



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

**OBEZ RATLARDA LEPTİN VE MELATONİNİN UTERUS
ÜZERİNDEKİ HİSTOLOJİK ETKİLERİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zeynep ABDİK

Danışman
Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

SAMSUN
2021

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



**OBEZ RATLARDA LEPTİN VE MELATONİNİN UTERUS
ÜZERİNDEKİ HİSTOLOJİK ETKİLERİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zeynep ABDİK

Danışman

Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

SAMSUN
2021

TEZ KABUL VE ONAYI

Zeynep ABDİK tarafından, Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER danışmanlığında hazırlanan “Obez Ratlarda Leptin ve Melatoninin Uterus Üzerindeki Histolojik Etkileri” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 6.1.2021 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	İmza	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Süleyman KAPLAN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı		<input checked="" type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret
Üye (Danışman)	Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER Ondokuz Mayıs Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı		<input checked="" type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret
Üye	Dr. Üyesi Ömür Gülsüm DENİZ Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı		<input checked="" type="checkbox"/>
			Kabul
			<input type="checkbox"/>
			Ret

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

ONAY

... / ... / ...

Prof. Dr. Ali BOLAT
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

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

İmza

06 /01 / 2020

Zeynep ABDİK

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : Obez Ratlarda Leptin ve Melatoninin Uterus Üzerindeki Histolojik Etkileri

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 05.12.2020 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 6

Tek kaynak oranı : % 4 çıkmıştır.

İmza

06/01/2021

Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

ÖZET

OBEZ RATLARDA LEPTİN VE MELATONİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ HİSTOLOJİK ETKİLERİ

Zeynep ABDİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Yüksek Lisans, Ocak/2021

Danışman: Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

Amaç: Obezite dünya çapında giderek artan önemli sağlık sorunlarından biridir. Üreme çağındaki kadınlar arasında prevalansı göz önüne alındığında, kadın üreme sistemi üzerinde çeşitli olumsuz etkilere neden olduğu görülmektedir. Birçok kadın, gebe kalma başarısını engelleyen uterusu bağlı olumsuzluklar yaşamaktadır. Bunlar dokuda meydana gelen histolojik değişiklikler ve hücre hasarı kaynaklı olabilir. Bu çalışmada, deneysel obezite modelinde leptin ve melatonin uygulamasının uterus üzerindeki etkilerinin histolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda, 36 adet dişi *Sprague Dawley* cinsi ratlar kullanılarak öncelikli olarak eşit iki grup oluşturuldu. Sekiz hafta boyunca bir grup yüksek yağlı diyetle (deney grubu) diğeri standart ticari yem ile (kontrol grubu) beslendi. Daha sonra her biri altışar rattan oluşacak şekilde PK (Pür Kontrol), OK (Obez Kontrol), KLT (Kontrol Leptin), KMT (Kontrol Melatonin), OLT (Obez Leptin), OMT (Obez Melatonin) grupları oluşturuldu. İntraperitoneal olarak melatonin (50 mg/kg, 21 gün) ve leptin (1 mg/kg, 21 gün) uygulanmasını takiben tüm denekler anestezi altında sakrifiye edildi. Daha sonra uterus dokuları çıkarıldı. Rutin histolojik doku takip işlemlerinin ardından stereolojik yöntemler kullanılarak uterus endometriyum, miyometriyum ve lümen hacimleri hesaplandı.

Bulgular: PK ve OK gruplarının endometriyum ve miyometriyum hacimlerinde anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$), lümen hacminin OK grubunda anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0,01$). PK ve KLT, PK ve KMT grupları arasında endometriyum ve miyometriyum hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0,01$), lümen hacminde anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,01$). Obez gruplarda, OK ve OLT gruplarının endometriyum ve miyometriyum hacimlerinde anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$), lümen hacminde azalan yönde anlamlı bir fark görüldü ($p<0,01$). OK ve OMT gruplarının endometriyum hacimlerinde anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$), miyometriyum ve lümen hacimlerinde azalan yönde anlamlı bir fark görüldü ($p<0,01$).

Sonuç: Leptin ve melatonin uygulamaları, obez ve nonobez gruplarda uterusun endometriyum, miyometriyum ve lümen hacimleri üzerinde farklı etkiler göstermiştir. Leptin ve melatonin, uterusu obeziteye bağlı muhtemel olumsuz değişimleri önleyerek uterus morfolojisine olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Obezite; dişi üreme sistemi; uterus; leptin; melatonin

ABSTRACT

HISTOLOGICAL EFFECT OF LEPTIN AND MELATONIN ON UTERUS IN OBESE RATS

Zeynep ABDİK

Ondokuz Mayıs University

Institute of Graduate Studies

Department of Histology and Embriyology

Master, January/2021

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Emin ÖNGER

Aim: Obesity is one of the increasingly important health problems around the world. Considering its prevalence among women of reproductive age, it appears to cause various adverse effects on the female reproductive system. Many women are unable to conceive due to uterine related reasons. These may be caused by histological changes in the tissue and cell damage. In this study, we aimed to examine the effects of leptin and melatonin administration on the uterus by histological methods in an experimental rat obesity model.

Material and Methods: In this study, totally 36 female Sprague Dawley rats were used in the two equal groups. The first group was fed with a high fat diet (experimental group) and the other group was fed with a standard commercial diet (control group) for 8 weeks. Then, PK (Pure Control), OK (Obese Control), KLT (Control Leptin), KMT (Control Melatonin), OLT (Obese Leptin), OMT (Obese Melatonin) groups were formed, each consisting of 6 rats. Following the intraperitoneal administration of melatonin (50 mg/kg, 21 days) and leptin (1 mg/kg, 21 days), all rats were sacrificed under anesthesia. Immediately, the uterine tissues were removed. Routine histological tissue follow-up procedures were applied and uterine endometrium, myometrium and lumen volumes were calculated using stereological methods.

Results: While there was no significant difference in the endometrium and myometrium volumes of the PK and OK groups ($p>0.05$), there was a significantly increase in the lumen volume of OK group ($p<0.01$). While a statistically significant decrease was observed in the endometrium and myometrium volumes between the PK and KLT, and PK and KMT groups, there was a significantly increase in the lumen volume in both groups ($p<0.01$). There was no significant difference in endometrium and myometrium volumes of OK and OLT groups ($p>0.05$), but a significant decrease was observed in the lumen volume of these groups ($p<0.01$). Also, there was no significant difference in endometrial volumes of OK and OMT groups ($p>0.05$), and there was a significant decrease in myometrium and lumen volumes of both groups ($p<0.01$).

Conclusion: Leptin and melatonin administrations showed different effects on the endometrium, myometrium and lumen volumes of the uterus in obese and nonobese groups. Leptin and melatonin may contribute positively to uterine morphology by preventing possible negative changes in uterus due to obesity.

Keywords: Obesity; female reproductive system; uterus; leptin; melatonin

TEŐEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda yanımda olan, tezin her aşamasında bana sabırla yol gösteren, özverilerini, bilgilerini ve desteğini esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Emin ÖNGER'e başta olmak üzere,

Yüksek lisans eğitimim boyunca katkılarından dolayı anabilim dalımızdaki diğer hocalarıma,

Anabilim Dalımız Sekreteri Ayşegül SAKALLI'ya ve Teknisyeni Hüseyin SARICAOĞLU'na,

Anabilim Dalımızda eğitimim boyunca her konuda desteklerini ve yardımlarını hiçbir şekilde esirgemeyen çok değerli bölüm arkadaşlarım Dr. Neslihan KOÇ YÜKSEL, Arş. Gör. Adem KOCAMAN ve Arş. Gör. Gamze ALTUN'a,

Yaşamımın her döneminde maddi ve manevi her türlü desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük bir emeğe sahip olan değerli annem Melahat ABDİK, babam Nazım ABDİK, abim Ecz. Furkan ABDİK ve eşi Kübra ABDİK, kardeşim Muhammed Mustafa ABDİK, amcam Naci ABDİK ve halam Nazmiye ABDİK'e sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zeynep ABDİK

Samsun, 2021

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Obezite.....	6
2.1.1. Obezitenin Etiyolojisi	6
2.1.2. Obezite Ölçüm Yöntemleri	7
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	8
2.2. Dişi Üreme Sistemi	9
2.2.1. Uterus Histolojisi	10
2.3. Leptin.....	12
2.4. Melatonin.....	14
2.5. Stereoloji	15
3. MATERYAL METOT	17
3.1. Grupların Oluşturulması.....	18
3.2. Histolojik İşlemler	18
3.3. Kesit Alma.....	19
3.4. Hematoksilen-Eozin Boyama.....	20
3.5. Stereolojik Analizler.....	20
3.6. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
4.1. Stereolojik Bulgular	22
4.1.1. Endometriyum Hacmi.....	22
4.1.2. Miyometriyum Hacmi	24
4.1.3. Lümen Hacmi	25
4.2. Hematoksilen-Eozin Boyamasından Elde Edilen Histopatolojik Bulgular.....	26
4.2.1. Pür Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular.....	27
4.2.2. Kontrol Leptin Grubundan Elde Edilen Bulgular.....	30
4.2.3. Kontrol Melatonin Grubundan Elde Edilen Bulgular.....	34
4.2.4. Obez Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular.....	37
4.2.5. Obez Leptin Grubundan Elde Edilen Bulgular.....	41
4.2.6. Obez Melatonin Grubundan Elde Edilen Bulgular.....	44
5. TARTIŞMA	47
5.1. Leptin.....	49
5.2. Melatonin.....	53
6. SONUÇ	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	72
ÖZ GEÇMİŞ	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bcl-2	: B hücreli lenfoma
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CAM	: Koryoallantoik Membran
CAT	: Katalaz
cm	: Santimetre
DK	: Değişim Katsayısı
GnRH	: Gonadotropin Salıcı Hormon
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
H&E	: Hematoksilen-Eozin
HK	: Hata Katsayısı
IL-6	: İnterlökin-6
i.p.	: İntraperitoneal
JAK	: Janus Kinazlar
kDa	: Kilo dalton
kg/m²	: Kilogram/metrekare
LEPR	: Leptin Reseptörleri
mg/kg	: Miligram/kilogram
MMS	: Merkezi Sinir Sistemi
MT1	: Melatonin Reseptör 1
MT2	: Melatonin Reseptör 2
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NPY	: Nöropeptit Y
Ob/Ob	: Obez Gen Klonu
Ort±SH	: Ortalama±Standart Hata
P	: Anlamlılık Derecesi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SD	: Standart Deviasyon
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STAT	: Sinyal Dönüştürücü Transkripsiyon Protein Aktivatörü
UtSMC	: Uterus Düz Kas Hücreleri
VSMC	: Vasküler Düz Kas Hücreleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YYD	: Yüksek Yağlı Diyet

1. GİRİŞ

Obezite, vücut sağlığını olumsuz yönde etkileyen, anormal ve aşırı yağ birikimi sonucu meydana gelen önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, kişinin beden kitle indeksi (BKİ, kg/m^2) 25'e eşit veya daha büyükse aşırı kilolu, 30'a eşit veya daha büyükse obez olarak kabul edilir (WHO, 2000). Batı dünyasında obezite prevalansı son on yılda iki kattan daha fazla artmıştır (James, 2004) ve genellikle kadınlarda görülme oranı erkeklerden daha fazladır; bu durum kadınlarda daha düşük bazal metabolizma hızının bir sonucu olabilir (Ferraro, vd., 1992).

Obezite, tüm sistemler üzerine zararlı etkilere neden olmakla beraber üreme sağlığı üzerine de çok çeşitli olumsuz etkileri sahiptir. Obez kadınlar üreme sağlığı için yüksek risk altında olup infertil kadınlarda obezite prevalansı daha yüksektir. Bu kadınlarda subfertilite, kısırlık, düşük oranları ve gebelik komplikasyonları riski artmaktadır. Bu da hem doğal hem de destekli gebe kalma döngülerinde olumsuzluklara neden olmaktadır. Bu olumsuz etkilere neden olan obezitenin temelinde yatan endokrinolojik değişiklikler karmaşık olup, bu durum dolaşımdaki adipokinler ve seks steroidlerinde değişikliklere neden olabilmektedir.

Leptin, ilk kez 1994 yılında keşfedilen, insanlarda ob/ob geni tarafından kodlanan, yağ dokusunda sentezlenen bir hormon olup iştah ve enerji tüketiminin düzenlenmesinde görevlidir (Zhang, vd., 1994). Yağ hücresi kökenli bir sinyal faktörü olan leptin, vücut ağırlığı ve enerji metabolizmasının kontrolünde ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde nöroendokrin sinyal yollarını etkileyerek önemli bir rol oynamaktadır. Leptin, insanlarda besin alımı, enerji alımı ve harcanmasının kontrolü, ergenlik başlangıcının düzenlenmesi, insülin direnci, üreme ve hipotalamus ile hipofiz arasındaki etkileşim senkronizasyonunda görev alarak homeostazisin sürdürülmesinde çok ciddi katkılar sağlamaktadır. (Denver, vd., 2011; Goumenou, vd., 2003).

1940'lardan beri, yağ ve diğer dokular arasında karşılıklı bir iletişim olduğu varsayılmaktadır (Miner, 2004); bununla birlikte, oldukça yakın zamana kadar, yağ dokusu ile dişi üreme sistemi arasındaki iletişim mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Vücut kitlesinde meydana gelen artışla birlikte, adiposit kümeleri içinde, adipokinlerin salınmasına neden olan bir enflamatuar yanıt oluşur. Bu yanıt nispi bir hipoksi durumu oluşturur ve adipokin salınımı gerçekleşir (Metwally, vd.,

2008). Adipokinlerden biri olan leptin de obez kadınların üreme performansı üzerinde etkisi olabilecek ve en çok araştırılan faktörler arasındadır. Leptinin üreme sistemi üzerine etkileri çeşitli olmakla birlikte, hedef organları hipotalamustan yumurtalık ve endometriyuma kadar değişebilmektedir. Leptin, implantasyonun düzenlenmesi, endometriyum ve meme bezi gibi organların regülasyonu, emzirme ve düşüklerin önlenmesi gibi önemli işlevleri etkiler (Laird, vd., 2001; Moschos, vd., 2002).

Leptin reseptörlerine miyometriyal hücrelerin dışında da rastlanılmaktadır. Leptin, izole insan ve sıçan miyometriyumunda spontan ve agonist kaynaklı uterus kasılmalarını inhibe etmekte ve aynı zamanda küçük dozlardaki leptin uygulaması miyometriyal hücrelerin proliferasyonunu da uyarmaktadır (Barrichon, vd., 2015).

Her canlı organizma, metabolik aktivite, gıda alımı, uyku/uyanma döngüsü, vücut ısısı gibi davranışları ve fizyolojik işlevleri belirleyen düzenli günlük döngüleri yürütmek için sirkadiyen bir saate (~24 saat) sahiptir. Epifiz bezi tarafından salgılanan melatonin, özellikle sirkadiyen ve mevsimsel ritimler gösteren hemen hemen tüm memelilerde, bağışıklık ve üreme sistemlerini etkiler (Dubocovich ve Markowska, 2005; Reiter, vd., 2013). Sentezi ve sekresyonu, ışığa maruz kalma ile büyük ölçüde ilişkili olup salgı genliği (maksimum faz) 02.00 ile 04.00 saatleri arasında en yüksektir. Melatonin, yüksek oranda lipofilik ve hidrofildir; bu özelliğiyle hücre içi yapılara kolayca erişebilir; bu da hedef organlara kolayca nüfuz etmesine olanak sağlar.

Melatonin, yumurtlamayı geliştirmek ve embriyo implantasyonunu desteklemek için uzun süredir etkili bir ajan olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Tamura, vd., 2008; Tamura, vd., 2014). Ayrıca, in vitro fertilizasyon sırasında dölleme ve gebelikteki eksikliklerin üstesinden gelmede ve ışığa maruz kalan hayvanlarda endometriyal hücrelerin apoptozdan korunmasında fonksiyonu vardır (Ferreira, vd., 2016).

Melatonin uterus kasılmalarında da önemli bir role sahiptir. Miyometriyumda hücrelerin sitoplazmik aktivitelerinin regülasyonu sonucu kasılma-gevşeme olayı meydana gelmektedir. Gebe kalan ve gebe kalmayan kadınların miyometriyumlarında melatonin reseptörleri bulunmakta olup, bu melatonin reseptörleri vasıtasıyla miyometriyum kasılmaları inhibe edilir (Schlabritz-Loutsevitch, vd., 2003). Deneysel hayvan modeli olarak sıçanların kullanıldığı çalışmalarda, melatonin ve melatonin reseptörlerinin uterus endometriyumunda, hücre proliferasyonunu bloke ettiği

gösterilmiştir (Zhao, vd., 2002; Zhao, vd., 2000).

Birçok kadın, uterus dokusunun yeterince kalınlaşamaması, endometriyum kalınlığındaki değişimler, luteal faz defektleri, endometriozis, endometriyal polipler, adenomyoz, viral enfeksiyon ve hatta endometriyal kanser gibi gebe kalma başarısını engelleyen uterus komplikasyonları yaşar. Bu rahatsızlıkların çoğu endokrin sistemdeki değişiklikleri veya hücre hasarlarını içermektedir. Sunulan bu çalışmada; yüksek yağlı diyetle oluşturulan deneysel obezite modelinde, leptin ve melatonin uygulamasının dişi üreme sistemi yardımcı organlarından biri olan uterus dokusu üzerine olabilecek muhtemel etkilerinin stereolojik ve histolojik yöntemler aracılığıyla incelenerek ortaya konulması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Obezite, vücuda alınan kalori miktarının, vücut fonksiyonları sonucu harcanan enerji miktarından fazla olması nedeniyle bu fazla enerjinin vücutta yağ olarak depolanmasıyla ortaya çıkan metabolik bir bozukluktur. Birçok hastalığın gelişimine neden olmanın yanında, yaşam kalitesi ve süresi üzerinde olumsuz etkilere sebep olan önemli bir sağlık sorunudur. Pek çok toplum tarafından, refahın ve yüksek sosyoekonomik düzeyin bir sembolü olarak kabul görmektedir.

Obezitenin neden olduğu hastalıkların başında tip II diyabet, hipertansiyon, felç, osteoartrit, koroner kalp hastalığı, uyku apnesi, solunum problemleri, safra kesesi hastalığı, bazı kanser türleri, sekteye uğrayan yaşam kalitesi ve psikososyal rahatsızlıklar gelmektedir. Obezite, birden fazla hastalığın gelişiminde yüksek risk faktörü oluşturur ve bu sağlık sorunlarının hepsi yaşam kalitesi, iş verimliliği ve sağlık maliyetleri üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır (Dixon, 2010; Jensen, vd., 2014).

2.1.1. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite oluşumunda, temelde ihtiyaçtan fazla enerji alımı veya yetersiz enerji tüketiminin olmasının yanı sıra, çevresel, davranışsal, genetik, fizyolojik, sosyal ve kültürel faktörlerin de etkisi bulunmaktadır. Genler vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü, obezite konsültasyonunda, davranışsal ve çevresel faktörlerin öncelikli olarak obezitedeki artıştan sorumlu olduğu sonucuna varmıştır (WHO, 2000).

Obeziteye genetiğin etkisi, Stunkard ve arkadaşlarının ikizleri içeren çalışmaları ile açıklanmıştır. Değişen derecelerde aşırı kilolu uyum oranları, 20 yaşlarında erkek tek yumurta ikizleri arasında çift yumurta ikizi çiftlerinden iki kat daha yüksek gözlenmiştir. Bu bireylerin 25 yıllık izlenimleri sonucunda, genetiğin vücut ağırlığının düzenlenmesinde rolü olduğu tespit edilmiştir (Stunkard, vd., 1986). Yetişkin evlat edincileri içeren bir başka çalışmada, evlatlık olan bireylerin kilosu ile biyolojik ebeveynlerinin BKİ'si arasında güçlü bir bağlantı ortaya çıkarken, evlat edinen ebeveynlerin BKİ'leri arasında böyle bir ilişki gözlenmemiştir (Stunkard, vd., 1986). Bu sonuçlar, çevresel katkının az olduğu veya bazen hiç olmadığını gösterirken

genlerin daha etkin olarak ortaya çıkan önemini vurgulamaktadır.

2.1.2. Obezite Ölçüm Yöntemleri

Obezitenin tanımlanmasında pek çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde en pratik ve kolay kullanımlı olan yöntem BKİ'dir. BKİ de bireyin beden ağırlığı (kg), boyunun karesine (m²) bölünerek hesaplama yapılmaktadır. Obezitenin tanımlanmasında, çok sık kullanılmasına rağmen bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Orta derecede BKİ'ye sahip bireyler arasında, çocuklar ve yaşlılar bulunmaktadır. Son yıllarda obezitenin tespitinde tercih edilen yöntemler arasında en çok başvurulan yöntem BKİ hesaplaması olmuştur.

Vücut yağ oranının belirlenmesi çok kolay olmadığından obezitenin tanımlanmasında aşırı yağ yerine aşırı kilo tanımı daha uygundur. Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez gibi dereceler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. BKİ'ye göre sınıflandırma (Nuttall, 2015)'den uyarlanmıştır

Gruplar	BKİ(kg/m ²)
Zayıf	<18,50
Normal	18,5 – 24,99
Fazla kilolu	25,00 – 29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00 – 34,99
Orta derecede obez	35,00 – 39,99
Morbid obez	40,00 – 49,99
Süper obez	≥50,00

Bel çevresi ölçümü; karın bölgesindeki iç yağlanmaya bağlı yetişkinlerde obezite tespitinde kullanılan bir diğer yöntemdir. Ayrıca vücutta yağ dokusunun bulunduğu bölge ve vücuttaki yerleşimleri, hastalıkların mortalitesi ve morbiditesi ile ilişkili olduğu için bel çevresi kalınlığı, birçok hastalık riskinin (özellikle tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Tek başına bel çevresi ölçümünde erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm üzeri risk grubu olarak görülmektedir.

2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde obezite oranlarında günden güne önemli bir artış görülmektedir. Dünya genelinde aşırı kilo ve obezite prevalansı 1980'den bu yana iki katına çıkmış ve dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri aşırı kilolu veya obez olarak sınıflandırılmıştır (Collaborators, vd., 2017).

Dünyadaki tüm ülkeler için BKİ verilerini içeren en son araştırmaya göre, 128,9 milyon çocuk, ergen ve yetişkinlerden alınan vücut ağırlığı ve boy ölçümlerine göre, obezite prevalansı 1975 ile 2016 arasında her ülkede artış göstermiştir (Collaboration, 2017). Gelişmiş ülkelerde aşırı kilo ve obezite prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha yaygın iken, gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (Ng, vd., 2014). Artan aşırı kilo ve obezite oranı, özellikle gelişmiş ülkelerde son on yılda yavaşlamasına rağmen, 1992'den 2002'ye kadar en yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir (Ng, vd., 2014). Son otuz yılda, kadınlarda obezite oranlarındaki en büyük artış Mısır, Suudi Arabistan, Umman, Honduras ve Bahreyn iken, erkeklerde Yeni Zelanda, Bahreyn, Kuveyt, Suudi Arabistan ve ABD'de gözlenmiştir (Ng, vd., 2014).

Dünya genelinde obezite prevalansında büyük değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. 2006 yılında, obezite salgını küresel olarak tüm bölgelerde olmasa da birçok bölgede rapor edilmiş ve Pasifik Adaları'nda en yüksek, Asya'da en düşük oranda olduğu gözlenmiştir. Genel olarak, obezite oranları Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yüksektir (Prentice, 2006). Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Asya'nın WHO bölgelerinde, kadınlarda obezite yaygınlığı erkeklerin yaklaşık iki katı olarak tespit edilmiştir. Gelir düzeyi dikkate alındığında, üst orta gelir düzeyine kadar olan ülkelerin BKİ prevalansının arttığı bildirilmiştir. Obezite prevalansı, yüksek gelirli ülkeler haricinde, kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Düşük ve düşük orta gelirli ülkelerde, kadınlar arasında obezite erkeklerinkinden yaklaşık iki kat daha fazladır (Collaboration, 2017).

Öte yandan, ülkemizde de son 20 yılda yetişkin nüfus arasında obezite prevalansı önemli ölçüde artmıştır. 1990'da yetişkin nüfusun %18,8'i (erkeklerde %9, kadınlarda %28,5) obez iken, 2010 yılında prevalans %36'ya (erkeklerde %27, kadınlarda %44) kadar yükseldi. Veriler Türkiye'de obezite prevalansının her iki cinsiyette de 1990 yılından 2010 yılına kadar istikrarlı bir şekilde yükseldiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca Türkiye'deki yetişkinler arasında fazla kilo erkeklerde daha

yaygınken, obezite kadınlar arasında daha yaygındır (Erem, 2015).

2.2. Dişi Üreme Sistemi

Dişi üreme sistemi ovaryum, tuba uterina, uterus, serviks, vajina ve dış genital organlardan meydana gelmektedir. Ovaryum ile tuba uterina sağda ve solda olmak üzere bir çift organlar olup diğer organlar tektir. Puberteye kadar olan dönemde ovaryum haricindeki tüm genital organlar vücuttaki büyümeye bağlı olarak gelişirler. Ancak ovaryum, puberte döneminde salgılanmakta olan bazı hormonların etkisiyle birlikte gelişimini tamamlar.

Üreme sistemi organları, dişi üreme hücreleri olan gametlerin (oositler) üretimi ile embriyo ve fetüs evrelerinden doğuma kadar döllenmiş olan oositi taşımakla görevlidir. Aynı zamanda, üreme sistemi organlarının kontrolünde ve vücudun diğer organları üzerinde etkileri olan cinsiyet hormonlarının üretilmesinde de rol oynarlar.

Ovaryum hem endokrin hem de ekzokrin salgı yapan bir bezdir. Endokrin fonksiyon olarak östrojen ve progesteron hormonları salgılar ve ekzokrin olarak oosit 2'yi yumurta dışına atar. Yerleşimi, pelvis boşluğunun yan duvarlarına yaslanmış olup, vücudun sağ ve sol tarafında olmak üzere iki tanedir. Biçim ve büyüklükçe büyük badem şekline benzer. Gamet ve steroid hormonlarının üretimi, ovaryumun başlıca iki ana işlevidir.

İki önemli steroid hormon grubu olan östrojenler ve progesteronlar yumurtalık tarafından salgılanırlar. Östrojenler iç ve dış cinsiyet organlarının büyümesini ve olgunlaşmasını teşvik ederler ve ergenlikte gelişen kadın cinsiyet özelliklerinden sorumludurlar. Progesteronlar ise endometriyumdaki salgı değişikliklerini teşvik ederek iç cinsel organları, özellikle uterusu, hamilelik için hazırlarlar.

Tuba uterina, uterusun üst uçlarından ovaryum yüzeyine doğru uzanan tüp biçimli bir organdır. Tüpün bir ucu yumurtalığa bitişiktir ve periton boşluğuna açılır; diğer uç ise uterus boşluğu ile iletişim kurar. Yaygın olarak fallop tüpleri olarak da adlandırılan tuba uterina, yumurtayı yumurtalıktan uterusa taşır ve zigotun döllenmesi ve ilk gelişimi için gerekli ortamı sağlar.

Uterus, mesane ile rektum arasındaki pelvis boşluğunda bulunan kalın duvarlı içi boş bir organdır. Uterus, hızla gelişmekte olan morulayı tuba uterinadan alır ve sonraki tüm embriyonik ve fetal gelişim uterus içinde gerçekleşir.

Serviks, uterusun alt kısmında bulunan silindirik kısımdır ve histolojik olarak endometriyumu uterustan farklıdır. Serviks az sayıda düz kas lifi içerirken esas olarak sıkı bağ dokusundan oluşur. Serviks epitelisi menstrüasyon sırasında dökülmez ve büyük değişikliklere uğramaz. Gebelik sırasında servikal müköz bezler artarak daha bol ve ağdalı bir mukus salgılar.

Vajina, iç üreme organlarını dış ortama bağlayan tüp şeklinde fibromusküler bir organdır. Vajinanın alt kısmında hymen adı verilen bir transversal membran bulunur. Normalde vajinanın ön ve arka duvarları birbirine değdiğinden dolayı lümeni kapalıdır. Vajina innervasyonu ve kanlanması iyi bir organdır.

Dişi üreme organları ergenlikten menopoza kadar düzenli döngüsel değişikliklere uğramaktadırlar. Cinsel olarak olgunlaşmış dişinin yumurtalıkları, uterus tüpleri ve uterusu, her bir adet döngüsü ve hamilelik sırasında nöral ve hormonal aktiviteye bağlı olarak belirgin yapısal ve fonksiyonel değişikliklere uğrarlar. Menapoz sonrası genital organlarda yavaş olmakla beraber bir gerileme başlar ve sonunda atrofi olurlar (Gartner ve Hiatt, 2010; Ross ve Pawlina, 2006)

2.2.1. Uterus Histolojisi

Uterus, müller kanalından oluşan, memelilerde üreme için ve geliştirmekte olan fetus için gerekli ortam sağlayan bir organdır. Üremenin merkezi organı olan uterus, mesane ve rektum arasındaki pelviste bulunan içi boş bir organdır. Gravid olmayan formunda, 30 g ila 40 g ağırlığında en geniş noktasında yaklaşık 7 cm uzunluğunda ve 4-5 cm genişliğinde kalın, armut şeklinde, kaslı bir organdır. Fonksiyonel ve morfolojik olarak uterus üç bölüme ayrılmaktadır; gövde (korpus), uterus kavitesinin hacimsel olarak daraldığı iç ağız (internal os) ve iç ağızdan aşağıya doğru uzanan tübüler yapıdaki serviksten oluşur (Symonds ve Symonds, 1998). Uterus duvarı nispeten kalındır ve üç katmandan oluşur; endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum (Dellmann ve Eurell, 1998).

Endometriyum, uterus lümenini kaplayan iç kısım olup, lamina epiteliyalis ve basit tübüler bezlerin bulunduğu lamina propriyadan oluşur. Lamina epitelinin hücreleri, döngünün evresine bağlı olarak basit kübik veya silindirik (Bacha ve Bacha, 2012). Lamina propria, bağ dokusuna gömülü yüzeysel ve derin uterus bezlerinin varlığı ile karakterizedir. Doğumdan ergenliğin başlangıcına kadar, endometriyal bezler yavaşça gelişir. Altı yaşına gelindiğinde, endometriyal bezler miyometriyuma olan mesafenin üçte birinden yarısına kadar uzanır (Spencer, vd.,

2012).

Lamina propria, bağ dokusu fibroblastları, hücreleri ve uterus bezlerince zengin olmakla beraber bol miktarda temel madde içerirler. Basit tübüler olan bu bezler siklusa bağlı olarak değişik görünüm kazanırlar. Ayrıca bağ doku lifleri genelde tip III kollajenden oluşmaktadır.

Endometriyum tabakası bazalis ve fonksiyonals olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. Bazalis; uterus bezlerinin bazal yani miyometriyuma bakan alt 1/3'lük bölümü olup, kan damarlarınca zengindir. Ayrıca lamina propriya ve uterus bezlerinin başlangıç kısımlarını içermektedir. Fonksiyonals; geri kalan üst 2/3'lük bölüm olup, lamina propria, bezlerin geri kalanı ve yüzey epitelini içermektedir.

Üreme yaşamı boyunca, endometriyum her ay embriyo implantasyonu veya daha sonraki embriyonik ve fetal gelişim olayları için döngüsel değişikliklere uğrar (Galabova, vd., 2003; Rehm, vd., 2007). Östrojen aracılığıyla endometriyum üzerinde hücre çoğalması meydana gelir ve daha sonra menstrüasyon sırasında bu hücreler dejenere olur (Galabova, vd., 2003).

Miyometriyum, uterusun en kalın ve hacimsel olarak en büyük katmanını oluşturur. İnsan vücudunda, en uzun boydaki düz kas hücreleri burada bulunmaktadır. Gebelik sürecinde hücrelerdeki bu uzunluk maksimum seviyeye yükselir; doğumdan sonra yine eski durumuna döner. Bu tabakalar en belirgin olarak iç dairesel tabaka (sirküler) ve bir dış uzunlamasına tabakadır (longitudinal). Longitudinal tabaka organın uzun eksenine paralel yerleşmiş liflerden oluşur. Sirküler ve longitudinal tabakaları birbirinden ayıran orta tabaka (stratum vasculare) ise arter, ven ve lenf damarları içerir (Dellmann ve Eurell, 1998; Samuelson ve Rcm, 2006). Miyometriyum, uterusun her yönde kasılmasını sağlayan ve doğum sırasında fetüsün çıkarılmasına yardımcı olan ritmik kasılmaları oluşturur (Laskey, 1989).

Gebelik sırasında miyometriyum hem hiperplazi hem de hipertrofinin sonucu olarak çok büyür, sonrasında ise bazı düz kas hücrelerinde bozulmalar görülür, bazılarının boyutları azalır ve hücreler yıkıma uğrar. Böylece uterusun boyutları gebelik öncesine yakın ölçülere iner.

Perimetriyum veya tunica serosa, basit bir skuamöz mezotelyumla kaplı gevşek bağ dokusundan oluşan uterusun en dış tabakasıdır (Dellmann ve Eurell, 1998; Samuelson ve Rcm, 2006). Bu tabakada çok sayıda kan ve lenfatik damar ve sinir

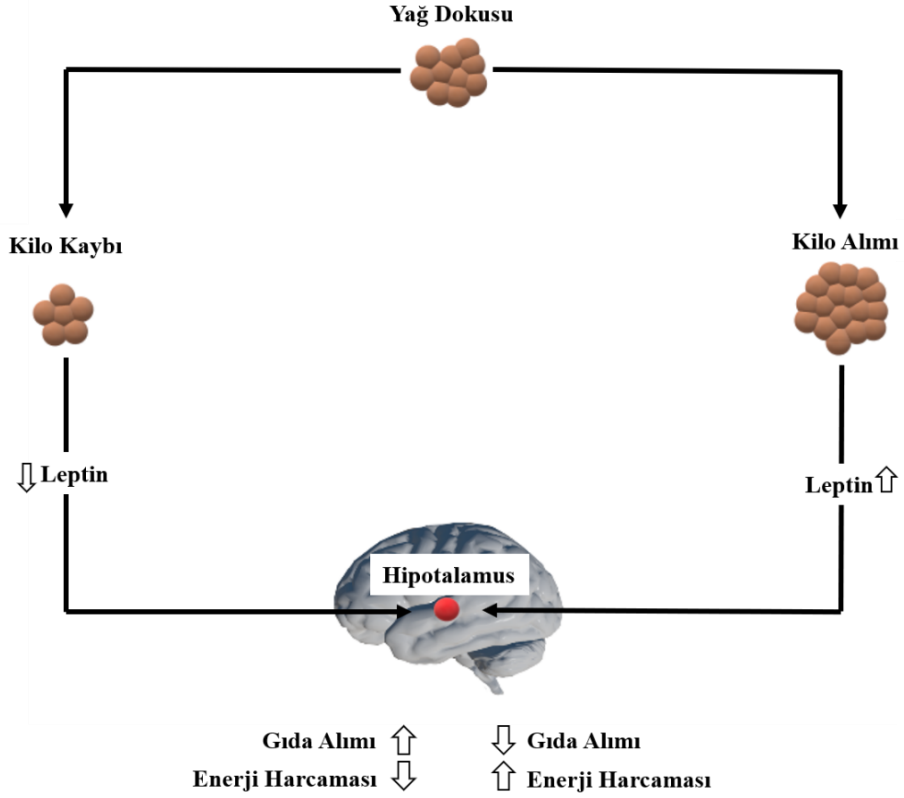
lifleri mevcuttur (Dellmann ve Eurell, 1998). Mezotelyumun hemen altında ise genellikle bir elastik doku tabakası belirgindir.

Perimetriyum uterusun tüm arka yüzeyini kaplarken, ön yüzeyin sadece bir kısmını kaplar. Ön yüzeyin kalan kısmı ise bağ dokusu veya adventisyadan oluşur (Samuelson ve Rcm, 2006).

2.3. Leptin

Leptin terimi Yunanca “ince” manasına gelen “leptos” ifadesinden türemiştir. Leptin terimi ilk defa fareler üzerinde konumsal klonlama stratejilerinin kullanımı sonucu 1994 yılında keşfedilmiştir (Zhang, vd., 1994). Leptin, obez (ob) genin ürünüdür, 167 amino asitlik bir proteindir (Zhang, vd., 1994), 16 kDa’lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ve yapısal olarak tip I sitokin süper ailesine benzer (Madej, vd., 1995). Başlangıçta, leptinin sadece yağ dokusu tarafından salgılandığı düşünülüyordu (Kielar, vd., 1998), ancak günümüzde mide (Bado, vd., 1998; Mix, vd., 2000), iskelet kası (Wang, vd., 1998), pankreas (Reddy, vd., 2004), rahim (Gonzalez, vd., 2000; Smolinska, vd., 2007), plasenta (Masuzaki, vd., 1997; Senaris, vd., 1997), hipofiz bezi (Jin, vd., 2000; Lloyd, vd., 2001) ve meme bezi (Ressel, vd., 2012; Smith-Kirwin, vd., 1998) gibi diğer organlar tarafından da üretildiği bilinmektedir.

Plazma leptin düzeyleri obezite derecesi ile ilişkili olup beslenme ve diyet ile düzenlenir. Leptin, merkezi sinir sistemini (MSS) yağ depolarının büyüklüğü ve beslenme durumu hakkında bilgilendirerek tokluk, gıda alımı ve enerji metabolizmasını kontrol eder (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Yağ depolarının miktarıyla orantılı olan dolaşımdaki leptin, gıda alımını ve enerji harcamalarını ayarlamak için MSS'ni enerji dengesi durumu hakkında bilgilendirir. (Ricci ve Bevilacqua, 2012)'den uyarlanmıştır

Birçok türde plazma leptin konsantrasyonları ile vücut yağ içeriği arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (Considine, vd., 1996; Kearns, vd., 2006). Yüksek serum leptin seviyeleri beyne yeterli enerji depolarının varlığını işaret eder ve bu da iştahın azalmasına ve enerji tüketiminin artmasına neden olur (Halaas, vd., 1995). Diğer yandan, gıda kısıtlaması açlığa fizyolojik bir yanıt olarak serum leptin düzeylerinde bir azalmaya yol açar (Boden, vd., 1996).

Kan leptin düzeyine etki eden etkenlerden bir başka faktör ise cinsiyettir. Normal kiloya sahip kadınlarda serum leptin seviyelerinin, normal kiloya sahip erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obez kadınlardaki leptin seviyelerinin de obez erkeklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Considine, vd., 1996). Kadınlarda leptin düzeyinin belirlenmesinde en önemli belirteç BKİ iken, erkeklerde bu belirleyici faktör bel çevresi ölçümüdür (Ruige, vd., 1999). Konu ile alakalı diğer çalışmalar, BKİ'ye bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyelerinin, erkeklerdeki leptin seviyelerine göre iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Lonnqvist, vd., 1997).

Leptinin başlangıçta sadece yağ dokusu tarafından salgılandığı, enerji metabolizmasını ve gıda alımını düzenlediği düşünülüyordu. Kısa bir süre sonra leptinin hem merkezi hem de çevresel olarak üreme süreçlerini etkilediği ve üreme dokularındaki lokal ifadesinin reseptörleri aracılığıyla parakrin/otokrin etkilerini de desteklediği anlaşıldı (Herrid, vd., 2014; Jin, vd., 1999). Kısır ve GnRH (gonadotropin salıcı hormon) seviyesi düşük olan obez farelere leptin enjeksiyonuyla, uterus ve overlerin ağırlıklarında ve overlerdeki folikül sayılarında artış görülmüş, bunun yanında fertilitenin sürdürülmesi korunmuştur. Kontrol grubundaki dişi farelere leptin uygulaması sonucunda ise puberteye giriş süresinin azaldığı tespit edilmiştir (Ahima, vd., 1997).

Embriyo implantasyonu, gebeliğin başlaması için gerekli olan sürecin en kritik aşamasını temsil eder. Hormonlar, adezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri, lipitler ve diğerleri de dahil olmak üzere bu erken fetomaternal etkileşime dahil olan çok sayıda tanımlanmış moleküler arabulucunun olduğu varsayılmıştır (Achache ve Revel, 2006). Bu anlamda hem leptin hem de leptin reseptörleri (LEPR)'nin menstrüel siklus boyunca endometriyumun glandüler ve lümen dokularında eksprese edildiği bildirilmiştir (Cervero, vd., 2005; Craig, vd., 2005; Kitawaki, vd., 2000).

2.4. Melatonin

Melatonin, ilk olarak Yale Üniversitesi'nde dermatolog Aaron Lerner tarafından sığır epifiz bezinden ekstrakte edilen biyojenik bir amin molekülüdür (Lerner, vd., 1960). Melatonin alglerden insanlara kadar tüm canlılarda bulunur (Caniato, vd., 2003). Triptofanın bir türevi olan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), omurgalıların epifiz bezinde üretilir ve ayrıca yumurtalık, testisler, kemik iliği, retina ve lens de dahil olmak üzere diğer birçok doku ve organlarda sentezlenir (Reiter, vd., 2000; Siu, vd., 2006). Melatonin, yüksek oranda lipofilik ve hidrofilik olması nedeniyle de organlara kolayca nüfuz edebilir.

Normal bireylerde melatonin seviyesi gece boyunca yüksek ve gün boyunca düşük bazal seviyede bir sirkadiyen ritmi takip eder (Olcese, vd., 2013). Aynı model hem gece hem de gündüz hayvanlarında gözlenir ve bu da melatoninin karanlığın biyolojik sinyali olduğunu gösterir. Özellikle geceleri saat 02.00 ile 04.00 arasında, serebrospinal sıvı ve hücre içi gibi ortamlarda yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Melatonin ayrıca anti-onkotik (Li, vd., 2017), anti-nosiseptif (Gitto, vd., 2012; Zhu, vd., 2017), anti-oksidan (Marseglia, vd., 2016; Reiter, vd., 2014) ve birçok diğer

fizyolojik özelliklere de sahiptir.

Melatonin reseptörlerinin vücut dokularının birçoğunda bulunduğu yapılan çalışmalarla görülmüştür. Melatonin reseptörleri vücutta beyin, retina, kardiyovasküler sistem, kardiyak ventriküler duvar, aort, koroner ve serebral arterler, karaciğer ve safra kesesi, duodenal enteroitler, kolon, deri, parotis bezi, böbrek, bağışıklık sistemi hücreleri, trombositler, kahverengi ve beyaz adipositler, prostat ve memenin epitel hücreleri, yumurtalık/granüloza hücreleri, miyometriyum, plasenta ve fetal böbrek gibi yapılarda bulunur (Hardeland, 2012; Uz, vd., 2005). Melatonin, melatonin reseptör 1 (MT1) ve melatonin reseptör 2 (MT2) reseptörlerine etki eder (Dubocovich, vd., 2010). Hem MT1 hem de MT2 reseptörleri hücrelerde eksprese edilir ve diğer fizyolojik fonksiyonlara katkıda bulunur. Melatonin reseptörlerinin farmakolojisini ve işlevini değerlendirmek zordur, çünkü hayvan dokularındaki doğal bağlanma bölgesi yoğunlukları, özellikle MT2 reseptörü için düşük veya saptanamaz (Liu, vd., 1997).

Melatonin, endokrin sistemin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu roller arasında GnRH salınımının düzenlenmesi, oksitosin sekresyonunun uyarılması, progesteron sentezi ve salınımının düzenlenmesi, kortizol üretiminin düzenlenmesi ve androjen üretiminin teşvik edilmesi bulunmaktadır (Balık, vd., 2004; Schaeffer ve Sirotkin, 1995; Tamura, vd., 2009; Tamura, vd., 2008).

Bir epifiz hormonu olan melatonin, çeşitli üreme süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Melatonin reseptörleri, granüloza hücrelerinde, korpus luteum ve miyometriyumu içeren dişi üreme sisteminde tespit edilmiştir (Tamura, vd., 2009). Melatonin, dişi üreme sistemi dokularında seks steroid reseptörlerinin ekspresyonunu düzenler (Chuffa, vd., 2013), MT1 ve MT2 reseptörleri yoluyla steroidogenezi etkiler (Woo, vd., 2001). Melatoninin uterusun implantasyondaki etkisi, gebelik ile ilişkili çok sayıda yolun düzenlenmesindeki rolü, uterus homeostazının sürdürülmesi gibi çok sayıda etkisi göz önüne alındığında üreme başarısı ile uterus-melatonin aktivitesi arasında yüksek ilişki olduğu düşünülebilir.

2.5. Stereoloji

Stereoloji, üç boyutlu biyolojik yapılardan elde kesitlerin iki boyutlu düzlemde analiz edilmesi neticesinde sahip olunan verilerin kullanımıyla bu yapıların üç boyutlu özellikleri ile ilgili çıkarımlar ve yorumlar yapılmasına olanak sağlayan bilim dalıdır.

Dokudan kesitler alınması neticesinde, dokuda bulunan yapıların boy, şekil, hacim ve yönelimleriyle ilişkili olarak iki boyutlu düzlemde kesit izdüşümleri elde edilir. Elde edilen bu izdüşümler ise yapının içerdiği bileşenler hakkında bilgi edinilmesinde kullanılır. Kesit doğrultusundaki değişim, eğer ilgili doku içindeki partikül dağılımı izotropik değilse farklı izdüşümlerin oluşumuna neden olmaktadır. Histolojik kesitlerdeki kantitatif çalışmalarda bu durum oldukça yanıltıcı ve taraflı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda kesit alma işlemi ilgili objelerde boyut azalmasına yol açmaktadır (Olesen, vd., 2017). Bu sebeple, dokulardan elde edilen histolojik kesitler dokuyu oluşturan yapıların miktarı veya sayısı hakkında kesin bir bulgu sunamaz.

Morfometrik düzeyde yürütülen araştırmalarda, bir dokunun veya dokuya ait herhangi bir bölümünün genel doku hacmine oranı veya gruplar arası kendi hacimlerine oranı gibi birçok hacim değerlendirmesi kantitatif veri elde etmek amacıyla sık sık tercih edilmektedir (Gagliardo, vd., 2005). Hacimsel kantitatif veri elde etme noktasında, verilerin güvenilirliğini ve doğruluğunu artırmak amacıyla Cavalieri prensibi olarak bilinen stereolojik yöntem en çok tercih edilen hacim analiz yöntemlerinden birisidir (Gagliardo, vd., 2005).

Cavalieri prensibi herhangi bir yapının hacmini veya yapıyı oluşturan bileşenlerin hacmini ve bu bileşenlerin birbirine olan hacim oranını hesaplamak için kullanılmaktadır. Bu nedenle öncelikli olarak, yapı rastgele bir başlangıçla aralıkları daha önceden belirlenmiş olan paralel kesitlerle dilimlenir. Daha sonra dilimlerin yüzey alanı ve yükseklikleri çarpılarak hacim hesaplaması yapılır. Yüzey alanını bulabilmek için her bir kesit yüzeyi üzerine düzenli bir şekilde dizayn edilmiş bir nokta cetveli konulur ve kesit yüzeylerinde ilgili yapıyla kesişen bu noktalar tek tek sayılır ve toplam nokta sayısı hesaplanır. Toplam nokta sayısı, her bir noktanın temsil ettiği birim alanla ve kesit kalınlığıyla çarpılarak araştırmanın yürütüldüğü nesnenin muhtemel hacmi bulunur (Akbas, vd., 2004). Cavalieri metodunda 0,05'ten daha düşük bir hata katsayısı ile veri elde etmek için, belirli aralıklarla alınmış yaklaşık olarak 10 kesit üzerinde 100 ile 200 arasında nokta sayılması literatürde önerilmiştir (Sahin ve Ergur, 2006).

3. MATERYAL METOT

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 18/09/2020 tarihli dilekçe ve 121 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan dokular, daha önce gerçekleştirilmiş olan "Obez ve Nonobez Ratlarda Bazı Nöroprotektif Maddelerin Periferik Sinir Rejenerasyonuna Etkisi" başlıklı çalışmadan temin edilmiştir. İlgili çalışmada, ortalama ağırlıkları 150-250 gr arasında olan 36 adet dişi *Sprague Dawley* cinsi ratlar kullanıldı. Çalışmada kullanılan deneklerin temini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Histolojik takip ve işlemler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yürütüldü.

Denekler öncelikli olarak sayıca eşit rastgele iki ana gruba ayrıldı. Her bir ana gruptaki denekler ağırlık ölçümleri yapılarak altı sıçandan oluşan alt gruplar halinde ayrı kafeslere konuldu. Ana gruplardan biri hazırladığımız %40 yağ içeren özel bir diyetle (deney grubu), diğeri ise standart ticari bir yem ile (kontrol grubu) 8 hafta boyunca beslendi. Bu süreçte deneklerin korunumu Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde sağlandı.

%40 yağ içeren yüksek yağlı diyet (YYD), hayvansal yağ ilavesi ile standart toz sıçan yemi olarak hazırlandı. Sıcak su ilavesi ile hayvansal yağ çözdürüldü ve toz sıçan yemi ile karıştırılarak karışım pelet haline getirilip kurutuldu (Altunkaynak, vd., 2008). Deney ve kontrol grubundaki deneklerin haftalık olarak ağırlık değişimleri kaydedilerek takip edildi. Sekiz hafta sonunda deney ve kontrol gruplarına ait deneklerin BKİ'leri hesaplanarak obez olup olmadıkları değerlendirildi (Altunkaynak, vd., 2008). Ratlarda deneysel obezite modelinde BKİ hesaplamasında; boy uzunluğu olarak burun ucu ile kuyruk başlangıcı arasındaki mesafe referans olarak kabul edildi. Ölçümler sonucu elde edilen ağırlık ve boy verileri kullanılarak deneklerin BKİ'leri hesaplandı. Elde edilen BKİ değeri 5 kg/m^2 'den büyük ise denekler obez olarak kabul edildi. Sekiz haftanın ardından deney grubundaki ratlardan, BKİ'ye göre obez kabul edilmeyenler çalışmadan çıkartıldı.

3.1. Grupların Oluşturulması

Deneyisel obezite modeli oluşturulan deney grubu (obez) ile standart yemle beslenen kontrol grubuna ait hayvanlar kullanılarak her bir grupta altı sıçan olmak üzere toplam altı grup oluşturuldu. Bunlar;

Pür Kontrol (PK) Grubu: Hiçbir işleme ve madde uygulamasına tabi tutulmayan grup.

Obez Kontrol (OK) Grubu: Hiçbir işleme ve madde uygulamasına tabi tutulmayan grup.

Kontrol Melatonin (KMT) Grubu: Hiçbir işleme tabi tutulmayıp, intraperitoneal(i.p) melatonin uygulanan grup.

Obez Melatonin (OMT) Grubu: Hiçbir işleme tabi tutulmayıp, i.p. melatonin uygulanan grup.

Kontrol Leptin (KLT) Grubu: Hiçbir işleme tabi tutulmayıp, i.p. leptin uygulanan grup.

Obez Leptin (OLT) Grubu: Hiçbir işleme tabi tutulmayıp, i.p. leptin uygulanan grup.

Çalışma gruplarından; Bir ml hacim içerisinde olmak üzere melatonin grubundaki deneklere 21 gün boyunca günlük olarak 50 mg/kg i.p. melatonin (Sigma-Aldrich), leptin grubundaki deneklere 21 gün boyunca günlük olarak 1 mg/kg i.p. leptin (Sigma-Aldrich) verildi. Melatonin ve leptin uygulanmasını takiben tüm sıçanlar sakrifiye edilerek uterus dokuları çıkarıldı. Sonrasında çıkarılan dokular gruplara ait şişelere yerleştirildi. Dokuların doku takip işlemlerinin ardından stereolojik ve histolojik değerlendirmeleri yapıldı.

3.2. Histolojik İşlemler

Sakrifiye edilen deneklerden elde edilen uterus dokularının doku takip işlemleri yapıldı. Postfiksasyon süresinin tamamlanmasını takiben uteruslar doku takip kasetlerine yerleştirilip uygun etiketleme yapılarak akarsuda bir gece boyunca bekletildi ve formaldehit dokudan uzaklaştırıldı. Akarsuda tutulan dokular öncelikle alkol serilerinden (%70, %80, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Sonrasında ksilen ile şeffaflaştırılan dokuların paraplast ile infiltrasyonu sağlandı (Tablo 3.1). Doku takip prosedürleri Thermon Shandon Citadel marka doku takip cihazı

kullanılarak yapıldı. Sıcak parafin içerisinde alınan dokular düzgün bir zemin üzerinde kare şekli verilen içleri parafin ile doldurulmuş L demirleri içerisine gömüldü. Daha sonra tüm gruplar hazırlanan dikdörtgen şeklindeki küçük kartonların L demirleri içerisine dokuya değmeyecek şekilde yerleştirilmesiyle isimlendirildi ve böylece doku takip işlemi süreci tamamlandı.

Tablo 3.1. Uterus dokularına ait doku takip aşamaları

Kimyasallar	Süre
Akarsuda yıkama	8 saat
% 70'lik alkol	1 saat
% 80'lik alkol	1 gece
% 96'lık alkol	1 saat
% 100'lük alkol	2 saat
% 100'lük alkol	2 saat
Ksilen	1 saat
Ksilen	1 saat
Paraplast	1 saat
Paraplast	1 saat

3.3. Kesit Alma

Parafine gömülü kesitlerden ışık mikroskopik ve stereolojik analizler için rotary mikrotom (Leica, RM2245) kullanılarak 10 µm kalınlığında kesitler alındı. Stereolojik analizler için uygulanacak olan sistematik rastgele örnekleme stratejisi pilot çalışma sonucunda, transvers düzlemde 1/20 oranında 10 µm'lik kesitler olarak belirlendi. Alınan kesitler su sıcaklığı 45°C olan ve içerisinde dokuların lama daha kuvvetli bir şekilde yapışması için toz jelatin bulunan benmari havuzuna (Leica, RM2245) konuldu. Benmari havuzundan alınan kesitler, boyama işlemlerinin yapılabilmesi için lamlara alındı. Lamlara alınan kesitler 58°C'lik sıcaklıktaki etüvde bir gece süresince bekletilerek dokulardan paraplastın uzaklaştırılması sağlandı. Her bloktan ortalama 25-30 adet kesit elde edildi ve ışık mikroskopik ve stereolojik analiz için dokular Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

3.4. Hematoksilen-Eozin Boyama

Boyama işlemi öncesinde deparafinizasyon aşaması gerçekleştirildi. Deparafinizasyon aşamasında aşağıdaki protokol uygulandı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Deparafinizasyon protokolü

Kimyasallar	Süre
Ksilen	30 dakika
Ksilen	30 dakika
Ksilen	15 dakika
%100'lük alkol	5 dakika
%96'lık alkol	5 dakika
%80'lik alkol	5 dakika
%70'lik alkol	5 dakika
Akan su	5 dakika
Distile su	5 dakika

Deparafinizasyon aşamasından sonra boyama işlemine geçildi. Öncelikli olarak suyu yoğun olan kesitlerden su uzaklaştırıldı. Daha sonra aşağıdaki tabloda gösterilen boyama protokolü uygulandı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. H&E boyama protokolü

Kimyasallar	Süre
Hematoksilen	10 dakika
Distile su	2 dakika
%70'lik alkol	10 saniye
Eozin	20 saniye
%70'lik alkol	5 dakika
%80'lik alkol	5 dakika
%96'lık alkol	5 dakika
%100'lük alkol	5 dakika
Preparat kurutma	1 dakika
Ksilen	15 dakika
Entellan ile kapama	

3.5. Stereolojik Analizler

Kesitlerin ışık mikroskopik analizleri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan bilgisayar destekli, kamera eklentili ışık mikroskopunda çekilen görüntüler üzerinde gerçekleştirildi.

Cavalieri metodu için uterus dokusundan, kesit kalınlıkları 10 mikron ve 1/20 örnekleme ile bir noktadan rastgele başlanarak kesitler alındı. Daha sonra H&E ile boyanmış olan kesitlerden, mikroskop yardımıyla 4x'lik büyütmede fotoğraflar çekildi. Bu fotoğraf çekimleri pilot çalışmaya göre belirlenmiş parametreler kullanılarak yapıldı. Elde edilen görüntülerde uterus endometriyumu, miyometriyumu ve lümeni için ayrı ayrı alan ölçümleri yapıldı. Hesaplanan değerler kesit kalınlığıyla çarpılarak ilgili yapıların hacim değerleri bulundu.

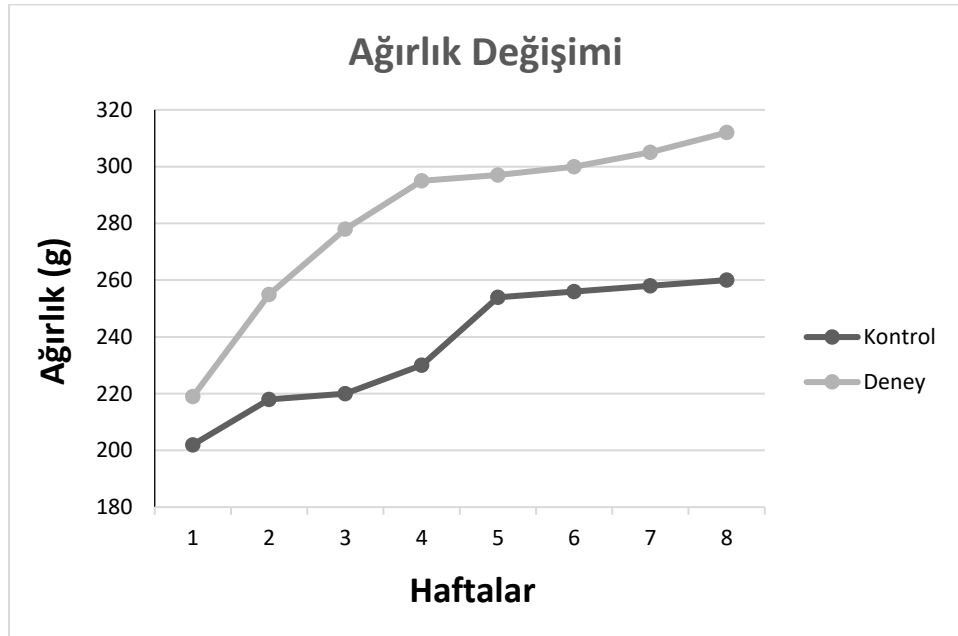
3.6. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 25.0 (IBM Corporation) paket programı kullanılarak yapıldı. Kullanılan veriler ortalama±standart hata (Ort±SH) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmada One Way ANOVA (Tukey Post Hoc Test) testi kullanılarak değerlendirme yapıldı. İstatistiksel değerlendirmenin yapılmasında $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında, sekiz haftalık YYD ile beslenme sonucu deneysel obezite oluşturulan sıçanlarda ve kontrol gruplarında 21 günlük leptin ve melatonin uygulamasının, uterus dokusu üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu amaç için stereolojik teknikler kullanılmıştır ve elde edilen bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Kontrol ve deney gruplarına ait denekler sekiz hafta boyunca düzenli olarak kilo alımları takip edildi. YYD ile beslenen deney grubu deneklerinin, kontrol grubu deneklerine kıyasla daha hızlı bir şekilde kilo aldıkları gözlemlendi (Şekil 4.1). Sekiz haftanın sonunda tüm deneklerin BKİ'leri hesaplandı ve deney grubuna ait olan ratlarda deneysel obezite modeli oluşumunun sağlandığı gözlemlendi.



Şekil 4.1. Kontrol ve deney grubu deneklerine ait ağırlık artış grafiği

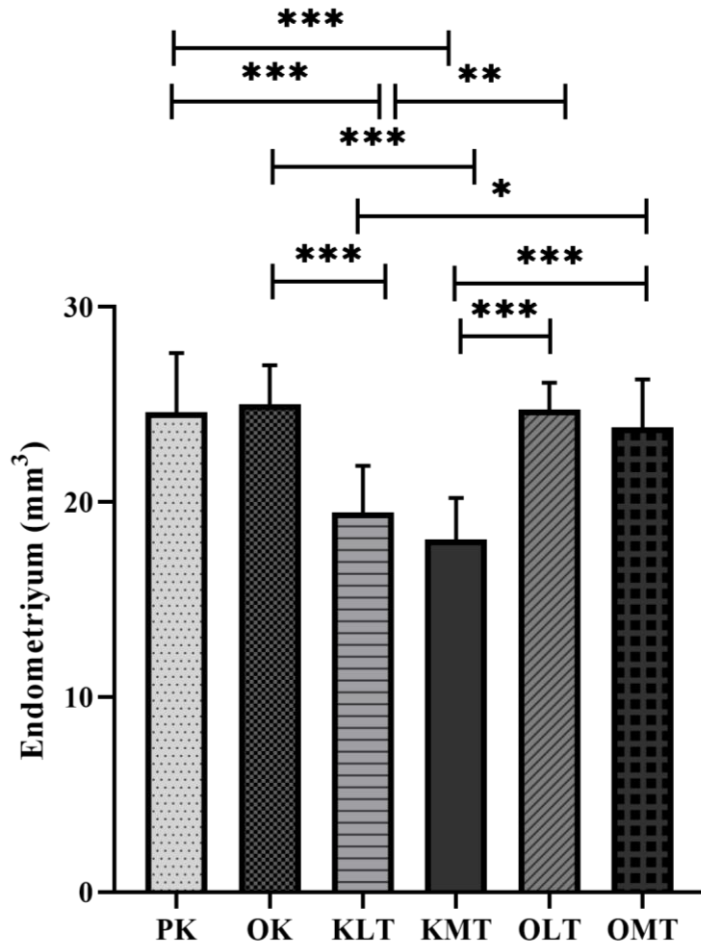
4.1. Stereolojik Bulgular

4.1.1. Endometriyum Hacmi

Cavalieri yöntemi kullanılarak 4X'lik büyütmede çekilen kesitlerin fotoğrafları üzerinde, endometriyum alanı hesaplandı. Daha sonra kesit kalınlığı ile çarpılarak uterus endometriyum hacmi bulundu. Elde edilen hacimsel veriler $Ort \pm SH$ (Ortalama \pm standart hata), HK (Hata katsayısı) ve DK (Değişim katsayısı) değerleri aşağıdaki tablo ve grafikte gösterilmiştir (Tablo 4.1, Şekil 4.2).

Tablo 4.1. Gruplara ait uterus endometriyum hacimleri, HK ve DK değerleri

Gruplar	Endometriyum Hacmi (mm ³) (Ort±SH)	HK	DK
PK	25,46±0,71	0,003	0,11
OK	25,02±0,81	0,002	0,07
KMT	18,08±0,86	0,003	0,10
OMT	24,12±0,72	0,003	0,09
KLT	19,46±0,98	0,002	0,11
OLT	24,76±0,55	0,004	0,05



Şekil 4.2. Endometriyum hacminin gruplar arasındaki farklılıklarını gösteren grafik. İstatistiksel olarak $p < 0,01$ düzeyindeki farklılıklar (**) ve (***) , $p < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar (*) ile gösterilmiştir

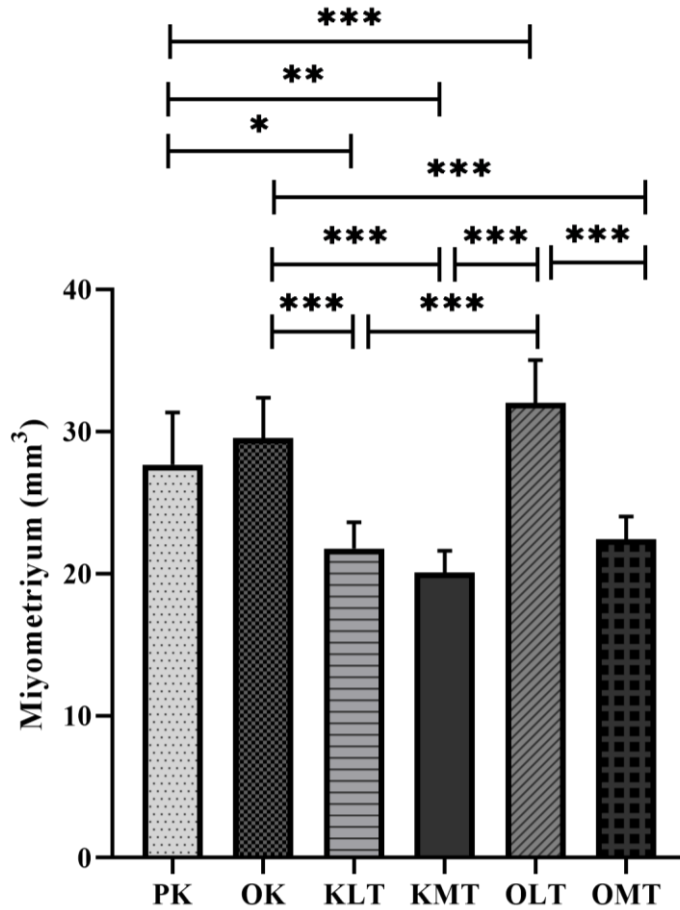
Endometriyum hacmi bakımından istatistiksel olarak; PK grubuna kıyasla OK grubunda anlamlı bir fark görülmemişken ($p > 0,05$), PK ve KLT, PK ve KMT grupları arasında azalan yönde anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,01$). Obez gruplarda OK ve OLT, OK ve OMT grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$).

4.1.2. Miyometriyum Hacmi

Cavalieri yöntemi kullanılarak 4X'lik büyütmede çekilen kesitlerin fotoğrafları üzerinde, miyometriyum alanı hesaplandı. Daha sonra kesit kalınlığı ile çarpılarak uterus miyometriyum hacmi bulundu. Elde edilen hacimsel veriler Ort±SH, HK ve DK değerleri aşağıdaki tablo ve grafikte gösterilmiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.3).

Tablo 4.2. Gruplara ait miyometriyum hacimleri, HK ve DK değerleri

Gruplar	Miyometriyum Hacmi (mm ³) (Ort±SH)	HK	DK
PK	26,00±0,66	0,006	0,12
OK	29,53±1,16	0,002	0,08
KMT	20,07±0,62	0,003	0,07
OMT	22,42±0,65	0,004	0,06
KLT	21,77±0,74	0,003	0,07
OLT	32,02±1,22	0,003	0,08



Şekil 4.3. Miyometriyum hacminin gruplar arasındaki farklılıklarını gösteren grafik. İstatistiksel olarak p<0,01 düzeyindeki farklılıklar (**) ve (***), p<0,05 düzeyindeki farklılıklar (*) ile gösterilmiştir

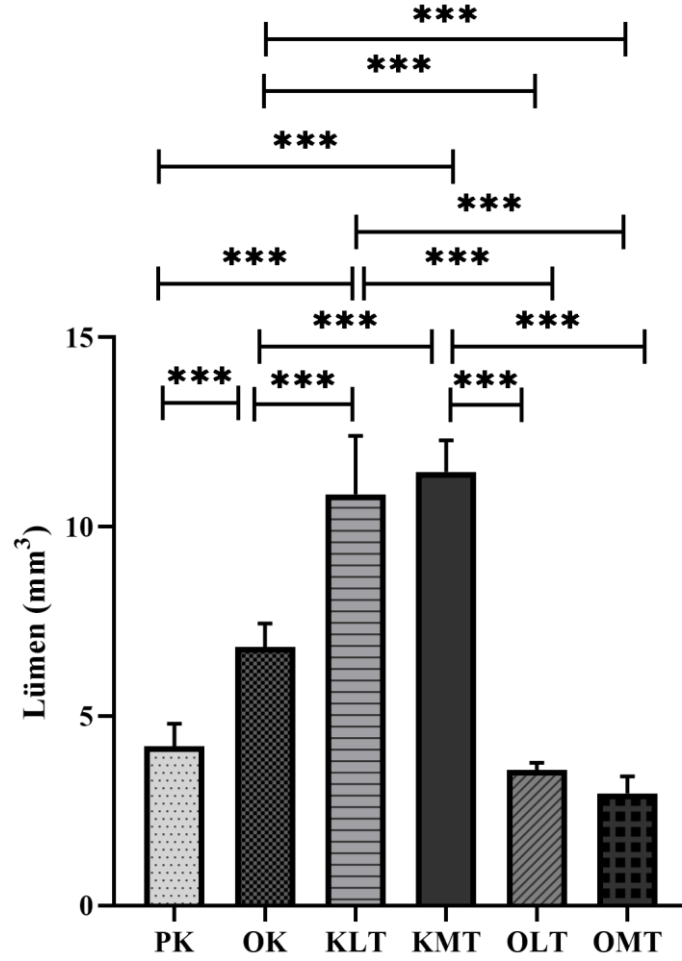
Miyometriyum hacmi bakımından istatistiksel olarak; PK grubuna kıyasla OK grubunda anlamlı bir fark görülmemişken ($p>0,05$), PK ve KLT ($p<0,05$), PK ve KMT ($p<0,01$) grupları arasında azalan yönde anlamlı bir fark görülmüştür. Obez gruplarda OK ve OLT grupları arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,05$), OK ve OMT grupları arasında azalan yönde anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0,01$).

4.1.3. Lümen Hacmi

Cavalieri yöntemi kullanılarak 4X'lik büyütmede çekilen kesitlerin fotoğrafları üzerinde lümen alanı hesaplandı. Daha sonra kesit kalınlığı ile çarpılarak uterus lümen hacmi bulundu. Elde edilen hacimsel veriler Ort \pm SH, HK ve DK değerleri aşağıdaki tablo ve grafikte gösterilmiştir (Tablo 4.3, Şekil 4.4).

Tablo 4.3. Gruplara ait uterus lümen hacimleri, HK ve DK değerleri

Gruplar	Lümen Hacmi (mm ³) (Ort \pm SH)	HK	DK
PK	4,21 \pm 0,24	0,007	0,14
OK	6,82 \pm 0,25	0,004	0,08
KMT	11,44 \pm 0,34	0,005	0,08
OMT	2,95 \pm 0,18	0,003	0,13
KLT	10,85 \pm 0,63	0,002	0,12
OLT	3,58 \pm 0,07	0,006	0,11



Şekil 4.4. Lümenin gruplar arasındaki farklılıklarını gösteren grafik. İstatistiksel olarak $p < 0,01$ düzeyindeki farklılıklar (**) ve (***) , $p < 0,05$ düzeyindeki farklılıklar (*) ile gösterilmiştir

Lümen hacmi bakımından istatistiksel olarak; PK ve OK, PK ve KLT, PK ve KMT grupları arasında artan yönde anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,01$). Obez gruplarda OK ve OLT, OK ve OMT grupları arasında azalan yönde anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0,01$).

4.2. Hematoksilen-Eozin Boyamasından Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

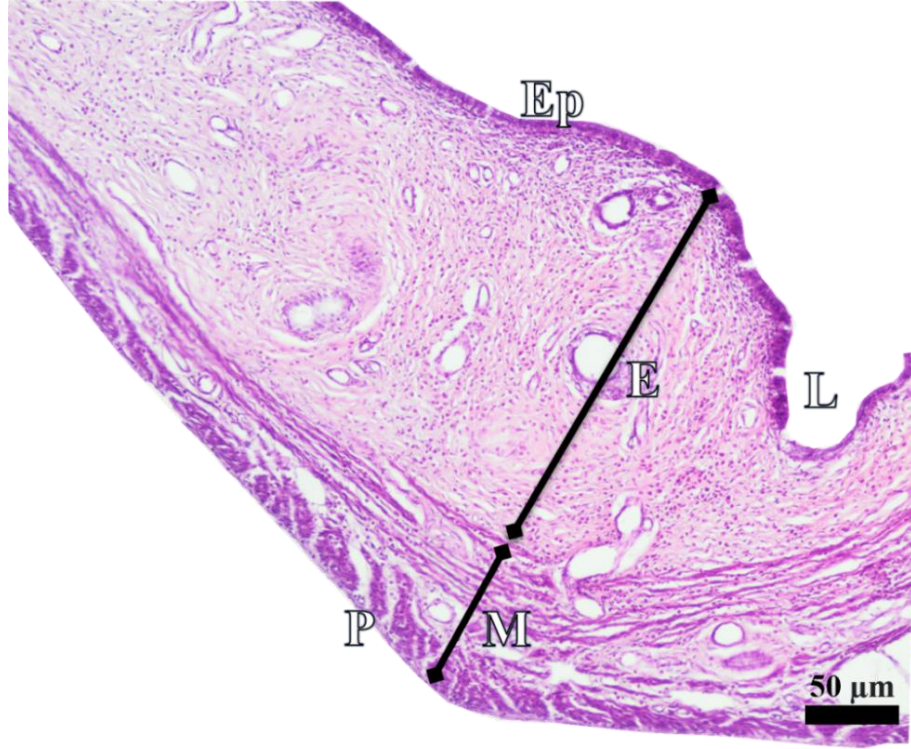
Deney gruplarından elde edilen uterus dokuları, rutin histolojik takip işlemleri uygulanarak parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan alınan 10 μm 'lik kesitler H&E boyaması ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

4.2.1. Pür Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular

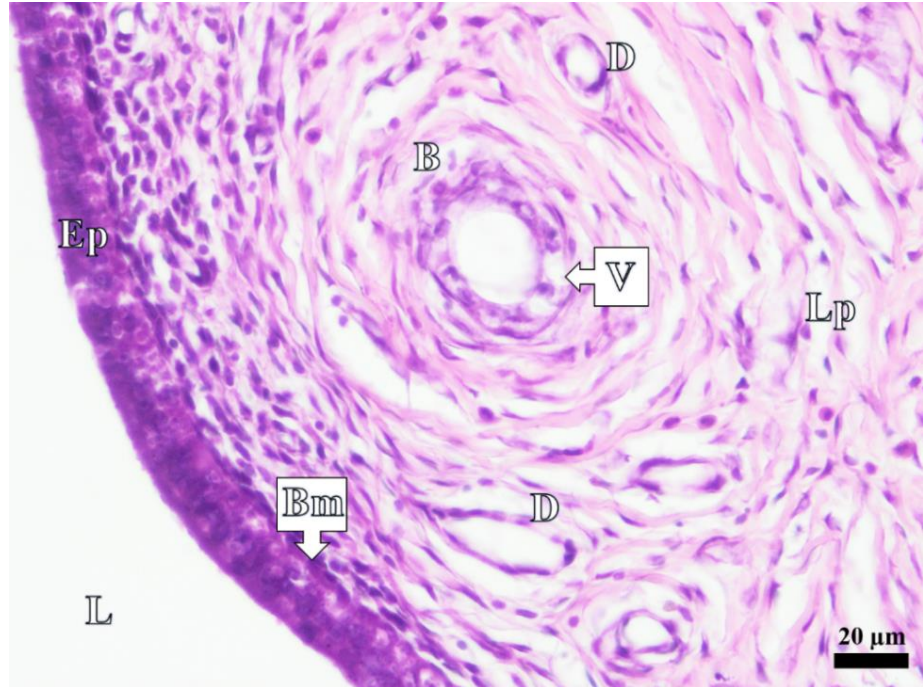
Uterusun genel görüntüsüne bakıldığında tüm tabakaların normal morfolojide olduğu ve birbirinden kolayca ayırt edilebildikleri gözlendi (Şekil 4.5). Uterusun lümenini çevreleyen tek katlı prizmatik örtü epiteli normal yapıdaydı (Şekil 4.6). Epitelin hemen altında bazal membran, lamina propriyadaki uterus bezleri ve kan damarları normal yapıda olup lamina propriyada koyu boyanan çok sayıda mitotik figürler dikkat çekmekteydi (Şekil 4.7). Endometriyumda bulunan uterus bezlerinin etrafında yoğun bir bağ dokusunun olduğu gözlendi. Bez hücreleri normal yapıda olmakla beraber, bazı hücrelerin bazal kısımlarında büyük çaplı vakuoller bulunmaktaydı (Şekil 4.8). Lamina propriyada bulunan kan damarlarının lümeninde kümeleşen kan hücrelerine rastlanmıştır (Şekil 4.9). Miyometriyum tabakasında bulunan düz kas lifleri ve hücreleri ile iki kas tabakası arasındaki kan damarları normal morfolojiye sahipti. Ayrıca organı en dıştan saran perimetriyum tabakasının da normal yapıda olduğu gözlendi (Şekil 4.10).



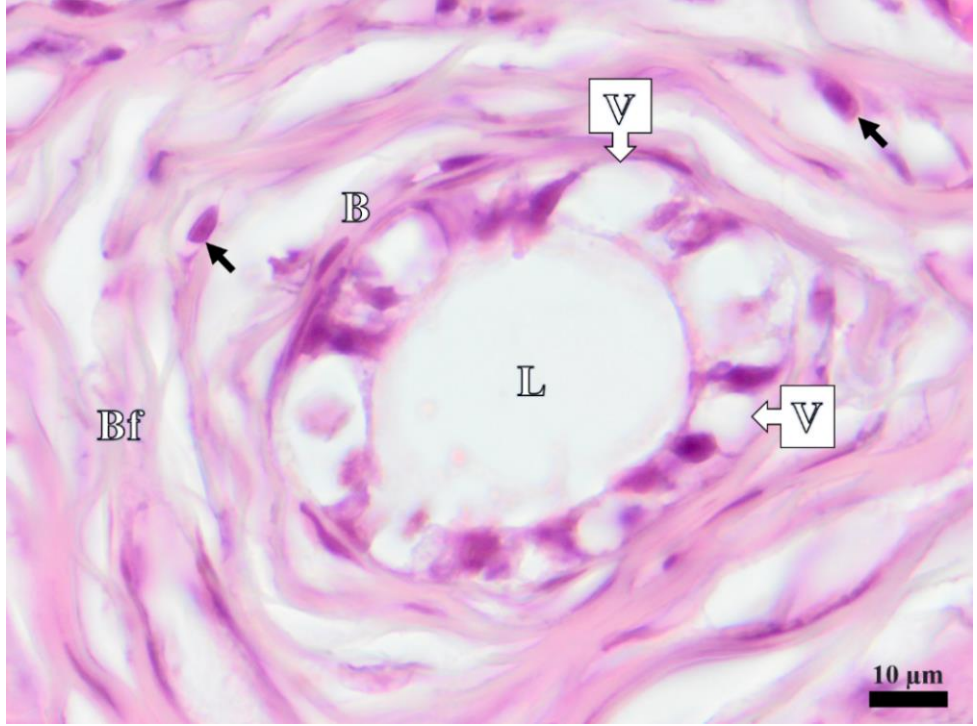
Şekil 4.5. PK grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm



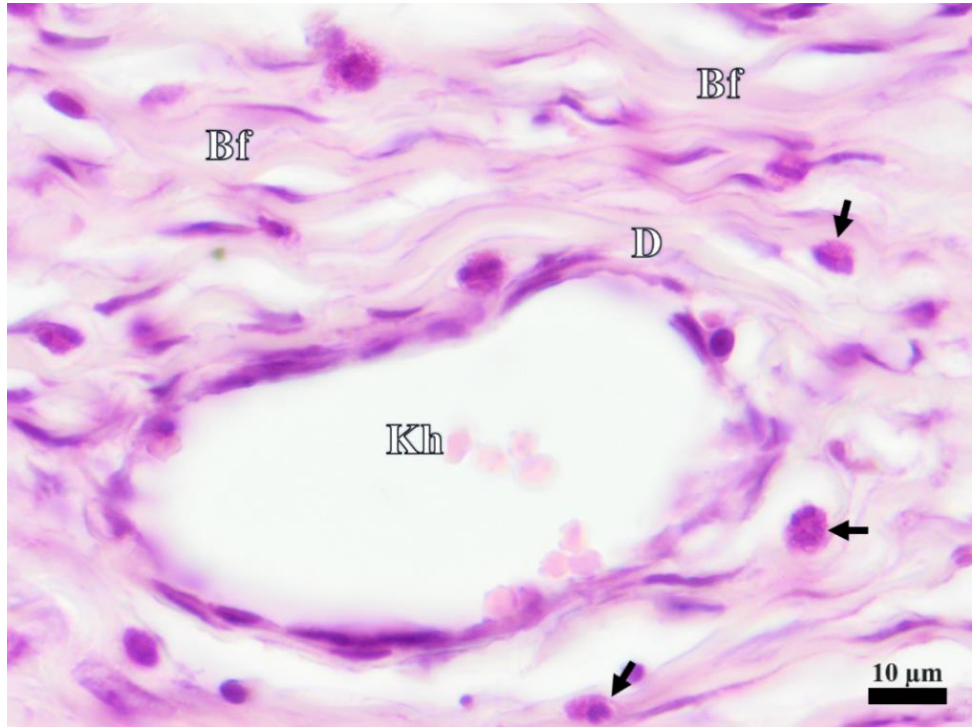
Şekil 4.6. Büyük büyütmede PK grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaların normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lümen (L); Örtü Epiteli (Ep); endometriyum (E); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



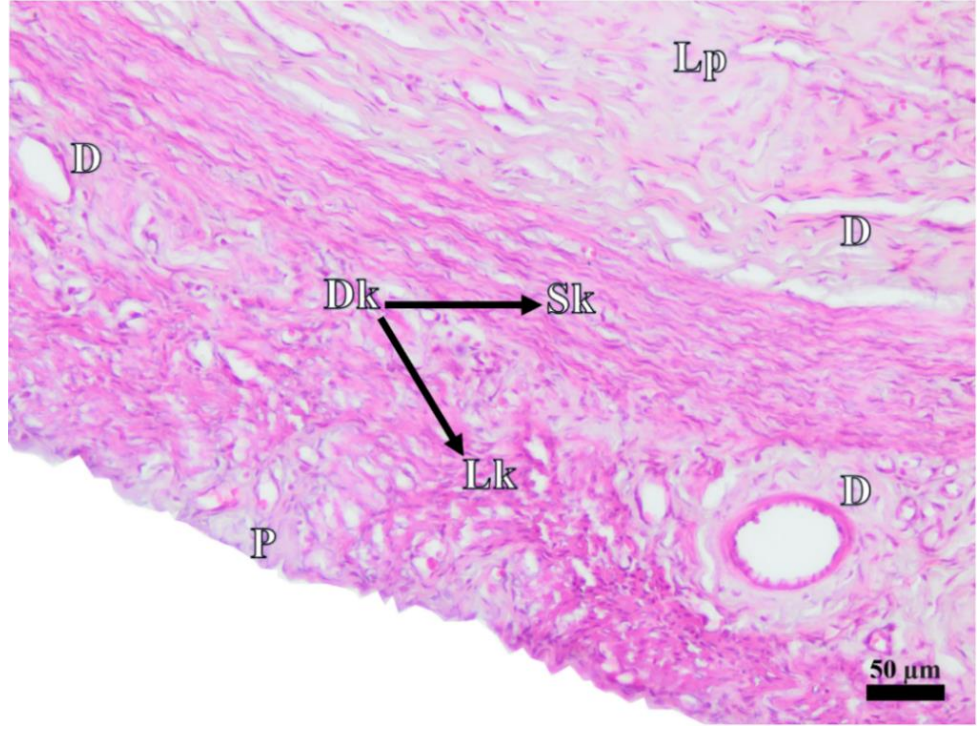
Şekil 4.7. Büyük büyütmede PK grubuna ait uterus endometriyumunun normal morfolojideki epitel, bazal membran ve lamina propriyası görülmektedir. Lamina propriyada bulunan bezler ve kan damarları normal morfolojidedir. Salgı bezlerinde bazı hücrelerin vakuollere sahip olduğu gözlenmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Örtü epiteli (Ep); bazal membran (Bm); lamina propria (Lp); vakuollü yapı (V); bağ dokusu hücreleri (↑);damar (D); lümen (L)



Şekil 4.8. Büyük büyütmede PK grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezi görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan bezlerin etrafında yoğun bir bağ dokusunun varlığı dikkat çekmektedir. Bez hücreleri arasında bazı hücrelerin büyük çaplı vakuollere sahip olduğu gözlenmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Uterus bezi lümeni (L); bez (B); bağ doku lifleri (Bf); vakuollü yapı (V); koyu boyanmış bağ dokusu hücreleri (↑)



Şekil 4.9. Büyük büyütmede PK grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezleri ve damarlar görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Uterus bezi lümeni (L); bez (B); bağ doku lifleri (Bf); vakuollü yapı (V); kan hücreleri (Kh); mitotik figürler (↑)



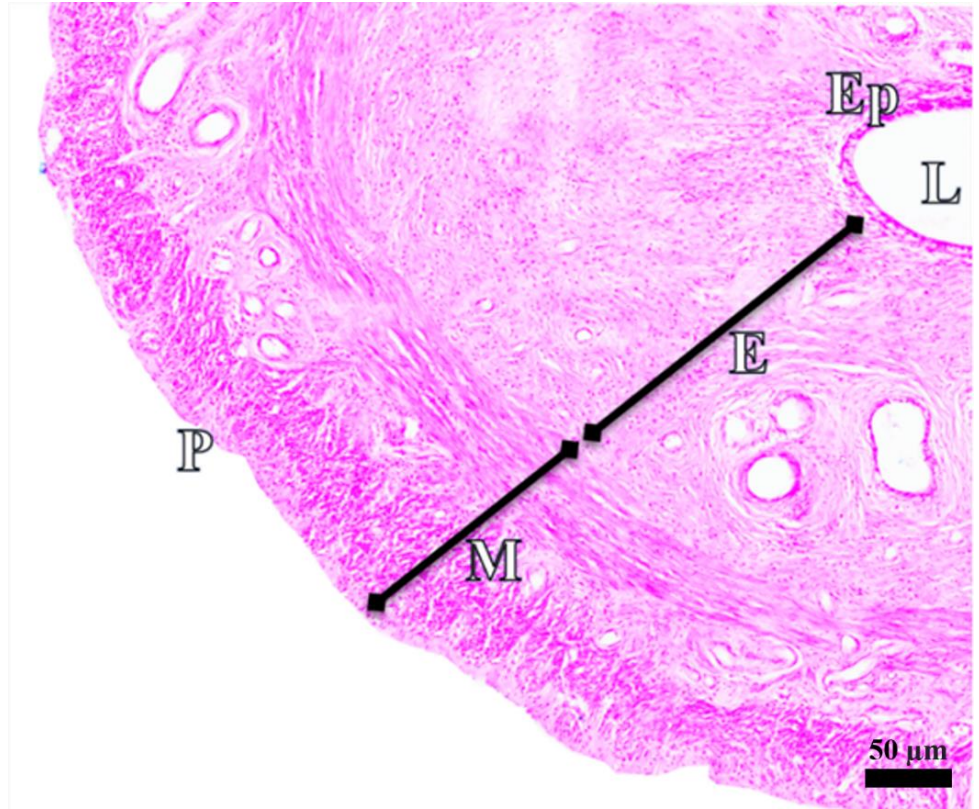
Şekil 4.10. PK grubuna ait uterusun miyometriyumu ve perimetriyumu görülmektedir. Bu tabakadaki kas lifleri ve hücrelerinin normal morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan damarları ve perimetriyumun tek katlı epitel örtüsü normal yapıda görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lamina propria (Lp); damar(D); perimetriyum (P); düz kas tabakası (Dk); sirküler kas tabakası (Sk); longitudinal kas tabakası (Lk)

4.2.2. Kontrol Leptin Grubundan Elde Edilen Bulgular

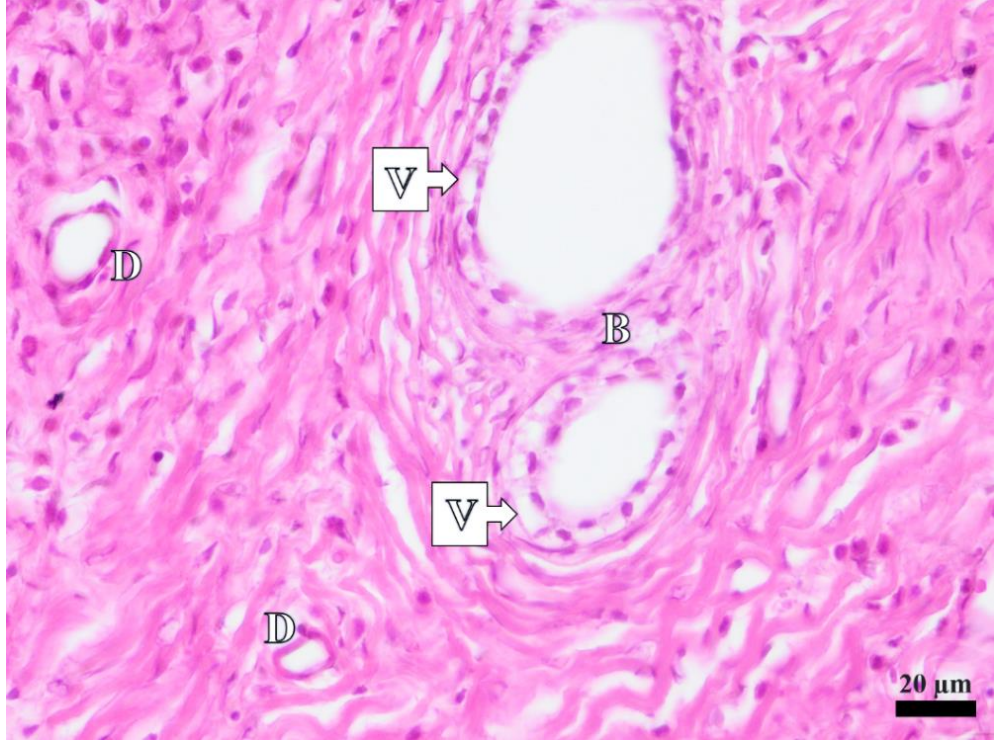
Uterusun genel görüntüsüne bakıldığında normal yapıda olan tüm tabakaların sınırlarının birbirinden kolayca ayırt edilebildiği görüldü (Şekil 4.11). Geniş bir endometriyum tabakası ve bu tabakada çok sayıda asidofilik boyanmış hücrelerin varlığı görüldü (Şekil 4.12). Uterus bezlerinin lümenlerinin genişlediği ve boylarının uzadığı gözlemlendi (Şekil 4.13). Lamina propriyada bulunan hücrelerin sınırları belirgindi ve vakuollü yapılara rastlandı (Şekil 4.14). Bez epitelleri içerisinde de çok sayıda vakuollü yapıların varlığı fark edildi (Şekil 4.14). Lamina propriyada bulunan bağ dokusu hücreleri ve kan damarları normal morfolojiye sahip olmakla beraber yoğun asidofilik boyanmışlardı (Şekil 4.15). Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan vasküler tabakanın genişliği ve çok sayıda kan damarının varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 4.16). Miyometriyumda vasküler tabakada bulunan kan damarlarının duvarlarında kalınlaşma görüldü. Sadece bu gruba özgü olarak longitudinal kas tabakası içerisindeki damarlarda yoğun kan hücresi kümelerine ve kanın ekstrasvazyonuna rastlandı. Perimetriyum tabakası da benzer şekilde normal yapıdaydı (Şekil 4.16).



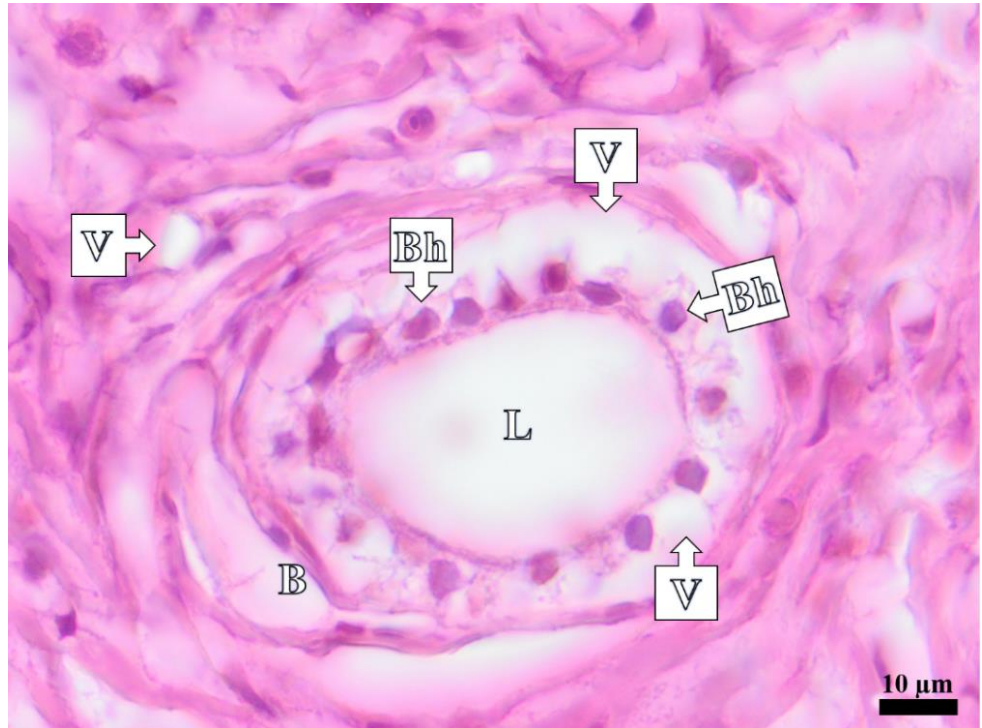
Şekil 4.11. KLT grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları birbirlerinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Örtü epiteli ve altındaki lamina propria normal morfolojiye sahiptir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında kalan vasküler tabakanın genişliği dikkat çekmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm



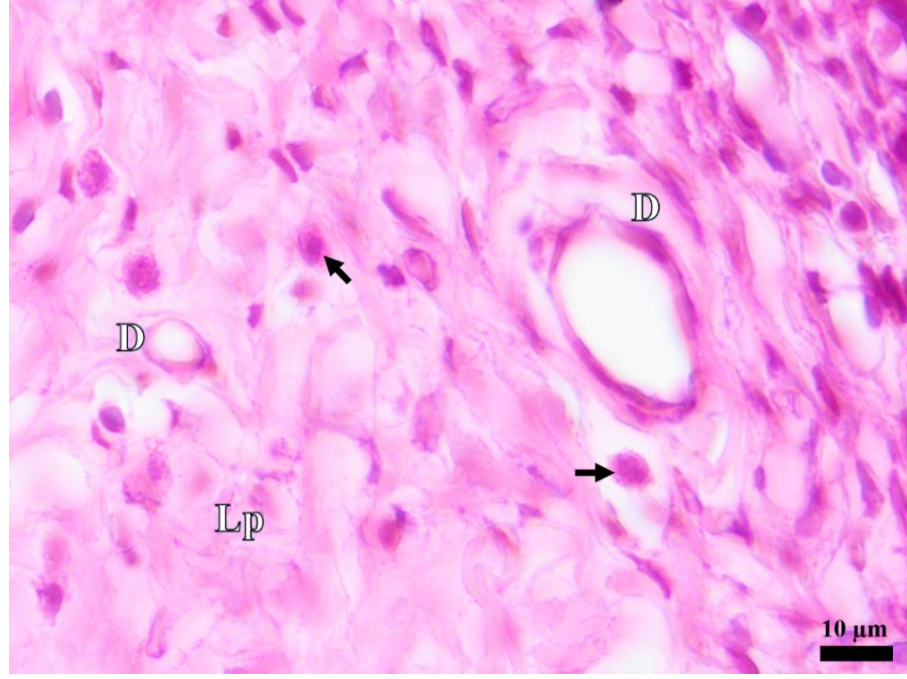
Şekil 4.12. KLT grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Organın tüm tabakaları normal yapıda olmakla birlikte bazı alanlarda yapının bütünlüğünü kaybettiği gözlenmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lümen (L); örtü epiteli (Ep); endometriyum (E); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



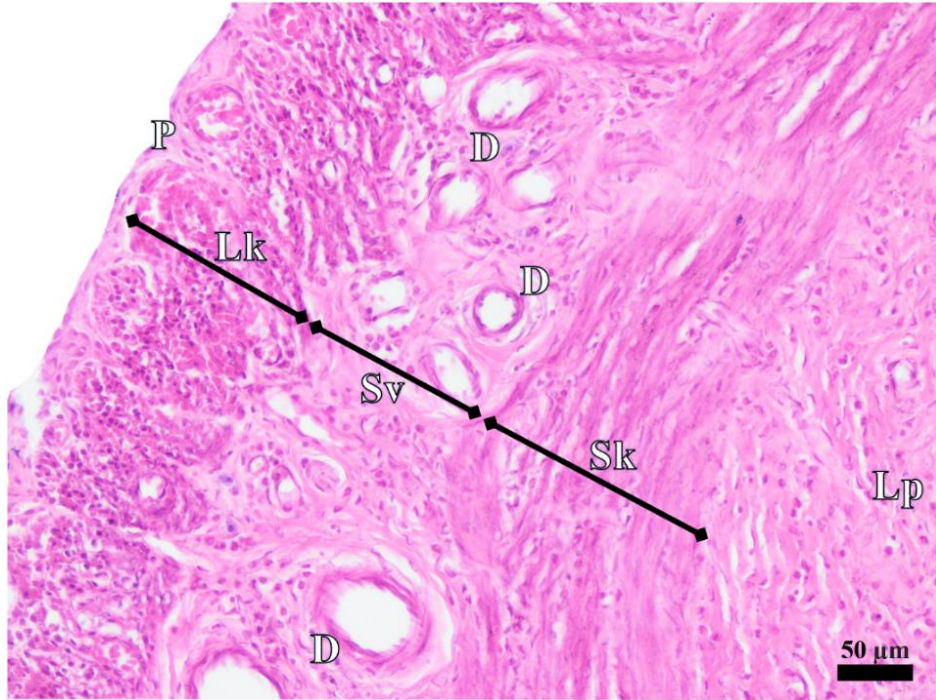
Şekil 4.13. KLT grubuna ait uterusun endometriyum tabakası büyük büyütmede görülmektedir. Damar duvarlarında kalınlaşmaların olduğu gözlenmektedir. Bez yapılarında bozulmalar ve subnükleer vakuollerin varlığı görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); vakuollü yapı (V); damar(D)



Şekil 4.14. KLT grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında uterus bezi görülmektedir. Bez hücreleri çok sayıda subnükleer vakuollere sahiptir. Bezin normal bir morfolojiye sahip olduğu gözlenmektedir. Lamina propriada vakuollü yapıların varlığı görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); bez lümeni (L); vakuollü yapı (V); bez hücreleri (Bh)



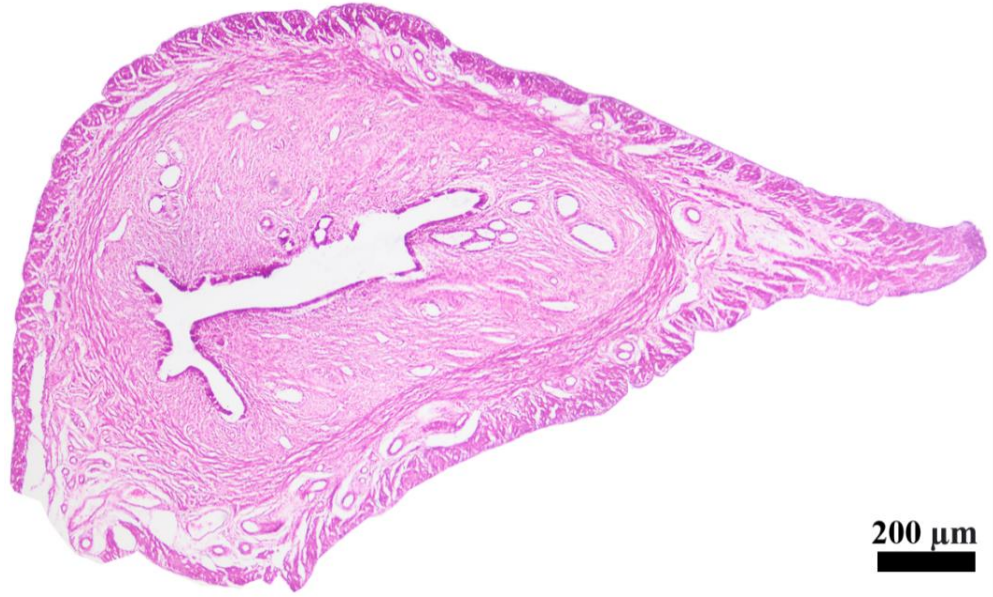
Şekil 4.15. Büyük büyütmede KLT grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyası görülmektedir. Lamina propriyada çok sayıda hücrenin ve damar duvarının kuvvetli asidofilik boyandığı gözlenmektedir. Damarın normal morfolojiye sahip olduğu görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Damar (D); lamina propria (Lp); koyu boyanmış bağ dokusu hücreleri (↑)



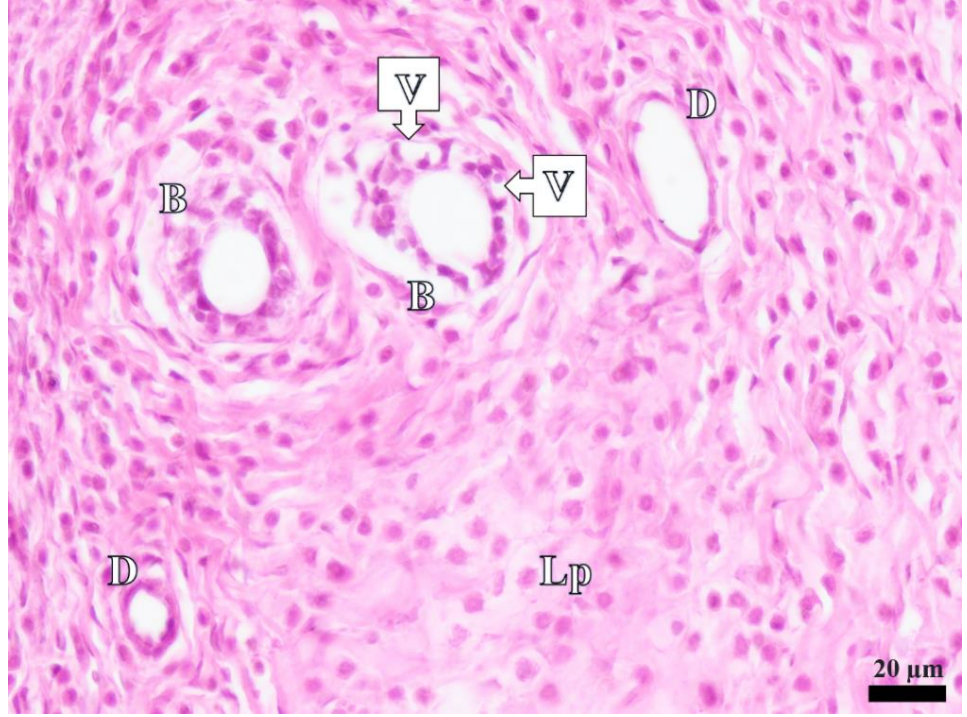
Şekil 4.16. KLT grubuna ait uterusun miyometriyum tabakası büyük büyütmede görülmektedir. Miyometriyumun kas tabakaları arasında bulunan vaskülaris tabakasının genişliği dikkat çekmekte olup çok sayıda geniş duvarlı damar yapıları gözlenmektedir. Ayrıca longitudinal kas tabakası arasındaki damarlarda yoğun kan kümelerine rastlanmaktadır. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lamina propria (Lp); damar (D); perimetrium (P); sirküler kas tabakası (Sk); Stratum Vaskulare (Sv); longitudinal kas tabakası (Lk)

4.2.3. Kontrol Melatonin Grubundan Elde Edilen Bulgular

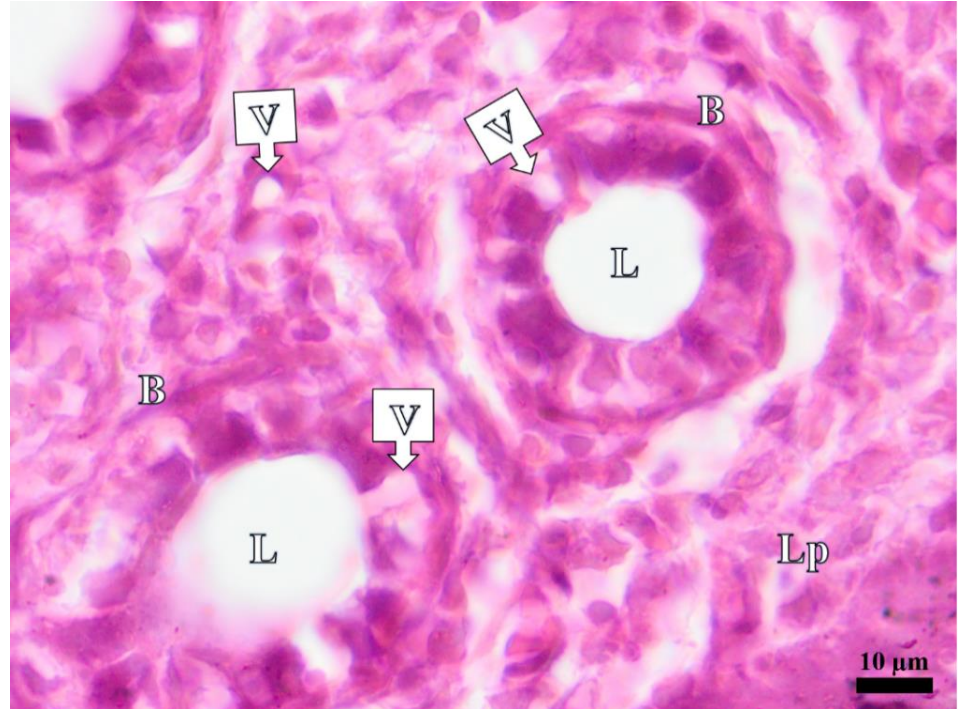
KMT grubuna ait uterus dokusunun genel görüntüsüne bakıldığında, uterusun tüm tabakalarının birbirinden kolayca ayırt edilebildiği görüldü (Şekil 4.17). Örtü epitelinin bazı kısımlarda dejenere olduğu görüldü. Uterus bezlerinin bazılarında küçük çaplı ve az sayıda subnükleer vakuoller görülürken bazılarında geniş vakuollere rastlandı (Şekil 4.18). Lamina propriada bulunan uterus bezlerinin sitoplazmaları ve dış yüzeyleri yoğun asidofilik boyanmıştı (Şekil 4.19). Lamina propriada bulunan kan damarlarının birçoğunun lümenlerinde kan hücrelerinin kümeleştiği gözlemlendi (Şekil 4.20). Miyometriyumda bulunan kas tabakalarının tamamı normal yapıda olup vasküler tabakada küçük çaplı birçok kan damarına rastlandı (Şekil 4.21). Ayrıca perimetriyum tabakası da normal yapıdaydı.



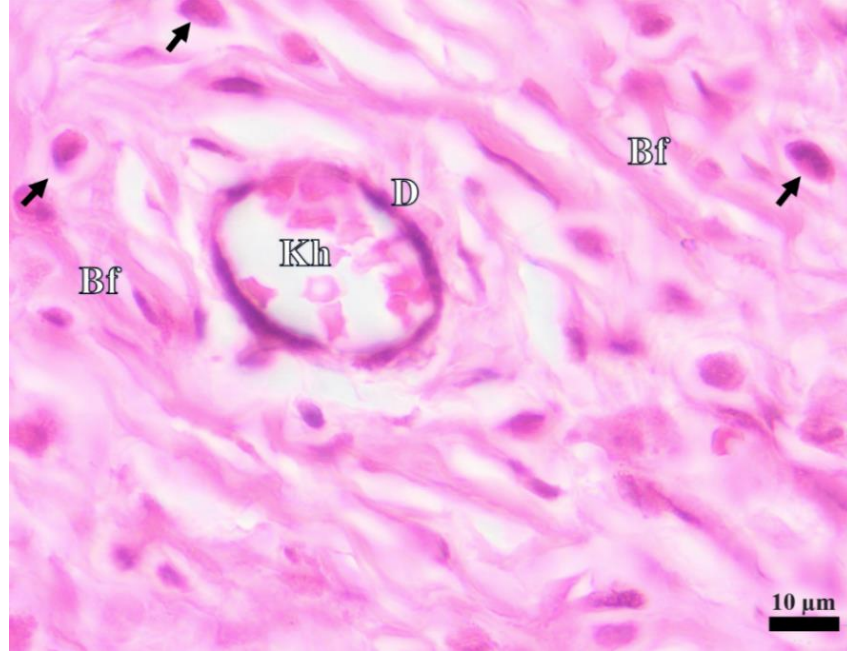
Şekil 4.17. KMT grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Örtü epitelinin bazı kısımlarda dejenere olduğu görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm



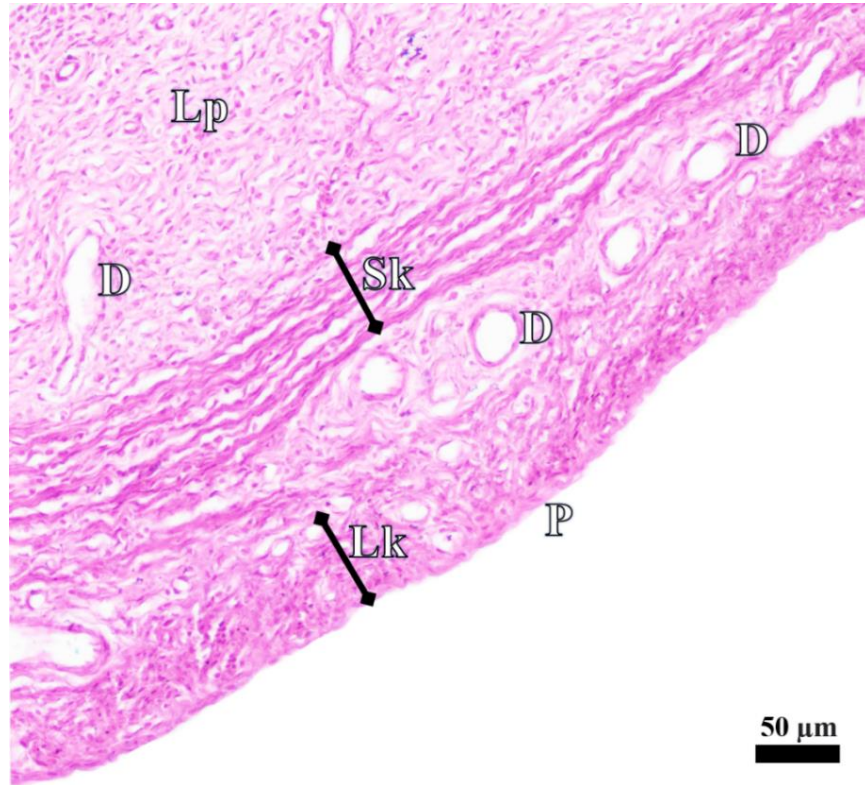
Şekil 4.18. KMT grubuna ait uterus endometriyum tabakası daha büyük büyütmede bir kesit görülmektedir. Lamina propriyadaki bazı hücrelerin yoğun asidofilik boyandığı görülmektedir. Bu tabakada bulunan bez yapılarının bazıları büyük çaplı vakuollere sahipti ve bazılarının normal morfolojilerini kaybettiği görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); vakuollü yapı (V); damar (D);lamina propria (Lp); koyu boyanmış bağ dokusu hücreleri (↑)



Şekil 4.19. KMT grubuna ait uterusun endometriyum tabakasında uterus bezleri görülmektedir. Bezlerin sitoplazmalarının kuvvetli asidofilik boyandığı ve hücre sınırlarının belirsiz olduğu gözlenmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); vakuollü yapı (V); damar (D);lamina propria (Lp); lümen (L)



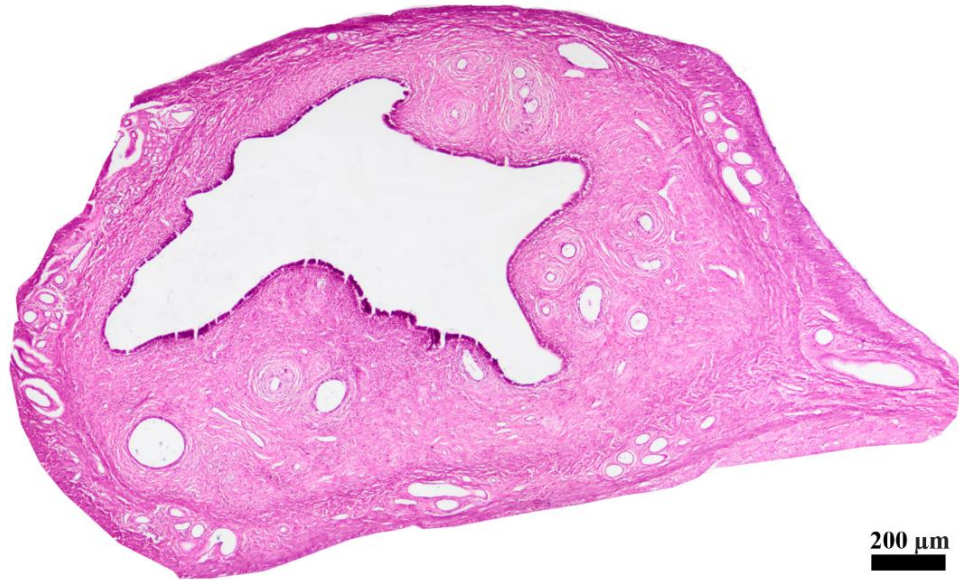
Şekil 4.20. KMT grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyasında kan damarları görülmektedir. Kan damarı duvarının kalınlaşması ve lümenlerindeki küçülme dikkat çekmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 μm. Damar (D); Kan hücresi (Kh); Bağ doku lifleri (Bf); mitotik figürler (↑)



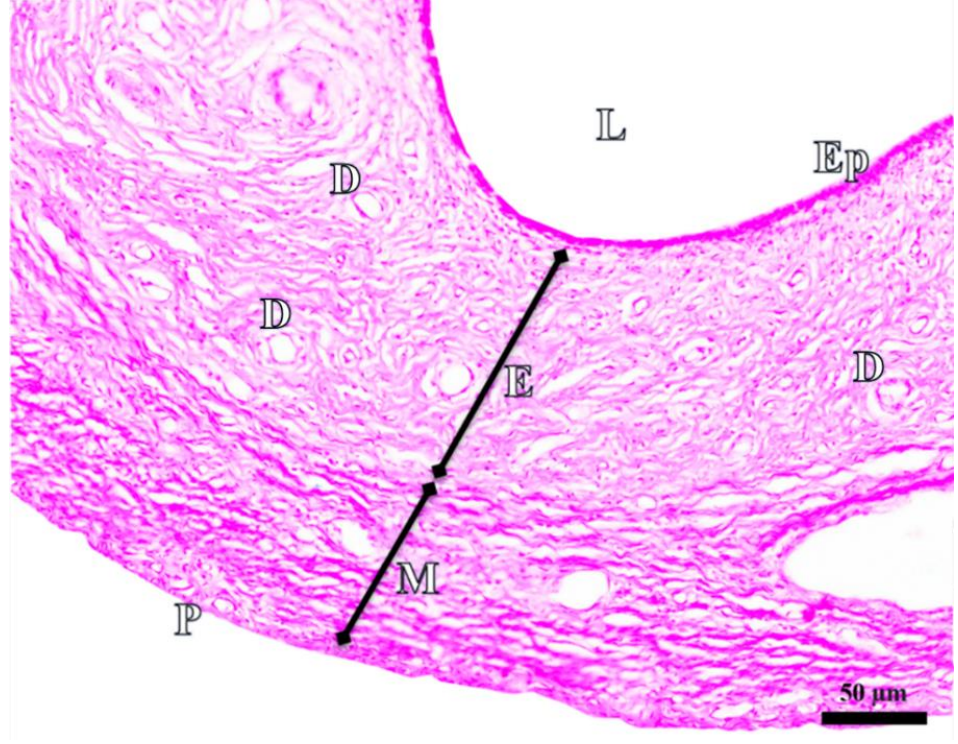
Şekil 4.21. KMT grubuna ait uterus endometriyumunun bazal kısmı ile miyometriyum tabakası büyük büyütmede görülmektedir. Miyometriyumun kas tabakaları arasında bulunan kan damarları küçük çaplı ve normal morfolojide gözlenmektedir. Perimetriyum tabakasında normal yapıda görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 μm. Lamina propria (Lp); damar (D); perimetriyum (P); sirküler kas tabakası (Sk); Stratum Vaskülare (Sv); longitudinalinal kas tabakası (Lk)

4.2.4. Obez Kontrol Grubundan Elde Edilen Bulgular

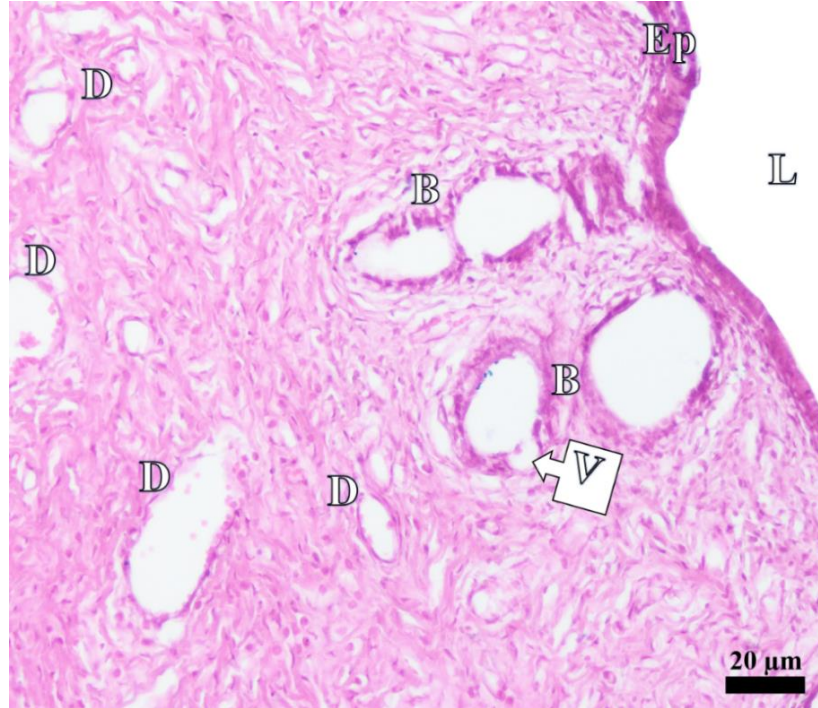
Uterusun genel görünümüne bakıldığında, sınırların birbirinden kolayca ayırt edilebildiği, geniş bir lümenin olduğu ve tabakalara ait elemanların normal histolojik yapılarını koruyamadıkları görüldü (Şekil 4.22). Endometriyuma bakıldığında; tek katlı prizmatik örtü epitelinin bazı alanlarda dejenere olduğu gözlemlendi. Epitel altında bulunan lamina propriya tabakasının tüm elemanlarının normal yapıda olduğu ve çok sayıda damar yapıları içerdiği görüldü (Şekil 4.23). Lamina propriada bulunan bezlerin düzensiz ana hatlara sahip oldukları ve bez hücrelerinde vakuolasyonların olduğu görüldü (Şekil 4.24). Bez epiteli hücrelerinde de kontrol grubuna kıyasla daha az olmakla beraber vakuollerin bulunduğu gözlemlendi (Şekil 4.25). Lamina propriyada bulunan bağ dokusu hücrelerinin çekirdekleri oldukça belirgindi ve hücreler normal morfolojiye sahipti (Şekil 4.26). Lamina propriyada bulunan damarlar normal morfolojiye sahip olmakla beraber geniş bir lümenine sahip ve yoğun asidofilik boyanmış oldukları görüldü (Şekil 4.26). Miyometriyum tabakasındaki kas liflerinin ve hücrelerinin sınırları belirgin değildi. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında geniş çaplı ve çok sayıda kan damarları bulunmaktaydı (Şekil 4.27).



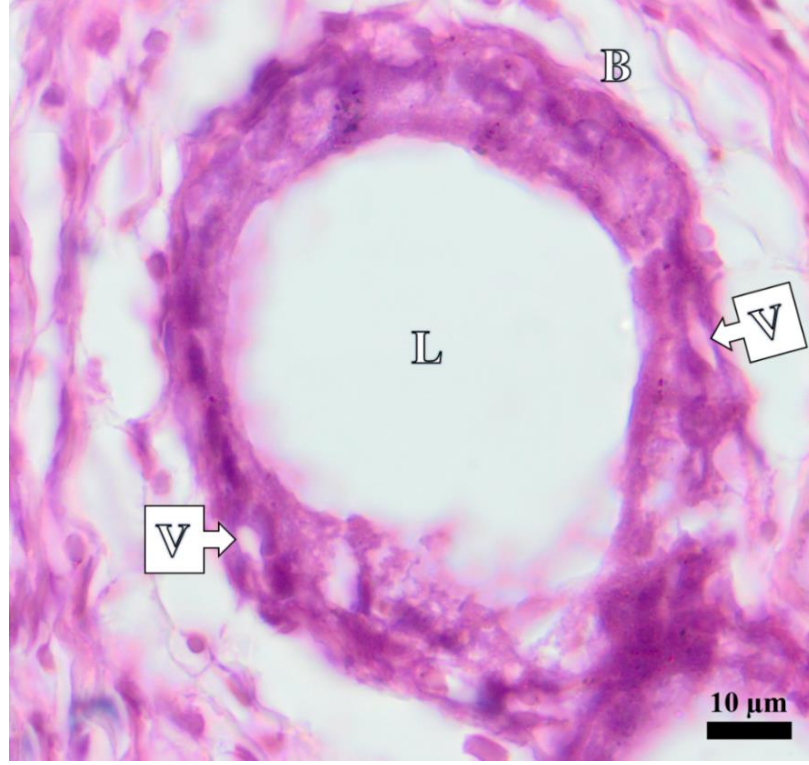
Şekil 4.22. OK grubuna ait uterusun genel görüntüsü gözlenmektedir. Tüm tabakaları birbirlerinden kolayca ayırt edilebilmekle beraber örtü epitelinin çoğu yerde dejenere olduğu görülmektedir. Endometriyum tabakasında bulunan uterus bezlerinin ve damarlarının lümenlerindeki genişleme dikkat çekmektedir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında kan damarlarında kümelenmeler görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 μ m



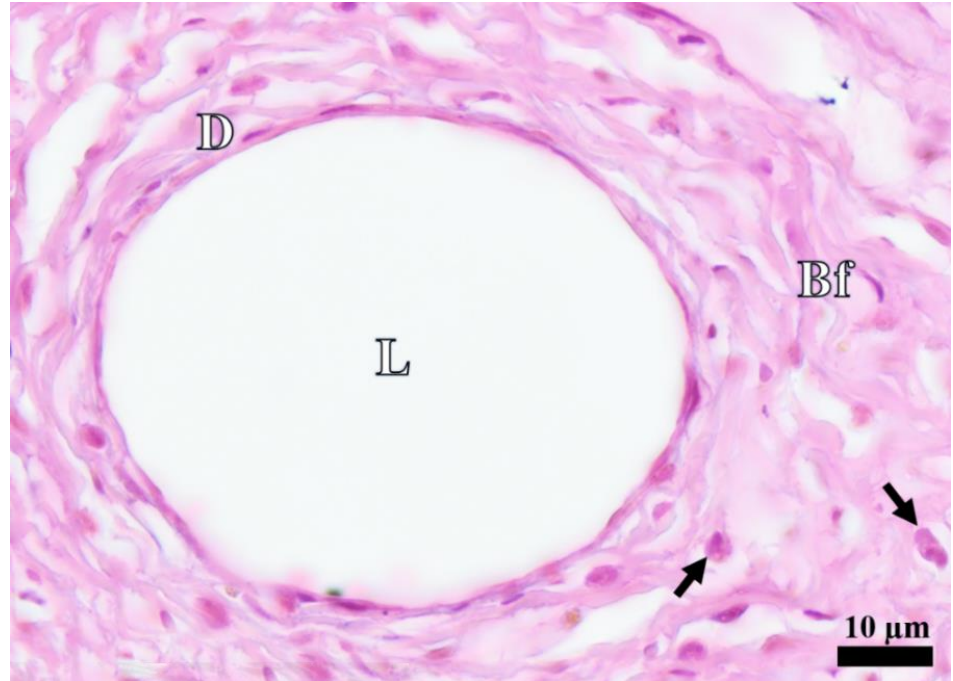
Şekil 4.23. OK grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Endometriyum tabakasında çok sayıda damar yapılarının ve bağ dokusu hücrelerinin olduğu görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lümen (L); örtü epiteli (Ep); damar (D); endometriyum (E); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



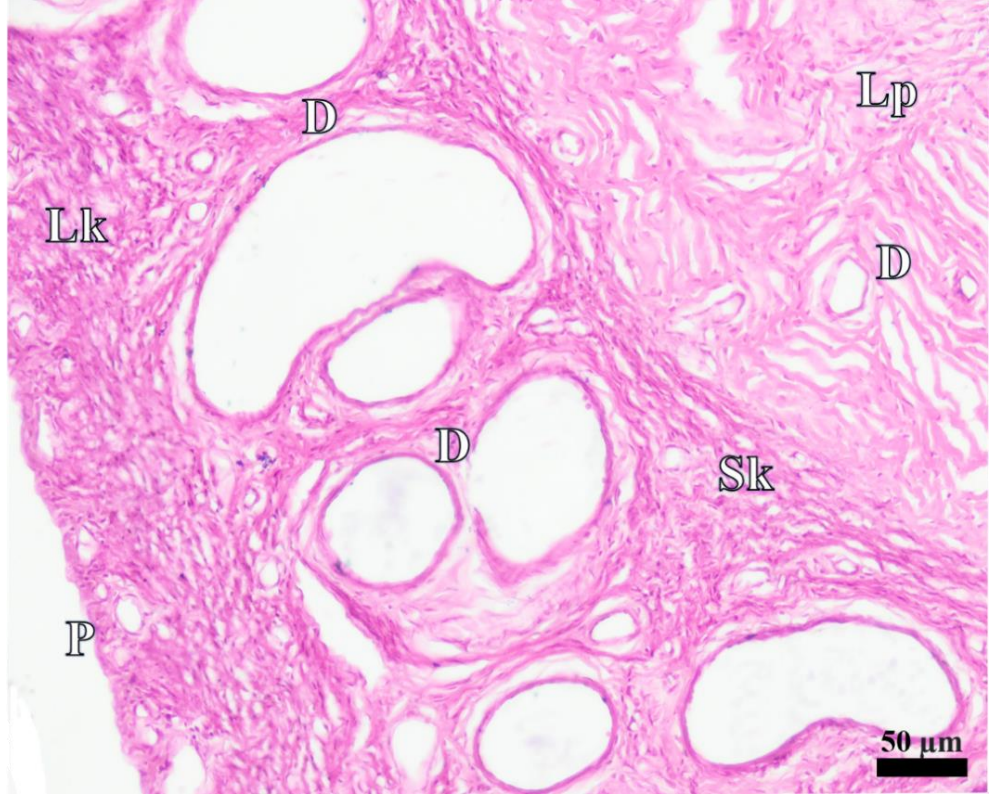
Şekil 4.24. OK grubuna ait uterus endometriyumundan daha büyük büyütmede bir kesit görülmektedir. Lamina propriada çok sayıda bağ dokusu hücreleri ve damarlar gözlenmektedir. Ayrıca damarların lümenlerinde ve duvarlarına yapışmış şekilde kan hücrelerine rastlanmaktadır. Bez yapılarında dejenerasyonlar ve vakuollü yapılar görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Örtü epiteli (Ep); vakuollü yapı (V); damar (D); bez (B); uterus lümeni (L)



Şekil 4.25. Büyük büyütmede OK grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezi görülmektedir. Salgı hücrelerinin sınırları belirsizdir ve sitoplazmalarının kuvvetli asidofilik boyandığı görülmektedir. Bezin çevresinde büyük boşlukların olduğu gözlenmiştir. Küçük çaplı ve az sayıda vakuoller görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); bez lümeni (L); vakuollü yapı (V)



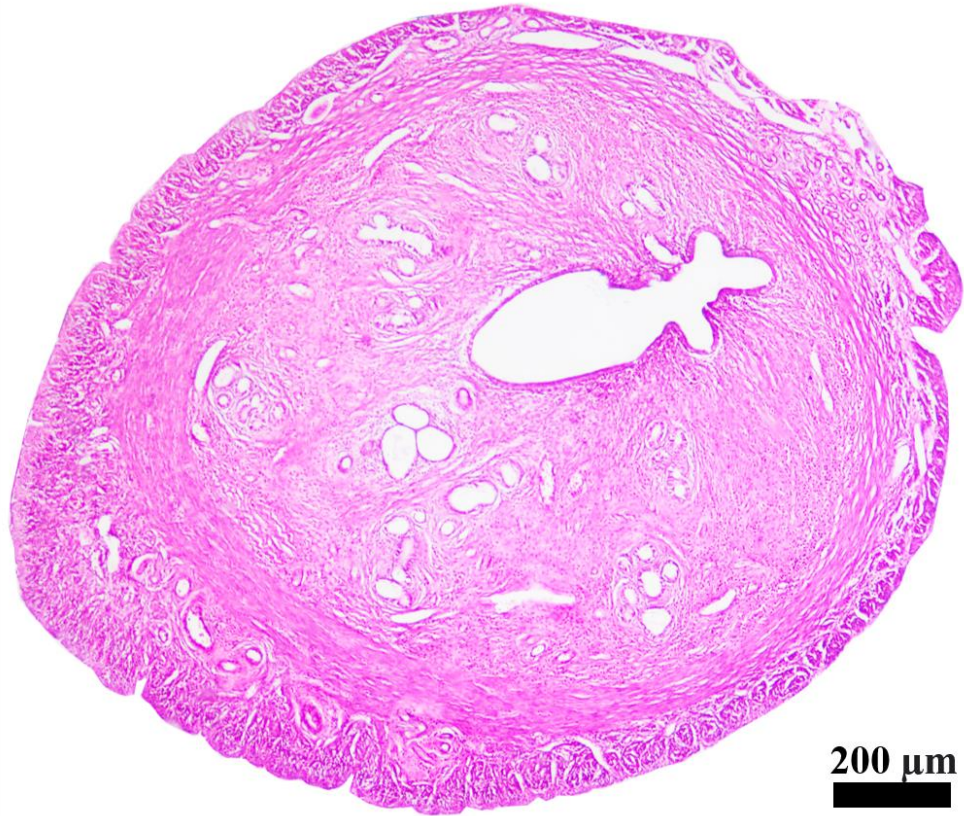
Şekil 4.26. OK grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyasında kan damarı görülmektedir. Kan damarlarının oldukça geniş bir lümenine sahip olduğu görülmektedir. Damarın çevresinde yoğun bir bağ dokusu bulunmaktadır. Lamina propriada yoğun asidofilik boyanmış bağ doku hücreleri görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Damar lümeni (L); damar (D); bağ doku lifleri (Bf); mitotik figürler (↑)



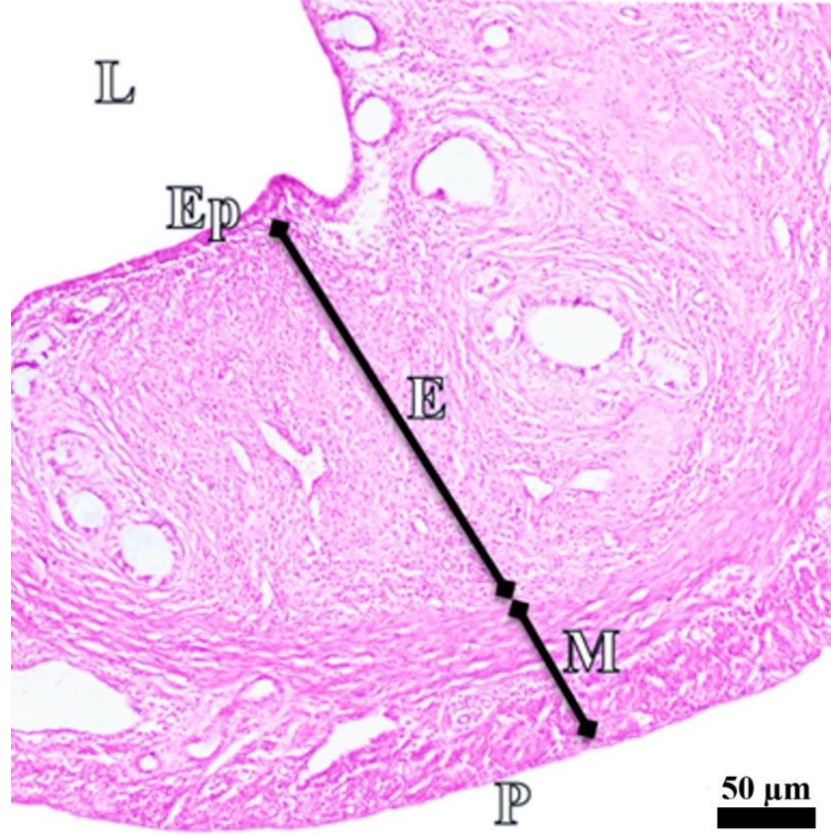
Şekil 4.27. Büyük büyütmede OK grubuna ait uterus miyometriyumunda bulunan kan damarları görülmektedir. Miyometriyumun iki kas tabakası arasında çok sayıda damarların varlığı dikkat çekmektedir. Kan damarları geniş lümenlere sahip olmakla beraber damar duvarlarında yoğun asidofilik boyanma görülmüştür. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lamina propria (Lp); damar (D); perimetriyum (P); sirküler kas tabakası (Sk); longitudinal kas tabakası (Lk)

4.2.5. Obez Leptin Grubundan Elde Edilen Bulgular

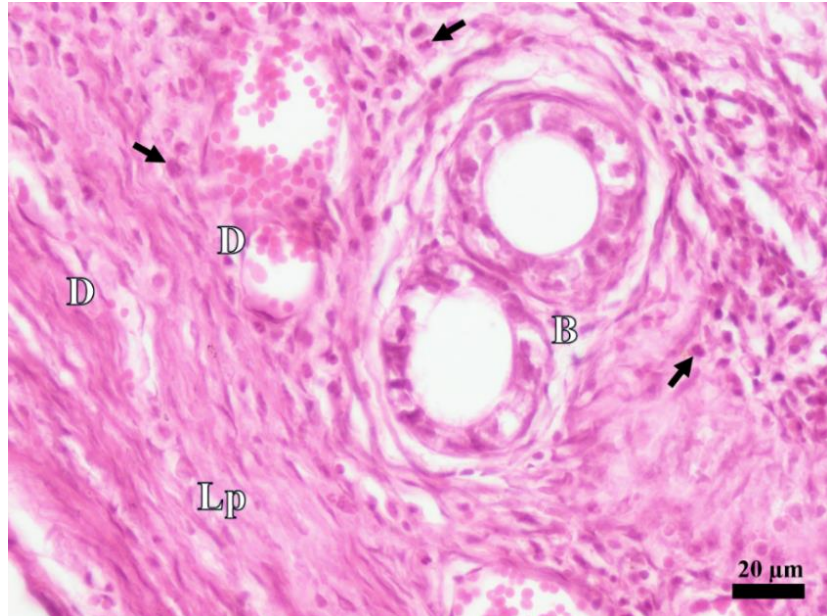
Uterusun genel görünümüne bakıldığında tüm tabakaların sınırlarının kolayca ayırt edilebildiği ve normal morfolojiye sahip oldukları gözlemlendi (Şekil 4.28). Lamina propriya tabakasının tüm elemanlarının normal yapıda olduğu ve miyometriyumun iki farklı yönde seyreden kas tabakalarının sınırlarının genel olarak belirgin ve normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 4.29). Epitelin hemen altında boşlukların varlığı tespit edildi. Endometriyumun tabakasının normal yapıda olduğu, çok sayıda kan damarı ve beze sahip olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.30). Lamina propriada bulunan bezlerin subnükleer vakuoller içerdiği ve geniş lümenlere sahip oldukları görüldü (Şekil 4.31). Lamina propriada bulunan kan damarlarının geniş lümenlere sahip olduğu ve lümenlerinde yoğun kan hücrelerinin bulunduğu görüldü (Şekil 4.32). Ayrıca bazı kan hücrelerinin damar iç yüzeyine tutunmuş olması dikkat çekmekteydi.



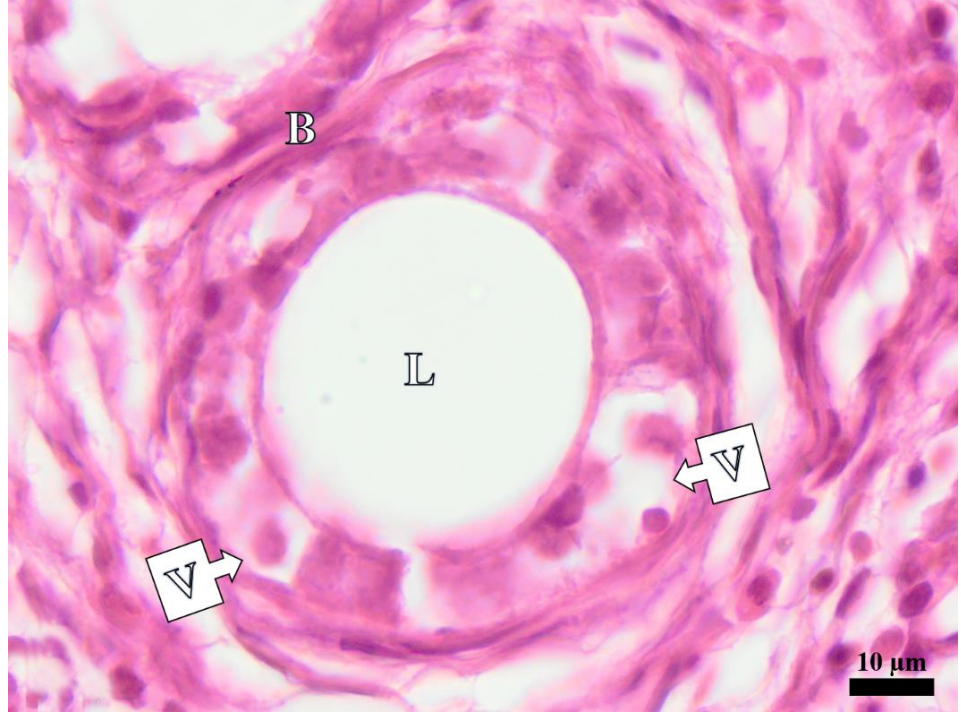
Şekil 4.28. OLT grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Uterusun tüm tabakaları birbirinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Uterus bezlerinin yoğunluğu ve kümeleşmeleri dikkat çekmektedir. Miyometriyumun iki kas tabakası arasında kalan vasküler tabakada yoğun kan damarı ağı görülmemektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 μ m



Şekil 4.29. OLT grubuna ait daha büyük büyütmede uterus endometriyumundan bir kesit görülmektedir. Endometriyum tabakasında çok sayıda lümence geniş bezlerin olduğu görülmektedir. Örtü epitelinin hemen altında boşlukların varlığı dikkat çekmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 μm. Lümen (L); Örtü Epiteli (Ep); endometriyum (E); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



Şekil 4.30. OLT grubuna ait daha büyük büyütmede uterus endometriyumundan bir kesit görülmektedir. Bezlerin normal morfolojiye sahip oldukları görülmektedir. Lamina propriada bulunan kan damarlarının geniş lümenlere sahip oldukları ve lümenlerinde çok yoğun miktarda kan hücreleri içerdikleri görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 μm. Bez (B); damar (D); lamina propria (Lp); mitotik figürler (↑)



Şekil 4.31. Büyük büyütmede OLT grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezi görülmektedir. Bez hücreleri subnükleer vakuollere sahip olmakla beraber hücre sınırları belirsizdir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); vakuollü yapı (V); lümen (L)



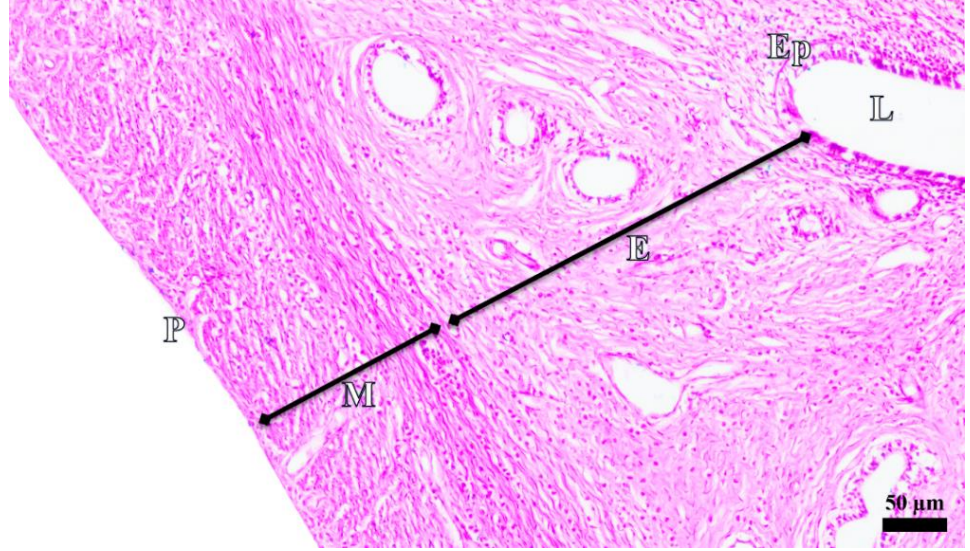
Şekil 4.32. Büyük büyütmede OLT grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan ve içerisinde kan hücrelerinin kümeleştiği kan damarları görülmektedir. Kan damarının lümenindeki kan hücrelerinin kümeleşmesi ve bazı hücrelerin endotel iç yüzeyine tutunmuş olması dikkat çekmektedir. Kan damarları geniş lümenlere sahip olmakla beraber damar duvarlarındaki incele dikkat çekmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Damar (D); Kan hücresi (Kh)

4.2.6. Obez Melatonin Grubundan Elde Edilen Bulgular

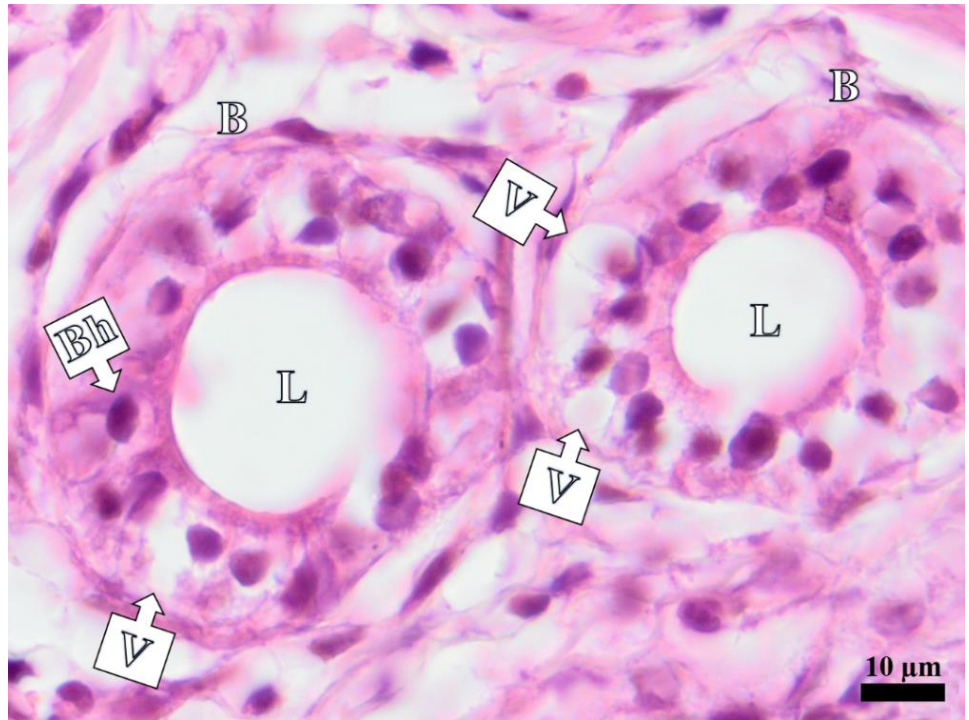
Uterusun genel görüntüsüne bakıldığında normal yapıda olan tüm tabakaların sınırlarının birbirinden kolayca ayırt edilebildiği görüldü (Şekil 4.33). Uterus bezlerinin lümenlerinin genişlemiş ve boylarının uzamış olduğu gözlemlendi (Şekil 4.34). Aynı zamanda bez epitelleri içerisinde çok sayıda vakuollü yapıların varlığı ve apikal yüzeylerinin kuvvetli asidofilik boyandığı görüldü (Şekil 4.35). Lamina propriada bulunan kan damarlarının lümenleri genişlemiş ve bazı damarların duvarlarında dejenere olmuş kısımlara rastlandı (Şekil 4.36). Miyometriyumun iki kas tabakası arasında bulunan vasküler tabakada lümenleri genişlemiş çok sayıda kan damarının varlığı dikkat çekmekteydi (Şekil 4.37). Miyometriyumdaki düz kas lifleri ve perimetriyum tabakası da normal yapıdaydı.



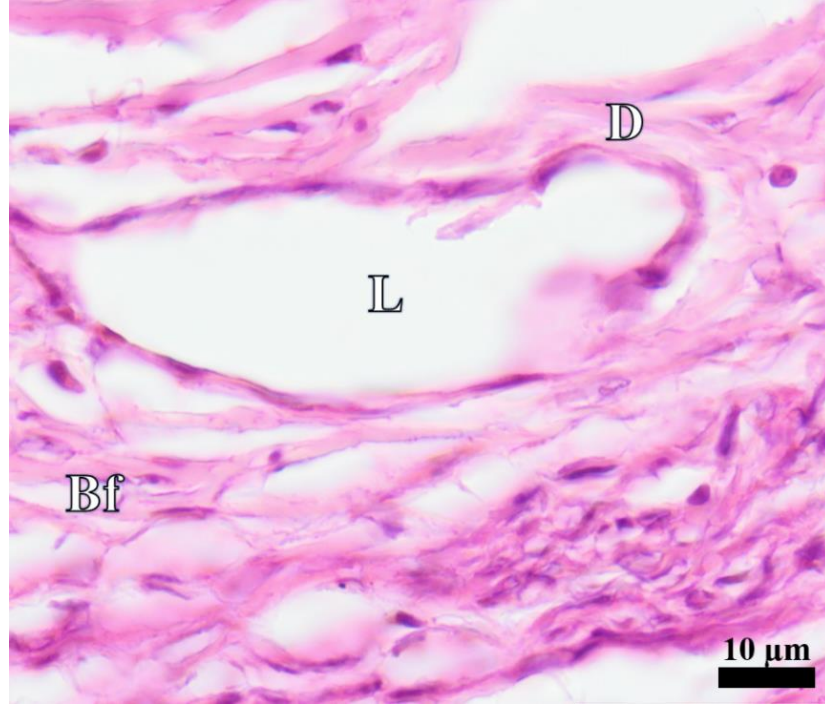
Şekil 4.33. OMT grubuna ait uterusun genel görüntüsü görülmektedir. Tüm tabakaları normal yapıda olup, organdaki bileşenler kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Lamina propriada bulunan bez ve damarların geniş lümenlere sahip olduğu görülmektedir. Miyometriyumun sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında bulunan kan damarlarının yoğunluğu ve lümenlerinin genişliği dikkat çekmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm



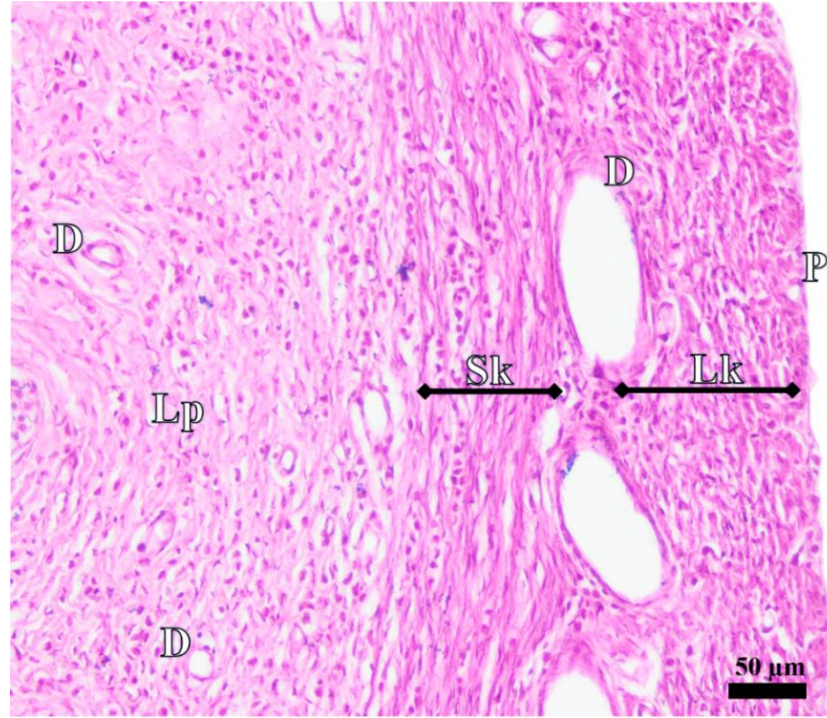
Şekil 4.34. OMT grubuna ait uterusun genel görüntüsü daha büyük büyütmede görülmektedir. Normal morfolojiye sahip olan tüm tabakalar kolayca birbirinden ayırt edilebilmektedir. Endometriyumda normal yapıdaki örtü epitelinde vakuollü yapıların olduğu ve altındaki lamina propriya gözlenmektedir. Lamina propria bulunan bez ve damar yapılarındaki yoğunluk ve yapıların lümenlerindeki genişleme dikkat çekmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lümen (L); Örtü Epiteli (Ep); endometriyum (E); miyometriyum (M); perimetriyum (P)



Şekil 4.35. Büyük büyütmede OMT grubuna ait uterus endometriyumunda bulunan uterus bezleri görülmektedir. Uterus bezlerinin normal bir morfolojiye sahip oldukları ve apikal yüzeylerinin kuvvetli asidofilik boyandığı görülmektedir. Bez hücreleri çok sayıda subnükleer ve supranükleer vakuollere sahiptir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Bez (B); vakuollü yapı (V); lümen (L); bez hücresi (Bh)



Şekil 4.36. OMT grubuna ait uterus endometriyumunun lamina propriyasında kan damarı görülmektedir. Damarın bazı kısımlarda dejenere olduğu ve geniş bir lümenine sahip olduğu gözlenmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Damar (D);lümen (L); bağ doku lifleri (Bf)



Şekil 4.37. OMT grubuna ait uterusun miyometriyum tabakasının bir bölümü daha büyük büyütmede görülmektedir. Sirküler ve longitudinal kas tabakaları ve bu kas tabakaları arasında bulunan kan damarlarının normal yapıda olduğu gözlenmiştir. Damar yapılarının ince duvarlara ve geniş lümenlere sahip oldukları gözlenmektedir. Aynı zamanda perimetriyum tabakası da normal yapıda görülmektedir. H&E ile boyanan parafin kesit, kesit kalınlığı 10 µm. Lamina propria (Lp); damar (D); perimetriyum (P); sirküler kas tabakası (Sk); longitudinal kas tabakası (Lk)

5. TARTIŞMA

Obezite, kalori alımı ve enerji harcaması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endişe verici şekilde artan kronik ve çok faktörlü bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obeziteyi tanımlamak için BKİ kullanılır (Jensen, vd., 2014). Dünya çapında obezite 1980'den bu yana iki katına çıkmıştır ve küresel nüfusun %13'ü şu anda obezdir (Antoniotti, vd., 2018). Obezite geleneksel olarak yüksek gelirli batılı ülkelerle ilişkilendirilirken, düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle kentsel ortamlarda büyüyen bir sorundur (Inoue, vd., 2018). Obezite prevalansı, yetişkin nüfusun tüm etnik grup, yaş, eğitim ve sosyoekonomik düzeylerinde artış göstermekle beraber, üreme çağındaki kadınlar arasında da yaygınlaşmaktadır (Inoue, vd., 2018).

Enerji dengesinde meydana gelen bozulma durumlarının üreme işlev bozukluklarına yol açtığı giderek daha açık hale gelmektedir. Enerji dengesizliği sonucu oluşan obezitenin, normal kilolu kadınlara kıyasla daha düşük implantasyon ve gebelik oranları, menstrüel düzensizlikte artış, yumurtlamada bozulma, düşük oranlarında artış ve canlı doğum oranlarında azalma gibi parametreleri etkileyerek yardımcı üreme teknikleri girişimlerini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Comstock, vd., 2017; Provost, vd., 2016; Zain ve Norman, 2008).

Gesink Law ve arkadaşları, ABD'de 7328 gebe kadının BKİ'lerini hesaplamış ve doğurganlık oranlarını tahmin etmişlerdir. Çalışma sonucunda hem aşırı kilolu hem de obez kadınlarda, "normal" kilolu kadınlara kıyasla doğurganlığın azaldığı görülmüştür (Gesink Law, vd., 2007). Birçok çalışma, vücut ağırlığında meydana gelen artışın hem hayvanlarda hem de insanlarda dolaşımdaki açlık insülin seviyeleri ile pozitif bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Goran, vd., 2003). Obezite, dolaşımda yüksek kan şekeri seviyelerinin görülmesine neden olmaktadır (Speakman ve Goran, 2010). Yüksek düzeydeki kan şekeri seviyesinin normal değerlere ulaşması için insülin salgısında bir artış meydana gelir ve insülin direnci oluşur. Obezite kaynaklı olarak, vücut dokuları sürekli olarak glikozla uyarılmış yüksek insülin seviyelerine maruz kalır. İnsülin seviyelerindeki bu artış çeşitli mekanizmalar aracılığıyla endometriyal hücrel proliferasyonun uyarılmasına neden olmaktadır (Xie, vd., 2017).

Serbest yağ asitlerinde obezite kaynaklı artışa bağlı olarak, üreme dokularında

kalıcı doku hasarları ve kronik düşük dereceli iltihaplanma durumu gibi toksik etkiler görülebilir (Silvestris, vd., 2018). Aynı zamanda obezite kaynaklı üretilen aşırı yağ dokusu birikimi, hipoksik strese yol açarak (Kim, vd., 2006; Wong, vd., 2013) uterus epitelyal hücre proliferasyonunu indüklenmekte (Bazzano, vd., 2018), bu da yumurtalık ve uterus gibi üremede görevli dokuların morfolojik yapılarında değişimlere neden olmaktadır (Liu, vd., 2020). Ayrıca yapılan çalışmalar obez kadınlarda normal kadınlara kıyasla daha fazla endometriyal kalınlaşma olduğunu göstermiştir (Epplein, vd., 2008; Heller, vd., 2011; Viola, vd., 2008).

Obez ve kontrol kadınlarda uterus primer hücrelerinde desidualizasyon incelenmiş ve obez kadınlarda kontrollere göre bir azalma bulunmuştur (Hill, vd., 2007; Rhee, vd., 2016). Bu sonuçlar, obez kadınların uteruslarında, azalan stromal desidualizasyonun gözlemlendiği *in vitro* ve *in vivo* insan çalışmalarıyla doğrulanmıştır (Hill, vd., 2007; Ruebel, vd., 2017). Diyet kaynaklı obezite gelişimi sağlanan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, uterus alıcılığının meydana gelmesi için gerekli adım olan endometriyal desidualizasyonun obez farelerde bozulmuş olduğu gösterilmiştir (Rhee, vd., 2016). Ayrıca bu fareler, endometriyal stromal hücrelerin implantasyon bölgelerinde ve hormonal stimülasyona yanıtta azalma yaşamaktadırlar (Broughton ve Moley, 2017). Donör oositlerden oluşturulan embriyoları alan obez kadınlar incelenmiş, normal kontrol deneklerine göre implantasyon oranlarında bir fark görülmemiştir, bu da araştırmacıları obezitenin endometriyum üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmadığı sonucuna götürmüştür (Styne-Gross, vd., 2005; Wattanakumtornkul, vd., 2003).

Obezitenin miyometriyum üzerindeki etkilerine dair çalışmalar incelendiğinde, miyometriyal hücrelerde veya çevrelerinde değişimler meydana getirerek daha düşük kasılma sıklığı ve potansiyeline bağlı miyometriyal kontraktilitede azalma olduğu görülmüştür (Carvajal ve Oporto, 2021). Obez kadınlardan alınan miyometriyumda, normal kilolu kadınlara kıyasla daha az kuvvet ve sıklıkta kasılmalar ve daha düşük Ca^{2+} akışı görülmüştür (Wuntakal, vd., 2013). Ayrıca östradiol seviyelerindeki artış da uterus kasılmalarını tetiklemektedir (Bulletti ve Ziegler, 2006), fakat obezite kaynaklı östradiol seviyelerinde azalma sonucu daha düşük kasılmalar oluşmaktadır (Bazzano, vd., 2017). Obezite kaynaklı endokrin sistemde meydana gelen bu değişimler, doku fizyolojisinde ve işleyişinde bozulmalara bağlı olarak yüksek oranda düşük ve sezaryenlerin görülmesine neden olmaktadır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, obezitenin uterus dokusu üzerindeki muhtemel etkilerine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak çalışmamız ile ilgili uterus tabakalarının ve lümenin hacimsel değerlendirilmesinin yapılabileceği bir literatür bilgisine rastlanmamıştır. Çalışmamız, yukarıda ifade edilen yapılarla ilgili sayısal verilerin elde edildiği ilk çalışma olma özelliğini de taşımaktadır.

Çalışmamızda Cavalieri yöntemi kullanılarak yapılan stereolojik analizler sonucunda hacim oranları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilere göre; endometriyum, miyometriyum tabakaları ile uterus lümen hacimleri karşılaştırıldığında istatistiksel verilere göre PK grubu ile OK grubu arasında endometriyum ve miyometriyum hacimleri bakımından anlamlı bir fark görülmemişken ($p>0,05$), OK grubunun lümen hacminde artış görülmüştür ($p<0,01$). Sonuçlarımız, obezitenin uterus tabakaları üzerinde hacimsel bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Ancak OK grubunun endometriyum tabakasında bulunan örtü epiteline dejenerasyonlar, bez ve damar yapılarında bozulmalar görülmüştür. Literatürdeki çalışmalardan hareketle hücresel yapılarda meydana gelen bu bozulmaların, obezitenin oluşturduğu oksidatif stres ve hücre hatlarında meydana getirdiği hasar kaynaklı mikroçevrede olduğu ancak hacimsel veriler gibi daha makroskobik bir seviyede oluşmadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, leptin ve melatoninin deneysel obezite modeli oluşturulan ratlarda uterusun endometriyum, miyometriyum ve lümen hacimleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda bu olası etkilerin araştırılmasına yönelik histolojik ve stereolojik yöntemler sunulan çalışmada kullanılmıştır. Literatür incelendiğinde, leptin ve melatoninin dişi üreme sistemi üzerine etkileri ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmakla beraber (Liu, vd., 2003; Perez-Perez, vd., 2015), leptin ve melatoninin uterus tabakalarının hacmi üzerindeki etkilerine dair çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelik oranlarında artış ve üreme sağlığının korunmasının sağlanabilmesi açısından uterus dokusu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.1. Leptin

Deneysel çalışmalar, adipokinlerin obezite ile ilişkili komplikasyonların ve inflamatuvar durumların gelişiminde kritik bir role sahip olduklarını göstermiştir (AlSaif, vd., 2015). Adipokin olarak kabul edilen maddeler arasında bulunan leptin, yağ hücreleri tarafından üretilen bir hormon olup, vücut yağ yüzdesiyle yakından ilişkilidir. BKİ' deki artış ile beraber leptin seviyelerinde de artış görülmektedir.

Leptin ve leptin reseptörü; metabolizma, obezite ve üremenin endokrin ve parakrin regülasyonunda rol oynar.

Leptin, farklı hücre tipleri ve reseptörünün yoğunluklarına göre dokularda farklı etkiler göstermektedir. Kültüre edilen insan endometriyal endotel hücrelerinin leptin reseptörünü eksprese ettiği görülmüştür (Gonzalez ve Leavis, 2001). Leptinin, insan endometriyal epitelinin yeniden şekillenmesinde, proliferasyonunda ve apoptotik hücre yollarının in vitro olarak uyarılmasında düzenleyici bir role sahip olduğu görülmektedir (Tanaka ve Umesaki, 2008). Leptin hem epitelyal hem de stromal hücrelerde leptin maruziyeti ile alıcılık belirteçlerinin yukarı regülasyonunu sağladığı gibi endometriyal alıcılığı da modüle edebilmektedir.

Leptin çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla anti-apoptotik faktör olarak hareket etmektedir (Crean-Tate ve Reizes, 2018). Leptinin antiapoptotik etkisi daha önce yapılmış çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır (Chen, vd., 2007; McGaffin, vd., 2009). Xiaomeng ve arkadaşları, in vitro çalışmalarla farelerde leptin tedavisinin, hücre proliferasyonunu azaltırken hücre apoptozunu artırdığını göstermişlerdir (Ding, vd., 2017). Hücre farklılaşması, hücre döngüsünün kontrolü ve gelişiminde Janus kinaz ve sinyal dönüştürücü transkripsiyon protein aktivatör (JAK / STAT) sinyalizasyonu önemli rol oynamakta olup (Kim, vd., 2003), bu yolun inhibisyonu hücre apoptozunu desteklemektedir. Leptin, nöropeptit Y (NPY) yoluyla JAK2 / STAT3 sinyallemesini baskılayarak yumurtalık granüloza hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde apoptoza neden olmaktadır (Almog, vd., 2001; Hamm, vd., 2004).

IL-6 (interlökin), çok işlevli bir sitokindir ve başlıca T hücreleri, makrofajlar, endotel hücreler, düz kas hücreleri, adipositler ve hepatositler gibi birçok hücre türü tarafından salgılanmaktadır (Kern, vd., 2001). IL-6 reseptörünün uyarılması ile nükleer faktör kappa B (NF-κB) yolağı indüklenebilmektedir. NF-κB yolağının, aktive edici uyarılara bağlı olarak hücre apoptozu ya da hayatta kalma üzerinde farklı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. NF-κB yolağı aktivasyonunun, leptin kaynaklı proliferasyon üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Leptinin proliferatif etkisini kısmen baskılayan NF-κB'nin yüksek leptin dozlarında leptin reseptör aktivasyonunu antagonize edebileceği de düşünülmektedir. Ayrıca yapılan bir çalışmada, leptin tedavisinin, proapoptotik gen Bax'ın ekspresyonunda bir artışa ve antiapoptotik genlerden olan B hücreli lenfoma (Bcl-2) ve Bcl-x'in

ekspresyonunda bir azalmaya neden olarak, apoptoz reaksiyonunu desteklediği görülmüştür (Kyprianou, vd., 1996). Bu belirgin farklılıklar, hücre tipine ve hücre yüzeyindeki LEPR yoğunluğu veya leptin aviditesi gibi hücresel arka plana bağlı olarak leptin fonksiyonları ile ilgili olabilmektedir.

Obezitede oksidatif stres oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Oksidatif hasara duyarlılık, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT), A, E ve C vitaminleri dahil olmak üzere tükenmiş antioksidan kaynakları nedeniyle obez kişilerde daha fazladır (Amirkhizi, vd., 2007). Obezite kaynaklı oluşan leptin direnci de oksidatif stres oluşumunda etkilidir (Berger ve Polotsky, 2018). Ayrıca leptin seviyelerinin yani hiperleptineminin oksidatif stresi indüklediği ve inflamasyonu artırdığı da görülmüştür (Berger ve Polotsky, 2018).

Çalışmamızda stereolojik analizler sonucu nonobez gruplar arasındaki karşılaştırmalar da PK grubuna kıyasla KLT grubunun endometriyum ($p<0,01$) ve miyometriyum ($p<0,05$) hacimlerinde anlamlı derecede bir azalmanın olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalardan hareketle bu hacimsel azalmanın leptinin hücrelerdeki çoğalmayı önleyici veya apoptozu teşvik edici etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca uygulanan dozdaki leptin, oksidatif stresin indüklenmesine neden olarak dokularda hacimsel azalmaya neden olmuş olabilir.

Bulgularımızdan bir diğeri ise, PK grubuna kıyasla KLT grubunda damar yoğunluğunda bir artışın olduğu gözlenmesidir. Bu da leptinin güçlü bir anjiyojenik faktör olmasından veya anjiyogenez indükleyici özelliğinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir (Tahergorabi ve Khazaei, 2015). Leptinin, kornea cebi ve civciv koryoallantoik membranının (CAM) iki in vivo anjiyogenez testinde anjiyogenezi indüklediği de görülmüştür (Artwohl, vd., 2002). Başka bir çalışmada erkek sıçanlarda elektrokoter ile doku yanık yarası oluşturulmuş ve ardından yanık yaraları leptin rekombinantı ile tedavi edilmiştir. Leptin alan hayvanlarda, yaranın deri altı dokusunda daha fazla sayıda kan damarı olduğu görülmüştür. Bu da leptinin, besleyici kan damarlarının üretimini artırdığını ve anjiyogenez sürecinin desteklenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (Liapaki, vd., 2008). KLT grubunun miyometriyum tabakasında kanın ekstrasvazasyonuna da rastlanmıştır. Bu durumun leptinin, vasküler geçirgenlikte artışa neden olması kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Tahergorabi ve Khazaei, 2015).

Normal veya obez kadınların miyometriyumunda leptinin potansiyel

mekanizmaları hakkında çok az şey bilinmektedir. Leptinin farklılaşmamış insan miyoblastlarında ve inhibe domuz miyoblast farklılaşmasında yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür (Solberg, vd., 2005; Yu, vd., 2008). Leptin, kas farklılaşma süreçlerine müdahale ediyor gibi görünmekte olup miyometriyumda meydana gelebilecek olası değişiklikler sonucu oluşan kasılmaların azaltılmasında etkili olabilmektedir (AlSaif, vd., 2015).

Çalışmamızda obez ratlar üzerinde yapılan analizler sonucunda ise, OK grubuna kıyasla OLT grubunda endometriyum ve miyometriyum hacimleri bakımından anlamlı derecede bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Plazmadaki leptin seviyeleri, BKİ ve bir dereceye kadar adipozite ile oldukça ilişkili olup, obez kişilerde dolaşımdaki leptin seviyeleri belirgin şekilde yüksektir (Marseglia, vd., 2014). Bu nedenle obez bireyler leptinin metabolik etkilerine karşı dirençlidir (Berger ve Polotsky, 2018). Obez ratlara ait endometriyum ve miyometriyumlarda hacimsel bir değişimin olmaması, leptin dirençliliğinden dolayı, uygulanan dozdaki leptinin etki edememesi kaynaklı olabilir. Ayrıca leptinin miyometriyumdaki kas farklılaşma süreçleri üzerindeki etkisinden dolayı OLT grubunun miyometriyum hacminde koruyuculuk sağladığı da düşünülebilir.

Histopatolojik bulgularda OLT grubunun damar lümenlerinde genişleme görülmüştür. İncelenen çalışmalarda leptinin anjiyogenez üzerinde düzenleyici etkisinin olduğu ve damar yapılarında değişimler meydana getirdiği görülmüştür (Tahergorabi ve Khazaei, 2015). Leptinin vasküler yapılar üzerindeki bu düzenleyici etkisinin, damar yapılarında değişime neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca OLT grubunda damar yapılarının lümenlerinde endotele tutunmuş çok sayıda kan hücrelerine rastlanmıştır. Bu durumun leptinin vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler) proliferasyonu, göçü ve kalsifikasyonu dahil olmak üzere farklı mekanizmalar aracılığıyla obezitede tromboz oluşumunu kolaylaştırması kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Tahergorabi ve Khazaei, 2015). Leptin etkinliğindeki bu farklılıkların nedenleri net olarak belirli değildir, ancak kullanılan hücre hattındaki farklılıklar ve moleküler mekanizmalar, hücre tipleri, hücre yüzeyindeki OB-R yoğunluğu veya leptin aviditesi ve diğer bilinmeyen değişkenler gibi hücresel arka plana bağlı olarak leptin fonksiyonlarıyla ilgili olabilmektedir. Bu mekanizmaların aydınlatılabilmesi, leptinin farklı doku ve hücrelerdeki işleyişler üzerindeki etkilerine dair mekanizmaların çözülmesi için daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2. Melatonin

Her canlı organizma, davranışlarını, vücudun metabolik aktivitelerini, uyku / uyanma döngüsünü, besin alımını ve vücut ısısının düzenlenmesi gibi fizyolojik işlevlerini belirleyen normal günlük döngülerini yürütmek için bir sirkadiyen saate (~ 24 saat) sahiptir (Chuffa, vd., 2019). Epifiz bezinin mevsimsel ve fotoperiyodik bağımlı üremenin düzenlenmesi üzerindeki etkileri tespit edilmesine rağmen, etki mekanizması yine de tam olarak anlaşılammıştır. Epifiz bezinden salgılanan melatonin bu sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde görevlidir. Triptofan türevi olan bu nörohormon (Pandi-Perumal, vd., 2006), en yüksek seviyelerine gece karanlığı sırasında ulaşır (Pandi-Perumal, vd., 2008; Talib, 2018). Işığa maruz kalınan dönemde ise melatonin sentezi retinohipotalamik yol boyunca inhibe edilir, bu da düşük ve hatta saptanamayan melatonin seviyelerine yol açmaktadır (Pariente, vd., 2016).

Melatonin sirkadiyen düzenleyici bir hormon olmasının yanı sıra, uterus alıcılığı, gebelik ile ilişkili çok sayıda yolağın düzenlenmesi, pubertal gelişim, üreme sistemi kanserlerinin oluşumu ve artışının önlenmesi gibi uterus homeostazının sürdürülmesinde de önemli roller oynar (Chuffa, vd., 2019). Ayrıca melatoninin uterus yapı ve fonksiyonları üzerindeki etkilerine dair pek çok çalışma bulunmaktadır (Rillo, vd., 1993; Schlabritz-Loutsevitch, vd., 2003).

Tamura ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hastalara bir önceki adet döngüsünün beşinci gününden oosit alımı gününe kadar akşamları 3 mg oral melatonin verildiğinde foliküler melatonin konsantrasyonlarının dört kat arttığı bildirilmiştir. Melatonin tedavisinden sonra foliküler oksidatif hasar belirteçleri önceki döngüdekilere kıyasla azalmış, bu da melatonin tedavisinin oksidatif stres kaynaklı oluşan hasarların azaltılması yönünde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Tamura, vd., 2012). Aynı zamanda yüksek seviyelerdeki melatoninin, trofoblast hücrelerini in vitro olarak hipoksi / reoksijenasyona bağlı iltihaplanma ve otofajiye karşı koruduğu da bildirilmiştir (Sagrillo-Fagundes, vd., 2018). Gebeliğin 18. günündeki 35 gebe sıçan üzerinde yapılan bir çalışmada ise melatoninin, torsiyonun neden olduğu uterus hasarını azalttığı ve doğurganlık üzerinde iyileştirici bir etki gösterdiği görülmüştür (Saat, vd., 2019). Bir başka çalışmada melatoninin sıçanlarda uterus fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir (Dair, vd., 2008).

Oksidatif stres, yüksek kimyasal aktiviteye sahip reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetiklemektedir. ROS'ların vücutta protein, lipid, DNA, nükleotid ve

koenzimler gibi birçok biyolojik materyal ile etkileşimi dokularda hasar oluşumuna neden olmaktadır. Melatoninin hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla çok önemli bir antioksidan olduğu kanıtlanmıştır (Hardeland, vd., 1995). Doğrudan oksijen kaynaklı serbest radikalleri detoksifiye edip, dolaylı olarak özgül melatonin reseptörleri aracılığı ile antioksidan enzimleri aktive ederek veya pro-oksidatif enzimlerin inhibisyonunu sağlayarak doku hasarlarına karşı koruyucu özellik gösterdiği bilinmektedir (Reiter, vd., 2001). Obez kadınlarda dolaşımdaki serbest yağ asitleri normal kadınlara göre daha yüksek seviyelerdedir, bu da ROS'un artmasına neden olmaktadır (Broughton ve Jungheim, 2016). ROS'daki bu artışa bağlı olarak kadın üreme sistemi dokularında hasarlar meydana gelebilmektedir. Bu hasarların önlenmesi veya tedavisinde melatoninin terapötik etkisi kullanılabilir. Ayrıca yapılan bir araştırmada melatoninin başlıca beyin metaboliti olan kynureninleri, çeşitli modellerde ROS / RNS'yi temizleyebileceği ve birçok dokuyu oksidatif hasardan koruyabileceği gösterilmiştir (Hardeland, vd., 2009).

Ferreira ve arkadaşları, sabit ışığa maruz bıraktıkları hayvanlarda melatonin tedavisinin endometriyal hücre apoptozu üzerinde inhibe edici ve koruyucu etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (Ferreira, vd., 2016). Sıçanlar üzerinde yapılan bir diğer deneysel çalışmada, uterus endometriyumundaki hücre proliferasyonunun melatonin ile engellendiği bildirilmiştir (Zhao, vd., 2002; Zhao, vd., 2000). Ayrıca yapılan bazı çalışmalar melatoninin memeli yumurtalıkları üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Voznesenskaya, vd., 2007).

Çalışmamızda OK grubuna kıyasla OMT grubu endometriyumunda hacimsel olarak bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). OK grubundaki bez yapılarında görülen dejenerasyonlara ve düzensiz ana hatlara, OMT grubunda rastlanmamıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmalardan hareketle melatoninin, obezitenin neden olduğu farklı hücresel yapılarda meydana gelen yapısal bozulmalar ve hacimsel değişimlere karşı apoptoz inhibisyonunun sağlanmasındaki etkileri, antioksidan ve koruyucu özellikleri sayesinde olumlu yönde etki gösterdiği düşünülebilir. Ayrıca uygulamış olduğumuz süre ve dozdaki melatoninin obez uterus endometriyum hacmi ve yapıları üzerinde koruyucu etki gösterebileceği ve terapötik özelliğiyle farmakolojik bir ajan olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Melatoninin, hormon ve büyüme faktörlerinin etkileşimi ile farklı birçok dokuda proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz modülasyonuna neden olduğunu gösteren

çalışmalar mevcuttur. Farklı dokular üzerinde yapılan çalışmalarda melatonin tedavisinin çeşitli biyolojik sistemlerde hücrel apoptozu uyarıcı veya engelleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (Eck-Enriquez, vd., 2000). Yapılan bir çalışmada, meme kanseri ve yumurtalık kanseri hücrelerinin büyümesinin melatonin tedavisi ile engellendiği bildirilmiştir (Chuffa, vd., 2017; Proietti, vd., 2013). Başka bir çalışmada ise melatoninin prostat kanseri üzerinde anti-proliferatif ve sitotoksik bir etki gösterdiği, kolon kanseri ve akciğer kanserinde hücre göçünü ve metastazı baskıladığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki bir diğer grubumuz olan obez olmayan gruplarda; PK grubuna kıyasla KMT grubunda endometriyum hacminde anlamlı derecede bir azalma görülmüştür ($p < 0,01$). Ayrıca PK grubuna göre KMT grubunda bez hücre sınırlarında belirsizlik ve damar yapılarında küçülme görülmüştür. Bu durumun da melatoninin çeşitli biyolojik sistemler üzerindeki hücrel apoptozu uyarıcı etkisi kaynaklı hücre azalmasında meydana gelen değişimler sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Melatonin uygulaması, OK grubuna kıyasla OMT grubunun endometriyum hacminde bir değişiklik meydana getirmezken, PK grubuna kıyasla KMT grubunun endometriyum hacminde azalmaya neden olmuştur. Melatonin, hayvanların kahverengi yağ dokusunun aktivasyonuna neden olarak enerji tüketiminde artma ve buna bağlı doku fonksiyonlarında bozulmalara neden olmaktadır (Jimenez-Aranda, vd., 2013). Doku fonksiyonlarında görülen bu bozulmalar kaynaklı KMT grubunun endometriyum hacminde azalma olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda melatoninin obezite tedavisindeki olumlu etkileri kaynaklı (Szewczyk-Golec, vd., 2017), OMT grubunda koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir.

Melatonin uygulaması çeşitli moleküler mekanizmalar ve sinyaller üzerinde etki göstererek hücre proliferasyonunun inhibisyonuna veya apoptozun indüklenmesine neden olabilmektedir. Östradiol ve östrojen gibi hormonlar, siklin D1 ve katepsin D gibi hücre döngüsü ile ilgili proteinlerin seviyelerini artırarak hücre döngüsü ilerlemesini ve hücre proliferasyonunu desteklemektedir (In, vd., 2015). Ancak melatoninin meme kanseri hücrelerinde östrojen sentezi ve artan metabolizma dahil olmak üzere birçok yolla östrojen sinyalini düzensizleştirdiği de bilinmektedir. Melatonin tedavisi, östrojen reseptör ekspresyonunun aşağı regülasyonunu sağlayarak endometrial epitel hücrelerinde östradiol ile indüklenen hücre proliferasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır (Mosher, vd., 2019). Ayrıca insan umbilikal ven endotel hücreleri üzerinde de melatonin tedavisi, östradiol kaynaklı hücre

proliferasyonunu inhibe ederken, aromataz mRNA ekspresyonunu ve aktivitesini azaltmaktadır (Alvarez-Garcia, vd., 2013).

Melatonin nükleer reseptörlerle etkileşime girerek apoptoz indükleyicilerin veya apoptoz inhibitörlerinin gen ekspresyonunu değiştirebilir (Mediavilla, vd., 1999; Pedreanez, vd., 2004). Koruyucu bir ajan olarak, normal birincil uterus düz kas hücrelerinde (UtSMC) gözlemlenmiştir (Lin, vd., 2020). Po-Han ve arkadaşları birincil insan uterus düz kas hücrelerine, 24 saat boyunca seri dozlar (0,1, 0,5, 1,0, 1,5 ve 2,0 mmol / L) halinde melatonin tedavisi uygulamış ancak tedavi sonucunda UtSMC hücrelerinin morfolojisi ve büyümesinin etkilenmediğini gözlemlemiştir (Lin, vd., 2020). Aynı çalışmadaki kristal violet testinin sonuçlarında ise, UtSMC hücrelerinin melatonin ile 1,5 ve 2,0 mmol/L'de 24 saat boyunca tedavisinin hücre döngüsü inhibitör proteinlerinin aktivasyonunu artırarak hücre büyümesini baskıladığı görülmüştür. Başka bir çalışmada melatoninin vasküler düz kas dahil olmak üzere çeşitli dokularda kalsiyum sinyalleşmesini, reseptör aracılı süreçlerle sinerjik eylemler yoluyla modüle ettiği gösterilmiştir (Dubocovich, vd., 2010). Çalışmamızda PK grubuna kıyasla KMT grubu miyometriyumunda ve OK grubuna kıyasla OMT grubunun miyometriyumunda hacimsel olarak anlamlı bir şekilde azalma görülmüştür ($p<0,01$). Melatonin uygulamasının miyometriyum hacmi üzerindeki azaltıcı etkisinin hücrelerde meydana gelen apoptoz sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca melatoninin, insan melanom hücreleri(SK MEL-1) ve kolon kanseri hücrelerinde bazı sinyal yolları aracılığıyla hücre büyümesinin düzenlenmesinde de rol oynadığı görülmüştür (Cabrera, vd., 2010). Ayrıca bu hacimsel azalmaların her iki grupta da oksidatif stres ve doku hasarları kaynaklı olabileceği de düşünülmektedir.

Çalışmalar, üreme sistemi de dahil olmak üzere farklı doku ve sistemlerin hücresel süreçlerinde melatoninin etkisini göstermiştir (Bizzarri, vd., 2013; Proietti, vd., 2013; Rodriguez, vd., 2013). Melatoninin hem pro-apoptotik hem de anti-apoptotik eylemler olarak apoptoz sürecinde modüle edici bir role sahip olduğu görülmektedir. Özellikle MT1 ve MT2 reseptörleri aracılığıyla uterus üzerinde etki gösteren melatoninin, apoptozda yer alan mekanizmaların hangilerinde etki gösterdiğini, dokular üzerindeki koruyuculuğunu ve ayrıca antioksidan ve apoptotik etkilerini nasıl gösterdiğini anlayabilmek adına daha fazla moleküler çalışmalar yapılmalı ve desteklenmelidir.

6. SONUÇ

- 1- Bu çalışmada, deneysel obezite modelinde leptin ve melatonin uygulamasının uterus üzerindeki etkileri endometriyum, miyometriyum ve lümen gibi parametreler açısından histolojik olarak incelenmesi güvenilir, tarafsız ve etkin değerlendirme yöntemlerinden olan stereolojik metotlar kullanılarak sağlandı.
- 2- Cavalieri yöntemiyle yapılan stereolojik analizler sonucunda elde edilen hacim oranlarına göre; obez hayvanların uterus tabakalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark olmadığı, fakat lümen hacminde artış olduğu gözlenmiştir.
- 3- Leptin uygulamasında endometriyum hacmi bakımından PK grubuna kıyasla KLT grubunda azalma görülürken, OK ve OLT gruplarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Miyometriyum hacmi bakımından PK grubuna kıyasla KLT grubunda azalma görülmüş fakat OK ile OLT grupları arasında bir fark gözlenmemiştir. Bu da uygulanan leptin dozunun obez grupta uterus tabakaları üzerinde bir etkiye neden olmadığı, fakat kontrol grubunda doza bağlı olarak uterus dokusunda koruyucu etkiye sahip olabileceği sonucuna götürülebilir.
- 4- Melatonin uygulamasında endometriyum hacmi bakımından PK grubuna kıyasla KMT grubunda azalma görülürken, OK ve OMT grupları arasında bir fark görülmemiştir. Miyometriyum hacmi bakımından ise PK grubuna kıyasla KMT grubunda ve OK grubuna kıyasla OMT grubunda azalma gözlemlenmiştir. Melatonin uygulanan obez grupların kontrollerine göre endometriyum hacminde bir fark görülmemesi melatoninin antioksidan ve koruyucu etkiye sahip olabileceğini gösterir. Diğer grupların farklı tabakaları üzerindeki hacimsel azalmalar üzerinde ise melatoninin apoptotik etkiye sahip olabileceği sonucuna götürülebilir.
- 5- Obezite ile ilişkili doğum bozukluklarının gelişiminde, leptin ve melatoninin rolünü güçlendirmek için hücre işleyişleri ve morfolojileri üzerindeki etkilerine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- 6- Elde ettiğimiz bulgular, obezitenin uterus dokusunda meydana getirdiği değişiklikler ve bu değişikliklerden kaynaklanabilecek infertilite problemlerinin önlenmesinde leptin ve melatonin tedavisinin terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

- 7- Bu ajanların kullanımı obez hastaların, uterus hücrelerinin histoloji ve morfolojilerinde meydana gelebilecek olumlu değişiklikler sayesinde implantasyon ve gebelik oranlarında iyileşmeye yol açabilir.
- 8- Çalışmamızda stereolojik tekniklerden biri olan Cavalieri hacim hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Bu nedenle, bu yöntemle elde edilen sonuçlarımız güvenilir ve tekrarlanabilir özelliktedir. Deneysel obezite modelinde ve kontrol gruplarında, leptin ve melatonin dozları ve dilüsyon oranları, uygulama sürelerinin yeterli olup olmaması gibi durumlar göz önüne alınarak bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Achache, H. and Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*. 12(6). 731-746. doi:10.1093/humupd/dml004
- Ahima, R. S., Dushay, J., Flier, S. N., Prabakaran, D., Flier, J. S. (1997). Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *Journal Clinical Investigation*. 99(3). 391-395. doi:10.1172/JCI119172
- Akbas, H., Sahin, B., Eroglu, L., Odaci, E., Bilgic, S., Kaplan, S., Uzun, A., Ergur, H., Bek, Y. (2004). Estimation of breast prosthesis volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Aesthetic Plastic Surgery*. 28(5). 275-280. doi:10.1007/s00266-004-0022-8
- Almog, B., Gold, R., Tajima, K., Dantes, A., Salim, K., Rubinstein, M., Barkan, D., Homburg, R., Lessing, J. B., Nevo, N., Gertler, A., Amsterdam, A. (2001). Leptin attenuates follicular apoptosis and accelerates the onset of puberty in immature rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 183(1-2). 179-191. doi:10.1016/s0303-7207(01)00543-3
- AlSaif, S., Mumtaz, S., Wray, S. (2015). A short review of adipokines, smooth muscle and uterine contractility. *Life Sciences*. 125. 2-8. doi:10.1016/j.lfs.2015.02.001
- Altunkaynak, M. E., Ozbek, E., Altunkaynak, B. Z., Can, I., Unal, D., Unal, B. (2008). The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. *Journal of Anatomy*. 212(6). 845-852. doi:10.1111/j.1469-7580.2008.00902.x
- Alvarez-Garcia, V., Gonzalez, A., Martinez-Campa, C., Alonso-Gonzalez, C., Cos, S. (2013). Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells. *Oncology Reports*. 29(5). 2058-2064. doi:10.3892/or.2013.2314
- Amirkhizi, F., Siassi, F., Minaie, S., Djalali, M., Rahimi, A., Chamari, M. (2007). Is Obesity Associated with Increased Plasma Lipid Peroxidation and Oxidative Stress in Women? *Arya Atherosclerosis*. 2(4). 189-192.
- Antoniotti, G. S., Coughlan, M., Salamonsen, L. A., Evans, J. (2018). Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Human Reproduction*. 33(4). 654-665. doi:10.1093/humrep/dey029
- Artwohl, M., Roden, M., Holzenbein, T., Freudenthaler, A., Waldhausl, W., Baumgartner-Parzer, S. M. (2002). Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells. *International Journal of Obesity*. 26(4). 577-580. doi:10.1038/sj.ijo.0801947
- Bacha, W. J. and Bacha, L. M. (2012). *Color Atlas of Veterinary Histology*. UK: West Sussex.
- Bado, A., Levasseur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J. P., Bortoluzzi, M. N., Moizo, L., Lehy, T., Guerre-Millo, M., Le Marchand-Brustel, Y., Lewin, M. J. (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*. 394(6695). 790-793. doi:10.1038/29547
- Balik, A., Kretschmannova, K., Mazna, P., Svobodova, I., Zemkova, H. (2004). Melatonin action in neonatal gonadotrophs. *Physiological Research*. 53(Suppl 1). 153-166.
- Barrichon, M., Hadi, T., Wendremaire, M., Ptasiński, C., Seigneuric, R., Marcion, G., Delignette, M., Marchet, J., Dumas, M., Sagot, P., Bardou, M., Garrido, C., Lirussi, F. (2015). Dose-dependent biphasic leptin-induced proliferation is caused by non-specific IL-6/NF- κ B pathway activation in human myometrial cells. *British Journal of Pharmacology*. 172(12). 2974-2990. doi:10.1111/bph.13100

- Bazzano, M. V., Paz, D. A., Elia, E. M. (2017). Obesity alters the ovarian glucidic homeostasis disrupting the reproductive outcome of female rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 42. 194-202. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.01.003
- Bazzano, M. V., Sarrible, G. B., Martinez, N., Beron de Astrada, M., Elia, E. M. (2018). Obesity alters the uterine environment before pregnancy. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 62. 181-191. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.09.009
- Berger, S. and Polotsky, V. Y. (2018). Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. 5137947. doi:10.1155/2018/5137947
- Bizzarri, M., Proietti, S., Cucina, A., Reiter, R. J. (2013). Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 17(12). 1483-1496. doi:10.1517/14728222.2013.834890
- Boden, G., Chen, X., Mozzoli, M., Ryan, I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 81(9). 3419-3423. doi:10.1210/jcem.81.9.8784108
- Broughton, D. E. and Jungheim, E. S. (2016). A Focused Look at Obesity and the Preimplantation Trophoblast. *Seminars in Reproductive Medicine*. 34(1). 5-10. doi:10.1055/s-0035-1570032
- Broughton, D. E. and Moley, K. H. (2017). Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*. 107(4). 840-847. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.017
- Bulletti, C. and de Ziegler, D. (2006). Uterine contractility and embryo implantation. *Current Opinion Obstetric and Gynecology*. 18(4). 473-484. doi:10.1097/01.gco.0000233947.97543.c4
- Cabrera, J., Negrin, G., Estevez, F., Loro, J., Reiter, R. J., Quintana, J. (2010). Melatonin decreases cell proliferation and induces melanogenesis in human melanoma SK-MEL-1 cells. *Journal of Pineal Research*. 49(1). 45-54. doi:10.1111/j.1600-079X.2010.00765.x
- Carvajal, J. A. and Oporto, J. I. (2021). The Myometrium in Pregnant Women with Obesity. *Current Vascular Pharmacology*. 19(2). 193-200. doi:10.2174/1570161118666200525133530
- Cervero, A., Horcajadas, J. A., Dominguez, F., Pellicer, A., Simon, C. (2005). Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reproductive Biomedicine Online*. 10(2). 217-223. doi:10.1016/s1472-6483(10)60943-1
- Chen, C., Chang, Y. C., Liu, C. L., Liu, T. P., Chang, K. J., Guo, I. C. (2007). Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocrine Related Cancer*. 14(2). 513-529. doi:10.1677/ERC-06-0027
- Chuffa, L. G., Seiva, F. R., Favaro, W. J., Amorim, J. P., Teixeira, G. R., Mendes, L. O., Fioruci-Fontanelli, B. A., Pinheiro, P. F., Martinez, M., Martinez, F. E. (2013). Melatonin and ethanol intake exert opposite effects on circulating estradiol and progesterone and differentially regulate sex steroid receptors in the ovaries, oviducts, and uteri of adult rats. *Reproductive Toxicology*. 39. 40-49. doi:10.1016/j.reprotox.2013.04.001
- Chuffa, L. G. A., Lupi, L. A., Cuciello, M. S., Silveira, H. S., Reiter, R. J., Seiva, F. R. F. (2019). Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular

- Chuffa, L. G. A., Reiter, R. J., Lupi, L. A. (2017). Melatonin as a promising agent to treat ovarian cancer: molecular mechanisms. *Carcinogenesis*. 38(10). 945-952. doi:10.1093/carcin/bgx054
- Collaboration, N. C. D. R. F. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 390(10113). 2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Collaborators, G. B. D. O., Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., Amberbir, A., Amegah, A. K., Amini, E., Amrock, S. M., Anjana, R. M., Arnlov, J., Asayesh, H., Banerjee, A., Barac, A., Baye, E., Bennett, D. A., Beyene, A. S., Biadgilign, S., Biryukov, S., Bjertness, E., Boneya, D. J., Campos-Nonato, I., Carrero, J. J., Cecilio, P., Cercy, K., Ciobanu, L. G., Cornaby, L., Damtew, S. A., Dandona, L., Dandona, R., Dharmaratne, S. D., Duncan, B. B., Eshrati, B., Esteghamati, A., Feigin, V. L., Fernandes, J. C., Furst, T., Gebrehiwot, T. T., Gold, A., Gona, P. N., Goto, A., Habtewold, T. D., Hadush, K. T., Hafezi-Nejad, N., Hay, S. I., Horino, M., Islami, F., Kamal, R., Kasaeian, A., Katikireddi, S. V., Kengne, A. P., Kesavachandran, C. N., Khader, Y. S., Khang, Y. H., Khubchandani, J., Kim, D., Kim, Y. J., Kinfu, Y., Kosen, S., Ku, T., Defo, B. K., Kumar, G. A., Larson, H. J., Leinsalu, M., Liang, X., Lim, S. S., Liu, P., Lopez, A. D., Lozano, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malta, D. C., Mazidi, M., McAlinden, C., McGarvey, S. T., Mengistu, D. T., Mensah, G. A., Mensink, G. B. M., Mezgebe, H. B., Mirzakhimov, E. M., Mueller, U. O., Noubiap, J. J., Obermeyer, C. M., Ogbo, F. A., Owolabi, M. O., Patton, G. C., Pourmalek, F., Qorbani, M., Rafay, A., Rai, R. K., Ranabhat, C. L., Reinig, N., Safiri, S., Salomon, J. A., Sanabria, J. R., Santos, I. S., Sartorius, B., Sawhney, M., Schmidhuber, J., Schutte, A. E., Schmidt, M. I., Sepanlou, S. G., Shamsizadeh, M., Sheikhbahaei, S., Shin, M. J., Shiri, R., Shiue, I., Roba, H. S., Silva, D. A. S., Silverberg, J. I., Singh, J. A., Stranges, S., Swaminathan, S., Tabares-Seisdedos, R., Tadese, F., Tedla, B. A., Tegegne, B. S., Terkawi, A. S., Thakur, J. S., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Tyrovolas, S., Ukwaja, K. N., Uthman, O. A., Vaezghasemi, M., Vasankari, T., Vlassov, V. V., Vollset, S. E., Weiderpass, E., Werdecker, A., Wesana, J., Westerman, R., Yano, Y., Yonemoto, N., Yonga, G., Zaidi, Z., Zenebe, Z. M., Zipkin, B., Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*. 377(1). 13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
- Comstock, I. A., Diaz-Gimeno, P., Cabanillas, S., Bellver, J., Sebastian-Leon, P., Shah, M., Schutt, A., Valdes, C. T., Ruiz-Alonso, M., Valbuena, D., Simon, C., Lathi, R. B. (2017). Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertility and Sterility*. 107(3). 740-748 e742. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.11.009
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, M. L., Kriauciunas, A., Stephens, T. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Marco, C. C., McKee, L. J., Bauer, T. L., Cora, J. F. (1996). Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*. 334(5). 292-295. doi:10.1056/NEJM199602013340503
- Craig, J. A., Zhu, H., Dyce, P. W., Wen, L., Li, J. (2005). Leptin enhances porcine preimplantation embryo development in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 229(1-2). 141-147. doi:10.1016/j.mce.2004.08.008

- Crean-Tate, K. K. and Reizes, O. (2018). Leptin Regulation of Cancer Stem Cells in Breast and Gynecologic Cancer. *Endocrinology*. 159(8). 3069-3080. doi:10.1210/en.2018-00379
- Dair, E. L., Simoes, R. S., Simoes, M. J., Romeu, L. R., Oliveira-Filho, R. M., Haidar, M. A., Baracat, E. C., Soares, J. M., Jr. (2008). Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. *Fertility and Sterility*. 89(5 Suppl). 1299-1305. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.050
- Dellmann, H. D. and Eurell, J. A. (1998). *Textbook of Veterinary Histology*. USA: Philadelphia.
- Denver, R. J., Bonett, R. M., Boorse, G. C. (2011). Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology*. 94(1). 21-38. doi:10.1159/000328435
- Ding, X., Kou, X., Zhang, Y., Zhang, X., Cheng, G., Jia, T. (2017). Leptin siRNA promotes ovarian granulosa cell apoptosis and affects steroidogenesis by increasing NPY2 receptor expression. *Gene*. 633. 28-34. doi:10.1016/j.gene.2017.08.028
- Dixon, J. B. (2010). The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 316(2). 104-108. doi:10.1016/j.mce.2009.07.008
- Dubocovich, M. L., Delagrangé, P., Krause, D. N., Sugden, D., Cardinali, D. P., Olcese, J. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacological Reviews*. 62(3). 343-380. doi:10.1124/pr.110.002832
- Dubocovich, M. L. and Markowska, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 27(2). 101-110. doi:10.1385/ENDO:27:2:101
- Eck-Enriquez, K., Kiefer, T. L., Spriggs, L. L., Hill, S. M. (2000). Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*. 61(3). 229-239. doi:10.1023/a:1006442017658
- Epplein, M., Reed, S. D., Voigt, L. F., Newton, K. M., Holt, V. L., Weiss, N. S. (2008). Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *American Journal of Epidemiology*. 168(6). 563-570; discussion 571-566. doi:10.1093/aje/kwn168
- Erem, C. (2015). Prevalence of Overweight and Obesity in Turkey. *Ijc Metabolic & Endocrine*. 8. 38-41. doi:10.1016/j.ijcme.2015.07.002
- Ferraro, R., Lillioja, S., Fontvieille, A. M., Rising, R., Bogardus, C., Ravussin, E. (1992). Lower sedentary metabolic rate in women compared with men. *Journal of Clinical Investigation*. 90(3). 780-784. doi:10.1172/JCI115951
- Ferreira, C. S., Carvalho, K. C., Maganhin, C. C., Paiotti, A. P., Oshima, C. T., Simoes, M. J., Baracat, E. C., Soares, J. M., Jr. (2016). Does melatonin influence the apoptosis in rat uterus of animals exposed to continuous light? *Apoptosis*. 21(2). 155-162. doi:10.1007/s10495-015-1195-0
- Gagliardo, K. M., De Carvalho Balieiro, J. C., De Souza, R. R., Ribeiro, A. A. (2005). Postnatal-related changes in the size and total number of neurons in the caudal mesenteric ganglion of dogs: total number of neurons can be predicted from body weight and ganglion volume. *Anatomical Record Part A Discoveries Molecular Cellular and Evolutionary Biology*. 286(2). 917-929. doi:10.1002/ar.a.20233
- Galabova, G., Egerbacher, M., Aurich, J. E., Leitner, M., Walter, I. (2003). Morphological changes of the endometrial epithelium in the bitch during metoestrus and anoestrus. *Reproduction Domestic Animals*. 38(5). 415-420. doi:10.1046/j.1439-0531.2003.00459.x

- Gartner, L. P. and Hiatt, J. L. (2010). *Concise Histology E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Gesink Law, D. C., Maclehose, R. F., Longnecker, M. P. (2007). Obesity and time to pregnancy. *Human Reproduction*. 22(2). 414-420. doi:10.1093/humrep/del400
- Gonzalez, R. R., Caballero-Campo, P., Jasper, M., Mercader, A., Devoto, L., Pellicer, A., Simon, C. (2000). Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85(12). 4883-4888. doi:10.1210/jcem.85.12.7060
- Gonzalez, R. R. and Leavis, P. (2001). Leptin upregulates beta3-integrin expression and interleukin-1beta, upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures. *Endocrine*. 16(1). 21-28. doi:10.1385/ENDO:16:1:21
- Goran, M. I., Ball, G. D., Cruz, M. L. (2003). Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(4). 1417-1427. doi:10.1210/jc.2002-021442
- Goumenou, A. G., Matalliotakis, I. M., Koumantakis, G. E., Panidis, D. K. (2003). The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology*. 106(2). 118-124. doi:10.1016/s0301-2115(02)00359-7
- Halaas, J. L., Gajiwala, K. S., Maffei, M., Cohen, S. L., Chait, B. T., Rabinowitz, D., Lallone, R. L., Burley, S. K., Friedman, J. M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 269(5223). 543-546. doi:10.1126/science.7624777
- Hamm, M. L., Bhat, G. K., Thompson, W. E., Mann, D. R. (2004). Folliculogenesis is impaired and granulosa cell apoptosis is increased in leptin-deficient mice. *Biology of Reproduction*. 71(1). 66-72. doi:10.1095/biolreprod.104.027292
- Hardeland, R., Balzer, I., Poeggeler, B., Fuhrberg, B., Uria, H., Behrmann, G., Wolf, R., Meyer, T. J., Reiter, R. J. (1995). On the primary functions of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxidation, and scavenging of free radicals. *Journal of Pineal Research*. 18(2). 104-111. doi:10.1111/j.1600-079x.1995.tb00147.x
- Hardeland, R., Tan, D. X., Reiter, R. J. (2009). Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines. *Journal of Pineal Research*. 47(2). 109-126. doi:10.1111/j.1600-079X.2009.00701.x
- Heller, D. S., Mosquera, C., Goldsmith, L. T., Cracchiolo, B. (2011). Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding. *Journal of Reproductive Medicine*. 56(3-4). 110-112.
- Herrid, M., Palanisamy, S. K., Ciller, U. A., Fan, R., Moens, P., Smart, N. A., McFarlane, J. R. (2014). An updated view of leptin on implantation and pregnancy: a review. *Physiological Research*. 63(5). 543-557. doi:10.33549/physiolres.932674
- Hill, M. J., Uyehara, C. F., Hashiro, G. M., Frattarelli, J. L. (2007). The utility of serum leptin and follicular fluid leptin, estradiol, and progesterone levels during an in vitro fertilization cycle. *Journal of Assisted Reproduction Genetics*. 24(5). 183-188. doi:10.1007/s10815-007-9106-0
- In, S. J., Kim, S. H., Go, R. E., Hwang, K. A., Choi, K. C. (2015). Benzophenone-1 and nonylphenol stimulated MCF-7 breast cancer growth by regulating cell cycle and metastasis-related genes via an estrogen receptor alpha-dependent pathway. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 78(8). 492-505. doi:10.1080/15287394.2015.1010464

- Inoue, Y., Qin, B., Poti, J., Sokol, R., Gordon-Larsen, P. (2018). Epidemiology of Obesity in Adults: Latest Trends. *Current Obesity Reports*. 7(4). 276-288. doi:10.1007/s13679-018-0317-8
- James, P. T. (2004). Obesity: the worldwide epidemic. *Clinics in Dermatology*. 22(4). 276-280. doi:10.1016/j.clindermatol.2004.01.010
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z., Jordan, H. S., Kendall, K. A., Lux, L. J., Mentor-Marcel, R., Morgan, L. C., Trisolini, M. G., Wnek, J., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Curtis, L. H., DeMets, D., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Ohman, E. M., Pressler, S. J., Sellke, F. W., Shen, W. K., Smith, S. C., Jr., Tomaselli, G. F., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G., Obesity, S. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 129(25 Suppl 2). S102-138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Jimenez-Aranda, A., Fernandez-Vazquez, G., Campos, D., Tassi, M., Velasco-Perez, L., Tan, D. X., Reiter, R. J., Agil, A. (2013). Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*. 55(4). 416-423. doi:10.1111/jpi.12089
- Jin, L., Burguera, B. G., Couce, M. E., Scheithauer, B. W., Lamsan, J., Eberhardt, N. L., Kulig, E., Lloyd, R. V. (1999). Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 84(8). 2903-2911. doi:10.1210/jcem.84.8.5908
- Jin, L., Zhang, S., Burguera, B. G., Couce, M. E., Osamura, R. Y., Kulig, E., Lloyd, R. V. (2000). Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology*. 141(1). 333-339. doi:10.1210/endo.141.1.7260
- Kearns, C. F., McKeever, K. H., Roegner, V., Brady, S. M., Malinowski, K. (2006). Adiponectin and leptin are related to fat mass in horses. *Veterinary Journal*. 172(3). 460-465. doi:10.1016/j.tvjl.2005.05.002
- Kern, P. A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G. (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*. 280(5). E745-751. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745
- Kielar, D., Clark, J. S., Ciechanowicz, A., Kurzawski, G., Sulikowski, T., Naruszewicz, M. (1998). Leptin receptor isoforms expressed in human adipose tissue. *Metabolism*. 47(7). 844-847. doi:10.1016/s0026-0495(98)90124-x
- Kim, G. S., Hong, J. S., Kim, S. W., Koh, J. M., An, C. S., Choi, J. Y., Cheng, S. L. (2003). Leptin induces apoptosis via ERK/cPLA2/cytochrome c pathway in human bone marrow stromal cells. *Journal of Biological Chemistry*. 278(24). 21920-21929. doi:10.1074/jbc.M204598200
- Kim, J. W., Tchernyshyov, I., Semenza, G. L., Dang, C. V. (2006). HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metabolism*. 3(3). 177-185. doi:10.1016/j.cmet.2006.02.002
- Kitawaki, J., Koshiba, H., Ishihara, H., Kusuki, I., Tsukamoto, K., Honjo, H. (2000). Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the

- menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85(5). 1946-1950. doi:10.1210/jcem.85.5.6567
- Kyprianou, N., Tu, H., Jacobs, S. C. (1996). Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Human Pathology*. 27(7). 668-675. doi:10.1016/s0046-8177(96)90396-2
- Laird, S. M., Quinton, N. D., Anstie, B., Li, T. C., Blakemore, A. I. (2001). Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Human Reproduction*. 16(9). 2008-2013. doi:10.1093/humrep/16.9.2008
- Laskey, R. (1989). Molecular-Biology of the Cell, 2nd Edition - Alberts,B, Bray,D, Lewis,J, Raff,M, Roberts,K, Watson,Jd. *Nature*. 340(6235). 608-608. doi:DOI 10.1038/340608b0
- Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Meng, X., Zhang, J. J., Xu, D. P., Li, H. B. (2017). Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 8(24). 39896-39921. doi:10.18632/oncotarget.16379
- Liapaki, I., Anagnostoulis, S., Karayiannakis, A., Korkolis, D., Labropoulou, M., Matarasso, A., Simopoulos, C. (2008). Burn wound angiogenesis is increased by exogenously administered recombinant leptin in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 23(2). 118-124. doi:10.1590/s0102-86502008000200002
- Lin, P. H., Tung, Y. T., Chen, H. Y., Chiang, Y. F., Hong, H. C., Huang, K. C., Hsu, S. P., Huang, T. C., Hsia, S. M. (2020). Melatonin activates cell death programs for the suppression of uterine leiomyoma cell proliferation. *Journal of Pineal Research*. 68(1). e12620. doi:10.1111/jpi.12620
- Liu, C., Weaver, D. R., Jin, X., Shearman, L. P., Pieschl, R. L., Gribkoff, V. K., Reppert, S. M. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 19(1). 91-102. doi:10.1016/s0896-6273(00)80350-5
- Liu, L. L., Qiao, J., Wang, Y. Z., Chen, Y. J., Gao, Y. Q. (2003). Expression of leptin and leptin receptor system in woman reproductive organs. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 83(8). 666-668.
- Liu, W., Pu, L., Deng, B., Xu, H., Wang, Z., Wang, T., Duan, R., Wang, X., Chen, Z. (2020). Intermittent hypobaric hypoxia causes deleterious effects on the reproductive system in female rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 130. 110511. doi:10.1016/j.biopha.2020.110511
- Lloyd, R. V., Jin, L., Tsumanuma, I., Vidal, S., Kovacs, K., Horvath, E., Scheithauer, B. W., Couce, M. E., Burguera, B. (2001). Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary*. 4(1-2). 33-47. doi:10.1023/a:1012982626401
- Lonnqvist, F., Wennlund, A., Arner, P. (1997). Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *International Journal of Obesity*. 21(4). 255-260. doi:10.1038/sj.ijo.0800394
- Madej, T., Boguski, M. S., Bryant, S. H. (1995). Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Letters*. 373(1). 13-18. doi:10.1016/0014-5793(95)00977-h
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 16(1). 378-400. doi:10.3390/ijms16010378
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T., Nakao, K. (1997). Nonadipose tissue production

- of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine*. 3(9). 1029-1033. doi:10.1038/nm0997-1029
- McGaffin, K. R., Zou, B., McTiernan, C. F., O'Donnell, C. P. (2009). Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. *Cardiovascular Research*. 83(2). 313-324. doi:10.1093/cvr/cvp071
- Mediavilla, M. D., Cos, S., Sanchez-Barcelo, E. J. (1999). Melatonin increases p53 and p21WAF1 expression in MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Life Sciences*. 65(4). 415-420. doi:10.1016/s0024-3205(99)00262-3
- Metwally, M., Ledger, W. L., Li, T. C. (2008). Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1127. 140-146. doi:10.1196/annals.1434.000
- Miner, J. L. (2004). The adipocyte as an endocrine cell. *Journal of Animal Science*. 82(3). 935-941.
- Mix, H., Widjaja, A., Jandl, O., Cornberg, M., Kaul, A., Goke, M., Beil, W., Kuske, M., Brabant, G., Manns, M. P., Wagner, S. (2000). Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the human stomach. *Gut*. 47(4). 481-486. doi:10.1136/gut.47.4.481
- Moschos, S., Chan, J. L., Mantzoros, C. S. (2002). Leptin and reproduction: a review. *Fertility and Sterility*. 77(3). 433-444. doi:10.1016/s0015-0282(01)03010-2
- Mosher, A. A., Tsoulis, M. W., Lim, J., Tan, C., Agarwal, S. K., Leyland, N. A., Foster, W. G. (2019). Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. *Human Reproduction*. 34(7). 1215-1224. doi:10.1093/humrep/dez082
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., Ammar, W., Anwari, P., Banerjee, A., Barquera, S., Basu, S., Bennett, D. A., Bhutta, Z., Blore, J., Cabral, N., Nonato, I. C., Chang, J. C., Chowdhury, R., Courville, K. J., Criqui, M. H., Cundiff, D. K., Dabhadkar, K. C., Dandona, L., Davis, A., Dayama, A., Dharmaratne, S. D., Ding, E. L., Durrani, A. M., Esteghamati, A., Farzadfar, F., Fay, D. F., Feigin, V. L., Flaxman, A., Forouzanfar, M. H., Goto, A., Green, M. A., Gupta, R., Hafezi-Nejad, N., Hankey, G. J., Harewood, H. C., Havmoeller, R., Hay, S., Hernandez, L., Hussein, A., Idrisov, B. T., Ikeda, N., Islami, F., Jahangir, E., Jassal, S. K., Jee, S. H., Jeffreys, M., Jonas, J. B., Kabagambe, E. K., Khalifa, S. E., Kengne, A. P., Khader, Y. S., Khang, Y. H., Kim, D., Kimokoti, R. W., Kinge, J. M., Kokubo, Y., Kosen, S., Kwan, G., Lai, T., Leinsalu, M., Li, Y., Liang, X., Liu, S., Logroscino, G., Lotufo, P. A., Lu, Y., Ma, J., Mainoo, N. K., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Mokdad, A. H., Moschandreas, J., Naghavi, M., Naheed, A., Nand, D., Narayan, K. M., Nelson, E. L., Neuhouser, M. L., Nisar, M. I., Ohkubo, T., Oti, S. O., Pedroza, A., Prabhakaran, D., Roy, N., Sampson, U., Seo, H., Sepanlou, S. G., Shibuya, K., Shiri, R., Shiue, I., Singh, G. M., Singh, J. A., Skirbekk, V., Stapelberg, N. J., Sturua, L., Sykes, B. L., Tobias, M., Tran, B. X., Trasande, L., Toyoshima, H., van de Vijver, S., Vasankari, T. J., Veerman, J. L., Velasquez-Melendez, G., Vlassov, V. V., Vollset, S. E., Vos, T., Wang, C., Wang, X., Weiderpass, E., Werdecker, A., Wright, J. L., Yang, Y. C., Yatsuya, H., Yoon, J., Yoon, S. J., Zhao, Y., Zhou, M., Zhu, S., Lopez, A. D., Murray, C. J., Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 384(9945). 766-781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Nuttall, F. Q. (2015). Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Today*. 50(3). 117-128. doi:10.1097/NT.0000000000000092

- Olesen, M. V., Needham, E. K., Pakkenberg, B. (2017). The Optical Fractionator Technique to Estimate Cell Numbers in a Rat Model of Electroconvulsive Therapy. *Journal of Visualized Experiments*. (125). 55737. doi:10.3791/55737
- Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V., Maestroni, G. J., Cardinali, D. P., Poeggeler, B., Hardeland, R. (2006). Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*. 273(13). 2813-2838. doi:10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x
- Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., Srinivasan, V., Spence, D. W., Maestroni, G. J., Zisapel, N., Cardinali, D. P. (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress Neurobiology*. 85(3). 335-353. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.04.001
- Pariente, R., Pariente, J. A., Rodriguez, A. B., Espino, J. (2016). Melatonin sensitizes human cervical cancer HeLa cells to cisplatin-induced cytotoxicity and apoptosis: effects on oxidative stress and DNA fragmentation. *Journal of Pineal Research*. 60(1). 55-64. doi:10.1111/jpi.12288
- Pedreanez, A., Rincon, J., Romero, M., Viera, N., Mosquera, J. (2004). Melatonin decreases apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins in acute puromycin aminonucleoside nephrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 19(5). 1098-1105. doi:10.1093/ndt/gfh068
- Perez-Perez, A., Sanchez-Jimenez, F., Maymo, J., Duenas, J. L., Varone, C., Sanchez-Margalet, V. (2015). Role of leptin in female reproduction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 53(1). 15-28. doi:10.1515/cclm-2014-0387
- Prentice, A. M. (2006). The emerging epidemic of obesity in developing countries. *International Journal of Epidemiology*. 35(1). 93-99. doi:10.1093/ije/dyi272
- Proietti, S., Cucina, A., Reiter, R. J., Bizzarri, M. (2013). Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 70(12). 2139-2157. doi:10.1007/s00018-012-1161-8
- Provost, M. P., Acharya, K. S., Acharya, C. R., Yeh, J. S., Steward, R. G., Eaton, J. L., Goldfarb, J. M., Muasher, S. J. (2016). Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertility and Sterility*. 105(2). 364-368. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.015
- Reddy, S., Lau, E. M., Ross, J. M. (2004). Immunohistochemical demonstration of leptin in pancreatic islets of non-obese diabetic and CD-1 mice: co-localization in glucagon cells and its attenuation at the onset of diabetes. *Journal of Molecular Histology*. 35(5). 511-519. doi:10.1023/b:hijo.0000045963.10002.4b
- Rehm, S., Stanislaus, D. J., Williams, A. M. (2007). Estrous cycle-dependent histology and review of sex steroid receptor expression in dog reproductive tissues and mammary gland and associated hormone levels. *Birth Defects Research B Developmental and Reproductive Toxicology*. 80(3). 233-245. doi:10.1002/bdrb.20121
- Reiter, R. J., Rosales-Corral, S. A., Manchester, L. C., Tan, D. X. (2013). Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. *International Journal of Molecular Sciences*. 14(4). 7231-7272. doi:10.3390/ijms14047231
- Reiter, R. J., Tan, D. X., Manchester, L. C., Qi, W. (2001). Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 34(2). 237-256. doi:10.1385/CBB:34:2:237
- Ressel, L., Finotello, R., Innocenti, V. M., Vannozzi, I., Poli, A. (2012). Preliminary report on the expression of leptin and leptin receptor (ObR) in normal, hyperplastic and

- neoplastic canine mammary tissues. *Research in Veterinary Science*. 93(1). 343-349. doi:10.1016/j.rvsc.2011.07.020
- Rhee, J. S., Saben, J. L., Mayer, A. L., Schulte, M. B., Asghar, Z., Stephens, C., Chi, M. M., Moley, K. H. (2016). Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Human Reproduction*. 31(6). 1315-1326. doi:10.1093/humrep/dew048
- Ricci, R. and Bevilacqua, F. (2012). The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review. *Veterinary Journal*. 191(3). 292-298. doi:10.1016/j.tvjl.2011.04.009
- Rillo, A. G., Reyes-Vazquez, C., Bermudez-Lopez, C., Castilla-Serna, L. (1993). Uterine contraction induced by carbachol is inhibited by melatonin. *Ginecologia Obstetricia Mexico*. 61. 40-44.
- Rodriguez, C., Martin, V., Herrera, F., Garcia-Santos, G., Rodriguez-Blanco, J., Casado-Zapico, S., Sanchez-Sanchez, A. M., Suarez, S., Puente-Moncada, N., Anitua, M. J., Antolin, I. (2013). Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 14(4). 6597-6613. doi:10.3390/ijms14046597
- Ross, M. H. and Pawlina, W. (2006). *Histology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Ruebel, M. L., Cotter, M., Sims, C. R., Moutos, D. M., Badger, T. M., Cleves, M. A., Shankar, K., Andres, A. (2017). Obesity Modulates Inflammation and Lipid Metabolism Oocyte Gene Expression: A Single-Cell Transcriptome Perspective. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 102(6). 2029-2038. doi:10.1210/jc.2016-3524
- Ruige, J. B., Dekker, J. M., Blum, W. F., Stehouwer, C. D., Nijpels, G., Mooy, J., Kostense, P. J., Bouter, L. M., Heine, R. J. (1999). Leptin and variables of body adiposity, energy balance, and insulin resistance in a population-based study. The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 22(7). 1097-1104. doi:10.2337/diacare.22.7.1097
- Saat, N., Risvanli, A., Dogan, H., Onalan, E., Akpolat, N., Seker, I., Sahna, E. (2019). Effect of melatonin on torsion and reperfusion induced pathogenesis of rat uterus. *Biotechnic & Histochemistry*. 94(7). 533-539. doi:10.1080/10520295.2019.1605456
- Sagrillo-Fagundes, L., Assuncao Salustiano, E. M., Ruano, R., Markus, R. P., Vaillancourt, C. (2018). Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation. *Journal of Pineal Research*. 65(4). e12520. doi:10.1111/jpi.12520
- Sahin, B. and Ergur, H. (2006). Assessment of the optimum section thickness for the estimation of liver volume using magnetic resonance images: a stereological gold standard study. *European Journal of Radiology*. 57(1). 96-101. doi:10.1016/j.ejrad.2005.07.006
- Samuelson, D. A. and Rcm. (2006). *Textbook of Veterinary Histology*: Elsevier - Health Sciences Division.
- Schlabritz-Loutsevitch, N., Hellner, N., Middendorf, R., Muller, D., Olcese, J. (2003). The human myometrium as a target for melatonin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 88(2). 908-913. doi:10.1210/jc.2002-020449
- Senaris, R., Garcia-Caballero, T., Casabiell, X., Gallego, R., Castro, R., Considine, R. V., Dieguez, C., Casanueva, F. F. (1997). Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology*. 138(10). 4501-4504. doi:10.1210/endo.138.10.5573

- Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 16(1). 22. doi:10.1186/s12958-018-0336-z
- Smith-Kirwin, S. M., O'Connor, D. M., De Johnston, J., Lancey, E. D., Hassink, S. G., Funanage, V. L. (1998). Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 83(5). 1810-1813. doi:10.1210/jcem.83.5.4952
- Smolinska, N., Siawrys, G., Kaminski, T., Przala, J. (2007). Leptin gene and protein expression in the trophoblast and uterine tissues during early pregnancy and the oestrous cycle of pigs. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 58(3). 563-581.
- Solberg, R., Aas, V., Thoresen, G. H., Kase, E. T., Drevon, C. A., Rustan, A. C., Reseland, J. E. (2005). Leptin expression in human primary skeletal muscle cells is reduced during differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 96(1). 89-96. doi:10.1002/jcb.20521
- Speakman, J. R. and Goran, M. I. (2010). Tissue-specificity and ethnic diversity in obesity-related risk of cancer may be explained by variability in insulin response and insulin signaling pathways. *Obesity (Silver Spring)*. 18(6). 1071-1078. doi:10.1038/oby.2010.16
- Spencer, T. E., Dunlap, K. A., Filant, J. (2012). Comparative developmental biology of the uterus: Insights into mechanisms and developmental disruption. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 354(1-2). 34-53. doi:10.1016/j.mce.2011.09.035
- Stunkard, A. J., Foch, T. T., Hrubec, Z. (1986). A twin study of human obesity. *Journal of the American Medical Association*. 256(1). 51-54.
- Stunkard, A. J., Sorensen, T. I., Hanis, C., Teasdale, T. W., Chakraborty, R., Schull, W. J., Schulsinger, F. (1986). An adoption study of human obesity. *New England Journal of Medicine*. 314(4). 193-198. doi:10.1056/NEJM198601233140401
- Styne-Gross, A., Elkind-Hirsch, K., Scott, R. T., Jr. (2005). Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertility and Sterility*. 83(6). 1629-1634. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.099
- Symonds, E. M. and Symonds, I. M. (1998). *Essential Obstetrics and Gynaecology*: Churchill Livingstone.
- Szewczyk-Golec, K., Rajewski, P., Gackowski, M., Mila-Kierzenkowska, C., Wesolowski, R., Sutkowy, P., Pawlowska, M., Wozniak, A. (2017). Melatonin Supplementation Lowers Oxidative Stress and Regulates Adipokines in Obese Patients on a Calorie-Restricted Diet. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. 8494107. doi:10.1155/2017/8494107
- Tahergorabi, Z. and Khazaei, M. (2015). Leptin and its cardiovascular effects: Focus on angiogenesis. *Advanced Biomedical Research*. 4. 79. doi:10.4103/2277-9175.156526
- Talib, W. H. (2018). Melatonin and Cancer Hallmarks. *Molecules*. 23(3). doi:10.3390/molecules23030518
- Tamura, H., Nakamura, Y., Terron, M. P., Flores, L. J., Manchester, L. C., Tan, D. X., Sugino, N., Reiter, R. J. (2008). Melatonin and pregnancy in the human. *Reproductive Toxicology*. 25(3). 291-303. doi:10.1016/j.reprotox.2008.03.005
- Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Aasada, H., Yamagata, Y., Sugino, N. (2012). The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 5. 5. doi:10.1186/1757-2215-5-5

- Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Aasada, H., Yamagata, Y., Sugino, N. (2014). Melatonin and female reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 40(1). 1-11. doi:10.1111/jog.12177
- Tanaka, T. and Umesaki, N. (2008). Leptin regulates the proliferation and apoptosis of human endometrial epithelial cells. *International Journal of Molecular Medicine*. 22(5). 683-689.
- Uz, T., Arslan, A. D., Kurtuncu, M., Imbesi, M., Akhisaroglu, M., Dwivedi, Y., Pandey, G. N., Manev, H. (2005). The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Molecular Brain Research*. 136(1-2). 45-53. doi:10.1016/j.molbrainres.2005.01.002
- Viola, A. S., Gouveia, D., Andrade, L., Aldrighi, J. M., Viola, C. F., Bahamondes, L. (2008). Prevalence of endometrial cancer and hyperplasia in non-symptomatic overweight and obese women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 48(2). 207-213. doi:10.1111/j.1479-828X.2008.00845.x
- Voznesenskaya, T., Makogon, N., Bryzgina, T., Sukhina, V., Grushka, N., Alexeyeva, I. (2007). Melatonin protects against experimental immune ovarian failure in mice. *Reproductive Biology*. 7(3). 207-220.
- Wang, J., Liu, R., Hawkins, M., Barzilai, N., Rossetti, L. (1998). A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*. 393(6686). 684-688. doi:10.1038/31474
- Wattanakitornkul, S., Damario, M. A., Stevens Hall, S. A., Thornhill, A. R., Tummon, I. S. (2003). Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertility and Sterility*. 80(2). 336-340. doi:10.1016/s0015-0282(03)00595-8
- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Technical Report Series*. 894. i-xii, 1-253.
- Wong, B. W., Kuchnio, A., Bruning, U., Carmeliet, P. (2013). Emerging novel functions of the oxygen-sensing prolyl hydroxylase domain enzymes. *Trends in Biochemical Sciences*. 38(1). 3-11. doi:10.1016/j.tibs.2012.10.004
- Wuntakal, R., Kaler, M., Hollingworth, T. (2013). Women with high BMI: should they be managed differently due to antagonising action of leptin in labour? *Medical Hypotheses*. 80(6). 767-768. doi:10.1016/j.mehy.2013.03.006
- Xie, B. Y., Lv, Q. Y., Ning, C. C., Yang, B. Y., Shan, W. W., Cheng, Y. L., Gu, C., Luo, X. Z., Zhang, Z. B., Chen, X. J., Xi, X. W., Feng, Y. J. (2017). TET1-GPER-PI3K/AKT pathway is involved in insulin-driven endometrial cancer cell proliferation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 482(4). 857-862. doi:10.1016/j.bbrc.2016.11.124
- Yu, T., Luo, G., Zhang, L., Wu, J., Zhang, H., Yang, G. (2008). Leptin promotes proliferation and inhibits differentiation in porcine skeletal myoblasts. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 72(1). 13-21. doi:10.1271/bbb.70244
- Zain, M. M. and Norman, R. J. (2008). Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Womens Health (Lond)*. 4(2). 183-194. doi:10.2217/17455057.4.2.183
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372(6505). 425-432. doi:10.1038/372425a0
- Zhao, H., Pang, S. F., Poon, A. M. (2002). mt(1) Receptor-mediated antiproliferative effects of melatonin on the rat uterine antimesometrial stromal cells. *Molecular Reproduction and Development*. 61(2). 192-199. doi:10.1002/mrd.1147

Zhao, H., Poon, A. M., Pang, S. F. (2000). Pharmacological characterization, molecular subtyping, and autoradiographic localization of putative melatonin receptors in uterine endometrium of estrous rats. *Life Sciences*. 66(17). 1581-1591. doi:10.1016/s0024-3205(00)00478-1

EKLER

EK 1 Etik Kurul Belgesi



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -07
Konu : Dilekçeniz hk.

07/02/2012

Prof. Dr. Süleyman KAPLAN
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

2010/59 numaralı “Obez ve Nonobez Ratlarda Bazı Nöroprotektif Maddelerin Periferik Sinir Rejenerasyonuna Etkisi” konu başlıklı Dilekçenizdeki isteğiniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 06.02.2012 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Feriŕat KOLBAKIR
HADYEK Baŕkan

Alınan kararlar Kurul kararıdır. Kararla ilgili Kurul üyelerinin aranması etik değildir. İtirazlarınızı yazılı olarak Etik Kurul sekreterliğine başvurmanız gerekmektedir.



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

Sayı : 68489742-604.01.03-E.16180
Konu : 18/09/2020 tarihli dilekçeniz hk.

23/09/2020

PROF.DR. SÜLEYMAN KAPLAN
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

18/09/2020 tarihli dilekçenizde "**Obez ve Nonobez Ratlarda Bazı Nöroprotektif Maddelerin Periferik Sinir Rejenerasyonuna Etkisi**" başlıklı 2010/59 numaralı projeden elde edilen kadavra dokularda yapılacak yeni çalışmalar için HADYEK kapsamında izin alınmasına gerek yoktur.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ
HADYEK Başkanı

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91

Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>



Kep Adresi:
omu@hs01.kep.tr

Hayriye ÇELİK
Dahili Tel: 2588

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.
Evrak teyidi <https://ebyssorgu.omu.edu.tr> adresinden 8AZ6-A63U-04H7 kodu ile yapılabilir.

ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı: Zeynep ABDİK

Doğum Yeri: Bafra

Doğum Tarihi: 15.02.1993

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Altinkaya Anadolu Lisesi (2012)

İstanbul Kültür Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2017)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: -

E-posta: abdik.zeynep@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9694-0210>

