



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK
LİSANS
TEZİ

İZOTRETİNOİN UYGULAMASINDA
TAURİN KULLANIMININ OVARYAN
YAPI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

VESİLE ŞEYMA ÜNNÜ KARACA

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

ARALIK 2024





**İZOTRETİNOİN UYGULAMASINDA TAURİN KULLANIMININ
OVARYAN YAPI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Vesile Şeyma ÜNNÜ KARACA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2024

ETİK BEYAN

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

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

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

Vesile Şeyma ÜNNÜ KARACA

27/12/2024

İZOTRETİNOİN UYGULAMASINDA TAURİN KULLANIMININ OVARYAN YAPI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Vesile Şeyma ÜNNÜ KARACA

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ESTİTÜSÜ

Aralık 2024

ÖZET

Çalışmamızda; dermatolojik olarak özellikle akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan izotretinoin dolayısı ile oluşan olası ovaryum hasarı üzerinde, oldukça etkili bir antioksidan olduğu bilinen ve doğal olarak organizmada da bulunan taurinin ekzojen olarak takviyesinin, bu hasar üzerinde nasıl bir koruyucu etki göstereceğinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla; 6-8 haftalık Sprague-Dawley cinsi 30 adet dişi rat, 5 gruba ayrıldı (n=6). Sham (SF) Kontrol Grubuna steril serum fizyolojik (SF) (taurin çözücüsü), Sham (Susam Yağı) Kontrol Grubuna susam yağı (izotretinoin çözücüsü), Taurine Grubuna 300 mg/kg taurin, İzotretinoin Grubuna 5 mg/kg izotretinoin, İzotretinoin ve Taurin Grubuna ise ajanlar kombine şekilde aynı dozlarda uygulandı. 28 günlük deney süresince tüm ajanlar oral gavaj yolu ile deneklere verildi. Deney bitiminde serum örneklerinde Anti-Müllarian Hormon (AMH) düzeyleri ile ovaryum dokusunda Hematoksilen-Eozin histokimya ve FOXO3a immünohistokimya boyamaları yapıldı. Serum AMH düzeyleri, follikül sayımları ve immünohistokimya boyamaları ile elde edilen H-Skor verileri istatistiksel olarak analiz edildi. Çalışma sonucunda izotretinoin uygulamasının ovaryum dokusunda çeşitli dejeneratif değişimlere ve primordial folliküller başta olmak üzere follikülogeneziste bozulmaya neden olduğu tespit edildi. İzotretinoinin özellikle primordial folliküller üzerindeki bu etkisi yapılan serum AMH ölçümlerinden elde edilen veriler ve FOXO3a immünohistokimya boyamaları ile de desteklendi. Taurinin, izotretinoin toksisitesi koşullarında ovaryal doku sağlığını korumada ve bozulmuş follikülogenezin düzenlenmesinde etkin rol oynadığı ve izotretinoin tedavisi sırasında taurinin destek bir ajan olarak kullanımının, izotretinoinin tedavi süresince yol açacağı olası ovaryal hasar üzerinde etkin bir terpötik olacağı kanısına varıldı.

Bilim Kodu : 1033
Anahtar Kelimeler : İzotretinoin; Taurin; Ovaryum; FoxO3a; Anti-Müllerian Hormon
Sayfa Adedi : 80
Danışman : Doç. Dr. Cemile Merve SEYMEN

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF TAURINE UTILIZATION ON OVARIAN STRUCTURE DURING ISOTRETINOIN ADMINISTRATION

(M.Sc. Thesis)

Vesile Şeyma ÜNNÜ KARACA

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

December 2024

ABSTRACT

The purpose of our study was to investigate the potential protective effect of exogenous taurine supplementation, which is a highly effective antioxidant that is naturally present in the organism, on possible ovarian damage caused by isotretinoin, that is widely used in dermatological treatments, particularly acne treatment. For this purpose; Sham (Saline) Control received physiological serum (taurine solvent), Sham (Sesame Oil) Control received sesame oil (isotretinoin solvent), Taurine Group received 300 mg/kg taurine, Isotretinoin Group received 5 mg/kg isotretinoin, Isotretinoin and Taurine Group received the agents in combination at the same doses for 28 days. All solutions were administered through oral gavage. At the end of the experiment; serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels were studied, Hematoxylin-Eosin histochemistry and FOXO3a immunohistochemistry stainings were performed in ovarian tissue. Serum AMH levels, follicle counts and H-Score data obtained from immunohistochemistry staining were analyzed statistically. Taken together, it was revealed that isotretinoin administration resulted in various degenerative changes through the ovarian tissue as well as deteriorating in folliculogenesis, especially for the primordial follicles. The effect of isotretinoin, particularly on primordial follicles, was corroborated by serum AMH measurements and FOXO3a immunohistochemistry stainings. In conclusion, it was established that taurine actively protects ovarian tissue health and regulates defective folliculogenesis after isotretinoin toxicity. Using taurine as a supplement during isotretinoin treatment would be an effective therapeutic against the potential ovarian damage induced by isotretinoin during treatment.

Science Code : 1033
Key Words : Isotretinoin; Taurine; Ovary; FoxO3a; Anti-Müllerian Hormone
Number of Pages : 80
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Cemile Merve SEYMEN

TEŞEKKÜR

“Gazili olmak ayrıcalıktır.” sloganıyla tercih ettiğim bu fakültede başlangıç anından hiç göreceğimizi düşünmediğimiz ve bitiş anına kadar benden asla desteğini esirgemeyen güçlü bir rol model olan saygıdeğer bölüm başkanı hocam Prof. Dr. Gülnur Take KAPLANOĞLU saygı ve sevgilerimi ileterek teşekkürü bir borç bilirim.

Bana hocadan çok yol gösterici, önümde ışık, her an motive kaynağım olan derin bilgi birikimi, yılmayan enerjisi ile beni ayakta tutan ve sen yaparsın diyerek bana benden çok güvenen olmasaydı ne yapardım dediğim sayın hocam Doç. Dr. Cemile Merve SEYMEN sevgi ve saygılarımı ileterek teşekkür ederim.

Bu tez sürecinde ben bunu nasıl yapacağım yardım edin dediğimde benden yardımlarını esirgemeyen çalışmamı kendi çalışması gibi benimseyen tez arkadaşım Dr. Aslı Emniyet SERT’e teşekkürlerimi ve sevgilerimi iletiyorum.

Beni senin kadar güçlü yetiştirdiğin bana merhametini verdiğin hep arkamda değil yanımda da olduğun için senin sayesinde iyi bir insan olmayı öğrendiğim canım ANNEM Neşe ÜNNÜ; sen olmasan ben bunun altından da kalmazdım iyiki varsın iyiki yanımdasın seni çok seviyorum.

Benden sonra yüksek lisansa başlayıp benden önce bitiren koca yürekli kardeşim Vesile Şima ÜNNÜ; sen olmasan ben bu yüksek lisansı kesin gene bitiremez atılırdım sonuçta benimde bir yüksek lisans mezunu olmam gerek geride kalamam hep yanımda olduğun için teşekkür ederim.

Canım eşim, ailem, dostum, en büyük sırdaşım senin sayende tekrar yüksek lisansa başlama cesareti bulabildim beni bu yolda yüreklendirdiğin ,cesaret verdiğin,yılma dediğin ve zorla bilgisayar başına oturttuğun için hadi sen halledersin dediğin ve hep yanımda olduğun için iyiki sen oyun arkadaşım,yol arkadaşım Sedat KARACA’ya teşekkür ederim.

Ve bedenlen olmasada ruhen yanımızda olanlar her neredeyse beni gururla izlediğine eminim.Şu an yanımda olamasanda ruhen hep benimlesin kalbimin en güzel yerinde bizi güçlü yaptığın, güçlü yetiştirdiğin, herşeyin altından kalkmayı öğrettiğin ve hep iyi bir baba olduğun için teşekkür ederim. Canım babam Fuat ÜNNÜ’ye teşekkür ederim kızın sonunda bitirdi. Sevgi ve rahmetle anıyorum.

Ve en son olarak kadınlara okuma hakkını veren, bilim insanı olma konusunda önünü açan sevgi, minnet ve özlemle andığımız MUSTAFA KEMAL ATATÜRK’e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ovaryum Yapısı ve Gelişim Süreci	6
2.2. Ovaryum Anatomisi	8
2.3. Ovaryum Histolojisi	9
2.4. Ovaryum Follikülleri ve Folliküler Gelişim	10
2.4.1. Primordiyal follikül.....	10
2.4.2. Primer follikül	10
2.4.3. Sekonder follikül.....	11
2.4.4. Graaf (Olgun) follikül	12
2.4.5. Ovulasyon.....	12
2.4.6. Luteal faz.....	13
2.5. Follikülogenezis Fizyolojisi	14
2.6. Forkhead Transkripsiyon Faktörleri ve FoxO3	17
2.7. Taurin ve Etki Mekanizması.....	18
2.8. İzotretinoin ve Etki Mekanizması.....	20

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. Kimyasallar.....	25
3.2. Deney Prosedürü.....	25
3.3. Deneyin Sonlandırılması	26
3.4. ELISA Yöntemi (Serum Anti-Müllerian Hormon [AMH])	26
3.5. Işık Mikroskopik Takibi Yöntemi	27
3.5.1. Hematoksilen-eozin boyama yöntemi	27
3.5.2. İmmünohistokimya boyama yöntemi.....	29
3.6. İstatistiksel Yöntem	31
4. BULGULAR	33
4.1. Serum AMH Sonuçları	33
4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları.....	34
4.3. FOXO3a İmmünohistokimya Boyama Bulguları.....	52
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
KAYNAKÇA.....	69
EKLER.....	77
EK-1. Etik Kurul Onayı	78
ÖZGEÇMİŞ	80

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Deney prosedürü	26

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. Serum AMH düzeylerine ait karşılaştırmalı istatistiksel grafik (*: Standart'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, ☆: Sham Kontrol Gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, **: Taurin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar).....	33
Şekil 4.2. Follikül sayımlarına ait karşılaştırmalı istatistiksel grafik (*: Taurin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, **: Sham Kontrol Gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar).....	51
Şekil 4.3. FOXO3a immün boyaması H-Skor verilerine ait karşılaştırmalı istatistiksel grafik (*: Sham Kontrol Gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, ☆: Taurin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, **: İzotretinoin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar).	58

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ➡: Tunika Albuginea, ➡: Korpus Luteum, ↑: Korteks ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).	35
Resim 4.2. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ⇨: Primer Oosit, ⇨: Primordiyal Folikül, ‡: Unilaminar Primer Folikül, ⇨: Multilaminar Primer Folikül, ⇨: Sekonder Folikül, ▶: Granüloza Hücreleri, ⇨: Zona Pellusida, ⇨: Teka İnterna/Eksterna ve ★: Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).....	36
Resim 4.3. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde ⇨: Primer Oosit, ⇨: Zona Pellusida, ⚙: Korona Radiata, ▶: Granüloza Hücreleri, ⇨: Kumulus Oophorus, ⇨: Teka İnterna/Eksterna, ★: Antrum ve ⇨: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).....	37
Resim 4.4. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ➡: Tunika Albuginea, ➡: Korpus Luteum, ↑: Korteks ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).....	38
Resim 4.5. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ⇨: Primer Oosit, ⇨: Primordiyal Folikül, ‡: Unilaminar Primer Folikül, ★: Konjesyon Gösteren Damar, ⇨: Multilaminar Primer Folikül, ⇨: Sekonder Folikül, ▶: Granüloza Hücreleri, ⇨: Zona Pellusida, ⇨: Teka İnterna/Eksterna ve ★: Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).	39
Resim 4.6. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde ⇨: Primer Oosit, ⇨: Zona Pellusida, ⚙: Korona Radiata, ▶: Granüloza Hücreleri, ⇨: Kumulus Oophorus, ⇨: Teka İnterna/Eksterna, ★: Antrum, ★: Konjesyon Gösteren Damar ve ⇨: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).....	40
Resim 4.7. Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ➡: Tunika Albuginea, ➡: Korpus Luteum, ↑: Korteks ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).....	41
Resim 4.8. Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ⇨: Primer Oosit, ⇨: Primordiyal Folikül, ‡: Unilaminar Primer Folikül, ★: Konjesyon Gösteren Damar, ⇨: Multilaminar Primer Folikül, ⇨: Sekonder Folikül, ▶: Granüloza Hücreleri, ⇨: Zona Pellusida, ⇨: Teka İnterna/Eksterna ve ★: Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).....	42

Resim	Sayfa
Resim 4.9. Taurin Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde $\rightarrow$: Primer Oosit, $\Rightarrow$: Zona Pellusida, $\oplus$: Korona Radiata, $\blacktriangleright$: Granüloza Hücreleri, $\hookrightarrow$: Kumulus Oophorus, $\Leftrightarrow$: Teka İnterna/Eksterna, $\star$: Antrum ve $\Rightarrow$: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).	43
Resim 4.10. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\blacktriangleright$: Prolifere Germinal Epitel, $\rightarrow$: Tunika Albuginea, $\Rightarrow$: Korpus Luteum, $\uparrow$: Korteks, $\star$: Konjesyon Gösteren Damar ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).	44
Resim 4.11. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\rightarrow$: Primer Oosit, $\hookrightarrow$: Primordiyal Folikül, $\oplus$: Unilaminar Primer Folikül, $\rightarrow$: Hyalinize Ooplazma, $\rightarrow$: Piknotik Hücreler, $\blacktriangleright$: Düzenlenimi Bozulmuş Zona Pellusida, $\Rightarrow$: Vakuolizasyon, $\Rightarrow$: Multilaminar Primer Folikül, $\hookrightarrow$: Sekonder Folikül, $\blacktriangleright$: Granüloza Hücreleri, $\Leftrightarrow$: Teka İnterna/Eksterna ve $\star$: Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).	45
Resim 4.12. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde $\rightarrow$: Piknotik Hücreler, $\blacktriangleright$: Düzenlenimi Bozulmuş Zona Pellusida, $\Rightarrow$: Deforme Primer Oosit, $\star$: Ooplazmik Vakuolizasyon, $\Rightarrow$: Oosit Bağlantısını Kaybetmiş Korona Radiata Hücreleri, $\Rightarrow$: Graaf Folikül ile Teka İnterna Bağlantı Kaybı, $\Rightarrow$: Teka İnterna ve Eksterna Bağlantı Kaybı, $\star$: Antrum ve $\Rightarrow$: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).	46
Resim 4.13. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\triangleright$: Atretik Folliküller ve $\star$: Konjesyon Gösteren Damar izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).	46
Resim 4.14. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\Rightarrow$: Korpus Luteum, $\uparrow$: Korteks, $\star$: Konjesyon Gösteren Damar ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).	48
Resim 4.15. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\blacktriangleright$: Germinal Epitel, $\rightarrow$: Primer Oosit, $\hookrightarrow$: Primordiyal Folikül, $\oplus$: Unilaminar Primer Folikül, $\star$: Konjesyon Gösteren Damar, $\Rightarrow$: Multilaminar Primer Folikül, $\hookrightarrow$: Sekonder Folikül, $\rightarrow$: Piknotik Hücreler, $\blacktriangleright$: Granüloza Hücreleri, $\Rightarrow$: Zona Pellusida, $\Leftrightarrow$: Teka İnterna/Eksterna ve $\star$: Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).	49
Resim 4.16. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde $\rightarrow$: Primer Oosit, $\Rightarrow$: Zona Pellusida, $\oplus$: Korona Radiata, $\blacktriangleright$: Granüloza Hücreleri, $\hookrightarrow$: Kumulus Oophorus, $\Leftrightarrow$: Teka İnterna/Eksterna, $\star$: Antrum ve $\Rightarrow$: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).	50
Resim 4.17. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\triangleright$: Atretik Folliküller ve $\star$: Konjesyon Gösteren Damar izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).	50

Resim	Sayfa
Resim 4.18. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında ➔ : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).	53
Resim 4.19. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında ➔ : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmün peroksidaz-Hematoksilen x200).	54
Resim 4.20. Taurin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında ➔ : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).....	55
Resim 4.21. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında ➔ : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).....	56
Resim 4.22. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında ➔ : İmmünreaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
°C	Santigrat derece
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μm	Mikrometre
μM	Mikromolar
Kısaltmalar	Açıklamalar
AC	Adenilat siklaz
ActR-1	Asit toleransı tepki düzenleyicidi
ALT	Alanin aminotransferaz
AMH	Anti-müllerian hormon
APF	Anafaz sitimüle eden faktör
AST	Aspartat aminotransferaz
ATRA	All-trans retinoik asit
AV	Akne vulgaris
bFGF	Bazik fibroblast büyüme faktörü
cAMP	Siklik adenosin monofosfat
CASP	Kaspaz proteini
cm	Santimetre
dk	Dakika
EGF	Epitelyal growth faktörü
FDA	Food and drug administration
FSH	Folikül sitimüle edici hormon
GDF	Büyüme farklılaşma faktörü
GJ	Gap junction
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
gr	Gram
IL	İnterlökin

Kısaltmalar	Açıklamalar
İso	İzotretinoin
IVF	<i>İn vitro</i> fertilizasyon
im	İntra muskuler
kg	Kilogram
LH	Luteinize edici hormon
LT-B4	Lökotrien-b4
MAPK	Mitojen aktive eden protein kinaz
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MPF	Olgunlaşmayı düzenleyici faktör
NAIP	Nöral apoptozis inhibitör protein
ng	Nanogram
OMI	Oosit olgunlaşmasını baskılayan madde
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAS	Periyodik asit-schiff
PBS	fosfat tamponlu tuz çözeltisi
PCNA	Hücre nükleer antijeni
PDE	Fosfodiesteraz
RAI-1	Retinoik asit indüklenabilir gen 1
RARα	Retinoik asit reseptör alfa
sn	Saniye
SRY	Y kromozomu üzerindeki cinsiyet belirleyici bölge
StAR	Steroidojenik akut düzenleyici protein
TBF	Testis belirleyici faktör
TG	Trigliserit
TGF	Transforme edici growth faktörü
TNF-α	Tümör alfa nekroz faktörü
TRAIL	TNF- α ilişkili apoptozis indükleyici ligand
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
ZP	Zona Pellusida

1. GİRİŞ

İzotretinoin (13-cis retinoik asit), A vitamininden türetilmiş oral yoldan kullanılan bir retinoid türevi olmakla birlikte iktiyozis, hidradenitis suppurativa, rozasea ve akne gibi pek çok dermatolojik hastalığın tedavisinde oral antibiyotikler ve hormonal ilaçlar ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Toplumda yaygın olarak kullanılan bu ajanın ayrıntılı mekanizması ise henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. İzotretinoin kullanımı ile ilgili en önemli problem, dermatolojik hastalıkları tedavi edici etkilerinin yanı sıra; teratojenite ile ilişkili pek çok yaygın yan etkiye de sahip olmasıdır. İzotretinoinin bu yoldan etkilediği sistemler arasında ise üreme, oküler, nörolojik, iskelet-kas, böbrek ve hepatik toksisite de bulunmaktadır. Bozulmuş spermatogenezis, düşük ovaryal rezerv ve embriyogenezis sırasındaki kullanımlarının konjenital malformasyonlara sebep olması üreme sağlığı üzerinde gösterdiği olumsuz etkiler olarak literatürdeki yerini almaktadır (Saied 2014; Draghici 2021). İzotretinoinin üreme sağlığı üzerindeki etkileri tam olarak aydınlığa kavuşturulmamakla birlikte; proliferasyon, apoptozis, normal hücrelerin büyüme ve gelişimleri sırasındaki farklanmaları ve tümör-baskılayıcı özellikleri yoluyla aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Bu ajanın kadın üreme sağlığı üzerindeki yıkıcı etkileri ise oldukça sınırlı sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur ve bu alanın aydınlığa kavuşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır. İzotretinoinin ovaryumlar üzerinde histopatolojik, immünohistokimyasal ve hormonal araştırmalar sonucunda yıkıcı etkiye sahip olduğu birkaç çalışma ile bildirilmektedir (Abali ,2013).

Bu nedenle, özellikle izotretinoin kullanımı sırasında üreme sistemi başta olmak üzere ajanın etkin olduğu çeşitli dokuları korumaya yönelik kullanılacak terapötik ajanlar oldukça önem arz etmektedir.

Taurin yapısal özellikleri incelendiğinde özellikle ağırlığı 125 dalton olan suda çözünebilir kapasitesine sahip 1827’de Alman bilim insanları Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelin tarafından öküz safrasından elde edilen diğer bir isimle Gallen-Asparagin olarak adlandırılan hücre içi bir β aminoasitidir.

Dokusal oranda incelendiğinde kalp, karaciğer, beyin, iskelet kası ve retina başta olmak üzere memeli dokularında miktar olarak fazlaca bulunan akademiye ilk olarak 1838 yılında Demarcay tarafından geçirilerek günümüzde kullanılan adını almıştır latince Bos taurus yani

öküz anlamına gelen ‘taurus’ denilerek şu an kullanılan adı (taurin) almıştır.(Chesney 1985; Awapara 1956; Jacobsen 1968; Hayes ,1981). Taurin, total vücut ağırlığının oransal olarak % 0,1'ini oluşturmaktadır.

Taurin sentezinde türe bağlı olarak farklılık bulunmakta; sığırlarda yüksek oranda bulunurken, insanlarda ise daha düşük miktarda seyretmektedir.

Taurinin temel kaynağı oransal olarak vucutta az bulunduğundan dolayı diyetle alım olarak bilinmektedir. Vücut taurini karaciğer ve ona eş dokulardan de-novo sentez yoluyla ya da dışarıdan hazır alarak almaktadır (Bouckennooghe 2006). Taurinin üreme sistemi üzerindeki etkileri oldukça kompleks ve araştırmaya açıktır. Sperm hücrelerinin yüksek miktarda taurin içerdiği bilinmekte; seminal, uterin ve tuba uterinaya ait genital sıvılarda ise taurinin en baskın aminoasit olduğu bildirilmektedir (Lobo, 2001). Taurin, kadın üreme sağlığının normal fonksiyon gösterebilmesi için gerekli oldukça önemli bir aminoasit olarak karşımıza çıkmakta; ovaryum, tuba uterina ve uterusu yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Ahmadi 2021). Yapılan çalışmalar diyetle alınan taurinin eksik olmasının kadın üreme sağlığında disfonksiyon, anormal östrus döngüsü, fetus abzorbsiyonu ve düşük ile sonuçlandığını bildirilmektedir. Yapılan prelinik çalışmalar ise taurinin rat üremesini hipotalamus-hipofiz-gonad aksına ait hormonlar üzerinden kontrol ettiğini göstermektedir (Li 2022). Ovaryum ile ilgili incelemeler sonucunda taurin taşıyıcısına ait mRNA'ların ovaryum dokusunda bulunduğu, yine taurinin rat ve insan uterusunda oldukça yüksek seviyelerde yer aldığı ancak bu oranın gebelikle birlikte azaldığı tespit edilmiştir. Ancak taurinin ovaryum ve kadın fertilitesi üzerine etkileri ile ilgili olası mekanizmalar henüz tam ve net olarak aydınlatılamamıştır (Lobo , 2001).

Forkhead Transkripsiyon Faktörleri, (FOXO); FOXO1, FOXO4 ve FOXO6'yı gruplarını barındıran görevsel olarak bakıldığında hücrel sinyal yolağının azalan gösterimine sebep olan bir gen grubudur. FOXO geninin çalışma mekanizması özellikle Akt fosforile mekanizması yardımı ile düzenlenirken, aynı zamanda Akt mekanizması FOXO protein gruplarının çekirdekten sitoplazmaya geçiş mekanizmasını ortadan kaldırması ile karakterizedir. FOXO geninin downstream gösterge yolağı apoptozis genlerinin aktif hale gelmesini de engeller. Bu nedenle FOXO proteinleri apoptozis ilerleyiş sürecinde önemli bir etkiye sahiptir. (Abali 2013; Huang 2016). FOXO1 ve FOXO4 proteinlerinin düzenlenmesi

özellikle fosforilasyon ve FSH (Folikül Stimüle Edici Hormon) etken mekanizması ile kontrol edilir ve kemirgen ovaryumunda ekspre edilir.(Burgering and Kops, 2002).

Total görevlerinin yanı sıra diğer görevleride incelendiğinde FOXO proteinleri gametogenez fonksiyonlar üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. FOXO3 proteini özellikle primordial follikülün aktive olabilmesi için önem arz etmekte ve primordial folliküller ile primer oositlerde yüksek derecede etki göstererek immünohistokimyasal olarak işaretlenebilmektedir (Richards, Sharma, Falender and Lo 2002).

Dişilerde ovaryumdaki follikül sayısı diğer dönemler ile kıyaslandığında menopoza gelindiğinde atreziyle beraber önemli ölçüde azalış gösterir. Ancak FOXO proteinlerinin ovaryumda bulunan follikül rezervini koruma üzerinde önemli ölçüde etkiye sahiptir. (Tarnawa, Baker, Aloisio, Carr and Castrillon 2013). FOXO proteininin birey yaşama başladığında sitoplazmik konumlu olduğu ve ancak postnatal 3. günden itibaren sitoplazmik konumdan nükleusal konuma yerleşim gösterdiği bilinmekte ve ilerleyen dönemlerde ise bir yaşam boyu oosit nükleusunda sabit bir konuma sahiptir. Ne zaman ki primordial follikülün aktifleşmesi gerçekleşir o zaman bu protein gruplarının sitoplazmaya tekrar dönüşü gerçekleşir. Süreç devam ederken bu protein mekanizmasının primordial follikülden olgun oosite farklılaşma aşamasının moleküler bir kanıt haline geldiği belirtmektedir (Pelosi ;2013). Özellikle aktif FOXO3'ün aşırı ifadelenmesinin sıçan üreme döngüsü üzerinde olumlu etkiye sebep olduğu bildirilmektedir (Tarnawa, Baker, Aloisio, Carr and Castrillon 2013).

Çalışmamızda; dermatolojik tedavilerde özellikle akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan izotretinoin dolayısı ile oluşabilecek olan belirsiz ovaryum hasarı üzerinde, oldukça etkili bir antioksidan olduğu bilinen ve doğal olarak organizmada da bulunan taurinin ekzojen olarak takviyesinin, bu hasar üzerinde nasıl bir koruyucu etki göstereceğinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda deney bitiminde; deneklerin serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri ELISA yöntemi ile incelendi, ovaryum dokularında Hematoksilen-Eozin histokimyasal boyaması ile olası dejeneratif değişimlerin tespit edilmesi amaçlandı ve follikül sayımı uygulandı, FOXO3a immünohistokimya boyaması ile de ovaryal rezerv değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

Yapısal olarak dişi üreme sisteminin internal ve eksternal genital organlardan oluştuğu bilinmektedir. Organ yapıları olarak incelendiğinde dişi üreme organları pelvis bölgesinde iken dış genital organlar ise perineumun vulva denilen anterior kısmında bulunmaktadır.İnternal(iç) organ isimleri ise; ovaryum, uterus, tuba uterina ile vajina olmakla beraber bu yapılar daha çok pelvik kavitenin iç kısmında ve perineumda konumlanmıştır (Girgin ve ark. 2008). Dış genital organlar ise; mons pubis, labiyum,majuslar ve minuslar,klitoris,vestibül,vajina açıklığı,himen ve dış üretra ağzı olarak isimlendirilir.Dişi üreme sisteminin genel görevlerine bakıldığında gamet oluşumu (oosit), ikincil eşey özellikler üzerinde etki gösteren üreme organlarının kontrolü , üreme hormonlarının üretimi ve anne karnından doğuma kadar zigotu taşıma görevleri bulunmaktadır (Ross § Pawlina , 2014).

Dişi üreme sistemi organları menstruasyon döngülerinin başladığı puberteden, menopoz başlangıcına kadar düzenli sıklık değişimlere uğrarken bu değişimlerin sebebinin ise hormon düzeyleri ve nöral aktivitelerinin her menstrual siklus ve gebelik döneminde farklılık göstermesidir. Özellikle bu mekanizmaların etkilerine bakıldığında diğer bir etkisi ise dişi üreme sisteminde başlangıç gelişim basamaklarının düzenlenmesidir. Menstrual siklusta menarş başlangıç kısmı olarak adlandırılmakla beraber, dişilerde 9-14 yaş aralığında gerçekleşmeye başlar. Sağlıklı bir bireyde menstrual evre ortalama 28-30 gün arası sürmektedir (Junqueiraand Carneiro 2009; Ross § Pawlina, 2014)

İlerleyen yaşlarda menstrual siklusta görülen düzensizleşme tamamen gerileyerek, sonlanma döngüsüne girer. Üreme durumunda gözlene bu değişiklikler menopoz olarak adlandırılmakla beraber özellikle bu döngüde ovaryumların üreme yetisi olan oosit üretimi ve endokrin fonksiyon faaliyeti olan üreme hormonlarının üretimini durdurduğu gözlenmektedir.Faaliyet gösteren diğer organlarda ise yapısal olarak salgı aktivitelerinde azalmalar meydana gelmektedir. (Junqueiraand Carneiro 2009; Ross § Pawlina, 2014).

2.1. Ovaryum Yapısı ve Gelişim Süreci

Embriyonun sahip olduğu cinsiyet yapısı belirlenirken döllenme (fertilizasyon) sırasında X kromozomuna sahip olan monoploit bir oosit ile üreme hücresi olan spermin birleşmesi ile açıklanmaktadır.

Eğer sperm X kromozomuna sahip ise embriyo cinsiyetinin dişi olduğu, ancak cinsiyeti belirleyen kısmında SRY geni ve testis belirleyen faktör Y kromozomuna sahip ise bu bireyin fenotip olarak erkek fenotipe sahip olacağı bilinmekte ve SRY genini eşeysel farklılaşmanın yönetilmesi üzerinde ve bu genlerin aktif olabilmesi üstünde kilit bir role sahip olduğu bilinmektedir.. (Dudek , 2016) (Moore & Persaud , 2002) (Sadler , 2011).

Farklılaşmamış gonadal evre ise testis ve ovaryum, gelişimi başladığında gelişimin 7. haftasında belirgin bir eşeysel özellik taşınamasına denmektedir.(Junqueiraand Carneiro, 2009; Ross and Pawlina, 2014) Gelişimin 7. haftasına kadar, gonadların morfolojik olarak erkek veya dişi bir özelliği bulunmamaktadır. Gonadlara yapısal olarak bakıldığında epitel hücrelerinin proliferasyonu ve alt tabakadaki mezenşimin yoğunlaşması sonucu ile başlangıç anında uzunlamasına iki sırtlı bir yapıdan oluşmaktadır.Özellikle gonadal ve genital sırtlar şeklinde görüntü seyrederler. Primordial germ hücreleri ise köken olarak epiblastlardan gelişir ve primitif çizgi boyunca hareket ederler ve özellikle gelişim basamağının 3. Haftasının sonunda yolk denilen kesenin konumsal olarak allantoise yakın yerleşim gösteren duvardaki endoderm hücrelerinin arasında ortaya çıkarlar (Sadler;2012). Vitellusun dorsal kısmı, embriyonun üzerine katlanması sırasında embriyo içine doğru girerken primordiyal folliküller ameboid bir düzen içinde arka bağırsağın dorsal mezenteriy boyunca ilerleyerek gonadal sırtta doğru hareket eder. (Moore ve diğerleri;2016) 6. haftanın sonunda ise genital sırtlara hareket ederken primordial germ hücrelerinin sırtlara ulaşamaması sonucunda ise gonadlar gelişemez bu hücrelerin oluşması gonadın ovaryuma farklılaşmasında ise önem arz etmektedir. Genital sırtlara ulaşım gerçekleşmeden önce epitel hücreleri gelişim gösterir ve bu gelişim sırasında alt tabakadaki mezenşime yerleşirken primitif cinsiyet kordonlarının ise düzensiz şekilli bir kordon yapısı oluştururken oluşan bu kordonların erkek ve dişi embrito yüzey epitellerine bağlı gonadları ayırt edilemeyen farklılaşmamış gonadlar oluşur.

XX cinsiyet kromozomuna sahip dişi embriyolarda düzensiz yapılaşma gösteren hücre kümeleri primitif cinsiyet kordonlarını oluşumuna sebep olurkern yapısal olarak primordiyal

germ hücre gruplarından oluşan bu kümelerin ovaryumun medulla kısmını kapladıktan sonra ortadan kalktığı gözlenmektedir. (Sadler, 2012; Moore ve diğerleri, 2016).

Ovaryum medullasını oluşturacak vasküler bir stromaya dönüşürler. 7. Haftanın sonuna yaklaşırken eski cinsiyet kordonları kortikal kordonlara dönüşür ve toplamda bulunan beş kordon, 3. Ay başlangıcında ayrı ayrı hücre kümelerine bölünerek çoğalmaya devam eder. (Sadler, 2012; Moore ve diğerleri, 2016).

Oogonyumlar, folliküler hücrelerden oluşan epitel bir doku ile çevrelenirken primordiyal foliküllerin oluşumu gerçekleşirken fetal yaşam boyunca binlerce folliküler hücrelerin meydana geldiği bilinmektedir. (Sadler, 2012; Moore ve diğerleri, 2016).

Bu evrede özellikle önem arz eden farklılaşması ile gonadlar ve üreme organlarının oluşmasını sağlayan epiblast kökenli primordiyal germ hücreleridir. (Junqueiraand Carneiro, 2009; Ross and Pawlina, 2014). Gelişimin 4. haftasında harekete başlayan bu hücreler, 5. haftanın başında primitif çizgi boyunca ilerleyen hücre grupları primordial germ hücreleri nin vitellus kesesinin allantoise yakın kısmına göç etmesi ile endoderm hücrelerinin ortasında yerleşim göstermektedir. Gelişimin 6. haftasında herhangi bir gonadal kabartı ya da çıkıntıya sahip olamayan germ hücreleri ancak 6. Haftanın sonunda genital çıkıntı içlerine geçişi gerçekleşirken eğer ki bu hücrelerin göçü sırasında herhangi bir olumsuz durum olur gerçekleşir ise gonadların testise ya da ovaryuma farklılaşmasını engellenir çünkü germ hücreleri gonadların farklılaşması üzerinde indükleyici etkiye sahiptir. Gelişimi takip eden 3. haftanın sonunda ve 4. haftanın başlangıcında ise primordiyal germ hücreleri gelişim göstermekte olan ilkel gonadlara ve gelişmekte olan barsak dorsal mezenterinden geçerken Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) ile incelendiğinde irregüler ile fuziform bir şekil alıp aynı zamanda psödopodların yapısal olarak sitoplazmik uzantılara sahip olduğu gözlenmektedir. Primordiyal germ hücrelerinin ekstrasellüler matrikse bağlanabilmesi için yüzeyindeki glikokaliks, fibronektin içeren makromoleküller yardımcı olur. Sitokin ve kemotaktik faktörlerin bağlanması glikokaliks tarafından gerçekleştirildiği için glikokaliks önemli bir göreve sahiptir. (Sadler, 2011).

Primordiyal germ hücreler gelişim gösteren gonadlara geldiğinde oogonyumlara farklılaşırken bu farklılaşmayı takip eden mitoz ile oogonyumların sayıca artar. Oogonyumlar bölünerek hücre kümelerini oluştururken birbirleri arasında bağlantılar kurarlar birbirlerine

bağlanırlar bu olaya kolonizasyon adı verilir. Bu kolonizasyonların yani bağlantıların sebebinin ise mitoz bölünme sonucu sitoplazmaların tam ayrılamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Motta PM, Makebe S ve Notta SA, 1997; Sadler TW. Langman, 2011; Carlson BM, 2009).

Oogonyumlar ilk oluşumları sırasında hızlı bölünmeler geçirdiklerinden özellikle prenatal yaşamın 2. ayında yaklaşık 600 000, 5. ayında ise 7 milyon oogonyuma sahiptirler. Oogonyumlar 3. Ayı takiben i I. mayoz bölünmenin profaz evresine doğru girmeye başlar, fakat bölünme menstrual dönem olgunlaşmasına geçilmediğinden dolayı diploten evresinde sabit kalır ve bu evre duraklayan hücre evresi olarak isimlendirilir bu evrede bulunan duraklayan hücreler primer oositler. Primer oositler, yassı hücreler olarak bilinen follikül hücreleri tarafından sarılmaktadır. Prenatal 7. ayda ise birçok oogonyumun atreziye uğradığı ve ortadan kaybolduğu ve doğumdan sonrada atrezinin devam ettiği bilinmektedir. Dişi ergenlik çağında ovaryumda yaklaşık 300 000 oosit bulunurken, 40 ila 45 yaşları arasında yaklaşık 8000 oosit kalır. Bir dişi bireyin anne karnında ergenlik çağına ulaştığında yani doğurganlık çağına geldiğinde sahip olduğu primer oositlerden ortalama 400-450 tanesi olgunlaşır ve ovülasyonla atılır. Menstrüal döngünün sonlandığı ve menopoza başlangıcında ise tüm oositler atreziye uğrar (Dudek;2016, Moore & Persaud;2002,Sadler;2011).

2.2. Ovaryum Anatomisi

Şekilsel olarak bademe benzeyen ve bir çift olan ovaryumlar pelvis duvarında fossa ovaricada yerleşim gösterirken bu yapı iliaca externa ile iliaca interna arasında bulunmaktadır. İlk hamilelik döneminde ovaryumlar döl yatağı ile birlikte karın boşluğuna doğru ilerlerler ancak tekrar eski konumlarına geri dönemezler. Tuba uterina'nın arka ve aşağı kısımlarında bulunan ovaryumlar, liglamenteum uteri içerisinde ve genellikle vertikal yönde bulunur. Menstrual döngü sürecinden önce peritoneum ile örtülü olup düz ve parlak iken, bu dönemden sonra matlaşır. Her bir ovaryum yapısal olarak incelendiğinde 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 0.8 kalınlığına sahiptir. (Gilroy, 2015).

Ovaryumun iki yüzü vardır. Bunlar: facies lateralis ve facies medialisdir. Ayrıca extremitas tubaria ve extremitas uterina olarak adlandırılan iki ucu bulunur. Kenar yapıları ise margo liber ,margo mesovaricus olarak adlandırılır. (Arıncı K ve Elhan A 2001). Facies medialis, ovaryumun tuba uterina ile çevrili olmakla beraber tuba uterina'nın infundibulum parçası

ovaryumun arka kısmı ile komşudur. Pelvis boşluğuna bakan facies medialis ise ovaryumun beslenmesini aorta abdominalis'ten a. ovarica ya kadar sağlamakta ve venöz boşaltım kısmı ise plexus pampiniformisden sağlanmaktadır (Gilroy ,2015).

2.3. Ovaryum Histolojisi

Ovaryum gamet ve steroid yapıdaki hormonların üretilmesini sağlarken dişilerde gamet üretimine oogenezis denmektedir. Gelişim gösterenlere oosit, erişkin olanlara ise ovum denilmektedir (Ross §Pawlina 2014).

Henüz doğum olayını gerçekleştirmemiş kadınlarda ovaryum uzunluk olarak 3 cm ,genişlik olarak 1.5 cm kalınlık bakımından 1 cm kalınlığındadır. Yapısal olarak badem şeklinde olan pembemsi beyaz renkli , yüzeyleri ise yassı ya da kübik epitel doku ile döşeli bir organdır.(Gürsoy, ve Ergin, 2007).

Ovaryum yapısal olarak incelendiğinde dışarıda korteks ve merkezi kısmında medulla olmak üzere iki farklı keskin bir ayrımı olmayan iç içe geçmiş kısımlardan oluşmaktadır.Yapısal olarak medulla bölgesi areolar bağ dokusu, kan damarları, lenfatik damarlar ve sinir yapılarını bulundurmakla beraber bir diğer kısım olan korteks kısmında ise gömülü bir şekilde farklı gelişim aşamalarındaki ovaryum folükülleri ile ara bağ doku elemanları bulunmaktadır.Ovaryumun iç yüzeyini kaplayan germinal epitel, mezotel ile devamlık göstermekte iken primordiyal germ hücreleri ise ovaryumun farklılaşmasını sağlamaktadır. Germinal epitelin hemen alt kısmında ise ovaryuma beyaz rengini veren tunika albugenia bulunmakta bu doku gevşek bir bağ dokudan oluşmaktadır. (Ross § Pawlina, 2014; Junqueira § Carneiro, 2009).

Kortikal bölge tunika albugninin hemen altında bulunmakta ve stroma içine gömülmüş folikülün boyutu ve gelişimsel sürecini belirten ve ovaryum folliküllerini içermektedir. Oogenezin erken evreleri fetal döngüde gerçekleşirken bu döngüde yoğun mitotik aktivite gerçekleşerek oogonyumların sayıca artmasını sağlamaktadır.Döngünün devam eden süreçlerinde özellikle üçüncü aydan başlayarak oogonyumlar mayotik evrenin profazında beklemeye alınmakta ve mayoz bölünmelerini durdurmaktadırlar. Menstrual döngü gerçekleştiğinde sadece bir oosit olgunluğa erişir ve ovaryumdan salınmaktadır. (Ross §Pawlina, 2014; Junqueira § Carneiro, 2009).

2.4. Ovaryum Follikülleri ve Folliküler Gelişim

Histolojik ve gelişim evrelerine bağlı olarak ovaryum folikülleri sırasıyla primordiyal follikül, büyümekte olan primer follikül , büyümekte olan sekonder follikül, olgun follikül veya Graaf follikülleri olarak isimlendirilen 3 tip ovaryum follikülü bulunmaktadır. (Ross & Pawlina, 2014).

2.4.1. Primordiyal follikül

Gelişimin en erken evresinde primordial follikül oluşumu gözlenmekte ve bu primordial follikül hücreleri germinal epitelden köken alan ve pregranüloza adı da verilen tek katlı yassı hücre tabakası ile çevrili primer oosit içerir. Primer oosit, primordial follikülden gelişir ve Mayoz-I'de bekleye alınır. (Phillip Kezele, Eric E. Nilsson, Michael K. Skinner, 2005). Primer oosit, 25 µm çapı ve küre şekli ile kortikal bölgenin üst kısmına yerleşim göstermektedir. Sitoplazmasında bulunan organeler daha çok nükleusa yakın ve bol mitokondri içerirken, sınırlı sayıda golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum bulundurulur (Junqueira & Carneiro, 2009)

Bazal lamina follikül hücrelerini stromadan ayıran bir hat oluşturmaktadır. Oositin sitoplazmasında bulunan Balbiani cisimciği golgi vezikülü, endoplazmik retikulum, mitokondri ve lizozom kümelerini içermektedir. (Junqueira & Carneiro, 2009; Ross & Pawlina, 2014).

2.4.2. Primer follikül

Hormonların etkisi ile follikül büyümesi meydana gelirken bu evrede en etkin görev yapan hormon FSH hormonudur. Hormonların etkisi ile follikül büyümesinin en hızlı olduğu bu evrede folliküllerde çap olarak hızlı bir artış görülmektedir. Özellikle büyüyen follikülde primer oosit çevreleyen pregranüloza hücrelerinin şekilsek değişikliği yassı halden kübik hale dönüşümü gerçekleşirken proliferer olurken kübik şekilli hücre grupları ile çevrili bu folliküllere primer follikül denir. (Ross & Pawlina, 2014; Junqueira & Carneiro, 2009).

Bu follikül hücreleri tek katlı kübik bir yapıya sahip ise tek katlı primer follikül, eğer çoğalmaya devam eder ise granüloza tabakasını oluşturarak çok katlı primer follikül adını

alırken bu hücreler kendi aralarında hücresel bağlantı kurarak ara bağlantılar olarakta isimlendirilen gap junction adını alır.

Kendi aralarında iletişim kurabilen bu hücre kümeleri ise prental folikül olarak isimlendirilmektedir.. (Ross & Pawlina, 2014; Junqueira & Carneiro, 2009).

Zona pellusida tabakası oositler büyüdükçe özel proteinler salgılaması sonucunda ekstrasellüler kalın bir yapı oluşur.(Junqueira and Carneiro, 2009; Ross and Pawlina, 2014). Zona pellusida özel salgılanan proteinler birleşmesi ile oluşurken bu proteinler bu glikoproteinler; 80-120 kDa olan ZP-1,73 kDa ZP-2 ve ZP-3 (59-65 kDa) olarak adlandırılmaktadır.Bu protein çeşitlerinden en önemlisi olan glikoprotein yapılı ZP-3 ; sperm ve akrozom reaksiyonlarının indükleyicisi olarak görev alır (Ross & Pawlina, 2014).

Primer follikülün teka tabakalarını oluşturmak üzere bağ doku hücreleri iki farklı tabakaya farklılanırken bu iki tabakalar vaskülarize yapıdaki iç tabaka olan ve özelleşmiş hücre gruplarına sahip steroid yapılı LH (Luteinize Edici Hormon) reseptörlerine sahip olan ve salgılama hücrelerinin yanında fibroblast, kan damarı ve kollajen demetlerini de içeren teka interna ve düz kas ve kollajen liflere sahip olan dış bağ doku tabakası olan Teka eksterna adı verilir.(Ross & Pawlina, 2014).

2.4.3. Sekonder follikül

FSH hormonu etkisi ile antrum adı verilen granülozada bulunan hücre grupları farklı boyutlarda sıvı dolu boşluklar oluştururlar.Sekonder folikül bu boşlukların gözlenmesi ile karakterize edilmektedir. Bu follikül sıvısı içeriğinde glikozaminoglikanlar, steroid-bağlayıcı proteinler, steroid yapılı hormonlar (progesteron, östrojen, testosteron) bulunmaktadır (Junqueira & Carneiro, 2009).

Antrum denilen bu boşluklar gelişimin ilerleyen evrelerinde birleşerek hilal şeklinde tek bir boşluk haline gelirken içeriğinde likör follikülü ,hyaluronan bulunmaktadır.beraber, (Kierszenbaum 2006).

Granüloza hücreleri arasında, Call Exner Cisimcikleri bulunurken bu hücrelerin ürettiği koyu boyanım gösteren PAS (+) ve proteoglikan bulunduran madde birikimleri görülmektedir. (Ross & Pawlina, 2014).

2.4.4. Graaf (Olgun) follikül

Ovulasyon öncesi olgunlaşmış olan follikül çapı yaklaşık olarak 10 mm çapında ya da daha fazladır.

Büyükliğünden dolayı, ovaryum dış yüzeyi boyunca uzanır ve tümsek oluşturur. Granüloza hücreleri çoğalma yetisini kaybettiği anda mitotik aktivitesi yavaşlar (Ross & Pawlina, 2014).

Antrumlar sekonder follikül uzanımı genişledikçe birleşerek tek bir geniş antrum halini alır ve bu yapı granüloza hücrelerince çevrelenir. Antrumun baskı uygulaması dolayısı ile primer oosit follikülün periferine itilirken oositin antruma doğru uzanım göstermesine aracılık eden kumulus oophorus hücreleri ise granüloza hücrelerinden şekillenmeye başlamaktadır. Korona radiata ise daha çok oositin hemen dışında yer alan granüloza hücrelerinin daha çok prizmatik formda olması ve ovülasyon sırasında oosite eşlik eden hücre gruplarına denir (Junqueira & Carneiro, 2009, Ross & Pawlina;2014, Gartner & Hill;2007).

2.4.5. Ovulasyon

Ovülasyon I. Mayoz bölünmesini tamamlayan ve II. Mayoz bölünmeye girerek, bu bölünmenin de metafaz evresinde bekleyen sekonder oositin, Graaf follikülünden çevre korona radiata hücreleri ile uzaklaştırılarak tuba uterina'ya aktarılması ile devam eden rahimde meydana gelen değişikliklere verilen addır ve yaklaşık 28 gün süren menstrual siklusun 14. gününde sekonder oositin uzaklaştırılmasında enzimatik faktörler ve hormonal düzenlenmelerin sorumlu olduğu bir evredir. Bunlar dışında bu evrede ayrıca follikül hacim ve sıvısının artması, glikozaminoglikanların birikmesi ve teka esksterna yapısında bulunan düz kasların prostoglandinler tarafından uyarılması beklenir (Ross & Pawlina, 2014; Junqueira & Carneiro, 2009).

Östrojen artışına bağlı olarak ovulasyon evresinde hızlı bir LH artışı meydana gelir ve ovaryum bu durumdan hızlı bir şekilde etkilenecek kan akışını arttırırken aynı zamanda sıvı sızması ile ödem oluşumu gözlenir. İlerleyen süreçte follikül duvarı zayıflarken follikül dış yüzeyi yırtılır ve ovulasyon stigma adı verilen açıklık aracılığı ile gerçekleşir. (Ross & Pawlina, 2014; Junqueira & Carneiro;2009).

I. Mayoz bölünme tamamlandığında genetik materyal yeni hücreler arasında eşit olarak paylaştırılırken sitoplazma eşit olarak paylaştırılmaz ve hücrelerden biri daha fazla sitoplazmaya sahip olur geriye kalan hücreler ise birinci kutup cismi adını alarak zona pellusida ile oolemma arasındaki perivitellin aralığa yerleşir. Döllenmenin ovulasyon sonrasında 24 saatlik süreçte gerçekleşmesi beklenirken eğerki döllenme gerçekleşmezse sekonder oosit atreziye uğrar ve, metafaz evresinde bekleyen oosit II. Mayoz bölünmesini de tamamlar (Ross & Pawlina, 2014; Junqueira & Carneiro, 2009).

2.4.6. Luteal faz

Ovulasyon sonlandığında granüloza ve teka interna hücreleri kalıcı olmayan iç salgı bezi oluşturmak üzere yeniden yapılanır ve yapılanma sonucunda ise önce korpus hemorajikum (kırmızı cisim) ve ardından korpus luteum (sarı cisim) oluşur. Follikül sıvısının uzaklaştığında duvar yapısal olarak kıvrımlı bir hal alır ve boşluk kısmına doğru kanama gerçekleşirken eş zamanlı olarak pıhtılaşma gerçekleşir ve. luteinizasyon süreci başlayarak hızlı bir şekilde granüloza lutein ve teka lutein hücreleri hızlı morfolojik değişimler geçirerek yağ damlacıkları ile dolmaya başlarlar.

Bu hücrelerin sitoplazması, lipokram temelli lipitte çözünbilme özelliğine sahiptir ve bu çözünme sonrasında sarı renk görünümünü alır. Hücreler arasında kıyaslama yapıldığında özellikle hücreleri çap olarak daha büyük ve konumsal bakımdan merkezde yerleşim gösteren hücrelere granüloza lutein, daha koyu renkli, daha küçük ve periferik bölgede yerleşme eğiliminde olanlara ise teka lutein hücreleri denilmektedir.(Ross & Pawlina, 2014; Junqueira & Carneiro, 2009).

Korpus luteum oluşumu tamamlandığında ise , teka interna'nın kapiller ve lenfatik damarları granüloza tabakası içine doğru girer ve kan damarı bakımından zengin bir ağ oluştururlar. Korpus luteum oluşum süreci tamamladığında ortalama 10-12 gün arasında yüksek vaskülerize yapısı sayesinde hormon salgılama özelliği gösterir, östrojen ve progesteron salgılar. (Junqueira & Carneiro;2009,Ross & Pawlina;2014).

Korpus Luteum (sarı cisim) tarafından salınan hormonların etki mekanizması özellikle endometriyumu fertilizasyon için hazır hale getirmek ve zigotun implantasyonunu sağlayarak hamileliğin devamını sağlamaktır. Fertilizasyonun görülmediği koşulda korpus

luteum aktivitesi azalırken, 14 gün daha aktifliğini sürdürür. Bu duruma menstruasyon korpus luteumu denir. (Junqueira § Carneiro;2009,Ross § Pawlina, 2014).

Özellikle progesteron hormonu miktarındaki azalış, menstruasyon döngüsü ile sonlanırken, östrojen ise FSH üretimini baskılamaktadır. (Junqueira § Carneiro, 2009; Ross § Pawlina, 2014).

Korpus luteumun alan olarak bulunduğu konumda tıknaz bir bağ dokusu karakterize olur ve gelişmeye başlar, bu yapıya atrofik özellikteki korpus albicans (beyaz cisim) denir (Junqueira §Carneiro, 2009; Ross § Pawlina, 2014).

2.5. Follikülogenezis Fizyolojisi

Hormonal değişimler sayesinde ovaryumda meydana gelen folliküler evre, ovulatuvar evre ve luteal evrenin peş peşe gerçekleşmesi sonucunda üreme organlarda 21-28 gün arasında meydana gelen fizyolojik döngüye menstrual siklus denir (Guyton § Hall;2013, Kierszenbaum, 2006).

Menstrual döngü, belirli hormonların sistematik ve sıralı olarak kana verilmesi ile düzenlenmekte ve bu hormonlar sırası ile gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), ovaryal hormonlar ,östrojen ve progesterondur.Ayrıca ön hipofiz bezinden salgılanan hormonlar ise follikül uyarıcı homon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) olarak adlandırılmaktadır. Menstrual döngü sonucunda dişi bir bireyde gerçekleşen iki önemli olay bulunmaktadır.Bunlar her ay bir olgun yumurta hücresinin atımı iken, diğeri ise uterusun endometriyumuna zigotun implantasyonu için hazırlanmasıdır (Kierszenbaum, 2006; Guyton § Hall, 2013).

FSH VE LH, özellikle hipotalamustan salınarak ön hipofizi (adenohipofiz) uyarmakta ve gonodotropinlerin serbestleşmesini sağlamak ile karakterizedir. Ovaryal döngününün gerçekleşebilmesi için FSH ve LH hormonları primer olarak görev yapmaktadır. Bu hormonlar yeterince salınmazsa erişkin çağa ulaşamaz ve overler pasif olarak kalırlar (Silbernagl § Lang, 2011). 9-12 yaşlar arasında FSH ve LH salınımı yavaş yavaş gerçekleşir ve miktarlarında kademeli bir yükseliş gerçekleşir. 11-15 yaşlarına gelindiğinde menstrual döngü puberte olarak adlandırılırken, menarş ise ilk adet kanamasına verilen addır. (Ross §

Pawlina, 2014). GnRh hormonlarının serum seviyeleri ovulasyonun gerçekleştiği günler haricinde kanda ortalama 200 ng/ml'nin altındaki seviyelerde seyrederken, ovulasyonun gerçekleştiği menstrüel döngünün 14. gününde ise oransal olarak kanda en üst seviyede bulunmaktadır. Serum konsantrasyon miktarı en yüksek düzeyde iken LH için ortalama 800 ng/ml, FSH için ortalama 400 ng/ml'dir (Guyton & Hall, 2013). Her iki hormonun da kendine ait olan hedef hücrelerin zarında konumlanan almaçları bulunmaktadır.. (Ross & Pawlina 2014)

Hücre zarında bulunan özelleşmiş yapılar sekonder habercisi olan cAMP aktivasyonunu başlatarak hücrelerin sekresyon yapmasına olanak sağlarken, aynı zamanda hücrenin bölünme ve çoğalma kapasitesini artırır. cAMP'nin aktivasyonu protein kinazların sentezini aktif hale getirirken, aynı zamanda eşey hormonları olan östrojen ve progesteron hormon salgısını da uyarmaktadır. Özellikle bu hormonlar hem korpus luteum oluşumunu tamamlayana kadar folliküllerin gelişmesini ve hem de dişilerde kalça, göğüs gelişimi gibi ikincil eşey karakterlerin oluşumunu sağlayan hormonlarının salgılanması üzerinde etkilidir (Guyton & Hall, 2013; Silbernagl & Lang, 2011).

Östrojen hormonu yapısal olarak Müller kanalının fallop tüpü, uterus ve vajinaya dönüşmesini; aynı zamanda da ikincil eşeysel karakterlerinin ortaya çıkmasına olanak sağlayan hormon öncülü olarak görev görmektedir (Sadler, 2011; Dudek, 2016). Progesteron ve östrojen zıt etkili mekanizmaya sahiptirler. Özellikle meme bezlerinde kanal gelişimini uyarırlar. Östrojen ve progesteron serum yapısında bulunan fazla miktarda lipoprotein (HDL) ve azalan yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'yi miktar olarak arttırıp, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) derişim miktarını azaltmakta ve bu sayede ateroskleroz ihtimalini önemli ölçüde inhibe etmektedir. Kanın pıhtılaşmasının hızlı bir şekilde gerçekleşmesini sağlarken, aynı zamanda kemikte mineral miktarının düzenlenmesini ve böylece epifiz plaklarının kapanmasını sağlar. Böbrekte ise elektrolit dengesinin sağlanmasına aracılık eder.

Uterus mukoza yapısında bulunan hücrelerin artmasını ve bölünerek çoğalmasını hızlandıran etki mekanizmasına sahiptir. Servikal mukus yoğunluğunu baskılayarak, epitelin dökülmesini ve yenilenmesini sağlar. Epitelin sahip olduğu glikojenler; laktobasillerin beslenmesini sağlayarak ortamın pH değerinin düzene girmesine sebep olurken, yapısal olarak daha çok asiditeye yaklaşıtırlar. Ortamın asiditesinin artışı patojen

mikroorganizmaların birikimini önler ve böylece dişi üreme sistemin sağlığının korunması sağlanır. Progesteron hormonu ise uterus mukozasının gelişimini sağlarken, aynı zamanda da mukozanın devamlılığına aracılık eder. Buradaki kasların kasılabilme kapasitesini ve tuba uterinanın hareketli yapısının kapasitesini azaltır. Servikal mukusun daha koyu kıvamlı olmasını sağlarken, vajinadaki epitelyel dokunun çoğalmasını ve parçalanmasını engeller. Metabolizma üzerinde hızlandırıcı etki yaparak vücut sıcaklığının ani yükselişlerine neden olur (Silbernagl & Lang, 2011). Ovaryumdan salgılanan hormonlara ek olarak üretilen diğer bir hormon ise relaksin homonudur.

Relaksin hormonu simfizis pubis ve serviksin gevşemesi üzerine etki yapar. Nörohipofizden salgılanan oksitosin ise, uterus ve meme bez yapısında bulunan epitel hücrelerini uyarır (Silbernagl & Lang, 2011).

FSH etkisiyle ovaryumda yer alan intersitisyel hücrelerin değişimi ile meydana gelen iç hücreleri teka tabakasını oluştururken , teka interna hücreleri östrojen ve progesteron salgısını arttırırken , teka eksterna hücreleri ise tipik bir bağ dokusu şeklinde seyreder.(Silbernagl & Lang, 2011; Guyton & Hall, 2013; Ross & Pawlina, 2014).

Her ovaryan döngüde sayıca birden fazla follikül gelişmeye başlar ancak bunlardan sadece bir tanesi tam anlamı ile gelişimini tamamlar ve gelişimini tamamlayan oosit ise ovulasyonla beraber serbest hale getirilir. Aynı anda gelişim gösteren diğer folliküller ise gelişimini tamamlayamaz ve bu duruma atrezi (invölüsyon) denir. Ross & Pawlina, 2014)

Atrezi gerçekleşme mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte FSH salınımının engellenmesi üzerinden ilerlediği belirtilmektedir (Ross & Pawlina, 2014). 28 günlük bir döngünün ortalama 14. gününde ovulasyon gerçekleşmektedir. Ovulasyon ile karakterize olan bu evrenin hakim hormonu LH hormonudur. Ovulasyondan belirli bir süre önce LH miktarında hızlı bir artış meydana gelir. Eş zamanlı olarak FSH miktarı artış göstererek; ikisi birlikte koordineli bir şekilde östrojen salgısını azaltırken, antagonisti olan progesteron salgısının ise artmasına sebep olur. Folliküller LH etkisi altında steroid yapılı hormonlar salgılamaya başlar ve özellikle Teka eksternadan salgılanan sindirim enzimleri kapsül duvarını güçsüzleştirirken, hızlanan prostaglandinlerin sentezi ile follikülün şişmesi ne sebep olurlar.

Folikül sıvısındaki artış basınç artışına sebep olurken proteolitik enzimler hücre içi bağlantılarını azaltarak, folikülün stigma denilen noktadan yırtılmasına ve oositin hücre içi boşluğa bırakılmasına neden olur. Atılan bu kompleks yapı fimbriyaların uyumlu hareketi sayesinde tuba uterinaya doğru alınırken, geride kalan folikül hücreleri teka tabakaları ile birlikte sırası ile korpus hemorajikumu ve ardından korpus luteumu oluşturur. Oluşan bu yapının salgıları ise östrojen, progesteron ve analogları miktarca artarken; gonadotropin salınımı ise durdurulur. Bu döngü kısmına ise luteal faz denmektedir (Silbernagl & Lang, 2011; Guyton & Hall, 2013).

2.6. Forkhead Transkripsiyon Faktörleri ve FoxO3

Forkhead ailesine ait proteinlerin keşif aşamasında primer olan *Drosophila* üzerinde yapılan deneyler etkili olmuştur. FoxO ailesinin sahip olduğu herhangi bir proteinde meydana gelen genetik varyasyon, *Drosophila* cinsi sineklerde kafa şeklinin çatal benzeri sivri bir şekil almasına neden olmuştur. (Ünlüsoy ve Ertuğrul, 2014; Carter ve Brunet, 2007).

Forkhead Transkripsiyon Faktörleri, görevsel olarak incelendiğinde (FOXO ya da FoxO); IGF-I/PTEN/Akt iletişim mekanizmasının aksamasına sebep olmaktadır. (Abali, ve diğerleri, 2013; Huang ve diğerleri, 2016).

Sayısız zengin bir çeşide sahip olan forkhead ailesi FoxO1, FoxO3a, FoxO4 ve FoxO6 gruplarına sahip olan bir gen ailesidir. (Abali, ve diğerleri, 2013; Huang ve diğerleri, 2016).

Akt fosforilasyonu ile karakterize olan FoxO faktörleri Akt fosforilasyonu ile proteinlerin çekirdekten sitoplazmaya geçişini yavaşlatır. FoxO'nun başlama noktasından sonraki diziler ifadesi apoptotik genlerin aktivitesi üzerinde etkiyi ortaya koyarken (Abali, ve diğerleri 2013; Huang, ve diğerleri, 2016) FoxO proteinleri apoptotik etkileşimler için önem arz etmektedir (Abali, diğerleri, 2013) (Huang, ve diğerleri, 2016). Özellikle FoxO3 ve FoxO4 proteinleri fosforilasyon ve FSH hormonu ile reorganizasyon edilirken, kemirgen ovaryumu üzerinde de etkisi olduğu ifade edilmektedir (Burgering ve Kops, 2002).

FoxO proteinleri gametogenez üzerinde önem arz eden fonksiyonlara sahipken özellikle bu aile üyelerinden olan FoxO3 proteini primordial follikül aktivasyonu için önemli iken primordial folliküllerde , primer oositlerde iimmünohistokimyasal olarak

belirlenebilmektedir (Richards,ve diğerleri, 2002). Dişilerde ovaryal follikül topluluğu menopoza kadar maturasyon ve atrezi döngüsü ile miktar olarak azaltırken FoxO3 proteinine ovaryumda follikül bütünlüğünü korur ve bireyde FoxO3 proteini sitoplazmik olarak yerleşim göstermektedir (Tarnawa E. , Baker, Aloisio, Carr, and Castrillon;2013). (Pelosi ,ve diğerleri 2013) Postnatal evrenin 3. günden itibaren yavaş yavaş çekirdeğe doğru konumlanmaya başlayan FoxO3 14. günde ise çekirdeğe lokalize olur. FoxO3 proteini hayat boyu oosit nükleusunda konumlarak daimi olarak orada kalırken özellikle FoxO3 proteininin primordial follikülün olgun oosite farklılaşması sırasında moleküler bir anahtar olduğu belirlenmiştir (Pelosi,ve diğerleri, 2013).

FoxO3 proteininin artan seviyelerde ekspresyonu ise farelerde ovaryum kapasitesini hızlı bir şekilde arttırabilmektedir (Tarnawa ve ark., 2013). FoxO3 proteininin bilinen görevleri haricinde tümörögenenezis, hücre döngüsü durdurulması , embriyogenezis ve apoptozis gibi birçok hücreyel faaliyetin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir.(Kaufmann,ve Knochel, 1996; Ünlüsoy ve Ertuğrul).

2.7. Taurin ve Etki Mekanizması

1827 yılında Alman kökenli bilim insanları Friedrich Tiedemann ve Leopold Gmelin tarafından yapılan çalışmalar esnasında öküz safrasından elde edilen ve o dönemde Gallen-Asparagin olarak adlandırılan özellikle vucutta karaciğer,kalp, beyin, retina ve iskelet kası başta olmak üzere memeli dokularında miktar olarak fazlaca yer kaplayan ağırlığı 125 kDa olan ve suda çözünebilme özelliğine sahip olan hücre içi bir β -aminoasitidir. (Chesney, 1985; Awapara,1956; Jacobsen ,ve diğerleri, 1968) (Hayes,ve diğerleri, 1981).

Merkezi sinir sistemi (MSS), retina gelişimi, kalsiyum modülasyonu, membran stabilizasyonu, üreme ve bağışıklık gibi birçok temel biyolojik süreçte önemli bir etkiye sahip olan taurin miktar olarak bakıldığında özellikle meme plazması hücrelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve sülfür içeren bir aminosit türevidir. (Huxtable RJ, 1992; Sturman JA, 1993).

Sentezi türe bağlı olarak farklılık gösteren taurin öncelikli olarak sıçanlarda yüksek oranda bulunurken, insanlarda ise daha düşük oranlarda seyredirken insanlarda diyetle alımı esas olan taurin total vücut ağırlığının oransal olarak % 0,1'ini oluşturmaktadır. Vücutta miktar

olarak az bulunan taurin karaciğer ve ona benzer dokulardan de-novo sentez yoluyla miktarı arttırılırken aynı zamanda dışarıdan hazır şekilde de alınımı gerçekleşmektedir (Bouckennooghe,ve diğerleri , 2006). Taurinin öncül aminoasitler metionin ve sistein amino asitleri iken amino asitlerin yapısında bulunan karboksil grubu taurinin yapısında sülfonat grubu olarak kendini göstermektedir.Taurin sentezi sistein sülfonik asit dekarboksilaz enzimi ile metionin ve sistein aminoasitlerinin birlikte etkileşimi sayesinde sentezlenmektedir. En son aşamada ise hipotaurin oluşumu ile birlikte bu taurine okside edilmektedir (Youive diğerleri , 2015)(Ripps ,ve diğerleri , 2019).

Oksidatif stresin sebep olduğu başlıca enfeksiyon, akut ve kronik inflamasyonlar, kanser ve ileri yaş gibi durumlar doku hasarından sorumlu iken belirli antioksidan enzimleri nin oksidatif streseten yoğun bir şekilde etkilendiği ve taurinin ise enzimlerin hasar görmesini engelleyerek, oksidatif stresi sınırlandırdığı gözlenmektedir.

İnflamatör bölgede, oksidatif strese esas olarak Reaktif Oksijen Türleri (ROT) aracılık ederken bu ROT lar nötrofil, makrofaj, eozinofil gibi aktif hale gelen lökositler tarafından üretilmektedir. Çeşit olarak bakıldığında hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit (O_2^-), nitrik oksit (NO), hidroksil (HO^-), hipokloröz asit (HOCl), singlet oksijen (O_2) radikalleri ROT çeşitlerinin başında gelmektedir özellikle görevlerine bakılacak olursa hücrel savunmada patojenlere karşı korur ayrıca savunma sırasında da doku hasarından sorumludur.Reaktif oksijen metabolitleri ne kadar zararlı gibi gözüksede her zaman hücre içerisinde faydalı görevleride bulunmaktadır.Süperoksit ve hidrojen peroksit fagositoz yapma yeteneği ile hücreler ile bağlantı kurar ve mikroorganizmaları yok ederler.(Halliwell;1987).

Antioksidanlar , hücre hasarının önlenmesinde görev yaparken aynı zamanda 3 mekanizma üzerinde etki göstermektedirler bunlar ROT üretiminin azaltılması için ROT'un nötrleştirilmesi ve ya ROT'un etkisine müdahale edilmesi gerekmektedir(Schaffer;2009). ROT etkileri tamamen taurin tarafından ortadan kaldırılmasa da taurinin ROT üretiminin etkili bir inhibitörü olduğu öne sürülmüştür.

Yüksek konsantrasyonlarda oksidasyona maruz kalan dokulardaki taurin miktarı düşük maruziyet gösteren dokular ile kıyaslandığında taurinin fazla olması, oksidatif stresi hafifletmede etki gösterirken özellikle bu antioksidan etkisinin sebebi ise HOCl ve HOBr'nin nötralizasyonudur (Oliveira , ve diğerleri, 2010) (Nakamori, 1990).HOCl ve HOBr, ROS

üretimi ile karakterize edilen akut inflamasyon sırasında ortaya çıkan oldukça toksik oksidanlar ike taurin yapısal olarak dokuları klorlu oksidanlardan korumaya çalışırken . HOCl, aminler (-NH₂) ve kükürt içeren moleküller (R-SH) ile hızlı bir şekilde etkileşime girer ve HOCl'nin zar içindeki -SH veya -NH₂ gruplara saldırırken zarın parçalanmasını sağlar. (Nakamori, 1990). Taurin kendi içinde yapısal olarak farklılıklar göstermekle beraber özellikle TauCl ve TauBr'nin, antimikrobiyal ,antienflamatuar özelliklere sahip olması, fagositoz yapma yeteneğine sahip olan hücrelerin aktivitesini baskılaması yanısıra, antioksidan etki mekanizmasına sahip olduğu da bilinmektedir. Ek olarak TauCl, antioksidan enzimlerden olan peroksiredoksin-1 ve tioredoksin-1 etkileşim mekanizmalarını önemli ölçüde arttırarak, ROT üretiminin azalmasına sebep olur ancak TauCl ve TauBr doz duyarlı bir şekilde oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonunu *in vitro* olarak önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir.(Kim, ve diğerleri ;2010).

Taurinin antioksidan mekanizmasının tamamının HOCl ile ilişkili olmadığı, nötrofil içermeyen sistemlerde olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir.Taurinin dokulardaki antioksidan parametrelerini arttırarak da antioksidan etki mekanizmasına sahip olabileceği bildirilmektedir .

Araştırmacılar tarafından taurinin belirgin antioksidanların ekspresyonunu ve aktivitelerini önemli ölçüde arttırdığını ve bunların katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi belirli antioksidanlar olduğunu göstermişlerdir.(Jang ,ve diğerleri ,2009).

2.8. İzotretinoin ve Etki Mekanizması

1982 yılının Mayıs ayında izotretinoinin, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından akne tedavisinde kullanılabilmesi için ağızdan tedavi mekanizmalı bir kapsül şeklinde hazırlanmıştır (Leyden, Del Rosso, ve Baum, 2014). Kanada, Amerikan ve Avrupa klinik merkezlerinin uygulama kılavuzlarında ise izotretinoinin, daha çok orta-şiddetli akne tedavisi için kullanımını önerilmektedir (Vallerand ve ark., 2017). Özellikle dirençli, herhangi bir farklı tedavi yöntemine cevap vermeyen nodüloistik sivilce tedavisinde kullanımı öngörülmüş ancak roda gibi bazı deri hastalıklarında da kullanılabileceği öngörülen sentetik bir A vitamini analogu olarak belirtilmiştir (Kartal,ve diğerleri 2017; Gürel ,ve diğerleri, 2017).Kullanım alanlarına bakıldığında özellikle derideki yoğun dokusal bozulmalar ve ağır akne görüntüsünün tedavisi edilebilmesi için kullanılan retinoik asit

türevli ajan olan izotretinoin, 13-cis tretinoin izomeridir. Bu izomer; doku altında biriken yağ dokusunu etkin bir şekilde azaltırken, sebum salgısını da inhibe edici bir özelliğe sahiptir (Rosenfeld,ve Loose, 2017).

Teratojenik bir madde olan izotretinoin özellikle hamile ve karaciğer rahatsızlığı bulunan bireylerde kullanılmamalıdır (Rosenfeld, ve Loose, 2017). İzotretinoinin depresyon, intihara meyil, saldırgan ruh hali, psikoz gibi bazı psikiyatrik yan etkilerinin yanı sıra kendine zarar verme konusunda da etkileri olduğu bilinmektedir ne kadar fazla olumsuz özelliği olsada organ gelişimi üzerindeki etkisi pozitifdir. Retinoitler memelilerde erken ve erişkin dönemde doğal olarak üretilebilirken, etken maddesi ise A vitaminidir. (Bremner, Shearer, ve McCaffery, 2012).

Hamile bir birey tarafından 3. Ve 5.haftalarda kullanılması düşük riskini ve gelişim sırasında defektleri artırır aynı zamanda beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sebep olmaktadır. (Moore and Persaud, 2002). (Bremner, Shearer, ve McCaffery, 2012).

İzotretinoin üzerinde yapılan deneyler sonucunda; ağız içi mukoza ve burun mukozası tahribatı, ışığa karşı duyarlılık, lekelenmeler, deride kuruma ve yarıma, saç dökülmesi ve kırılabilirlik en sık rastlanan yan etkileri olduğu aynı zamanda eklemlerde yoğun ağrı ve nadir de olsa kas romatizması ile lipoprotein lipazın aktif özelliğini ortadan kaldırarak, serum trigliseritin miktar olarak yükselişine sebep olması yaygın olarak görülen diğer yan etkileri olarak sıralanabilmektedir (Rosenfeld,ve Loose, 2017)(Gürel, Şahin, veÇölgeçen, 2017).

Üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinen izotretinoin ani düşük ihtimalinin artırırken aynı zamanda maruziyet miktarı arttıkça(ver rezervi üzerinde ciddi bir azalışa sebep olduğu ve sıçan ovaryumları üzerinde ise daha çok toksik etkilerden sorumlu olabileceği belirtilmektedir (Abali,ve diğerleri ,2013)(Schnorr,ve diğerleri,1991)

İzotretinoin, öncelikli olarak A vitamininden doğal olarak oluşan bir retinoid olmakla beraber 13-cis-RA ve all-trans retinoik asit (ATRA) yarılanma ömrüne sahip ancak bu yarılanma ömürleri farklılık göstermekle beraber; 13-cis-RA 20 saatlik yarı ömür ile belirtilirken ATRA ise 1 saatlik yarı ömre sahiptir. Bu iki molekül birbirine dönüşebilme yeteneğine sahip olmakla beraber, izotretinoin ilk olarak karaciğerde geçerken kanda %99

plazma albümin ile bağlantı gerçekleştirir. (Saurat J-H, Sorg O. , Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L;2018).

A vitaminin aksine; izotretinoin karaciğerde veya sebace bezlerde depolanma özelliği bulunmaz iken sırası ile bakıldığında all-trans tetinoik asit; 9-cis retinoik asit, 13-cis-4-oxo-retinoik asit (4-oxo-izotretinoin), all-trans-4-oxo-retinoik asit (4-oxo-tretinoin), 9-cis-oxo-retinoik asit olmak üzere 5 tane biyolojik yolağa sahip olan metabolitleri bulunmaktadır. (Saurat J-H, Sorg O. Retinoids. ,JL, Schaffer JV, Cerroni L;2018).

İzotretinoinin öncelikle diğer retinoidler gibi etkilerini ancak uygun olan reseptörlerine bağlanarak gösterebilirler özellikle 4-oxo-izotretinoin öncül bir metabolik olması ile beraber ancak oksidasyon ile oluşur. Ortaya çıkan izotretinoin metabolitleri depo edilebilme özelliğine sahip olmadığından dolayı idrar ve feçesle atılır. Teratojeniteden kaçınmak için ve herhangi metabolik ve fizyolojik bir sorun ortaya çıkmaması adına embriyo üzerinde negatif etkilere sahip olan ilaç bittikten en az 1 ay sonra gebe kalınması önerilmektedir (Saurat J-H, Sorg O.,Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L;2018).

İzotretinoinin son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir Forkhead box O (FoxO) transkripsiyonu üzerinde etkileridir. Özellikle sağlıklı bireylerde FoxO (özellikle FoxO3a) TRAIL ekspresyonundan sorumludur (Draghici C-C, Miulescu R-G, Petca R-C, Petca A, itraşcu C, Şandru F; 2021)

İzotretinoin ve kadın infertilitesi üzerine yapılan insan ve hayvan çalışmalarında anti-müllerian azalma, folikül atrezisinde yükseliş ve overyum rezervinde önemli bir derecede azalma gözlemlenmiştir. Yapılan diğer bir araştırma ise göstermiştir ki; FSH, LH ve E2 seviyelerinde azalma ile over kapasitesi ve antral follikül miktarında değişikliğe sebep olduğu saptanmış ancak takiplerde normal değerler gözlenmiştir (Bagatin E, Costa CS ;2020,Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Garza-Garza LA, Bustamante-Arias A,Colorado-Zavala MF, Cardenas-de la Garza JA; 2020, Ozturk S, Ozturk T, Ucak H, Erden I, Demir B, Kayali A, ve diğerleri ; 2015,Kacamak P, Ozogul C, Saribas GS, Akarca Dizakar SO, Emniyet Sert AA,;2020)

Dişi ratlarda oosit maturasyonu üzerinde yapılan bir araştırmada ise yüksek derecede toksik etkiler bildirilmiştir.(Bagatin E, Costa CS ;2020, Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Garza-Garza LA, Bustamante-Arias A,Colorado-Zavala MF, Cardenas-de la Garza JA; 2020, Ozturk S, Ozturk T, Ucak H, Erden I, Demir B, Kayali A, et al.; 2015)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada GÜDAM olarak alandırılan açık adı ile Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temini sağlanan ağırlık olarak 250 ± 20 gr ağırlığında 6-8 haftalık 30 adet Sprague-Dawley cinsi dişi rat (Abali et al. 2013; Wu et al 2017) kullanılmıştır. Deney prosedürü GÜDAM laboratuvarında uygulandı. Ratlar her biri yaşam alanı ayrı kafeslerde olacak şekilde 12 saat aydınlık-karanlık siklusa 22 ± 2 derecelik ortamda, standart sıçan yemi ve ad libitum içme suyu ile beslendi. Dozların uygun olarak verilebilmesi için ratların ağırlıkları her gün düzenli bir şekilde ölçüldü ve kaydedildi.

Deney hayvanları ile ilgili uygulanacak her türlü işlem için yerel etik kurul izni alındı (T.C. Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı G.Ü.ET-23.080 kodlu Değerlendirme ve Onay yazısı (ekler bölümünde belirtilmektedir).

3.1. Kimyasallar

20 mg izotretinoin etken maddesi içeren kapsüller (Aknetrent, Recordati Pharma) açılarak A sınıfında bulunan hacim şişelerine aktarılırken istenilen konsantrasyonda süspansiyon elde etmek için 1.42 ml susam yağında çözülümü gerçekleştirildi.(Tsai ve ark., 2013; Asai and Wanatabe, 2000). Taurin tozu ise (%100) steril serum fizyolojik (SF) içerisinde çözüldü. Deney prosedüründe kullanılan tüm kimyasallar, yerel eczanelerden temin edildi.

3.2. Deney Prosedürü

Denekler spontan olarak, her grup 6 denek olacak şekilde 5 ayrı grub oluşturuldu ve 28 günlük deney süresince tüm ajanlar deneklere oral gavaj yolu ile uygulandı:

Sham (SF) Grubu: Taurin çözücüsü olarak kullanılan serum fizyolojik (SF) uygulaması.

Sham (Susam Yağı) Grubu: İzotretinoin çözücüsü olarak kullanılan saf susam yağı uygulaması.

Taurin Grubu: 300 mg/kg taurin (SF içerisinde çözülmüş) uygulaması (Wu ve ark., 2017; Chen ve ark., 2022).

İzotretinoin Grubu: 5 mg/kg izotretinoin (susam yağı içerisinde çözünmüş) uygulaması (Dopheide ve ark., 2008).

İzotretinoin ve Taurin Grubu: 5 mg/kg izotretinoin (susam yağı içerisinde çözünmüş) ve 300 mg/kg taurin (SF içerisinde çözünmüş) uygulaması.

Çizelge 3.1. Deney prosedürü

GRUP 1 SHAM (SF) KONTROL	n=6	SF/28 Gün Gavaj
GRUP 2 SHAM (SUSAM YAĞI) KONTROL	n=6	Susam Yağı/28 Gün Gavaj
GRUP 3 TAURİN	n=6	300 mg/kg/28 Gün Taurin (SF'de Çözünmüş) Gavaj
GRUP 4 İZOTRETİONİN	n=6	5 mg/kg/28 gün İzotretionin (Susam Yağında Çözünmüş) Gavaj
GRUP 5 İZOTRETİONİN+TAURİN	n=6	5 mg/kg/28 Gün İzotretionin+300 mg/kg/28 Gün Taurin-Gavaj

3.3. Deneyin Sonlandırılması

İntramuskuler 45mg/kg ketamin ve 5mg/kg, intramuskuler xylazine ile anestezi uygulanarak sırt üstü pozisyonda yatırılan denekler, derin anestezi altında intrakardiyak kan örnekleri alınarak bilim uğruna feda edildi. Sakrifikasyon sonucu deneklerin kanlarından elde edilen serum örnekleri ile ovaryum dokuları alınarak, deneysel analizler için uygun koşullarda muhafaza edildi.

3.4. ELISA Yöntemi (Serum Anti-Müllerian Hormon [AMH])

Serum örneklerindeki AMH değerleri E0456Ra kod numaralı (BT LAB, Bioassay Technology Laboratory) AMH kiti ile ELISA cihazında çalışıldı. Deney sonucundaki tüm absorbans ölçümleri 530 nanometre dalga boyunda ya da bu dalga boyuna en yakın dalga boyunda ölçülmesine özen gösterildi.

Test Çalışma Adımları:

1: Seçili kuyucuğa Reaktif-1 ile numune pipetlendi ve karışım sağlandı (karışım vortex ile veya kullanılan otomatik pipet ile en az 3 kez çekildi ve tekrar pipetlendi).

2: Reaktif-1 ile numune karıştırıldıktan sonra ilk okuma alındı (A1).

3: Reaktif-1 ile numune karışımına Reaktif-2 pipetlenerek eklendi ve karışım sağlandı.

4: Reaktif-2 karıştırıldığı andan itibaren zaman başlatıldı. 5 Dk inkübatörde beklendi.

5: İnkübasyon süresi sonunda ikinci okuma alındı (A2).

6: $A2 - A1 = \text{Numune Sonucu (Ham Sonuç)}$.

AMH sonucu = $[\Delta \text{Abs Numune} / \Delta \text{Abs Standard}] \times 10$

Elde edilen sonuç birimi $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

3.5. Işık Mikroskopik Takibi Yöntemi

Deney bitiminde alınan ovaryum dokusu örnekleri %10 nötral formaldehit solüsyonunda 72 saat süresince tespit edilerek, parafin blokların hazır hale getirilmesi için rutin ışık mikroskop takip prosedürüne alındı. Hazırlanan parafin bloklardan histokimyasal inceleme için rodajlı lamlara ve immünohistokimyasal inceleme için polizin kaplı lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

3.5.1. Hematoksilen-eozin boyama yöntemi

- Haris Hematoksilen Hazırlanışı:

1 gram Hematoksilen

10 ml saf etil alkol

Potasyum alum $(\text{Al}_2\text{SO}_4)_3\text{K}_2\text{SO}_4 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$

Saf su 200 ml 20 g

Civa oksit (HgO) 0,5 g

8 ml Glasiyal asetik asit

Boya hazırlanış süreci

1gram miktarında Hematoksilen alınıp, 10 ml etil alkolde çözdürölüp potasyum alum ise saf suda ısıtılarak çözüldürölüdü. İki erime noktasına ulaşmış çözelti birbirine karıştırlıp ½ Dk boyunca kaynatıldı ve daha sonra hemen soğutularak hızlı bir şekilde içerisinde civa oksit eklendi, soğuk su banyosuna alınarak hızlı bir şekilde soğuması beklenildi. Hazırlanacak olan boyanın en son aşamasında ise karışıma glasiyal asetik asit eklendi.

- Eozin Y Hazırlanma Aşamaları;

Eosin Y (Yellowish) 100 mililitre 1 gram saf su

Bir adet küçük Timol kristali Eosin B (Bluish) % 90 alkol içinde doyurulmuş

- Hematoksilen-Eozin Boya İşlemi

Lama alınan kesitlerin üzerindeki parafinin tam anlamı ile kaybolması için etüvde 57°C’de 20 Dk ya da 60°C’de bir gece boyunca bekletildi.

2x 15 dakika ksilol çözeltisinde

10 dakika % 100’lük alkol serisi

10 dakika % 96’lık alkol serisi

10 dakika % 80’lik alkol serisi

10 dakika % 70’lik alkol serisi

10 dakika % 50’lik alkol serisi

Alkol uçana kadar kurutu ve daha sonra 10 dakika akar suda yıka.

10-15 dakika Harris Hematoksilen beklet

10 dakika akar suda yıkandı

%70 alkol + 2-3 damla Glasiyal asetik asit karışımına batırılıp ve 2-3 dip yapıldı.

10 dakika akar suda yıkandı

5-10 dakika Eozin

10 dakika akar suda yıkandı

1-2 dakika % 50 alkol serileri

1-2 dakika % 70 alkol serileri

1-2 dakika % 80 alkol serileri

1-2 dakika % 96 alkol serileri

1-2 dakika % 100 alkol serileri

2 x 15 dakika Ksilol'de bekletildi ve Entellan ile kapatıldı.

Hematoksilen-Eozin boyamaları sonucu elde edilen seri kesitlerde her grup ve her denek için follikül sayımı gerçekleştirildi. Yapılan sayımda folliküller primrodial follikül, unilaminar ve multilaminar primer folikül, sekonder folikül , Graaf ve atretik folliküller ile korpus luteum verileri oluşacak şekilde sayıldı ve istatistiksel analiz için veriler oluşturıldı.

3.5.2. İmmünohistokimya boyama yöntemi

Polilizinli lamlara alınan kesitler 37 °C' deki etüvde gece boyunca bekletildikten sonra deparafinizasyon işlemini daha kolay bir şekilde gerçekleştirmek için etüv ısını 57°C' ye kadar çıkararak 1 saat boyunca bekletildi.

Camlar deparafinizasyon sürecini tamamlamak için 2 kez 15'er dakika ksilolde bırakılıp daha sonra ilk olarak % 100'lük, ikinci olarak % 96'lık ve son olarakta % 80'lik alkol serilerinden 10'ar dakika süre ile geçirildikten sonra 2 kez 5'er dakika süre ile distile sudan geçirilerek alkolden kurtarıldı. Doku içerisinde yerleşim gösteren formaldehit çözeltisinin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla mikrodalga fırında 1 M sitrat tamponuna (pH: 6.0) 5Dk x 3 süresince bırakıldı ve oda sıcaklığında 20 Dk soğutulduktan sonra Pap pen ile kesit üzerindeki dokuların etrafı çizildi. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmek için camlar % 3'lük hidrojen peroksit ile etkin bir şekilde bırakıldı ve bu camlar PBS (Phosphate Buffer Saline) (pH: 7.4) ile yıkanıp spesifik olmayan bağlanmaların önüne geçilmek amacıyla 10 Dk süresince Ultra V Block (Lot: PHL659660, Thermo Scientific) uygulanarak özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi sağlandı. Spesifik bağlanmaların engellenmesi aşamasının ardından ovaryum kesitleri yıkanmadan FOXO3a primer antikoruna (Bioss: bs-1548R; 1:200 [with PBS]; overnight at +4°C) etkin bırakıldı. Bekletilme süresi sona erdiğinden dokular PBS ile yıkandıktan sonra 10 Dk süresince biyotinli sekonder antikor (Lot: PHL659660, Thermo Scientific) uygulanarak primer antikora bağlanması sağlandı. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra dokular enzimin biyotine bağlanması amacıyla 10 Dk süresince streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Lot: PHL659660, Thermo Scientific) etkin bırakıldı, camlar tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kromojen olan DAB (Lot: HD47396, Thermo Scientific) uygulanarak gözle görülebilen immün reaksiyonun açığa çıkması sağlandı. Zemin boyamasında Harris'in Hematoksileni kullanılarak, camlar entellan ile kapatıldı (Seymen, 2021). Hazırlanan preparatlar Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, mikroskop altında değerlendirildi ve sisteme bağlı LAS programında resimleri çekilecekti.

İmmünohistokimyasal boyamalar sonucunda FOXO3a antikor tutulumları her bir grup ve her bir denek için birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından (gruplardan bağımsız olmak koşulu ile) değerlendirilerek H-Skor değerleri oluşturuldu. Antikor tutulumları; (0) hiç tutulum yok, (1) zayıf tutulum, (2) zayıftan ortaya değişen tutulum, (3) orta şiddetli tutulum, (4) ortadan şiddetliye değişen tutulum, (5) şiddetli tutulum şeklinde değerlendirildi.

H-Skor = $\sum P_i (i + 1)$ formülü kullanılarak hesaplama yapıldı, antikor immünreaktiviteyi 0-5 arası değerlendirilirken, P_i ise her alanda tutulum gösteren hücrelerin yüzdesi olarak kabul edildi (Seymen, 2021).

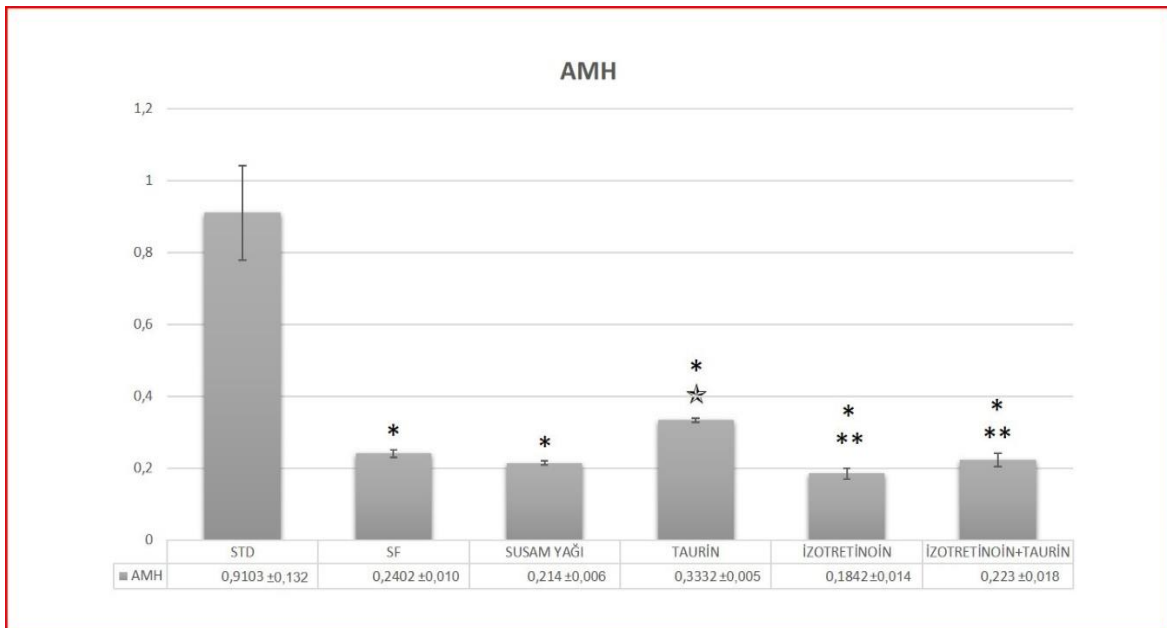
3.6. İstatistiksel Yöntem

Deneklere ait serum AMH sonuçları, follikül sayım çıktıları ile FOXO3a primer antikoruna ait H-Skor verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 20.0 Software (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak analiz edildi. Deneklerin serum AMH ve H-Skor istatistiksel verilerine ait gruplar arasındaki farklılıklar ANOVA ve Tamhane *post hoc* testleri ile analiz edildi. Deneklerin follikül sayım verileri ise ANOVA ve Tukey *post hoc* testleri ile analiz edildi. Tüm veriler ortalama±standart sapma şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Serum AMH Sonuçları

Tüm deney grupları ve tüm deneklerden tek tek elde edilen serum örneklerinde Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyeleri ELISA metodu ile çalışılmış ve ortaya çıkan veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; tüm grupların standart çıktılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Deney grupları kendi arasında karşılaştırıldığında; Taurin Grubuna ait AMH seviyesi Sham Kontrol Gruplarına karşın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. İzotretinoin ile İzotretinoin ve Taurin Gruplarına ait AMH seviyeleri ise Taurin Grubuna kıyasla istatistiksel olarak düşük şekilde tespit edildi ($p<0.05$). İzotretinoin ve Taurin Grubunda, AMH seviyesinin İzotretinoin Grubuna göre yüksek olduğu izlendi ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Serum AMH düzeylerine ait karşılaştırmalı istatistiksel grafik (*: Standart'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, ☆: Sham Kontrol Gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, **: Taurin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar).

4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları

SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitleri üzerinde yapılan küçük büyültmeli incelemelerde; ovaryum dokusunun dışarıdan tek katlı alçak boylu prizmatikten kübiğe değişen germinal epitel ile çevrili olduğu görüldü. Germinal epitel altında bağ dokusu özelliğindeki tunika albuginea ve ovaryal kortekste farklı gelişim aşamalarındaki folliküller ile korpus luteum yapıları normal izlenimlerinde ayırt edildi.

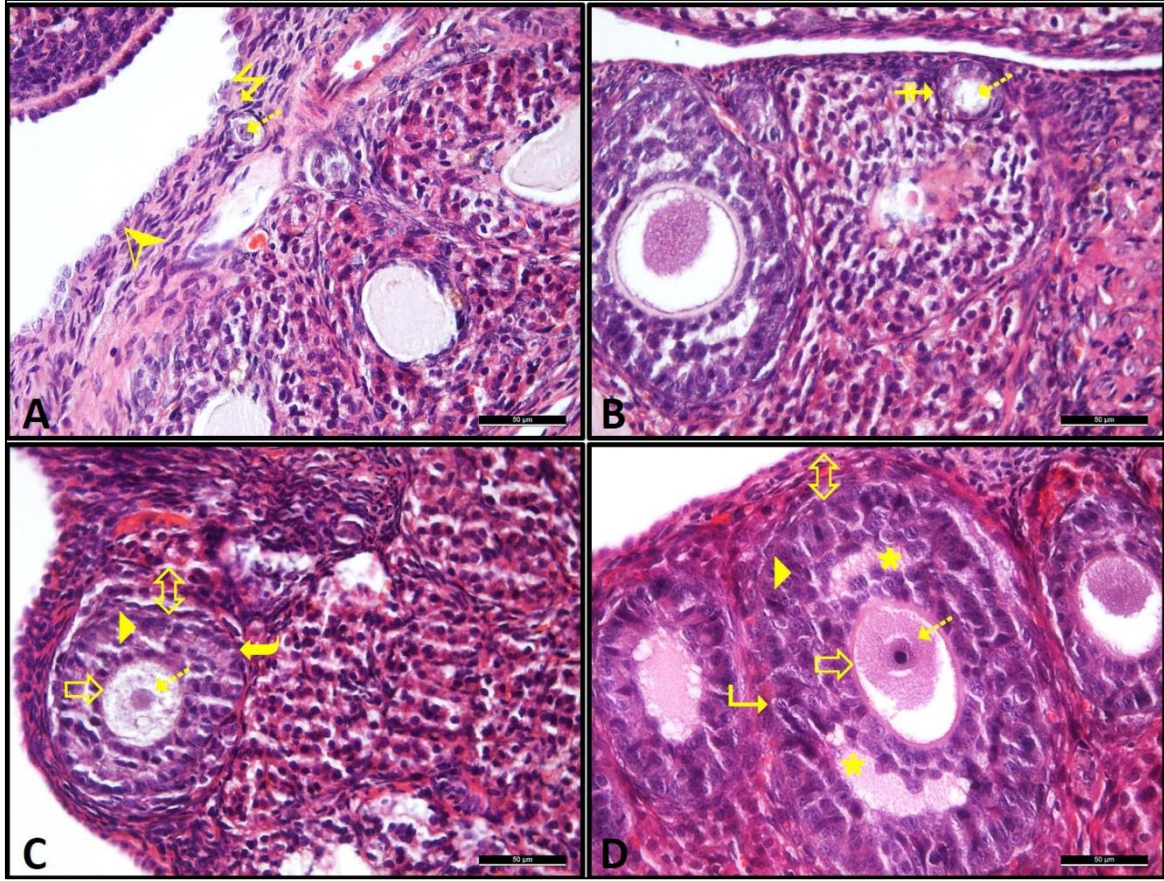
Ovaryal medulla, kan damarlarından zengin bağ dokusu özelliği ile normal histolojik görünümünde izlendi (Resim1).

Bu grupta farklı gelişim aşamalarındaki ovaryal folliküller üzerinde yapılan büyük büyültmeli incelemelerde, tunika albuginea altında yerleşim gösterme eğiliminde olan primordiyal folliküller merkezde primer oosit ve onu çevreleyen tek katlı yassı epitel hücreleri ile; unilaminar primer folliküller merkezde primer oosit ve onu çevreleyen tek katlı kübik epitel hücreleri ile; multilaminar primer folliküller merkezde primer oosit, oollemma dışında yerleşmiş eozinofilik özellikte ve düzenli kontür yapısı ile izlenen zona pellusida yapıları ve bu yapıları çevreleyen çok tabakalı granüloza hücreleri ile follikülü en dışarıdan saran bağ dokusu özelliğindeki teka yapısı ile; sekonder folliküller ise nispeten büyük çapları, merkezde yerleşim gösteren primer oosit ve oolemmayı çevreleyen zona pellusida yapıları, çok tabakalı granüloza hücreleri ve bu hücreler arasında oluşmaya başlayan antrum yapıları ve follikülü en dıştan çevreleyen bağ dokusu özelliğindeki teka interna ve teka eksterna yapıları ile normal histolojik görünümünde ayırt edildi (Resim 2A-D).

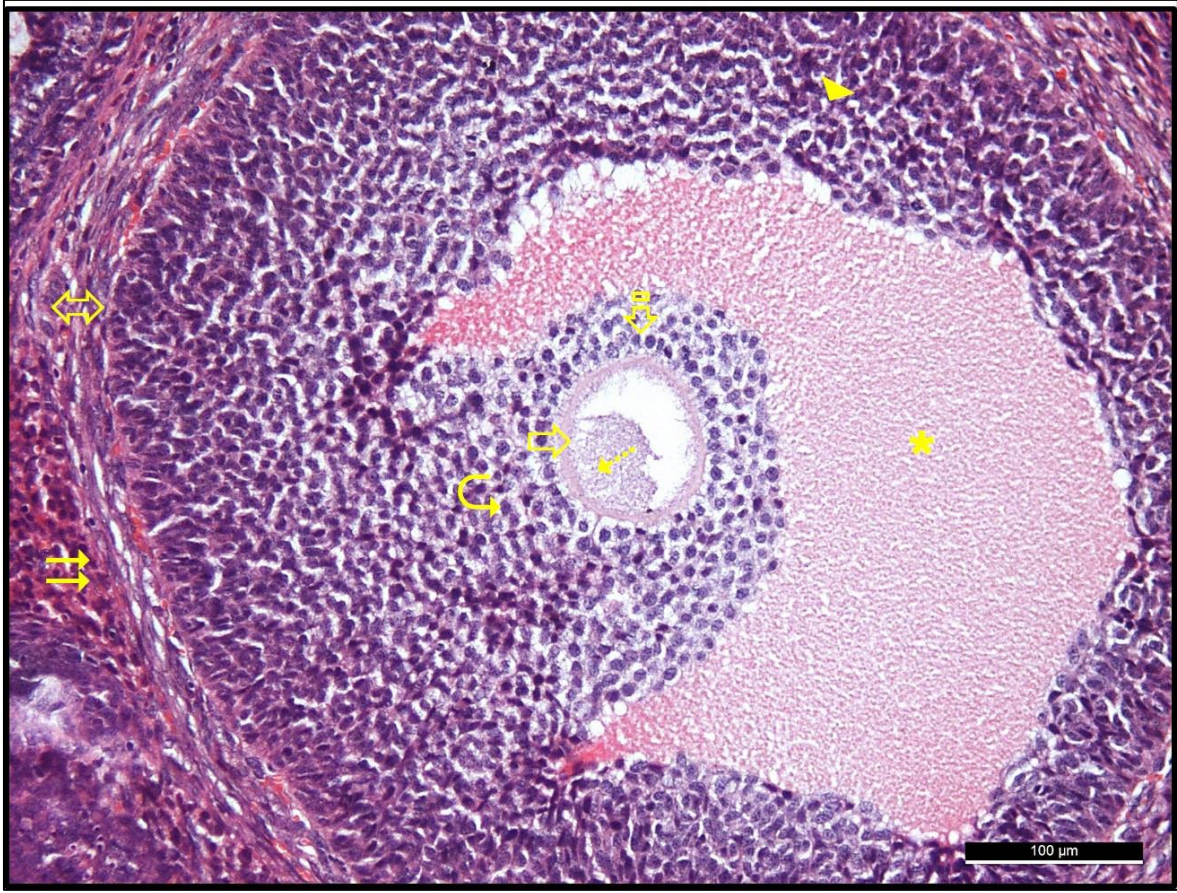
Bu grup Graaf follikül üzerinde yapılan incelemelerde; eksantrik yerleşimli primer oosit ve onu çevreleyen düzenli kontüre sahip eozinofilik zona pellusida yapısı, bu yapıların çevresinde yerleşim gösteren korona radiata hücreleri, bu hücreleri antruma taşıyan kumulus oophorus hücreleri, homojen izlenimdeki antrum ve antrumu çevreleyen granüloza hücreleri ile tüm follikülü çevreleyen teka interna ve eksterna yapıları ile normal histolojik seyrinde izlendi (Resim 3).



Resim 4.1. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ➡: Tunika Albuginea, ➡: Korpus Luteum, †: Korteks ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).

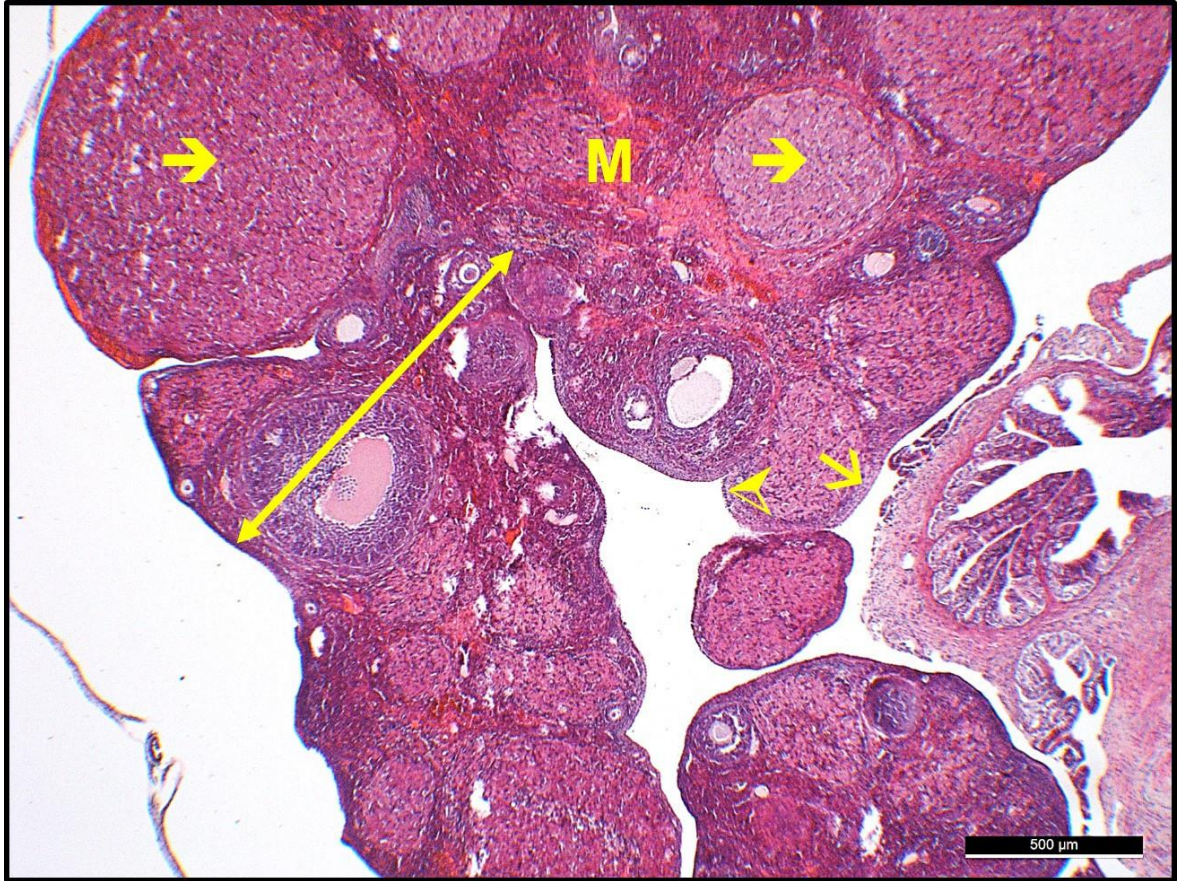


Resim 4.2. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤: Germinal Epitel, ➤: Primer Oosit, ➤: Primordiyal Folikül, ➤: Unilaminar Primer Folikül, ➤: Multilaminar Primer Folikül, ➤: Sekonder Folikül, ➤: Granüloza Hücreleri, ➤: Zona Pellusida, ➤: Teka İnterna/Eksterna ve ➤: Antrumizleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).

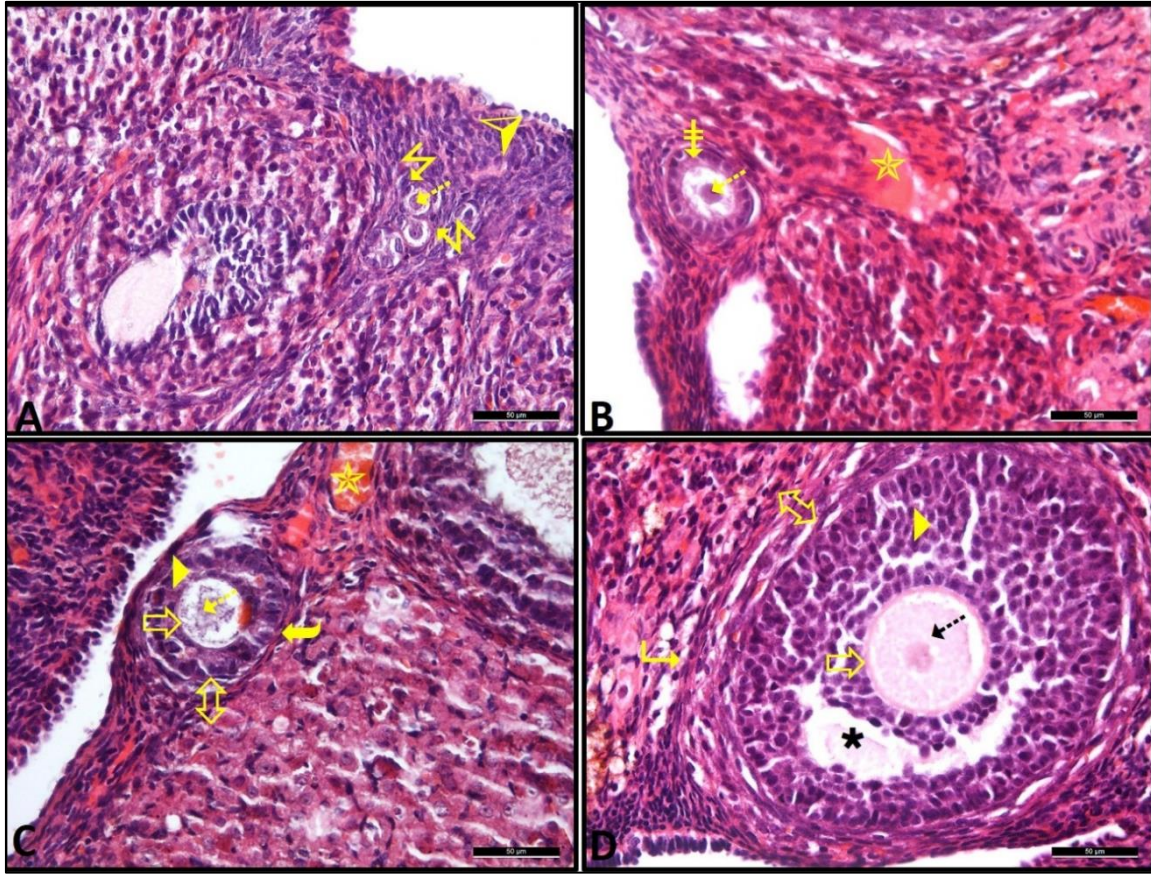


Resim 4.3. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde→ : Primer Oosit, ⇔ : Zona Pellusida, ⌘ : Korona Radiata, ▶ : Granüloza Hücreleri, ⌘ : Kumulus Oophorus, ⇔ : Teka İnterna/Eksterna, ★ : Antrum ve ⇔ : Graaf Folikülizleniyor (Hematoksilen Eozin x200).

Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan küçük ve büyük büyültmeli incelemelerde tüm histolojik yapıların, SF uygulanan Sham Kontrol Grubu ile eşdeğer olduğu görüldü. Bu verilerden ayrıcalı olarak bu grupta korpus luteum yapılarının görece fazla olduğu ve yer yer ovayral kortekste konjesyon gösteren damarların varlığı tespit edildi (Resim 4, 5A-D ve 6).



Resim 4.4. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤ : Germinal Epitel, → : Tunika Albuginea, ➡ : Korpus Luteum, ↔ : Korteks ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).

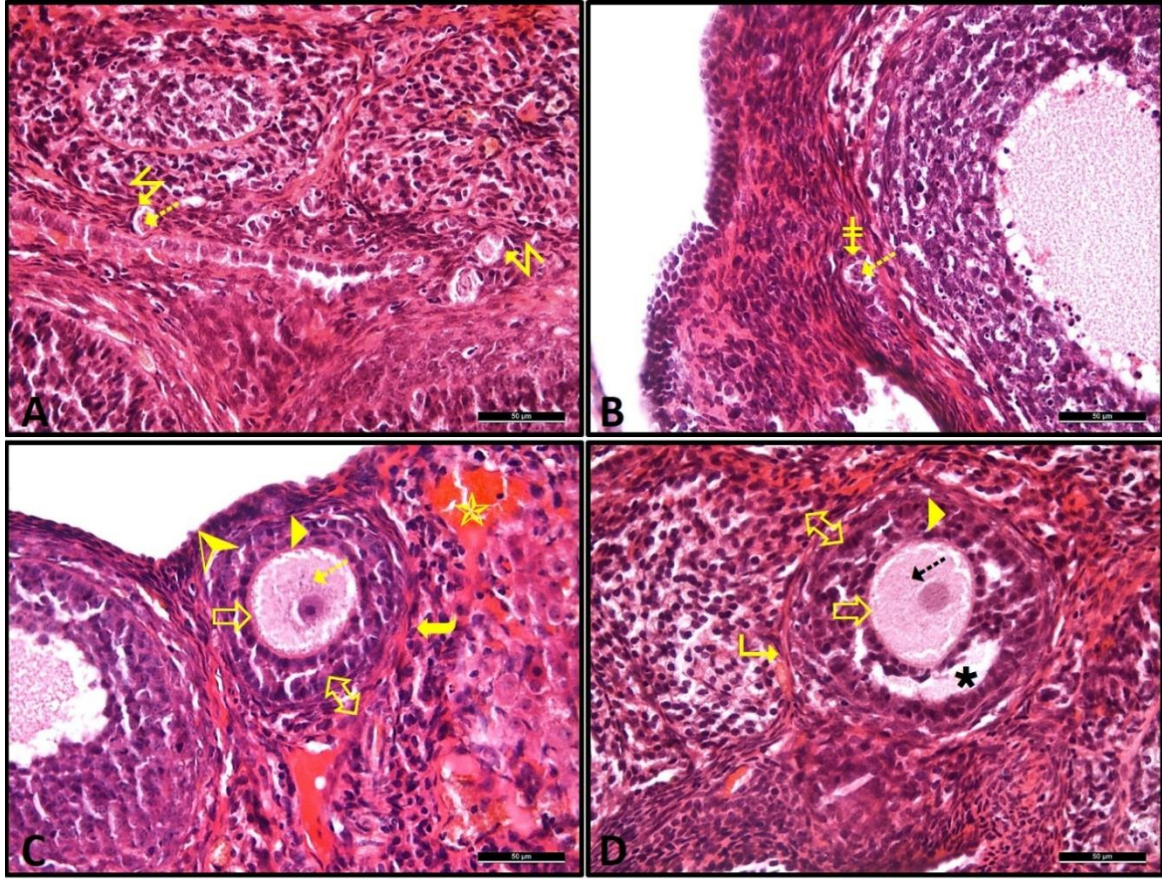


Resim 4.5. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤ : Germinal Epitel, ⇢: Primer Oosit, ⇄: Primordiyal Folikül, ⇆ : Unilaminar Primer Folikül, ★ : Konjesyon Gösteren Damar, ⇆ : Multilaminar Primer Folikül, ⇆: Sekonder Folikül, ⇆ : Granüloza Hücreleri, ⇆ : Zona Pellusida, ⇆ : Teka İterna/Eksterna ve ★ : Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).

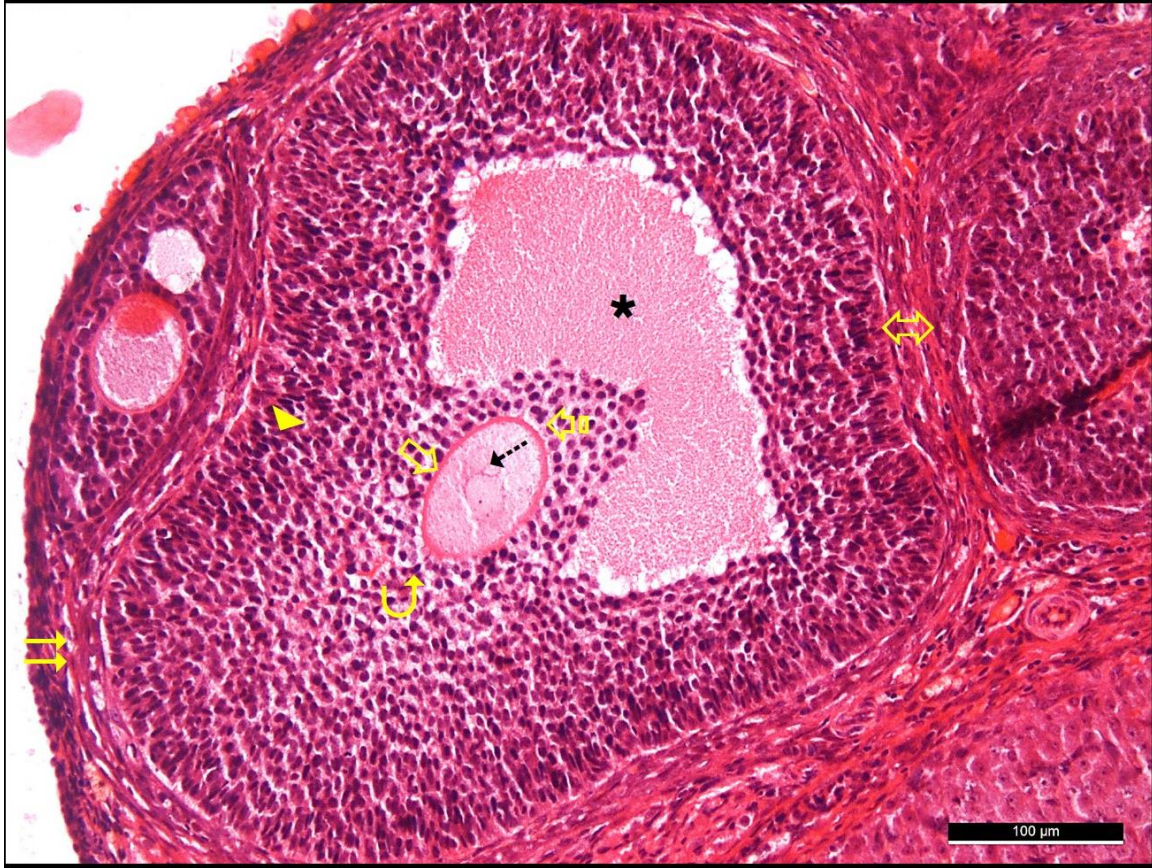


Resim 4.6. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde $\dashrightarrow$: Primer Oosit, $\Leftrightarrow$: Zona Pellusida, $\hat{\text{A}}$: Korona Radiata, $\blacktriangleright$: Granüloza Hücreleri, $\hookrightarrow$: Kumulus Oophorus, $\Leftrightarrow$: Teka İterna/Eksterna, $\star$: Antrum, $\star$: Konjesyon Gösteren Damar ve $\Rightarrow$: Graaf Folikülizleniyor (Hematoksilen Eozin x200).

Taurin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan küçük ve büyük büyültmeli incelemelerde tüm histolojik yapıların Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubu ile eşdeğer olduğu izlendi (Resim 7, 8A-D ve 9).



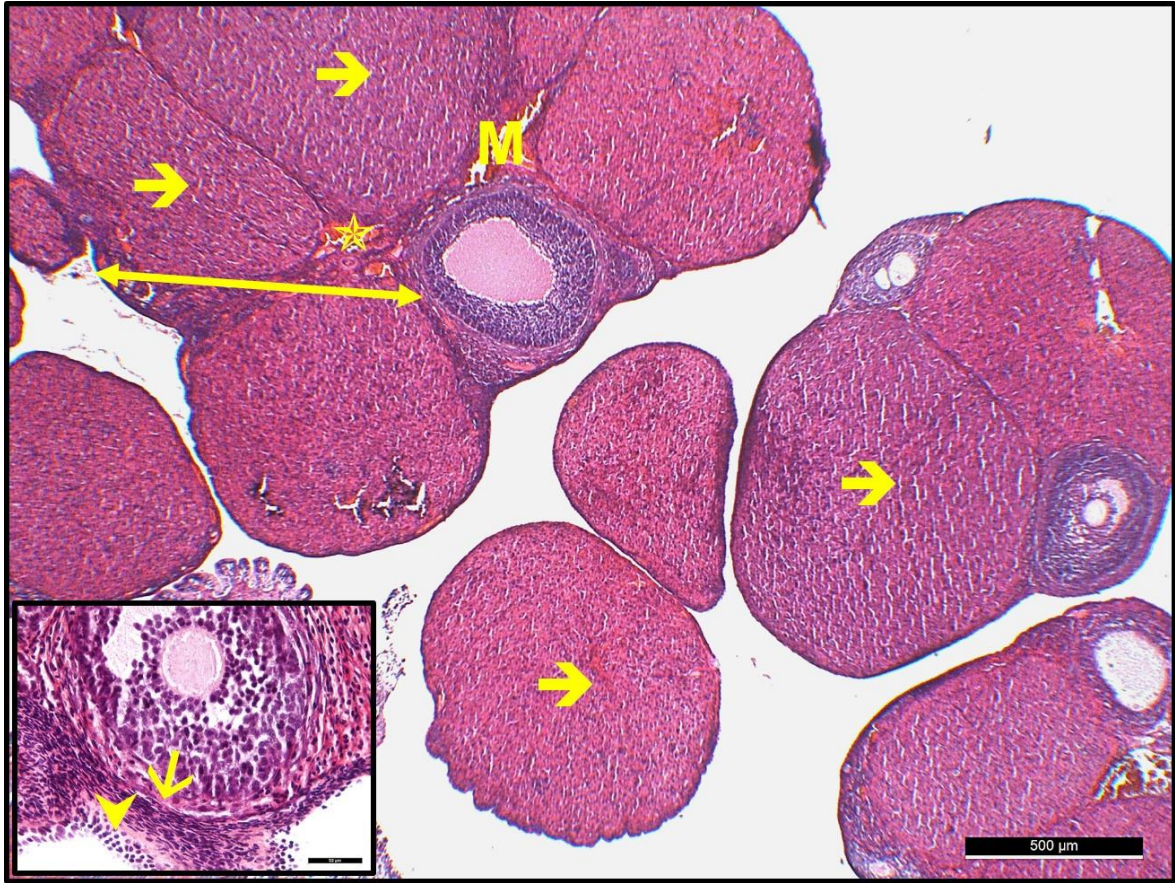
Resim 4.8. TaurinGrubuna ait ovaryum kesitinde ➤ : Germinal Epitel, ➡: Primer Oosit, ⚡: Primordiyal Folikül, ‡ : Unilaminar Primer Folikül, ☆ : Konjesyon Gösteren Damar, ➡ : Multilaminar Primer Folikül, ↪: Sekonder Folikül, ▶ : Granüloza Hücreleri, ⇨ : Zona Pellusida, ⇨ : Teka İterna/Eksterna ve ★ : Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).



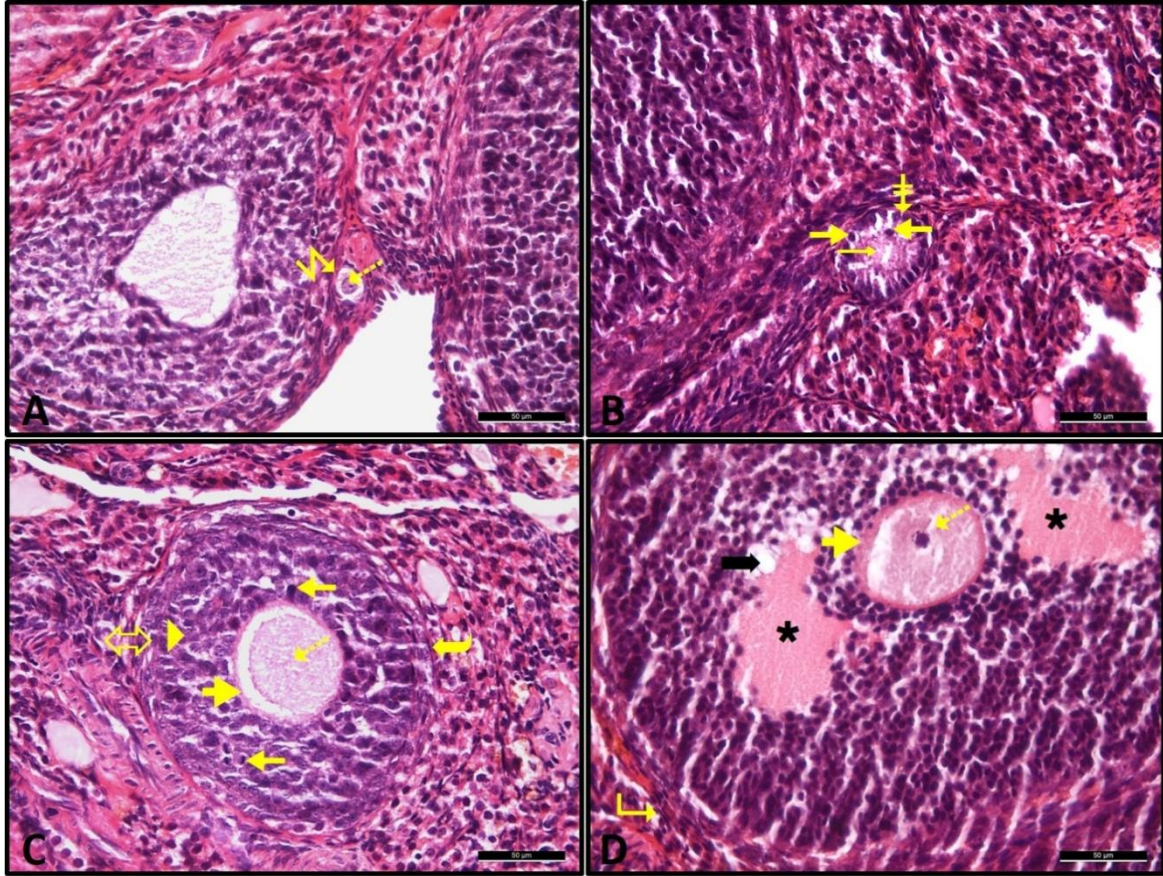
Resim 4.9. Taurin Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde $\dashrightarrow$: Primer Oosit, $\Rightarrow$: Zona Pellusida, $\hat{=}$: Korona Radiata, $\blacktriangleright$: Granüloza Hücreleri, $\hookleftarrow$: Kumulus Oophorus, $\Leftrightarrow$: Teka İnterna/Eksterna, $\star$: Antrum ve $\Rightarrow$: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).

İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan küçük büyültmeli incelemelerde, en dikkat çekici bulgu follikülogenezis sürecinin bozulması olarak tespit edildi. Bu grup ovaryal kortekste farklı gelişim aşamalarında izlenmesi gereken folliküllerin görece son derece azaldığı, buna koşut olarak korpus luteum yapılarının görece arttığı izlendi. Ovaryal medullaya ait kan damarlarında dilatasyon ve konjesyon belirgindi. Ovaryumu çevreleyen germinal epitelin normal düzenleniminden çıkarak proliferatif olduğu ve çok katlı prizmatik bir hal aldığı görüldü (Resim 10 ve Resim 10-inset). Bu grupta farklı gelişim aşamalarındaki ovaryal folliküller üzerinde yapılan büyük büyültmeli incelemelerde, primordiyal folliküller normal histolojik görüntüsünde ayırt edilirken; unilaminar primer folliküllerde ooplazmanın hyalinize bir hal aldığı ve çevre hücrelerin kübik formundan uzaklaşarak prizmatikleştiği ve normal düzenleniminden göç eden bazı piknotik hücrelerin varlığı belirgin olarak izlendi. Multilaminar primer folliküllerde en dikkat çekici bulgu, zona pellusida kontürünün bozulduğu ve yer yer ondülasyon, yer yer silinme gösterdiğiydi. Granüloza hücrelerinden bazılarının piknotik yapıda olduğu belirgindi. Sekonder folliküllere ait zona pellusidanın

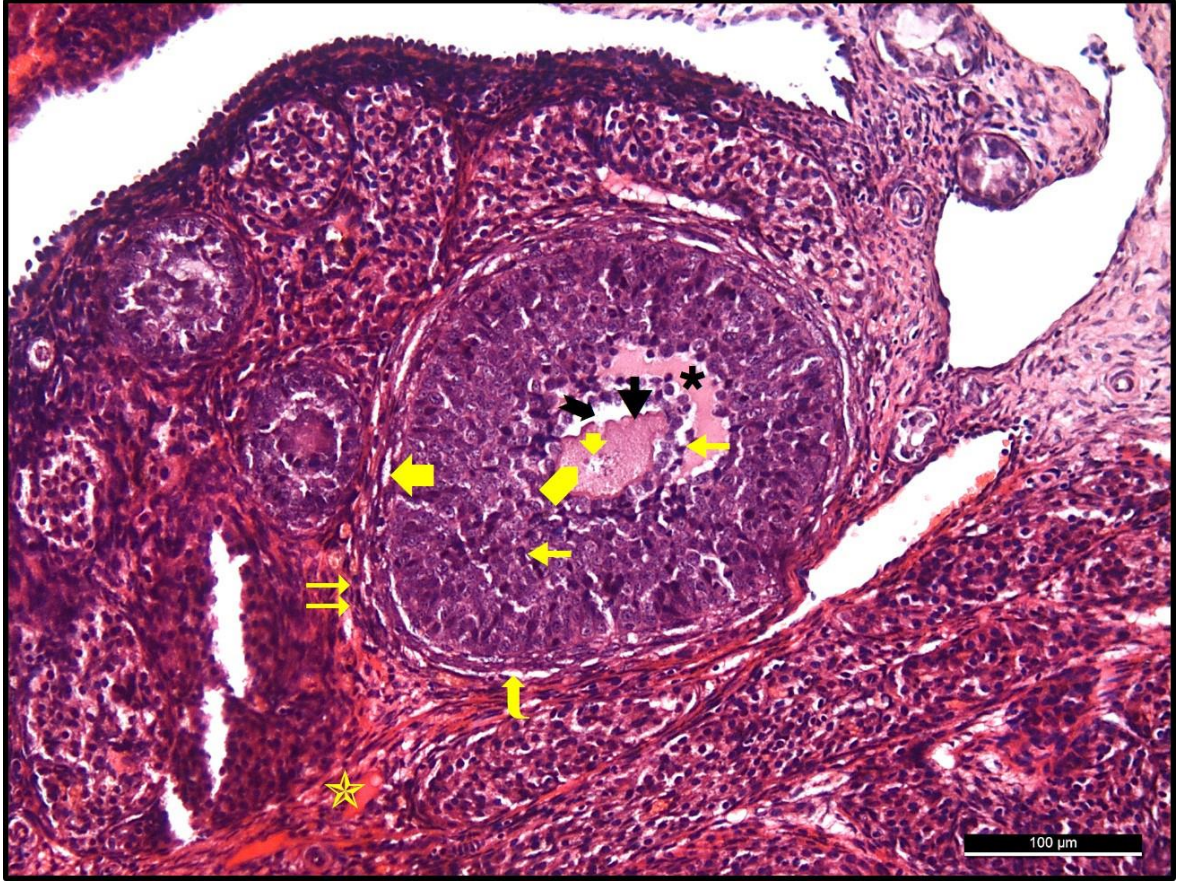
bazı alanlarda kalınlaştığı, yeni oluşan antrumların çevresinde vakuolizasyon ile uyumlu yapıların şekillendiği ayırt edildi (Resim 11A-D). Graaf folliküle ait primer oositte morfolojik deformasyon, ooplazmik vakuolizasyon ve çevre zona pellusidada ondülasyon belirgindi. Korona radiata hücrelerinin bazı alanlarda oositin deformasyonuna bağlı olarak oosit ile bağlantısını kaybettiği izlendi. Antrumun ve genel olarak follikül çapının normal bir Graaf folliküle kıyasla görece azaldığı; gerek korona radiata, gerek kumulus oophorus ve gerekse granüloza hücrelerinde piknotik hücrelerin yer aldığı ayırt edildi. Teka internanın follikül ile bağlantısında ve teka internanın teka eksterna ile olan bağlantısında bozulmalar olaylandığı tespit edildi. Ovaryal kortekste folliküller çevresindeki kan damarlarında dilatasyon ve konjesyon belirgindi (Resim 12 ve Resim 13). Bu grupta yapılan incelemelerde Sham Kontrol Grupları ve Taurin Grubundan ayrıcalı olarak görece çok sayıda atretik follikül ayırt edildi (Resim 13).



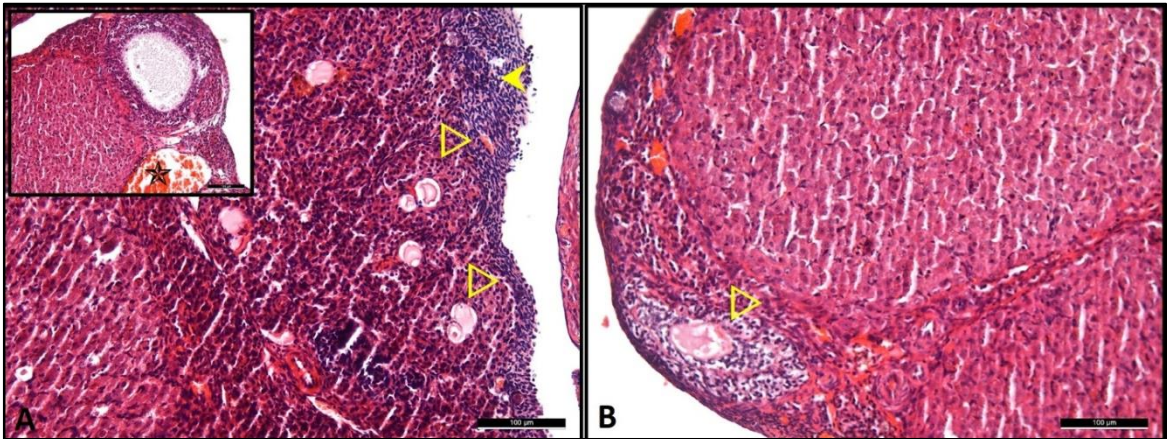
Resim 4.10. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤ : Prolifere Germinal Epitel, ➤ : Tunika Albuginea, ➤ : Korpus Luteum, ↓ : Korteks, ★ : Konjesyon Gösteren Damar ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).



Resim 4.11. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\leftrightarrow$: Primer Oosit, $\rightarrow$: Primordiyal Folikül, $\leftrightarrow$: Unilaminar Primer Folikül, $\rightarrow$: Hyalinize Ooplazma, $\rightarrow$: Piknotik Hücreler, $\rightarrow$: Düzenlenimi Bozulmuş Zona Pellusida, $\rightarrow$: Vakuolizasyon, $\rightarrow$: Multilaminar Primer Folikül, $\rightarrow$: Sekonder Folikül, $\rightarrow$: Granüloza Hücreleri, $\leftrightarrow$: Teka İnterna/Eksterna ve $*$: Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) izleniyor (Hematoksilen Eozin x400).

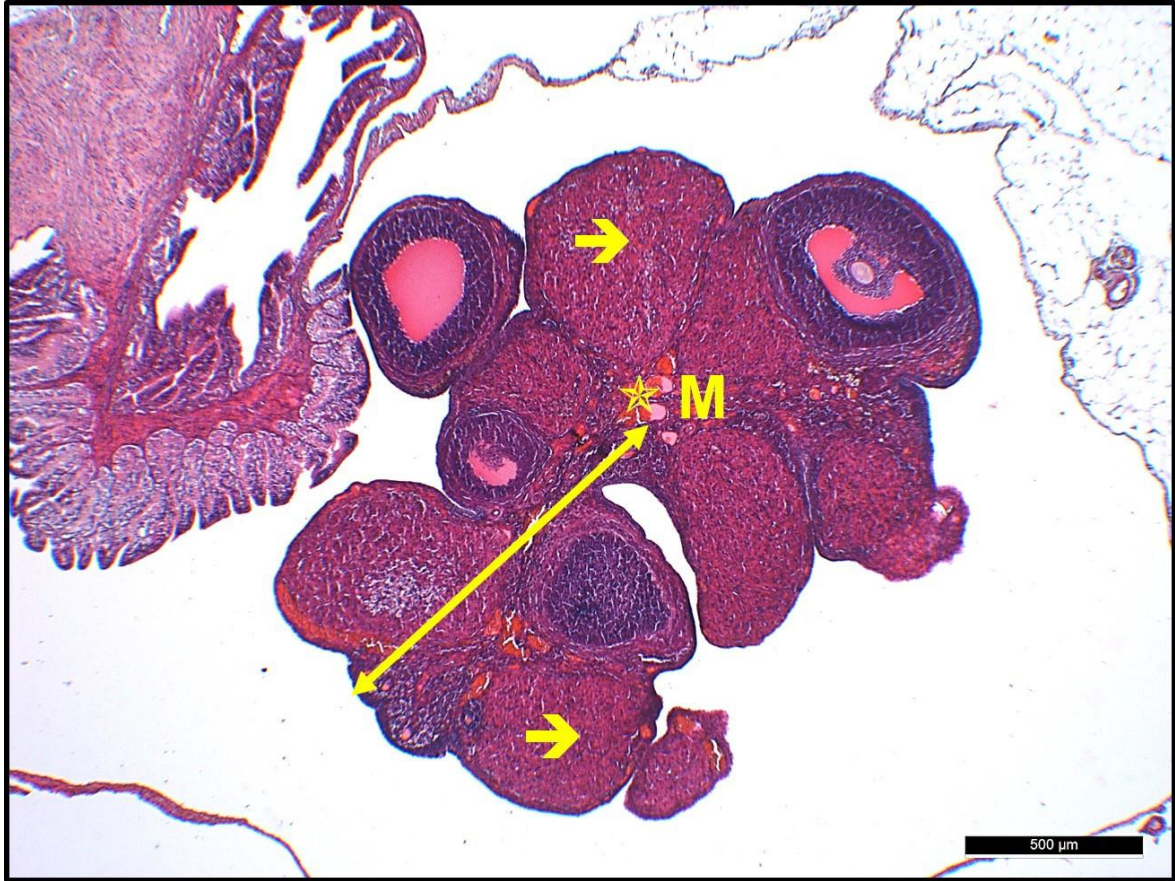


Resim 4.12. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde → : Piknotik Hücreler, ➔ : Düzenlenimi Bozulmuş Zona Pellusida, ➤ : Deforme Primer Oosit, ★ : Ooplazmik Vakuolizasyon, ➔ : Oosit Bağlantısını Kaybetmiş Korona Radiata Hücreleri, ➔ : Graaf Follikül ile Teka İnterna Bağlantı Kaybı, ➔ : Teka İnterna ve Eksterna Bağlantı Kaybı, ★ : Antrum ve ➔ : Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).

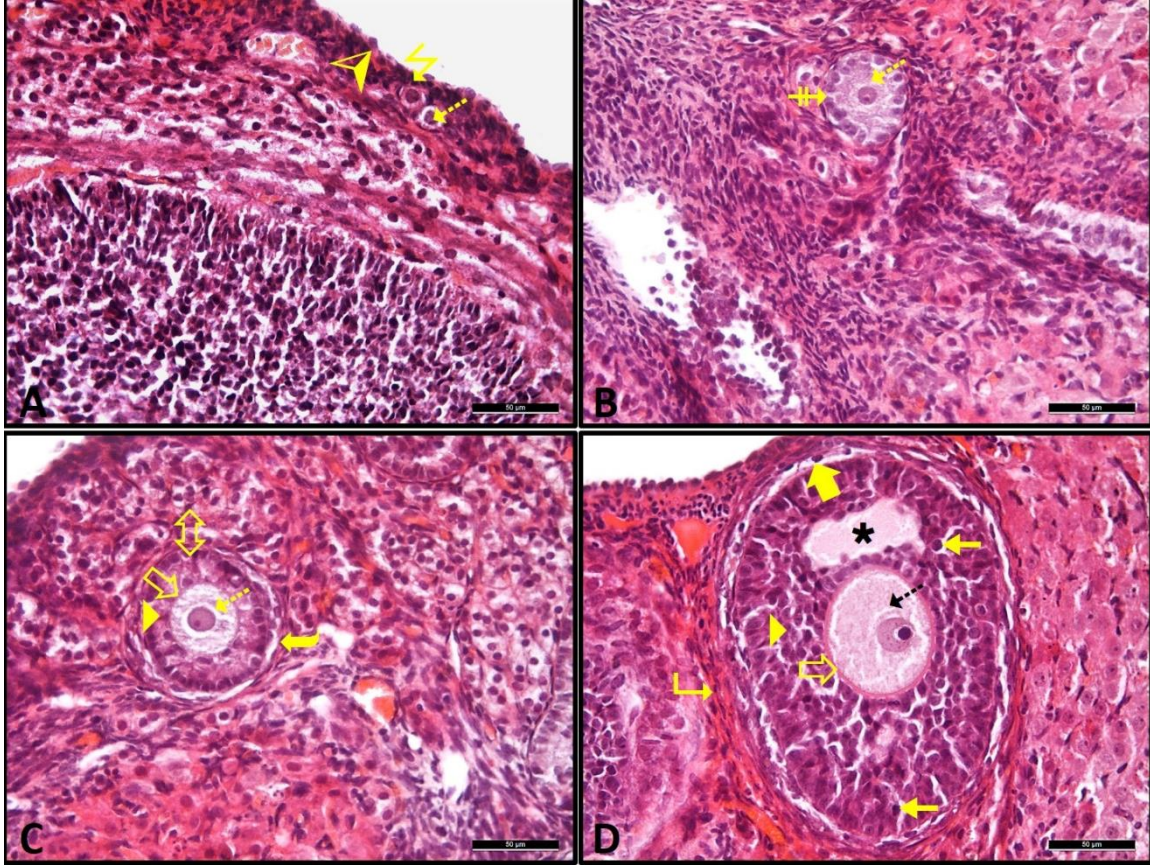


Resim 4.13. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitinde ▷: Atretik Folliküller ve ★: Konjesyon Gösteren Damar izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).

İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan küçük büyültmeli incelemelerde en dikkat çekici bulgu follikülogenezisin yeniden inşa edildiği ve kortekste yerleşim gösteren farklı gelişim aşamalarındaki ovaryal folliküllerin İzotretinoin Grubuna kıyasla görece daha fazla sayıda olduğuydu. Buna koşut olarak, korpus luteum yapılarının yine İzotretinoin Grubuna kıyasla görece azaldığı izlendi. Germinal epitelde dejenerasyon izlenmezken, ovaryal medulladaki damar dilatasyonlarının normale döndüğü ancak konjesyonun halen devam ettiği ayırt edildi (Resim 14). Bu grupta farklı gelişim aşamalarındaki ovaryal folliküller üzerinde yapılan büyük büyültmeli incelemelerde; primordiyal, unilaminar primer ve multilaminar primer folliküller normal histolojik yapılarında ayırt edildi. Sekonder folliküle ait granüloza hücrelerinde İzotretinoin Grubuna kıyasla görece azalmış piknotik hücreler izlendi. Teka internanın follikül duvarı ile olan bağlantısında bozulma belirtildi. Ancak tüm folliküllerde gerek primer oosit morfolojisinin ve gerekse zona pellusida yapılanmasının normal seyrinde olduğu ayırt edildi (Resim 15A-D). Graaf follikül tüm komponentleri ile birlikte normal histolojik yapısında ayırt edilirken, antrum çevresinde vakuolizasyon ile uyumlu yapılar izlendi (Resim 16). İzotretinoin Grubuna kıyasla görece az sayıdaki atretik folliküller ile ovaryal kortekste dilate yapıda olan ve konjesyon gösteren damarların varlığı bu grupta da belirtildi (Resim 17).



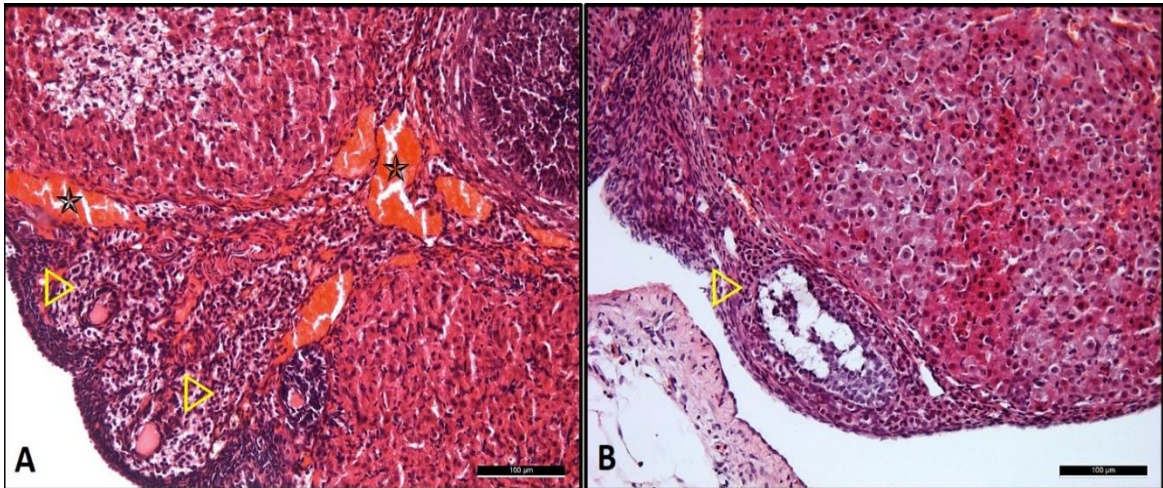
Resim 4.14. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde → : Korpus Luteum, ↓ : Korteks, ☆ : Konjesyon Gösteren Damar ve M: Medulla izleniyor (Hematoksilen Eozin x40).



Resim 4.15. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde ➤ : Germinal Epitel, ➡: Primer Oosit, ⚡ : Primordiyal Folikül, ‡ : Unilaminar Primer Folikül, ☆ : Konjesyon Gösteren Damar, ⤴ : Multilaminar Primer Folikül, ⤵ : Sekonder Folikül, ➡ : Piknotik Hücreler, ⤴ : Granüloza Hücreleri, ⤵ : Zona Pellusida, ⤵ : Teka İterna/Eksterna ve ☆ : Antrum izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Unilaminar Primer Folikül, C: Multilaminar Primer Folikül, D: Sekonder Folikül) (Hematoksilen Eozin x400).



Resim 4.16. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitindeki Graaf folikülde $\leftrightarrow$: Primer Oosit, $\Rightarrow$: Zona Pellusida, $\frown$: Korona Radiata, $\blacktriangledown$: Granüloza Hücreleri, $\hookleftarrow$: Kumulus Oophorus, $\Leftrightarrow$: Teka İterna/Eksterna, $\star$: Antrum ve $\Rightarrow$: Graaf Folikül izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).



Resim 4.17. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitinde $\triangleright$: Atretik Folliküller ve $\star$: Konjesyon Gösteren Damar izleniyor (Hematoksilen Eozin x200).

Hematoksilen-Eozin boyaması sonucunda elde edilen seri kesitler üzerinde tüm grup ve tüm denekler için gerçekleştirilen follikül çeşitleri sırası ile primordial, unilaminar ve multilaminar primer, sekonder, Graaf ve atretik folliküller ile korpus luteum şeklinde sınıflandırıldı. Ortaya çıkan veriler üzerinde yapılan istatistik analizler sonucunda; İzotretinoin Grubuna ait primordial follikül sayısını Taurin Grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Taurin Grubuna ait primordial follikül sayısının Sham Kontrol Gruplarına karşı, İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait primordial follikül sayısının ise İzotretinoin Grubuna karşı yüksek olduğu izlendi ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). İzotretinoin Grubuna ait Graaf follikül sayısı, Sham Kontrol Gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak tespit edildi ($p<0.05$). Bu folliküllerin, İzotretinoin ve Taurin Grubunda, İzotretinoin Grubuna göre daha yüksek olduğu izlendi ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Atretik follikül sayısı İzotretinoin Grubunda, Sham Kontrol Gruplarına karşı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu folliküllerin, İzotretinoin ve Taurin Grubunda, İzotretinoin Grubuna göre daha düşük olduğu izlendi ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Diğer folliküllere ait veriler üzerinde yapılan istatistiksel analizlerde, Hematoksilen-Eozin boyama bulguları ile uyumlu gruplar arası bazı farklılıklar tespit edilse de bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşip anlamlı çıktılar oluşturmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Follikül sayımlarına ait karşılaştırmalı istatistiksel grafik (*: Taurin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, **: Sham Kontrol Gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar).

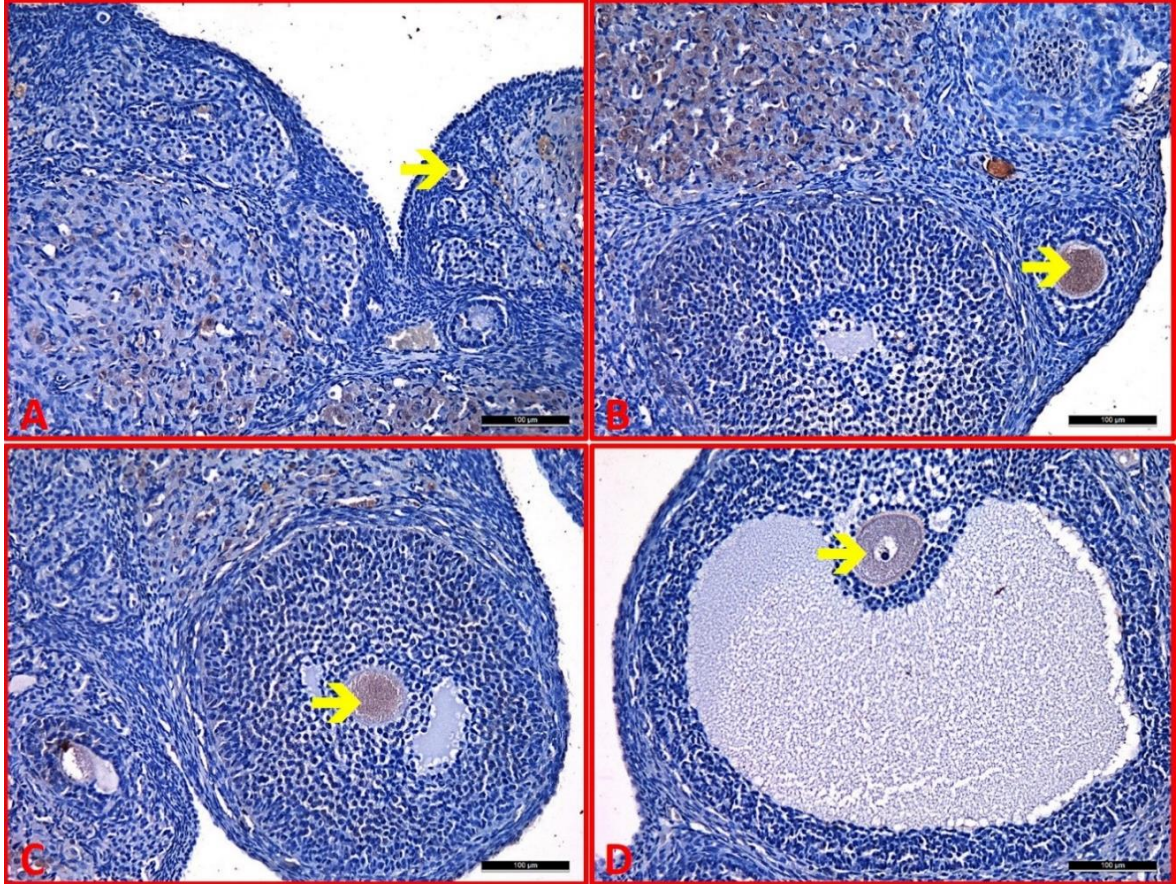
4.3. FOXO3a İmmünohistokimya Boyama Bulguları

Sağlıklı follikülogenezis sürecinin ve primordiyal folikül havuzu üzerinden sağlıklı over rezervinin güçlü bir indikatörü olduğu bilinen, mutant durumda olduğunda erken folliküler aktivasyon sonucu oosit apoptozisi ve permatür ovaryan yetmezlik üzerinden sekonder infertilite ile ilişkilendirilen FOXO3a immünohistokimya boyaması; izotretinoinin neden olduğu olası follikülogenezis hasarını ortaya koymak için tüm gruplar üzerinde uygulandı.

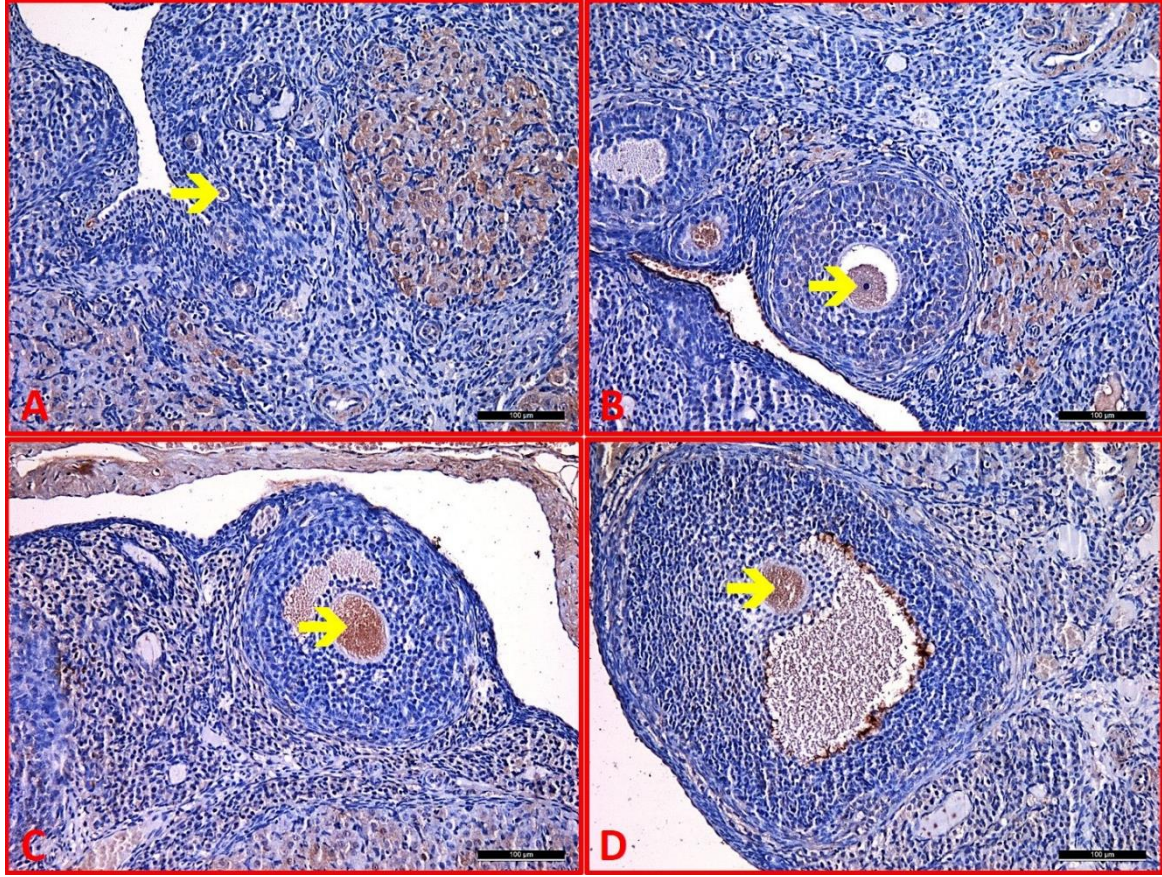
Yapılan değerlendirmeler sonucunda FOXO3a immünreaktivitesi primordiyal, primer, sekonder ve Graaf follikül düzeylerinde tüm gruplar için değerlendirildi; FOXO3a immünreaktivitesinin en baskın şekilde tüm gruplar ve tüm folliküllerde primer oosit düzeyinde hem nuklear ve hem de ooplazmik seviyede olduğu tespit edildi.

SF ve Susam Yağı Sham Kontrol Gruplarında yapılan incelemelerde tüm folliküllerde primer oosit düzeyinde ortadan şiddetliye değişen ve özellikle primer follikül aşaması itibari ile şiddetli olarak gözlenen immünreaktivite tespit edildi (Resim 18A-D ve Resim 19A-D).

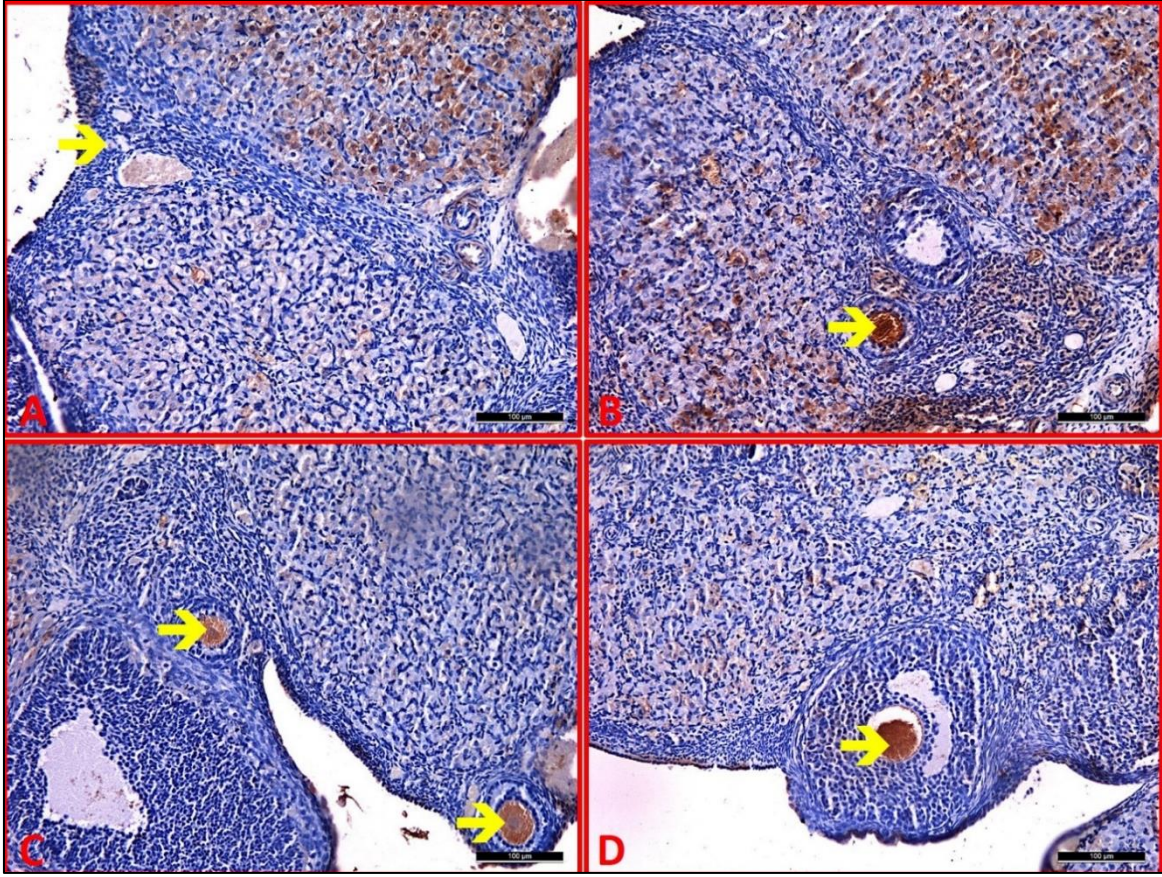
Taurin Grubunda ise özellikle primer follikül aşaması itibari ile tüm folliküllerde primer oosit düzeyinde çok şiddetli FOXO3a immünreaktivitesi ayırt edildi (Resim 20A-D).



Resim 4.18. SF uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında → : Imm n reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (Imm nperoksidaz-Hematoksilen x200).

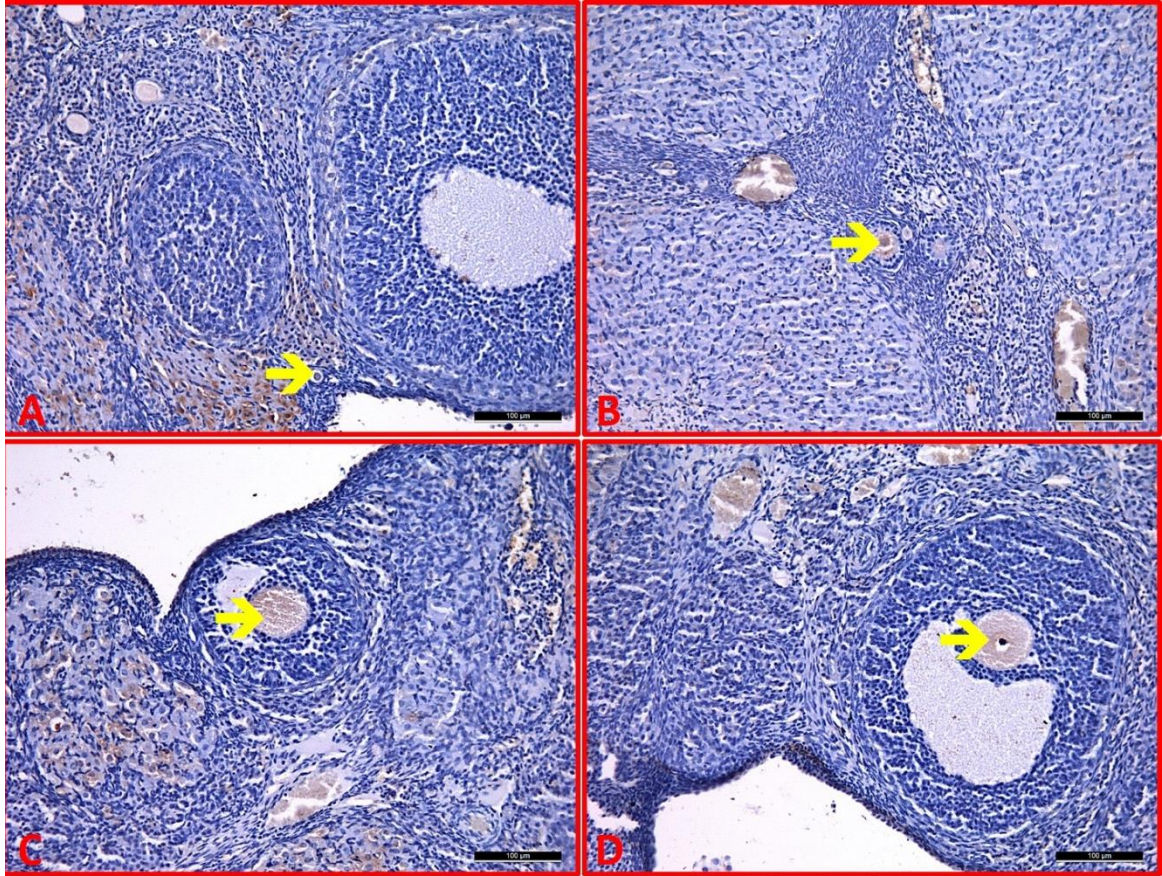


Resim 4.19. Susam yağı uygulanan Sham Kontrol Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında → : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmün peroksidaz-Hematoksilen x200).

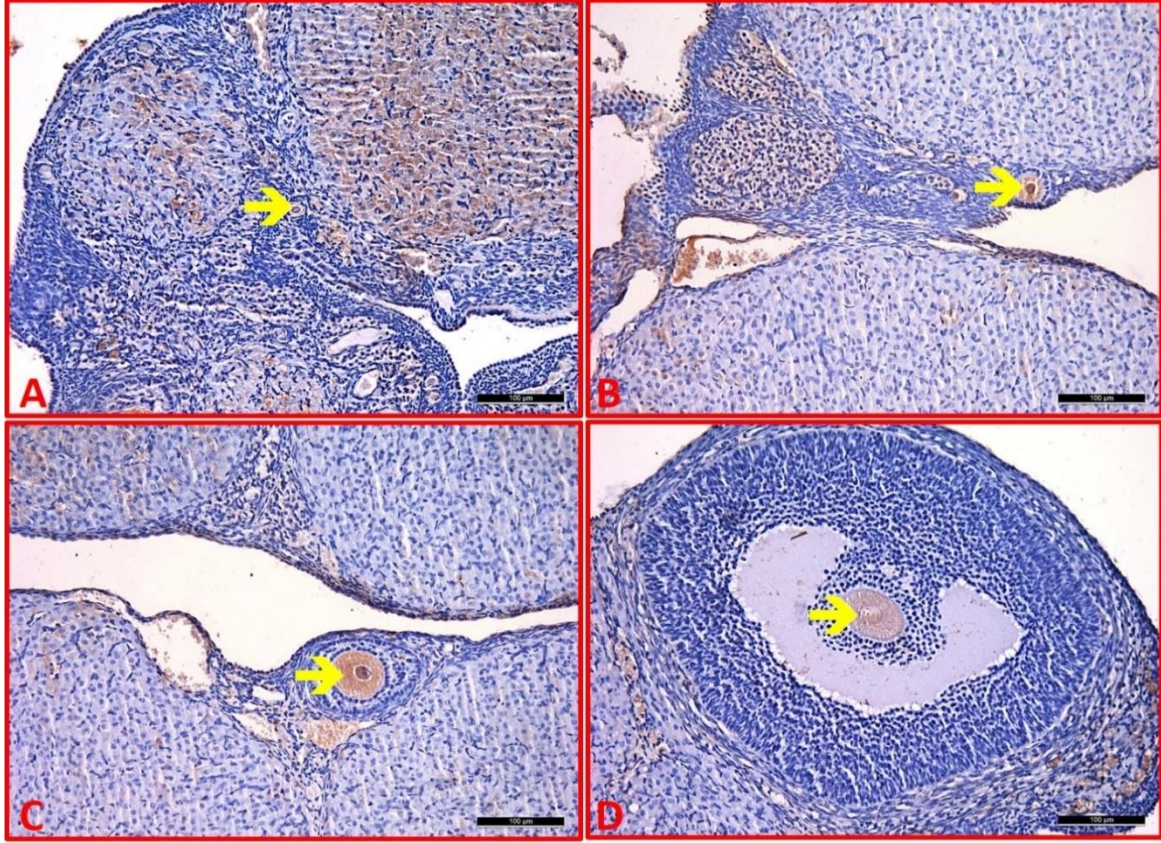


Resim 4.20. Taurin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında → : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).

İzotretinoin Grubunda diğer Sham Kontrol Grupları ve Taurin Grubuna kıyasla zayıf ve zayıftan ortaya değişen düzeyde FOXO3a immün reaktivitesi belirginken (Resim 21A-D), İzotretinoin ve Taurin Grubunda immün reaktivitenin yine primer oosit düzeyinde hem nüklear ve hem de ooplazmik seviyede şiddetli olarak izlendiği ayırt edildi. (Resim 22A-D).



Resim 4.21. İzotretinoin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında ➔ : İmmün reaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).



Resim 4.22. İzotretinoin ve Taurin Grubuna ait ovaryum kesitlerinde yapılan FOXO3a immün boyamalarında → : İmmünreaktivite Gösteren Primer Oositler izleniyor (A: Primordiyal Folikül, B: Primer Folikül, C: Sekonder Folikül, D: Graaf Folikül) (İmmünperoksidaz-Hematoksilen x200).

FOXO3a immün boyaması sonucu tüm grup ve denekler üzerinde yapılan değerlendirmeler neticesinde elde edilen H-Skor verileri istatistiksel olarak analiz edildiğinde; Taurin Grubunda immünreaktivitenin Sham Kontrol Gruplarına karşın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$). İzotretinoin ile İzotretinoin ve Taurin Gruplarında ise immünreaktivite Sham Kontrol Gruplarına ve Taurin Grubuna karşın istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). İzotretinoin ve Taurin Grubunda immünreaktivite, İzotretinoin Grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak izlendi ($p<0.05$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. FOXO3a immün boyaması H-Skor verilerine ait karşılaştırmalı istatistiksel grafik (*: Sham Kontrol Gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, ☆: Taurin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar, **: İzotretinoin Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren gruplar).

5. TARTIŞMA

İzotretinoin (13-cis retinoik asit), 1982 yılında Federal İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ve oral yoldan uygulanan bir A vitamini türevidir; iktiyoz, hidradenitis suppurativa, rosacea ve akne dahil olmak üzere çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde oral antibiyotikler ve hormonal ilaçlarla birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. (Ding RL, Zheng Y, Bu J ;2023 ,Fernandes T, Magina S ;2023 ,Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW ;2014)

İzotretinoin sadece nodüler akne tedavisinde değil bunun yanı sıra hücre büyümesi, farklanması ve biçimlenmesi ayrıca apoptozunu da etkiler. Bunun yanı sıra tümör oluşumunu, maligne olan hücrelerin büyümesini baskılarken bağışıklık düzenleyici olarak etki de gösterir.(Layton A;2009, Altucci L, Gronemeyer H) İzotretinoinin özellikle yaygın kullanımına rağmen halen over rezervi üzerine etkisini değerlendiren çalışma sayısı azınsanmayacak kadar azdır.(Abalı R, Yuksel MA, Aktas C et al.;2013, Şıkar Aktürk A, Abalı R, Yüksel MA et al.;2014, Öztürk S, Öztürk T, Ucak H et al.;2015, Aksoy H, Cinar L, Acmaz G , ve diğerleri, 2015)

Dişi bireylerde kısırlık over rezervinin değerlendirilmesi ile karakterizedir ve over rezervide folikül kalitesi ile belirlenmektedir.Overde konumlanan foliküllerin özellikle sayısı ve ovulasyona verdikleri cevap rezervin kalitesinide işaret etmektedir. Over miktarında yaşa bağlı olarak meydana gelen azalmaya ise ovaryon yaşlanma denmektedir.

Artan yaş ile karakterize olan primordiyal foliküllerdeki kalite düzeyinin azalması over rezervi üzerinde düşüşe sebep olmaktadır..Over rezerv kalitesinin belirlenebilmesi için kullanılan ölçütler serum FSH, AMH, inhibin B ölçümleri, östradiol seviyeleri, ultrasonografi ile antral folikül sayımı, ovaryan vaskülarite ve ovaryan volüm (OV) ölçümleri önemli rol oynamaktadır ama halen tam anlamı ile overyan rezerv üzerinde tek bir elden ölçüm yapmak ve değerlendirmek mümkün değildir.(Singh N, Malik E, Banerjee A,ve diğerleri ,2013; Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB.;2006)

AMH over rezervini gösteren özellikle overde ekspere edilen bireyde fertilité teşhisinde rol oynayan güvenilir bir testtir ancak foliküller apoptotoza ya da atreziye uğradığı anda AMH

ortadan kalkar.(Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN;2005, Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM ,ve diğerleri,2006)

Yetişkin dönemde ne kadar AMH seviyeleri düşme eğiliminde olsa da menstrual döngüdeki değişimler gözlenmemiştir.Özellikle AMH over rezervinin varlığının kanıtı olarak gösterilmektedir.(Visser JA, de Jong FH, Laven JS.2006, Peigné M, Decanter C.2014 , Lie Fong S, Lugtenburg PJ, Schipper I , ve diğerleri,2008)

Öztürk ve ark.“nın üzerinde çalıştığı belirli aynı özellikler taşıyan bireyler arasında yapılan bir çalışmada yoğun akne oluşumu gösteren bireylerde 0.5–2 mg/kg/gün değişen dozlarda, kümülatif doz 120–135 mg/kg oranda ağız yolu ile alınımı gerçekleştirilecek olan izotretinoin tedavisi alan 32 hastanın tedavi öncesi ve sonrası yaklaşık olarak FSH, LH, östradiol, AFS, ve ovaryan rezervleri değerlendirilmiştir.

Çalışmada tedavi bitiminde aynı değerşer tekrar ölçülmüş ve FSH, LH ve östradiol değerlerinde anlamlı düşüş saptanırken, total AFS ve OV“lerinde de düşüş gözlenmiş ancak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.. (Öztürk S, Öztürk T, Ucak H , ve diğerleri ;2015)

Aksoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise genellikle yoğun akne oluşumu gözlenebilecek 18-36 yaşları arasında doğurgan döneminde olan 82 kadın hastaya uygulanan 0,6-0,8 mg/kg/gün dsabit olmayan dozajlarda kümülatif doz 120–150 mg/kg olacak şekilde ağızdan izotretinoin tedavisi başlanmıştır. Hastalar tedavi nin ilk aşamalarında ve tedaviye başlandıktan 6 ay sonraki serum ortalama AMH, FSH, LH, östradiol, total-serbest testosteron seviyeleri, total ovaryum hacmi ve total AFS değerlendirilip özellikle tedavi sürecinden öncesinde tedavi sonrasında AMH, total AFS ve total OV“de anlamlı düşüş saptanırken, FSH, LH, östradiol, total-serbest testosteron seviyelerinde anlamlı değişimler gözlenmemiştir.(Aksoy H, Cinar L, Acmaz G,ve diğerleri .;2015)

Aktürk ve çalışma arkadaşlarının yapmış olduğu kohart bir çalışmada 22 yoğun akne hastası olan ve 22 sağlıklı doğurgan döneminde olan kadın kontrol grubunun tedavinin başlangıcında ve tedavi sonunda serum AMH değerleri karşılaştırıldığında 16-35 yaşları arasında hastalar, 0,6-0,8 mg/kg/gün, 120 mg/kg kümülatif dozajda tedaviye maruz kalmış ve hastaların tedavi bitiminde ortalama serum AMH değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenirken kontrol grubu AMH seviyelerinde anlamlı bir farklılık

bulunamamıştır. Hastaların tedavi öncesinde de hesaplanan AMH değerleri de sağlıklı kontrol grubunun AMH değerlerinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Bu çalışmaların akabinde Abali ve arkadaşlarının Sprague-Dawley sıçanlarını kullanarak yapmış oldukları bir çalışma da 30 dişi sıçan bulunmakta ve her sıçan bir gruba dahil edilerek gruplandırılmıştır. Grup 1 0 mg/kg/gün , grup 2 7,5 mg/kg/gün ,grup 3 ise 15 mg/kg/gün izotretinoin oral olarak alacak şekilde tedavi gruplarına ayrılmış ve izotretinoin verilen hem tedavi grupları hemde kontrol grupları deney süresi sona erdiğinde AMH değerleri, atretik folikül oranları ve proliferatif hücre nükleer antijen (PCNA) pozitif granüloza hücreleri bakımından karşılaştırılmıştır. Deney sonlandırıldığında ve ortalama değerler hesaplandığında görülmüş ki AMH değerleri gruplar arası kıyaslama yapıldığında özellikle 2 ve 3. Grupta daha yüksek bir oranda farklılık saptanmıştır ancak 1.grupta ise AMH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Folikülogenezisin primordial, primer,preantral ve antral evrede özellikle bakılan ve atretik folikül oranları da değerlendirilen bütün evrelerde yaklaşık atretik folikül oranları gruplar arasında kıyaslandığında grup 2 ve 3 te grup 1'e göre anlamlı yükselme gözlenmiştir.

Tedavi sonunda granüloza hücreleri immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde granüloza hücrelerinde kuvvetli bir PCNA pozitif hücreler saptanmıştır ve pozitif hücre sinyal miktarı ve PCNA pozitif granüloza hücreleri izotretinoin alan grupta daha düşük oranda bulunmuştur. Granüloza hücre olası apoptozu gruplar arasında bir değerlendirmeye sokulduğunda over folikül sayısı tedavi gruplarında daha yüksek gözlenirken grup 3'ün ve grup 2 overleri kıyaslandığında grup 3 te overleri apoptotik hücre içeren folikül sayısı daha yüksek oranda gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada izotretinoinin sıçan overlerine toksik etkisi olduğu AMH ve apoptoz ile karakterize edilmiştir.

Araştırmacıların bulgularına benzer şekilde, biz de çalışmamızda düşük doz (5 mg/kg/gün) izotretinoin alan deney grubumuzda serum AMH düzeylerinin yanı sıra primordial ve Graaf foliküllerinin sayısında önemli bir düşüş, atretik foliküllerin sayısında ise önemli bir artış tespit ettik. Ayrıca, yumurtalık rezervinin güçlü bir göstergesi olan FoxO3a ekspresyonunun azaldığını tespit ettik.

Diğer çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamız eksojen taurin takviyesinin izotretinoinle ilişkili bu bozukluklara karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağını değerlendiren ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Amichai ve ark., yüksek olmayan şiddette akne nedeniyle izotretinoinin tedavisi uygulanan 12-35 yaş arası geniş yaş aralığına sahip olan hastalarda günlük dozu değiştirmeden uyguladıkları 6 aylık tedavi boyunca 20 mg / gün dozaj olmak üzere 12 ile 20 yaş arası hastaların % 94.8'i ve 21-35 yaş arası hastaların% 92.6'sının yüksek oranda tedavi edildiği ve özellikle bu yol baz alınarak yüksek doz ilaç kullanımının oluşturduğu yan etkilerin belirli bir oranda hafifletilebileceğini önermişlerdir (Amichai, Shemer, ve Grunwald, 2006).

Folikül miktarının normalden fazla olması oosit mekanizması üzerinde olumsuz bir etkiye sebep olur ve folikülü atreziye sokarak ovaryel kapasitenin azalmasına sebep olur ve ovaryan yetersizlik grafiğinin oluşumuna sebep olurken eş zamanlı olarak endokrin bozuklukları ve infertiliteyi beraberinde getirir. (Ding, Zhang , Mu,Li, ve Hao, 2013).

Özellikle puberte döneminde akne problemi ile savaşmak için toplumda yaygın olarak kullanılan izotretinoinin üreme sağlığı üzerinde yıkıcı etkileri bulunduğu öngörülmektedir. Dolayısıyla, bu ajanın kullanımı süresince oral yoldan alınabilecek terapötikler, ajanın farklı dokularda oluşturabileceği hasarları engellemek ya da minimize etmek için oldukça önem arz etmektedir. Bu amaçla çalışmamızda; izotretinoin kullanımı ile oluşan olası ovaryum hasarı üzerinde oldukça etkili bir antioksidan olduğu bilinen ve doğal olarak organizmada da bulunan taurinin eksojen olarak takviyesinin, bu hasar üzerinde nasıl bir koruyucu etki göstereceği hem histokimyasal ve hem de moleküler düzeyde ortaya konulmasını amaçladık.

Shen ve ark.fareleri kullanarak gerçekleştirdiği bir çalışmada oksidatif stres etkili olan ve foliküler atrezi,granül hücre apoptozunda etkin rol oynayan FoxO-1 görüntüsünün belirgin hale geldiği özellikle apoptoz indirgenmesi üzerinde esas rol alan genlerin düzenlenmesinde görev aldığı bildirilmiştir.Yapılan çalışmalar ışığında izotretinoinin hem FoxO bağımlı transkribe ile ilişkili granül hücre apoptozuna buna bağlı olarakta over rezervini anlamlı derecede azalttığı ve bu azalmanın sebebinin AMH düzeyindeki azalma ile apoptoza bağlı olabileceğini düşündürmektedir.(Shen M, Lin F, Zhang J et al. J Biol Chem 2012)

Taurin 10 yıllık hikayeye sahip olan sülfür yapılı memeli dokusunda bulunan bir aminosittir (Eppler ve Dawson, 2001). Organizma tarafından sistein türevli olan ve sisteinden sentezi gerçekleşen, suda çözünebilme özelliğiyle proteinin yapısal mekanizmasında bulunmayan serbest bir yapıya sahip olan bir aminoasit türevi olarak işlev görmektedir memeli metabolizmasında yüksek oranda bulunmayan taurinin eldesi kükürtlü aminoasitlerin endojen metabolizması sayesinde gerçekleşir (Karafakıoğlu, 2010).

Taurinin sentezinin yoğun bir şekilde gerçekleştiği organ yapılarına bakılacak olursa özellikle beyin ve karaciğerde, katalizlenmesi gerçekleşen metionin ve sisteinden sentezlenir. (Karafakıoğlu, 2010).

Taurinin vücutta diyetle alınımı önemlidir özellikle taurin kaynağı et deniz mahsulleri ile vucutta sentezi sağlanmaktadır. (Ito, Schaffer ve Azuma, 2012).

Taurinin genel etkilerine bakıldığında özellikle vucüt üstünde antioksidan dengenin korunması, hücre sistematik yapısının korunması, vücut direncinin artırılması önemli özelliklerinin başında gelmektedir. (Karafakıoğlu, 2010).

Aynı zamanda taurin memeli dokusunda membran stabilitesi, bağışıklık, osmoregülasyon ve nöroproteksiyon dahil olmak üzere çeşitli yapısal ve fonksiyonel fizyolojik ve farmakolojik yanıtlarda rol oynar. (Wu GF, Ren S, Tang RY, Xu C, Zhou JQ, Lin SM, et al ;2017)

Sınırlı sayıda çalışma, taurin ve türevlerinin patolojik hiperglisemiye ve oksidatif stres ve diğer kimyasal kirleticilerin neden olduğu sorunları yönetebileceğini göstermiştir. Taurinin bu terapötik etkilerini anti-oksidatif, anti-apoptotik, anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı gösterdiği bilinmektedir. (Ghosh S, Chowdhury S, Das AK, Sil PC ;2019)

Taurinin özellikle yoğun bulunduğu dokularda minimum düzeyde doküler bazda onarım yaptığı bilinmektedir osmoregülasyon, nörotransmisyon işlevler üzerinde antioksidan onarım gösterdiği diğer belirgin hastalıklar üzerinde de onarım yeteneği olduğu bilinmektedir. (Karafakıoğlu, 2010).

Yapılan çalışmada gösterilmiş ki taurinin işlevleri arasında osmoregüle ,kalsiyum miktarının ayarlanması hücre membran stabilizasyonu, enerji depolama, çeşitli fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (Huxtable, 1992).

Taurinin üreme sistemi üzerindeki etkileri henüz tam olarak kesinleştirilmemiş üzerinde yapılması gereken daha fazla araştırmaya gebedir. (Lobo MVT, Alonso JM, Latorre A, Martin del Rio R;2001) Her ne kadar taurinin sperm hücrelerinde bol miktarda bulunduğu bilinmekte ise de dişi üreme sistemi işleyiş yapısı için de gerekli olan bir amino asittir özellikle dişi üreme sistemi yapılarına bakıldığında taurinin konum olarak yumurtalık, fallopi tüpü ve uterusu yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Ahmadi S, Mehranjani MS;2021).

Konu üzerinde yapılan çalışmalara göre, diyetle alımı yetersiz olan taurinin özellikle, düzensiz östrus döngüsü, fetal emilim ve düşükler dahil olmak üzere dişi üreme sağlığı ile ilgili komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir. (Lu L, Lu C, Zhang D, Liu H, Cui S ;2022)

Taurin taşıyıcı mRNA'ları yumurtalık dokusunda konumlanmış ve taurin özellikle sıçan ve insan uterusunda çok yüksek seviyelerde bulunmuştur, ancak ilerleyen süreçlerde bu oran gebelikte beraber anlamlı bir ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bu etkilerine rağmen halen taurinin yumurtalık ve kadın doğurganlığı üzerindeki etkilerinin varsayılan mekanizmaları henüz tam ve doğru bir şekilde açıklanamamıştır. (Lobo MVT, Alonso JM, Latorre A, Martin del Rio R ;2001)

Bizde çalışmamızda, oldukça etkili bir antioksidan olduğu bilinen ve organizmada doğal olarak bulunan eksojen taurin takviyesinin, dermatolojik tedavilerde başta akne tedavisi olmak üzere yaygın olarak kullanılan izotretinoin'in sebep olabileceği potansiyel ovaryel hasar ve etkileri üzerindeki olası koruyucu etkilerini görmektir.

Lobo ve arkadaşları; dişi üreme sistemi yapısında bulunan taurin bölelerini saptayabilmek adına ilk kez immünohistokimyasal yöntem kullanmışlardır. (Lobo MVT, Alonso JM, Latorre A, Martin del Rio R ;2001)

Taurin, ovaryumun germinal epitelinde, primer ve antral foliküllerdeki teka hücrelerinde , oositlerde, ayrıca luteal teka hücrelerinde ve ek olarak uterus tüpünün epitelinde bulunur aynı zamanda diöstrus ve metöstrus evrelerinde uterus epitelinde lokalize olduğunu bulmuşlardır. (Lobo MVT, Alonso JM, Latorre A, Martin del Rio R ;2001)

Lu ve arkadaşları; taurinin fare granüloza hücrelerinde p38/miR-7a/Glg1/Cyp19a1 sinyal yolu aracılığıyla E2 sentezini teşvik ettiğini öne sürmektedir. (Lu L, Lu C, Zhang D, Liu H, Cui S ;2022)

Ahmadi ve arkadaşları, taurinin ototransplante sıçan ovaryumları üzerinde foliküler sağkalım üzerinde koruyucu etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçlamıştır. Sonuç olarak, 200 mg/kg taurin uygulamasının yumurtalık greftlerinde foliküler sağkalımı önemli ölçüde artırabildiğini, oksidatif stresi ve apoptozu azaltabildiğini bulmuşlardır. (Ahmadi S, Mehranjani MS;2021).

Bizde çalışmamızda taurin uygulamasının serum AMH düzeylerini artırdığını, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, folikülogenezi düzenlediğini ve izotretinoin grubuna kıyasla FoxO3a ekspresyonlarında önemli bir artışa neden olduğunu görmüş olduk. FOXO3a immünohistokimya boyamaları sonucunda elde edilen verilerde ekspresyonların ooplazmik düzeyde de görülmesi FOXO3a'nın aktive durumda olduğu ve bu nedenle fosforillenerek sitoplazmaya diffüze olduğunu düşündürdü.

Birlikte ele alındığında, izotretinoin uygulamasının yumurtalık dokusu boyunca çeşitli dejeneratif değişikliklerin yanı sıra folikülogenezde bozulmaya yol açtığı ortaya çıkmıştır.

Folikülogenezdeki bu bozulma çoğunlukla primordial ve Graaf foliküllerinin sayısında azalma ve atretik foliküllerin sayısında artış olarak ortaya çıkmıştır. İzotretinoinin özellikle primordial foliküller üzerindeki etkisi, serum AMH ölçümleri ve FoxO3a immünohistokimya boyamaları ile desteklenmiştir.

Bizde çalışmamızda taurinin yumurtalık dokusu sağlığını aktif olarak koruduğu ve izotretinoin toksisitesi yoluyla hasarlı olan folikülogenezi düzenlediğini gözlemlemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; izotretinoin uygulamasının ovaryum dokusunda çeşitli dejeneratif değişimlere ve follikülogeneziste bozulmaya neden olduğu tespit edildi. Follikülogenezisteki bu bozulmanın özellikle primordial ve Graaf follikül sayılarında düşüş ile atretik follikül sayılarında artış şeklinde izlendiği görüldü. İzotretinoinin özellikle primordial folliküller üzerindeki bu etkisi yapılan serum AMH ölçümlerinden elde edilen veriler ve FOXO3a immünohistokimya boyamaları ile de desteklendi.

FOXO3a immünohistokimya boyamaları sonucunda elde edilen veriler, ekspresyonların ooplazmik düzeyde de görülmesi nedeni ile FOXO3a'nın aktive durumda olduğu ve bu nedenle fosforillenerak sitoplazmaya diffüze olduğunu düşündürdü. Bu bulgunun, Hematoksilen-Eozin boyamaları sonucunda tespit edilen ve izotretinoin uygulaması sonucu izlenen bozulmuş ve görece az sayıdaki foliküller için de geçerli olduğu izlendi.

Bu grup foliküllere ait primer oositlerde izlenen FOXO3a immünreaktivitesinin, her ne kadar yine ooplazmik düzeyde olsa da, zayıf seviyede olması, sağlıklı bir morfolojiye ve çapa sahip bir dormant follikül gelişmemesinin nedeni olarak düşünüldü. Taurin uygulamasının, izotretinoinin neden olduğu follikülogenezis hasarını regüle etmesinin yanı sıra; taurinin tek başına takviye edici olarak kullanımının FOXO3a ekspresyonlarını Sham Kontrol Gruplarına kıyasla arttırdığı ve bu bulgu dolayısı ile over rezervinin korunmasında etkin rol oynayabileceği en dikkat çekici bulgulardan biri olarak nitelendirildi.

Bu çalışmaya ait en dikkat çekici sonuçlardan biri ise; taurinin tüm deneysel sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, primordial follikül aktivasyonuna neden olduğuydu ve bu sonuç, over rezervinin korunmasında tek başına etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürdü. İzotretinoin toksisitesi koşullarında ise ovaryal doku sağlığını korumada ve bozulmuş follikülogenezin düzenlenmesinde etkin rol oynadığı ve izotretinoin tedavisi sırasında taurinin destek bir ajan olarak kullanımının, izotretinoinin tedavi süresince yol açacağı olası ovaryal hasar üzerinde etkin bir koruyucu olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKÇA

- Abali, R., Yüksel, M. A., Aktas, C., Celik, C., Güzel, S., Erfan, G., and Şahin , Ö. (2013). Decreased ovarian reserve in female Sprague-Dawley rats induced by isotretinoin (retinoic acid) exposure (Dişi Sprague-Dawley ratlarında İzotretinoin (Retinoik Asit) maruziyeti tarafından indüklenen over rezervinde azalışı. *Reproductive BioMedicine*, 184-191.
- Accili, D., and Arden, K. C. (2004). FoxOs at the Crossroads of Cellular Metabolism, Differentiation, and Transformation. *Cell*, 117, 421–426, by Cell Press.
- Ahmadi S, Mehranjani MS (2021) Taurine improves follicular survival and function of mice ovarian grafts through increasing CD31 and GDF9 expression and reducing oxidative stress and apoptosis. *European Journal of Pharmacology* 903:174134. Doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174134.
- Aksoy H, Cinar L, Acmaz G, Aksoy U, Aydın T, Vurdem UE, et al (2015) The effect of isotretinoin on ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with acne. *Gynecology and Obstetric Investigations* 79(2):78-82. Doi: 10.1159/000371551.
- Aksoy, H., Cinar, L., Acmaz, G., Aksoy, U., Aydın, T., Vurdem, U. E., Kartal, D. (2015). The effect of isotretinoin on ovarian reserve based on hormonal parameters, ovarian volume, and antral follicle count in women with acne. *Gynecology and Obstetric Investigations*, 79(2), 78-82. doi:doi: 10.1159/000371551.
- Aktürk AŞ, Abalı R, Yüksel MA, Çelik Güzel E, Güzel S, Kıran R (2014) The effects of isotretinoin on the ovarian reserve of females with acne. *Gynecology Endocrinol* 30(1):30-33. Doi: 10.3109/09513590.2013.860118.
- Altucci L, Gronemeyer H. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nature Reviews Cancer* 2001;1(3):181–93.
- Arıncı, K. ve Elhan, A. (2001). *Anatomi 1. cilt*. Ankara: Güneş Kitabevi. 337-345.
- Awapara, J., (1957). Absorption of injected taurine-S35 by rat or- gans. *Journal of Biology and Chemistry*: 225(2); 877-882.
- Bouckenooghe T, Remacle C, Reusens B. (2006). Is taurine a function- nal nutrient? *Current Opinion in Clinclal Nutrition Metabolic Care*. 2006 Nov; 9 (6): 728-33.
- Bremner, J. D., Shearer, K., and McCaffery, P. (2012). Retinoic Acid and Affective Disorders: The Evidence for an Association. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1), 37–50.
- Burgering, B. M., and Kops, G. J. (2002). Cell cycle and death control: Long live Forkheads. *Trends Biochemistry Science*(27), 352-360.
- Burgering, B., and Kops, G. (2002). Cell cycle and death control Long live Forkheads. *Trends in Biochemical Sciences*(27), 352-360.

- Carlson BM. *Human Embryology And Developmental Biolgy*. Fourth Edition.2009. Chapter 1.
- Carter, M. E., and Brunet, A. (2007). FOXO Transcription Factors. *Current Biology*, 17(4),R113-R114.
- Chen N, Tong X, Wu S, et al (2022) Cadmium induces placental glucocorticoid barrier damage by suppressing the cAMP/PKA/Sp1 pathway and the protective role of taurine. *Toxicology and Applied Pharmacology* 440:115938. Doi: 10.1016/j.taap.2022.115938.
- Chen N, Tong X, Wu S, et al (2022) Cadmium induces placental glucocorticoid barrier damage by suppressing the cAMP/PKA/Sp1 pathway and the protective role of taurine. *Toxicology and Applied Pharmacology* 440:115938. Doi: 10.1016/j.taap.2022.115938.
- Chesney RW. Taurine: its biological role and clinical implications. 1985; 32: 1–42.
- Cinar SL, Kartal D, Aksoy H, Cinar E, Aydin T, Öz L, et al (2017) Long-term effect of systemic isotretinoin on female fertility. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 36(2):132-134. Doi: 10.3109/15569527.2016.1172234.
- Ding RL, Zheng Y, Bu J (2023) Physiological and psychological effects of isotretinoin in the treatment of patients with acne: A narrative review. *Clinical,Cosmetic and Investigational Dermatology* 16:1843–1854. Doi: 10.2147/CCID.S416267.
- Ding RL, Zheng Y, Bu J (2023) Physiological and psychological effects of isotretinoin in the treatment of patients with acne: A narrative review. *Clinical,Cosmetic and Investigational Dermatology* 16:1843–1854. Doi: 10.2147/CCID.S416267.
- Dopheide MM, Morgan RE (2008) Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) alters learning and memory, but not anxiety-like behavior, in the adult rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior Journal* 91:243–251. Doi: 10.1016/j.pbb.2008.08.009.
- Dopheide MM, Morgan RE (2008) Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) alters learning and memory, but not anxiety-like behavior, in the adult rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior Journal* 91:243–251. Doi: 10.1016/j.pbb.2008.08.009.
- Erdoğan, D., Hatipoğlu, M. T., Görgün, M. ve Ilgaz, C. (2007). *Özel histoloji*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. 175-181.
- Eşrefoğlu , M. (2016). *Özel Histoloji* (2. Baskı b.). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Fernandes T, Magina S (2023) Oral isotretinoin in the treatment of juvenile acne and psychiatric adverse effects – A systematic review. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 42(3):83-90. Doi: 10.1080/15569527.2023.2227889.

- Fernandes T, Magina S (2023) Oral isotretinoin in the treatment of juvenile acne and psychiatric adverse effects – A systematic review. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 42(3):83-90. Doi: 10.1080/15569527.2023.2227889.
- Forouzani-Haghighi B, Karimzadeh I (2020) Isotretinoin and the kidney: Opportunities and threats. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 13:485-494. Doi: 10.2147/CCID.S259048.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 2nd Ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, (2001).
- Gartner, L. P. ve Hiatt, J. L. (2009). *Renkli histoloji atlası* (4. Baskı). (Çev. Ed. A. Dağdeviren, F. S. Müftüoğlu, G. Karabay). Güneş Tıp Kitabevleri. 343-368.
- Gartner, L. P., and Hiatt, J. L. (2007). *Color Textbook of Histology* (3. Edition b.).
- Ghosh S, Chowdhury S, Das AK, Sil PC (2019) Taurine ameliorates oxidative stress induced inflammation and ER stress mediated testicular damage in STZ-induced diabetic Wistar rats. *Food Chemistry Toxicol* 124:64-80. Doi: 10.1016/j.fct.2018.11.055.
- Gilroy , A. M. (2015). *Anatomi temel ders kitabı*, (1. Baskıdan çeviri, b.)(Ç. E. DENK, Çev.) Ankara: Palme Yayıncılık.
- Guyton , A. C., and Hall, J. E. (2013). *Tıbbi Fizyoloji* (12. Baskı'dan Çeviri b.). (Ç. E. Yeğen,Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Gürel G., Şahin S., and Çölgeçen E. (2017). Pityriasis rosea-like eruption induced by isotretinoin, . *Cutaneous and Ocular Toxicology*,(19).
- Gürel G., Şahin S., and Çölgeçen E. (2017). Pityriasis rosea-like eruption induced by isotretinoin, *Cutaneous and Ocular Toxicology*,(19), 1-3. doi:doi: 10.1080/15569527.2017.1312430.
- Gürel, G., Şahin, S., and Çölgeçen, E. (2017). Pityriasis rosea-like eruption induced by isotretinoin. *Cutaneous and Ocular Toxicology*(19), 1-3. doi:doi: 10.1080/15569527.
- Gürsoy, E. ve Ergin, K. (2007). *Dişi üreme sistemi atlası*. Nobel Tıp Kitabevleri. 3- 12.
- Huang , P., Zhou , Z., Shi , F., Shao , G., Wang , R., Wang, J., Ding, W. (2016). Effectsof the IGF-1/PTEN/Akt/FoxO signaling pathway on male reproduction in rats subjected to water immersion and restraint stress. *Molecular Medicine Reports*, 14, 5116-5124.
- Huang , P., Zhou , Z., Shi , F., Shao , G., Wang , R., Wang, J.,Ding, W. (2016). Effectsof the IGF-1/PTEN/Akt/FoxO signaling pathway on male reproduction in rats subjected to water immersion and restraint stress. *Molecular Medicine Reports*, 14,5116-5124.
- Huxtable R.J., (1981). Sources and turnover rates of taurine in nur- sing and weaned rat pups. *Journal of Nutrition*: 111(7); 1275-1286.
- Huxtable R.J., (1992). Physiological actions of taurine, *Physiological Review*; 72 (1), 101-163.

- Huxtable, R. J. (1992). Physiological actions of taurine. *Physiological Reviews*, 72(1), 101-163.
- Jong C.J., Azuma, J., Schaffer, S. (2012). Mechanism underlying the antioxidant activity of taurine:prevention of mitochondrial oxidant production. *Amino Acids*, 42(6): 2223-2232.
- Jong, C.J., Azuma, J., Schaffer, S.W. (2011). Role of mitochondrial permeability transition in taurine deficiency-induced apoptosis. *Exp Clin Cardiol*, 16: 125-128.
- Jong, C.J., Ito, T. and Schaffer, S. W. (2015). The ubiquitin-proteasome system and autophagy are defective in the taurine-deficient heart. *Amino Acids*, 47: 2609-2622.
- Jorgen Jacobsen and Lloyd Smith Biochemistry and physiology of taurine and taurine derivatives, 1968
- Junqueira, L. C. ve Carneiro J. (2006). *Temel histoloji*. (Çev. Ed. Y. Aytekin ve S. Solakoğlu). Nobel Tıp Kitabevleri. (Eserin orijinali 2002'de yayımlandı). 449-458.
- Karafakıoğlu, Y. S. (2010). Antioksidanlar ve bir antioksidan olarak taurin. *Kocatepe Veterinary Journal*, 3(1), 55-61.
- Kartal, D., Yaşar, M., Kartal, L., Özcan, İ., and Borlu, M. (2017). Effects of isotretinoin on the olfactory function in patients with acne,. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(2), 191-5. doi: DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175483>.
- Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve hücre biyolojisi*. (Çev. Ed. R. Demir). Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2002'de yayımlandı). 565-576.
- Korkmaz E, Cetinkaya N, Oz M, Ozgu E, Bas S, Isikalan M, et al (2016) The possibly reversible isotretinoin effect of decreased ovarian reserve in Sprague-Dawley albinos: Part I, biochemical analyses. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 82(1):72-77. Doi: 10.1159/000445294.
- Korkmaz, E., Cetinkaya, N., Oz, M., Ozgu, E., Bas, S., Isikalan, M., Buyukkagnici, U., Caydere, M., Hucumenoglu, S. ve Gungor, T. (2016). The possibly reversible isotretinoin effect of decreased ovarian reserve in Sprague-Dawley albinos: part I, biochemical analyses. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. DOI: 10.1159/000445294.
- Kunt C, Ozaksit G, Keskin Kurt R, et al (2011) Anti-Mullerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 283(6):1415-1421. Doi:10.1007/s00404-011-1889-7.
- Kunt C, Ozaksit G, Keskin Kurt R, et al (2011) Anti-Mullerian hormone is a better marker than inhibin B, follicle stimulating hormone, estradiol or antral follicle count in predicting the outcome of in vitro fertilization. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 283(6):1415-1421. Doi:10.1007/s00404-011-1889-7.
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1(3):162–9.

- Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW (2014) The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 7(2 Suppl):3-21. 4. Draghici CC, Miulescu RG, Petca RC, PETCA a, Dumitraşcu MC, Şandru F (2021) Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). *Experimental Therapeutic Medicine* 21(5):1-5. Doi: 10.3892/etm.2021.9966.
- Leyden JJ, Del Rosso JQ, Baum EW (2014) The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol* 7(2 Suppl):3-21. 4. Draghici CC, Miulescu RG, Petca RC, PETCA a, Dumitraşcu MC, Şandru F (2021) Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). *Experimental Therapeutic Medicine* 21(5):1-5. Doi: 10.3892/etm.2021.9966.
- Leyden, J., Del Rosso, J. Q., and Baum, E. W. (2014). The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris- Clinical Considerations and Future Directions. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 7(2 Suppl), S3–S21.
- Lobo MVT, Alonso JM, Latorre A, Martin del Rio R (2001) Immunohistochemical localization of taurine in the rat ovary, oviduct, and uterus. *Journal Histochemistry Cytochemistry* 49(9):1133-1142. Doi: 10.1177/002215540104900907.
- Lu L, Lu C, Zhang D, Liu H, Cui S (2022) Taurine promotes estrogen synthesis by regulating microRNA-7a2 in mice ovarian granulosa cells. *Biochemistry Biophysics Reports Journal* 626:129-134. Doi: 10.1016/j.bbrc.2022.07.084.
- Lu L, Lu C, Zhang D, Liu H, Cui S (2022) Taurine promotes estrogen synthesis by regulating microRNA-7a2 in mice ovarian granulosa cells. *Biochemistry Biophysics Reports Journal* 626:129-134. Doi: 10.1016/j.bbrc.2022.07.084.
- Melnik BC (2017) Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica* 97(2):173-181. Doi: 10.2340/00015555-2535.
- Melnik BC (2017) p53: Key conductor of all anti-acne therapies. *Journal of Translational Medicine* 15(1):195. Doi: 10.1186/s12967-017-1297-2.
- Moore , K. L., and Persaud , T. V. (2002). *İnsan Embriyolojisi-Klinik Yönleri ile*, (6. Baskıdan Çeviri b.). (P. D. Çeviri Editörleri: Prof. Dr. Mehmet Yıldırım, Çev.) İstanbul: NobelTıp Kitapevleri.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N. (2002). *Klinik yönleri ile insan embriyolojisi*. Yıldırım, M., Okar, İ. ve Dalçık, H. (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 325-345.
- Motta PM, Makebe S and Notta SA. The ultrastructure of human reproduction. 1. The natural history of the female germ cell: Origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Human Reproduction Update*. 1997. Vol. 3, No. 3 pp. 281–295.
- Odar İ V: *Anatomi Ders Kitabı*. Salmanlar Ofset; 1984, 329-331.

- Öztürk S, Öztürk T, Ucak H, Erden I, Demir B, Kayalı A, Cicek D (2015) Evaluation of ovarian reserve and function in female patients treated with oral isotretinoin for severe acne: An exploratory study. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 34(1):21-24. Doi: 10.3109/15569527.2014.888079.
- Pelosi , E., Omari , S., Michel , M., Ding , J., Amano, T., Forabosco , A., Ottolenghi C.(2013). Constitutively active in oocytes preserves ovarian reserve in mice. *NATURE COMMUNICATIONS*, 4(1843). doi:DOI:10.1038/ncomms2861.
- Richards, J. S., Sharma, S. C., Falender, A. E., and Lo, Y. H. (2002). Expression of FKHR, FKHL1, and AFX Genes in the Rodent Ovary: Evidence for Regulation by IGF-I, Estrogen, and the Gonadotropins. *Molecular Endocrinology*, 16(3), 580–599.
- Richards, J. S., Sharma, S. C., Falender, A. E., and Lo, Y. H. (2002). Expression of FKHR, FKHL1, and AFX Genes in the Rodent Ovary: Evidence for Regulation by IGF-I, Estrogen, and the Gonadotropins. *Molecular Endocrinology*, 16(3), 580–599.
- Richards, J., Sharma, S., Falender, A., and Lo, Y. (2002). Expression of FKHR, FKHL1, and AFX Genes in the Rodent Ovary: Evidence for Regulation by IGF-I, Estrogen, and the Gonadotropins. *Molecular Endocrinology*, 16(3), 580–599.
- Ripps H, Shen W, 2012: Review: taurine: a "very essential" amino acid. *Mol Vis*, 18, 2673-2686.
- Rosenfeld, G. C., and Loose, D. S. (2017). *BRS Farmakoloji* (6. Baskıdan Çeviri b.). (Ç. E. Barışkane, Çev.) İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Ross HM, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. 4. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2003; 726-757.
- Ross, M.H. ve Pawlina, W. (2011). *Histology a text and atlas* (6. Baskı). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 830-895.
- Sadler T W: *Medikal Embriyoloji*. Başaklar C (Çev), 11.baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2011; 246-247-33.
- Sadler, T. W. (2011). *Langman's medikal embriyoloji*. (Çev. A. C. Başaklar) Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2009'da yayımlandı). 246-264.
- Saied NM, Hamza AA (2014) Selenium ameliorates isotretinoin-induced liver injury and dyslipidemia via antioxidant effect in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods* 24(6):433-437. Doi: 10.3109/15376516.2014.937514.
- Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ito, T. and Azuma, J. (2014). Effect of taurine on ischemia-reperfusion injury. *Amino Acids*, 46, 21-30.
- Schaffer, S. W., Shimada-Takaura, K., Jong, C. J., Ito, T. and Takahashi, K. (2016). Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids*, 48: 549-558.
- Schaffer, S. W., Solodushko, V. and Kakhniashvili, D. (2002). Beneficial effect of taurine depletion on osmotic sodium and calcium loading during chemical hypoxia. *Amerikan Journal of Physiology*, 282:C1113-C1120.

- Schaffer, S., Takahashi, K., Azuma, J. (2000). Role of osmoregulation in the actions of taurine. *Amino Acids*, 19: 527-546.
- Schnorr , T. M., Grajewski , B. A., Hornung , R. W., Thun , M. J., Egeland , G. M., Murray,W. E., Halperin , W. E. (1991). Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *The New England Journal of Medicine*, 324, 727.
- Seymen CM, Yar Sağlam AS, Elmazoğlu Z, Arık GN, Take Kaplanoğlu G (2021) Involvement of endometrial IGF-1R/IGF-1/Bcl-2 pathways in experimental polycystic ovary syndrome: Identification of the regulatory effect of melatonin. *Tissue Cell* 73:101585. Doi: 10.1016/j.tice.2021.101585.
- Sonawane, P., Cho, H. E., Tagde, A., Verlekar, D., Yu, A. L., Reynolds, C. P., and Kang, M.H. (2014). Metabolic characteristics of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) and anti tumour activity of the 13-cis-retinoic acid metabolite 4-oxo-13-cis-retinoic acid in neuroblastoma. *British Journal of Pharmacology*, 171 (23), 5330–5344.
- Strandring, S. (2004). *Gray's anatomy*. Churchill Livingstone. 1321-1326.
- Sturman J.A., (1988). Taurine in development. *Journal of Nutrition*; 118: 1169-1176.
- Sui XX, Luo LL, Xu JJ, Fu YC (2010) Evidence that FOXO3a is involved in oocyte apoptosis in the neonatal rat ovary. *Biochemistry and Cell Biology* 88(4):621-628. Doi: 10.1139/O10-001.
- Şeftalioğlu A: *İnsan Embriyolojisi*. Ankara: TıpandTeknik Yayıncılık; 1998, 41-42, Ankara.
- Tanyolaç A: *Özel Histoloji*. Ankara: Yorum Yayıncılık; 1999.
- Tarnawa, E., Baker, M., Aloisio, G., Carr, B., and Castrillon, D. (2013). Gonadal Expression of Foxo1, but Not Foxo3, Is Conserved in Diverse Mammalian Species. *Biology Of Reproduction*, 88(4):103.
- Thanuthanakhun, N., Nuntakarn, L., Sampattavanich, S., Anurathapan, U. Phuphanitcharoenkun, S., and Pornpaiboonstid, S. (2017). Investigation of FoxO3 dynamics during erythroblast development in β -thalassemia major. *PLoS ONE*.
- Tiedemann, F. and Gmelin, L. (1827). Einige neue bestandtheile der galle des ochsen. *Ann Phys*, 85:326-337.
- Tothova, Z., and Gilliland, G. (2007). FoxO Transcription Factors and Stem Cell Homeostasis: Insights from the Hematopoietic System. *Cell Stem Cell*, Elsevier, 1, 140-152.
- Vallerand, I. A., Lewinson, R. T., Farris, M. S., Sibley, C. D., Ramien, M. L., Bulloch, A.G., and Patten, S. B. (2017). Efficacy and Adverse Events of Oral Isotretinoin for Acne: A systematic Review (Systematic Review). *British Journal of Dermatology*, doi:10.1111/bjd.15668.
- Watkins WJ, Umbers AJ, Woad KJ, Harris SE, Winship IM, Gersak K, Shelling AN (2006) Mutational screening of FOXO3A and FOXO1A in women with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 86(5):1518-1521. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.054.

- Wu GF, Ren S, Tang RY, Xu C, Zhou JQ, Lin SM, et al (2017) Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Sci Rep* 7(1):4989. Doi: 10.1038/s41598-017-05051-3.
- You JS, Zhao X, Kim SH, Chang KJ. Positive correlation between serum taurine and adiponectin levels in high-fat diet-induced obesity rats. *Taurine* 8:Springer; 2013. p. 105-11.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



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

Sayı :
Konu : Değerlendirme ve Onay

22.08.2023

Sayın Doç. Dr. Cemile Merve SEYMEN
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Cemile Merve SEYMEN, Asiye Aslı EMNİYET SERT ve Vesile Şeyma ÜNNÜ'den oluşan, G.Ü.ET-23.080 kod numaralı ve "*İzotretinoin Uygulamasında Taurin Kullanımının Ovaryan Yapı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-23.080 and entitled "*Investigation the Effects of Taurine Utilization on Ovarian Structure During Isotretinoin Administration*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

NOT: Daha önce onay alan G.Ü.ET-23.061 kod numaraları çalışmada kullanılan 30 adet Rat Sprague Dawley'den 30 adedinin uterus ve ovaryan dokuları kullanılacaktır.

Kurul Başkanı

Ek:1 Liste

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 22.08.2023-E.727944

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 28/04/2023		TOPLANTI SAYISI : 04	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Mustafa ARSLAN (Başkan)			
Prof.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.İlker ŞEN			
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Prof.Dr.İpek SÜNTAR			
Prof.Dr.Serkan YAVUZ			
Prof.Dr.Şule COŞKUN CEVHER			
Prof.Dr.Fatma Gökçe APAYDIN			
Doç.Dr.Elvan ANADOL			
Doç.Dr.Yeliz KILINÇ			
Doç.Dr.Zeliha Aycan ÖZDEMİRKAN			
Doç.Dr. Duygu AĞAGÜNDÜZ			
Dr.Öğr.Üyesi Şevki Mustafa DEMİRÖZ			
Dr.Öğr.Üyesi Sühan GÜRBÜZ			
Dr.Öğr.Üyesi Zeynep YİĞMAN			
Dr.Öğr.Üyesi Nur Banu BAL			
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM			
Öğr.Gör.Dr. Beyza AYDOĞAN			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ			

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÜNNÜ KARACA, Vesile Şeyma

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri:

Medeni hali :

Telefon :

E-mail :

Eğitim

Derece	Eğitim Bilgileri	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı	2024
Lisans	Ankara Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji	2014
Lise	Özel Ahmet Ulusoy Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2022-2023	Bahçeşehir Koleji	
2019-2022	Sınav Koleji Eğitim Kurumları	Biyoloji Öğretmeni
2017-2019	Ankara Eğitim Kurumları	Biyoloji Öğretmeni
2014-2015	Çankaya Koleji	Biyoloji Öğretmeni

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR

