikinci haberci olarak işlev görür ve tiroid hücrelerinin tüm enzim sistemlerini uyarır [29, 66].

TSH, tiroid bezi hücrelerinde;

- ✓ İyodür yakalama oranını,
- ✓ NIS pompasının etkinliğini,
- ✓ TPO'nun etkinliğini ve H_2O_2 oluşumunu,
- ✓ Tirozinin iyodinasyonunu,
- ✓ Tiroglobulinin endositozunu artırır [29, 66].

Tiroid salgısının günlük korunması, tiroid hormonları ile TRH ve TSH arasındaki geri bildirim etkileşimine bağlıdır. TRH aracılığı ile olduğu düşünülen düzenlemeler içerisinde en iyi bilinen uyarılardan biri soğuğa maruz bırakılmadır. Deney hayvanlarında ve bebeklerde soğuk, dolaşımdaki TSH seviyesinde belirgin bir artışa yol açarken, erişkin insanlarda bu artış önemsizdir. Bunun yanı sıra stres, heyecan, kaygı gibi sempatik sinir sistemini etkileyen çeşitli duygusal reaksiyonlar ise TSH salınımını baskılayıcı bir etki göstermektedir. Yine dopamin, somatostatin ve glikokortikoidlerin de TSH salgılanmasını hipofiz seviyesinde baskıladığı bilinmektedir [29, 66].

2.7. Tiroid Hormonlarının Vücuttaki Etkileri

T_4 ve T_3 'ün vücuttaki normal büyüme ve gelişmenin sağlanması için çok çeşitli etkileri vardır. Tiroid hormonları;

- Metabolik olarak etkin dokuların hemen hemen hepsinde metabolik aktiviteyi ve beraberinde O_2 tüketimi ile ısı üretimini artırır.
- Mitokondrilerin sayısını ve etkinliğini artırarak hücresel işlevler için gerekli enerjinin sağlandığı ATP oluşumunu hızlandırır.
- NA-K ATPaz enzimini artırarak bazı dokularda iyonların hücre zarından aktif taşınımını artırır.
- Fetal dönemde plasental bariyeri geçerek beynin büyüme ve gelişmesini sağlar.
- Tiroid hormonlarının yokluğunda büyüme hormonunun salgılanması da baskılandığından büyüme ve iskelet gelişimi için temeldir.
- Karbonhidrat ve yağ metabolizmasını hızlandırır.
- Vitamin gereksinimini artırır.
- Kan akışı, kalp hızı ve debisi, solunum hızı ve bazal metabolizma hızını artırır.

- İskelet kaslarının işlevlerini arttırır. Hormonlardaki hafif artış kasların cevabını güçlendirirken aşırı artış söz konusu olduğunda protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir.
- Tiroid hormonları kandaki kolesterol seviyesini düşürür.
- Merkezi sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir.
- Seksüel işlevleri etkiler [29, 66].

2.8. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, vücudun normal yaşamsal işlevlerini yerine getirebilmesi için gerekli olan tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Hormonların doku üzerindeki etkilerinin gelişmemesi neticesinde metabolik olaylarda genel bir yavaşlama söz konusudur. Görülme sıklığı yaşlanma ile birlikte artış gösterir ve ayrıca erişkin bireylerde kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir [90, 91].

Hipotiroidizm; primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidizm olmak üzere 3 alt grupta sınıflandırılabilir. Primer hipotiroidizm tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere, sekonder hipotiroidizm hipofiz kökenli TSH yetersizliğine, tersiyer hipotiroidizm ise hipotalamus kökenli TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Nadiren tiroid hormonlarının periferik etkisizliğine bağlı olarak da hastalık gelişebilir [92].

Hipotiroidizm olgularının % 95'ten fazlasını primer hipotiroidizm oluşturur. Bu kişilerde TSH değeri yüksek, serbest T4 değeri düşük, serum T3 düzeyi ise değişkendir. Hastalık genellikle tiroid bezine karşı bir otoimmünite ile başlar. Ancak bu durumda otoimmünite hipertiroidizmde olduğu gibi bezi uyarmaktan ziyade onu tahrip eder. Hastaların çoğunda tiroid bezleri, öncelikle tiroid inflamasyonu anlamına gelen otoimmün tiroidit'i gösterir. Otoimmün tiroidit'te ayırt edici özellik tiroglobuline, tiroid peroksidaza ve TSH reseptörüne karşı anormal otoimmünoglobulinlerin bulunmasıdır. Sonuçta tiroid hücre apoptozu ve foliküllerde önemli ölçüde hasar ortaya çıkar [29, 42, 91, 93].

Primer hipotiroidizme yol açan diğer durumlar: iyot eksikliği veya fazlalığı, tiroidektomi ameliyatı, konjenital tiroid agenezi veya atrofisi, hormon sentez defektleridir. Ayrıca bazı ilaçlar da tiroid bezinin işlevini baskılayabilir. Çoğu bunu ya iyodürün tutucu mekanizmaya

müdahale ederek ya da iyotun organik bağlanmasını bloke ederek yapar. Tüm bu etkenlerin sonucunda oluşan dolaşımdaki tiroid hormon düzeyindeki düşüş TSH salınımını uyarır. Bu durum daha fazla tiroglobulin sentezlemek adına bezin hipertrofiye uğramasına bir başka deyişle guatr'a yol açar [42, 66, 94].

Hipotiroidizmin bulgu ve belirtileri tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişkenlik gösterir. Hasta bireylerde genellikle halsizlik, yorgunluk, konsantrasyon zorluğu, unutkanlık, ciltte kuruluk, saçlarda dökülme ve depresyona yatkınlık görülebilir. Bununla birlikte kas sertliği ve ağrıları, kan hacminde ve kalp atım hızında azalma, vücut ağırlığında artış, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, kabızlık ve infertilite de hastalığın fizyolojik özellikleri arasındadır [29, 95].

2.8.1. Hipotiroidizm'in üreme sistemi üzerine etkisi

Tiroid hormonunun üreme sistemi üzerindeki etkisi spesifik bir işleve göre belirlenemez. Üreme organları üzerinde doğrudan metabolik etkilerinin olabileceği gibi hipofiz hormonlarının uyarıcı ve baskılayıcı geri besleme mekanizmalarının birleşiminden kaynaklı dolaylı bir etki de söz konusu olabilir [29].

Üreme çağındaki kadınlarda (20-40 yaş) hipotiroidizm görülme sıklığı % 2-4 arasında değişir [96]. Hipotiroidizm, anormal cinsel gelişimden başlayarak menstrual düzensizliklere kadar oldukça geniş çaplı üreme bozukluklarıyla ve infertilite ile ilişkilidir. Çoğunlukla şiddetli hipotiroidizm olgularında yaygın olarak azalmış libido ve başarız ovulasyon görülür. Hafif hipotiroidizmde ise ovulasyon ve gebelik oluşabilir. Ancak bu gebelikler genellikle ilk trimesterde düşük, ölü doğum ya da prematürite ile sonuçlanır. Yine doğurgan yaştaki kadınlarda hipotiroidizm; oligomenore, amenore, polimenore ve menoraji gibi siklus uzunluğu ve kanama miktarında değişikliklere de sebep olarak üreme sistemi üzerinde olumsuz rol oynar [97, 98, 99].

Hipotiroidizm ve infertilite üzerine yapılan çalışmalar oldukça azdır. Sağlıklı kontrol grubu kadınların % 2-4'ünde infertilite görülürken, hipotiroidili kadınlarda bu oranın % 6 olduğu bilinmektedir [100]. Ayrıca infertil kadınların % 2-3'ünde artan serum TSH seviyesi dikkat çekmektedir. Yüksek serum TSH seviyesi hem menstrual anormalliklerin şiddeti hem de başarısız oosit üretimi ile ilişkilidir. Bununla birlikte hipotiroidizm yine fertilité üzerinde

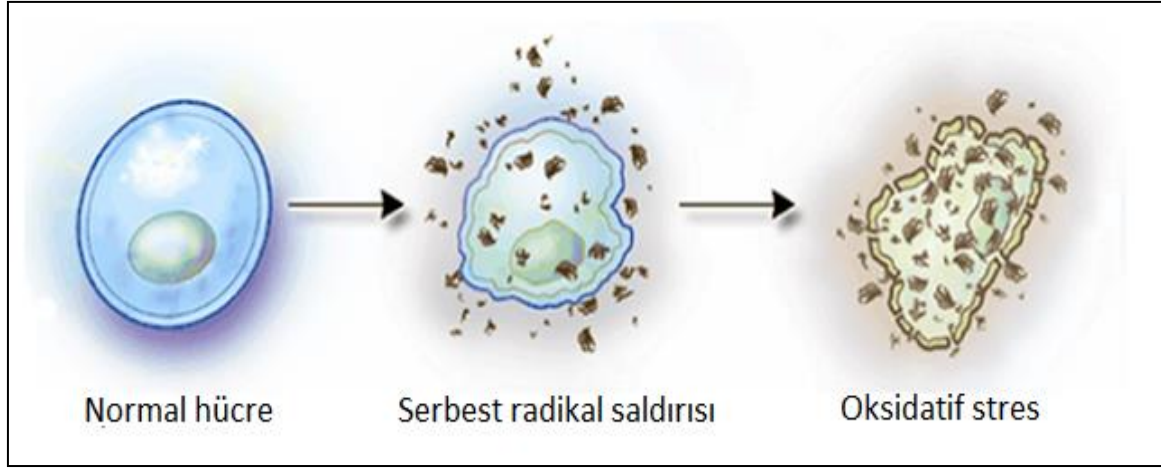
çevresel östrojen metabolizmasını değiştirerek ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltarak da etki gösterebilir. İki durumda da hipofiz düzeyinde anormal geri besleme mekanizması devreye girer [101, 102].

Hipotiroidizmin dişi üreme sistemi organlarının histolojik yapısı üzerine etkisini araştırmaya yönelik çalışmalar çok azdır. Ancak çalışmalarda genel olarak ovaryum ağırlığında, folikül ve korpus luteum sayısında düşüş, tuba uterina epitel yüksekliğinde, uterus endometriyum kalınlığında ve endometrial bezlerin sayısında azalma öne çıkan durumlar arasındadır [103].

2.9. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres

Atomlar, çekirdek ve çekirdeğin etrafındaki orbital denilen yörüngelerinde birbirine zıt konumlanmış elektron içerir. Bu elektronlar eşlenmiş veya ortaklanmış elektron olarak adlandırılır. Son yörüngelerinde bir veya daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron içeren atom ya da atom gruplarına ise serbest radikaller adı verilir. Bu eşlenmemiş elektron nedeni ile serbest radikaller kararsız yapıdadır ve çevrelerindeki moleküllerle hızlı reaksiyona girme, son yörüngelerindeki elektronu paylaşma eğilimindedirler. Bu nedenle kimyasal olarak oldukça aktif ancak zararlı moleküllerdir [104, 105, 106].

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır ve bunlar reaktif oksijen türleri (ROS) olarak bilinir [107]. Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, radyasyon, zararlı gazlar, alkol ve sigara kullanımı, çeşitli tıbbi tedavi yöntemleri gibi pek çok etken ROS oluşumuna yol açar. Reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutar. Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, bu radikalleri tespit etme ve yakalama yeteneğine sahip maddelere 'antioksidan' adı verilir. Herhangi bir nedenle ROS üretiminde artış ve onları detoksifiye eden antioksidan savunma sisteminde yetersizlik olması durumunda oksidatif dengenin bozulması "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Oluşan oksidatif stres hücre membranındaki protein ve lipidleri yok ederek hücrelerin işlevini engellemek, çekirdek membranını yıkarak genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık duruma getirmek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek vücut savunmasını düşürmek gibi pek çok olumsuz duruma neden olur. Tüm bunların sonucunda da metabolik bozukluklara, hücre hasarına ve hatta ölüme yol açabilir [108, 109, 110, 111].



Şekil 2.15. Oksidatif stres durumunda hücre

2.9.1. Oksidatif stres ve hipotiroidizm ilişkisi

Tiroid hormonları tüm hedef dokulardaki bazal metabolizma hızını etkileyen başlıca faktörlerden biridir. Bu hormonlar oksidatif metabolizmayı düzenler ve serbest radikal üretiminde önemli bir rol oynar. Diğer taraftan protein, vitamin ve antioksidan enzim sentezini ve yıkımını da düzenlediği bilinmektedir. Normal metabolizma sırasında en önemli ROS üretim yeri mitokondrilerdir. Tiroid hormonlarının başlıca etkilerinden biri de artan ROS üretimiyle sonuçlanan mitokondriyel solunumu arttırmaktır [112, 113, 114].

Hipotiroidizmde tiroid hormon düzeylerindeki azalmanın yol açtığı metabolik baskılanma nedeniyle oksidatif yan ürünlerde azalma beklenir. Ancak hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Buna karşın artan oksidatif stresin kaynağının, antioksidanlardaki azalma mı yoksa ROS üretimindeki artış mı olduğuna dair kesin bir sonuca varılamamıştır [115, 116].

İnsanlarda hipotiroidizm ve oksidatif stres ile ilgili veriler oldukça azdır. Yapılan literatür taramalarına göre hipotiroidizm durumunda çoğunlukla malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), süper oksit dismutaz (SOD), tiyobarbitürik asit (TBA) ve katalaz (CAT) düzeylerinin arttığı bilinmektedir [117, 118, 119].

Birçok hastalığın patogenezinde rol oynayan oksidatif stresin, tiroid hastalıklarında hastalığın sebebi olarak mı yoksa sonucu olarak mı oluştuğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte hipotiroidizm durumunda oksidatif stres ve antioksidan savunmanın nasıl etkilendiğine dair de daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.9.2. Oksidatif stres belirteçleri

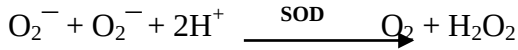
Oksidatif stres, genelde lipid peroksidasyonun en önemli ürünlerinden olan MDA; oksidatif DNA hasar belirteci olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG); protein oksidasyonu SOD, GPx, CAT, glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimler; , transferrin, albumin, melatonin, sistein, askorbik asit gibi enzim olmayan antioksidanların ölçümü ile belirlenir. Oksidatif stres durumunu değerlendirmek için genellikle kullanılan başlıca yöntemler Çizelge 2.1'de gösterilmiştir [120].

Çizelge 2.1. Oksidatif stres belirteçleri [120, 121]

	BELİRTEÇLER
Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EPR)
Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	1. Lipit peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi Melondialdehit (MDA) Aldehitler 2. Protein hasarının belirlenmesi 3. DNA hasarının belirlenmesi 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)
Antioksidan savunma sisteminin ölçümü	1. Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi Süperoksit dismutaz (SOD) Glutatyon peroksidaz (GPx) Katalaz (CAT) Glutatyon-S-Tranferaz (GST) Glutatyon redüktaz (GR) 2. Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi 3. Enzim olmayan antioksidanların değerlendirilmesi Glutatyon Melatonin Albumin Transferrin Laktoferrin Askorbik asit (C vitamini) Glikoz
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Bakır (Cu), çinko (Zn), mangan (Mn), demir (Fe), selenyum (Se) elementleri

2.9.3. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılan SOD

Süperoksit dismutaz en önemli hücre içi antioksidan enzimlerden biridir. Bu enzim süperoksit anyonunun moleküler oksijene ve daha az reaktif bir ürün olan hidrojen perokside dönüşümü katalize ederek radikallerin etkisini azaltmada etkin rol oynar [122, 123].



SOD hücre içi yerleşimi nedeniyle oksidatif strese karşı ilk kademe savunma hattı olarak yer almaktadır. Bu nedenle SOD aktivitesi, ifadenmesi veya her ikisi de çeşitli fizyolojik ya da patofizyolojik durumda değişiklik gösterebilir. SOD'un sitozoldeki dimerik izomeri olan bakır-çinko süperoksit dismutaz (CuZn-SOD) süperoksit dismutaz-1 (SOD-1) tarafından kodlanır.

Farelerde CuZn-SOD eksikliğinin sonuçlarından biri infertilitedir. Bu durum bu enzimin fertilite üzerinde potansiyel role sahip olduğunu destekler. İnek tuba uterina dokusunda östrus döngüsü süresince bakılan SOD ifadenmesi başarılı bir döllenme ve implantasyon için bu antioksidan enzimin fizyolojik öneme sahip olduğunu göstermektedir. İnsanlarda orta/şiddetli endometriozisli infertil kadınların kumulus hücrelerinde SOD-1 ekspresyonu artmaktadır. Bu kişilerde aynı zamanda SOD-1, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu takiben klinik hamileliğin potansiyel biyobelirteci olabilir [124, 125, 126].

2.9.4. Oksidatif DNA hasarının değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılan 8-OHdG

DNA oldukça kararlı bir molekül olmasına karşın lipitler, karbonhidratlar ve proteinler gibi kimyasal olarak oksidatif hasara uğrayabilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin artması, antioksidan enzim seviyelerinin azalması ve DNA onarım mekanizmalarının yetersiz kalması durumunda oksidatif DNA hasarlarında artış olmaktadır. Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da tek ve çift dal kırıkları, baz katılımı ya da bazlarda yeniden düzenlenme gibi baz modifikasyonları, abazik alanlar veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanmalar ortaya çıkabilir [127].

Oksidatif DNA hasar belirtici olarak çoğunlukla baz hasarları değerlendirilmektedir. Bunlar içerisinde en fazla bilineni 8-OHdG'dir. Cu^{+2} iyonları DNA'da G-C'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğu için oksidatif hasara en çok uğrayan baz guanin'dir. Hidroksil radikalleri, guanin molekülünde 8. pozisyonda etkileşerek oksidasyona neden olur. Değişikliğe uğrayan DNA'nın oksidatif hasarı sonucunda oluşan 8-OHdG hem hasarın hem de onarım seviyesinin göstergesi olarak en yaygın ölçülen belirteç kabul edilir [127, 128].

8-OHdG'düzeyleri yüksek oranda dejenere oosite sahip kadınlarda ve şiddetli endometriozisli kadınlarda önemli derecede yüksektir. Fare ovaryumlarında artan yaş ile birlikte ovaryan foliküller ve intersitisyel hücrelerde 8-OHdG immün boyamalarında büyük ölçüde artış olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak 8-OHdG'nin yüksek düzeyleri düşük fertilizasyon oranı ve zayıf embriyo kalitesi ile ilişkilidir [129, 130, 131].

2.10. Arı Sütü

Arı sütü, genç işçi bal arılarının (*Apis mellifera*) hipofarengeal ve mandibular bezleri tarafından salgılanan özel bir besin maddesidir. Kraliçe arı ile işçi arılar yumurtadan çıktıklarında aynı genetik yapıya sahiptir. Ancak larval dönemdeki beslenme, işçi arıdan kraliçe arının farklılaşmasına yol açar. Dölllenmiş arı yumurtalarının tamamı olgunlaşma sürecinin ilk üç günü boyunca arı sütüyle beslenir. Üçüncü günden itibaren arı sütü, bal ve polen karışımıyla beslenen larvalar işçi arı, saf arı sütü ile beslenmeye devam eden larvalar ise kraliçe arıya farklılaşır [132, 133, 134].

Larval dönemdeki birkaç günlük beslenme farkı, kraliçe arı ile işçi arılar arasında hem yapısal hem de fiziksel olarak bazı farklılıkların oluşmasına neden olur. Tüm yaşam dönemleri boyunca temel besin olarak arı sütüyle beslenen kraliçe arılar işçi arılara göre daha iri ve daha dayanıklıdır. İşçi arı larvaları gelişimlerini 21 günde tamamlarken kraliçe arılar için bu süre yaklaşık 16 gün kadardır. Ayrıca işçi arılar yalnızca 7-8 hafta yaşarken, kraliçe arıların ortalama yaşam süresi 5-7 yıldır. Bir diğer fark ise kraliçe arıların üreme organlarının iyi gelişmiş olmasına karşılık işçi arıların polen sepeti, mandibulaları, kuluçka salgı bezi ve bal mumu salgı bezi gibi organları iyi gelişmiştir. Olağan üstü verimliliğe sahip kraliçe arı günde kendi ağırlığının neredeyse 2 katı kadar yumurta üretebilirken işçi arılar da dişi bireyler oldukları halde yumurta bırakamazlar [134, 135, 136].

2.10.1. Arı sütünün fiziksel özellikleri

Arı sütü sudan zengin, kremi kıvamda, homojen bir maddedir. Çoğunlukla beyaz veya bej renklerde olup depolama sırasında geçen zamanla sarı renge daha çok yaklaşır. Kendine has ekşimsi bir tada ve keskin, mayhoş bir kokuya sahiptir. Yoğunluğu yaklaşık olarak $1,1 \text{ g/cm}^3$ olup kısmen suda çözünebilir karakterdedir. Viskozitesi su içeriğine ve zamana göre değişiklik gösterir. Oda sıcaklığında veya $+5^\circ\text{C}$ 'de saklandığında yavaş yavaş daha viskoz bir yapı kazanır. Arı sütünün kalitesi arının ırkına, flora ve iklime göre değişkenlik gösterir ancak bunların yanı sıra petek gözünde ve depolandığı yerde yapısında oluşan değişikliklere de bağlı olduğu bilinmektedir. Saflığı ile ilgili tek problem ise larval deri kalıntıları ve bal mumu bulaşması ile ilgilidir ve bu durum arı sütünün toplanma yönteminden kaynaklanmaktadır [137, 138, 139].



Şekil 2.16. Arı sütünün fiziksel yapısı [140]

2.10.2. Arı sütünün kimyasal özellikleri

Arı sütünün temel bileşenlerini su, proteinler, karbonhidratlar, lipitler, vitaminler ve mineraller oluşturmaktadır. Taze arı sütünün içeriğinde yaklaşık % 60-70 su, % 12-15 ham protein, % 10-12 karbonhidrat, % 3-7 lipit, % 2-3 mineraller, % 0,8-4 oranında ise tanımlanamayan maddeler bulunmaktadır [141, 142].

pH'sı 3.6- 4.2 arasında değişen arı sütünün kuru ağırlığının çoğunluğunu oluşturan azotlu bileşiklerin % 73,9'unu proteinler, % 2,3'ünü amino asitler, % 0,16'sını ise peptitler oluşturmaktadır. İçerdiği proteinin % 82-90'ı albumindir. Amino asitlerin hepsi insan için

esansiyel olup toplam 29 amino ait ve türevleri bulunmaktadır. Bunlar arasında en fazla bulunanları ise aspartik asit ve glutamik asittir. Serbest amino asitler içerisinde ise prolin ve lizin en yüksek miktarda bulunanlardır [135, 143, 144].

Toplam karbonhidratın % 90'ını glikoz ve fruktoz oluştururken daha az miktarlarda sükroz, maltoz, trehaloz, riboz ve erloz da bulunmaktadır [145].

Arı sütü içeriğindeki lipidlerin % 80-90'ı serbest yağ asitlerinden, geri kalan kısmı ise nötr lipidler, steroller ve hidrokarbonlardan oluşur. Yağ asitleri birçok bitki ve hayvan yapısında bulunandan farklı olarak çoğunlukla kısa zincirli (8-10 karbon atomlu) hidroksi yağ asitleri veya dikarboksilik asitlerdir. Bu yağ asitlerinin, arı sütünün pek çok biyolojik özelliğinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. En önemlisi antibiyotik etkisi olduğu bilinen 10-hidroksi-2-dekenoik asit (10-HDA)'tir. 10-HDA aynı zamanda diğer yağ asitleriyle birlikte antibakteriyel özelliğe sahiptir [135, 146, 147].

Arı sütü içerisinde çok sayıda mineral bulunmasına karşın miktar olarak fazla değildir. Bu mineraller bulunma çokluğuna göre potasyum, kalsiyum, kükürt, fosfor ve demir şeklinde sıralanabilir. Bununla birlikte mineral içeriğinde eser miktarlarda magnezyum, çinko, sodyum, alüminyum ve bakır da bulunmaktadır [135, 148].

Arı sütü vitamin açısından oldukça zengin bir besin maddesidir. Bu vitaminler içerisinde en çok bulunanlar; tiamin (B1), riboflavin (B2), niasin (B3), pantotenik asit (B5), pridoksin (B6) ve folik asit (B9)'tir. Daha az olarak da A, C, D ve E vitaminleri içerdiği bilinmektedir [149, 150].

Arı sütü içinde tanımlanan diğer kimyasal bileşenler; biopterin ve neopterin olarak bilinen iki heterosiklik madde, adenosin, üridin, guanosin, iridin, sitidin nükleotidleri, AMP, ADP ve ATP, asetil kolin ve glukonik asittir. Yine az miktarda da benzoik asit, malik asit, laktik asit ve sitrik asit de bulunmaktadır. Tüm bunlar dışında "tespit edilemeyen diğer maddeler" adı altında belirtilen kısmın oldukça önemli olduğu bilim insanlarınca düşünülmektedir [151, 152].

2.10.3. Arı sütünün biyolojik etkileri

Arı sütünün bilinen çok sayıda biyolojik etkisi vardır. Farmakolojik olarak kan damarlarını genişletici ve kan basıncını düşürücü, yorgunluk giderici, tümör önleyici, bağışıklık sistemini uyarıcı, antioksidatif, antibakteriyel ve antialerjik birçok etkiye sahiptir. Ayrıca büyüme ve gelişmeyi hızlandırıcı, hormonal düzenleyici, cinsel gücü ve döl verimini arttırıcı etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Bu nedenle arı sütü 30 yılı aşkın süredir ticari olarak tıbbi ürünler, gıdalar ve kozmetikte yaygın olarak kullanılmaktadır [149, 153].

Antioksidatif Etki :

Arı sütünün en önemli fizyolojik etkilerinden biri antioksidan özelliğe sahip olmasıdır. Çünkü antioksidatif etki kanser, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve diyabet gibi pek çok hastalıktan korunmada ciddi önem taşır [154].

Suda çözünebilen arı sütü proteinlerinin hidrolizinden elde edilen peptitlerin 4 tanesi in vitro lipit peroksidasyonuna karşı antioksidan etki göstermektedir. Ayrıca bu peptitler insan kültür hücrelerinde oksidatif strese kaynaklı hücre ölümüne karşı koruyucu rol oynarlar. Arı sütü, ratlarda in vivo ve in vitro lipit peroksidasyonunu baskılayıcı özelliğe sahiptir [155]. Mantar kültürlerinde ortama arı sütü eklenmesinin doz bağımlı olarak hücre içi oksidasyonu azalttığı bilinmektedir [156]. 16 Hafta boyunca arı sütü verilmiş farelerin böbrek DNA'sında ve serumda oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG seviyeleri azalmaktadır. Bu durum aynı zamanda azaltılmış oksidatif hasar mekanizması ile farelerin ortalama ömrünün uzamasına yol açmaktadır [157].

Antibakteriyel Etki:

Arı sütü içeriğindeki royalisin isimli protein, çok düşük konsantrasyonlarda bile gram-pozitif bakterilere (Lactobacilus helveticus, Clostridium, Corynebacterium, Leucnostoc, Staphilococcus, Streptococcus) karşı etki göstermektedir. Ancak gram-negatif bakterilere karşı aynı etki tespit edilememiştir. Royalisin, balı bakteriyel bulaşmalara karşı koruduğu düşünülmektedir [158] Arı sütünün, proteinler ve peptitler gibi suda çözünür bileşenlerinin gram-pozitif bakteri ve mantarları baskılama özelliği vardır. Tüm bu antibakteriyel bileşenlerin, arıların bağışıklık sisteminde bulunduğu kabul edilmektedir [159].

In vitro çalışmalarda yukarıda da sözü geçen ve lipit kısmının ana bileşeni olan 10-HDA birçok bakteriye karşı antibiyotik etki göstermektedir. Bu yağ asidi, *Micrococcus pyogenes*'e karşı penisilinden % 25, *Escherichia coli*'ye karşı ise klortetrasiklinden % 20 daha az etki gösterir. Ancak uzun süreli depolanma durumunda bu etkinin azalmaktadır [146]. Bununla birlikte 10-HDA'nın *Staphylococcus aureus*'a karşı da antibakteriyel etkisinin olduğu bilinmektedir [159].

İmmünmodölatör ve Antialerjik Etki:

Arı sütünde elden edilen majör arı sütü proteini 3 (MRJP3) bağışıklık sistemi uyarılmış farelerde serum immunoglobulin G₁ ve immunoglobulin E seviyelerini baskılar. Aynı zamanda bu protein, interlökin-4 (IL-4), interlökin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) salınımını ve T lenfosit proliferasyonunu da baskılar. Böylece MRJP3'ün hem in vivo hem de in vitro immünmodölatör etkisi bulunmaktadır [160]. Arı sütünden izole edilen yağ asitleri, konsantrasyona bağlı olarak rat dendritik hücre ve T hücre kültürlerinde immün cevabı düzenler. Arı sütü T hücrelerinin proliferasyonunu uyarır ancak yüksek konsantrasyonlarda inhibe eder [161]. 28 Gün boyunca arı sütü uygulanan tavuklarda dolaşımdaki lökosit ve lenfosit sayıları artmaktadır [162].

Arı sütünün, tümör nekrozis faktöre özel IFN- γ üretiminin düşürülmesi ve iNOS ifadenmesinin yükseltilmesi yoluyla atopik dermatitlerden kutanöz lezyonların gelişimini durdurduğu bilinmektedir. Bununla birlikte hipertrofi, hiperkeratoz ve epidermis-dermis inflamatuvar hücrelerin infiltrasyon (sızıntı) düzeylerini düşürür [163].

Anti-inflamatuvar ve yara iyileştirici etki:

Arı sütü, kronik diyabetik ratlarda anti-inflamatuvar etki gösterir ve aynı zamanda yara iyileşmesini de hızlandırır [164]. In vitro çalışmalarda interferon ile uyarılmış fare peritoneal makrofaj kültürüne ilave edilen arı sütü süspansiyonları doza bağımlı olarak pro-inflamatuvar sitokin üretimini etkin bir şekilde baskılar. Arı sütünün makrofajlar üzerinde sitotoksik etki olmaksızın pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayan faktörleri içerdiği, bunun da MRJP3 olabileceği düşünülmektedir [165]. Kan lenfosit hücre kültürlerinde arı sütü ilavesinin sitokin salınımını azalttığı da bilinmektedir [166].

Arı sütü anti inflamatuvar etkiye sahiptir ve granülasyon dokusu oluşumunda eksüda ve kollajen oluşumunu destekleyerek yara iyileşme kapasitesini artırırken, iyileşme süresini de kısaltır [167]. Askorbik asit varlığında 10-HDA etkisiyle arı sütü, deri fibroblastlarının kollajen üretimini arttırmaktadır. Bunu da kollajen üretimi için önemli olan transforme edici büyüme faktörü (TGF- β 1) üretimini başlatarak yaptığı düşünülmektedir [168].

Anti-tümöral Etki:

Arı sütünün anti tümör etki mekanizması, içerisinde bulunan 10-HDA aracılığı ile gerçekleşir. 10-HDA, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'nin uyardığı anjiyogenez üzerinde baskılayıcı etki gösteren önemli bir maddedir. Bu sayede arı sütü hem hücre çoğalmasını hem de hücre göçünü engelleyerek tümör vaskülarizasyonunun baskılanmasını sağlar [169]. Arı sütündeki iki önemli protein olan Apalbumin-1 ve Apalbumin-2 fare makrofajlarını uyararak TNF- α salınımını destekler. Bununla birlikte Ehrlich ascetik tümör (EAT) taşıyan farelerde tümör gelişimini ve splenik hematopoez baskılanmasını uyaran mekanizmayı engelleyerek bağışıklığı uyarıcı etki gösterdiği de bilinmektedir. Etki miktarı; tedavinin başlama evresine, süresine ve uygulanan arı sütünün dozuna bağlı olarak değişmektedir [170, 171].

Nörotrofik Etki:

Arı sütünün hafızayı güçlendirdiği, bunamayı önlediği, enerjiyi arttırdığı, kaygı ve hiperaktiviteyi azalttığı bilinmektedir [172]. Periferik ve merkezi sinir sistemlerinde önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin, arı sütünün içeriğinde yüksek miktarlarda bulunur. Arı sütü, sinir kök hücrelerinden her tür beyin hücresinin farklılaşmasını destekleyici etki gösterir. Bunun yanı sıra nöron üretimini artırır ve sinir kök hücrelerinden astrosit gelişimini azaltır. Arı sütünün, yetişkin fare hipokampusunda nöron gelişiminde, canlılığında ve işlevlerinin sürdürülmesinde rol oynadığı bilinmektedir [173]. Ayrıca 10-HDA'nın, in vitro ortamda sinir kökünden nöron farklılaşmasını uyarıcı etki gösterdiği de bilinmektedir [174].

Antihipertansif ve vazodilatör etki:

Arı sütünün gastrointestinal hidrolizi sonucunda açığa çıkan peptitler, anjiyotensin-1 dönüşüm sistemi enzimi (ACE) üzerinde baskılayıcı etki göstermekte ve hipertansif ratlarda tekrarlayan arı sütü uygulamaları kan basıncını düşürmektedir [175, 176].

İnsülin benzeri etki:

Arı sütü, insülin benzeri peptitler ve krom, kükürt, B3 vitamini gibi diğer bileşikler aracılığı ile kan şekerini düşürür. İçerisindeki peptitler yoluyla enerji elde etmek için glikozun oksidasyonunda rol oynayarak en uygun şeker düzeyinin korunmasını sağlar [177]. Arı sütü, sıçanlarda şeker hastalığını uyaran Alloxan'ı azaltarak etki gösterir. İnsülin dirençli ratlara 8 hafta boyunca eş zamanlı uygulanan arı sütü ve fruktoz, glikoz ve toplam kolesterol kan seviyelerini etkilemeksizin insülin ve trigliserit plazma konsantrasyonunu düşürmektedir. Bu yönüyle arı sütü, diyabetli hastalarda hipertansiyon gelişmesine yol açan insülin direncinin önlenmesi açısından işlevsel bir diyet tedavisi olabilir [178].

2.10.4. Arı sütünün fertilité üzerine etkisi

Arı sütü, arı larva hücrelerinin gelişmesini ve ömür boyunca yumurtlama kapasitesini korumasını sağlar. Arı sütünün bu özelliği fertilité üzerinde önemli rol oynadığı olasılığını güçlendirir. Bu yüzden geçmişten günümüze kadar afrodizyak etkisinin yanı sıra infertilitenin giderilmesi amacıyla da kullanıldığı bilinmektedir.

Arı sütü erkek bireylerde astenozoospermiye bağlı infertilitede sperm sayısını arttırıcı rol oynar [179]. Bununla birlikte yine erkeklerde arı sütü uygulaması, testosteron düzeyi, canlı sperm oranı, ejakulat hacmi, sperm hareketliliği ve seminal plazmadaki fruktoz oranı üzerinde olumlu etki göstermektedir [180, 181]. Kadınlarda ise düzenli olarak uygulanan arı sütünün doğurganlığı arttırıcı etkisi olduğu, bu durumda daha çok östrojenik etkiye sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu östrojenik etki özellikle arı sütünün içeriğindeki yağ asitlerinden kaynaklanmaktadır. Arı sütü, bu yağ asitleri aracılığıyla östrojen reseptörleriyle etkileşime girerek modifiye edilmiş gen ifadenmesine ve hücre çoğalmasına yol açar [182]. Ayrıca arı sütünün; oosit olgunlaşmasını hızlandırdığı, fertilizasyon, yarıklanma ve blastokist oranını arttırdığı da bilinmektedir [183, 184].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Laboratuvar Koşulları

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra (Bkz Ek-1); hayvan deneyleri Gazi üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneyisel Araştırma Merkezinde (GÜDAM), histolojik incelemeler ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada başlangıç ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 6-8 haftalık, Wistar Albino cinsi 30 adet dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince polikarbonat kafeslerde, her kafeste 6 hayvan olacak şekilde tutuldu. Biyolojik ve fizyolojik olarak aynı özelliklere sahip olan deneklerin çalışma boyunca laboratuvar hayvanları bakım prensibine uygun olarak 20-25°C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde bakılmaları sağlandı. Kafeslerin özel bir bölümüne uçlarında damlalık bulunan ve sıçanların sürekli taze su alabilmelerini sağlayan 250 ml'lik suluklar yerleştirildi. Tüm denekler standart yem ile sınırsız beslendi ve deney süresince vücut ağırlıkları uygulama öncesi düzenli olarak tartıldı.

3.2. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Çalışmada kullanılan sıçanlar her grupta 6 denek olacak şekilde 5 gruba ayrıldı:

- 1. Grup: Kontrol Grubu
- 2. Grup: Sham Kontrol Grubu
- 3. Grup: Arı Sütü Grubu
- 4. Grup: Hipotiroidi Grubu
- 5. Grup: Hipotiroidi + Arı Sütü Grubu

3.3. Deneyin Yapılması

Grup 1 (Kontrol Grubu): Herhangi bir uygulama yapılmadı.

Grup 2 (Sham Kontrol Grubu): 1. Günden itibaren 30 gün boyunca 10 mg/kg serum fizyolojik (SF) intraperitoneal enjeksiyon şeklinde (i.p) uygulandı.

Grup 3 (Arı Sütü Grubu): 1. Günden itibaren 30 gün boyunca 100 mg/kg arı sütü distile su içerisinde çözülerek gavaj ile verildi.

Grup 4 (Hipotiroidi Grubu): 1. Günden itibaren 30 gün boyunca SF içerisinde çözünmüş 10 mg/kg PTU intraperitoneal olarak uygulandı.

Grup 5 (Hipotiroidi + Arı Sütü Grubu): 1. Günden itibaren 30 gün boyunca eş zamanlı olarak 10 mg/kg PTU intraperitoneal enjeksiyon şeklinde, 100 mg/kg arı sütü ise gavaj ile uygulandı.

Otuzuncu günün sonunda denekler intramusküler ketamin (40 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) enjeksiyonu ile uyutularak ötenazi gerçekleştirildi. Ötenazi sonrası deneklerin karın bölgeleri açılarak alınan tuba uterina dokuları %10'luk formaldehit tespit solüsyonuna konuldu.

3.4. Histolojik Kesitlerin Hazırlanması

72 saat süresince tespit edilen dokular kasetlere alındı ve 24 saat akarsuda yıkanarak tespit maddesinden arındırıldı. Suyun uzaklaştırılması (dehidratasyon) için dokular artan derecelerde alkol serilerinden (% 50, % 70, % 80, %96, % 100) geçirildi. Sonrasında dokular parlatılmaları amacıyla ksilolden geçirildi ve ardından da erimiş parafine gömülerek bloklar elde edildi. Parafin bloklardan elde edilen 4 µm kalınlığındaki kesitler histokimyasal boyamalar için rodajlı lamlara, immünohistokimyasal boyamalar için de polizinli lamlara alındı.

3.5. Histokimyasal Boyama Yöntemleri

3.5.1. Mallory Azan boyama yöntemi

Boya Solüsyonlarının Hazırlanışı :

1- Asit Fuksin Solüsyonu

MADDE	MİKTAR
Asit Fuksin	0,5 gr
Distile su	100 ml

2- Anilin Blue Orange G Solüsyonu

MADDE	MİKTAR
Anilin Blue	0,5 gr
Orange G	2 gr
Fosfotungstik asid	1 gr
Distile su	100 ml

Boyama Yöntemi :

Rodajlı lamlara alınan kesitler 63°C'lik etüvde yaklaşık 2 saat bekletildikten sonra 2x15 dakika ksilolde tutuldu. Parafinden arındırılan kesitler 7'şer dakika süreyle azalan alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70, %50) geçirildi. 5 Dakika distile su ile yıkandıktan sonra Asit Fuksin Solüsyonunda 3 dakika bekletildi. Daha sonra lamalar herhangi bir yıkama yapılmadan 45 dakika Anilin Blue Solüsyonunda bekletilerek devamında pipet aracılığıyla distile su ile birkaç kez yıkandı. Hızlı bir şekilde artan alkol serilerinden geçirilerek 30 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

3.6. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri

Deneklere ait tuba uterina dokularından polizimli lamlara alınan kesitler 63°C'lik etüvde yaklaşık 2 saat bekletildikten sonra 2x15 dakika ksilol'e etkin bırakıldılar. Daha sonra sırasıyla %100'lük, %96'lık, %80'lik, %70'lik ve %50'lik alkol serilerinden 10'ar dakika süreyle geçirildiler. Alkolden tamamen arındırılmaları amacıyla 2x5 dakika distile suda yıkandılar.

Lamlar, doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerin açığa çıkmasını sağlamak amacıyla pH:6 olan 1 µm sitrat tamponu (Lot: MK170706, Lab Vision, Thermo Scientific, USA) ile mikrodalga fırında retriever işlemine tabi tutuldu. Oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldıktan sonra 2x5 dakika distile suda yıkandı. Daha sonra 3 kez 3'er dakika pH: 7.4 olan PBS (Phosphate Buffer Saline) (Lot: BBI120127, Thermo Scientific, USA) ile yıkayıp kesit üzerindeki dokuların etrafı pappen (Cat: Pen-01, PatoLab, Japan) ile çizildi.

Isıtıcı tablaya yerleştirilen kesitler 15 dakika % 10'luk hidrojen peroksit'e (Lot: K41859197, Merck, Germany) etkin bırakılarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi.

İşlem sonrasında lamalar 3x3 dakika PBS ile yıkandı. Daha sonra özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi amacıyla 10 dakika Ultra V Block (Lot: 1838146A, Life Technologies, Invitrogen, USA) uygulandı. Bloklama aşamasının ardından lamalar yıkama yapılmadan 8-OHdG primer antikoru (Cat: bs-1278R, Bioss) (dilüsyon 1:100) ve SOD1 primer antikoru (Cat: ab13498, Abcam) (dilüsyon 1:300) ile 1 gece boyunca +5°C' de bekletildi. Sürenin sonunda yaklaşık 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3x3 dakika PBS ile yıkanıp 10 dakika biyotinli sekonder antikor (Lot: 18381446A, Life Technologies, Invitrogen, USA) uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. Tekrar 3'er dakika 3 kez PBS ile yıkanan lamlara enzimin biyotine bağlanması amacıyla 10 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksini (Lot: 18381446A, Life Technologies, Invitrogen, USA) uygulandı.

Kesitler yeniden PBS ile 3x3 dakika yıkandı ve kromojen olarak DAB (diaminobenzidine) (Cat: TA-060-HD, Lab Vision/ThermoScientific) 8-OHdG için 3 dakika; SOD1 için ise 5 dakika uygulanarak gözle görülebilen immün reaksiyonun açığa çıkması sağlandı. Zemin boyaması için Harris'in Hematoksileni (Cat: 008011, Lot: 73267432A, Invitrogen, USA) damlatılarak yaklaşık 2,5-3 dakika bekletildi. Daha sonra lamalar akar su altında 5 dakika yıkandı. Son olarak artan alkol serilerinden hızlı bir şekilde geçilip 30 dakika süreyle ksilolde bekletildi ve entellan ile kapatıldı. Kesitler Leica DCM 400 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, mikroskop altında incelendi ve sisteme bağlı Leica Q Vin 3 programında resimleri çekilerek değerlendirildi.

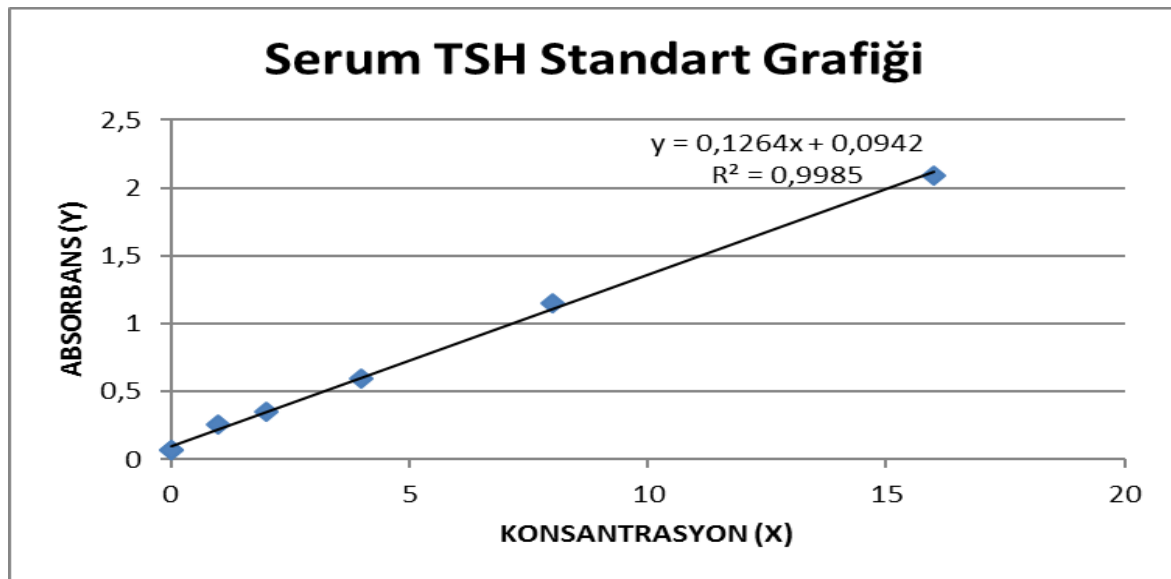
3.7. ELISA Yöntemi

Deneklerden alınan kan örnekleri 3000 rpm'de +4°C'de 20 dk santrifüj edilerek serum örnekleri elde edilmiş ve örnekler çalışılacağı güne kadar -80°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Rat Serum Serbest T3, (sT3), T4 (sT4) ve TSH Ölçümü: Serbest T3 (Cat: YLA0519RA, Lot No: 20170222054, YLBiont, Çin), Serbest T4 (Cat: YLA0516RA Lot No: 20170222053, YLBiont, Çin) ve TSH (Cat No: YLA0047RA, Lot No: 20170222055, YLBiont, Çin) düzeylerinin ölçümünde rat ELISA kitleri kullanıldı. 96 kuyucuklu mikropłakanın bir kuyucuğu kör olarak kullanılmak üzere boş bırakıldı 100 µL farklı konsantrasyonlardaki standart solüsyonlar eklendi. TSH için standartlar 80 pmol/L, 40 pmol/L, 20 pmol/L, 10 pmol/L, 5 pmol/L olarak hazırlanırken; serbest T3 için standartlar

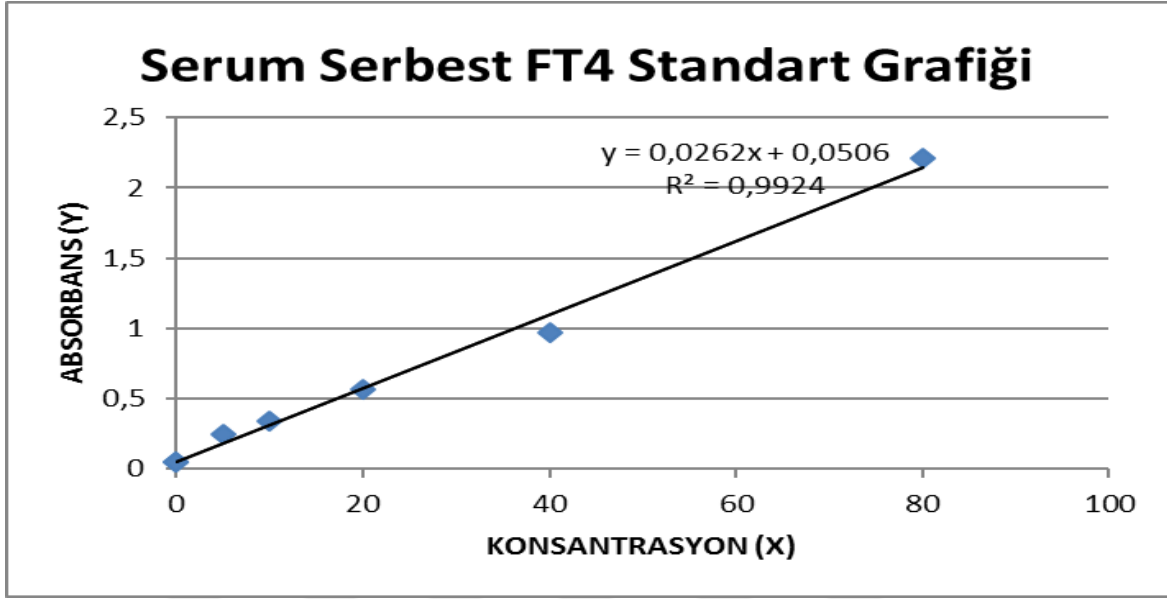
160 ng/dL, 80 ng/dL, 40 ng/dL, 20 ng/dL, 10 ng/dL , Serbest T4 için ise standartlar 16 mIU/mL, 8 mIU/mL, 4 mIU/mL, 2 mIU/mL, 1 mIU/mL konsantrasyonlarda hazırlandı. Kör kuyucuğa örnek konulmadı. Kromojen reaktifleri A ve B, durdurma solüsyonu eklendi. Standart solüsyon kuyucuğuna, 50µl standart ve 50µl streptavidin-HRP eklendi. Her bir örnek kuyucuğuna 40µl örnek ardından 10 µl antikor (T3, T4 ve TSH), 50 µl streptavidin-HRP konuldu. Sonrasında sızdırmaz bir film ile kaplanarak karışması için iyice çalkalandı ve 37°C’de 1 saat süreyle inkübe edildi. Sızdırmaz film dikkatli bir şekilde kaldırılarak kuyucuklardaki solüsyon boşaltıldı ve kalan solüsyon silkelendi. Her kuyucuk yıkama solüsyonu ile doldurularak 30 saniye sonra boşaltıldı ve bu işlem 5 kez tekrar edildi. Önce her kuyucuğa 50µl reaktif A, ardından 50µl reaktif B eklenerek iyice çalkalandı. 10 dakika süreyle 37°C’de karanlık ortamda inkübe edildi. Daha sonra her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyonun sona erdmesi sağlandı ve mavi ve sarı arasında renk değişimi gözlemlendi. Analiz için kör kuyucuk 0 olarak alınır. 450 nm dalgaboyu altında her kuyucuğun absorbansı ölçüldü. Bu aşama durdurma solüsyonu eklendikten sonra 10 dakika içinde tamamlandı. Standart konsantrasyonlar ve bunlara denk gelen absorbans değerleri göz önüne alınarak standart eğri elde edildi ve lineer regresyon denklemi hesaplandı. Sonrasında örneklerin absorbansına göre konsantrasyonları hesaplandı. Microsoft Office 2010 Excel programı kullanılarak standart grafiği elde edildi ve sonuçlar bu grafiğe göre hesaplandı (Grafik 3.1, Grafik 3.2 ve Grafik 3.3).

Grafik 3.1. Serum TSH standart grafiği



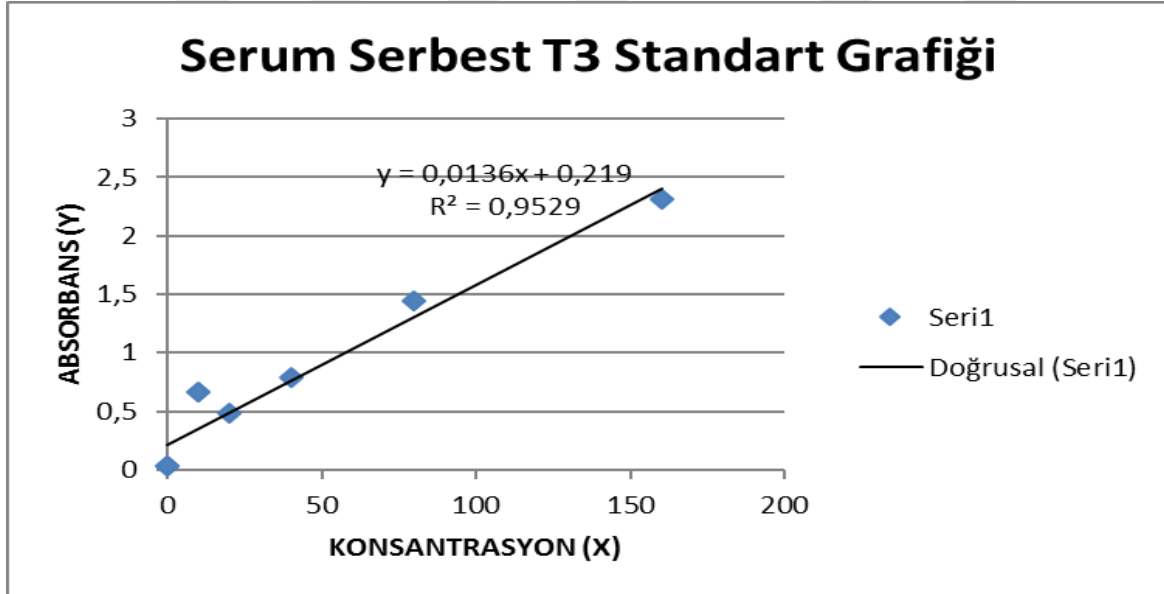
TSH için analiz aralığı 0,1 – 30 mIU/mL, duyarlılık 0,05 mIU/mL’dir.

Grafik 3.2. Serum serbest T4 standart grafiği



Serbest T4 için analiz aralığı 0,5 – 150 pmol/L, duyarlılık 0,2 pmol/L'dir.

Grafik 3.3. Serum serbest T3 standart grafiği



Serbest T3 için analiz aralığı 1- 300 ng/dL, duyarlılık 0,59 ng/dL'dir.

3.8. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme yapabilmek amacıyla tüm deneklerin TSH, T4 ve T3 değerleri ölçülerek kaydedildi. Her gruba ait hormon değerleri Windows için SPSS 24.0 istatistik programına yüklenerek Kruskal-Wallis testi ile gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Elde edilen Hematoksilen - Eozin boyamalarında her gruptaki deneklere ait kesitlerden rastgele seçilen 6 alandan tuba uterina epitel yüksekliği ve tüm duvar kalınlığı ölçüldü. Yine bu kesitlerden gelişigüzel 5 alan seçilerek dejenerasyon yoğunluğu yüzdesel olarak belirlendi. Kontrol ve deney gruplarına ait tuba uterina kesitlerinde 8-OHdG ve SOD1 primer antikorları ile yapılan immünohistokimyasal boyamalarda her bir lamda x400 büyültmede rastgele 5 alan seçilerek tutulum yoğunluğu semi kantitatif olarak 0 (0, tutulum yok), 1 (+, zayıf immünreaktivite), 2 (+ +, orta düzeyde immünreaktivite), 3 (+ + +, kuvvetli immünreaktivite) olarak skorlandı.

Elde edilen veriler sonucunda gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testiyle anlamlı bulunan grupların ikili karşılaştırması için ise Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi. $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir fark olduğu; $p > 0,05$ olması durumunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı kanısına varıldı.

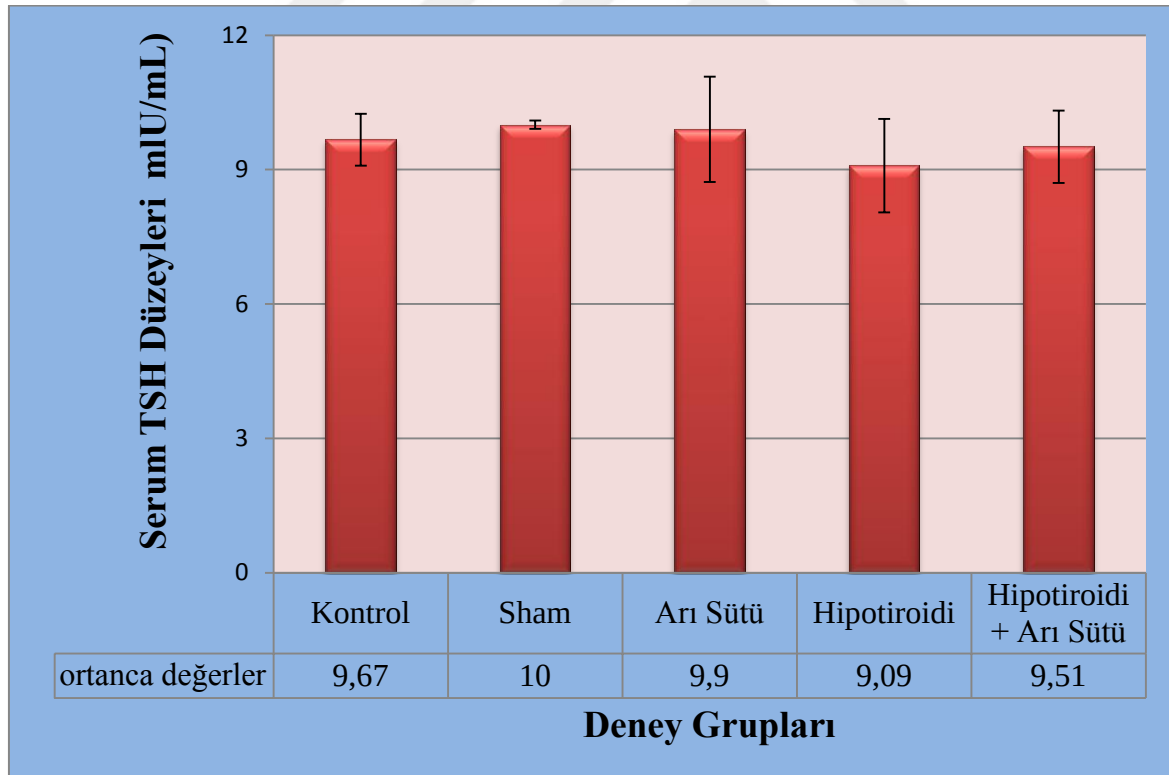


4. BULGULAR

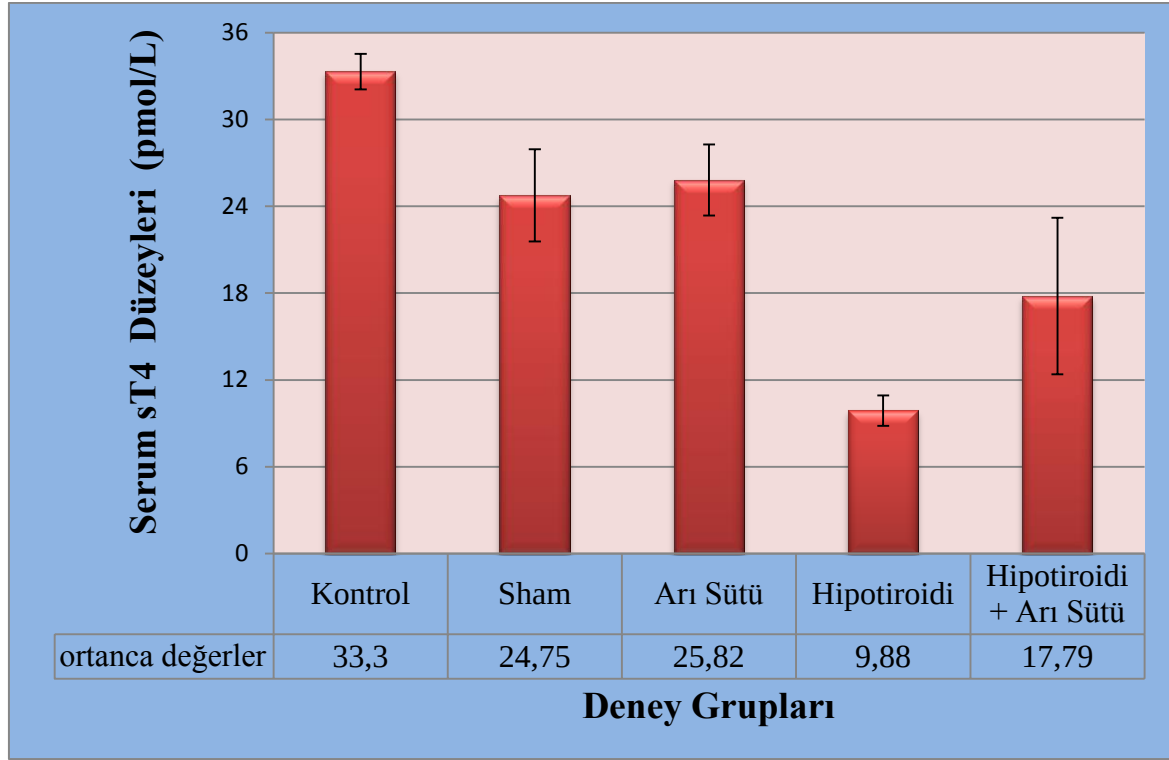
4.1. İstatistiksel Bulgular

4.1.1. Tiroid hormon değerleri

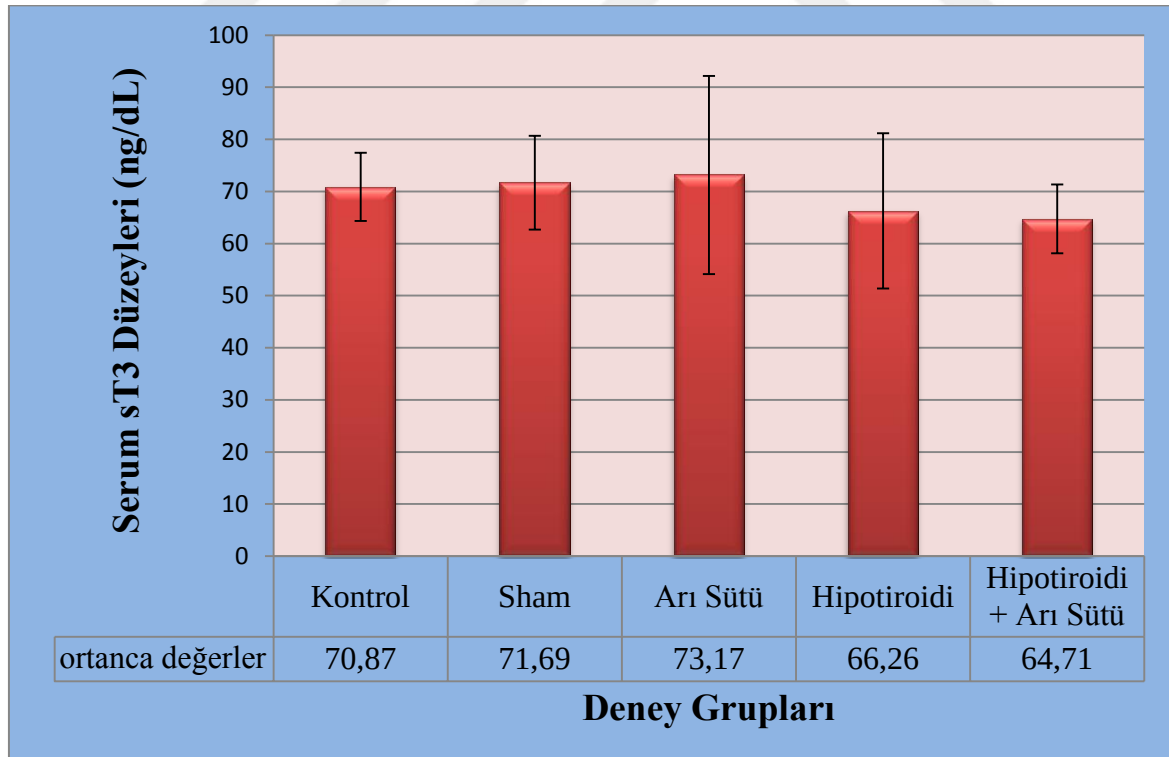
Deneklerden alınan kan örneklerinin analizi sonucunda ortalama serum TSH, sT_4 ve sT_3 düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında serum TSH düzeyleri açısından anlamlı bir farka rastlanmadı (Grafik 4.1). Serum sT_4 seviyelerinin hipotiroidi ve hipotiroidi+arı sütü grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi (Grafik 4.2). Serum sT_3 düzeylerinin ise hipotiroidi ve hipotiroidi+arı sütü grubunda kontrol grubuna göre azalma olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Grafik 4.3). Bu değerlendirmeler neticesinde PTU uygulanan gruplarda hipotiroidi geliştiği kanısına varıldı.



Grafik 4.1. Deney gruplarına ait serum TSH düzeyi ortalamaları



Grafik 4.2. Deney gruplarına ait serum serbest T₄ düzeyi ortalamaları



Grafik 4.3. Deney gruplarına ait serum serbest T₃ düzeyi ortalamaları

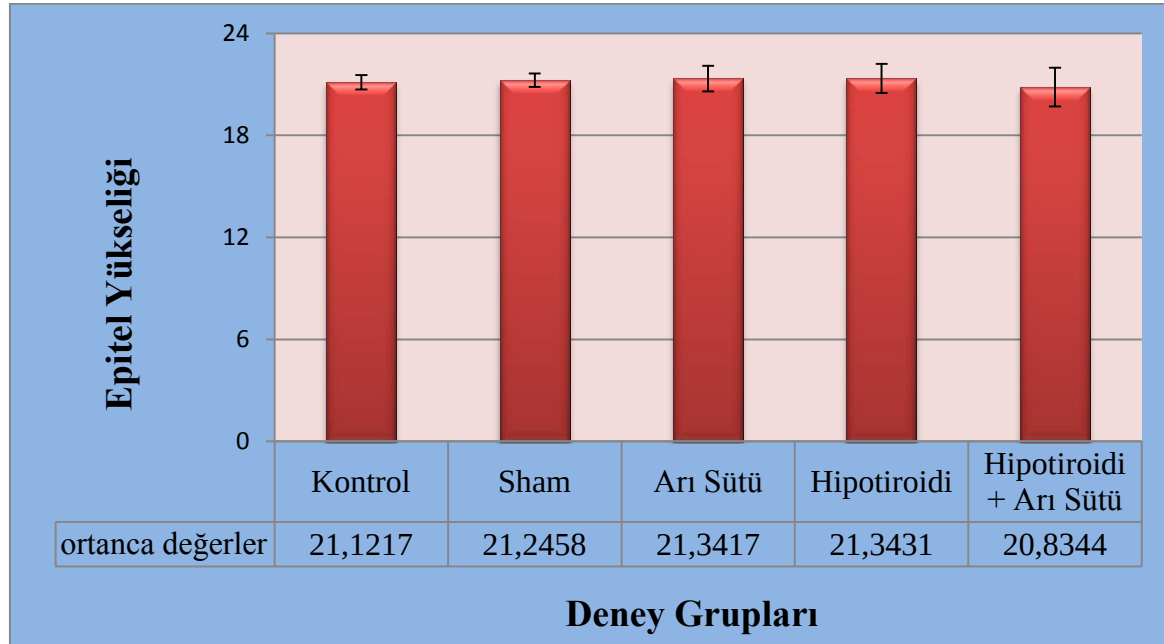
4.1.2. Tuba uterina epitel yüksekliği ve tüm duvar kalınlığının istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Her gruptaki deneklere ait tuba uterina epitel yüksekliğinin ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliklerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Kontrol	21,1217	0,42557	20,62	21,84
Sham	21,2458	0,39371	20,58	21,64
Arı Sütü	21,3417	0,75612	20,46	22,60
Hipotiroidi	21,3431	0,85244	19,98	22,43
Hipotiroidi + Arı Sütü	20,8344	1,14289	18,72	21,95

Yapılan İstatistiksel Analizler sonucunda; tüm gruplardan elde edilen epitel yükseklikleri birbirleriyle kıyaslandığında, Kruskal Wallis testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.910$) (Grafik 4.4).



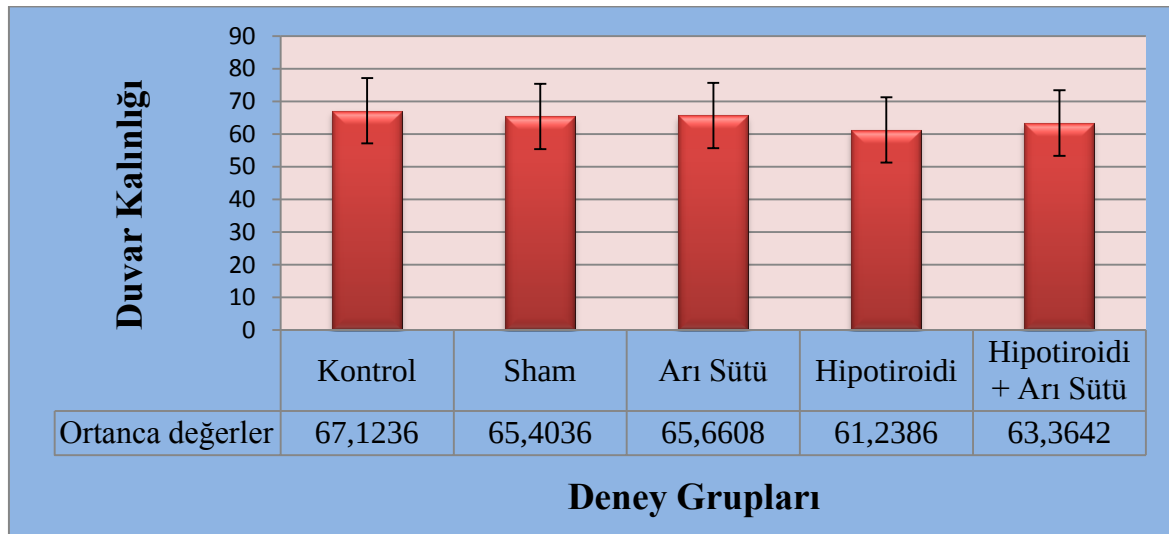
Grafik 4.4. Gruplara ait tuba uterina epitel yüksekliği ortalamaları

Her gruptaki deneklere ait tuba uterina tüm duvar kalınlığının ortalamaları, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri tespit edildi (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Gruplara ait tuba uterina tüm duvar kalınlıklarının ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Kontrol	67,1236	1,2567	64,88	68,39
Sham	61,4036	1,12136	59,74	62,81
Arı Sütü	65,6608	1,26700	63,65	67,30
Hipotiroidi	61,2386	4,14639	53,97	66,66
Hipotiroidi + Arı Sütü	63,3642	7,54201	48,15	68,08

Gruplara ait tuba uterina duvar kalınlıkları birbirleriyle kıyaslandığında Kruskal Wallis testine göre anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,004$). Mann-Whitney testine göre duvar kalınlıkları ikili gruplar şeklinde kıyaslandığında kontrol, sham ve arı sütü grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın hipotiroidi grubunun duvar kalınlığının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldığı belirlendi ($p=0,008$). Benzer şekilde hipotiroidi+arı sütü grubuna ait deneklerin duvar kalınlıklarının da kontrole oranla anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ($p=0,013$). Hipotiroidi ve hipotiroidi+arı sütü grupları kıyaslandığında ise arı sütü uygulanan hipotiroidi grubunun duvar kalınlığı hipotiroidi grubuna oranla yüksek olmasına karşın anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,150$) (Grafik 4.5).



Grafik 4.5. Gruplara ait tuba uterina tüm duvar kalınlığı ortalamaları

4.2. Mallory Azan Boyama Bulguları

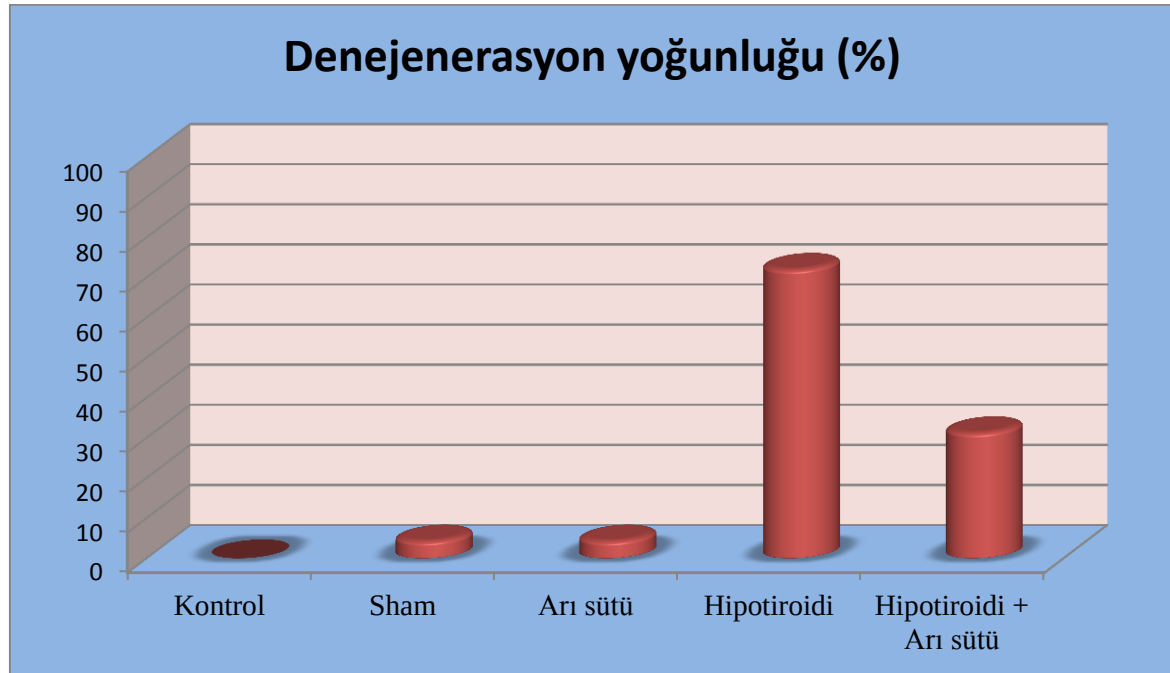
Tuba uterina dokusuna ait yapılan Mallory azan boyamalarında; kontrol, sham kontrol ve arı sütü gruplarında doku normal yapısı ile izlendi. Tuba uterina'ya ait tunika mukoza katmanında kinosilyalı tek katlı prizmatik epitel ve lamina propria belirgindi. Bazı hücrelerde silyaların apikal yüzde belirgin şekilde dağılımı dikkat çekiciydi. Tunika muskularis tabakasına ait düz kaslar içte sirküler ve dışta longitudinal olarak yerleşim gösteriyordu. Tunika seroza tabakası ise gevşek bağ dokusu ve mezoteli ile normal yapıda ayırt edildi (Resim 4.1, Resim 4.2, Resim 4.3).

Hipotiroidi grubuna ait yapılan incelemelerde, tuba uterina epitel hücrelerinde yan yüz bağlantı birimlerinde meydana gelen muhtemel dejenerasyona bağlı ayrışma, epitelde yer yer dökülme, nukleus ve sitoplazmada belirgin dejenerasyon ve sitoplazmik vakuoller ayırt edildi. Bazı epitel hücrelerinde piknotik nukleus yapıları belirginken, bu tip hücrelerin nekroza gittiği düşünüldü. Yine bazı epitel hücrelerinde hipertrofi ve ödem izlendi. Epitel apikal yüzey farklanması olan kinosilyalar ile ilgili yapılan incelemelerde, kinosilyaların yer yer birleşerek küt bir görüntü sergilediği ve görece azaldığı saptandı. Çalışmanın uterus dokusunda yapılan incelemeler sonucunda deneklerin proöstrus döngüsünde olduğu belirlendi, proöstrus döngüsünde beklenen kinosilyumlardaki sayıca artışın PTU uygulaması nedeni ile bu grupta izlenmediği tespit edildi. Tunika mukoza'ya ait lamina propria tabakasında yapılan incelemelerde, bu tabakanın bazı bölümlerde epitelden ayrıldığı, bağ doku hücrelerinde hipertrofinin olaylandığı ve buradaki venlerin dilate yapıda olduğu dikkati çekti. Yine bu tabakaya ait kollajen liflerde görece azalma tespit edildi. Tunika muskularis ve seroza tabakaları normal yapıları ile ayırt edildi (Resim 4.4).

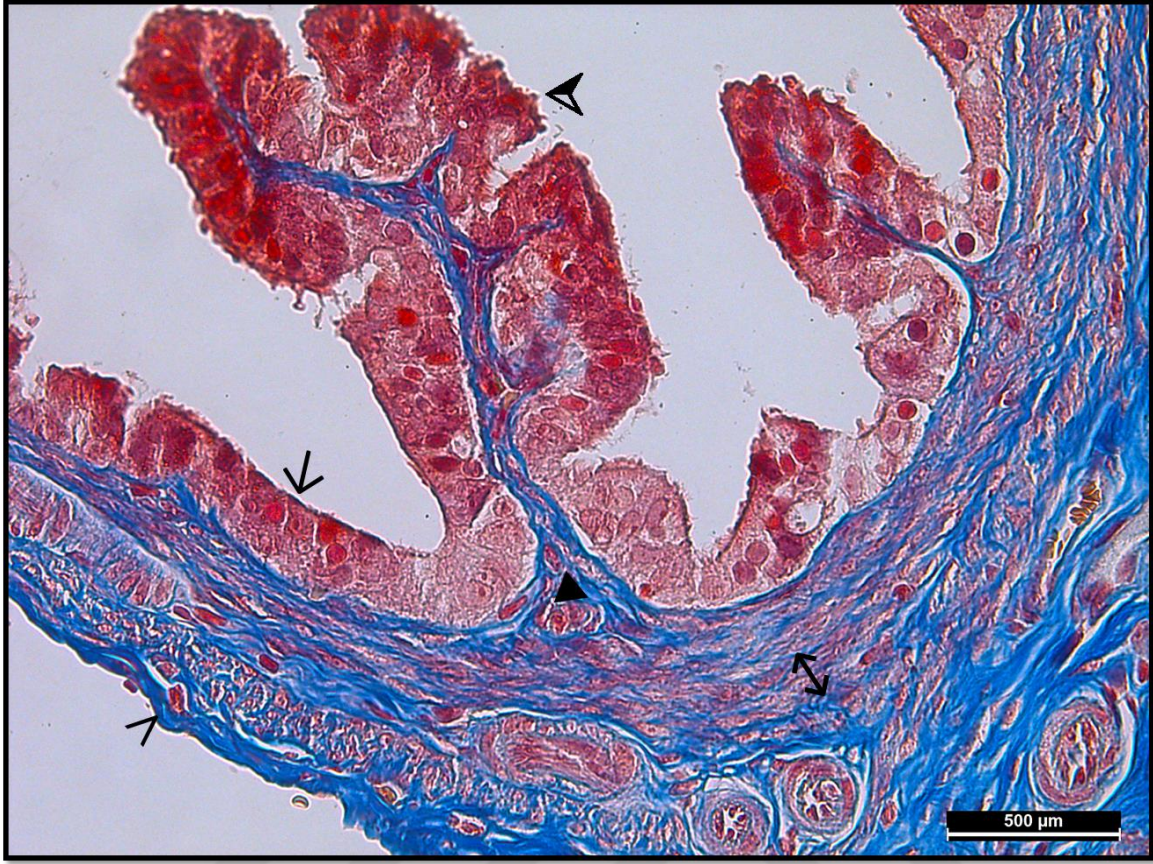
Hipotiroidi ve arı sütünün birlikte uygulandığı grupta, epitelde izlenen tüm dejenerasyonun büyük ölçüde normale döndüğü gözlemlendi. Bazı hücrelerde vakuolizasyonun devam ettiği tespit edilirken, kinosilyum yapısının çoğu hücrede normal görüntüsünü aldığı belirlendi. Buna karşın bazı epitel hücrelerine ait kinosilyum yapılarında yer yer birleşmiş küt görüntünün devam ettiği görüldü. Lamina propria'da arı sütü uygulaması ile birlikte kollajen lif miktarında kontrol grubuna yaklaşacak derecede artışın meydana geldiği, epitel ile görülen ayrışmanın ortadan kalktığı görülürken, tunika muskularis ve seroza tabakaları da normal yapıları ile ayırt edildi (Resim 4.5).

Çizelge 4.2. Gruplara ait tuba uterina dokusu dejenerasyon kriterleri yoğunluk dağılımı

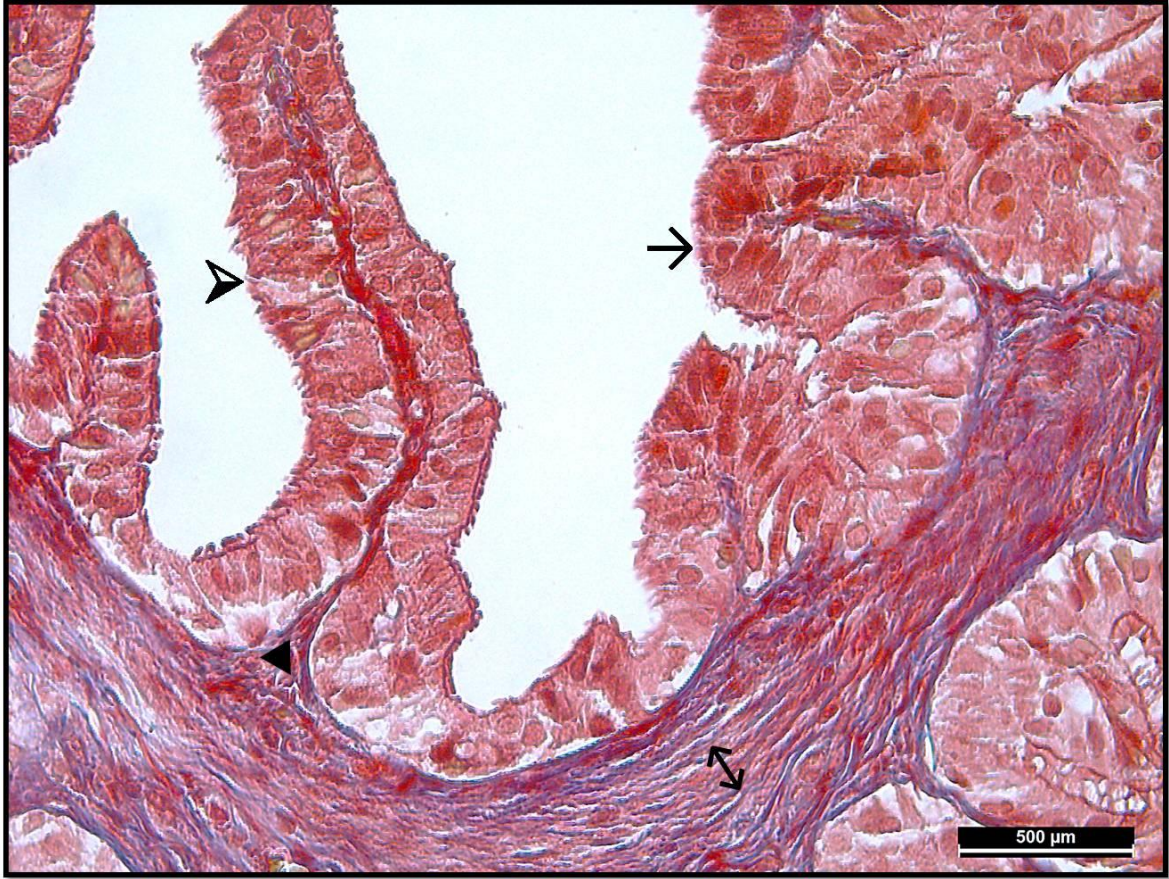
Dejenerasyon Kriterleri	Kontrol Grubu	Sham Grubu	Arı Sütü Grubu	Hipotiroidi Grubu	Hipotiroidi + Arı Sütü Grubu
Epitelde dökülme	0	0	0	3	1
Hücrelerde hipertrofi	0	1	0	4	2
Sitoplazmik vakuollerde artış	0	0	1	4	1
Kinosilya kaybı	0	0	0	3	2
Yan yüz bağlantı birimlerinde ayrışma	0	0	0	2	1
Piknotik nukleus	0	0	0	2	1
Kollajen liflerde azalma	0	0	0	3	1
Dilate ven yapıları	0	0	0	2	1



Grafik 4.6. Gruplara ait tuba uterina dejenerasyon yoğunluğu



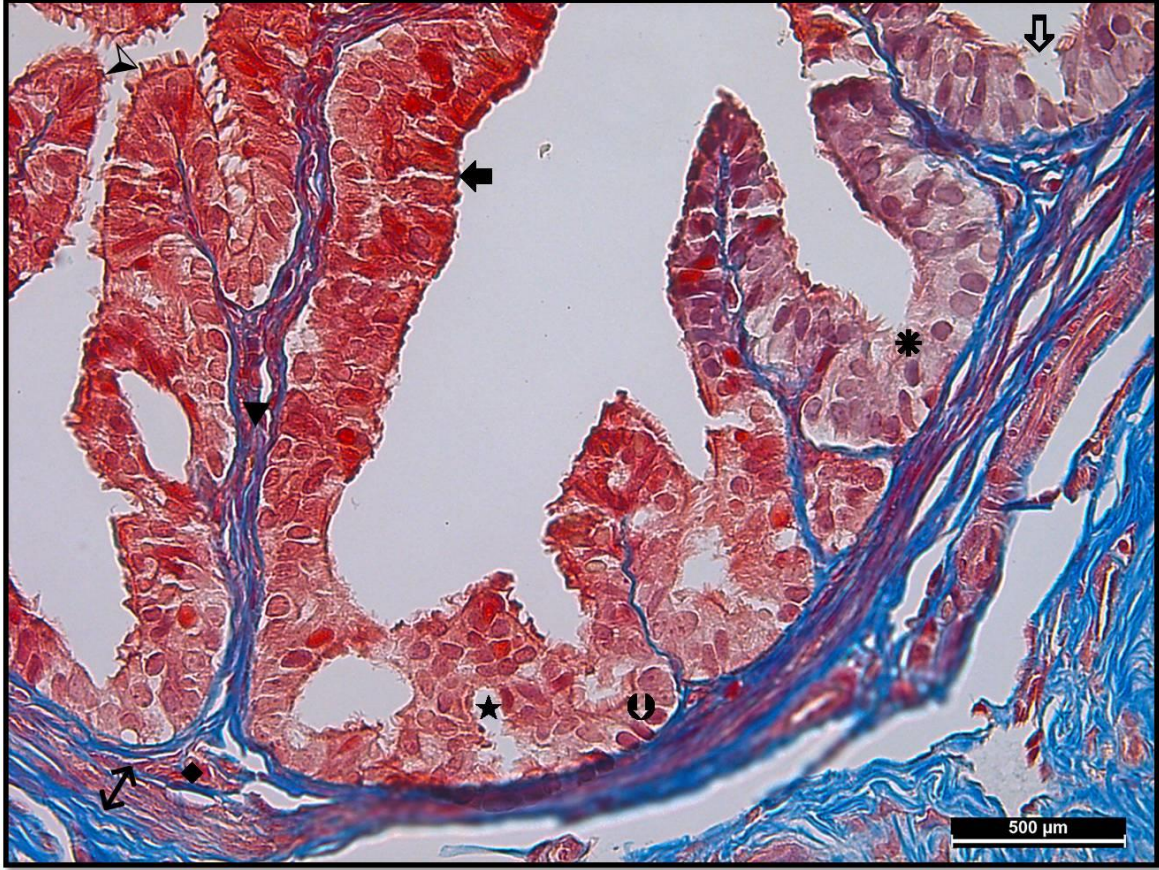
Resim 4.1. Kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel ($\rightarrow$), silya yapısı ($\triangleright$), lamina propria ($\blacktriangleright$), düz kas tabakası ($\leftrightarrow$), mezotel ($>$) yapıları ayırt ediliyor (Mallory Azan x400)



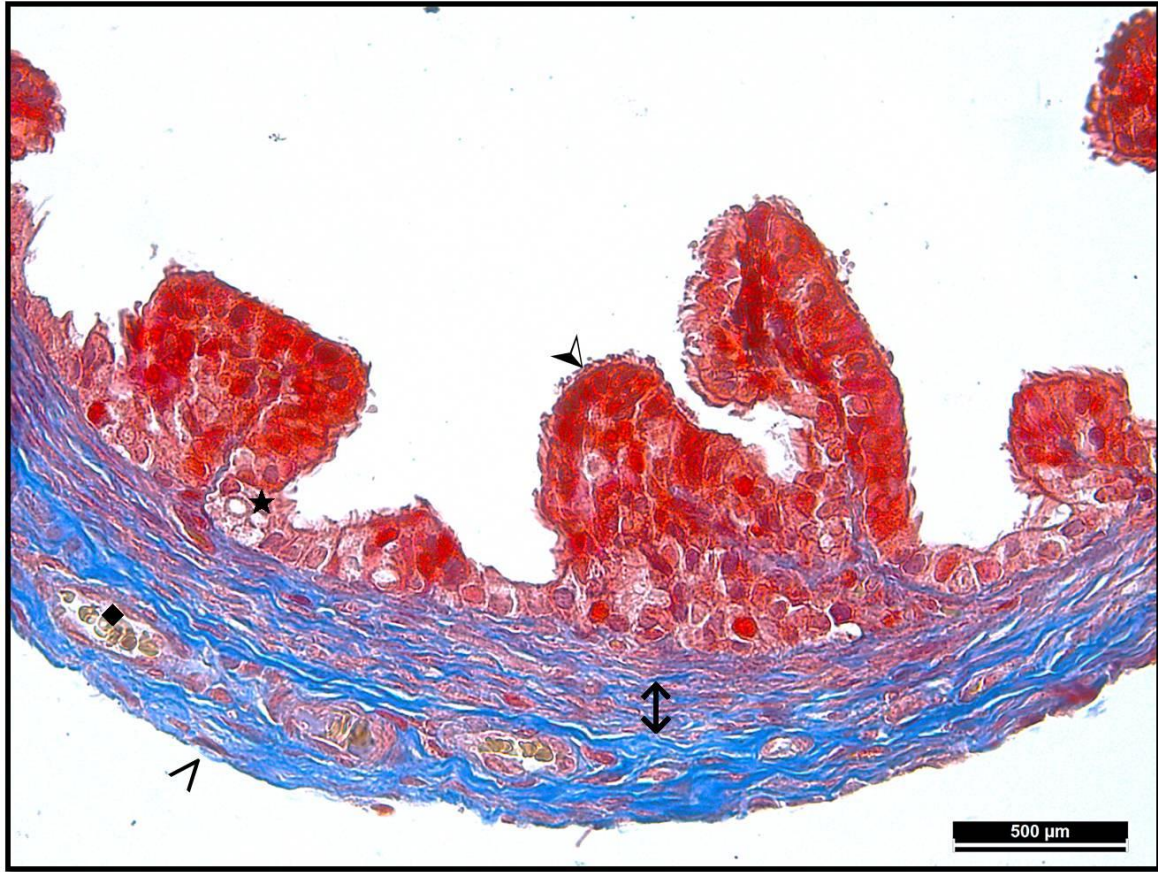
Resim 4.2. Sham kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel ($\rightarrow$), silya yapısı ($\triangleright$), lamina propria ($\blacktriangleright$), içte sirküler dışta longitudinal düz kas tabakası ($\leftrightarrow$) yapıları görülüyor (Mallory Azan x400)



Resim 4.3. Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), silya yapısı (➤), lamina propria (▶), düz kas tabakası (↔), mezotel (>) yapıları izleniyor (Mallory Azan x400)



Resim 4.4. Hipotiroidi grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; silya yapısı (➤), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), epitelde dökülme (⇨), yan yüz bağlantı birimlerinde ayrışma (➡), epitel hücrelerinde hipertrofi (*), vakuolizasyon (★), piknotik nukleus (⦿) ve dilate ven (◆) yapıları ayırt ediliyor (Mallory Azan x400)



Resim 4.5. Hipotiroidi+Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun Mallory Azan ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; silya yapısı (➤), lamina propria (➤), düz kas tabakası (↔), mezotel (>), vakuolizasyon (★), dilate ven (◆) yapısı dikkati çekiyor (Mallory Azan x400)

4.3. SOD-1 İmmünohistokimya Boyama Bulguları

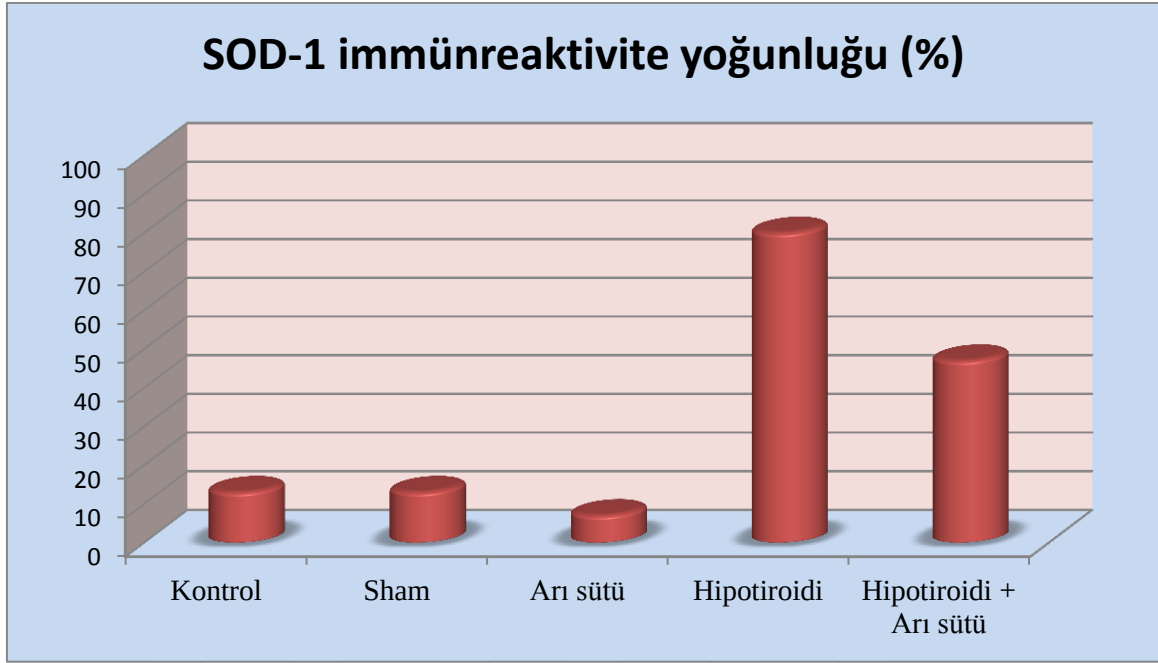
Tuba uterina dokusuna ait SOD primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda kontrol, sham kontrol ve arı sütü gruplarında epitele ait prizmatik hücrelerin bazılarında, tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde ve tunika seroza'ya ait mezotel hücrelerinin bir kısmında zayıf, çoğunlukla sitoplazmik ancak yer yer de nukleer SOD tutulumu ayırt edildi. Tutulum gösteren az sayıda hücre haricinde doku genelinde negatif immün reaktivite izlendi (Resim 4.6, Resim 4.7, Resim 4.8).

Hipotiroidi uygulanan grupta epitel hücrelerinin hemen hemen tamamında, tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde ve tunika seroza'ya ait mezotel hücrelerinin yine hemen hemen tamamında şiddetliden çok şiddetliye değişen hem sitoplazmik ve hem de nukleer SOD immünreaktivitesi ayırt edildi (Resim 4.9).

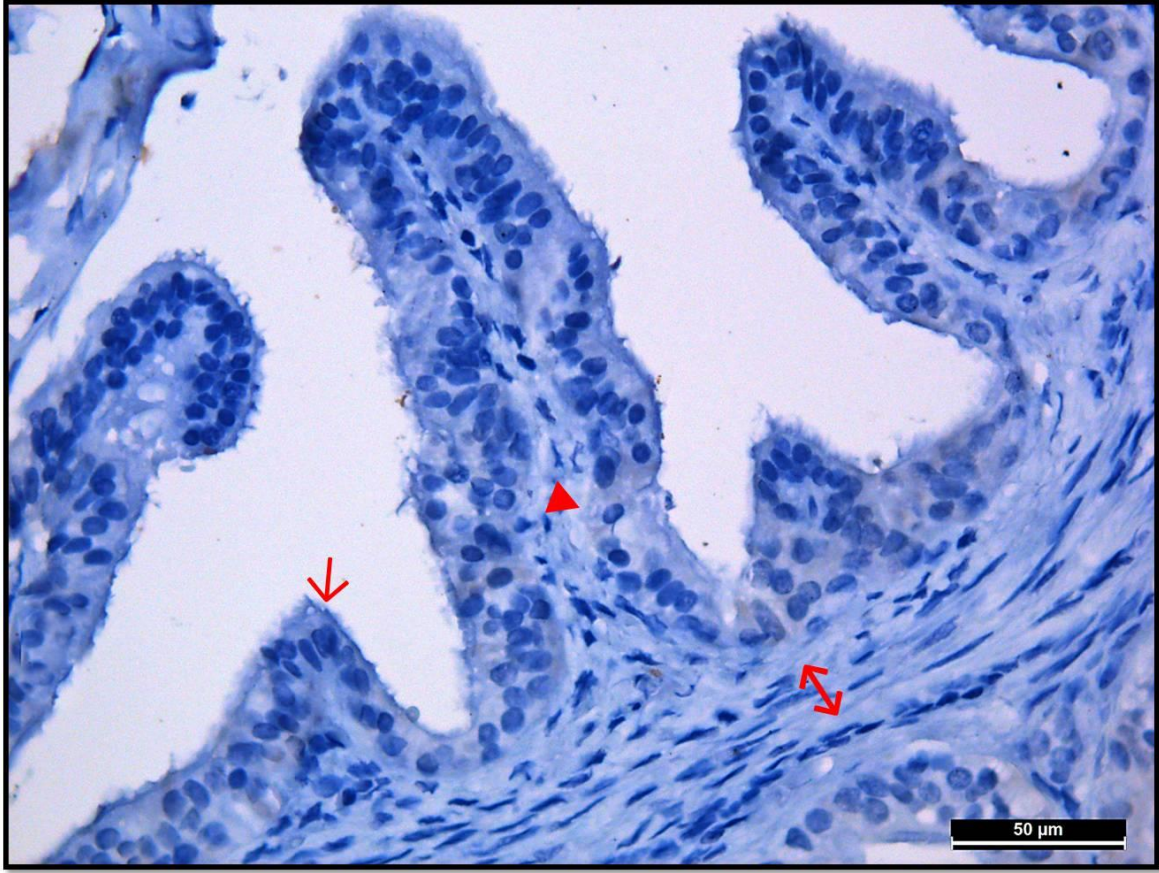
Hipotiroidi ve arı sütünün birlikte uygulandığı gruba ait yapılan incelemelerde zayıftan ortaya değişen düzeye SOD immünreaktivitesi görüldü (Resim 4.10).

Çizelge 4.3. SOD-1 primer antikoru ile oluşturulan immünreaksiyon yoğunluk dağılımı

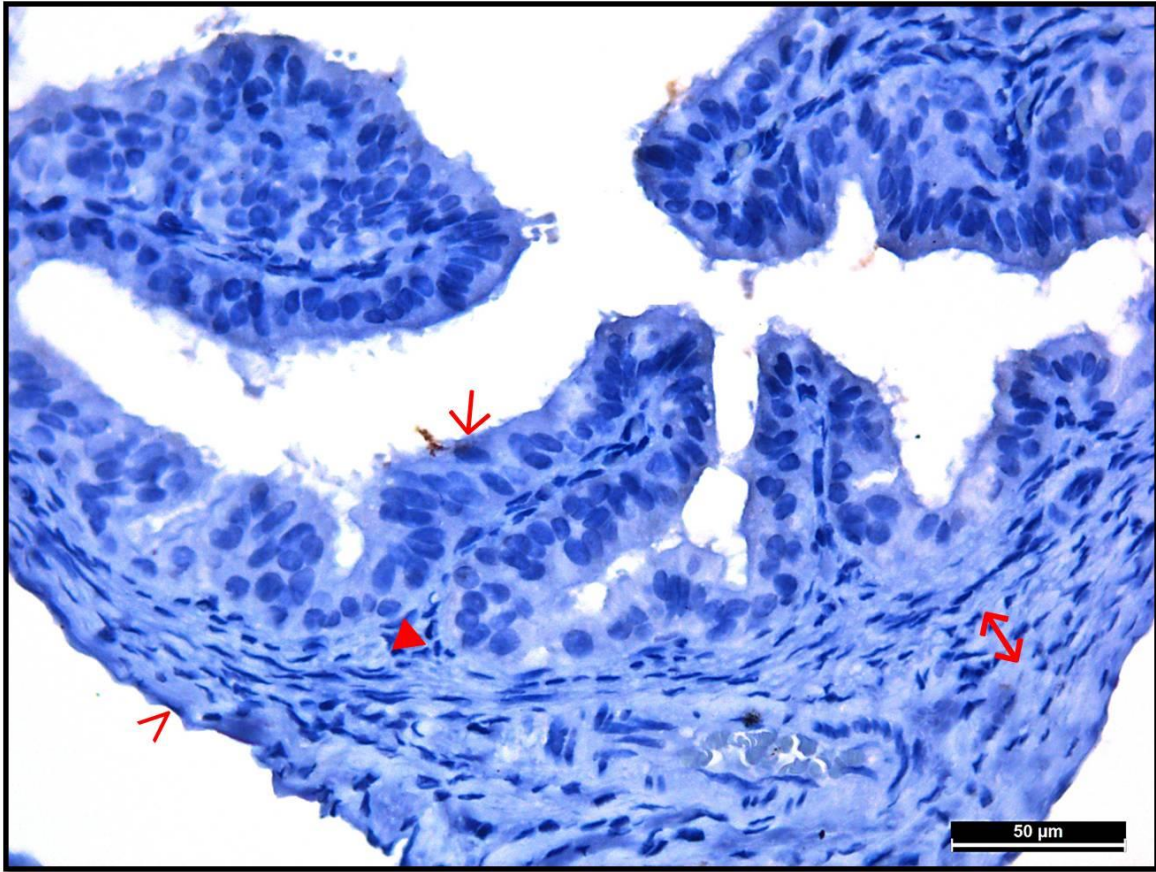
Doku elemanları	Kontrol Grubu	Sham Grubu	Arı Sütü Grubu	Hipotiroidi Grubu	Hipotiroidi + Arı Sütü Grubu
Epitel hücre sitoplazması	1	1	1	3	2
Epitel hücre çekirdekleri	0	1	0	3	2
Lamina propria hücreleri	0	0	0	2	1
Tunica muskularis düz kas hücreleri	0	0	0	2	1
Mezotel hücreleri	1	0	0	2	1



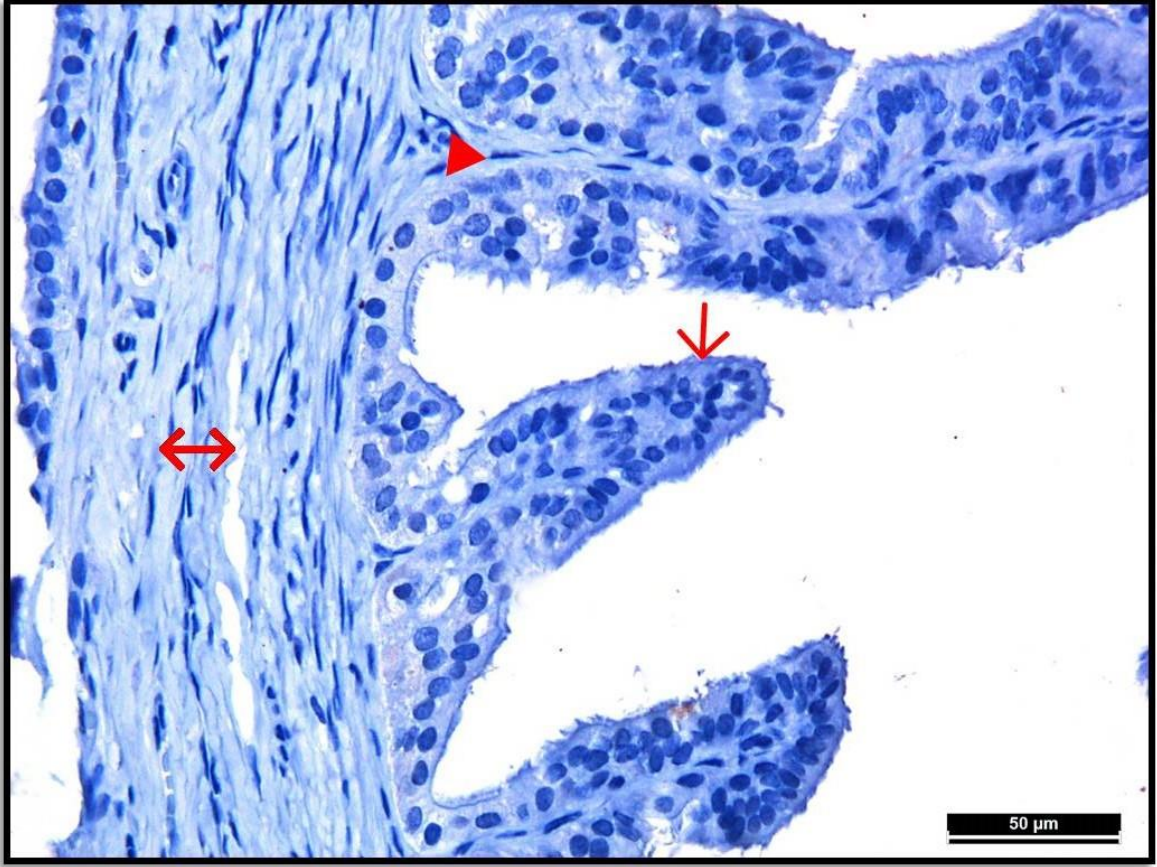
Grafik 4.7. Gruplara ait SOD-1 immün tutulum yoğunluğu



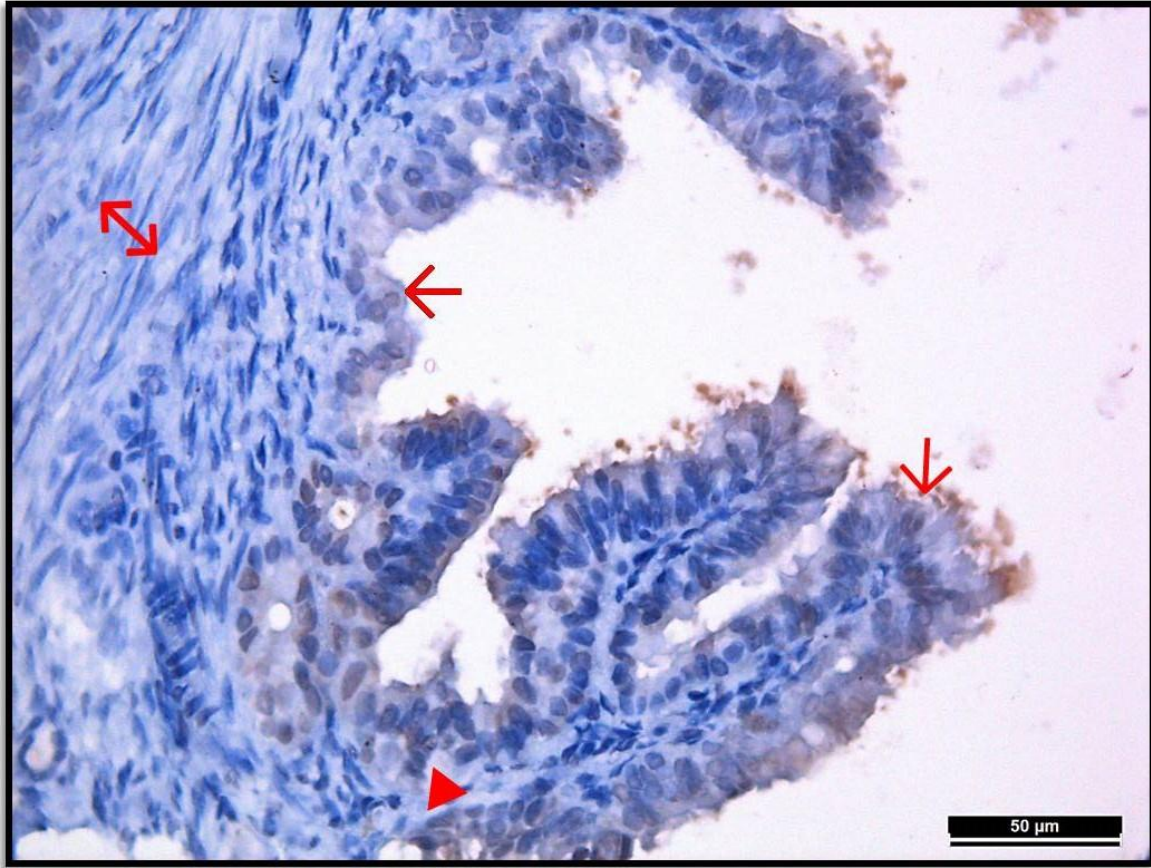
Resim 4.6. Kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔) yapılarında yok denecek kadar az tutulum ayırt ediliyor (DAB&Hematoksilen x400)



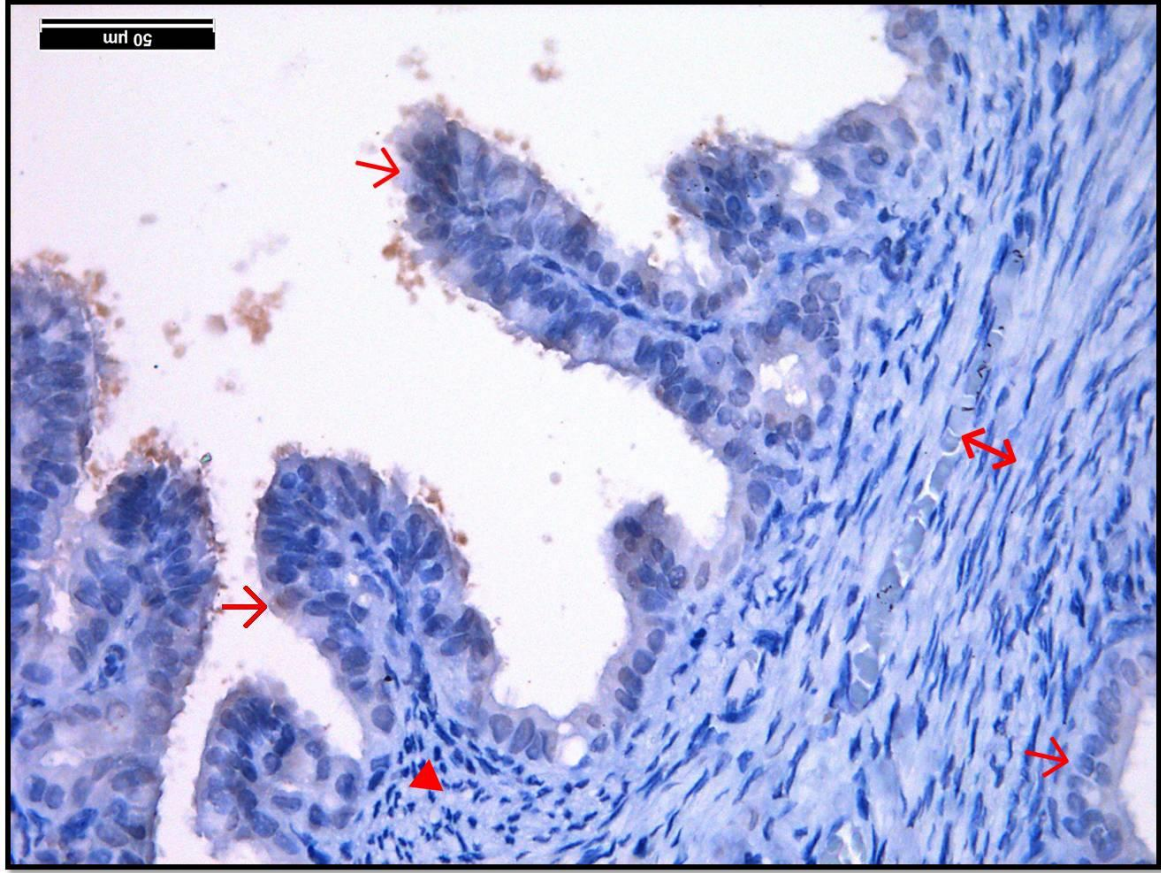
Resim 4.7. Sham kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoruna ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔), mezotel (>) yapılarında oldukça zayıf tutulum izleniyor (DAB&Hematoksilen x400)



Resim 4.8. Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede; tek katlı prizmatik epitel (→), lamina propria (►), düz kas tabakası (↔) yapılarında neredeyse hiç tutulum gözlenmiyor (DAB&Hematoksilen x400)



Resim 4.9. Hipotiroidi grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin (→) hemen hemen tamamında, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►), tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde (↔) şiddetliden çok şiddetliye değişen hem sitoplazmik ve hem de nukleer SOD-1 tutulumu ayırt ediliyor (DAB&Hematoksilen x400)



Resim 4.10. Hipotiroidi+Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun SOD-1 primer antikoruna ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin bazılarında ($\rightarrow$), lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde ($\blacktriangleright$), tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde ($\leftrightarrow$) zayıftan ortaya değişen düzeylerde SOD-1 tutulumu gözleniyor (DAB&Hematoksilen x400)

4.4. 8-OHdG İmmünohistokimya Boyama Bulguları

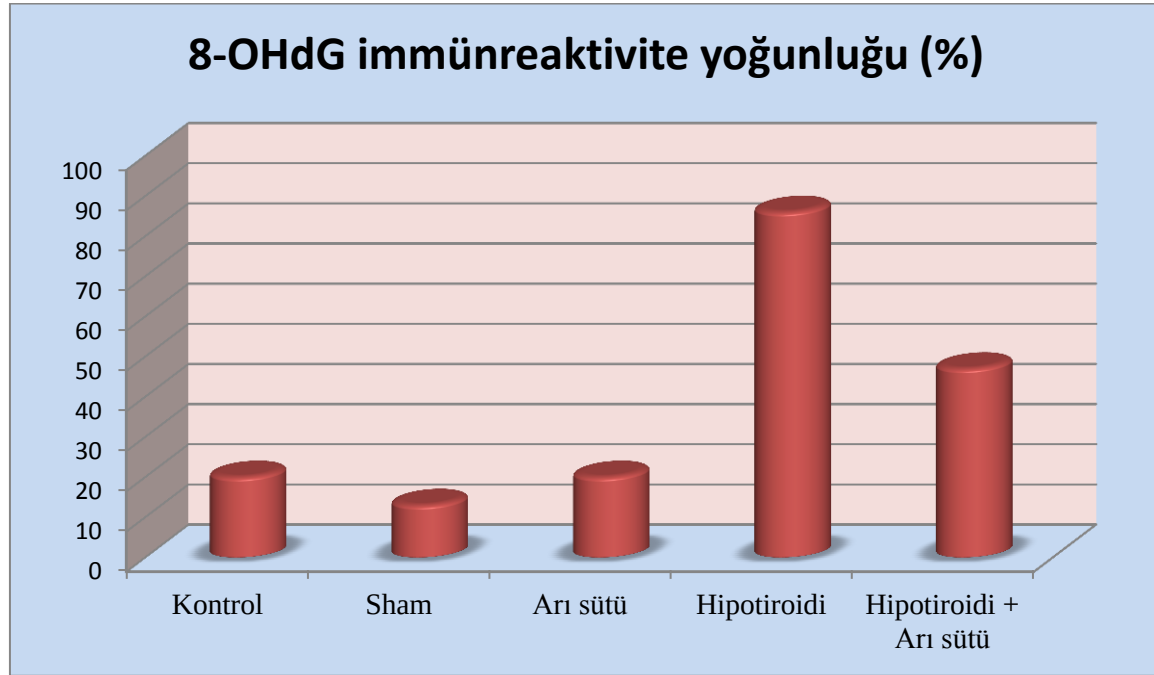
Tuba uterina dokusuna ait 8-OHdG primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda kontrol, sham kontrol ve arı sütü gruplarında epitele ait prizmatik hücrelerin bazılarında zayıf düzeyde nükleer ve perinükleer immünreaktivite izlendi, doku geneli 8-OHdG immün boyaması açısından negatif olarak belirlendi (Resim 4.11, Resim 4.12, Resim 4.13).

Hipotiroidi uygulanan grupta yapılan incelemelerde kontrol grubuna ait 8-OHdG ve tüm gruplara ait SOD boyamalarından farklı olarak tutulumun epitel hücrelerinin yanı sıra stromal hücrelerde de oldukça yaygın olduğu izlendi. Epitele ait prizmatik hücrelerde, lamina propriaya ait bağ doku hücrelerinde, damar duvarına ait endotel hücrelerinde ve tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücreleri ile tunika serozaya ait mezotel hücrelerinde şiddetliden çok şiddetliye değişen düzeyde nükleer ve yer yer de perinükleer ve sitoplazmik tutulum ayırt edildi (Resim 4.14).

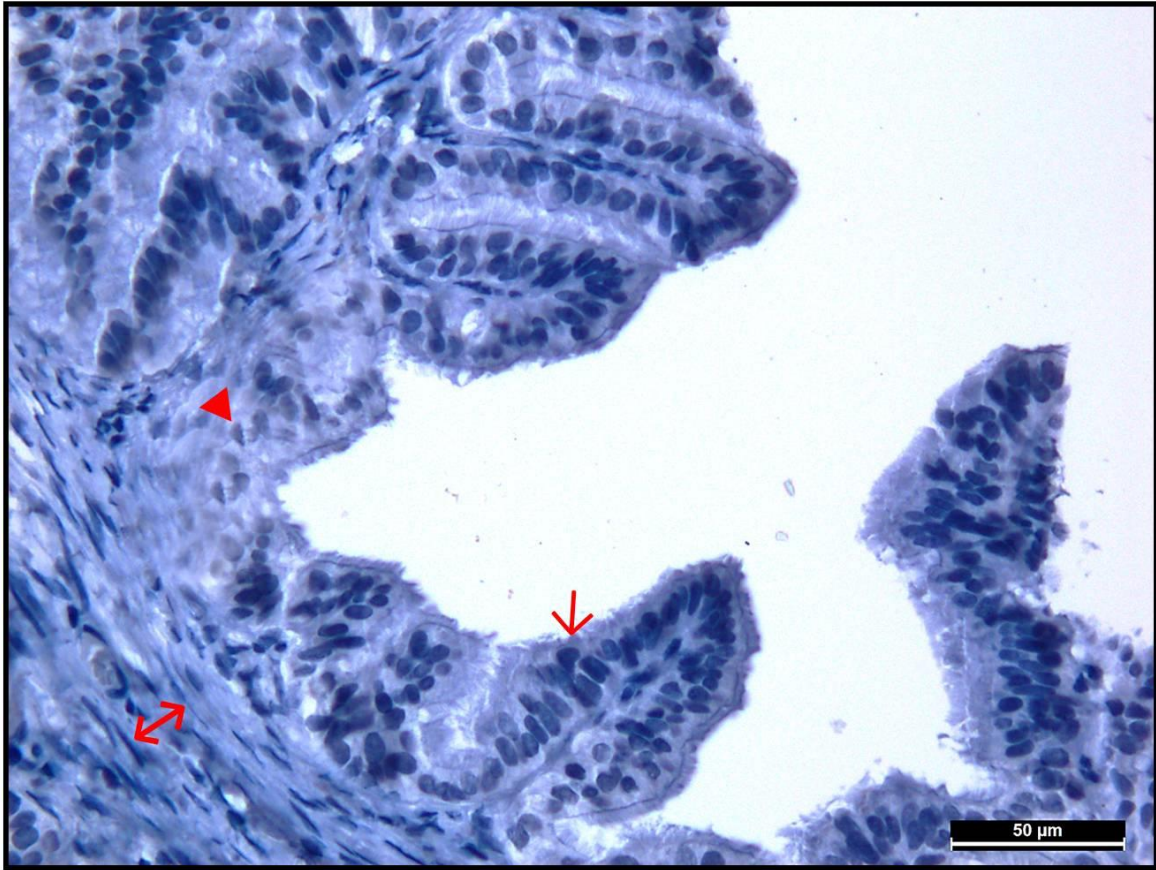
Hipotiroidi ve arı sütünün birlikte uygulandığı gruba ait yapılan incelemelerde zayıftan ortaya değişen düzeyde 8-OHdG immünreaktivitesi görüldü, pozitif reaksiyon veren bu hücrelerin çoğunlukla yüzey epitel hücreleri olduğu, çoğu stromal hücrede ve endotelde immünreaktivitenin ortadan kalktığı, az sayıda hücrenin ise zayıf immünreaktivite gösterdiği izlendi (Resim 4.15).

Çizelge 4.4. 8-OHdG primer antikor ile oluşturulan immünreaksiyon yoğunluk dağılımı

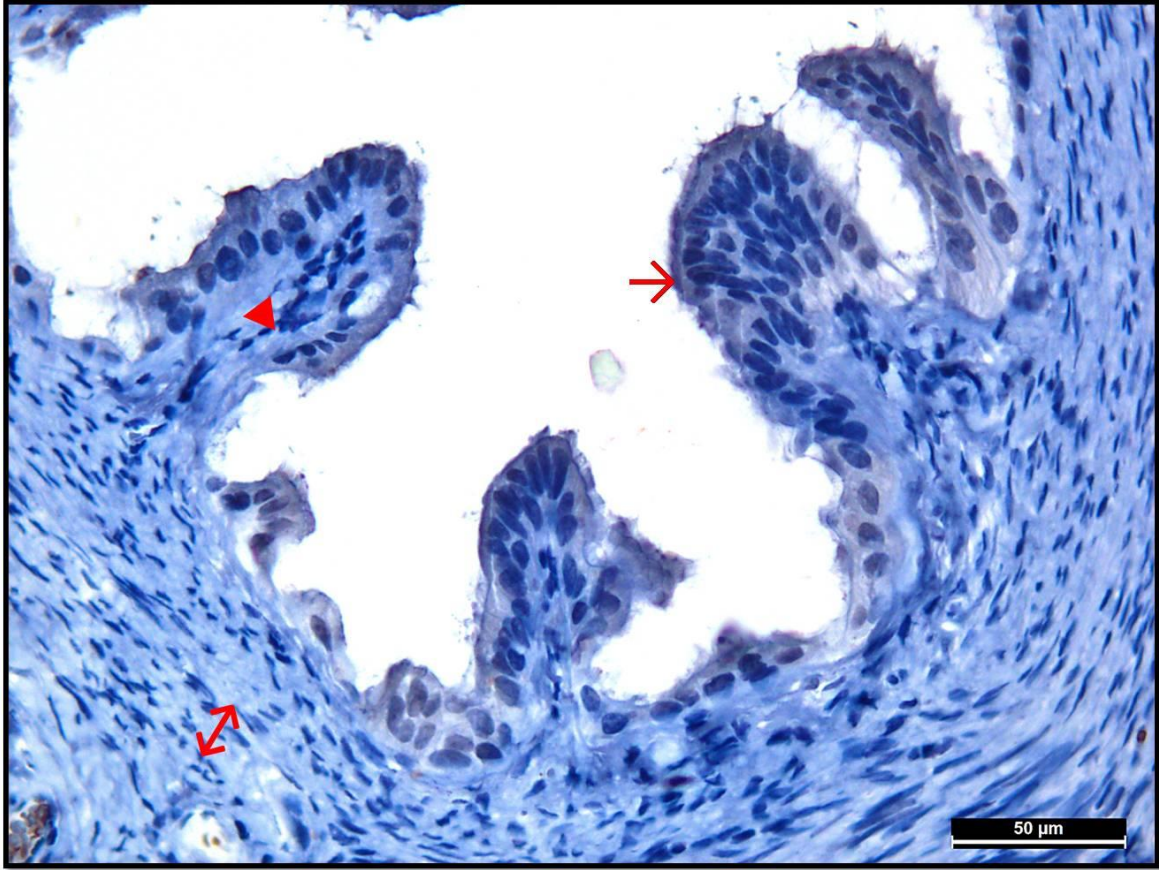
Doku elemanları	Kontrol Grubu	Sham Grubu	Arı Sütü Grubu	Hipotiroidi Grubu	Hipotiroidi + Arı Sütü Grubu
Epitel hücre sitoplazması	1	1	1	3	2
Epitel hücre çekirdekleri	1	1	0	3	1
Lamina propria hücreleri	1	0	1	2	1
Tunica muskularis düz kas hücreleri	0	0	0	2	2
Mezotel hücreleri	0	0	1	3	1



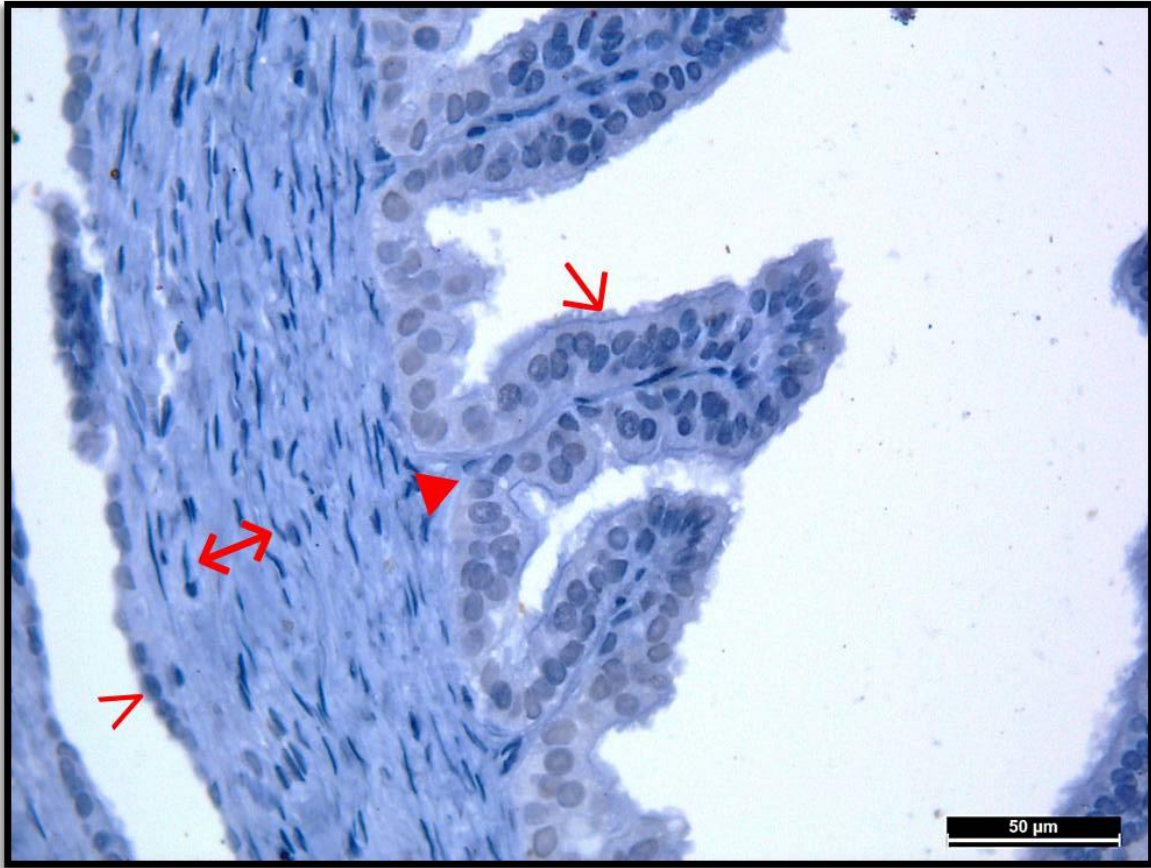
Grafik 4.8. Gruplara ait 8-OHdG immün tutulum yoğunluğu



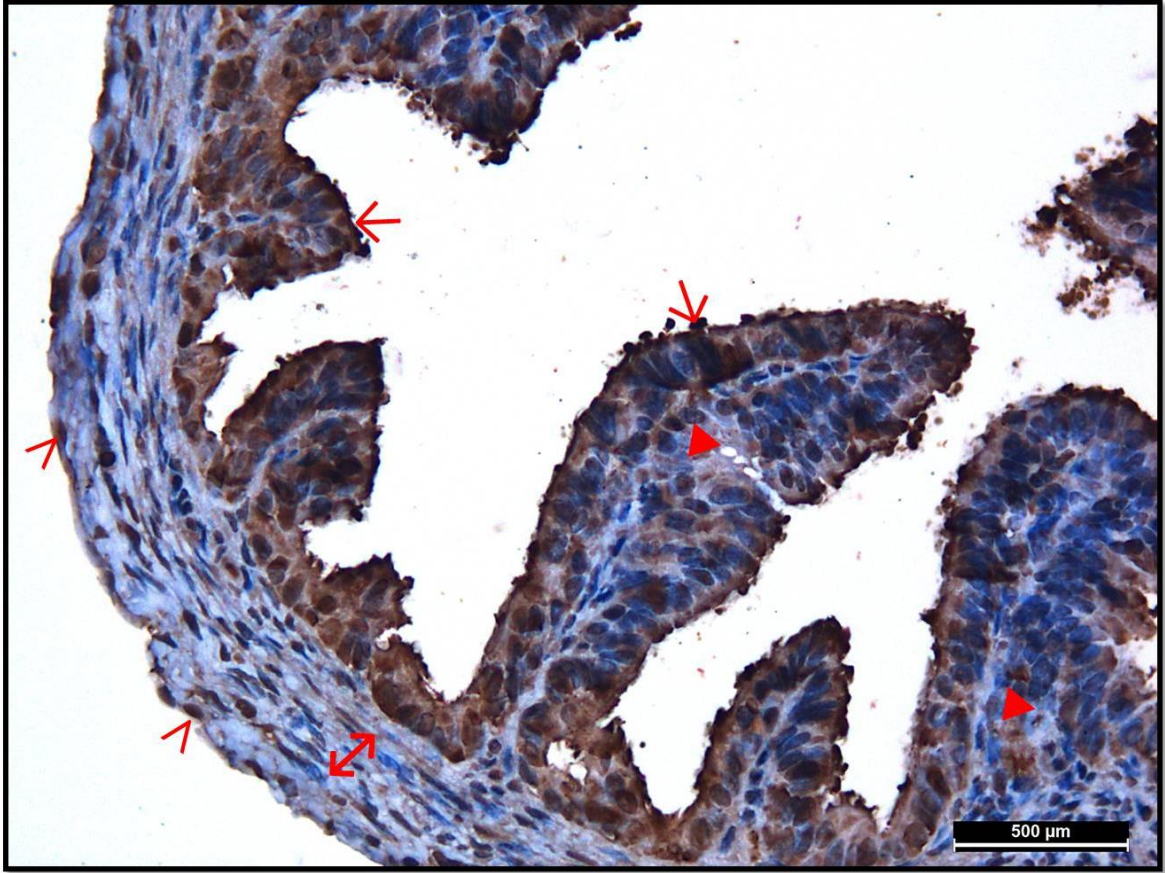
Resim 4.11. Kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede prizmatik epitel hücrelerinin bazılarında (→) zayıf tutulum gözlenirken, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (▶) ve tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinde (↔) tutulum saptanmadı (DAB&Hematoksilen x400)



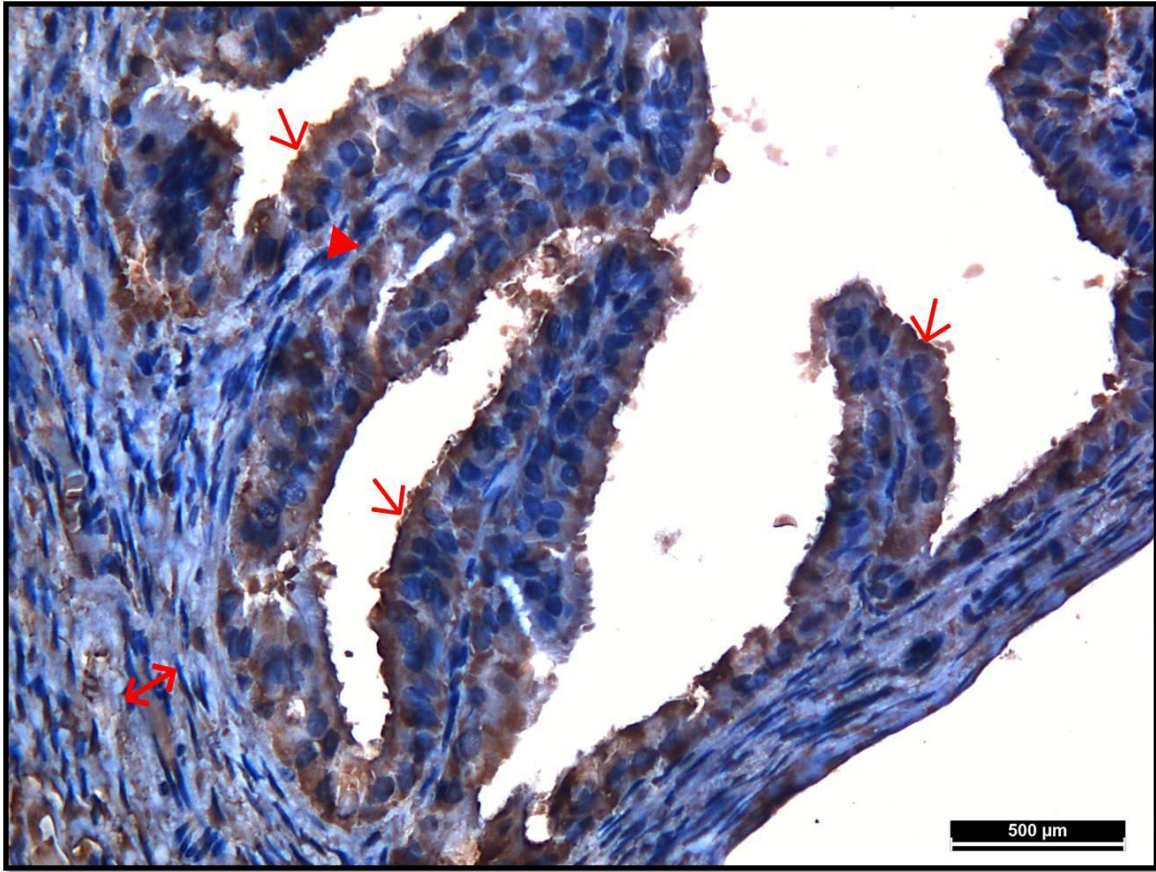
Resim 4.12. Sham kontrol grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin bazılarında (→) zayıf tutulum gözlenirken, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►) ve tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinde (↔) tutulum gözlenmedi (DAB&Hematoksilen x400)



Resim 4.13. Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede prizmatik epitel hücrelerinin (→) ve mezotel (>) hücrelerinin bazılarında oldukça zayıf tutulum gözlenmesine karşın, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (▴) ve tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinde (↔) tutulum gözlenmedi (DAB&Hematoksilen x400)



Resim 4.14. Hipotiroidi grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin (→) hemen hemen tamamında, lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinde (►), tunika muskularis tabakasına ait bazı düz kas hücrelerinde (↔), tunika seroza tabakasına ait mezotel hücrelerinde şiddetliden çok şiddetliye değişen nükleer ve yer yer de perinükleer ve sitoplazmik tutulum ayırt ediliyor (DAB&Hematoksilen x400)



Resim 4.15. Hipotiroidi + Arı sütü grubuna ait tuba uterina dokusunun 8-OHdG primer antikoru ile boyanmış enine kesiti. Büyük büyültmede epitel hücrelerinin (→), lamina propria'ya ait bağ doku hücrelerinin (►), tunika muskularis tabakasına ait düz kas hücrelerinin (↔) ve mezotel hücrelerinin bazıları zayıftan ortaya değişen düzeyde tutulum gösteriyor (DAB&Hematoksilen x400)



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan genel metabolik yavaşlamanın söz konusu olduğu patolojik bir durumdur. Görülme sıklığının yaşlanma ile birlikte artmasının yanı sıra erişkin bireylerde kadınlarda erkeklere oranla 5-10 kat fazla olduğu bilinmektedir. Klinik özellikleri hastanın yaşına, hormon eksikliğinin gelişme hızına ve şiddetine göre değişiklik gösterir. Bebeklerde ve çocuklarda büyüme ve gelişmede yavaşlamaya neden olarak mental geriliği de içeren ciddi ve kalıcı olaylarla sonuçlanır. Erişkin bireylerde ise subklinik bir seyirden miksödem komasına kadar geniş bir yelpazede farklı seyir tabloları görülebilir [91, 185].

Üreme çağındaki kadınlarda (20-40 yaş) hipotiroidizm görülme sıklığının % 2-4 arasında değiştiği bildirilmiştir [96]. Hipotiroidizm, anormal cinsel gelişimden başlayarak menstrual düzensizliklere kadar oldukça geniş çaplı üreme bozukluklarıyla ve infertilite ile ilişkilidir. Buna karşın hipotiroidizm ve infertilite arasındaki ilişkinin mekanizması üzerine çalışmalar oldukça azdır.

Joshi ve arkadaşları sağlıklı kontrol kadınlarda % 2-4 infertilite olduğunu, hipotiroidili kadınlarda ise bu oranın % 6'ya yükseldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kontrol grubu olan 49 kadında % 12 olan menstrual anormalliklerin, 22 hipotiroidizimli kadında % 68 olduğunu tespit etmişlerdir [100].

Krassas ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada menstrual düzensizlik görülme sıklığının 214 kontrolde yalnızca % 8 iken, 171 hipotiroidili hastada bu sıklığın % 23'e ulaştığı görülmüştür. Ayrıca araştırmacılar menstrual anormalliklerin şiddeti ile yüksek serum TSH seviyesi arasında bir ilişki olduğunu da göstermişlerdir [186]. Benzer bir çalışmada Cramer ve ark. IVF tedavisi öncesi 509 örnekte prolaktin ve TSH seviyelerini ölçmüşlerdir. TSH seviyesi, döllenme için başarısız olan oosit üreten kadınlar arasında anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve serum TSH seviyesinin IVF'teki başarısızlığın önemli bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir [101].

Arojoki ve ark. 299 infertil kadının %3.3'ünde şiddetli hipotiroidizm olduğunu ve % 4'ünde de serum TSH düzeyinde artışın yaygın olduğunu bildirmişlerdir [187]. Bir diğer çalışmada bilinen bir tiroid bozukluğu olmayan 704 infertil kadında serum TSH seviyesi

incelenmiş; % 2-3' ünün artan serum TSH düzeyine sahip olduğu, şiddetli ve subklinik hipotiroidizm ile temsil edilmiştir [102].

Doğurgan yaştaki kadınlarda hipotiroidizm; oligomenore, amenore, polimenore ve menoraji gibi kanamanın uzunluğu ve miktarında değişikliklere sebep olabilir. Bunlardan amenore muhtemelen anovulasyon için sekonder kanamada östrojen atılımından dolayıdır [100, 188].

Goldsmith ve arkadaşları primer hipotiroidili 10 hastanın 8'inde (%80) menstrual bozuklukların olduğunu bulmuşlardır. Spesifik olarak: hastalardan 1'inde amenore, 5'inde klinik metropathi hemorajika, 2'sinde ise menoraji olduğunu tespit etmişlerdir [97]. Yapılan bir başka çalışmada; 171 hipotiroidili kadın hastanın 40'ının düzensiz menstrual döngüye sahip olduğu bulunmuştur. Bunlardan 17'si oligomenore, 6'sı hipomenore, 5'i amenore ve 12'si hipermenore/menorajidir. Çalışmanın amacı doğrultusunda; benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip 214 normal kontrolün hastalığın teşhisinden önceki 6 aylık menstrual geçmişleri incelenmiştir. Yalnızca 18'inde (%8.4) düzensiz periyot bulunmuştur [189].

Kadınlarda şiddetli hipotiroidizm yaygın olarak azalmış libido ve ovulasyonda başarısızlıkla ilişkilidir. Hafif hipotiroidizmde ise ovulasyon ve gebelik oluşabilmesine karşın bu gebeliklerin sıklıkla düşükler, ölü doğumlar ya da prematürite ile sonuçlandığı bilinmektedir [97, 98].

Hipotiroidizmin üreme fonksiyonunda bozulmaya neden olduğu sabitleşmiştir. Ancak bu konuda dişi üreme organları üzerine tiroid fonksiyonlarındaki bozulmanın histolojik etkilerini bildiren veriler yetersizdir.

Ortega ve ark. erişkin dişi sıçanlarda ¹³¹I ile indüklenen hipotiroidinin ovaryumlarda atrofiye ve ağırlık kaybına yol açtığını, östrus döngülerinin de düzensizleştiğini ve aynı zamanda Lüteinizan hormon ve estradiol seviyelerinin azaldığını tespit etmişlerdir [190].

Silva ve diğerleri tarafından oral yolla PTU uygulanarak hipotiroidi oluşturulan ratlarda metöstrus ve diöstrus sürecinde ovaryum, ovidukt ve uterusun histomorfometrisi ve histokimyası incelenmiştir. Çalışma sonucunda hipotiroidizmin ovaryum ağırlığını,

sekonder ve tersiyer folikül ve korpus luteum sayısını önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Primer, pre-ovulatuvar ve atretik foliküllerin sayısında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Uterus ve tuba uterina dokuları incelendiğinde ise edometriyum kalınlığı, endometrial bezlerin sayısı ve infundibulum epitel yüksekliğinde önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir [191].

Deneysel olarak oluşturulan tiroid fonksiyonu bozukluğu üzerine çeşitli çalışmalarda ratlar kullanılmıştır. Tiroid bezleri cerrahi olarak çıkarılarak (tiroidektomi) veya PTU, metimazol ya da karbimazol gibi antitiroid ilaçlar ile yıkımlandırılarak hipotiroidi oluşturulur. Silva ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi biz de çalışmamızda deneysel hipotiroidi oluşturmak için ratlara kimyasal ajan olarak PTU uyguladık. Ancak literatür taramaları sonucunda daha kısa sürede deneysel hipotiroidi modelini oluşturabilmek amacıyla uygulamanın intraperitoneal yapılmasının daha uygun olacağı sonucuna vardık. Deneyin 28. gününde her gruptan rastgele seçilen ikişer hayvanın kuyruk veninden alınan kan örneklerinde TSH, sT3 ve sT4 seviyelerine bakıldı. Uygulanan dozun yeterli olduğu ve hipotiroidinin şekillendiği sonucuna varılarak 30. günde deneye son verildi.

Bizim çalışmamızda histolojik incelemeler sonucunda Silva ve arkadaşlarından farklı olarak hipotiroidi grubunun epitel yüksekliğinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmazken, tüm duvar kalınlığında anlamlı derecede bir azalma olduğu tespit edildi.

Hipotiroidinin histolojik etkisi üzerine Anaya-Hernandez ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada farmakolojik olarak metimazol ile indüklenen hipotiroidinin rat tuba uterinalarında neden olduğu değişiklikler incelenmiştir. Çalışmada hem epitel hem de düz kas tabakalarını analiz etmek için Masson'un trikrom boyaması yapılmıştır. Farklı bölümlerdeki çoğalan epitelyal hücrelerin (anti-Ki67) yüzdesi de ölçülmüştür. İncelemeler sonucunda hipotiroidi grubunda ampulla, istmus ve utero-tubal bileşkede oldukça büyük silli hücreler, yine istmus bölgesinde büyük salgı hücreleri dikkat çekmiştir. Fimbriya-infundibulum bölgesinde ise çoğalan salgı hücresi yüzdesinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar hipotiroidizm tarafından teşvik edilen oviduktal epiteldeki değişikliklerin, uterus fonksiyonları üzerinde de bir etkiye sahip olabileceğini belirtmişlerdir [192].

Bizim çalışmamızda da hipotiroidi oluşturulan sıçanlarda özellikle tuba uterina epitel hücrelerinin etkilendiği gözlemlendi. Epitelde yer yer dökülme, sitoplazmik vakuoller, epitel hücrelerinin nukleus ve sitoplazmalarında dejenerasyon ve bu dejenerasyona bağlı yan yüz bağlantı birimlerinde ayrışma ayırt edildi. Yine bazı epitel hücrelerinde hipertrofi ve ödem, bazılarında da piknotik nukleus yapıları dikkati çekti. Lamina propria tabakasının bazı kısımlarda epitelden ayrıldığı ve kollajen liflerde de azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca kinosilyumların bu grupta yer yer birleştiği ve kontrol grubuna kıyasla görece azaldığı saptandı.

Hipotiroidinin infertilitedeki rolünün endometriozis, polikistik over sendromu ve açıklanamayan infertilite gibi pek çok reproduktif hastalıkta olduğu gibi oksidatif stresle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Birçok otoimmün hastalıkta artan oksidatif stres ve oksijen radikallerindeki birikme sonucu dokunun asit bas dengesinin bozulduğunu dejeneratif değişimlerin geliştiğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. ROS'ların ve antioksidanların dişi üreme sisteminde folikülogenez, oosit maturasyonu, luteal regresyon, ovulasyon, fertilizasyon, yaşa bağlı fertilitede azalma ve embriyo gelişimi gibi fizyolojik süreçlerde rolleri vardır.

Önemli bir antioksidan enzim olan SOD'un fizyolojik rolünü tanımlamak için yapılan bir çalışmada bu enzimin eksik olduğu bir fare modeli gen hedefleme teknolojisi kullanılarak üretilmiştir. Görünüşte sağlıklı olan bu farelerin infertil oldukları tespit edilmiş ve bu enzimin fertilité üzerinde potansiyel role sahip olduğu kanısına varılmıştır [126]. Lapointe ve ark. inek tuba uterina dokusunda östrus döngüsü süresince SOD ifadenmesini araştırmış ve döllenme ve implantasyon için bu antioksidan enzimin fizyolojik öneme sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir [125]. Donabela ve ark. endometriozisli kadınlarda SOD-1, SOD-2 ve GPX-4 ekspresyonunu karşılaştıran bir olgu kontrol çalışması gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada ikincil bir amaç olarak da bu genlerin ifadenmesi ile klinik gebelik arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırılmıştır. Buna göre orta/şiddetli endometriozisli infertil kadınların kumulus hücrelerinde SOD-1 ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Bu kişilerde aynı zamanda SOD-1'in intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu takiben klinik hamileliğin potansiyel biyobelirteci olabileceği görüşünü öne sürmüşlerdir [124].

Önemli bir antioksidan olmasının yanı sıra fertilité üzerindeki rolünden dolayı biz de çalışmamızda oksidatif stres biyobelirteci olarak SOD-1'in değerlendirilmesini uygun bulduk. Buna göre SOD-1 primer antikoru ile yapılan immünohistokimyasal incelemelerde kontrol, sham ve arı sütü gruplarında tutuluma rastlanmazken, hipotiroidi grubunun epitel hücrelerinin neredeyse tamamında, bazı düz kas hücrelerinde ve mezotel hücrelerinin hemen hemen tamamında şiddetli tutulum gözlemlendi. Buna bağılı olarak hipotiroidi kaynaklı dokuda oluşan oksidatif stresten en çok yüzey epitelinin etkilendiğı tespit edildi.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda 8-OHdG'nin, oksidatif stresin neden olduğı DNA hasarının güvenilir bir göstergesi olduğı saptanmıştır. 8-OHdG'nin yüksek oranda dejenere oosite sahip kadınlarda ve şiddetli endometriozisli kadınlarda önemli derecede yüksek olduğı tespit edilmiştir. Lim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farelerde artan yaş ile birlikte ovaryumlarda oksidatif stresin rolü araştırılmış ve ovaryan foliküller ve intersitisyel hücrelerde 8-OHdG immün boyamalarında büyük ölçüde artış saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmalarda 8-OHdG'nin yüksek düzeyleri düşük fertilizasyon oranı ve zayıf embriyo kalitesi ile ilişkili bulunmuştur. [129, 130, 131].

Benzer şekilde biz de yaptığımız çalışmada tuba uterina'daki oksidatif DNA hasarını belirlemek için 8-OHdG primer antikoru kullandık. Yapılan immünohistokimyasal değerlendirmeler neticesinde hipotiroidi grubunda epitele ait prizmatik hücrelerde, lamina propria bağ doku hücrelerinde, damar duvarı endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve mezotelde şiddetliden çok şiddetliye değışen düzeyde tutulum tespit edildi. Aynı grubun SOD-1 primer antikoru ile yapılan incelemelerden farklı olarak tutulumun epitel hücrelerinin yanı sıra stromal hücrelerde de oldukça yoğun olduğı dikkati çekti. Bununla birlikte artan oksidatif stresten yine SOD-1 incelemeleriyle benzer şekilde en çok yüzey epitel hücrelerinin etkilendiğı belirlendi.

Son yıllarda doğal bir ürün olan ve antioksidan özelliğıyle öne çıkan arı sütünün biyolojik sistemler üzerindeki etkisi sıklıkla araştırılmaktadır. Oldukça zengin bir içeriğı sahip olan arı sütünün farmakolojik olarak kan damarlarını genişletici ve kan basıncını düşürücü [176], yangı giderici [164], tümör önleyici [193], yorgunluk giderici [150], antialerjik [194], antioksidatif [195], antibakteriyel ve bağışıklık sistemini uyarıcı gibi birçok etkisinin olduğı bildirilmiştir [196]. Ayrıca, arı sütü gelişme ve büyümeyi hızlandırıcı, hormonal düzenleyici, cinsel gücü ve döl verimini arttırıcı olarak da kullanılmaktadır

[195]. Bu etkileri nedeniyle arı sütü yaygın olarak erkek ve kadınlarda [197] , bıldırcınlarda [198] ve tavşanlarda [199]) doğurganlık iyileştirilmesi için bir araç olarak kullanılmıştır. Ancak arı sütünün üreme sistemi üzerindeki etkisiyle ilgili yapılan histolojik incelemeler oldukça sınırlı sayıdadır ve çoğunlukla erkek bireylerdeki etkileri çalışılmıştır.

Hasan tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, erkek ratlara 1 g/kg arı sütü uygulanmasıyla; testesteron düzeyi, sperm sayısı/canlı sperm oranının anlamlı derecede arttığı, sperm anomali yüzdesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir [181].

Elnagar ise erkek tavşanlarda sıcaklık stresine bağlı infertiliteyi önlemek amacıyla arı sütü kullanmıştır. Çalışmada değişik dozlarda (200, 400, 800 mg/kg) arı sütü verilen tavşanlar ile oluşturulan gruplarda; kontrol grubuna göre, sperm motiliteleri, ejakulat hacmi, sperm konsantrasyonu, seminal plazmanın içerdiği fruktoz oranı ve testosteron düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. 200, 400, 800 mg/kg arı sütü verilen gruplarda sırasıyla, anormal spermlerin %24, %24, %15 ve ölü spermlerin %27, %25, %17 oranlarında olduğu, bu değerlerde arı sütü uygulamasının anlamlı derecede azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir [180].

Karaca ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise; diyabetik sıçanlara 400 mg/kg/gün dozda arı sütü verilmiş, diyabet grubuna göre, deneysel diyabet oluşturulduktan sonra arı sütü verilen grupta, deneklerin vücut, testis ağırlıkları ve serum testosteron düzeylerinin anlamlı artış gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ghanbari ve ark. (14) ise bu çalışmayı destekler nitelikte diyabetik sıçanlara 6 hafta süresince 100 mg/kg dozda arı sütü uygulanmasının; testiküler ağırlığı, sperm sayı ve motilitesini, sperm canlılığını ve testosteron düzeylerini arttırdığını tespit etmişlerdir [200].

Arı sütünün erkek üreme sisteminde olduğu gibi dişi üreme sisteminde de olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak bu konudaki histolojik çalışmalar yetersizdir.

Suzuki ve arkadaşları, en az 6 ay süreyle düzenli olarak arı sütü tüketen kadınlarda bu ürünün doğurganlığı arttıran önemli bir para-aminobenzoik asit kaynağı olduğunu bildirmişlerdir [182].

Son zamanlarda, koyunlarda 12 gün progesteron östrus senkronizasyonuna arı sütünün dahil olduğu başarılı bir dizi rapor olmuştur. Kridli ve diğerleri üreme yanıtları üzerine arı sütü ve GnRH etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda arı sütü tedavisinin koyunlarda östrus döngüsünü uyarmak için kullanılabileceği görüşüne varılmıştır [201].

Mishima S ve ark. 2004 yılında dişi ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda arı sütünün östrojen gen ifadenmesini arttırdığını ve overleri alınmış ratların uteruslarında, endojen östrojen duyarlı genlerden vasküler endoteliyal büyüme faktörü (VEGF)' nün mRNA ifadenmesini arttırdığını tespit etmişlerdir. Moutsasou ve arkadaşları da 2010 yılında bu çalışmayı destekler şekilde arı sütü içeriğindeki yağ asitlerinin östrojen α ve β 'ya bağlanma afinitesi göstererek hedef hücrelerde östrojenik etki oluşmasını sağladığını ortaya koymuşlardır [182].

Eshtiyaghi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farklı konsantrasyonlarda arı sütü uygulamasının in vitro maturasyon, fertilizasyon ve blastokist oranları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda arı sütü dozunun artmasıyla birlikte oosit sayısının arttığı ayrıca oosit maturasyonunun da hızlandığı, fertilizasyon, yarıklanma ve blastokist oranlarının da yükseldiği tespit edilmiştir [183].

Tüm bu çalışmaları destekler şekilde bizim çalışmamızda da hipotiroidi grubuna kıyasla hipotiroidi+arı sütü grubunda, epitelde izlenen tüm dejenerasyonun büyük ölçüde normale döndüğü saptandı. Kinosilyum yapısının çoğu hücrede normal görünümünü aldığı ancak bazı hücrelerde yer yer birleşmiş küt görünümünün devam ettiği görüldü. Lamina propria'da arı sütü uygulaması ile birlikte kollajen lif miktarında kontrol grubuna yaklaşacak derecede artışın meydana geldiği ve hipotiroidi grubunda epitel ile olan ayrışmanın bu grupta ortadan kalktığı ayırt edildi. Ayrıca SOD-1 ve 8-OHdG tutulumlarının da hipotiroidi grubuna oranla büyük ölçüde azaldığı belirlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada PTU ile indüklenen hipotiroidinin tuba uterina dokusunun histolik yapısında bozulmaya neden olduğu belirlendi. Bu durumun oosit'in yakalanması, fertilizasyon ve ovumun taşınmasında olumsuz etki göstererek infertilite'ye yol açabileceği düşünülürken, uygulanan arı sütünün hem hipotiroidinin yol açtığı dejenerasyonlar hem de dokuda meydana gelen stres üzerinde koruyucu etki sağladığı kanısına varıldı.



KAYNAKLAR

1. Ellington, J. E. (1991). The bovine oviduct and its role in reproduction: a review of the literature. *The Cornell Veterinarian*, 81(3), 313-328.
2. Li, H. P., Balmaceda, J. P., Zouves, C., Cittadini, E., Casas, P. F., Johnston, I., & Asch, R. H. (1992). Heterotopic pregnancy associated with gamete intra-fallopian transfer. *Human Reproduction*, 7(1), 131-135.
3. Bello, T. O. (2006). Tubal abnormalities on hysterosalpingography in primary and secondary fertility. *West African Journal of Medicine*, 25(2), 130-133.
4. Lash, M. M., Yaghamee, A., Strohsnitter, W., & Lalwani, S. (2008). Association between secondary infertility and fallopian tube obstruction on hysterosalpingography. *The Journal of Reproductive Medicine*, 53(9), 677-680.
5. Al Subhi, T., Al Jashnmi, R. N., Al Khaduri, M., & Gowri, V. (2013). Prevalence of tubal obstruction in the hysterosalpingogram of women with primary and secondary infertility. *Journal of Reproduction & Infertility*, 14(4), 214.
6. Poppe, K., Velkeniers, B., & Glinooer, D. (2007). Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*, 66(3), 309-321.
7. Dittrich, R., Beckmann, M. W., Oppelt, P. G., Hoffmann, I., Lotz, L., Kuwert, T., & Mueller, A. (2011). Thyroid hormone receptors and reproduction. *Journal of Reproductive Immunology*, 90(1), 58-66.
8. Moore, K. L. and Persaud, T. V. N. (2009). *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. (8. Baskı). Yıldırım M., Dalçık H. (Çev). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 262- 284.
9. Sadler, T. W. (2011). *Langman Medikal Embriyoloji*. (11. Baskı). Başaklar C. (Çev). Ankara: Palme Yayıncılık, 36-292.
10. Schoenwolf, G.C., Bleyl, S.B., Brauer, P.R., Francis-West, P.H., Philippa H. (2015). *Larsen's human embryology*. (5th ed.). New York; Edinburgh: Churchill Livingstone, 14-43; 394-429; 429-473.
11. Carlson, M.B. (2014). *Human Embryology and Developmental Biology*. (5th Edition). Elsevier, 24-408.
12. Vainio, S., Heikkila, M., Andreas, K., Chin, N., and Macmahon, A.P. (1998). Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature*, 397,405-409.
13. Heikkila, M., Prunskaitė, R., Naillat, F., Itaranta, P., Vuoristo, J., Leppaluoto, J., Peltoketo, H., Vainio, S. (2005). The partial female to male sex reversal in Wnt-4-deficient females involves induced expression of testosterone biosynthetic genes and tes-tosterone production, and depends on androgen action. *Endocrinology*, 146,4016-4023.

14. Savouret, J.F., Quesne, M. (2002). Resveratrol and cancer. *Biomed Pharmacother*, 56, 84-87.
15. Coşgun, A. Aras, D. (1998). *Anatomi-Histoloji-Embriyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 230-236.
16. Saitou, M., Payer, B., O'Carroll, D., Ohinata, Y., Surani, M.A. (2005). Blimp1 and the emergence of the germ line during development in the mouse. *Cell Cycle*. 4, 1736-1740.
17. Molyneaux, K., Wylie, C. (2004). Primordial germ cell migration. *International Journal of Development Biology*; 48, 537-544.
18. Raz E. (2004). Guidance of primordial germ cell migration. *Current Opinion in Cell Biology*, 16, 169-173.
19. Orvis, G.D., Behringer, R.R. (2007). Cellular mechanisms of Mullerian duct formation in the mouse. *Developmental Biology*, 306, 493-504.
20. Sulak, O., Malas, M.A., Esen, K., Çetin, E., Özgüner, H.M., ve Cankara, N. (2006). İnsan fetuslarında Tuba Uterina morfolojisi: Morfometrik ışık mikroskobu çalışması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 13(1), 27-31.
21. Evirgen, O., Tekelioğlu, M., Küçükeli, M. ve Bahçeci, M. (1997). İnsan tuba uterina ampulla ve fimbriya bölgeleri mukoza epitelinde menstrüel siklus süresince meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 50(4). 181-185.
22. Ikuo, K., Shingo, F., Tim, P.H., Takahide, M. (1987). Development of ciliated cells in the human fetal oviduct: An ultrastructural study. *Anatomical Record*, 219 (1), 60-8.
23. Snell, R.S. (2012). *Clinical Anatomy*. (Ninth edition). Lippincott Williams & Wilkins, 279-662.
24. Aktümsek, A. (2012). *Anatomi ve Fizyoloji: İnsan Biyolojisi*. (7. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 382-397.
25. Taşkinalp, O. (2003). Kadın Genital Sistemi. Gökmen Gövsa, F (Editör). *Sistemik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi.
26. Ozan H. (2004). *Ozan Anatomi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
27. Moore, L. K., Dalley, A. F. (2007). *Kliniğe Yönelik Anatomi*. Şahinoğlu K. (Çev). Nobel Tıp Kitabevleri.
28. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş*. (Çev. R. Demir) Ankara: Palme Yayıncılık, 500-589.

29. Guyton, A. C., Hall, E. J. (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (13th edition). Elsevier, 951-1071.
30. Hatipoğlu, M. T., Hatipoğlu, H. G. (2010). *Yüksekokullar Anatomi Ders Kitabı*. (2.Baskı). Ankara: Selvi Yayınevi.
31. Solomon, E.P. (2002). *İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş*. (4.Baskı). İstanbul: Birol Basın Yayın Dağıtım, 247-260.
32. Mahe, E., Tang, S., Deb, P., Sur, M., Lytwyn, A., Daya, D. (2013) Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the "sectioning and extensively examining the FIMbriated end" (SEE-FIM) protocol?. *International Journal of Gynecological Pathology*, 32(4), 353-357.
33. Wynsberghe, D.V., Noback, C.R., Carola, R. (1995). *Human Anatomy and Physiology*. Third Edition. USA: WCB McGraw-Hill.
34. Arıncı, K., Elhan, A. (2014). *Anatomi*. 1. Cilt. (5. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 339-340.
35. Feneis, H., Dauber, W. (2001). *Sistemik Resimli Anatomi Sözlüğü*. (Çev. M.Yıldırım, T. Marut). (8. Almanca Baskıdan Çeviri). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 182-210.
36. Yıldırım, M. (2006). *İnsan Anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 169-170.
37. Ayhan, A., Tekin, D., Günalp, S., Gürgeç, T., Önderoğlu, L.S., Yaralı, H., Yüce, K. (2008). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. (2. Baskı). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
38. Drake, R., Vogl, A. W., Mitchell, A. W. M. (2015). *Gray's Anatomy For Students* (3rd edition). Churchill Livingstone Elsevier, 470-1040.
39. Paulsen, F., Waschke, J. (2011). *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. Vol. 3, 15th Edition.
40. Putz, R., Pöbst, R. (2001). *Atlas of Human Anatomy*. (13. Baskı). Sabotta. cilt 2. Lippincott Williams & Wilkins.
41. Erdoğan, D., Hatipoğlu, M.T., Görgün, M., Ilgaz, C. (2007). *Özel histoloji*. (2.Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 181.
42. Ross, M.H., Wojciech, P. (2014). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. (6. Baskı). Baykal, B. (Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık, 755-878.
43. Warwick, R., Williams, P.L. (1973). *Gray's Anatomy*. (35th edition). Edinburgh: Longman, 1354-1356.

44. Eroschenko, V.P. (2013). *Di Fiore Histoloji Atlası* (12.Baskıdan Çeviri). R. Demir (Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık, 463-534.
45. Ovalle, W.K., Nahirney, P.C. (2009). *Netter Temel Histoloji*. (Çev. S. Müftüoğlu, F.Kaymaz, P. Atilla). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 409-412.
46. Mescher, A. L. (2015). *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. (13th edition). McGraw-Hill Education, 420-479.
47. Krause, W. J. (2005). *Krause's Essential Human Histology For Medical Students*. (Third edition). Columbia, 243-244.
48. Aydın, F. (2004). *İnfertilite nedeniyle operasyona alınan hastalarda Chlamydia Trichomatis antikör titreleri ile Tuba-peritoneal patolojiler arasındaki ilişki*. Uzmanlık Tezi. Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
49. Kurman, R.J. (2011). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone Elseiver.
50. Fawcett, D.W. (1994). *A textbook histology*. (12th Edition). New York; Chapman and Hall, 832-835.
51. İnan, V.S., Vatansever, H.D., Özbilgin, M.K., Yurtseven, M., Tuncel, M. (2000). İnsan Tuba Uterina epitelinin morfolojik ve ultrastrüktürel olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, 20(6), 347-355.
52. Atabenli, E.E., ve Tekelioğlu, M. (2002). *Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Ankara.
53. Gartner, L.P., Hiatt, J.L. (2014). *Color Textbook of Histology*. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 404-434.
54. Karaöz, E. (2002). *Özel histoloji*. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayın no: 29. Isparta: SDÜ Basımevi, 218.
55. Honore, L.H. (1987). Pathology of the Fallopian Tube. *Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology*, (3rd Edition). Churchill, Livingstone:479-486.
56. Lauschoy, I. (1999). Influence of estrogen and progesterone on ultrastructural indices of oviductal epithelium in sexually immature mice. *Acta Vet BRNO*; 68: 13-21.
57. Abe, H., Oikawa, T. (1991). Regional differences in the ultrastructural features of secretory cells in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*) oviductal epithelium. *Journal of Anatomy*; 175:147-58.
58. Abe, H. (1994). Regional variations in the ultrastructural features of secretory cells in the rat oviductal epithelium. *Anatomical Record*; 240(1), 77-85.

59. Verhage, H.G., Bareither, M.I., Jaffe, R.C., and Akbar, M. (1979). Cyclic changes in ciliation secretion and cell height of the oviductal epithelium in women. *American Journal of Anatomy*, 156,505-522.
60. Brosens, I.A., and Vasquez, G. (1976). Fimbrial Microbiopsy. *The Journal of Reproductive Medicine*, 16, 161-178.
61. Greep, R. (1996). Female Reproductive System, Uterine (Fallopian) Tubes in Histology. (2nd Edition). Mc Graw – Hill Book Company, 647-651.
62. Schiebler, T.H., Schmidt, W., and Zilles, K. (1999). *Anatomie*. Springer Berlin Hiedelberg. Auflage,661-662.
63. Roger, P., Smith, M.D., Paul, J., and Turek, M.D. (2011). *The Netter Collection of Medical Illustrations: Reproductive System*. (2nd Edition). 188.
64. Merhabova, G. G., Ilgaz, C., Erdoğan, D., and Göktaş, G. (2013). Hipertermide Tuba Uterina yapısı. *Gazi Medical Journal*, 24, 123-126.
65. Fox, S.L. (2004). *Human physiology*. (8. Edition). Mc Graw Hill, 655-667.
66. Barrett, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., and Brooks, H. L. (2016). *Ganong's Review of Medical Physiology*. (25th edition). New York: McGraw-Hill, 337-351; 389-417.
67. Silbernagl, S., Despopoulos, A. (2009). *Color Atlas Of Physiology*. (6th Edition). Thieme New York, 288-292; 310-312.
68. Ezzati, M., Djahanbakhch O., Arian, S., and Carr, B. C. (2014). Tubal transport of gametes and embryos: a review of physiology and pathophysiology. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*: 31(10), 1337–1347.
69. Sachy, A., Rousseau, J.P., Ruckbuschy, Y. (1979). Aspects electromyographiques de la metricite tubaire. In: *Ovudicte et Fertilité*. Masson, Paris.
70. Gomel, V. (2007). Gomelin jinekolojisi. Attar. E, Ata B. (Çev.). Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, *Ektopik Gebelik*, 417-424.
71. El-Mowafi, D. M., & Diamond, M. P. (1998). Fallopian tube. *Encyclopedia of Reproduction*. San Diego: Academic, 149-58.
72. Lowe, J. S., Anderson, P. G. (2015). *Stevens & Lowe's Human Histology*. (4th edition). Philadelphia, PA : Elsevier Mosby, 263-363.
73. Aguilar, J., Reyley, M. (2005). The uterine Tubal Fluid: Secretion, composition and biological effects. *Animal Reproduction*, 2(2), 91-105.

74. Rodriguez-Martinez, H., Tienthaib, P., Atikuzzamana, M., Vicente-Carrillo, A., Rub  ra, M., and Alvarez-Rodriguez, M. (2016). The ubiquitous hyaluronan: Functionally implicated in the oviduct? *Theriogenology*: Volume 86, Issue 1, 182–186.
75. Lind, K. (2011). The effect of progesterone and other hormones on the Fallopian tube ciliary beat frequency in mouse. Master of Science Thesis. Chalmers University of Technology. *Department of Chemical and Biological Engineering*. Göteborg, Sweden.
76. Hermoso, M., Barrera, N., Morales, B., Pérez, S., and Villal  n, M. (2001). Platelet activating factor increases ciliary activity in the hamster oviduct through epithelial production of prostaglandin E2. *Pfl  gers Archiv*, 442(3), 336-45.
77. K  llah  io  lu, M.   .,   zler, A., Sakar, M. N., Balsak, D., and G  l, T. (2016). The role of hysterosalpingography in the evaluation of infertile women without risk factors for tubal pathology. *Pam Medicine*, 9(1), 5-10.
78. Hunter, R. H. F. (2012). The Fallopian Tubes: Their Role in Fertility and Infertility. *Springer -Verlag*, 139-156.
79. Lyons, R. A., Saridogan, E., and Djahanbakhch, O. (2006). The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Human reproduction update*, 12(4), 363-372.
80. Perlman, S., Hertweck, P., and Fallat, M. E. (2005, May). Paratubal and tubal abnormalities. *In Seminars in Pediatric Surgery*, 14(2), 124-134.
81. Aksoy, E., Ercan, M., Dalgı , T.,   olako  lu, M. K., Ula  , M., & Bostancı, E. B. (2014). Dev Mezenterik Kisti Taklit Eden Fallop Kisti: Olgu Sunumu. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 6 (4), 323-328.
82. Kiseli, M., Caglar, G. S., Cengiz, S. D., Karadag, D., and Yılmaz, M. B. (2012). Clinical diagnosis and complications of paratubal cysts: review of the literature and report of uncommon presentations. *Archives of gynecology and obstetrics*, 285(6), 1563-1569.
83.   zata, M. (2011). *Endokrinoloji*. (2. Baskı). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 113-163.
84. De Benoist, B., Andersson, M., Takkouche, B., & Egli, I. (2003). Prevalence of iodine deficiency worldwide. *The Lancet*, 362(9398), 1859-1860.
85. Filetti, S., Bidart, J. M., Arturi, F., Caillou, B., Russo, D., and Schlumberger, M. (1999). Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *European Journal of Endocrinology*, 141(5), 443-457.
86. Okuyucu, A., Alaçam, H. (2012).   yot metabolizması. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S).

87. Aylanç, H. (2015). Ailesinde Nodüler Guatr Olan Çocuklarda Tiroid Nodül Prevalansı. Tıpta Uzmanlık Tezi. Çanakkale OnSekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale.
88. Başekim, Ç. C., Pekkaflı, Z., Narin, Y., Yörem, A., Şilit, E., Kızılkaya, E., and Karşı, A. (2002). İyotlu kontrast maddelerin tiroid bez hacmi ve fonksiyonlarına etkisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, 8, 304-307.
89. Marinò, M., Pinchera, A., McCluskey, R. T., and Chiovato, L. (2001). Megalin in thyroid physiology and pathology. *Thyroid*, 11(1), 47-56.
90. Jameson, J.L. W.A. (2004). Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-69.
91. Devdhar, M., Ousman Y.H., Burman, K.D. (2007). Hypothyroidism. *Endocrinology Metabolism Clinics*, 36, 595-615.
92. Sencer, E. (2001). *Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi, 94-95.
93. Özata, M. (2003). Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. *Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi*. Ankara: Gata Basımevi:1-15.
94. Atmaca, H. (2013). Hipotiroidizm. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 301-308.
95. Hersman, J. M. (2006). Hipotiroidizm ve hipertiroidizm. (Çev: Aral Y.). *Endokrinoloji ve Metabolizma El Kitabı*. Üçüncü baskı. Günes Kitapevi, 396-400.
96. Bjoro, T., Holmen, J., Kruger, O., Midthjell, K., Hunstad, K., Schreiner, T., and Brochmann, H. (2000). Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord. -Trondelag (HUNT). *European Journal of Endocrinology*, 143(5), 639-647.
97. Goldsmith, R.E., Sturgis, S.H., Lerman, J. and Stanbury, J.B. (1952) The menstrual pattern in thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 12, 846-855.
98. Thomas R., Reid R.L. (1987). Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review. *Obstet Gynecol*; 70, 789 -98.
99. Davis, L.E., Leveno, K.J., Cunningham, F.G. (1988). Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*, 72, 108 -12.
100. Joshi, J. V., Bhandarkar, S. D., Chadha, M., Balaiah, D., and Shah, R. (1993). Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Journal of postgraduate medicine*, 39(3), 137.

101. Cramer, D.W., Sluss, P.M., Powers, R.D., McShane, P., Ginsburgs, E.S., Hornstein, M.D., Vitonis, A.F. and Barbieri, R.L. (2003) Serum prolactin and TSH in an in vitro population: is there a link between fertilization and thyroid function? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 20, 210-215.
102. Lincoln, S.R., Ke, R.W. and Kutteh, W.H. (1999) Screening for hypothyroidism in infertile women. *Journal of Reproductive Medicine*, 44, 455-457.
103. Silva, C. M., Serakides, R., Oliveira, T. S., Ocarino, N. M., Nascimento, E. F., and Nunes, V. A. (2004). Histomorphometry and histochemistry of the ovaries, oviduct and uterus in hypothyroid rats in the metaestrus-diestrus. *Arquivo Brasileiro de Medicina. Veterinária e Zootecnia*, 56(5), 628-639.
104. Bennet, J.E. (1996). Antimicrobial agents. Molinoff, P.B., Ruddon, R.W. (Edi). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics (9th). Mc Graw-Hill New York, 1175-1190.
105. Cheeseman, K.H., Slater, T.F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3),481-93.
106. Knight, J. A. (2000). Free radicals, antioxidants, and the immune system. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 30(2), 145-158.
107. Atmaca, E., Aksoy, A. (2009). Oksidatif DNA hasarı ve kromatografik yöntemlerle tespit edilmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(2), 79-83.
108. Koca, N., Karadeniz, F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32-37.
109. Evans, P. and Halliwell, B. (2001). Micronutrients: Oxidant/Antioxidants Status, *British Journal of Nutrition*, 85(2), 67-74.
110. Boyunağa, Ö. (1996). Çelik H. Serbest radikaller ve hücrel denge. *Bilim Teknik Dergisi*, 347(10), 98-100.
111. Babior, B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 109(1),33-44.
112. Pereira, B., Rosa, L. C., Safi, D. A., Bechara, E. J. H., and Curi, R. (1994). Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *Journal of Endocrinology*, 140(1), 73-77.
113. Nishiki, K., Erecinska, M., Wilson, D. F., and Cooper, S. (1978). Evaluation of oxidative phosphorylation in hearts from euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid rats. *American Journal of Physiology-Cell . Physiology*, 235(5), C212-C219.
114. Freeman, B. A., Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation; a Journal of technical Methods and Pathology*, 47(5), 412-426.

115. Erdamar, H., Demirci, H., Yaman, H., Erbil, M. K., Yakar, T., Sancak, B., and Yetkin, I. (2008). The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 46(7), 1004-1010.
116. Sarandöl, E., Taş, S., Dirican, M., and Serdar, Z. (2005). Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochemistry and Function*, 23(1), 1-8.
117. Baskol, G., Atmaca, H., Tanrıverdi, F., Baskol, M., Kocer, D., and Bayram, F. (2007). Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 115(08). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 115(08), 522-526.
118. Santi, A., Duarte, M. M., de Menezes, C. C., and Loro, V. L. (2012). Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *International Journal of Endocrinology*, 2012.
119. Kıran, T. R. (2007). Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda oksidatif stres parametreleri ve adenoazin deaminaz aktivitesi.
120. Eken, A. (2017). rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. <http://www.jcam.com.tr/files/JCAM-986.pdf>
121. Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., and Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3).
122. Derviş, E. (2011). Oral antioksidanlar. *Dermatoz*, 2(1), 263-267.
123. Koca, N., Karadeniz, F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32-37.
124. Donabela, F. C., Meola, J., Padovan, C. C., de Paz, C. C. P., and Navarro, P. A. (2015). Higher SOD1 gene expression in cumulus cells from infertile women with moderate and severe endometriosis. *Reproductive Sciences*, 22(11), 1452-1460.
125. Lapointe, J., Bilodeau, J. F. (2003). Antioxidant defenses are modulated in the cow oviduct during the estrous cycle. *Biology of Reproduction*, 68(4), 1157-1164.
126. Ho, Y. S., Gargano, M., Cao, J., Bronson, R. T., Heimler, I., and Hutz, R. J. (1998). Reduced fertility in female mice lacking copper-zinc superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*, 273(13), 7765-7769.
127. Burçak, G., Andican, G. (2004). Oksidatif Dna Hasarı Ve Yaşlanma. *Cerrahpaşa tıp dergisi*, 35(4).

128. Helbock, H. J., Beckman, K. B., and Ames, B. N. (1999). 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *In Methods in enzymology* Vol. 300, pp. 156-166.
129. Lim, J., Luderer, U. (2011). Oxidative damage increases and antioxidant gene expression decreases with aging in the mouse ovary. *Biology of reproduction*, 84(4), 775-782.
130. Tamura, H., Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., and Morioka, H. (2008). Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of pineal research*, 44(3), 280-287.
131. Carvalho, L. F. P., Samadder, A. N., Agarwal, A., Fernandes, L. F. C., and Abrao, M. S. (2012). Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(4), 1033-1040.
132. Stocker, A., Schramel, P., Kettrup, A., and Bengsch, E. (2005). Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(2-3), 183-189.
133. Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., and Pérez-Álvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of food science*, 73(9).
134. Kubo, T., Sasaki, M., Nakamura, J., Sasagawa, H., Ohashi, K., Takeuchi, H., and Natori, S. (1996). Change in the expression of hypopharyngeal-gland proteins of the worker honeybees (*Apis mellifera* L.) with age and/or role. *The Journal of Biochemistry*, 119(2), 291-295.
135. Korkmaz, A., Öztürk, C. (2010). Arı sütü, Samsun: T.C. Samsun Valiliği İl Tarım Müdürlüğü, 43 .
136. Akyol, E. (2016). Arı Sütünün Yapısı, İnsanlar Ve Arılar İçin Önemi. Structure of Royal Jelly, Importance for Humans and Bees. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 15(1), 16-21.
137. Takenaka, T., Yatsunami, K., Echigo, T. (1986). Changes in quality of royal jelly during storage. *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*, 33(1), 1-7.
138. Howe, S. R., Dimick, P. S., and Benton, A. W. (1985). Composition of freshly harvested and commercial royal jelly. *Journal of Apicultural Research*, 24(1), 52-61.
139. Lercker G, Capella P, Conte LS, Ruini F. (1981). Components of royal jelly: I. Identification of the organic acids. *Lipids*, 16(12), 912-9.
140. Sever, M. (2014). Arı sütünün (royal jelly) yenidoğan rat büyüme plağına histomorfometrik ve immünohistokimyasal etkileri (Doctoral dissertation, Tıp Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi).

141. Köseoğlu, M., Yücel, B., and Gökbulut, C. (2012). Hasat zamanının arı sütünün kimi biyokimyasal ve iz element kompozisyonları üzerine etkisi. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, Makale Kodu: KVFD-2012-7608.
142. Herbert, E. W., Graham, J. M. (1992). The hive and the honey bee. 197-233.
143. Boselli, E., Caboni, M. F., Sabatini, A. G., Marcazzan, G. L., and Lercker, G. (2003). Determination and changes of free amino acids in royal jelly during storage. *Apidologie*, 34(2), 129-137.
144. Guo, H., Kouzuma, Y., and Yonekura, M. (2009). Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. *Food Chemistry*, 113(1), 238-245.
145. Lercker, G., Savioli, S., Vecchi, M. A., Sabatini, A. G., Nanetti, A., and Piana, L. (1986). Carbohydrate determination of royal jelly by high resolution gas chromatography (HRGC). *Food Chemistry*, 19(4), 255-264.
146. Blum, M. S., Novak, A. F., and Taber, S. (1959). 10-hydroxy- Δ^2 -decenoic acid, an antibiotic found in royal jelly. *Science*, 130(3373), 452-453.
147. Howe, S. R., Dimick, P. S., and Benton, A. W. (1985). Composition of freshly harvested and commercial royal jelly. *Journal of Apicultural Research*, 24(1), 52-61.
148. Stocker, A., Schramel, P., Kettrup, A., and Bengsch, E. (2005). Trace and mineral elements in royal jelly and homeostatic effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 19(2-3), 183-189.
149. Bogdanov, S. (2011). Royal jelly, bee brood: composition, health, medicine: a review. *Lipids*, 3(8), 8-19.
150. Kamakura, M., Mitani, N., Fukuda, T., and Fukushima, M. (2001). Antifatigue effect of fresh royal jelly in mice. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 47(6), 394-401.
151. Schmitzova, J., Klaudiny, J., Albert, Š., Schröder, W., Schreckengost, W., Hanes, J., and Šimúth, J. (1998). A family of major royal jelly proteins of the honeybee *Apis mellifera* L. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 54(9), 1020-1030.
152. Garcia-Amoedo, L. H., Almeida-Muradian, L. B. D. (2003). Determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA) in royal jelly from São Paulo State, Brazil. *Food Science and Technology*, 23, 62-65.
153. Temamoğulları, F. K., Aral, F., and Demirkol, R. (2006). Erkek Farelerde Arı Sütünün Uzun Süreli Uygulanmasının Bazı Spermatolojik Özellikler Üzerine Etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20(5), 341-344.

154. Cihan, Y. B., Deniz, K. (2014). The effects of royal jelly against radiation-induced acute oral mucositis. *International Journal of Hematology and Oncology*, 27(4), 036-044.
155. Guo, H., Ekusa, A., Iwai, K., Yonekura, M., Takahata, Y., and Morimatsu, F. (2008). Royal jelly peptides inhibit lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 54(3), 191-195.
156. Jamnik, P., Goranovič, D., and Raspor, P. (2007). Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Experimental gerontology*, 42(7), 594-600.
157. Inoue, S. I., Koya-Miyata, S., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., and Kurimoto, M. (2003). Royal Jelly prolongs the life span of C3H/HeJ mice: correlation with reduced DNA damage. *Experimental gerontology*, 38(9), 965-969.
158. Sauerwald, N., Polster, J., Bengsch, E., Niessen, L., and Vogel, R. F. (1998). Combined antibacterial and antifungal properties of water soluble fractions of royal jelly. *Advances in Food Sciences*, 20, 46-52.
159. Boukraâ, L., Niar, A., Benbarek, H., and Benhanifia, M. (2008). Additive action of royal jelly and honey against *Staphylococcus aureus*. *Journal of medicinal food*, 11(1), 190-192.
160. Okamoto, I., Taniguchi, Y., Kunikata, T., Kohno, K., Iwaki, K., Ikeda, M., and Kurimoto, M. (2003). Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo. *Life Sciences*, 73(16), 2029-2045.
161. Gasic, S., Vucevic, D., Vasilijic, S., Antunovic, M., Chinou, I., and Colic, M. (2007). Evaluation of the immunomodulatory activities of royal jelly components in vitro. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 29(3-4), 521-536.
162. Al-Mufarrej, S. I., and El-Sarag, M. S. A. (1997). Effects of royal jelly on the humoral antibody response and blood chemistry of chickens. *Journal of Applied Animal Research*, 12(1), 41-47.
163. Lewis, R. (2008). The infertility cure: The ancient Chinese wellness program for getting pregnant and having healthy babies. Little, Brown.
164. Fujii, A., Kobayashi, S., Kuboyama, N., Furukawa, Y., Kaneko, Y., Ishihama, S., and Tamura, T. (1990). Augmentation of wound healing by royal jelly (RJ) in streptozotocin-diabetic rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 53(3), 331-337.
165. Kohno, K., Okamoto, I., Sano, O., Arai, N., Iwaki, K., Ikeda, M., and Kurimoto, M. (2004). Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 68(1), 138-145.
166. Erem, C., Deger, O., Ovali, E., and Barlak, Y. (2006). The effects of royal jelly on autoimmunity in Graves' disease. *Endocrine*, 30(2), 175-183.

167. Koya-Miyata, S., Okamoto, I., Ushio, S., Iwaki, K., Ikeda, M., and Kurimoto, M. (2004). Identification of a collagen production-promoting factor from an extract of royal jelly and its possible mechanism. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 68(4), 767-773.
168. Suemaru, K., Cui, R., Li, B., Watanabe, S., Okihara, K., Hashimoto, K., and Araki, H. (2008). Topical application of royal jelly has a healing effect for 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamsters. *Methods Find Experimental Clinical Pharmacology*, 30(2), 103-106.
169. Simuth, J., & Bilikova, K. (2004). Potential contribution of royal jelly proteins for health. Honeybee Science-Tamagawa University (Japan).
170. Bincoletto, C., Eberlin, S., Figueiredo, C. A., Luengo, M. B., and Queiroz, M. L. (2005). Effects produced by Royal Jelly on haematopoiesis: relation with host resistance against Ehrlich ascites tumour challenge. *International immunopharmacology*, 5(4), 679-688.
171. Nakaya, M., Onda, H., Sasaki, K., Yuki Yoshi, A., Tachibana, H., and Yamada, K. (2007). Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 71(1), 253-255.
172. Hashimoto, M., Kanda, M., Ikeno, K., Hayashi, Y., Nakamura, T., Ogawa, Y., and Furukawa, S. (2005). Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurofilament H in the hippocampus of the adult mouse brain. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(4), 800-805.
173. Hattori, N., Ohta, S., Sakamoto, T., Mishima, S., and Furukawa, S. (2011). Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2011.
174. Batchelder, T. (2002). A novel mechanism of liver enhancement from a Traditional bee product. (Medical Anthropology). *Townsend Letter for Doctors and Patients*, (233), 46-49.
175. Tokunaga, K. H., Yoshida, C., Suzuki, K. M., Maruyama, H., Futamura, Y., Araki, Y., and Mishima, S. (2004). Antihypertensive effect of peptides from royal jelly in spontaneously hypertensive rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(2), 189-192.
176. Matsui, T., Yuki Yoshi, A., Doi, S., Sugimoto, H., Yamada, H., and Matsumoto, K. (2002). Gastrointestinal enzyme production of bioactive peptides from royal jelly protein and their antihypertensive ability in SHR. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13. 80-86.

177. O'Connor, K. J., Baxter, D. (1985). The demonstration of insulin-like material in the honey bee, *Apis mellifera*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 81(3), 755-760.
178. Vittek, J. (1995). Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with atherosclerosis. *Experientia*, 51(9-10), 927-935.
179. Abdelhafiz, A. T., Muhamad, J. A. (2008). Midcycle pericoital intravaginal bee honey and royal jelly for male factor infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 101(2), 146-149.
180. Elnagar, S. A. (2010). Royal jelly counteracts bucks' "summer infertility". *Animal reproduction science*, 121(1-2), 174-180.
181. Hassan, A. A. (2009). Effect of royal jelly on sexual efficiency in adult male rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 23.
182. Mishima, S., Suzuki, K. M., Isohama, Y., Kuratsu, N., Araki, Y., Inoue, M., and Miyata, T. (2005). Royal jelly has estrogenic effects in vitro and in vivo. *Journal of ethnopharmacology*, 101(1-3), 215-220.
183. Eshtiyaghi, M., Deldar, H., Pirsaraei, Z. A., and Shohreh, B. (2016). Royal jelly may improve the metabolism of glucose and redox state of ovine oocytes matured in vitro and embryonic development following in vitro fertilization. *Theriogenology*, 86(9). 2210-2221.
184. Husein, M. Q., Kridli, R. T. (2002). Reproductive responses following royal jelly treatment administered orally or intramuscularly into progesterone-treated Awassi ewes. *Animal reproduction science*, 74(1-2), 45-53.
185. Gedik, V. T. (2004). Hipotiroidi. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 40-44.
186. Krassas, G.E., Pontikides, N., Kaltsas, T., Papadopoulou, P., Paunkovic, J., Paunkovic, N. and Duntas, L.H. (1999) Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, 50, 655–659.
187. Arojoki, M., Jokimaa, V., Juuti, A., Koskinen, P., Irjala, K. and Anttila, L. (2000). Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecological Endocrinology*, 14, 127–131.
188. Ansell, J.E. (1996). The blood in the hypothyroidism. In: L. Braverman, R. Utiger eds. *Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 7th edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, 821– 825.
189. Gerasimos E. Krassas, M.D. (2000). Thyroid disease and female reproduction *Fertility And Sterility Vol. 74*, No. 6.

190. Ortega, E., Rodriguez, E., Ruiz, E., and Osorio, C. (1990). Activity of the hypothalamo-pituitary ovarian axis in hypothyroid rats with or without triiodothyronine replacement. *Life sciences*, 46(6), 391-395.
191. Silva, C. M., Serakides, R., Oliveira, T. S., Ocarino, N. M., Nascimento, E. F., and Nunes, V. A. (2004). Histomorphometry and histochemistry of the ovaries, oviduct and uterus in hypothyroid rats in the metaestrus-diestrus. *Arquivo Brasileiro de Medicina . Veterinária e Zootecnia*, 56(5), 628-639.
192. Anaya-Hernández, A., Rodríguez-Castelán, J., Nicolás, L., Martínez-Gómez, M., Jiménez-Estrada, I., Castelán, F., and Cuevas, E. (2015). Hypothyroidism affects differentially the cell size of epithelial cells among oviductal regions of rabbits. *Reproduction in domestic animals*, 50(1), 104-111.
193. Tamura, T., Fujii, A., and Kuboyama, N. (1987). Antitumor effects of royal jelly (RJ). *Nihon yakurigaku zasshi. Folia pharmacologica Japonica*, 89(2), 73-80.
194. Kataoka, M. (2001). Analysis of antiallergic function of royal jelly. *Natural Medicine*, 55, 174-180.
195. Nagai, T., Sakai, M., Inoue, R., Inoue, H., and Suzuki, N. (2001). Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food chemistry*, 75(2), 237-240.
196. Yatsunami, K., Echigo, T. (1985). Antibacterial action of Royal jelly. Bulletin of the Faculty of Agriculture Tamagawa University.
197. Al-Masri, A. (1986). The royal jelly. Honeybee Kingdom and its derivation. Syria Arabic Book House Publishers, 291-300.
198. Csuka, J., Baumgartner, J., vDubay, J. (1978). Effect Of Royal Jelly On Some Reproduction Characteristics Of Japanese Quail. *Zivocisna Vyroba*, 23(5), 395-400.
199. Khattab, M. M., Radwan, A. A., and Afifi, E. A. (1989). Physiological effect of royal jelly on female reproductive capacity in rabbits. In Proceedings of the Fourth International Conference on Apiculture in Tropical Climates, Cairo, Egypt, 6-10 November 1989.
200. Karaca, T., Demirtaş, S., Karaboğa, İ., and Ayvaz, S. (2015). Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish journal of medical sciences*, 45(1), 27-32.
201. Kridli, R. T., Husein, M. Q., and Humphrey, W. D. (2003). Effect of royal jelly and GnRH on the estrus synchronization and pregnancy rate in ewes using intravaginal sponges. *Small Ruminant Research*, 49(1), 25-30.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/07/2016-87846



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



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

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

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

Bilgilerinizi rica ederim.

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

With my best regards.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Leyla AÇIK
Kurul Başkanı

EK :
1 Liste

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

Bilgi için :Genay Seloğlu
Genel Evrak Sorumlusu

Bu belge 6070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2. Tez Kabul ve Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/12/2015-41957



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı : 14574941-302.14.01-
Konu : Tez Konusu (Burcu KARAMAN)

İLGİLİ MAKAMA

İlgi : Burcu KARAMAN' ın 18.12.2015 tarih ve 55952 sayılı dilekçesi.

Burcu KARAMAN' ın Enstitümüz Histoloji ve Embriyoloji Yüksek Lisans programındaki, "*Hipotiroidik Sıçanlarda Arı Sütü Takviyesinin Tuba Uterina Üzerindeki Olası Koruyucu Etkisi.* " adlı tez konusu enstitümüz yönetim kurulunun 09.12.2015 tarih ve 26/03 numaralı kararı ile kabul edilmiş olup; çalışmalarını danışmanı Prof. Dr. ÇİĞDEM ELMAS ile birlikte yürütmektedir.

Bu belge ilgilinin isteği üzerine düzenlenmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Enstitü Müdürü

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://bcigedogrulama.gazi.edu.tr>

Emniyet Mah. Taç Sok. No: 3 06330 Eczacılık Fakültesi Dekanlık Binası 1. Kat. Etiler
Y.Mahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 33 87 Faks:0 (312) 212 49 85
e-Posta :saglikb@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://saglikb.gazi.edu.tr/

Pin: 26532

Bilgi için :Demet Günel
Şef
Telefon No:03122023255

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Karaman, Burcu
Uyruğu : T. C.
Doğum tarihi ve yeri : 1990, Ankara
Medeni hali : Bekar
Telefon : 05543825745
e-mail : burcu9015hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi	2012
Lise	Ankara Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi Tüp Bebek Ünitesi	Stajyer

Yabancı Dil

İngilizce, Fransızca

Hobiler

Sinema, tiyatro, müzik, yüzme, voleybol, tenis, su sporları, satranç.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

