

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİŞİ SIÇANLARDA BİSFENOL S İLE OLUŞTURULMUŞ  
OVARYUM HASARININ IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBİ  
DÜZEYİNDE İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Şevval KOÇAK**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**HAZİRAN- 2024**



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİŞİ SIÇANLARDA BİSFENOL S İLE OLUŞTURULMUŞ  
OVARYUM HASARININ IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBİ  
DÜZEYİNDE İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Şevval KOÇAK**

**Biyoloji Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazan Deniz YÖN ERTUĞ**

**Ortak Danışman: Doç. Dr. Tuğba KOTİL**

**HAZİRAN- 2024**



Şevval KOÇAK tarafından hazırlanan “DİŞİ SIÇANLARDA BİSFENOL S İLE OLUŞTURULMUŞ OVARYUM HASARININ IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBİ DÜZEYİNDE İNCELENMESİ” adlı tez çalışması 11.06.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

### **Tez Jürisi**

**Jüri Başkanı :**

**Jüri Üyesi :**

**Jüri Üyesi :**

**Jüri Üyesi :**  
**(Gerekliyse)**

**Jüri Üyesi :**  
**(Gerekliyse)**



## **ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ**

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Dişi Sıçanlarda Bisfenol S İle Oluşturulmuş Ovaryum Hasarının Işık Ve Elektron Mikroskopi Düzeyinde İncelenmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, etik kurul onay belgesi aldığımı, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

11.06.2024

Şevval KOÇAK





*Anneme, babama ve kardeşlerime ithafen...*



## TEŞEKKÜR

Bu tez çalıŐmasının yürütülmesinde bana destek veren ve rehberlik eden sayın danışman hocam Prof. Dr. Nazan Deniz YÖN ERTUĞ'a, elektron mikroskopi çalıŐmalarımnda bana yardımcı olan sayın ortak danışmanım Tuğba KOTİL'e ve ekibine, tez çalıŐmalarımnda yardımcı olan sayın hocalarım ArŐ. Gör. Dr. Tarık DİNÇ ve ArŐ. Gör. Sevda BAĞDATLI'ya ve ekip arkadaşım Muhammed CANİK'e yardımları için teŐekkürlerimi sunarım.

Deney hayvanları çalıŐmalarımı yürüttüğüm Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM)'ne ve sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇAKIROĞLU'na teşekkür ederim.

2022-7-24-155 proje numarası ile Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından ve 124Z036 proje numarası ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından maddi destek aldığım için teŐekkürü borç bilirim.

Bütün eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi yanımda olan babam Mehmet KOÇAK'a, annem Halime KOÇAK'a, ablam Zeynep YENİCELİ ve abim Kadir KOÇAK'a bana inandıkları ve her zaman destekledikleri için minnettarım, Őükranlarımı sunarım.

Şevval KOÇAK



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

<b>ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ</b> .....	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ix</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>xiii</b>
<b>SİMGELER</b> .....	<b>xv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>xvii</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>xix</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>xxi</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>xxiv</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Endokrin Sistem ve Endokrin Bozucu Kimyasallar .....	3
2.1.1. Endokrin bozuculara maruziyet ve olumsuz etkileri .....	4
2.1.2. Endokrin bozucuların üreme sistemi üzerine olumsuz etkileri .....	5
2.1.3. Bisfenol A .....	6
2.1.4. Bisfenol S: Bisfenol A analogu .....	8
2.1.4.1. Bisfenol S'nin kimyasal yapısı .....	9
2.2. Dişi Üreme Sistemi .....	10
2.2.1. Ovaryum .....	10
2.2.2. Ovaryum histolojisi .....	11
2.2.3. Oogenez .....	12
2.2.4. Ovaryum gelişim süreci .....	13
2.2.5. Ovaryum folikülleri ve evreleri .....	13
2.2.6. Folikül oluşumu ve büyüme evresi .....	14
2.2.6.1. Primer folikül .....	14
2.2.6.2. Sekonder folikül (Antral folikül) .....	16
2.2.6.3. Graaf folikül (Olgun folikül) .....	16
2.2.7. Ovulasyon .....	17
2.2.8. Atretik folikül .....	19
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
3.1. Materyal .....	21
3.1.1. Bisfenol S .....	21
3.1.2. Wistar albino sıçan .....	21
3.1.2.1. Wistar albino morfolojisi ve biyolojisi .....	22
3.1.3. Sıçan bakım ve beslenmesi .....	23
3.2. Yöntem .....	23
3.2.1. Deneysel toksikasyonun oluşturulması .....	23
3.2.2. Ovaryum dokusunun ışık mikroskobik histolojisi .....	25
3.2.2.1. Fiksasyon .....	25
3.2.2.2. Dehidrasyon .....	26
3.2.2.3. Şeffaflaştırma ve parafine gömme .....	26

3.2.2.4. Kesit alınması.....	26
3.2.2.1. Boyama ve inceleme .....	26
3.2.3. Ovaryum dokusunun elektron mikroskobu histolojisi .....	27
3.2.3.1. Fiksasyon.....	27
3.2.3.2. Dehidrasyon ve gömme.....	28
3.2.3.3. Boyama ve inceleme .....	29
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>31</b>
4.1. Işık Mikroskobu Histolojik Bulguları .....	31
4.1.1. Kontrol grubu histolojik bulguları.....	31
4.1.2. 50 µg/kg/gün BPS grubunun histolojik bulguları .....	36
4.1.3. 100 µg/kg/gün BPS grubunun histolojik bulguları .....	42
4.1.4. 150 µg/kg/gün BPS grubunun histolojik bulguları .....	48
4.2. Elektron Mikroskobu Histolojik Bulgular.....	54
4.2.1. Kontrol grubu elektron mikrografları.....	55
4.2.2. 50 µg/kg/gün BPS elektron mikrografları .....	58
4.2.3. 100 µg/kg/gün BPS elektron mikrografları .....	62
4.2.4. 150 µg/kg/gün BPS elektron mikrografları .....	66
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>71</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>79</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>91</b>

## KISALTMALAR

<b>A</b>	: Antrum
<b>AF</b>	: Atretik Folikül
<b>BL</b>	: Bazal Lamina
<b>BPA</b>	: Bisfenol A
<b>BPAF</b>	: Bisfenol AF
<b>BPAP</b>	: Bisfenol AP
<b>BPB</b>	: Bisfenol B
<b>BPD</b>	: Bisfenol D
<b>BPE</b>	: Bisfenol E
<b>BPF</b>	: Bisfenol F
<b>BPS</b>	: Bisfenol S
<b>BPZ</b>	: Bisfenol Z
<b>Ç</b>	: Çekirdekçik
<b>DEHP</b>	: Di(2-ethylhexyl) phthalate
<b>DMSO</b>	: Dimetsülfoksit
<b>EBK</b>	: Endokrin Bozucu Kimyasallar
<b>ER</b>	: Endoplazmik Retikulum
<b>FSH</b>	: Folikül Uyarıcı Hormon
<b>GE</b>	: Germinal Epitel
<b>GER</b>	: Granüllü Endoplazmik Retikulum
<b>GF</b>	: Graaf Folikül
<b>GH</b>	: Granüloza Hücresi
<b>GT</b>	: Granüloza Tabakası
<b>KB</b>	: Kortikal Bölge
<b>KF</b>	: Kistik Folikül
<b>KL</b>	: Korpus Luteum
<b>KO</b>	: Kümüls Ooforus
<b>KR</b>	: Korona Radiata
<b>MB</b>	: Medullar Bölge
<b>N</b>	: Nükleus

<b>NO</b>	: Nükleolus
<b>O</b>	: Oosit
<b>OP</b>	: Ooplazma
<b>Ö</b>	: Ödem
<b>PR</b>	: Primer Folikül
<b>PrF</b>	: Primordiyal Folikül
<b>S</b>	: Stroma
<b>SD</b>	: Sprague-Dawley
<b>SF</b>	: Sekonder Folikül
<b>SF</b>	: Serum Fizyolojik
<b>TE</b>	: Teka Eksterna
<b>TEM</b>	: Transmission Elektron Mikroskobu
<b>TH</b>	: Teka Hücresi
<b>TI</b>	: Teka İnterna
<b>TT</b>	: Teka Tabakası
<b>V</b>	: Vakuol
<b>VD</b>	: Vakuolar dejenerasyon
<b>VK</b>	: Vasküler Konjesyon
<b>ZP</b>	: Zona Pellusida



## **SİMGELER**

**µg** : Mikrogram

**mg** : Miligram

**mL** : Mililitre

**kg** : Kilogram

**ng** : Nanogram

**L** : Litre

**cm** : Santimetre

**°C** : Santigrat



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa

<b>Tablo 3.1.</b> Sıçanların Bazı Fizyolojik Değerleri.....	23
<b>Tablo 3.2.</b> Sıçanların ilk gün tartılan kiloları .....	24
<b>Tablo 3.3.</b> Bouin Fiksatif Hazırlanışı. ....	25
<b>Tablo 3.4.</b> Dehidrasyon işlemi aşamaları. ....	26
<b>Tablo 3.5.</b> Hematoksilen & Eosin Boyama Yöntemi.....	27
<b>Tablo 3.6.</b> % 2,5'luk glutaraldehitin hazırlanması. ....	28
<b>Tablo 3.7.</b> O <sub>5</sub> O <sub>4</sub> hazırlanması. ....	28
<b>Tablo 3.8.</b> Dehidrasyon ve gömme aşamaları. ....	28
<b>Tablo 3.9.</b> Uranil Asetat hazırlanması. ....	29
<b>Tablo 3.10.</b> Kurşun Sitrat hazırlanması. ....	29



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 2.1. Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması.....	4
Şekil 2.2. Bisfenol S İçeren Ürünler .....	9
Şekil 2.3. Bisfenol S halkalı yapısı-Bisfenol S açık kimyasal formülü.....	10
Şekil 2.4. Ovaryumun genel yapısı.....	12
Şekil 2.5. Kontrol grubu ovaryum genel histoloji görünümü.....	15
Şekil 2.6. Kontrol grubu multilaminer primer folikül... ..	15
Şekil 2.7. Kontrol grubu sekonder folikül .....	16
Şekil 2.8. Kontrol grubu graaf folikül.....	17
Şekil 3.1. Diseksiyon işlemi yapılan sıçan. ....	24
Şekil 3.2.Kontrol grubu sıçanlardan çıkarılan ovaryum dokularının bouin fiksatifin maruz kalması. ....	25
Şekil 3.3. Kontrol grubu sıçanlardan çıkarılan ovaryum dokularının gluteraldehit fiksatifine maruz kalması. ....	27
Şekil 4.1. Kontrol grubu ovaryum histolojisi genel görünümü.. ..	32
Şekil 4.2. Kontrol grubu folikül hücreleri.....	32
Şekil 4.3. Kontrol grubu ovaryum folikülleri .....	33
Şekil 4.4. Kontrol grubu graaf folikül yapısı . .....	33
Şekil 4.5. Kontrol grubu graaf folikülü yapısı .....	34
Şekil 4.6. Kontrol grubu granüloza hücresi .....	34
Şekil 4.7. Kontrol grubu sekonder folikül yapısı.....	35
Şekil 4.8. Kontrol grubu primer folikül yapısı.....	35
Şekil 4.9. Kontrol grubu olgun folikülü.....	36
Şekil 4.10. Kontrol grubu granüloza tabakası ve teka tabakası. ....	36
Şekil 4.11. 50 µg/kg/gün doz grubu genel görüntüsü x4 .....	38
Şekil 4.12. 50 µg/kg/gün doz grubu görüntüsü x10/x40.....	38
Şekil 4.13. 50 µg/kg/gün doz grubu görüntüsü x10.....	39
Şekil 4.14. 50 µg/kg/gün doz grubu görüntüsü x40.....	39
Şekil 4.15. 50 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül x40/x100.....	40
Şekil 4.16. 50 µg/kg/gün doz grubu x40.....	40
Şekil 4.17. 50 µg/kg/gün doz grubu oosit fragmantasyonu x100 .....	41
Şekil 4.18. 50 µg/kg/gün doz grubu atretik folikül yapısı x100 .....	41
Şekil 4.19. 50 µg/kg/gün doz grubu x100.....	42
Şekil 4.20. 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası x100.....	42
Şekil 4.21. 100 µg/kg/gün doz grubu genel görüntüsü x4 .....	44
Şekil 4.22. 100 µg/kg/gün doz grubu x10.....	44
Şekil 4.23. 100 µg/kg/gün doz grubu x10.....	45
Şekil 4.24. 100 µg/kg/gün doz grubu atretik folikül x40 /x100.....	45
Şekil 4.25. 100 µg/kg/gün doz grubu sekonder folikül yapısı x40 .....	46
Şekil 4.26. 100 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül x40 /x 100 .....	46
Şekil 4.27. 100 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül yapısı, granüloza tabakası x40 ..	48

Şekil 4.28. 100 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül yapısı, granüloza tabakası x40/ x100.....	48
Şekil 4.29. 100 µg/kg/gün doz grubu multilaminar primer oosit yapısı x100 .....	49
Şekil 4.30. 100 µg/kg/gün doz grubu atretik folikül yapısı x100.....	49
Şekil 4.31. 150 µg/kg/gün doz grubu genel görüntüsü x4 .....	50
Şekil 4.32. 150 µg/kg/gün doz grubu genel görüntüsü x10 .....	50
Şekil 4.33. 150 µg/kg/gün doz grubu genel görüntü x10 Sekonder folikül x40 .....	51
Şekil 4.34. 150 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül yapısı x40.....	51
Şekil 4.35. 150 µg/kg/gün doz grubu atretik folikül x40 .....	52
Şekil 4.36. 150 µg/kg/gün doz grubu sekonder folikül yapısı x100 .....	52
Şekil 4.37. 150 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül yapısı x40/ x100. ....	53
Şekil 4.38. 150 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül oosit fragmentasyonu x40 / x100 .....	53
Şekil 4.39. 150 µg/kg/gün doz grubu graaf folikül granüloza tabakası x100 .....	54
Şekil 4.40. 150 µg/kg/gün doz grubu vakuolar dejenerasyon x100.....	54
Şekil 4.41. Kontrol grubu oosit ince yapısı x12.000.....	55
Şekil 4.42. Kontrol grubu granüloza ve teka tabakası x7.500 .....	56
Şekil 4.43. Kontrol grubu granüloza hücresi x15.000 .....	56
Şekil 4.44. Kontrol grubu ince yapı x4.000 .....	57
Şekil 4.45. Kontrol grubu oosit ince yapısı x7.500.....	57
Şekil 4.46. Kontrol grubu ince yapısı x6.000 .....	58
Şekil 4.47. Kontrol grubu mitokondri görünümü x40.000 .....	58
Şekil 4.48. 50 µg/kg/gün doz grubu oosit x30.000 .....	59
Şekil 4.49. 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası x6.000 .....	59
Şekil 4.50. 50 µg/kg/gün doz grubu oosit sitoplazmasına x30.000 .....	60
Şekil 4.51. 50 µg/kg/gün doz grubu teka ve granüloza tabakası x4.000.....	60
Şekil 4.52. 50 µg/kg/gün doz grubu teka ve granüloza tabakası x25.000.....	61
Şekil 4.53. 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası ve oosit x7.500.....	61
Şekil 4.54. 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza hücresi x15.000.....	62
Şekil 4.55. 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası x5.000 .....	63
Şekil 4.56. 100 µg/kg/gün doz grubu apoptotik hücre görünümü x10.000.....	63
Şekil 4.57. 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası x10.000 .....	64
Şekil 4.58. 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası x10.000 .....	64
Şekil 4.59. 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza hücresi x20.000.....	65
Şekil 4.60. 100 µg/kg/gün doz grubu x20.000. ....	65
Şekil 4.61. 100 µg/kg/gün doz grubu teka tabakası x10.000 .....	66
Şekil 4.62. 150 µg/kg/gün doz grubu oosit yapısı x12.000.....	67
Şekil 4.63. 150 µg/kg/gün doz grubu oosit fragmentasyonu x4.000 .....	67
Şekil 4.64. 150 µg/kg/gün doz grubu x4.000 .....	68
Şekil 4.65. 150 µg/kg/gün doz grubu oosit fragmentasyonu x7.500 .....	68
Şekil 4.66. 150 µg/kg/gün doz grubu teka tabakası x7.500 .....	69
Şekil 4.67. 150 µg/kg/gün doz grubu granüloza hücreleri x12.000 .....	69
Şekil 4.68. 150 µg/kg/gün doz grubu apoptotik granüloza hücresi x5.000.....	70

# DİŞİ SIÇANLARDA BİSFENOL S İLE OLUŞTURULMUŞ OVARYUM HASARININ IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBİ DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

## ÖZET

Son yıllarda artan çevre kirliliğinin önemli sebeplerinden biri olan çevresel kirlleticilerin kullanımı, gün geçtikçe artmaktadır. Çevresel kirleticiler, ekosistemdeki yetersiz su kaynaklarına ciddi zarar verebilmektedir. Bu kirleticiler, canlılarda endokrin sistemin bozulmasına neden olurken üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Bisfenol grubundan olan Bisfenol A (BPA)'nın neden olduğu zararlı etkiler fark edildikçe, dünya genelinde birçok ülkede kullanımı yasaklanmış ve kısıtlanmıştır. Günlük hayatımızda kullandığımız birçok malzemede yer alan bisfenol türevlerinin sebep olduğu olumsuz etkiler farklı kaynaklarda da belirtilmiştir. Son zamanlarda BPA içeren ürünlere alternatif olarak Bisfenol S (BPS) kullanılmaya başlanmıştır. BPS kullanımının artmasıyla beraber toksik etkilerinin üzerinde yapılan çalışmalar da artmıştır. Model organizma olarak tercih edilen sıçanların farklı dokularında kimyasal ajanların sebep olduğu toksisiteye bağlı olarak insan sağlığı üzerinde meydana gelebilecek potansiyel etkileri değerlendirilmektedir. Wistar albino sıçanlar, üreme süresinin kısa olması ve uyum sağlama potansiyelinin yüksek olmasından dolayı toksisite çalışmalarında sıklıkla kullanılan model organizmadır.

Bu çalışma kapsamında farklı dozlarda BPS'nin (50 µg/kg, 100 µg/kg ve 150 µg/kg) sıçanlara uygulanması sonucunda ovaryum dokuları alınarak histolojik işlemlere tâbi tutulmuştur. Hematoksilen & Eozin ve Uranil Asetat-Reynolds Çözeltisi (Kurşun Sitrat) boyaması sonucunda ışık ve Transmission Elektron Mikroskobu (TEM) ile oluşan histopatolojik hasarlar tespit edilmiştir.

BPS uygulamasının sıçan ovaryum dokularında genel olarak folikül gelişim aşamalarını sekteye uğrattığı, germinal epitel yapısında kopma ve bozulma meydana geldiği, atretik ve kistik folikül yapısı oluşturduğu, granüloza tabakasının yapısını bozarak hücrelerini değiştirdiği, bazı granüloza hücrelerinde piknotik çekirdek yapısı meydana geldiği, teka tabakasının incelendiği, teka hücrelerinin yapısını bozduğu, kan damarlarında artış ve dokuda hiperemi meydana getirdiği gözlenmiştir. Teka interna ve eksterna tabakalarında açıklıklara ek olarak intrastromal hemoraji olduğu incelenmiştir. Primordiyal foliküllerin epitel hücrelerinin yassı ve kübik epitel arasında şekillendiği, sekonder ve graaf foliküllerin granüloza tabakasının katmanları arasında ayrılmalar ile açıklıklar olduğu görülmüştür. Doz artışına bağlı olarak teka ve granüloza tabakasının arasındaki sınır seçilememiştir. Bağ dokuda vakuolizasyon ve vasküler konjesyon olduğu incelenmiştir. İntertisyel alanda bağ doku hücrelerinde hücre sınırlarının bozulduğu ve kistik hücre kümelerinin varlığı tespit edilmiştir. Oosit fragmantasyonu, vakuolar dejenerasyon ve angiogenesis meydana geldiği görülmüştür.

Ultrastrüktürel inceleme sonucunda ise doz artışına bağlı olarak, ooplazma içerisinde annulat lamel birikiminin arttığı, kortikal granüllerin sayısının azaldığı, bazı

hücrelerde lipid birikiminin arttığı, mitokondri hasarı ve mitokondrilerde krista kaybı, granüloza ve teka hücrelerinin yapısında değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bazı yapısı bozulan mitokondrilerde miyelin benzeri yapılar oluştuğu, granüloza hücreleri arasında bulunan intersellüler alanlarda vakuolizasyon ve apoptotik hücreler meydana geldiği görülmüştür. Bazal lamina şekli normal histolojik yapısını kaybederek kıvrımlı bir şekilde (ondüla görüntüsü) karşımıza çıkmıştır.



## **EXAMINATION OF OVARIAN DAMAGE INDUCED BY BISPHENOL S IN FEMALE RATS AT LIGHT AND ELECTRON MICROSCOPIC LEVEL**

### **SUMMARY**

The use of environmental pollutants, which is one of the major causes of increasing environmental pollution in recent years, is on the rise. These pollutants can cause significant damage to the insufficient water resources in ecosystems. They disrupt the endocrine system in living organisms and can have adverse effects on the reproductive system. Endocrine-disrupting chemicals (EDCs), often produced in industrial settings, are widely used in various fields. EDCs can interfere with the functions of various organs by mimicking or blocking endogenous hormones and adversely affecting the production of naturally produced hormones. Additionally, by mimicking hormones in the body, they can bind to hormone receptors, irreversibly activate the signaling cycle, and accelerate and trigger uncontrolled reactions. These endocrine disruptors, which have negative effects on living organisms, can lead to chronic health problems. By disturbing the internal balance of the body, they can cause hormone diseases, cancer, reproductive system, neurological, and cardiovascular diseases, and teratogenic effects, making them extremely dangerous chemicals. One of the main reasons for the widespread use of endocrine disruptors is their long half-life. However, these substances cannot be directly integrated into the food chain, making them biologically difficult to metabolize, and the resulting metabolites can become more harmful by increasing the endocrine-disrupting effect. The approach of considering all chemicals harmless until their harmful effects are proven, especially EDCs, endangers living beings. One of the most important and widely used EDCs worldwide is Bisphenol A (BPA). As the harmful effects of BPA, which belongs to the bisphenol group, became apparent, its use has been banned and restricted in many countries globally. Burning plastics can release significant amounts of BPA into the atmosphere. BPA, a type of xenoestrogen, can cause genotoxicity, cytotoxicity, mutagenicity, and cancer in living organisms. Additionally, it can lead to obesity, diabetes, and heart diseases in humans. The negative effects of bisphenol derivatives found in many materials we use daily are noted in various sources. Recently, Bisphenol S (BPS) has started to be used as an alternative to BPA in products labeled as 'BPA-free.' With the increased use of BPS, studies on its toxic effects have also increased. BPS, a weak estrogenic substance that alters endocrine system functions, can lead to breast cancer and infertility, and therefore, restrictions have been imposed, and its use in some plastic products like baby bottles has been banned in certain countries. Although BPS has a similar phenolic ring structure to BPA, it is a more stable chemical. BPS is more resistant to sunlight and high temperatures and shows lower estrogenic activity, making it the most studied derivative to replace BPA. Due to its sulfon group and two hydroxyl groups, it has a strong electron-withdrawing property. These properties make it a stronger and more stable substance in terms of acidity compared to other bisphenol analogs.

BPS released into the environment can contaminate air, soil, water, biota, or food, potentially causing pollution and leading to human exposure through these pathways. Although BPS was produced as an alternative to BPA, residues of BPS can be found in thermal paper and beverages. Neonatal exposure to BPS can affect the development of reproductive organs and, as a result, cause serious reproductive problems in adults. In addition, BPS is a weak estrogenic substance that can alter endocrine system functions, lead to breast cancer, and cause infertility. Due to these properties, restrictions have been imposed, and its use in some plastic products, such as baby bottles, has been banned in some countries. BPS has been detected at low concentration levels compared to BPA in various environments, including water, sediment, sludge, indoor dust or air, consumer products, and human urine.

The female reproductive system is a multifunctional system that produces female gametes (oocytes) through oogenesis, prepares the environment for fertilization and fetus development, carries the fertilized oocyte, and nourishes the fetus until birth. For fertility to be observed normally, the oocyte must complete its development properly. The growth and development of the oocyte are at their peak in the stage just before ovulation, where oocyte maturation is completed. Oocyte maturation is the transition from prophase 1 of meiosis to metaphase 2. The surface of the ovary is covered with a single layer of flat or cuboidal epithelium called germinal epithelium. Below the germinal epithelium lies the tunica albuginea, a dense connective tissue layer that gives the ovary its whitish color. Under the tunica albuginea, the ovary is divided into the cortex (outer) and medulla (inner) parts, and a distinct boundary between these histologically different regions cannot be observed. When the ovarian morphology is examined under a light microscope, the width of the cortex region appears larger, and there are follicles at various stages of development in its stroma. The stroma contains fibroblast cells and reticular fibers. These fibroblast cells respond differently to hormonal stimuli than other fibroblast cells. In the cortex, only primordial follicles are observed before puberty, while primary, secondary, and graafian follicles are seen after puberty. In addition to follicles, the corpus luteum and atretic follicles are also present. The medulla region contains interstitial cells, nerves, lymph, and blood vessels.

Rodents are frequently used in human experiments. Wistar Albino rats, part of the rodent group, are used as a model organism in experimental studies due to their relatively short life cycle, short gestation period, adaptability, non-aggressiveness, well-known health sector, and well-documented genetic background. They are often used in biological studies such as drug, toxicology, and organ culture due to their ease of care, high adaptability, short gestation period, and low cost. Rats are crucial for modeling human diseases. They are used to develop therapeutic agents for metabolic diseases such as cardiovascular diseases, obesity, diabetes, neurological diseases, depression, and similar conditions. They are widely known to be used in carcinogenicity, teratogenicity, and toxicity tests in the pharmaceutical industry and government institutions. Because rats are frequently used as model organisms today, this study evaluated the potential effects on human health based on the damage that may occur in the ovaries.

Rats obtained from the Experimental Medicine Application and Research Center (SÜDETAM) of Sakarya University Medical Faculty were kept in an environment with 40-60% humidity, at  $21 \pm 2$  °C room temperature, with a 12-hour light and 12-hour dark cycle. They were fed ad libitum with pellet feed and water (tap water) provided in glass bottle feeders. In our study, female rats weighing 120-210 grams,

raised for 8 weeks, were used. Four groups were randomly formed, with 7 animals in each group.

Eight-week-old rats were administered different doses of BPS (50 µg/kg, 100 µg/kg, and 150 µg/kg) for 14 days. Then, ketamine and xylazine were applied to the rats for decapitation. The ovarian tissues were removed and taken into Bouin's fixative for light microscopy examination and into glutaraldehyde fixative for electron microscopy examination, and the necessary histological follow-up steps were carried out. Histopathological damages were detected using Hematoxylin & Eosin and Uranyl Acetate & Reynolds Solution (Lead Citrate) staining, examined with light microscopy and transmission electron microscopy (TEM).

It was observed that BPS administration generally disrupted follicle development stages in rat ovarian tissues, caused detachment and disruption in the germinal epithelium, formed atretic and cystic follicle structures, disrupted the structure of the granulosa layer and altered its cells, caused pycnotic nuclei in some granulosa cells, thinned the theca layer, disrupted the structure of theca cells, increased blood vessels, and caused hyperemia in the tissue. Intraströmial hemorrhage and openings in the theca interna and externa layers were observed. The epithelial cells of primordial follicles were shaped between flat and cuboidal epithelium, and there were separations and openings between the layers of the granulosa layer of secondary and Graafian follicles. The boundary between the theca and granulosa layer was indistinguishable with the increase in dose. Vacuolization and vascular congestion were observed in the connective tissue. It was determined that the cell boundaries of connective tissue cells in the interstitial area were disrupted and cystic cell clusters were present. Oocyte fragmentation, vacuolar degeneration, and angiogenesis were observed.

In ultrastructural examination, with increasing doses, the accumulation of annulate lamellae in the ooplasm increased, the number of cortical granules decreased, lipid accumulation increased in some cells, mitochondrial damage and crista loss in mitochondria were detected, and changes in the structure of granulosa and theca cells were observed. Additionally, myelin-like structures were formed in some damaged mitochondria, vacuolization, and apoptotic cells were observed in the intercellular areas between granulosa cells. The basal lamina lost its normal histological structure and appeared wavy (undulated appearance).



## 1. GİRİŞ

Büyüme ve gelişme, metabolizma ve üreme başta olmak üzere farklı biyolojik aşamaları düzenleyen endokrin sistem, hormonlar ve bu hormonları sentezleyen bezlerden meydana gelmektedir. Bu sistemin normal işleyişini bozan maddeler ise endokrin bozucular olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda, endokrin bozucu kimyasalların biyolojik sistemler üzerine etkileri önemli araştırma konusu haline gelmiştir. Önemli pek çok hastalık ile endokrin bozucu kimyasallar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilen bulgular sonucunda endokrin bozucu kimyasallara olan ilgi daha da artmıştır. Endokrin bozucu kimyasallara maruziyet, endokrin ve üreme sisteminde birçok olumsuz etkiye yol açmaktadır.

Son yıllarda Bisfenol A (BPA)'nın analogu olarak üretilen Bisfenol S (BPS)'nin kullanımında artış gözlenmiştir. Ancak, BPA ve BPS'nin karşılaştırmalı araştırmaları devam etse de yapılan literatür taramaları sonucunda, BPS' nin etkilerini inceleyen araştırmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Memeliler ile yapılan çalışmalarda, BPS' ye maruziyetin toksik olduğu belirlenmiştir. Literatür araştırmalarında ise, üreme toksisitesi hakkında sınırlı sayıda çalışmaya ulaşılmıştır (Qiu ve ark., 2019).

Bilimsel çalışmalarda, seçilen hayvanın boyutunun küçük olması, kolay elde edilebilmesi, manipülasyonunun kolay olması ve yaşam döngülerinin kısa olması nedeniyle model organizma türlerine olan ilgi günden güne artmaktadır. Wistar albino türü sıçanlar, deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir model organizmadır. Wistar albino sıçanlar, nispeten kısa yaşam döngüsüne sahip, gebelik süresinin kısa, uyumlu ve saldırgan olmaması gibi olumlu özelliklerinden dolayı model organizma olarak araştırmalarda tercih edilmektedir.

Yapılan bu tez çalışmasında, 14 gün boyunca dişi sıçanlarda BPS uygulaması sonrası, ovaryum dokusunda gözlenen histopatolojik değişiklikler ışık mikroskobu ile Hematoksilin & Eozin boyaması yapılarak, ince yapısal değişiklikleri ise Uranil asetat ve Reynolds Çözeltisi (Kurşun sitrat) boyaması yapılarak geçirimli elektron mikroskobu ile incelenecektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Endokrin Sistem ve Endokrin Bozucu Kimyasallar**

Endokrin sistem, tiroid, testis, yumurtalık, pankreas, böbrek üstü bezleri ve beyin gibi birçok organı kapsayan kompleks bir sistemdir (Nohynek ve ark., 2013; Fendoğlu ve ark., 2019). Endokrin sisteme ait organlar, diğer organların fonksiyonlarının kontrolünü sentez ettikleri hormonlar ile gerçekleştirirler (Fendoğlu ve ark., 2019).

Vücutun homeostazını kontrol etmesinin yanı sıra, pek çok işlevde (büyüme, gelişme, uyku, açlık ve cinsel gelişiminin kontrolü) rolü olan endokrin sisteminin işleyişini değiştiren ve bozan eksojen maddelere endokrin bozucu kimyasallar denir (Fendoğlu ve ark., 2019; Çelik ve Şahin, 2020). Endokrin bozucu kimyasalların toksisitesi 1990'lı yılların başlarında çalışılmaya başlanmıştır (Nohynek ve ark., 2013; Fendoğlu ve ark., 2019). Öncelikli olarak üreme sistemi, sinir sistemi, immün sistem ve gastrointestinal sistem üzerinde patolojik etkiler oluşturabilecekleri bilinmektedir (Fendoğlu ve ark., 2019).

Genellikle sanayi alanında üretilen endokrin bozucu kimyasal maddeler, birçok farklı alanda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Fendoğlu ve ark., 2019). Endokrin bozucu kimyasallar (EBK), çoğunlukla endojen hormonları taklit veya bloke ederek çeşitli organların fonksiyonlarına müdahale eden sentetik veya doğal bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.1), (Ullah ve ark., 2019). Endojen hormonları taklit ederek doğal yollarla üretilen hormonların üretimini olumsuz şekilde etkilemektedir (Monisha ve ark., 2023). Bunun yanında, canlı vücudunda bulunan hormonları taklit ederek hormonların reseptörlerine bağlanabilmektedirler. Bu bağlanma gerçekleşikten sonra sinyal döngüsünü geri dönüşümsüz bir şekilde etkinleştirir, kontrolsüz şekilde devam eden reaksiyonları hızlandırır ve tetiklerler (Kumar ve ark., 2023). Canlı organizmalar üzerinde olumsuz etkileri bulunan endokrin bozucular kronik sağlık problemlerine yol açmaktadır. Vücutun iç dengesini bozarak hormonal sorunlara, kansere, üreme sistemi, nörolojik, kardiyovasküler sistem hastalıklarına

yol açan, teratolojik etkileri bulunan, kullanımını oldukça tehlikeli olan kimyasallardır (Monisha ve ark., 2023).



**Şekil 2.1.** Endokrin Bozucuların Sınıflandırılması.

Endokrin bozucuların en önemli kullanım sebeplerinden biri yarı ömürlerinin uzun olmasıdır. Ancak, bu maddeler doğrudan besin zincirine katılmadığı için, biyolojik açıdan zor metabolize edilirler (Rolfo ve ark., 2020; Tıkırdık ve Karatopuk, 2022) ve açığa çıkan metabolitler endokrin bozucu etkiyi artırarak daha zararlı hale gelebilmektedirler (Eker ve ark., 2021).

Genel olarak incelendiğinde, endokrin bozucu kimyasallar plastiklerde, deterjanlarda, pestisitlerde ve sanayide kullanılmaktadır (Çetinkaya, 2009). Bu kimyasallardan bazıları çevrede birikirken, bazıları da elimine olur, bazıları yağ dokusunda birikim gösterirken, bazıları ise plasenta ve anne sütü yoluyla gelecek nesilleri etkileyebilir (Çetinkaya, 2009, Fendoğlu ve ark., 2019). Endokrin bozucu kimyasallar başta olmak üzere tüm kimyasallar için kötü etkileri kanıtlanmadığı sürece zararsızdır yaklaşımı canlıları tehlikeye atmaktadır. Tüm Dünya’da yaygın kullanımıyla karşımıza çıkan en önemli endokrin bozucu kimyasal BPA’dır (Yıldırım ve ark., 2020).

### **2.1.1. Endokrin bozuculara maruziyet ve olumsuz etkileri**

Endokrin bozucu kimyasal maddelerin etkisi, organizmanın yaşına, maruziyet süresine, miktarına, tek veya karışım halinde uygulanması durumlarına göre değişiklik gösterebilmektedir (Çetinkaya, 2009). Endokrin bozucu kimyasallara ilaç, plastik, kozmetik, gübre, pestisit ve ağır metal bileşikleri gibi günlük hayatta sürekli



karşımıza çıkan ürünlerin kullanımı yoluyla maruz kalırız. İnsan vücuduna ve sistemlere sindirim, solunum veya deri (temas) yoluyla girebilmektedirler (Monisha ve ark., 2023). Sanayi bölgelerinin yakınındaki sulara atık su karışmasıyla kontamine olan sucul ekosistem, kontamine olmuş içme suları ve kullanılan topraktaki gıdalar önemli maruziyet yollarıdır. Bunlara ek olarak, tarım ve sanayide kullanılan plastikleştiriciler yoluyla da maruziyet meydana gelmektedir (Fendoğlu ve ark., 2019).

### **2.1.2. Endokrin bozucuların üreme sistemi üzerine olumsuz etkileri**

EBK'lar, canlıların üreme sistemlerinde, hormonları taklit ederek ve hormonal etkileri azaltarak ya da arttırarak olumsuz etkilere neden olabilir (Fox, 2004; Zhaobin ve Jianying, 2008; Çek ve Sarıhan, 2010). Dişi üreme sisteminde çoğu EBK steroidogenezin ve gametogenezin düzenlenmesini bozar, doğum oranını düşürür ve embriyo sayısını azaltır (Kowalczyk ve ark., 2022; Panagopoulos ve ark., 2023). Genel olarak endokrin fonsiyonları, üreme sistemini, dolaşım sistemini bozar ve nörolojik hastalıkların oluşmasına neden olurlar. EBK, gen ifadesini bozarak ölüme yol açabilecek epigenetik süreçleri değiştirerek insan ve hayvan sağlığını etkileyebilir (Kowalczyk ve ark., 2022). Endokrin bozucu maddelerin, testis ve ovaryumlar üzerine etkilerini inceleyen in vivo ve in vitro çalışmaların sonuçları bu maddelerin üreme sisteminin fizyolojisini olumsuz etkilediğini göstermektedir (Miller ve Sharpe, 1998; Fendoğlu ve ark., 2019). Erkek üreme sistemini etkileyerek oligospermi, sperm sayısında anormallikler, testiküler steroidogenez bozuklukları ve testiküler atrofi oluşumuna yol açarken, dişi üreme sisteminde ise uterus boyutunda büyüme ve erken ergenliği tetikleyebilir (Çetinkaya, 2009).

En çok bilinen EBK'lar, pestisitler ve plastikleştiricilerde karşımıza çıkan BPA'dır. BPA'nın etkisi, estradiol etkisiyle aynı etkiyi gösterdiğinde dişi üreme sisteminde olumsuz etkiler oluşturur (Panagopoulos ve ark., 2023). Günlük yaşantımızın her anında ve her alanında bulunan plastik içeren ürünlerdeki BPA, östrojeni taklit ederek östrojen reseptörüne bağlanır ve üreme sistemlerini etkilediği bilinmektedir (Sözlü ve Akdevelioğlu, 2018; Çelik ve Şahin, 2021).

Prenatal yaşamda kurulan primordiyal folikül havuzu dişi üreme süresinin uzunluğunu belirler (Marlatt ve ark., 2022; Kowalczyk ve ark., 2022). EBK'lar, yumurtalıkta gerçekleşen folikül gelişimi olaylarını olumsuz etkiler. Folikül

oluşumu, folikül büyümesi ve folikülün aktivitesinin bozulması dişilerde geçici veya kalıcı kısırlık başlangıcına yol açabilir (Rattan ve ark., 2019; Shi ve ark., 2019a; Kowalczyk ve ark., 2022). Doğum sonrası karşımıza çıkan otizm sendromu, prematüre bebek, konjenital anomaliler, nörodavranışsal bozukluklar, fetal gelişim bozukluklarının da doğum öncesinde endokrin bozuculara maruziyet sebebiyle oluşabileceği düşünülmektedir (Rouillon ve ark., 2018; Eker ve ark., 2021).

### **2.1.3. Bisfenol A**

Bisfenol A (BPA) 1957 yılından günümüze kadar dünya çapında en çok üretilen kimyasal maddelerden biridir (Jiang et al., 2018; Qiu ve ark., 2019). Bisfenol içeren ürünler çevrede büyük miktarda bulunmasından dolayı ciddi tehlike oluşturmaktadır. Ksenoöstrojen türü olan BPA, canlılar üzerinde genotoksisiteye, sitotoksisiteye, mutajeniteye ve kansere yol açabilir. Bu etkilerin yanı sıra, insanlarda obezite, diyabet ve kalp hastalıkları gibi birçok soruna neden olabilir (Michałowicz, 2014; Tarafdar ve ark., 2022).

Normalde BPA'ya gıda yoluyla maruz kalınsa da su ve kirli hava yoluyla da maruziyet oluşabilmektedir (Tarafdar ve ark., 2022). Hava, su ve toprak gibi doğal ortamlarda oldukça fazla bulunan ve ekosisteme zarar veren en toksik maddeler arasında BPA bulunur (Qiu ve ark., 2019; Darghouthi ve ark., 2022). Toprak cinsine ve sıcaklığa bağlı olarak toprakta bulunan BPA'nın parçalanma ömrü 1-10 gün arasındadır. Tatlı suda birikim potansiyeli düşüktür ve aerobik şartlarda 4-6 günde hızlıca çözünebilir. Deniz suyunda ise hızlıca parçalanmadığından birikme potansiyeli yüksektir (Wu ve Seebacher, 2020; Tarafdar ve ark., 2022). Plastiklerin yakılması atmosfere ciddi miktarda BPA salınmasına neden olabilir (Fu ve Kawamura, 2010; Tarafdar ve ark., 2022).

Yüksek stabilite, dayanıklılık ve biyobirikim özelliklerinden dolayı ekolojik ve biyosağlık problemler oluşturması olasıdır. Genellikle, polikarbonat yemek takımları, su şişeleri, saklama kapları, bebek şişeleri ve konserve ürünlerin koruyucu iç epoksi kaplamalarından maruz kalınabilir. Polikarbonat şişelerden sıvıya geçen BPA miktarı, şişenin üretim yaşının yanı sıra sıvının sıcaklığına göre belirlenir (Kubwabo ve ark., 2009; Hoekstra ve Simoneau, 2013; Naveira ve ark., 2021; Tarafdar ve ark., 2022). BPA paketli yiyecek ve içeceklerin dış kaplamasında kullanımından dolayı insan hayatını önemli ölçüde etkilemektedir (Acconcia ve ark., 2015, Konieczna ve

ark., 2015, Sturm ve Virant-Klun, 2023). Oyuncaklar, ojeler, losyonlar, sabunlar, şampuanlar, otomobil lastikleri, elektrikli ekipmanlar ve alev geciktiriciler gibi farklı ürünlerde de bulunabilir (Fu ve Kawamura, 2010; Tarafdar ve ark., 2022).

BPA'ya maruz kalmanın özellikle üreme bozuklukları başta olmak üzere birçok sağlık problemlerine neden olduğu bildirilmiştir. Endokrin bozucu kimyasal olan BPA, östrojen benzeri ve antiandrojen özellikler göstermesiyle üreme sistemi, bağışıklık sistemi, nöroendokrin sistem başta olmak üzere doku ve organlarda da ciddi hasar oluşturmaktadır. BPA, erkeklerde ve kadınlarda seks hormonlarının aktivitesini azaltır ve kısırlığı artırır (Ma ve ark., 2019; Tarafdar ve ark., 2022).

Michalowicz ve ark. (2015), BPA maruziyetinde bağışıklık fonksiyonunun olumsuz yönde etkilendiğini söylemiştir. BPS, BPA'ya göre daha düşük üreme ve gelişimsel toksisiteye yol açabilmektedir (Qiu ve ark., 2019).

Bunlara ek olarak, erkeklerde cinsel işlev bozukluğuna, kadınlarda endometriozis, polikistik over sendromu, doğurganlık ve gebe kalma olasılığının azalmasına yol açabilmektedir (Lee ve ark., 2013; Prabhu ve ark., 2022). Polikistik over sendromu haricinde atretik folikül yapısı ve oositlerin sayısında azalmaların olduğu da bildirilmiştir (Huo ve ark., 2015).

BPA, insan idrarı, serumu, kordon kanı ve plasenta dokusunda tespit edilmiştir (Maćczak ve ark., 2017; Tarafdar ve ark., 2022). BPA'ya doğum öncesi veya doğum sonrası maruz kalmanın nesiller arası etkileri olduğu gösterilmiştir (Spanier ve ark., 2012). BPA'ya hamile kadınların amniyotik sıvısında ve anne sütünde rastlanmıştır. Böylece BPA'nın, plasenta ve anne sütü yoluyla yavruya geçebileceği bildirilmiştir (Yamada ve ark., 2002; Lee ve ark., 2018; Meng ve ark., 2020). Hamilelik veya emzirme süresinde BPA'ya maruz kalmak doğan dişi yavruların ergenliğinin başlamasını hızlandırır ve uterus histopatolojik durumlara yol açabilir (Meng ve ark., 2020). İnsanlarda karaciğerde metabolik atık oluşturulur ve idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Pivonello ve ark., 2020; Sturm ve Virant-Klun, 2023).

Fransa yeni doğan bebekleri etkilemesinden dolayı biberonlarda BPA kullanımı yasaklamıştır. Avrupa, gıdayla temas eden tüm malzemelerde ve Amerika Birleşik Devletleri de bebek ve çocuk ürünlerinin tamamında kullanımını kaldırmıştır (Legeay ve Faure, 2017; Naveira ve ark., 2021; Tarafdar ve ark., 2022). Bu kimyasal madde (BPA) endokrin bozucu gruba dahil edilerek, analogları sentezlenmesiyle

birçok tüketici ürününden çıkarılmaya başlanmıştır (Darghouthi ve ark., 2022). BPA içermeyen ürünlerin üretilebilmesi amacıyla benzer bir yapıya sahip olan BPS önemli bir alternatif olarak ortaya çıkarılmıştır (Qiu ve ark., 2019). BPS, daha önceden içerisinde BPA kullanılan ürünlerin yerine kullanılmaya başlanmıştır (Y. F. Zhang ve ark., 2020). Üretilen BPS, biberon ve diğer ürünlerin üretiminde plastikleştirici olarak kullanılmaktadır (Qiu ve ark., 2019).

#### **2.1.4. Bisfenol S: Bisfenol A analogu**

Bisfenol S (BPS) maddesi, ilk olarak 1869 yılında bir tür boya olarak sentezlense de 2000’li yıllarda tüketici ürünlerinde bulunan, BPA yerine güvenli bir alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (Pal ve ark., 2017; Wu ve ark., 2018). Karşımıza çıkan ürünlerde bulunan ‘BPA içermez’ olarak bildirilen ürünler genellikle BPS içermektedir (Grignard ve ark., 2012; Pal ve ark., 2017). Çevreye bırakılan BPS, ekosistemde hava, toprak, su, biyota veya yiyeceklere bulaşarak çevrede olası kirlilik oluşturur ve bu yollarla insanların maruz kalmasına sebep olabilir (Wu ve ark., 2018). BPS, BPA’ya alternatif olarak üretilse de termal kağıtlarda ve içeceklerde BPS kalıntıları bulunmuştur (Mandrah ve ark., 2020). BPS’ye neonatal dönemde maruz kalmak, üreme organlarının gelişimini etkileyebilir ve bunun sonucunda ise, yetişkin bireylerde ciddi üreme problemlerine yol açabilir (John ve ark., 2019). Bunun yanı sıra BPS, endokrin sistem fonksiyonlarını değiştiren, meme kanserine yol açan ve kısırlığa sebep olabilen zayıf östrojenik bir maddedir. Bu özelliklerinden dolayı, kısıtlamalar getirilmiş, hatta bazı ülkelerde biberon gibi bazı plastik ürünlerde kullanımı yasaklanmıştır (Qiu ve ark., 2019). Su, tortu, çamur, ev içi toz ya da hava, tüketici ürünleri, insan idrarı da dahil olmak üzere farklı ortamlarda BPA’ya kıyasla düşük konsantrasyon seviyelerinde BPS’nin varlığı gözlenmiştir (Wu ve ark., 2018).

Tüketici ürünlerine bakıldığında plastiklerde, gıda kutularının astar ve ambalajlarında, biberonlarda, oyuncaklarda, diş malzemelerinde, kişisel bakım ürünlerinde sıkça bulunduğu ortaya çıkarılmıştır (Wu ve ark., 2018). BPS, oyuncakların ham maddesinden konserve gıda kaplarının koruyucu maddesine kadar birçok farklı alanda kullanılmaya başlanmıştır (Liao ve ark., 2012; Liao ve ark., 2014; Darghouthi ve ark., 2022). BPS, temizlik ürünlerinde yıkama bağlama maddesi, galvanik kaplama solventi ve fenolik reçine bileşeni olarak farklı endüstriyel uygulamalar için kullanılmaktadır. BPA bulundurmeyen kâğıt ürünleri de

dahil olmak üzere termal kağıtlarda geliştirici olarak kullanılır (Rochester ve Bolden, 2015). Chen ve ark., (2022) farklı bisfenollerini (BPA, BPS, bisfenol F (BPF), bisfenol B (BPB), bisfenol Z (BPZ), bisfenol D (BPD), bisfenol E (BPE), bisfenol AP (BPAP), bisfenol AF (BPAF)) içeren içme suyundan 17 $\alpha$ -etinilestradiolü çıkarmak amacıyla yaptıkları deneyde EBK'ları parçalayarak %90 oranında sudan uzaklaştırabilmişlerdir. Fakat BPS (%20) ve BPAF (%70) oranında uzaklaştırılabilmektedir. BPS içeren ürünler özetlenerek gösterilmiştir (Şekil 2.2).



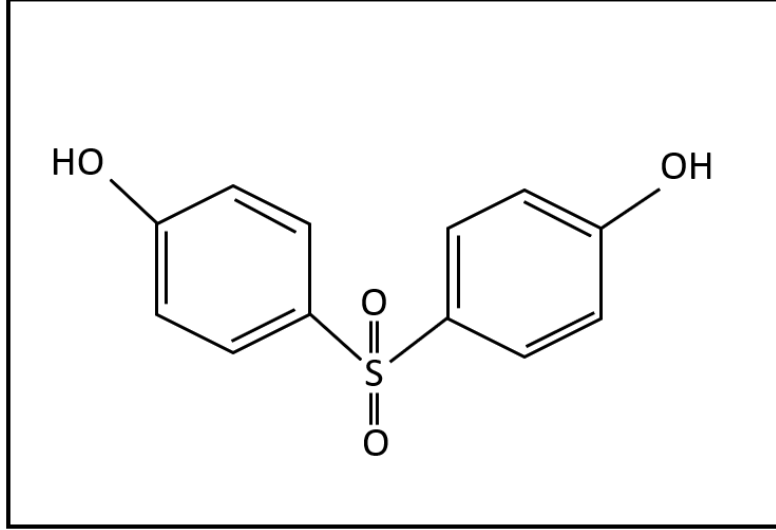
Şekil 2.2. Bisfenol S İçeren Ürünler, (Rochester ve Bolden, 2015).

#### 2.1.4.1. Bisfenol S'nin kimyasal yapısı

Yapısal olarak BPS, bir sülfonil köprüsüyle her iki yanında iki fenol halkasını birbirine bağlar. BPA ile benzer fenolik halka yapısına sahip (Şekil 2.3) olsa da BPS daha kararlı bir kimyasaldır (Qiu ve ark., 2019). BPS gün ışığına ve yüksek sıcaklıklara karşı daha dirençli, düşük östrojenik aktivite göstermesinden dolayı, BPA maddesinin yerine en çok çalışılan türevidir (Chen ark., 2002; Kuruto-Niwa ve ark., 2005; Ullah ve ark., 2016; Pal ve ark., 2017; da Silva ve ark., 2019). Bulundurduğu sülfon grubu ve iki hidroksil grubu sayesinde güçlü elektron emme özelliğine sahiptir. Bu özelliklerine bağlı olarak, asitlik açısından diğer bisfenol analoglarından daha güçlü ve daha kararlı bir madde olarak karşımıza çıkmaktadır (Wu ve ark., 2018).

BPS güneş ışınlarına karşı daha dayanıklı olmasının yanı sıra, yüksek sıcaklık parametrelerine karşı kararlı, güneş ışığına karşı dirençlidir ve düşük östrojenik aktiviteye sahiptir (Chen ve ark., 2002; Kuruto-Niwa ve ark., 2005; Ullah ve ark., 2016; Pal ve ark., 2017). Bu kimyasalın çevrede biyolojik bozunmaya uğrama

olasılığı daha azdır (Pal ve ark., 2017). Chen ve ark. (2016) tarafından, BPS kimyasalının tortularda yarı ömür süresi  $t_{1/2}=135$  gün, toprak  $t_{1/2}=30$  gün ve suda  $t_{1/2}=15$  gün olduğundan daha kalıcı olduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.3. Bisfenol S halkalı yapısı-Bisfenol S açık kimyasal formülü.

## 2.2. Dişi Üreme Sistemi

Dişi üreme sistemi, oogenez sonucunda dişi cinsiyet hücreleri olan gametleri (oositleri) üreten, fertilizasyon ve fetus gelişimi için ortam hazırlayan, döllenmiş oositi taşıyan ve doğuma kadar fetusu besleyen çok işlevli bir sistemdir (Eşrefoğlu, 2004; Junqueira ve Carneiro, 2006). Dişi üreme sistemi, iç ve dış genital organlardan oluşmaktadır. Ovaryumlar, oviduktlar (tuba uterina), uterus ve vajina iç genital organlar; mons pubis, labia majör ve minör, kilitoris, vestibül ise dış genital organlardır (Eşrefoğlu, 2004).

Dişi üreme sistemine bakıldığında, doğurganlığın normal bir şekilde gözlenebilmesi için oositin gelişimini düzgün bir şekilde tamamlaması gerekmektedir. Oosit olgunlaşmasının tamamlandığı ve yumurtlama gerçekleşmeden hemen önceki evrede oositin büyümesi ve gelişmesi en yüksek seviyededir. Oosit olgunlaşması, mayozun profaz 1 evresinden metafaz 2 evresine ulaşmasıdır (Jamnongjit ve Hammes, 2005).

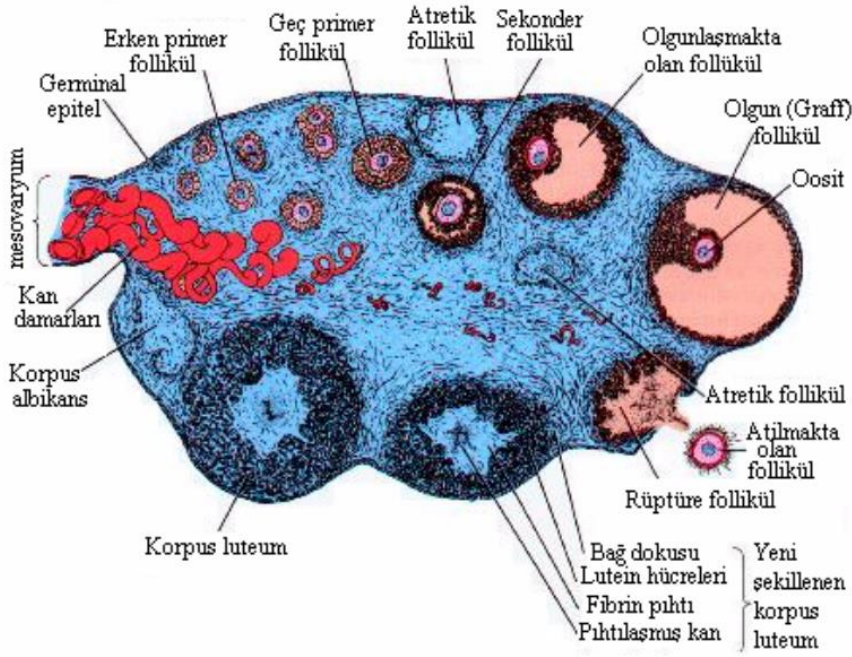
### 2.2.1. Ovaryum

Ovaryumlar, gamet üretiminden dolayı ekzokrin bez, steroid hormonlarının sentez ve salgılanmasından dolayı ise endokrin bez olarak kabul edilir (Eşrefoğlu, 2004). Erişkin bir dişinin pelvis boşluğunun sağ ve sol tarafında yer alan ovaryumlar,

yaklaşık 3 cm uzunluk, 1,5 cm genişlik ve 1 cm kalınlıkta badem şeklinde karşımıza çıkan bir çift organdır (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2006). Ovaryumlar, oositleri üretmekle beraber üretim sırasında etkili olan hormonların salgılanmasında da görev alır (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002). Bunlara ek olarak, yeni doğan bebeğin üreme organlarının gelişimini düzenlemek ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimini sağlamak ovaryumun işlevlerindedir (Kierszenbaum, 2006).

### **2.2.2. Ovaryum histolojisi**

Ovaryum yüzeyi, germinal epitel olarak adlandırılan tek katlı yassı veya kübik epitel ile örtülüdür. Germinal epitelin alt kısmında ise tıkHz bağ dokusundan meydana gelen ovaryuma beyazımsı rengini veren tunika albuginea tabakası bulunur (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2006). Tunika albuginea altında ise korteks (dış) ve medulla (iç) kısımları olmak üzere ovaryum ikiye ayrılır ve histolojik olarak farklı olan bu bölgelerin arasında net bir sınır gözlenmemektedir (Eşrefoğlu, 2004; Junqueira ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2006). Ovaryum morfolojisi ışık mikroskobu ile incelendiğinde, korteks bölgesinin eni daha geniş görülür ve stromasında gelişimin çeşitli aşamalarında foliküller vardır (Eşrefoğlu, 2004; Kierszenbaum, 2006). Stromada, fibroblast hücreleri ve retiküler lifler bulunur (Eşrefoğlu, 2004). Bu fibroblast hücreleri, hormonal uyarılara diğer fibroblast hücrelerinden farklı cevap oluştururlar (Junqueira ve Carneiro, 2006). Kortekste, puberte (ergenlik) döneminden önce sadece primordiyal foliküller izlenirken, puberte sonrasında ise primer, sekonder ve graaf folikülleri gözlenir. Ayrıca foliküllere ek olarak, korpus luteum ve atretik foliküller de bulunmaktadır (Eşrefoğlu, 2004). Medulla bölgesinde ise interstisyel hücreler, sinirler, lenf ve kan damarları bulunur (Kierszenbaum, 2006). Ovaryumun genel yapısı Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



**Şekil 2.4.** Ovaryumun genel yapısı, (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002).

### 2.2.3. Oogenez

Oositin gelişmesi ve büyüme süreci follikül içerisinde gerçekleşir, bu olaya oogenez denir (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002). Oogenez, oogonyumların olgun oositlere dönüşmesi sürecidir (Sadler, 2020). Fetal dönem ile başlayıp menopoza kadarki kadar oogenez süreci devam etmektedir (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002). Primordiyal germ hücreleri, fetal dönem ile çoğalmaya başlar ve mitoz bölünme geçirerek oogonyumları meydana getirirler (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002; Eşrefoğlu, 2004). Seri şekilde mitotik bölünmeler geçirerek çoğalan oogonyumlar, 3. ay sonunda yassı epitel hücreleriyle çevrilirler. Mitoz bölünmeye devam eden hücrelerin yanı sıra, oogonyumların bir kısmı da bölünmesini mayoz I'in profaz evresinde durdurur ve primer oosit haline geçer (Sadler, 2020). Bu oogonyumların bir kısmı birinci mayoz bölünmenin profaz safhasında primer oosit haline dönüşürken, bir kısmı da atreziye uğrar (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002). Atreziye uğramayan primer oositler, mayoz I'in profaz evresine girer ve devamında diploten safhasında dinlenmeye başlar (Sadler, 2020). Dinlenme safhasındaki bu hücreler, primer oositlerdir ve yassı epitel hücreleriyle çevrilidirler (Junqueira ve Carneiro, 2006).



#### **2.2.4. Ovaryum gelişim süreci**

Memeli canlılarda, oosit ve ovaryum foliküllerinin oluşumu fetal yaşamın başlangıcında ortaya çıkmaktadır. Fetal hayatın dördüncü haftasında, primordiyal germ hücreleri gelişmekte olan gonad taslağına göç ederler. Bu hücreler, mitoz bölünmeyle oogoniyumları oluştururlar. İkinci ayda 600.000 oogoniyum bulunurken, beşinci ayda bu sayı 7 milyon üzerine çıkabilmektedir. Üçüncü aydan sonra, birinci mayoz bölünmenin diploten evresinde bekleyen primer oositler tek katlı yassı epitel hücreleriyle çevrili hale gelmeye başlarlar ve yedinci ay itibariyle çoğu oogoniyum primer oosit halini almış olur (Fair, 2003, Junqueira ve Carneiro, 2006). Geriye kalan hücreler ise atreziyle yok olur ve puberteye kadar her iki ovaryumda yaklaşık 300.000-400.000 oosite kadar azalma meydana gelir (Eşrefoğlu, 2004; Junqueira ve Carneiro, 2006). Doğumdan sonra, bir daha primer oosit oluşumu gözlenmez (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002). Doğurganlık dönemlerinde, primer oositleri içeren foliküllerden sadece 450-500 tanesi graaf folikül halini alır geri kalanı atreziye uğrar. Gelişen gametlere oosit denirken, olgun gametlere ovum denmektedir (Eşrefoğlu, 2004). Her ay menstrüel siklus ile ovaryumlardan sadece bir tane ovum serbest kalır (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002).

#### **2.2.5. Ovaryum folikülleri ve evreleri**

Ovaryum folikülü (histolojik olarak) incelendiğinde, kortikal bölgenin en üst katmanında bulunan primordiyal foliküller, tek katlı yassı epitel hücreleriyle çevrili primer oositi içerir. Primordiyal folikül içerisinde bulunan oosit küre biçimde ve yaklaşık 25 µm çapında bir hücredir. Bu hücreler birinci mayoz bölünmenin diploten evresindedir. Oosit, büyük ökromatik bir çekirdek ve belirgin bir çekirdekçiğe sahiptir. Sitoplazmada ise, bol miktarda mitokondri, birkaç Golgi cisimciği ve nükleusa yakın küme oluşturma eğiliminde olan endoplazma retikulumu bulunur (Junqueira ve Carneiro, 2006). Bunlara ek olarak sitoplazmada, lizozom ve veziküller de gözlenir (Eşrefoğlu, 2004). Folikül hücreleri, bazal laminaya tutunur ve foliküllerin etrafındaki stromayı belirginleştirir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Puberteden (ergenlikten) itibaren üretilen oosit sayısı sınırlıdır. Yumurtalıklarda bulunan toplam oosit sayısı, primordiyal germ hücrelerinin sayısına bağlıdır (Gandolfi ve ark., 2005). Puberte ile her ay primordiyal foliküllerden bazıları foliküler büyüme evresine başlar. Büyümeye başlayan foliküllerin primordiyal

foliküllerin arasından nasıl seçildiği hala bilinmemektedir (Junqueira ve Carneiro, 2006).

### **2.2.6. Folikül oluşumu ve büyüme evresi**

Folikülün oluşumu ve gelişimi sürecine folikülogenez denir (Gandolfi ve ark., 2005). Primordiyal germ hücreleri, oogonyumlara dönüşerek art arda mitoz geçirir ve primer oositi çevreleyen yassı epitel hücreleri primordiyal folikülü meydana getirir (Sadler, 2020). Primordiyal foliküller ise, yumurtalıktaki folikül hücrelerin deposunu meydana getirir (Gougeon, 1996; Gandolfi ve ark., 2005). Primordiyal foliküllerin sayısı, hayvan türüne ve hayvanın yaşına göre farklılık göstermektedir (Gandolfi ve ark., 2005).

Folikülogenez sürecinde oositlerde, granüloza hücrelerinde ve foliküllerin etrafındaki stromada değişiklikler izlenir. Folikülün büyümesi, hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ile uyarılır ve oosit büyümesinin en hızlı olduğu dönem ilk evrelerdir. Oositin nükleusu büyür, golgi cisimcikleri hücre yüzeyi altına göç eder, mitokondri sayısı artar, endoplazma retikulumunda hipertrofi olur ve oositin çapı 125-150 µm ulaşır (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Histolojik açıdan foliküller incelendiğinde 3 tip folikül karşımıza çıkar.

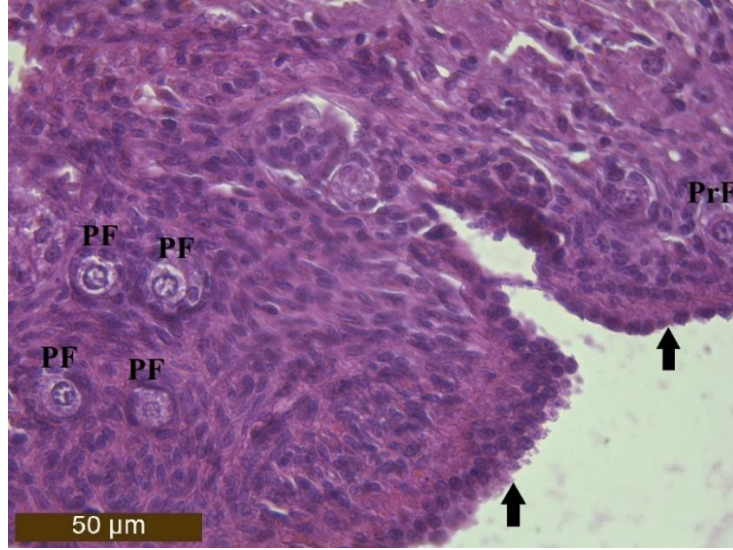
#### **2.2.6.1. Primer folikül**

Primordiyal folikülün yapısında (Şekil 2.5) bulunan primer oositler büyümeye başlar ve folikülün etrafında bulunan tek katlı yassı epitel hücreleri tek katlı kübik epitel hücrelerine dönüşür (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2006). Primer folikül, tek katlı ve çok katlı olmak üzere 2 tipte karşımıza çıkar.

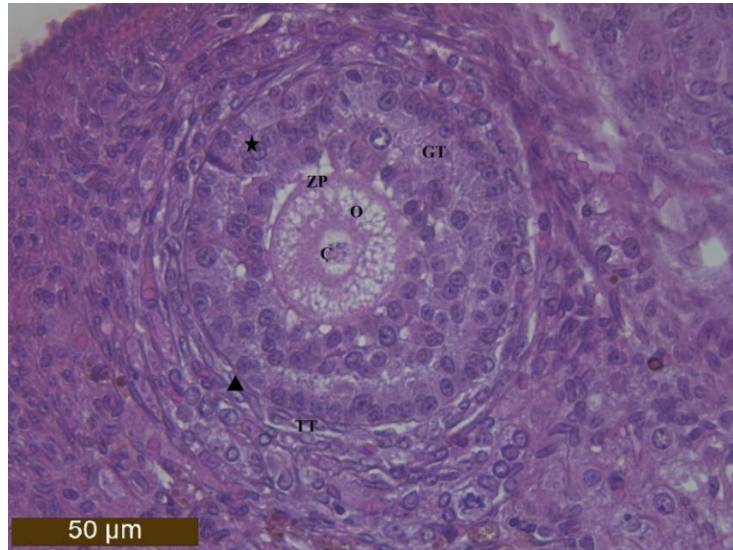
Unilaminer (tek katlı) primer folikülde (Şekil 2.5), oosit etrafında sadece kübik epitel hücrelerinin varlığı gözlenirken; multilaminer (çok katlı) folikülde (Şekil 2.6) ise, folikül hücreleri çoğalır ve granüloza hücre tabakasını oluştururlar. Granüloza hücreleri, gap junctionlar aracılığıyla birbirleriyle iletişim halindedir (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Primer oosit gelişmeye başlarken, oositin çevresinde en az üç farklı glikoprotein (Junqueira ve Carneiro, 2006) ve glikozaminoglikan içeren zona pellusida tabakası oluşur (Eşrefoğlu, 2004) ve bu tabaka folikül hücrelerini oositten ayırır (Kierszenbaum, 2006). Zona pellusida, amorf yapıda kalın bir tabakadır (Junqueira

ve Carneiro, 2006). Zona pellusida sentezinde hem oositler hem de granüloza hücrelerinin yer aldığı düşünülürken, (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002) daha sonra sadece oositlerin katkıda bulunduğu söylenmiştir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Folikül hücrelerinde bulunan filopodlar ve oositlerdeki mikrovilluslar zona pellusida içinde iletişim halindedir (Junqueira ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2006). Zona pellusida histolojik boyama olan PAS ile pozitif boyanır (Eşrefoğlu, 2004).



**Şekil 2.5.** Kontrol grubu ovaryum genel histoloji görünümü. Primordiyal folikül (PrF), unilaminar primer folikül (PF), germinal epitel (siyah ok) (x40 büyütme, H&E).



**Şekil 2.6.** Kontrol grubu multilaminar primer folikül. Çekirdekçik (Ç), oosit (O), zona pellusida (ZP), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen) (x40 büyütme, H&E).

### 2.2.6.2. Sekonder folikül (Antral folikül)

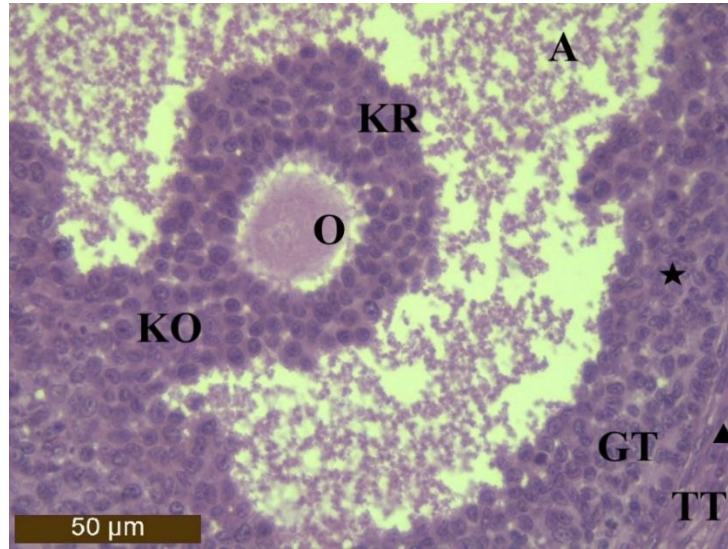
Granüloza hücrelerin sayısının artması ve büyümesiyle foliküller kortikal bölgenin daha derin bölgelerine ilerler (Junqueira ve Carneiro, 2006). Granüloza hücreleri arasında içerisinde sıvı bulunan boşluklar meydana gelir ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluşturur (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002; Junqueira ve Carneiro, 2006; Sadler, 2020). Antrum sıvısı içerisinde, hiyalüronik asit (Eşrefoğlu, 2004), glikozaminoglikanlar, steroid bağlayıcı proteinler dışında androjenler, progesteron ve östrojen gibi steroid hormonlar bulunur (Junqueira ve Carneiro, 2006). Zona pellusida kalınlaşır (Kierszenbaum, 2006). Folikülün etrafında bulunan hücreler, teka tabakasını oluşturur ve bu tabaka iki kısımdan oluşur (Kierszenbaum, 2006). Teka tabakası, içte kan damarları ve hücrelerden zengin olan teka interna ve dışta sıkı bağ dokusu özellikli teka eksterna olmak üzere iki bölgeden oluşur (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002) (Şekil 2.7). Teka internanın hücreleri steroid sentezi yapan hücrelerin özelliklerini gösterir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Bu hücreler androstenodion hormonunu sentezler (Junqueira ve Carneiro, 2006) ve testosteron üretimi için granüloza hücrelerine taşınır (Kierszenbaum, 2006). FSH uyarısıyla, granüloza hücreleri aromataz enzimi ile androstenodionu östrojen hormonuna dönüştürür. Üretilen östrojen kan damarlarıyla dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılır (Junqueira ve Carneiro, 2006).



**Şekil 2.7.** Kontrol grubu sekonder folikül. Çekirdek (Ç), oosit (O), zona pellusida (ZP), antrum (A), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen) (x40 büyütme, H&E).

### 2.2.6.3. Graaf folikül (Olgun folikül)

15-20 mm çapında en büyük folikül olarak karşımıza çıkar (Kierszenbaum, 2006). İlk başta hilal şeklinde olan antrum genişlemeye başlar (Sadler, 2020). Folikül duvarında belli bir noktada granüloza hücreleri yoğunlaşmaya başlar ve küçük bir tepecik oluşturur (Junqueira ve Carneiro, 2006). Bu tepeciğin, antrumun iç kısmına uzanan ve içerisinde oositi bulundurduğu kısma kümülüs ooforus, oositin çevresinde yoğunlaşan hücrelerin oluşturduğu tek sıralı yapıya ise korona radiata denilir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Folikül olgunlaştıkça korona radiata, kümülüs ooforustan ayrılır ve oosit-zona pellusida-korona radiata kompleksi folikül sıvısı içerisinde serbest kalır (Şekil 2.8) (Kierszenbaum, 2006). Folikül gelişmeyi sürdürürken ovum da gelişir ve ovulasyondan önce birinci mayoz bölünmesini tamamlar (Eşrefoğlu, 2004; Kierszenbaum, 2006). Graaf folikülün içinde gelişen oosit sekonder oosit haline gelir (Eşrefoğlu, 2004) ve birinci kutup cismi oluşur (Kierszenbaum, 2006). Oluşan bu birinci kutup cismi oosit ve zona pellusidanın arasına atılır (Kierszenbaum, 2006). Ovulasyon başlamadan önce graaf folikülünün ovaryum yüzeyinde yaptığı çıkıntıya stigma denir. Stigma, ovulasyonla yırtılır (Eşrefoğlu, 2004).



**Şekil 2.8.** Kontrol grubu graaf folikül. Oosit (O), antrum (A), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), korona radiata (KR), kümülüs ooforus (KO), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen) (x40 büyütme, H&E).

### 2.2.7. Ovulasyon

Gelişen ve olgunlaşan folikül duvarının yırtılarak oositi serbest bırakmasına ovulasyon denir. Her menstrüel siklusta bir ovaryumdan sadece bir oosit serbest kalır. Bazı durumlarda hiç oosit atılmazken, bazen de iki ya da daha fazla oosit atılabilir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Bu olay, puberteden itibaren menopoza kadar geçen her 28 günlük menstrüel siklusun 14.gününde graaf folikülünde bulunan oositin olgunlaşarak atılmasıdır. Folikül sıvısının artması ve oositin gittikçe büyümesi ovaryum yüzeyinde bir şişkinlik oluşturur (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002).

Foliküler sıvıdaki basınç ve hacmin artması, folikül duvarında enzimatik proteolizin başlaması, oosit-kümüls ooforus kompleksi ile granüloza tabakası arasında glikozaminoglikanların birikimi ve prostoglandinlerin teka interna tabakasındaki düz kaslarda meydana getirdiği kontraksiyon ovulasyonu etkileyen faktörlerdir (Eşrefoğlu, 2004).

Gelişen folikül tarafından üretilen yüksek östrojen seviyelerine cevap olarak ön hipofizden salgılanan luteinizan hormonundaki (LH) ani bir artma ovulasyon için uyarı oluşturur (Junqueira ve Carneiro, 2006). LH seviyesinin artmasıyla uyarılan teka eksterna ve tunika albuginea içindeki proteolitik olaylar Graaf folikülün yırtılmasına yardımcı olur (Kierszenbaum, 2006). Ovulasyon sırasında, granüloza hücreleri hiyalüronik asit miktarını artırır ve hücreler arasında gevşeme gözlenir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Tunika albuginea da başlayan kolajen lif yıkımı, kan akışının yavaşlaması ve hücre ölümlerinden dolayı folikül duvarının bir bölümü zayıflamaya başlar. Bu zayıflamayla beraber dış duvar yırtılır. Stigmanın ortaya çıkışı ovulasyonun başladığını gösterir. Ovulasyon gerçekleşmeden hemen önce birinci mayoz bölünme tamamlanır. Bölünme sonucunda sekonder oosit ve birinci kutup cismi meydana gelir. Oosit ikinci mayoz bölünmeye başlar ve metafaz evresinde durur (Junqueira ve Carneiro, 2006). Folikül duvarının yırtılmaya başlanmasıyla, oosit ile birinci kutup hücresi, zona pellusida, korona radiata ve folikül sıvısıyla beraber ovaryumdan ayrılarak periton boşluğuna sürüklenmeye başlar ve tuba uterina içerisine geçer (Eşrefoğlu, 2004; Junqueira ve Carneiro, 2006). 24 saat içerisinde döllenme gerçekleşmezse oosit dejenere olur (Junqueira ve Carneiro, 2006). Ovulasyondan sonrası, teka interna tabakası ile granüloza hücre tabakası korpus luteum haline dönüşür (Kierszenbaum, 2006).

### 2.2.8. Atretik folikül

Ovaryumda bulunan folikül hücrelerinin ve oositin ölümü durumunda fagositoz yapan hücrelerin oluşan bu hasarlı hücreleri kaldırılması olayına atrezi denir. Bu olay, granüloza hücrelerinde mitozun durması ve bu hücrelerin bazal laminadan ayrılması olarak da karşımıza çıkmaktadır (Yardımoğlu, 1995). Oluşan foliküllerden birçoğu olgunlaşma sürecine başlasa bile sadece bir folikül gelişimini tamamlar ve diğerleri dejenere olur (Kierszenbaum, 2006). FSH eksikliği, folikülün gelişimi gerilemeye başladığı için, atreziyi etkiler (Özdamar ve Çetin Sorkun, 2002). İlk olarak oosit atreziye uğrar ve devamında granüloza hücreleri dejenere olur (Eşrefoğlu, 2004). Ovaryumda bulunan çoğu hücre, ölen granüloza hücreleri ve oositler makrofajlarca fagosite edilerek ortadan kaldırılırlar (Junqueira ve Carneiro, 2006). Primordiyal folikül, primer folikül ve sekonder folikül fark etmeksizin foliküler gelişimin her aşamasında atrezi karşımıza çıkabilir (Junqueira ve Carneiro, 2006; Kierszenbaum, 2006). Folikülün hangi evrede olduğuna bağlı olarak ortaya çıkan atretik foliküllerin dış görünüşleri değişiklik göstermektedir (Yardımoğlu, 1995). Atreziye uğrayan primordiyal foliküller yerini stromal bağ dokusuna bırakırlar (Eşrefoğlu, 2004). Atretik folikül histolojik olarak incelendiğinde, camısı membran olarak bilinen kalın ve kıvrılmış bazal lamina, dejenere olan oosit ve folikül hücrelerinin kalıntılarıyla karşımıza çıkar (Kierszenbaum, 2006). Granüloza hücrelerinin mitoz bölünmesinin durması, bazal laminadan ayrılması ve oosit ölümüyle atrezi gerçekleşir (Junqueira ve Carneiro, 2006). Dejenere olan granüloza hücrelerini makrofaj hücreleri sarar ve folikül hücreleriyle teka interna arasındaki bazal membran kalın hiyalinize bir bant olarak karşımıza çıkar (Eşrefoğlu, 2004). Doğum öncesinden menopoza kadar olan süre boyunca atrezi görülür. Puberte zamanında bulunan 300.000 civarı oositten atrezi sonrası menopoza kadar 8000 civarı oosit kalır (Junqueira ve Carneiro, 2006). Foliküller, atrezi olmadıkça sürekli olarak büyümeye eğilimlidir (Gandolfi ve ark., 2005). Foliküler atrezinin aşamaları şu şekildedir;

- Granüloza tabakasında çok fazla nötrofil ve makrofaj hücrelerinin birikmesi
- Granüloza hücrelerinin apoptoza girerek antrum boşluğuna dökülmeye başlaması
- Teka interna katmanında bulunan hücrelerde hipertrofi gözlenmesi

- Folikülün bozulup büzüşmeye başlaması
- Bağ dokusunun folikül antrumunu kaplamaya başlaması (Eşrefoğlu, 2004).

Ruth ve ark. (1976), ovaryumda gözlenen piknotik granüloza hücrelerini varlığını atrezinin başlangıcı olarak kabul etmiştir. Atrezinin ileri aşamalarında granüloza tabakası ortadan kalkarken oosit nekrotik hale gelir. Bu olayların devamında folikül hücreleri ortadan kalkar ve teka hücrelerinde hipertrofi gözlenir (Himmelstein-Braw ve ark., 1976).

#### **Oositlerin dejenerasyon yolları;**

- Hücreler tarafından etkilenebilir,
- Oosit çekirdeği piknotik şekle bürünebilir,
- Oosit mayoz bölünme sırasında profazı tamamlamamış olabilir (Himmelstein-Braw ve ark., 1976).



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Bisfenol S**

Çalışmada Wistar albino sıçanlara, Bisfenol S (BPS) (4, 4'-Sülfonyldiphenol) Sigma Aldrich CAS No: 80-09-1 uygulandı.

##### **3.1.1.1. Bisfenol S fizikokimyasal özellikleri**

Bisfenol S (BPS), 4,4' Sülfonildifenol (CAS NO. 80-09-1) maddesinin yaygın olarak kullanılan ismidir. Kimyasal formülü (HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> olarak karşımıza çıkar ve 2SO<sub>2</sub> ve 250,27 g/mol molar kütleyle sahiptir. Ortam koşullarında beyaz renksiz katı bir maddedir. 1,3663 g/cm<sup>3</sup> yoğunluğa sahip olmakla beraber 240-250 °C de erimektedir. Etanol, izopropil alkol, aseton, asetonitril ve alifatik hidrokarbonlarda çözünürken aromatik hidrokarbonlarda az çözünmektedir. Suda çözünmesi için bildirilen oranı 20 °C'de 1100 mg/L olarak belirlenmiştir (Wu ve ark., 2018).

##### **3.1.2. Wistar albino sıçan**

Araştırmalarda ve biyolojik testlerde kullanılan hayvanlara 'deney hayvanı' denmektedir. Bu deney hayvanlarından özellikle kemirgenler insan deneylerinde sık sık kullanılmaktadır (Saruhan ve Dereli, 2016). Kemirgenler grubuna dahil edilen Wistar Albino sıçanlar, nispeten kısa yaşam döngüsüne sahip olması, gebelik süresinin kısa olması, uyumlu olması, saldırgan olmaması, sağlık sektöründe iyi bilinen ve genetik geçmişinin çok iyi bilinmesi gibi karakteristik özellikleri sayesinde deneysel çalışmalarda kullanılan bir model organizmadır (Loew ve Cohen, 2002; Hedrich, 2006; Kolatan, 2008; Saruhan ve Dereli, 2016). Bunlara ek olarak çevreye kolaylıkla uyum sağlayabilmeleriyle beraber genetik ve biyolojik açıdan insanlara yakından benzemesiyle sık sık çalışılan deney hayvanıdır (Saruhan ve Dereli, 2016).

Sıçanlar ilk olarak Philadelphia/Wistar Enstitüsü'nde yetiştirilip çoğaltılmıştır. Inbred ve outbred olmak üzere soyları iki kategoriye ayrılmaktadır (Van Zutphen ve

ark., 2003; Geçmez ve ark., 2023). Günümüzde kullanılan sıçan soylarının büyük çoğunluğu Wistar albino'dur (Fedala ve ark., 2022; Geçmez ve ark., 2023). Deneysel çalışmalarda kullanmak amacıyla evcilleştirilen ilk deney hayvanlarından biri olmasıyla beraber vücut büyüklükleri açısından deneysel çalışmalarda fizyolojik manipülasyonu sayesinde avantaj sağlamaktadır (Dorsett-Martin, 2004; Gültiken, 2010; Geçmez ve ark., 2023).

Latince 'rodere' fiilinden türeyen Rodentia takımına ait olan sıçan, memeli hayvanların %40'ını oluşturan kemirgenler kategorisinden yer almaktadır (Kolatan, 2008). Fakat Wistar albino sıçanlar genetiği değiştirilmiş sadece laboratuvar ortamında deney yapmak üzere geliştirilen model organizmadır.

Kolay bakılabilmesi, uyum sağlama potansiyelinin yüksek olması gebelik süresinin kısa olması ve düşük maliyetli olması avantajlarından dolayı ilaç, toksikoloji, organ kültürü gibi biyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. İnsan hastalıklarını modellemek için sıçanlar önemli bir yere sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet gibi metabolik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, depresyon ve benzeri hastalıklara terapötik ajanlar geliştirmek için kullanılan önemli hayvandır (Geçmez ve ark., 2023). Genellikle ilaç sanayisinde ve devlete bağlı kurumlarda karsinojenite, teratojenite ve toksisite testlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (Kolatan, 2008).

### **3.1.2.1. Wistar albino morfolojisi ve biyolojisi**

Sıçanlar ortalama 2-3 yıl yaşar. Sıçanların boyları 20-25 cm aralığındadır (Geçmez ve ark., 2023). Ergin dişi sıçanlar ortalama 250-300 g ağırlığındayken ergin erkek sıçanlar 300-500 g ağırlığındadır (Van Zutphen ve ark., 2003; Geçmez ve ark., 2023). Dişi bireyler erkeklere kıyasla daha uzun yaşamaktadır ve erkek sıçanlar dişi sıçanlara göre daha iri yapılı olarak karşımıza çıkmaktadır (Gill ve ark., 1989; Geçmez ve ark., 2023). Fizyolojik özellikleri Tablo 3.1.' de özetlenmiştir.

Sıçanların vücutlarında genellikle az miktarda ter bezi bulundurmaları veya hiç bulundurmamalarından dolayı ısıya dayanıklılıkları zayıftır. Bundan dolayı vücutlarının büyük kısmını oluşturan kuyrukları sayesinde ısı regülasyonunu kuyrukları sayesinde sağlamaktadır. (Gültiken, 2010; Geçmez ve ark., 2023).

**Tablo 3.1.** Sıçanların Bazı Fizyolojik Değerleri (Sengupta, 2013; Fox, 2015; Geçmez ve ark., 2023).

<b>FİZYOLOJİK DEĞERLER</b>	
Kromozom sayısı	(2n) 42
Vücut sıcaklığı	37 °C
Yaşam süresi	2,5–3,5 yıl
Puberte	50 ± 10 gün
Östrus siklusu	4–5 gün
Gebelik süresi	21–23 gün
Bir batındaki yavru sayısı	6–12
Solunum hızı	Dakikada 75–115
Kalp hızı	Dakikada 260–400

### **3.1.3. Sıçan bakım ve beslenmesi**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM)'dan temin edilen sıçanlar %40-60 nem oranına sahip 21±2 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda tutuldu. Ad libitum olarak palet yemlerle ve cam biberon şişelerde bulunan su (çeşme suyu) ile beslendi. Çalışmamızda 8 hafta boyunca yetiştirilen 120-210 gr ağırlığındaki dişi sıçanlar kullanıldı. Her grupta 7 hayvan olacak şekilde rastgele 4 grup oluşturuldu. Çalışmada kullanılan deney hayvanları için Sakarya Üniversitesi Yerel Hayvan Etik Kurulundan gereken izinler alındı (karar no:38 ve 05/10/2022 tarihli). Denemeler başlamadan önce tüm sıçanlar tartıldı.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Deneysel toksikasyonun oluşturulması**

Çalışmanın başlangıcında sıçanların ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi (Tablo 3.2.). Her gruptaki sıçanların ortalama canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde

gruplar oluşturuldu. Kontrol grubuna serum fizyolojik ve çözücü madde Dimetilsülfoksit (DMSO) gavaj yoluyla uygulanırken diğer gruplara Bisfenol S günlük olarak 50 µg/kg, 100 µg/kg ve 150 µg/kg dozlarında gavaj yoluyla uygulandı. 14 günün sonunda intraperitoneal (IP) yöntemle 75 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin anestezisi uygulanarak dekapite edildi (Şekil 3.2). Ovaryum dokuları çıkarılarak tespit solüsyonuna alındı. Gerekli histolojik aşamalar takip edildi ve boyamalar tamamlandı.

**Tablo 3.2.** Sıçanların ilk gün tartılan kiloları

	Kontrol (gr)	Düşük Doz (gr)	Orta Doz (gr)	Yüksek Doz (gr)
1	196	120	201	136
2	184	132	192	134
3	160	130	198	140
4	175	125	183	136
5	185	135	195	131
6	179	128	192	126
7	180	124	193	130
TOPLAM	1259	894	1354	933



**Şekil 3.1.** Diseksiyon işlemi yapılan sıçan

**Kontrol Grubu (Grup 1):** Bu grupta bulunan 7 adet sıçana hayvanın ağırlığına göre 14 gün boyunca gavaj yoluyla serum fizyolojik (SF) ve DMSO uygulandı. DMSO miktarı deney gruplarında ilaçları dilüe etmek için kullanılan miktar dikkate alınarak hesaplandı.

**Düşük Doz Deney Grubu (Grup 2):** Bu grupta bulunan 7 adet sıçanın kilo tartımları gerçekleştirildikten sonra hayvan ağırlığına göre, günlük olarak 50

$\mu\text{g/kg/gün}$  dozunda BPS, %1'lik DMSO içinde çözdürülerek 14 gün boyunca gavaj yoluyla uygulandı.

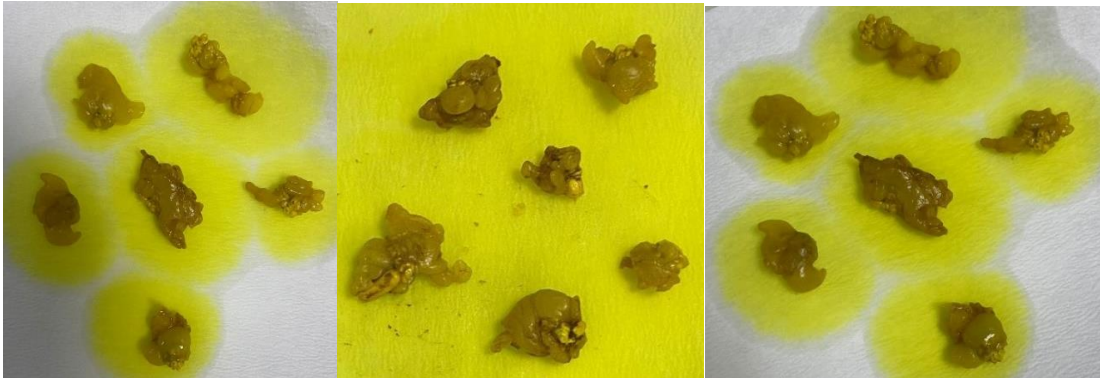
**Orta Doz Deney Grubu (Grup 3):** Bu grupta bulunan 7 adet sıçanın kilo tartımları gerçekleştirildikten sonra hayvan ağırlığına göre, günlük olarak  $100 \mu\text{g/kg/gün}$  dozunda BPS, %1'lik DMSO içinde çözdürülerek 14 gün boyunca gavaj yoluyla uygulandı.

**Yüksek Doz Deney Grubu (Grup 4):** Bu grupta bulunan 7 adet sıçanın kilo tartımları gerçekleştirildikten sonra hayvan ağırlığına göre, günlük olarak  $150 \mu\text{g/kg/gün}$  dozunda BPS, %1'lik DMSO içinde çözdürülerek 14 gün boyunca gavaj yoluyla uygulandı.

### 3.2.2. Ovaryum dokusunun ışık mikroskopi histolojisi

#### 3.2.2.1. Fiksasyon

Işık mikroskobu değerlendirmesi için ovaryum dokuları hazırlanan Bouin solüsyonunda (Tablo 3.3) tespit edildi (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Kontrol grubu sıçanlardan çıkarılan ovaryum dokularının bouin fiksatifine maruz kalması.

Dokular 24 saat Bouin solüsyonunda kaldıktan sonra dehidrasyon işlemine geçildi.

**Tablo 3.3.** Bouin Fiksatif Hazırlanışı.

Solüsyonun içerdiği maddeler	Madde miktarı
Suda Doymuş Pikrik Asit	75 ml
%40 Formaldehit	25 ml
Glisyal Asetik Asit	5 ml

### 3.2.2.2. Dehidrasyon

Bouin fiksatifinden çıkarılan dokuların içerisindeki suyun uzaklaştırılması için dokular yükselen alkol serilerinden geçirildi (Tablo 3.4). En son aşamada 1:1 alkol:ksilol solüsyonunda bekletilerek şeffaflaştırma aşamasına geçiş basamağı oluşturuldu.

**Tablo 3.4.** Dehidrasyon işlemi aşamaları.

Solüsyon Adı	Solüsyonun İçerdiği Maddeler	Madde Miktarı	Uygulama Süresi
%70 Alkol	Etil Alkol Distile Su	70 ml 30 ml	30 dk
%90 Alkol	Etil Alkol Distile Su	90 ml 10 ml	30 dk
%95 Alkol	Etil Alkol Distile Su	95 ml 5 ml	30 dk
%100 Alkol	Etil Alkol	100 ml	30 dk

### 3.2.2.3. Şeffaflaştırma ve parafine gömme

Dokulardaki su yükselen alkol serileriyle uzaklaştırıldıktan sonra, ovaryum dokularında parafin çözücü bir sıvı olan ksilol ile şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Ksilol uygulanması sonucunda dokulardaki alkol ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra bu dokular sıvı parafin içerisine kesit alma düzlemine göre gömüldü.

### 3.2.2.4. Kesit alınması

Parafin blok içerisine gömülen ovaryum dokularının Leica marka (Leica RM2255) döner mikrotom ile 4-5 µm kalınlığında kesitleri alındı. Alınan kesitler su banyosuna atıldı ve daha sonra lamların üzerine alındı. 1 gece kuruyup lam üzerine yapışması beklendi.

### 3.2.2.5. Boyama ve inceleme

Ksilol işleminden sonra genel prosedüre göre (Tablo 3.5) boyanan preparatlar kurutuldu ve entellan ile kapama yapıldı.

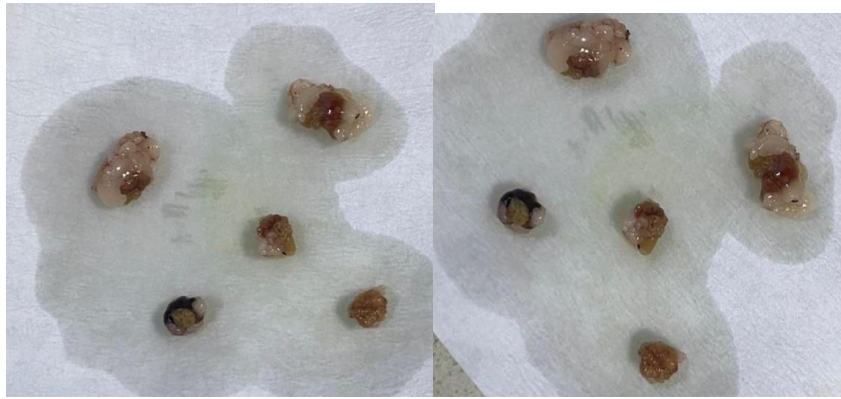
**Tablo 3.5.** Hematoksilen & Eosin Boyama Yöntemi.

<b>Kullanılan maddeler</b>	<b>Süresi</b>
Ksilol	5 dk
Ksilol	5 dk
% 100 Etanol	3 dk
% 90 Etanol	3 dk
% 70 Etanol	3 dk
Akarsu altında	1 dk
Hematoksilen	2 dk
% 95 Etanol	3 dk
% 95 Etanol	3 dk
Eozin	6 dk
% 100 Etanol	3 dk
% 100 Etanol	3 dk
Ksilol	3 dk

### 3.2.3. Ovaryum dokusunun elektron mikroskopi histolojisi

#### 3.2.3.1. Fiksasyon

Elektron mikroskobu incelemeleri için alınan 1 mm<sup>3</sup>'ten küçük dokular hazırlanan % 2,5'luk fosfat tamponlu glutaraldehit (Tablo 3.6) ile 24 saat tespit edildi (Şekil 3.4).



**Şekil 3.3.** Kontrol grubu sıçanlardan çıkarılan ovaryum dokularının glutaraldehit fiksatifine maruz kalması.

**Tablo 3.6.** % 2,5'luk glutaraldehitin hazırlanması.

<b>Fiksatif</b>	<b>Miktarı</b>	<b>Madde Adı</b>
%2,5 'luk Gluteraldehit	2,5 ml 97,5 ml	Gluteraldehit PBS

### 3.2.3.2. Dehidrasyon ve Gömme

Fiksatiften kurtarmak için tespit edilen dokular Phosphate buffered saline (PBS) tampon çözeltisi ile yıkandı ve daha sonra dokular sekonder fiksatif %1'lik  $O_8O_4$  (Osmiyum Tetraoksit) (Tablo 3.7) ile ikincil tespite tabi tutuldu. Artan alkol serilerinden geçirilerek doku parçalarının suyu alındı (Tablo 3.8).

**Tablo 3.7.**  $O_8O_4$  hazırlanması.

<b>Solüsyon Adı</b>	<b>Madde Adı</b>	<b>Miktarı</b>
%1'lik $O_8O_4$	$O_8O_4$	100 mg
	PBS	100 ml

**Tablo 3.8.** Dehidrasyon ve gömme aşamaları.

<b>Kullanılan maddeler</b>	<b>Süresi</b>	<b>Ortamı</b>
PBS	10 dk (2 kez)	Buzdolabı
Osmiyum tetraoksit ( $O_8O_4$ )	1 saat	Buzdolabı
PBS	10 dk	Buzdolabı
Uranil asetat (%1)	60 dk	Buzdolabı
PBS	10 dk	Buzdolabı
%30 Alkol	10 dk	Buzdolabı
%50 Alkol	10 dk	Buzdolabı
%70 Alkol	10 dk	Oda sıcaklığı



**Tablo 3.8. (Devamı)** Dehidrasyon ve gömme aşamaları.

%90 Alkol	10 dk	Oda sıcaklığı
%100 Alkol	10 dk	Oda sıcaklığı
%100 Alkol	10 dk	Oda sıcaklığı
Propilen oksit	10 dk (2 kez)	Oda sıcaklığı
Propilen oksit:Epon(1:1)	60 dk	Oda sıcaklığı
Propilen oksit:Epon(1:3)	60 dk	Oda sıcaklığı
Saf epon	60 dk	Oda sıcaklığı

Saf epon aşamasından sonra dokular kapsüllere gömüldü. 18 saat/24 saat 60°C’ de etüvde bekletildi. Daha sonra bloklardan 1µm’lik yarı ince kesitler alındı.

### 3.2.3.3. Boyama ve İnceleme

Alınan 1µm’lik yarı ince kesitler Metilen mavisi ile boyandı ve lam üzerinde çalışılacak alan işaretlendi. Daha sonra bu işaretli alanlardan 60-70 nm aralığında ince kesitler alındı ve Uranil Asetat (Tablo 3.9) ve Reynolds Çözeltisi (Kurşun sitrat) (Tablo 3.10) ile boyandı.

**Tablo 3.9.** Uranil Asetat hazırlanması.

Solüsyon Adı	Madde Adı	Miktarı
%5’lik Uranil Asetat	Uranil Asetat	5 g
	Saf su	100 ml

**Tablo 3.10.** Kurşun Sitrat hazırlanması.

Solüsyon Adı	Madde Adı	Miktarı
Kurşun Sitrat	Saf su	30 ml+12 ml

**Tablo 3.10. (Devamı) Kurşun Sitrata hazırlanması.**

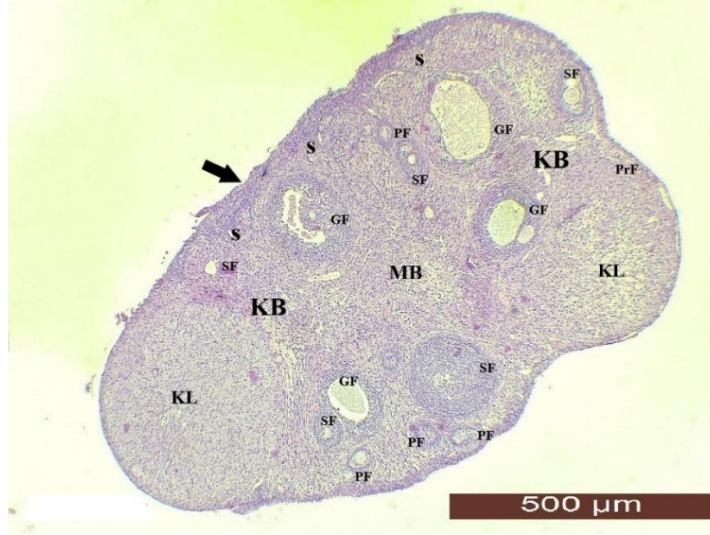
Sodyum Sitrata	1,76 gr
Kurşun Sitrata	1,33 gr
NaOH	8 ml

## **4. ARAŞTIRMA BULGULARI**

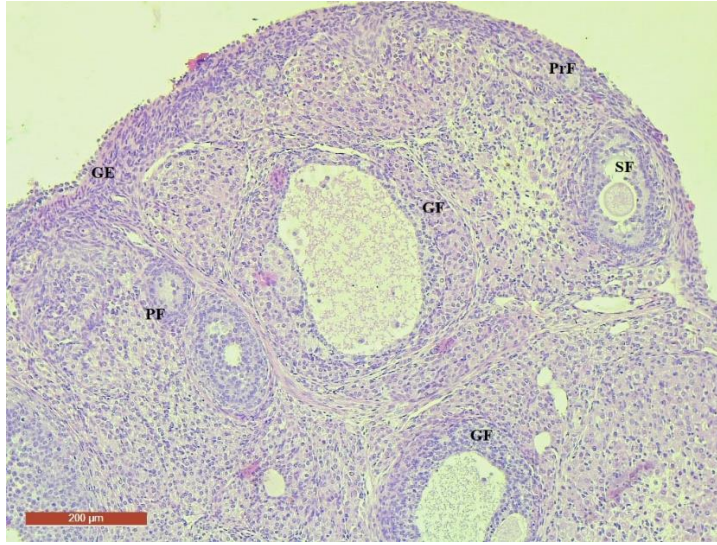
### **4.1. IŞık Mikroskobu Histolojik Bulgular**

#### **4.1.1. Kontrol grubu histolojik bulgular**

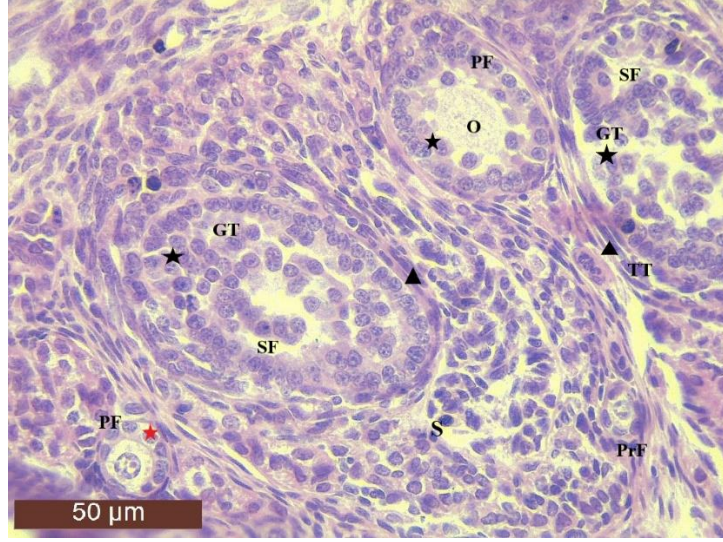
Kontrol grubu sıçan ovaryum dokularının ışık mikroskobu incelenmesi sonucunda genel ovaryum histoloji bulguları tanımlandı. Kesitlerde çok sayıda farklı gelişim evrelerinde bulunan ovaryum folikülleri ve korpus luteum yapısı görüldü. Ovaryumun korteks bölgesi medulla bölgesine kıyasla daha geniş alana sahipti. Korteks bölgesinde genellikle korpus luteum, sekonder ve olgun folikül sayısı fazlayken, primordiyal ve primer hücre sayısı az olarak gözlendi. Germinal epitel tek katlı yassı ve kübik epitel hücreleriyle çevriliydi (Şekil 4.1). Foliküller arası stromada farklı gelişim aşamalarında bulunan foliküllerin genel olarak granüloza hücre tabakaları ve teka tabakaları normal yapıdaydı. Olgun folikül içerisinde bulunan antrum yapısı daha çok eozinofil boyasının rengini almıŐı açık bir tonda gözlendi (Şekil 4.2). Granüloza hücreleri genel olarak oval şekilli iken teka hücreleri ise yassı şekilli olarak karşımıza çıktı. Her iki tabakada bulunan hücrelerin çekirdekleri oldukça belirgindi. Oositin çevresinde bulunan zona pellusida yapısı düz ve belirgin şekilde izlendi (Şekil 4.3). Graaf folikül yapısında oosit, çekirdekçik, zona pellusida, granüloza hücreleri, granüloza tabakası, teka interna, teka eksterna, antrum ve mitotik evre görüldü (Şekil 4.4). Graaf folikülün içerisinde kumulus ooforus hücreleri vardı (Şekil 4.5). Olgunlaşmaya başlayan foliküllerin granüloza hücrelerinin bazısında mitoz figürlerine rastlandı (Şekil 4.6). Granüloza hücrelerinde koyu boyanan heterokromatik bir çekirdek yapısı görüldü (Şekil 4.7). Unilaminer primer folikül (Şekil 4.8) ve oositin genel yapısı tanımlandı (Şekil 4.9). Teka interna tabakasında epiteloid hücreler gözlenirken, teka eksterna tabakasında fuziform hücreler izlendi (Şekil 4.10).



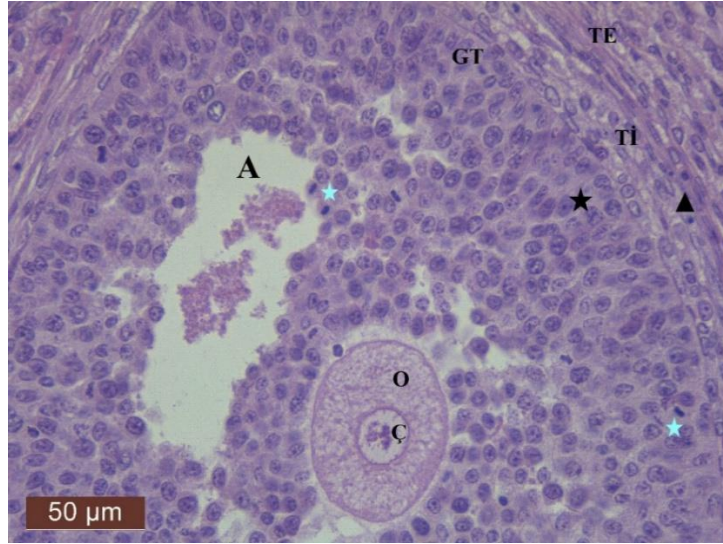
**Şekil 4.1.** Kontrol grubu ovaryum histolojisi genel görünümü. Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF) ve graaf folikül (GF) yapısı. Ovaryumun dış yüzeyini saran germinal epitel (siyah ok), medullar bölge (MB), kortikal bölge (KB), stroma (S), korpus luteum (KL) (x4 büyütme, H&E).



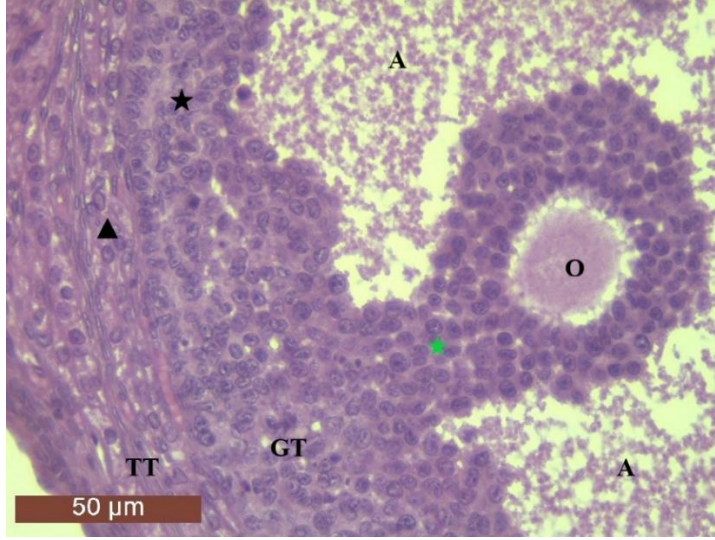
**Şekil 4.2.** Kontrol grubu folikül hücreleri. Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF) ve graaf folikül (GF) yapısı, germinal epitel (GE) (x10 büyütme, H&E).



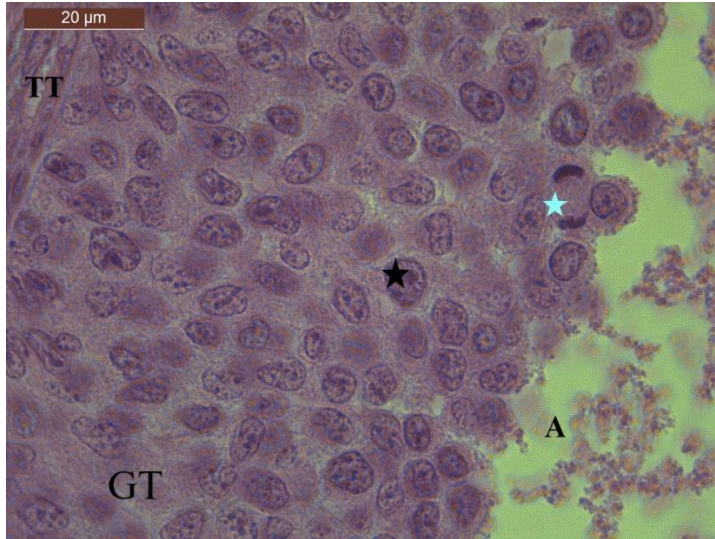
**Şekil 4.3.** Kontrol grubu ovaryum folikülleri. Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), oosit (O), teka tabakası (TT), granuloza tabakası (GT), stroma (S), granuloza hücreleri (siyah yıldız), kübik epitel hücre (kırmızı yıldız) ve teka hücreleri (siyah üçgen) (x40 büyütme, H&E).



**Şekil 4.4.** Kontrol grubu graaf folikül yapısı. Oosit (O), çekirdek (Ç), granuloza hücreleri (siyah yıldız), teka hücreleri (siyah üçgen), granuloza tabakası (GT), teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), antrum (A), mitotik evre (mavi yıldız) (x40 büyütme, H&E).



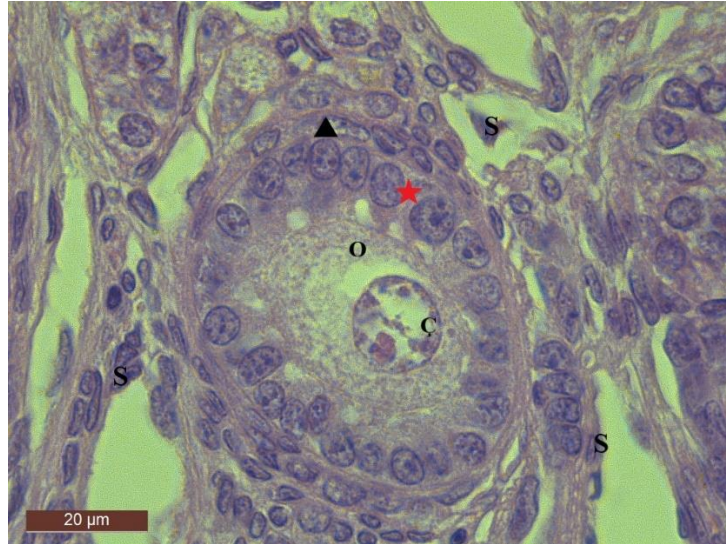
**Şekil 4.5.** Kontrol grubu graaf folikül yapısı. Kümülüs ooforus hücreleri (yeşil yıldız), oosit (O), antrum (A), teka tabakası (TT), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen) (x40 büyütme, H&E).



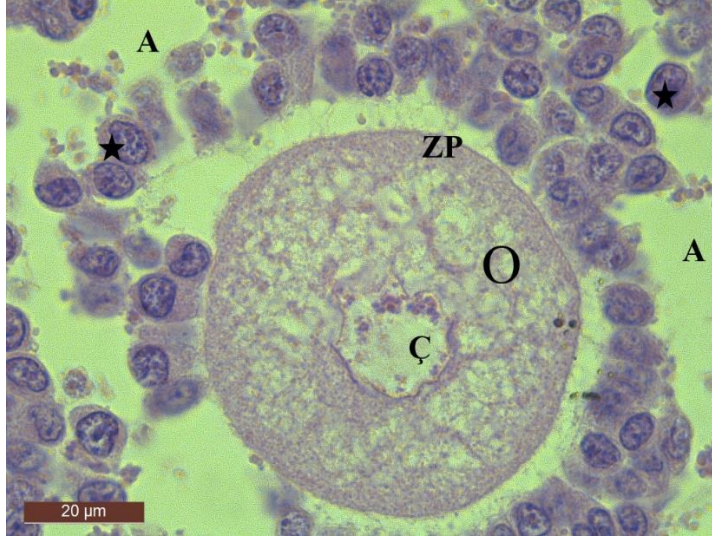
**Şekil 4.6.** Kontrol grubu graaf folikül yapısı. Granüloza hücresindeki mitoz figürü (mavi yıldız), granüloza hücreleri (siyah yıldız), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT) (x100 büyütme, H&E).



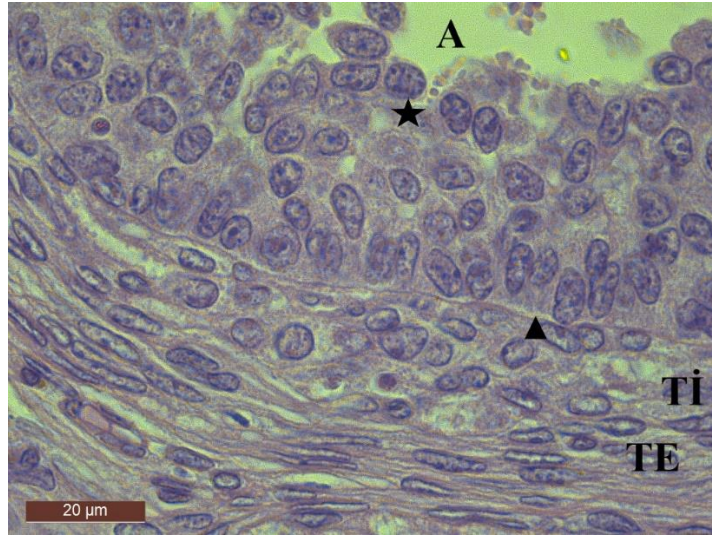
**Şekil 4.7.** Kontrol grubu sekonder folikül yapısı. Granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), antrum (A), zona pellusida (ZP) (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.8.** Kontrol grubu primer folikül yapısı. Teka hücresi (siyah üçgen), kübik epitel hücreleri (kırmızı yıldız), oosit (O), çekirdek (Ç) (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.9.** Kontrol grubu olgun folikül yapısı. Oosit (O), granüloza hücreleri (siyah yıldız), zona pellusida (ZP), çekirdek (Ç), antrum (A) (x100 büyütme, H&E).



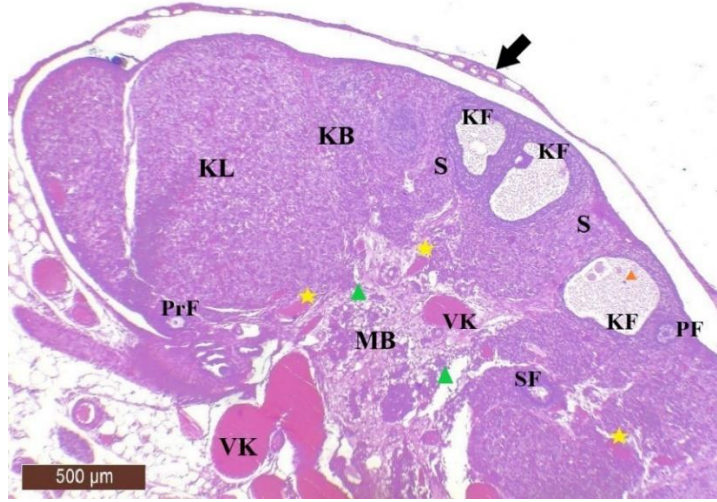
**Şekil 4.10.** Kontrol grubu granüloza tabakası ve teka tabakasının görünümü. Teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), granüloza hücreleri (siyah yıldız), teka hücreleri (siyah üçgen) (x100 büyütme, H&E).

#### 4.1.2. 50 µg/kg/gün BPS grubunun histolojik bulguları

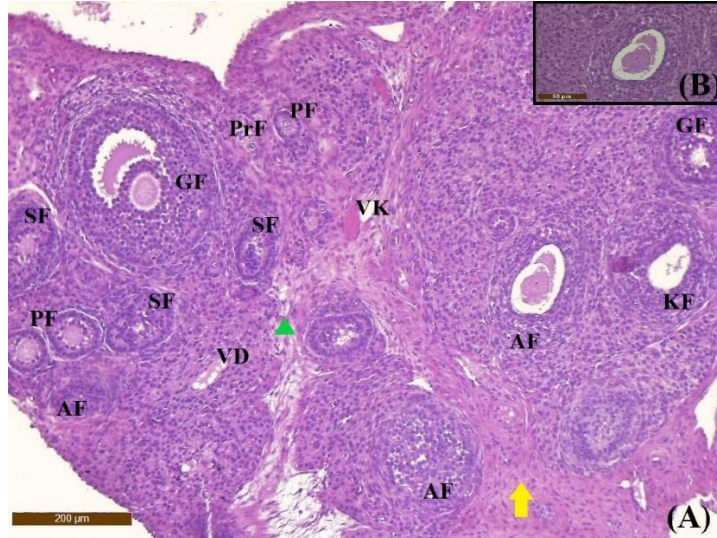
50 µg/kg/gün (637 µg/gün) BPS uygulanan deney grubunu bulguları incelendiğinde; Genel olarak kesitlerde primordiyal, primer, sekonder ve graaf folikül yapısı mevcut olduğu görüldü (Şekil 4.11, Şekil 4.12A). Germinal epitel tabakasında, kopma meydana geldiği, foliküler hücre sınırlarının kaybolduğu gözlemlendi. Kontrol grubu ile bu deney grubu kıyaslandığında, kan damarlarında artış ve dokuda ise genel olarak hiperemi tespit edildi (Şekil 4.11). Subkapsüler kistik folikül yapısı karşımıza çıktı (Şekil 4.11, Şekil 4.12). Primordiyal foliküldeki hücrelerin yassı ve kübik epitel



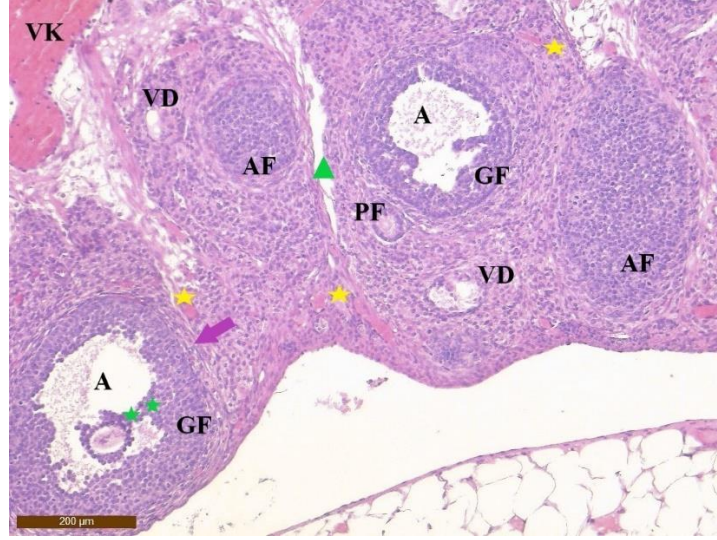
arasında şekillerinin değiştiği ve hücrelerin sayısında azalma olduğu belirlendi. Stromada hemoraji gözlemlendi. İntertisyel alanda yer alan bağ doku hücrelerinde hücre sınırları kayboldu ve kistik hücre kümeleri oluştu (Şekil 4.16). Primer folikülündeki granüloza hücreleri düzensiz bir şekilde yer alıyordu. BPS maruziyeti sonucunda, bağ dokuda intertisyel alanda fibrozis oluşumu tespit edildi (Şekil 4.15A). Foliküllerde yer alan granüloza hücrelerinde düzensizlikler ve şekillerinde değişiklikler gözlemlendi. Genel olarak foliküllerin yapısal sınırları seçilemedi. Sekonder folikülün yapısının bozulması ve granüloza hücrelerinin düzensiz olması, teka tabakasında ayrılmalar (Şekil 4.14, Şekil 4.15A) ve granüloza tabakasında ayrılmalar-açıklıklarla karşılaşıldı (Şekil 4.14). Sekonder folikül içerisindeki primer oosit düzgündü (Şekil 4.14, Şekil 4.15A) ve granüloza hücresinde mitotik evreler tanımlandı (Şekil 4.15A, Şekil 4.15B Şekil 4.20). Foliküller arası alanda az oranda hemoraji ve dejenere sekonder oosit yapısı gözlemlendi (Şekil 4.15). Sekonder folikülde zona pellusida da yapısal bozulma görüldü (Şekil 4.19). Bazı olgun foliküllerde oositi çevreleyen zona pellusida yapısı gözlenmedi. Kesitlerde gözlenen çoğu folikül yapılarında granüloza hücrelerinde düzensizlikler ve ödem görüldü (Şekil 4.12A). Alınan kesitlerde atretik foliküller izlendi (Şekil 4.12A, Şekil 4.12B, Şekil 4.13, Şekil 4.18). Graaf folikülde bulunan korona radiata taç yapısındaki granüloza hücrelerinin kopmuş ve granüloza tabakasında bulunan hücrelerin koparak antrum sıvısına geçtiği görüldü. Ek olarak, graaf folikülün etrafındaki teka tabakasında incelme vardı. Bağ dokuda vakuolizasyon ve vasküler konjesyon tespit edildi (Şekil 4.13). Granüloza tabakasında ayrılmalar ile granüloza hücrelerinin morfolojik yapılarında değişiklikler ve boyutlarında küçülmeler görüldü (Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.16). Bazı granüloza hücrelerinde piknotik çekirdek yapısı ile karşılaşıldı (Şekil 4.16, Şekil 4.17). Graaf folikülünde oosit fragmentasyonu görüldü ve folikülün granüloza tabakasında açıklıklar ve hücrelerin düzensizliği daha belirgindi (Şekil 4.17). Graaf folikülünde oosit dejenerasyonu belirgindi ve folikül atreziye uğramıştı. Granüloza tabakasında bozukluklar, sınır kaybı, hücre yapılarında bozukluklar vardı. Atretik folikül yapısı, granüloza hücresinin antrumda yer alması ile tanımlandı (Şekil 4.18). Foliküller arasındaki stromada (Şekil 4.19) ve teka tabakasında açıklıklar vardı (Şekil 4.20).



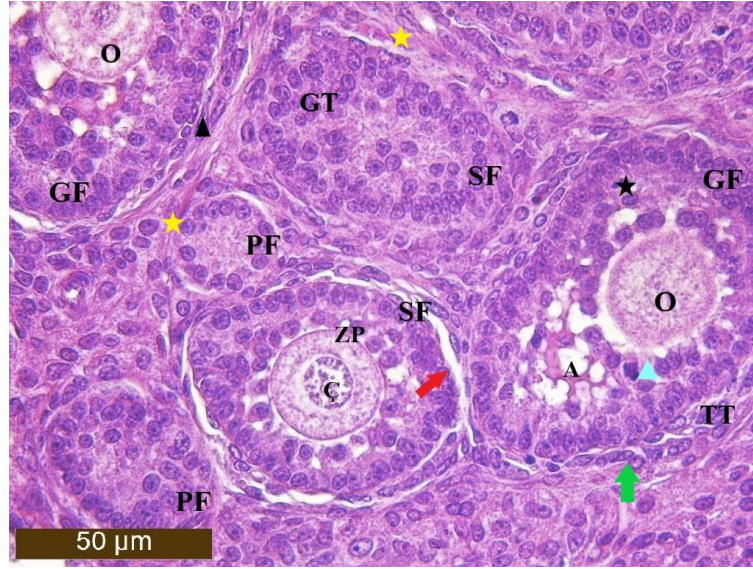
**Şekil 4.11.** 50 µg/kg/gün doz grubu genel histoloji görüntüsü. Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), subkapsüler kistik folikül (KF), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), hemoraji (sarı yıldız), medullar bölge (MB), kortikal bölge (KB), stroma (S), vasküler konjesyon (VK), germinal epitel (siyah ok), folikül sıvısında kalıntı (turuncu üçgen) (x4 büyütme, H&E).



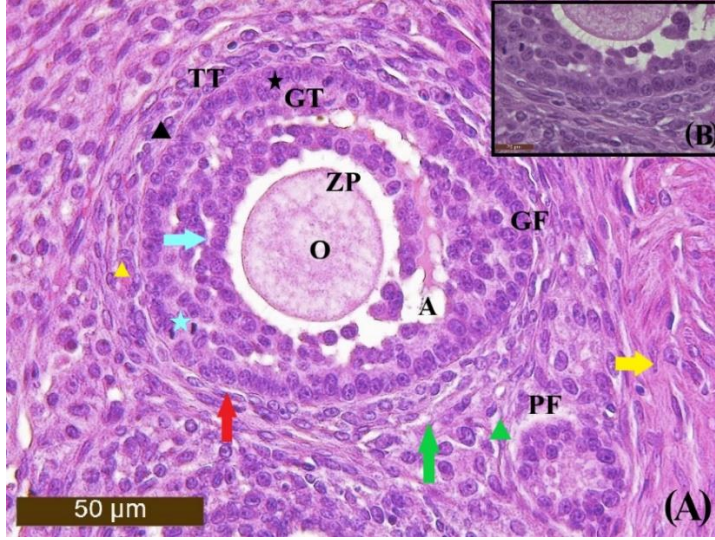
**Şekil 4.12.** 50 µg/kg/gün doz grubu. (A): Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), atretik folikül (AF), kistik folikül (KF), bağ dokuda fibrosis (sarı ok), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen) (x10 büyütme), (B): Atretik folikül, x40 büyütme, H&E).



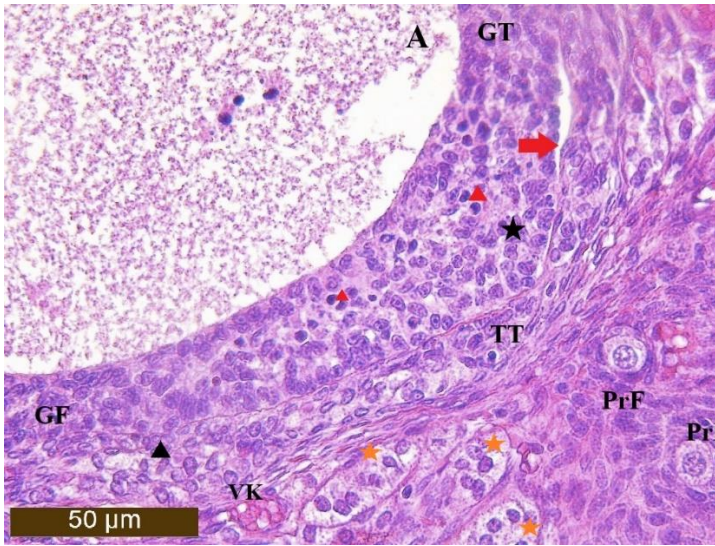
**Şekil 4.13.** 50 µg/kg/gün doz grubu. Primer folikül (PF), graaf folikül (GF), kümülüs ooforus (yeşil yıldız), antrum (A), atretik folikül (AF), vasküler konjesyon (VK), vakuolar dejenerasyon (VD), hemoraji (sarı yıldız), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), teka tabakasında incelme (mor ok) (x10 büyütme, H&E).



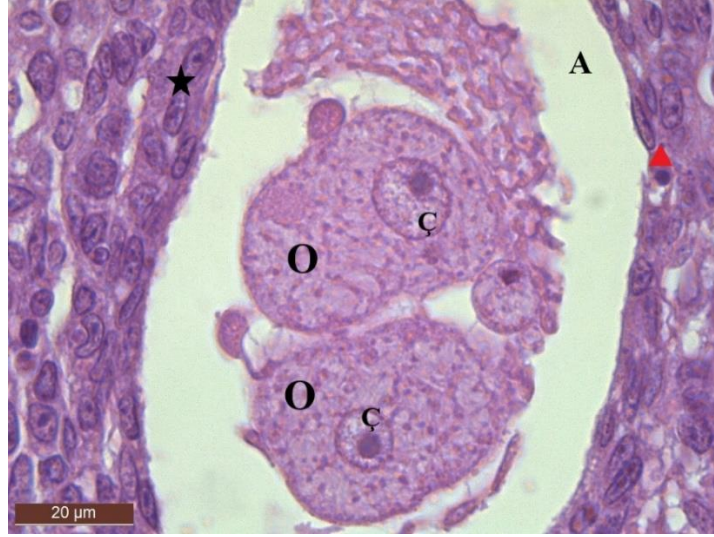
**Şekil 4.14.** 50 µg/kg/gün doz grubu. Primer folikül (PF), dejenere sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), granüloza hücreleri (siyah yıldız), teka hücreleri (siyah üçgen), zona pellusida (ZP), oosit (O), çekirdek (Ç), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), teka tabakasında ayrılma (yeşil ok), vakuolizasyon (mavi üçgen), antrum (A), hemoraji (sarı yıldız) (x40 büyütme, H&E).



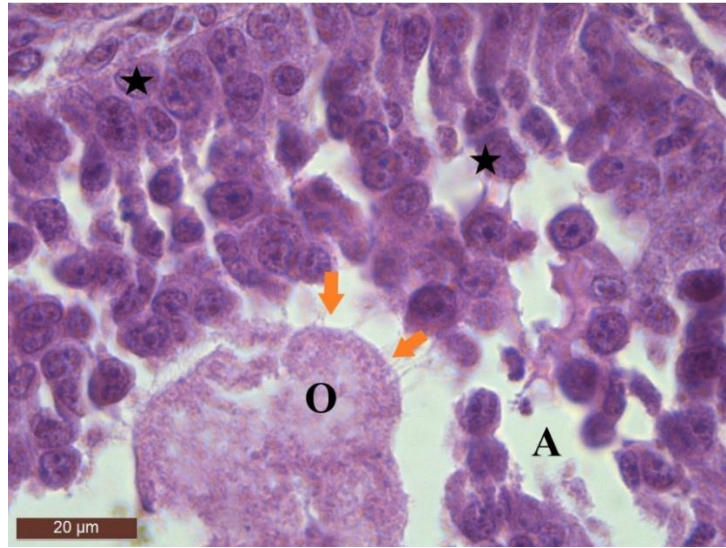
**Şekil 4.15.** 50 µg/kg/gün doz grubu. (A): Graaf folikül (GF), oosit (O), zona pellusida (ZP), granüloza hücreleri (siyah yıldız), teka hücreleri (siyah üçgen), antrum (A), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), bağ doku (intertisyel) fibrozis (sarı ok), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), mitotik evre (mavi yıldız), teka ve granüloza tabakasının ayrılması (kırmızı ok), teka tabakasında açıklık (yeşil ok), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen) (x40 büyütme H&E), (B): Graaf folikül (x100 büyütme, H&E).



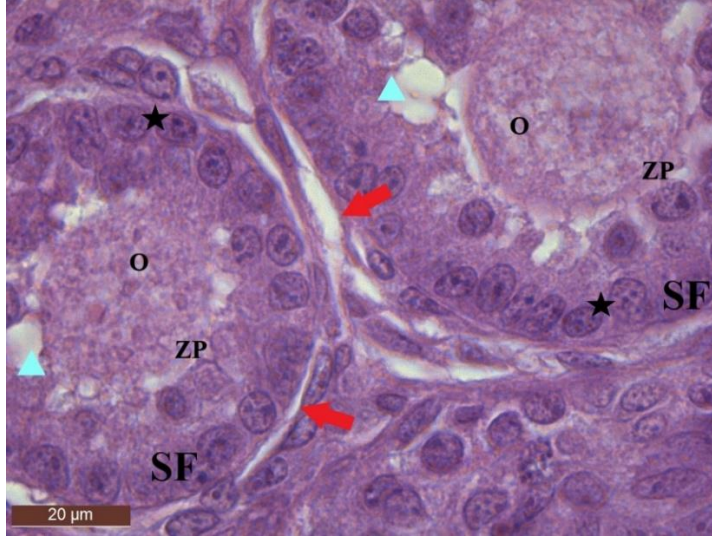
**Şekil 4.16.** 50 µg/kg/gün doz grubu. Primordiyal folikül (PF), graaf folikül (GF), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah üçgen), piknotik hücre (kırmızı üçgen), antrum (A), teka ve granüloza tabakasında ayrılma (kırmızı ok), vasküler konjesyon (VK), kistik hücre kümeleri (turuncu yıldız), hemoraji (sarı yıldız) (x40 büyütme, H&E).



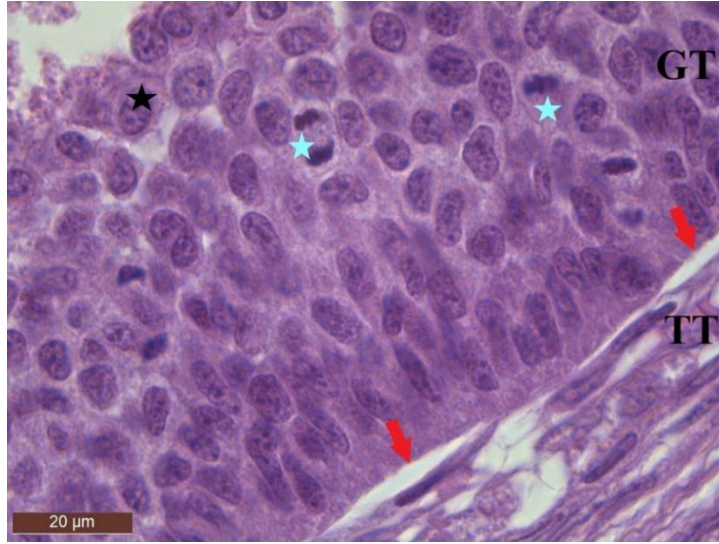
**Şekil 4.17.** 50 µg/kg/gün doz grubu oosit fragmantasyonu. Oosit (O), çekirdek (Ç), granüloza hücresi (siyah yıldız), piknotik çekirdekli granüloza (kırmızı üçgen) (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.18.** 50 µg/kg/gün doz grubu Atretik folikül yapısı, oosit (O), granüloza hücresi (siyah yıldız), dejenere oosit (turuncu ok) (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.19.** 50 µg/kg/gün doz grubu. Sekonder folikül (SF), oosit (O), zona pellusida (ZP), granüloza hücresi (siyah yıldız), vakuolizasyon (mavi üçgen), granüloza ve teka tabakası arasında ayrılma (kırmızı ok) (x100 büyütme, H&E).

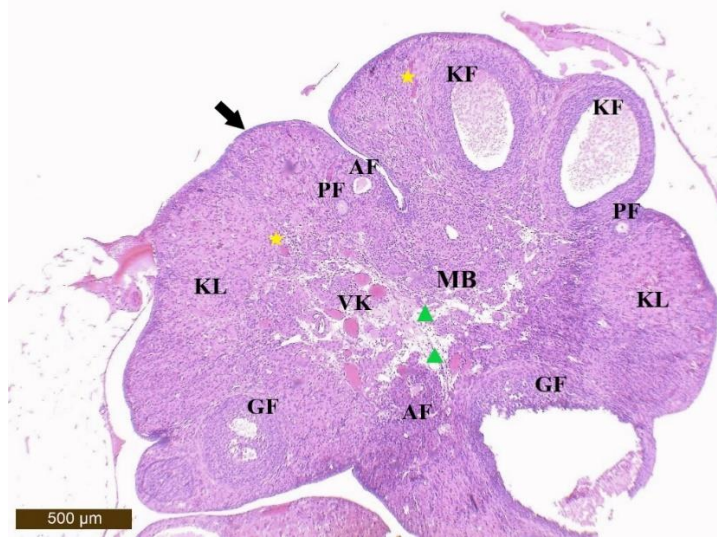


**Şekil 4.20.** 50 µg/kg/gün doz grubu. Granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), mitotik evre (mavi yıldız), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka ve granüloza tabakasının ayrılması (kırmızı ok) (x100 büyütme, H&E).

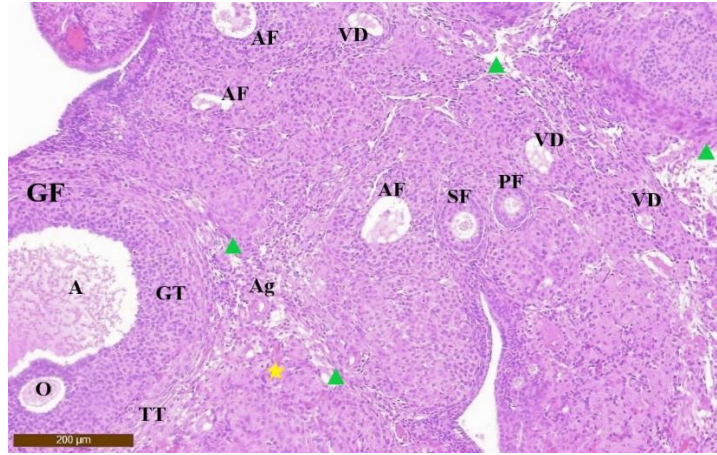
#### 4.1.3. 100 µg/kg/gün BPS grubunun histolojik bulguları

Bu deney grubunda ovaryumun histolojik yapısında gözlenen histopatolojik bulgular, düşük doz grubu ile kıyaslandığında artış göstermiştir. Ovaryum dokusunda germinal epitelde kopma görüldü. Yine aynı kesitte folikül dejenerasyonu görüldü. Genel olarak bakıldığında primordiyal (Şekil 4.23), primer, sekonder ve olgun folikül yapıları vardı (Şekil 4.21, Şekil 4.22). 50 µg/kg/gün doz grubu ile karşılaştırıldığında kistik foliküller (Şekil 4.21) ve atretik foliküller mevcuttu (Şekil

4.21, Şekil 4.22). 100 µg/kg/gün BPS uygulanan deney grubunda ovaryum dokusunda gözlenen hiperemi ve vasküler konjesyon 50 µg/kg/gün doz grubuna kıyasla artmıştı. Bu deney grubundan alınan ovaryum dokusunda vakuolizasyonda artış ve yer yer vasküler konjesyon izlendi (Şekil 4.23). 50 µg/kg/gün doz grubunda bulunmayan vakuolar dejenerasyon yapısı ilk kez 100 µg/kg/gün doz grubunda karşımıza çıktı (Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24). Bazı foliküllerde granüloza tabakasının incilmesi ve antrumun genişlemesi ile kistik foliküller tanımlandı (Şekil 4.21). Medullar alanda angiogenesis yapısı vardı (Şekil 4.23, Şekil 24.6). Atretik folikül (Şekil 4.24A) ve vakuolar dejenerasyon (Şekil 24A) ve (x100 büyütme, (Şekil 4.24B) belirgindi. Bağ dokuda piknotik çekirdekli hücreler görüldü (Şekil 4.27). Multilaminer primer folikül yapısında granüloza hücreleri düzensiz bir haldeydi ve hipertrofi izlendi (Şekil 4.29). Sekonder folikül yapısında teka hücrelerinin arasında açıklıklarla beraber granüloza ve teka tabakasının ayrıldığı görüldü. Granüloza hücrelerinin arasında vakuolizasyonlar mevcuttu (Şekil 4.25). Olgunlaşmaya başlayan foliküllerin dış sınırlarının belirginliği kaybolmuştu (Şekil 4.22). Graaf folikülünün teka tabakasında açıklıklar vardı (Şekil 4.22, Şekil 4.29). Folikül etrafında bulunan teka ve granüloza tabakasının sınırları kaybolmuştu. Teka ve granüloza hücrelerinin morfolojik yapılarında değişim görüldü. Oositi dejenere olan graaf folikülün (Şekil 4.26B) granüloza tabakasında ve teka tabakasında açıklıklar mevcuttu (Şekil 4.26A, Şekil 4.26B). Oositteki dejenerasyon, granüloza tabakasında düzensizlik ve granüloza hücrelerinin antrumda gözlenmesi sebebiyle atretik folikül yapısı belirlendi (Şekil 4.23, Şekil 4.24). Teka interna ve eksterna tabakalarında açıklıklara ek olarak intrastromal hemoraji görüldü (Şekil 4.25, Şekil 4.27, Şekil 28). Graaf folikülünün granüloza hücrelerinin şekillerinde değişim ve piknotik çekirdek yapısı vardı (Şekil 4.27). Granüloza tabakasında farklı mitoz evresi(profaz) görüldü (Şekil 4.28). Oositi dejenere olan atretik folikül yapısında geriye kalan antrum, düzeni bozulmuş granüloza tabakası ve hipertrofiye uğrayan granüloza hücreleri vardı (Şekil 4.30).

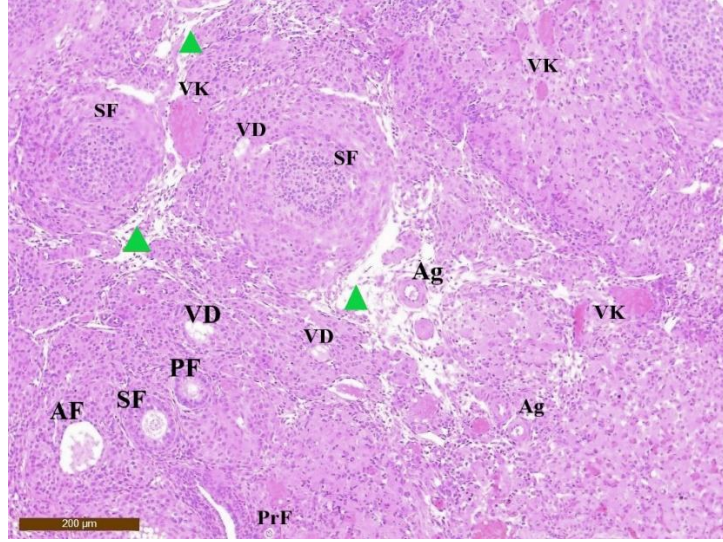


**Şekil 4.21.** 100 µg/kg/gün doz grubu genel görüntüsü. Primer folikül (PF), dejenere sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), atretik folikül (AF), korpus luteum (KL), kistik folikül (KF), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), hemoraji (sarı yıldız), medullar bölge (MB), vasküler konjesyon (VK), germinal epitel (siyah ok) (x4 büyütme, H&E).

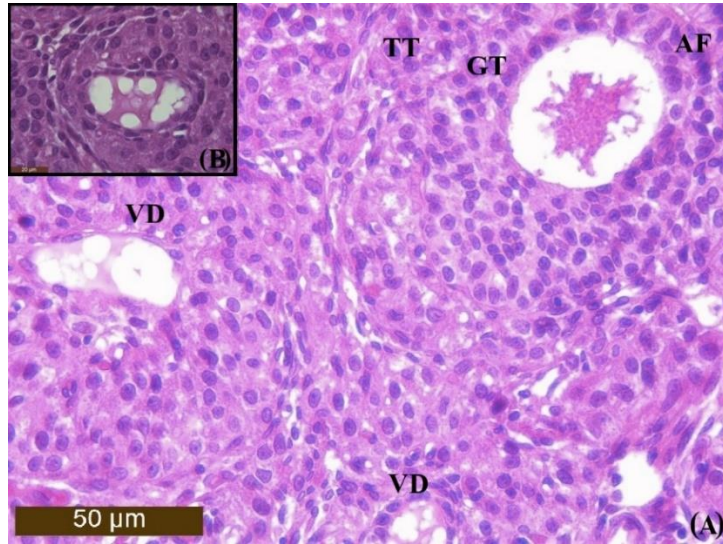


**Şekil 4.22.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), antrum (A), oosit (O), granuloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), hemoraji (sarı yıldız), atretik folikül (AF), vakuolar dejenerasyon (VD), angiogenesis (Ag) (x10 büyütme, H&E).

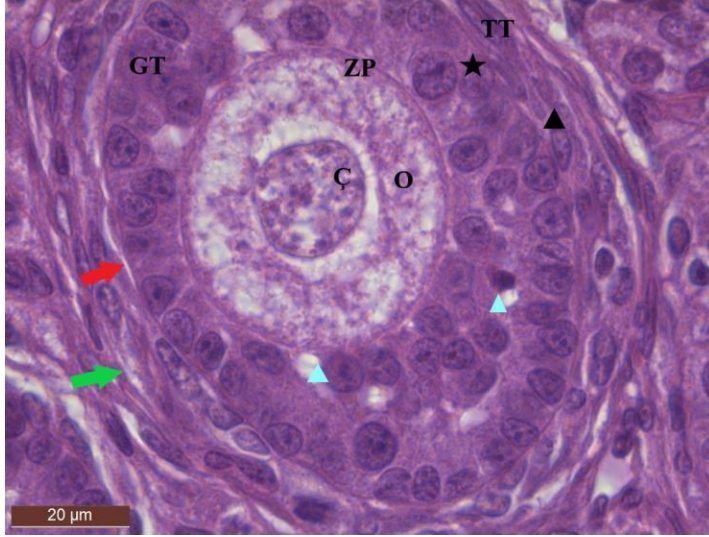




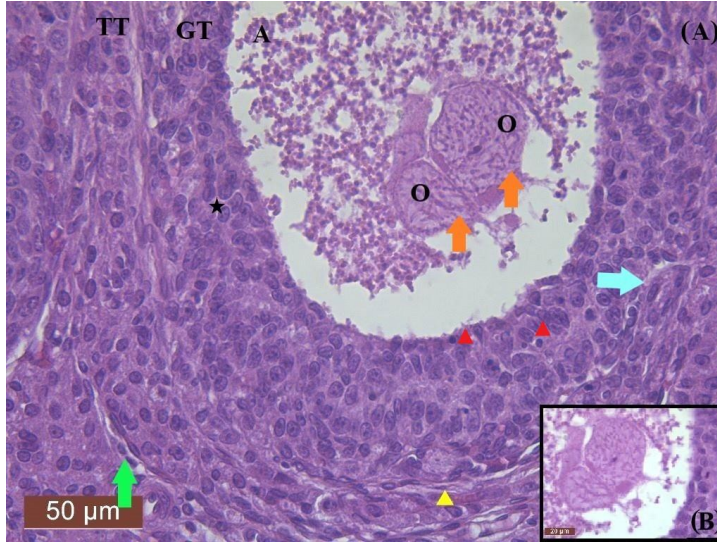
**Şekil 4.23.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), angiogenesis (Ag), vakuolar dejenerasyon (VD), vasküler konjesyon (VK), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), (x10 büyütme, H&E).



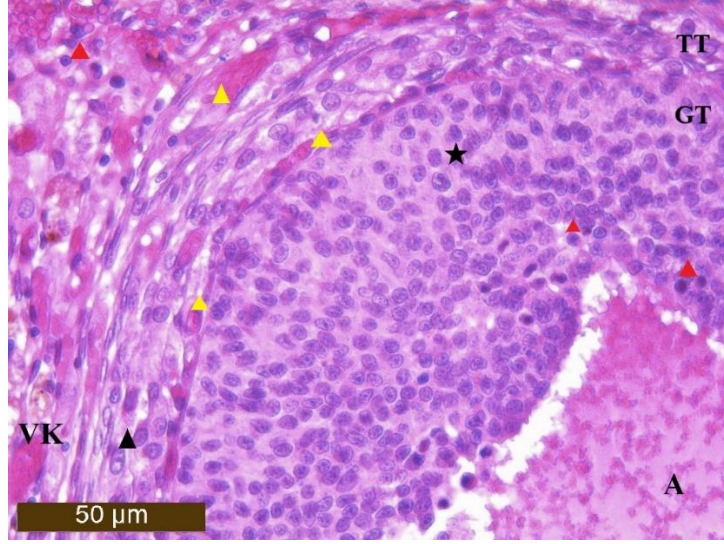
**Şekil 4.24.** 100 µg/kg/gün doz grubu. (A): Atretik folikül (AF), vakuolar dejenerasyon (VD), düzensiz görünümlü granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT) (x40 büyütme), (B): Vakuolar dejenerasyon, x100 büyütme, H&E).



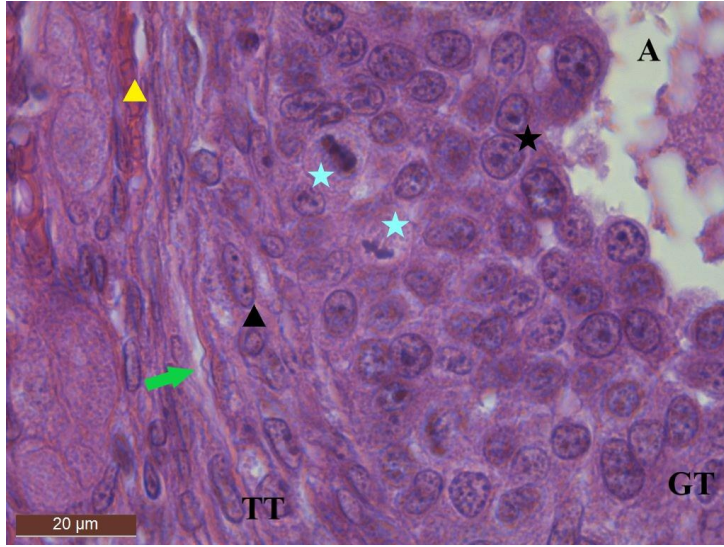
**Şekil 4.25.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Sekonder folikül yapısı, çekirdek (Ç), oosit (O), zona pellusida (ZP), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka tabakası (TT), teka hücresi (siyah üçgen), teka tabakasında açıklık (yeşil ok), teka ve granüloza tabakasının ayrılması (kırmızı ok), vakuolizasyon (mavi üçgen), (x40 büyütme, H&E).



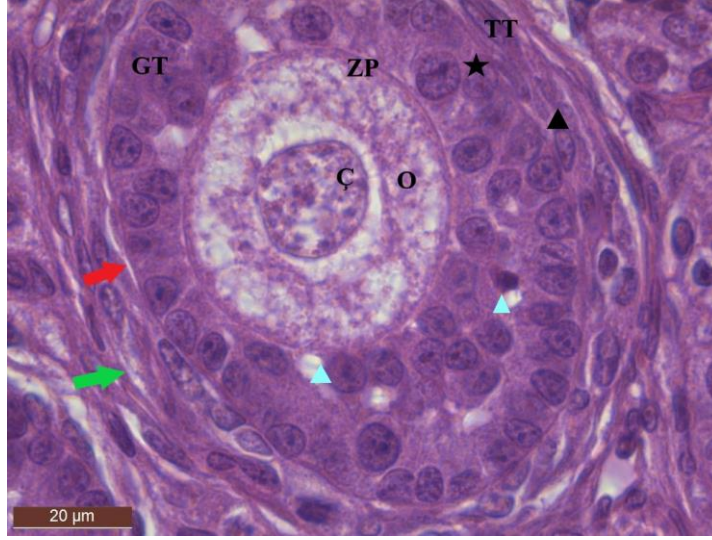
**Şekil 4.26.** 100 µg/kg/gün doz grubu. (A): Graaf folikül. Dejenere oosit (turuncu ok), oosit (O), teka tabakasında açıklık (yeşil ok), antrum (A), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), granüloza tabakasında açıklık (mavi ok), piknotik çekirdekli granüloza hücreleri (kırmızı üçgen) (x40 büyütme), (B): çift oosit, (x100 büyütme, H&E).



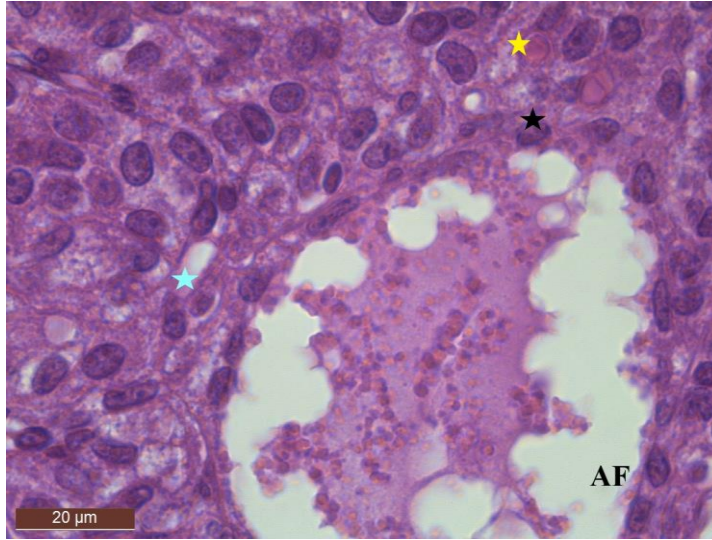
**Şekil 4.27.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Graaf folikülün. teka tabakasında (TT) intrastromal hemoraji (sarı üçgen), granüloza tabakası (GT), piknotik hücre (kırmızı üçgen), granüloza hücresi (siyah yıldız), antrum (A), vasküler konjesyon (VK) (x40 büyütme, H&E).



**Şekil 4.28.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Graaf folikül yapısı, granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), antrum (A), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), mitoz figürü (mavi yıldız), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), teka tabakasında ayrılma (yeşil ok) (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.29.** 100 µg/kg/gün doz grubu, Multilaminar primer oosit yapısı. Oosit (O), çekirdek (Ç), zona pellusida (ZP), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), teka ve granüloza tabakasının ayrılması (kırmızı ok), teka tabakasında açılma (yeşil ok), vakuolizasyon (mavi üçgen) (x100 büyütme, H&E).

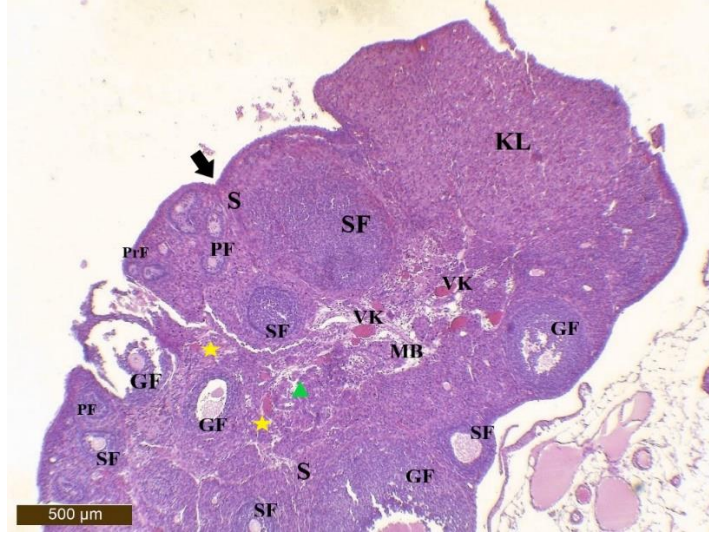


**Şekil 4.30.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Atretik folikül yapısı. Atretik folikül (AF), hipertrofik görünümlü granüloza hücresi (siyah yıldız), vakuolizasyon (mavi yıldız), hemoraji (sarı yıldız). (x100 büyütme, H&E).

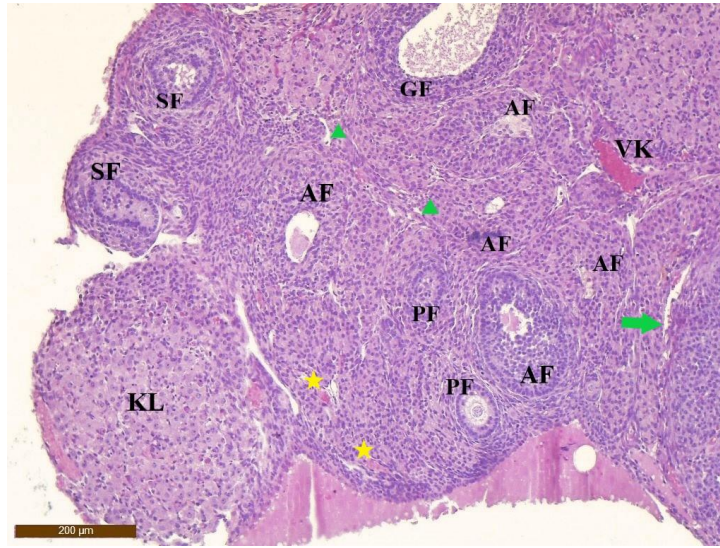
#### 4.1.4. 150 µg/kg/gün BPS grubunun histolojik bulguları

150 µg/kg/gün BPS uygulanan sıçan ovaryum dokusunun genel histolojik yapısı dejenere bir yapıya sahip olduğu görüldü. Bazı kesitlerde olgun foliküllerin boydan boya yırtıldığı ve korteks bölgesinden medullar bölgeye kadar yırtılmanın meydana geldiği izlendi. Olgunlaşmaya başlayan çoğu folikül boydan boya yırtılmıştı. Bağ dokuda hemoraji ve vasküler konjesyon artışı tespit edildi (Şekil 4.31). Atretik

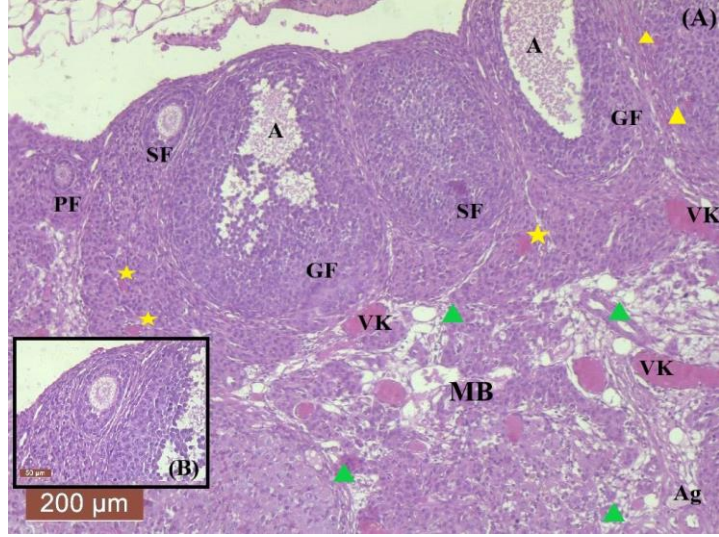
folikül (Şekil 4.32), vasküler konjesyon, foliküllerin arasındaki stromada açıklık ve hemoraji 50 µg/kg/gün ve 100 µg/kg/gün doz gruplarına kıyasla artmıştı (Şekil 4.32, Şekil 4.33A). Primordiyal folikül çok az gözlenirken primer, sekonder folikül (Şekil 4.33B) ve graaf folikül yapısı daha fazla gözlemlendi. Germinal epitelin yapısında bozulma ve kopmalar görüldü (Şekil 4.31, Şekil 4.32, Şekil 4.33A). Sekonder folikülün teka tabakasında intrastromal hemoraji ve vakuolizasyon mevcuttu (Şekil 4.36). Graaf folikülünün etrafını saran teka tabakasında bulunan hücrelerde düzensizlikler ve şekillerinde değişiklikler vardı. Granüloza hücrelerinden meydana gelen granüloza tabakasında açıklık ve yırtılma-kopma tespit edildi (Şekil 4.34). Vasküler konjesyon ve bağ dokuda hiperemi vardı. Dejenere olan oosit yapısı ile atretik folikül gözlemlendi (Şekil 4.35). Genel olarak folikül hücrelerindeki oositler dejenere olmuştu. Teka tabakasında intrastromal kanama mevcuttu (Şekil 4.33A, Şekil 4.34, Şekil 4.39). Granüloza tabakasında yırtılma olmasıyla beraber teka tabakası ortadan kalkmış ve hücreler bağ dokusu hücreleri ile karışmıştı. Angiogenesis gözlemlendi (Şekil 4.33A, Şekil 4.34). Graaf folikülünde oosit dejenerasyonu ile beraber granüloza tabakasının bütünlüğü bozuldu ve teka tabakası gözlenmedi. Atretik folikül yapısı görüldü (Şekil 4.32, Şekil 4.35). Teka tabakasının hemen sınırında vasküler konjesyon vardı (Şekil 4.36). Teka tabakasında açıklıklarla beraber hücrelerde düzensizlikler gözlemlendi. Granüloza tabakasında boşluklar tespit edildi ve granüloza ile teka tabakası arasında açıklık vardı (Şekil 4.38A). Graaf folikülünde bulunan oosit iki parçaya ayrılmıştı, çift oosit yapısı vardı (Şekil 4.37B). Granüloza tabakası ile teka tabakası arasındaki sınır belirlenemedi (Şekil 4.36, Şekil 4.37A). Granüloza ve teka hücrelerinin şekillerinde değişiklik ve piknotik çekirdek gözlemlendi (Şekil 4.37A, Şekil 4.38A). Granüloza hücrelerinde vakuolizasyon görüldü (Şekil 4.37A, Şekil 4.36, Şekil 4.39). Oosit fragmentasyonu vardı (Şekil 4.38B). Granüloza hücrelerinde mitoz figürleri mevcuttu. Oositin çekirdeği patlamış ve dejenere olmuştu. Granüloza hücrelerinin bazısında çekirdek yapısı gözlenmedi ve hücreler arasında boşluklar vardı (Şekil 4.39). Vakuolar dejenerasyon yapısı gözlemlendi (Şekil 4.40).



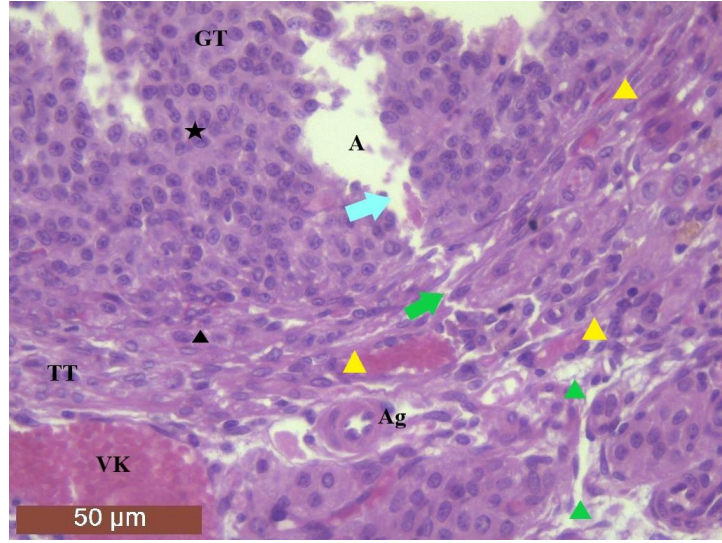
**Şekil 4.31.** 150 µg/kg/gün doz grubu genel görüntüsü. Primordiyal folikül (PrF), primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), korpus luteum (KL), medullar bölge (MB), stroma (S), vasküler konjesyon (VK), germinal epital (siyah ok), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), hemoraji (sarı yıldız) (x4 büyütme, H&E).



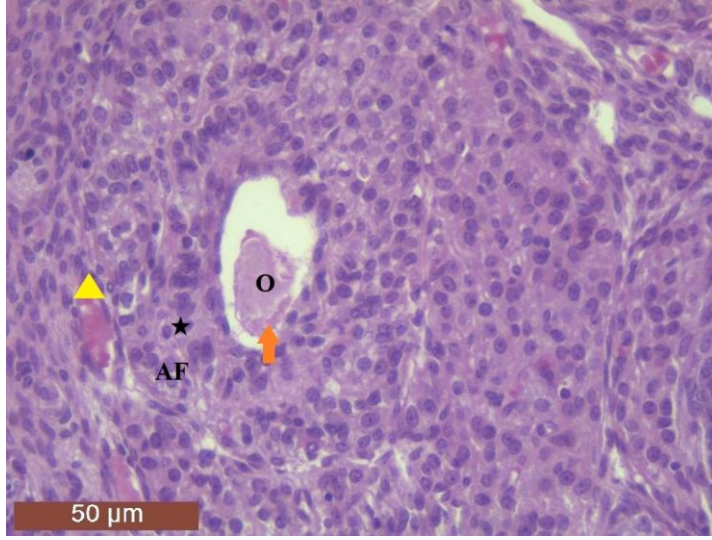
**Şekil 4.32.** 150 µg/kg/gün doz grubu. Primer folikül (PF), dejenere sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), atretik folikül (AF), korpus luteum (KL), vasküler konjesyon (VK), foliküller arasındaki stromada açıklık (yeşil üçgen), hemoraji (sarı yıldız), teka tabakasında açıklık (yeşil ok) (x10 büyütme, H&E).



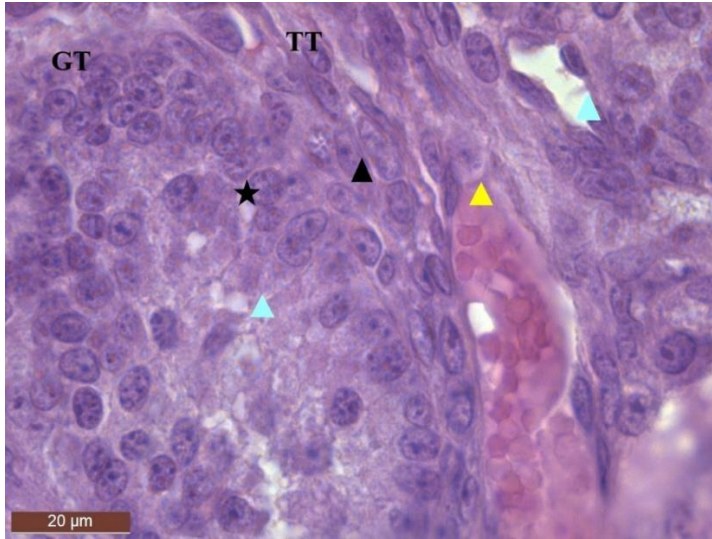
**Şekil 4.33.** 150 µg/kg/gün doz grubu. (A): Primer folikül (PF), sekonder folikül (SF), graaf folikül (GF), antrum (A), stroma ve bağ dokuda açıklık (yeşil üçgen), vasküler konjesyon (VK), medullar bölge (MB), angiogenesis (Ag), hemoraji (sarı yıldız), intrastromal hemoraji (sarı üçgen) (x10 büyütme), (B): Sekonder folikül, (x40 büyütme, H&E).



**Şekil 4.34.** 150 µg/kg/gün doz grubu. Graaf folikül yapısı. Granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), vasküler konjesyon (VK), angiogenesis (Ag), stromada açıklık (yeşil üçgen), granüloza tabakasında ayrılma (mavi ok), teka tabakasında ayrılma (yeşil ok) (x40 büyütme, H&E).

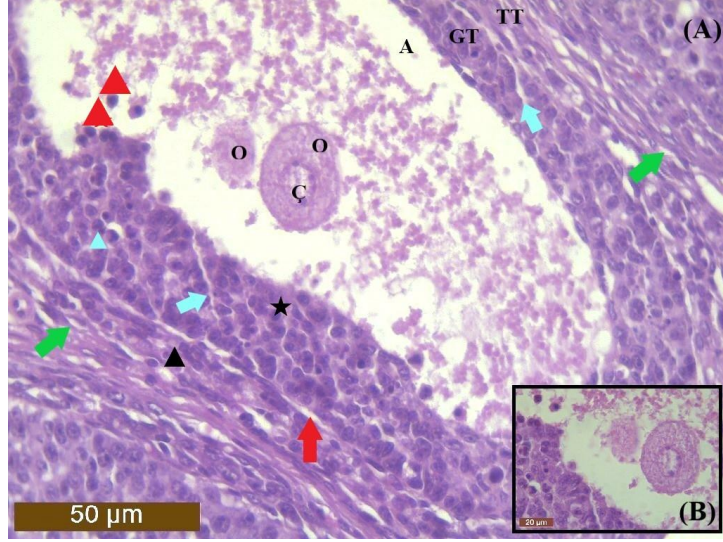


**Şekil 4.35.** 150 µg/kg/gün doz grubu, atretik folikül (AF) yapısı. Granüloza hücresi (siyah yıldız), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), dejenere oosit (turuncu ok) (x40 büyütme, H&E).

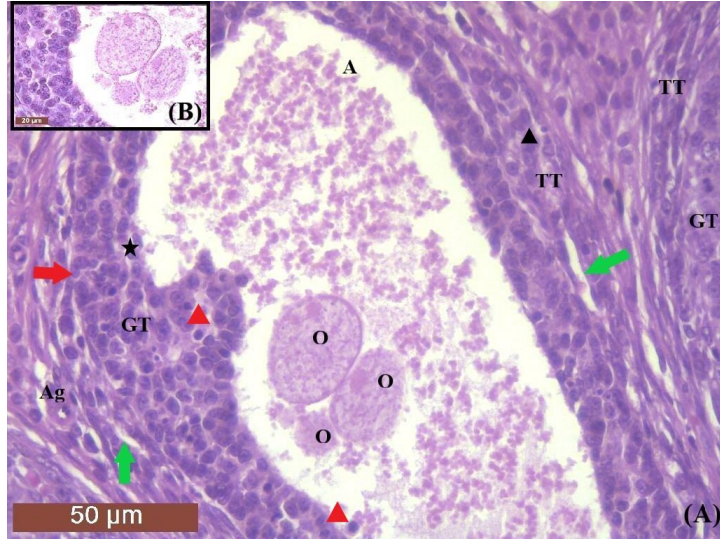


**Şekil 4.36.** 150 µg/kg/gün doz grubu, sekonder folikül yapısı. Granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), vakuolizasyon (mavi üçgen), (x100 büyütme, H&E).

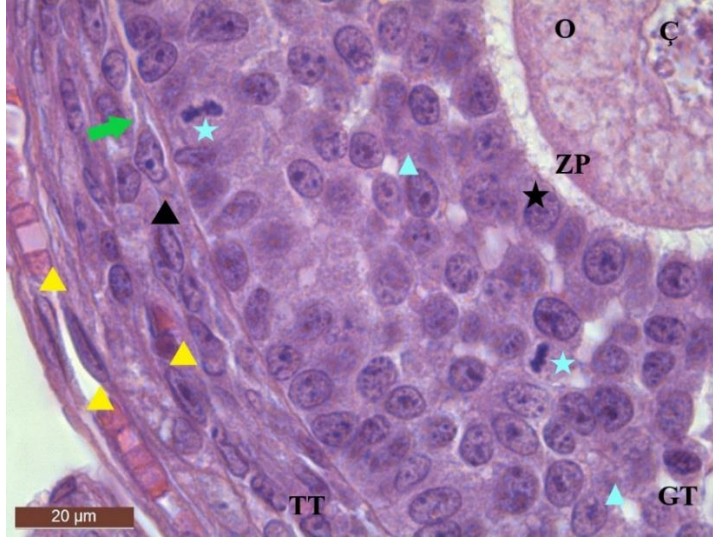




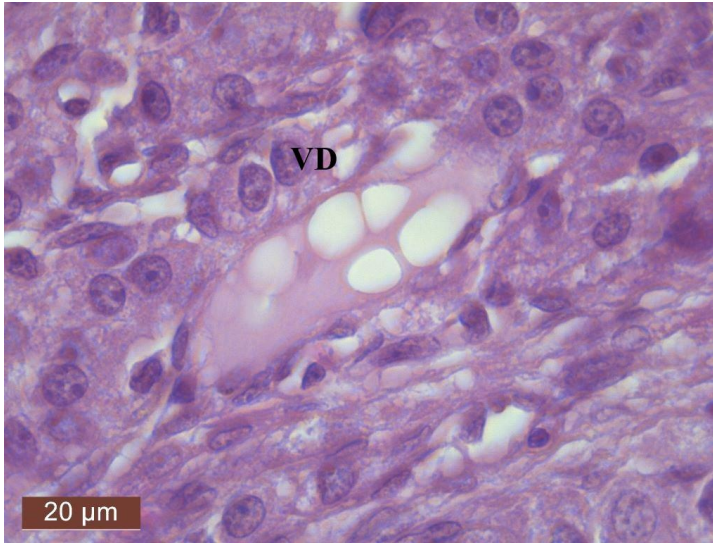
**Şekil 4.37.** 150 µg/kg/gün doz grubu. (A): Graaf folikül yapısı. Granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), oosit (O), antrum (A), zona pellusida (ZP), çekirdek (Ç), vakuolizasyon (mavi üçgen), piknotik çekirdek (kırmızı yıldız), teka ve granüloza tabakasının ayrılması (kırmızı ok), teka tabakasında ayrılma (yeşil ok), granüloza tabakasında ayrılma (mavi ok) (x40 büyütme), (B): çift oosit yapısı, (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.38.** 150 µg/kg/gün doz grubu. (A): Graaf folikül yapısı. Oosit fragmentasyonu, oosit (O), antrum(A), granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), angiogenesis (Ag), teka ve granüloza tabakasının ayrılması (kırmızı ok), teka tabakasında ayrılma (yeşil ok), granüloza hücrelerinde piknotik çekirdek (kırmızı üçgen) (x40 büyütme), (B): Oosit fragmentasyonu (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.39.** 150 µg/kg/gün doz grubu, graaf folikül yapısı. Granüloza tabakası (GT), teka tabakası (TT), oosit (O), zona pellusida (ZP), çekirdek (Ç), granüloza hücresi (siyah yıldız), teka hücresi (siyah üçgen), intrastromal hemoraji (sarı üçgen), mitoz figürü (mavi yıldız), teka tabakasında ayrılma (yeşil ok), vakuolizasyon (mavi üçgen) (x100 büyütme, H&E).



**Şekil 4.40.** 150 µg/kg/gün doz grubu vakuolar dejenerasyon (VD) (x100 büyütme, H&E).

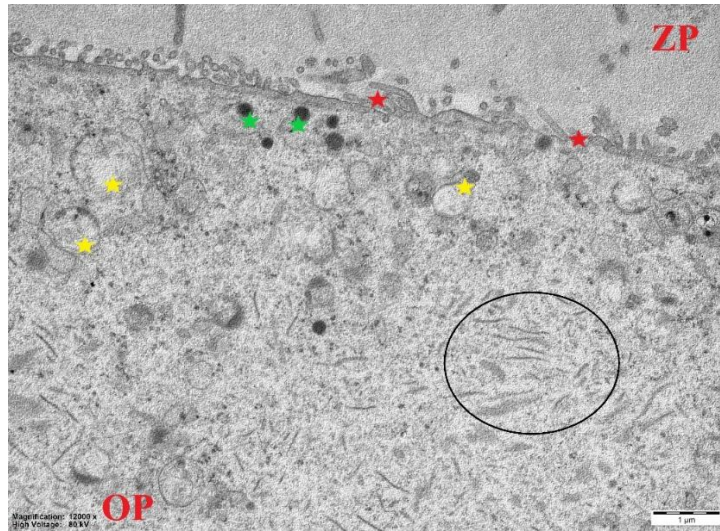
#### **4.2. Elektron Mikroskobu Histolojik Bulgular**

Alınan ovaryum dokularının hepsi rutin aşamalardan sonra Uranil Asetat-Reynolds Çözeltisi (Kurşun Sitrat) ile boyandı ve Transmission elektron (TEM) mikroskobu ile incelendi.

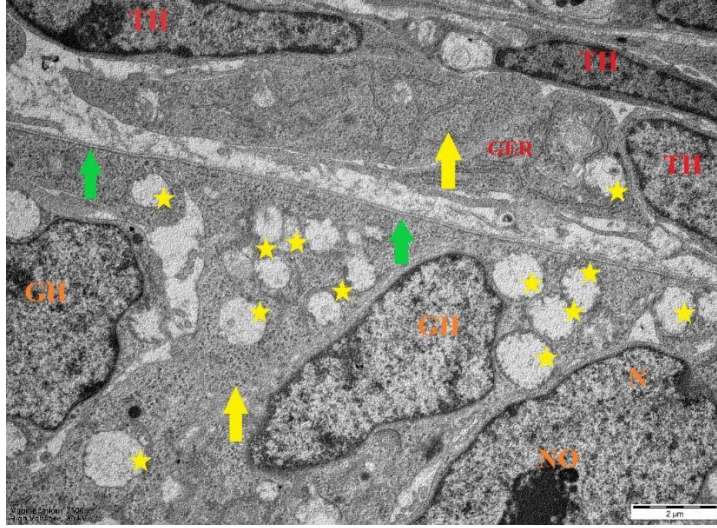
#### 4.2.1. Kontrol grubu elektron mikrografları

Kontrol grubu sıçan ovaryum dokusunda, granüloza hücrelerinin poligonal şekilli olduğu ve ökromatik nükleusa sahip olduğu görüldü (Şekil 4.42). Nüklear membran ve nüklear porlar belirgindi (Şekil 4.43). Granüloza hücrelerinin sitoplazmasında yaygın granüllü endoplazmik retikulum (GER) sisternaları ve serbest halde ribozom gözlemlendi (Şekil 4.42, Şekil 4.43, Şekil 4.46, Şekil 4.47). Oositin plazma membranından zona pellusida içerisine uzanan mikrovilliler belirgindi. Plazma membranı altında kortikal granüller gözlemlendi (Şekil 4.41, Şekil 4.45, Şekil 4.46). Oosit sitoplazmasında annulat lameller ve bol miktarda mitokondri görüldü (Şekil 4.41, Şekil 4.45) Oosit ve folikül hücreleri arasında homojen yapıda zona pellusida tabakası izlendi. (Şekil 4.41, Şekil 4.44, Şekil 4.45, Şekil 4.46).

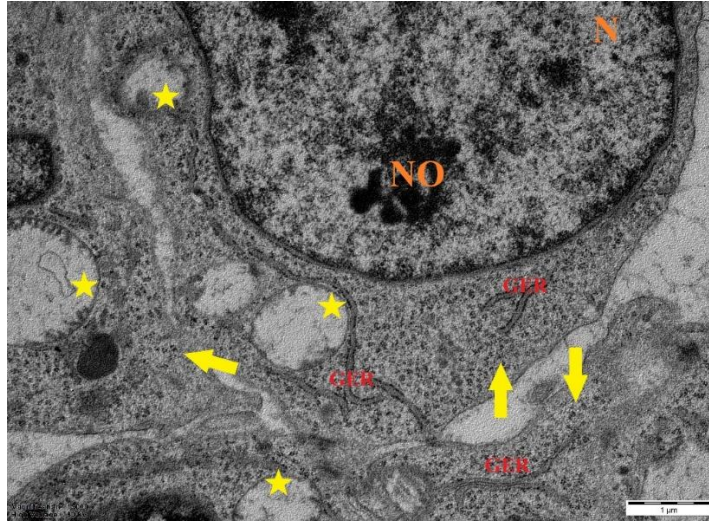
Granüloza ve teka hücre tabakaları arasında bazal lamina düzgün şekilli ve devamlılık gösteriyordu (Şekil 4.42, Şekil 4.46). Teka hücreleri yassı bir şekilli ve heterokromatik nükleuslu olarak gözlemlendi (Şekil 4.42). Kontrol grubunda genel olarak tüm hücrelerde mitokondri krista kaybı mevcuttu (Şekil 4.41, Şekil 4.42, Şekil 4.43, Şekil 4.44, Şekil 4.45, Şekil 4.46), hasarlı olmayan çok az sayıda mitokondri izlendi (Şekil 4.47).



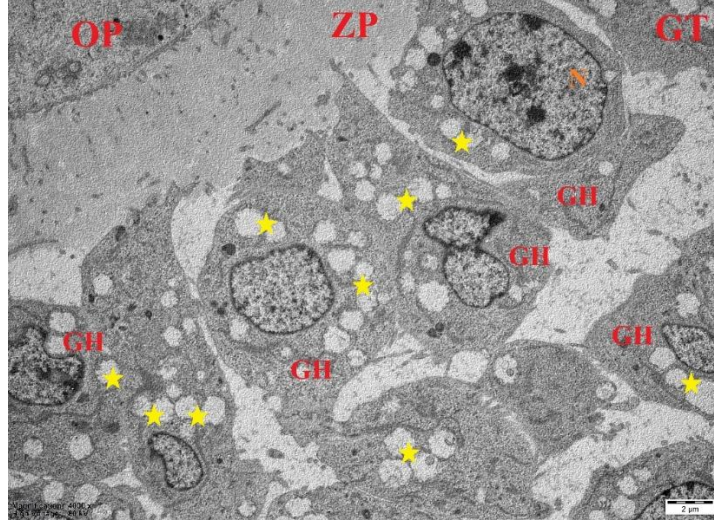
**Şekil 4.41.** Kontrol grubu oosit ince yapısı. Ooplazma (OP), zona pellusida (ZP), mitokondri (sarı yıldız), annulat lameller (siyah dairenin içi), mikrovilliler (kırmızı yıldız), kortikal granül (yeşil yıldız) (x12.000).



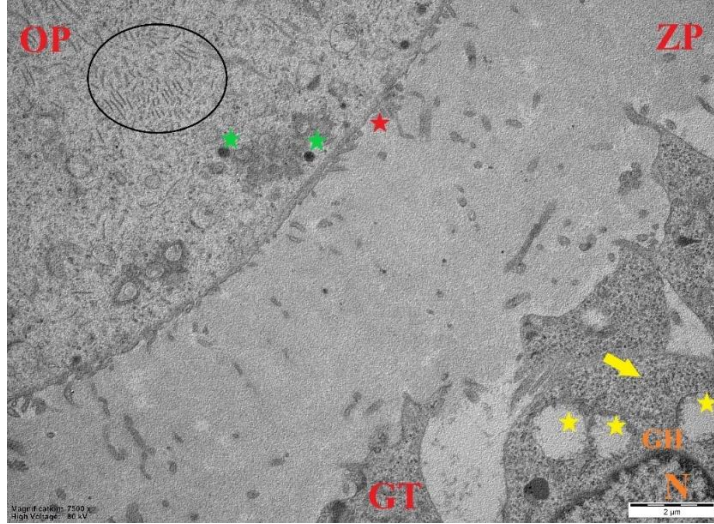
**Şekil 4.42.** Kontrol grubu granüloza ve teka tabakası. Nükleus (N), nükleolus (NO), granüloza hücresi (GH), teka hücresi (TH), mitokondri (sarı yıldız), bazal lamina (Yeşil ok), granüllü endoplazmik retikulum (GER), ribozomlar (sarı ok) (x7.500).



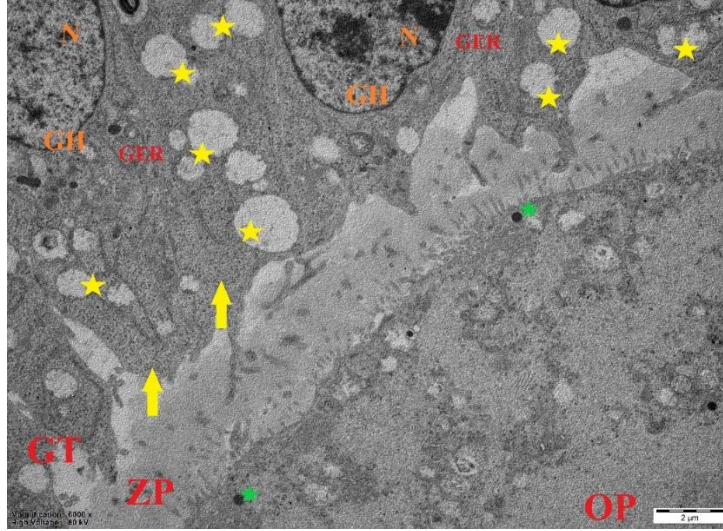
**Şekil 4.43.** Kontrol grubu granüloza hücresi. Nükleus (N), nükleolus (NO), mitokondri (sarı yıldız), granüllü endoplazmik retikulum (GER), ribozomlar (sarı ok) (x15.000).



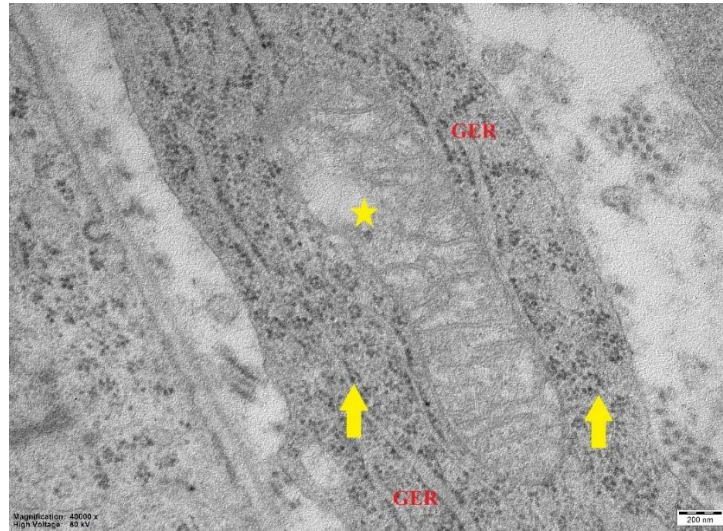
**Şekil 4.44.** Kontrol grubuna ait görüntü. Ooplazma (OP), zona pellusida (ZP), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (GH), mitokondri (sarı yıldız) (4.000x).



**Şekil 4.45.** Kontrol grubu oosit ince yapısı. Ooplazma (OP), zona pellusida (ZP), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (GH), mikrovillus (kırmızı yıldız), annulat lamel (siyah dairenin içi), mitokondri (sarı yıldız), nükleus (N), ribozom (sarı ok), kortikal granül (yeşil yıldız) (7.500x).



**Şekil 4.46.** Kontrol grubuna ait görüntü Ooplazma (OP), zona pellusida (ZP), granüloza tabakası (GT), mitokondri (sarı yıldız), granuloza hücresi (GH), nükleus (N), ribozom (sarı ok), kortikal granül (yeşil yıldız), granüllü endoplazmik retikulum (GER) (6.000x).

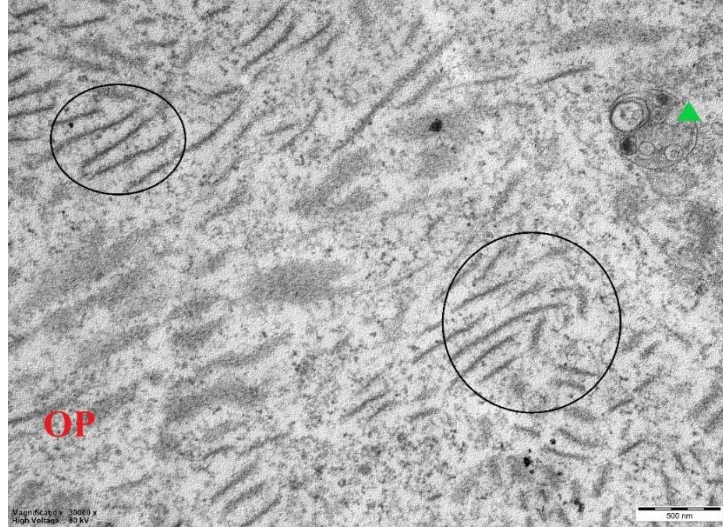


**Şekil 4.47.** Kontrol grubu mitokondri görünümü. Mitokondri (sarı yıldız), granüllü endoplazmik retikulum (GER), ribozomlar (sarı ok) (x40.000).

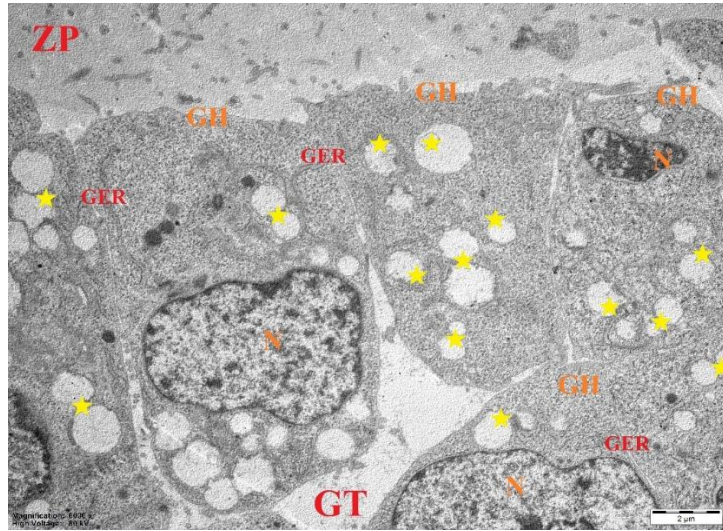
#### 4.2.2. 50 µg/kg/gün doz grubu elektron mikrografları

Transmission elektron mikroskopik inceleme sonucunda düşük doz grubunda (50 µg/kg/gün), kontrol grubuna kıyasla oositin içerisinde annulat lamellerde artma ve sekonder lizozom yapısı gözlemlendi (Şekil 4.48), granüloza hücrelerinin mitokondrilerinde aşırı şişme (Şekil 4.49, Şekil 4.51, Şekil 4.52, Şekil 4.53, Şekil 4.54) ve yoğun kristaliz (krista yapısının ortadan kalkması) gözlemlendi (Şekil 4.50, Şekil 4.51). Teka tabakasında hücreler mitokondrisinde de şişme ve krista kaybı vardı. Teka eksterna da lipid damlaları izlendi (Şekil 4.51). Folikülü oluşturan tüm

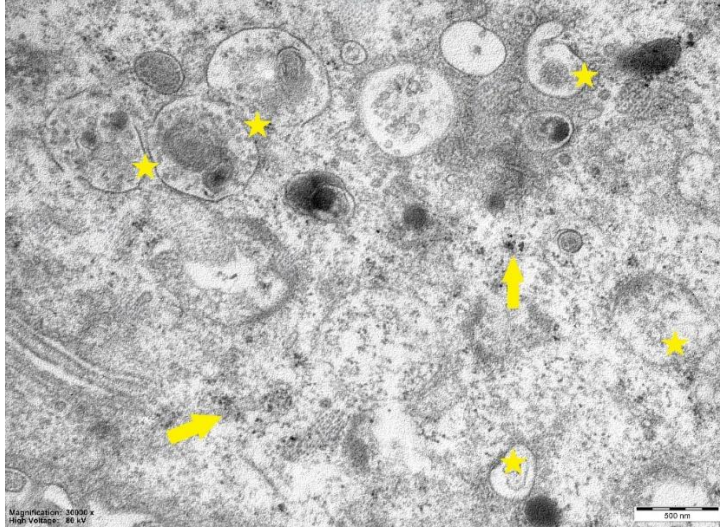
hücrelerde genel olarak mitokondrinin şekilleri düzensizdi ve membran bütünlüğü bozuktu (Şekil 4.49, Şekil 4.51), granüllü endoplazmik retikülüm (GER) sisternaları belirgindi (Şekil 4.52). Bazı hücrelerde GER sisternalarında hafif dilatasyon mevcuttu (Şekil 4.52). Bazal lamina belirgindi ve süreklilik gösteriyordu (Şekil 4.51, Şekil 4.52). Perinükleer alanlarda açıklıklar (Şekil 4.54) ve endoplazmik retikülümün (ER) sisternalarında genişleme izlendi (Şekil 4.54).



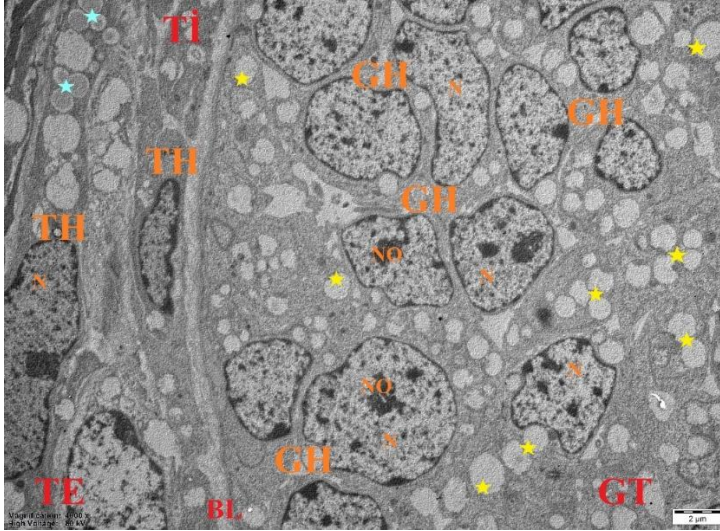
**Şekil 4.48.** 50 µg/kg/gün doz grubu oosit. Ooplazma (OP), annulat lameller (siyah yuvarlak içi), sekonder lizozom (yeşil üçgen) (x30.000).



**Şekil 4.49.** 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası (GT) görünümü. Zona pellusida (ZP), granüloza hücresi (GH), mitokondri (sarı yıldız), granüllü endoplazmik retikülüm (GER), nükleus (N) (x6.000).

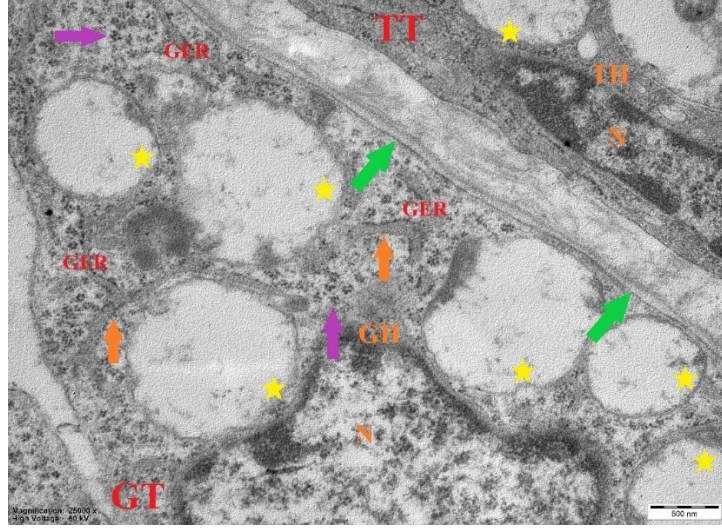


**Şekil 4.50.** 50 µg/kg/gün doz grubu oosit sitoplazmasına ait görüntü. Mitokondri (sarı yıldız), ribozomlar (sarı ok) (x30.000).

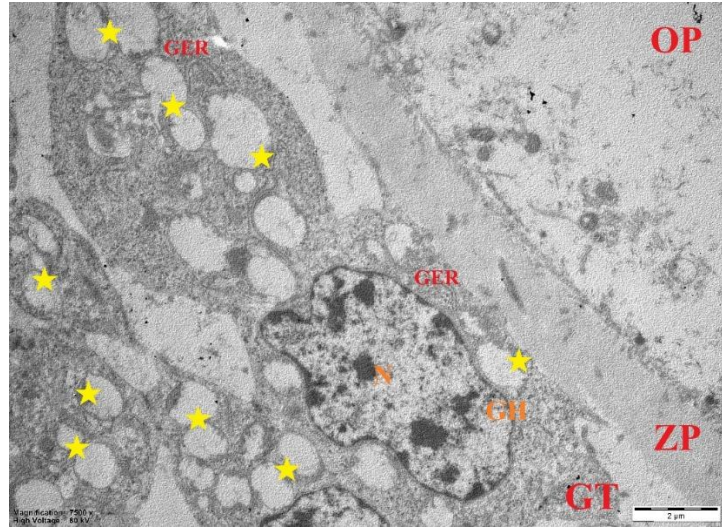


**Şekil 4.51.** 50 µg/kg/gün doz grubu teka ve granüloza tabakasının görünümü. Teka interna (Tİ), teka eksterna (TE), teka hücresi (TH), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (GH), nükleus (N), nükleolus (NO), lipid damlaları (mavi yıldız), mitokondri (sarı yıldız), bazal lamina (BL) (x4.000).

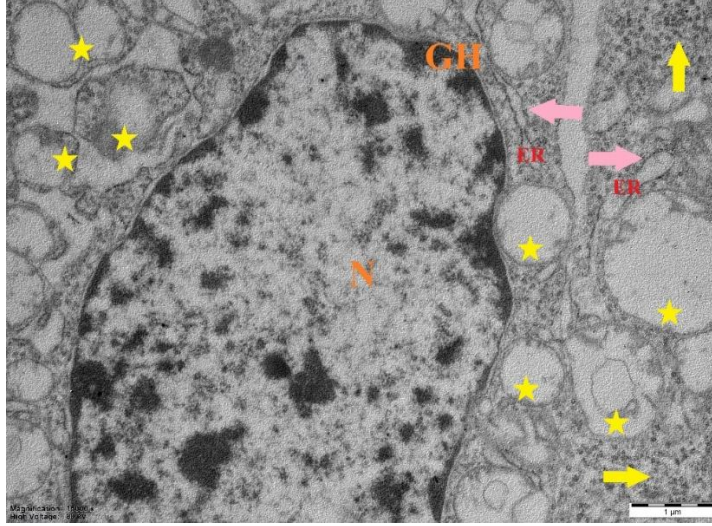




**Şekil 4.52.** 50 µg/kg/gün doz grubu teka ve granüloza tabakasının görünümü. Teka tabakası (TT), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (GH), teka hücresi (TH), granüllü endoplazmik retikulum (GER), nükleus (N), bazal lamina (yeşil ok), ribozom kümeleri (mor ok), mitokondri (sarı yıldız), GER dilatasyon (turuncu ok) (x25.000).



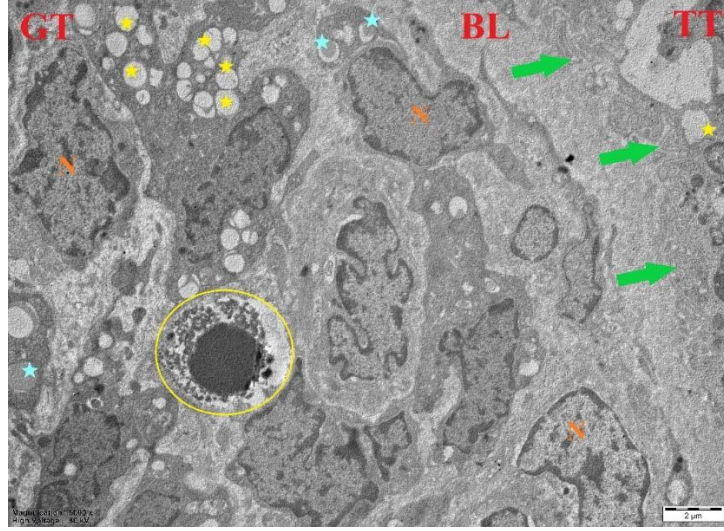
**Şekil 4.53.** 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası (GT) ve oosit. Ooplazma (OP), zona pellucida (ZP), granüloza hücresi (GH), mitokondri (sarı yıldız), granüllü endoplazmik retikulum (GER), nükleus (N) (x7.500).



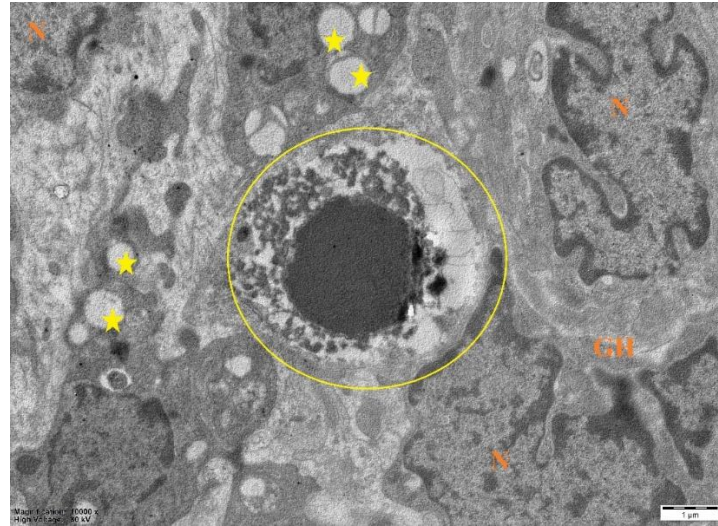
**Şekil 4.54.** 50 µg/kg/gün doz grubu granüloza hücresi görünümü. Granüloza hücresi (GH), nükleus (N), mitokondri (sarı yıldız), endoplazmik retikulum (ER), ER dilatasyon (pembe ok), ribozomlar (sarı ok) (x15.000).

#### **4.2.3. 100 µg/kg/gün doz grubu elektron mikrografları**

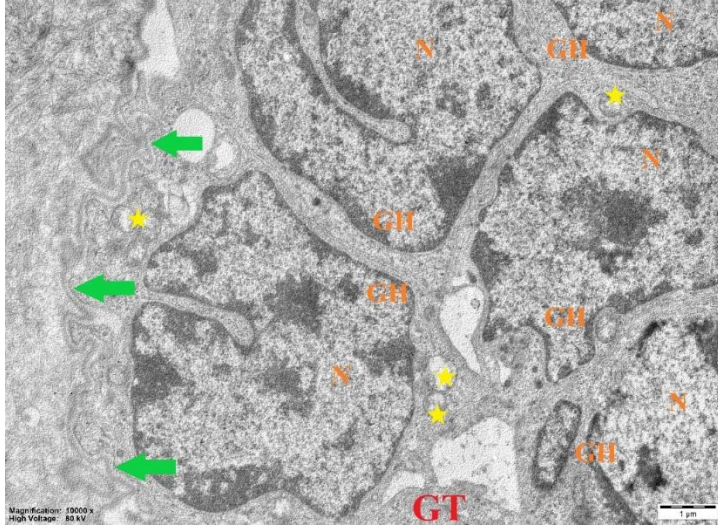
Transmission elektron mikroskopik inceleme sonucunda orta doz grubunda (100 µg/kg/gün), bazal lamina şekli normal histolojik yapısını kaybederek kıvrımlı bir şekilde (ondüla görüntüsü) (Şekil 4.55, Şekil 4.57, Şekil 4.58, Şekil 4.61) incelendi. Granüloza hücrelerinin sitoplazmasında vakuolizasyon mevcuttu (Şekil 4.58). Bazı granüloza hücrelerinde apoptotik hücre ölümüne ait morfolojik değişimler (Şekil 4.55, Şekil 4.56, Şekil 4.58) ve mitokondride krista kaybı (kristolize) vardı (Şekil 4.58, Şekil 4.59, Şekil 4.60). Bunlara ek olarak granüloza hücrelerinin nükleer membranlarında aşırı invaginasyona bağlı morfolojik düzensizlikler görüldü (Şekil 4.55, Şekil 4.56, Şekil 4.57, Şekil 4.58). Granüloza hücrelerinde lipid oluşumu vardı (Şekil 4.55, Şekil 4.58, Şekil 4.59). Ayrıca bazı yapısı bozulan mitokondrilerde miyelin benzeri yapılar mevcuttu (Şekil 4.60). Granüloza hücreleri arasında bulunan intersellüler alanlarda vakuolizasyon vardı (Şekil 4.58).



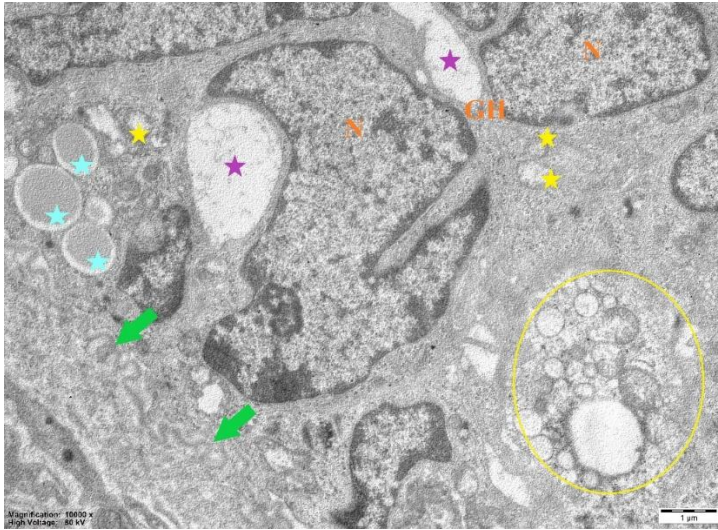
**Şekil 4.55.** 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakası (GT) görünümü. Bazal lamina (BL) (yeşil ok), teka tabakası (TT), nükleus (N), apoptotik hücre (sarı yuvarlak içi), mitokondri (sarı yıldız), lipid damlaları (mavi yıldız) (x5.000).



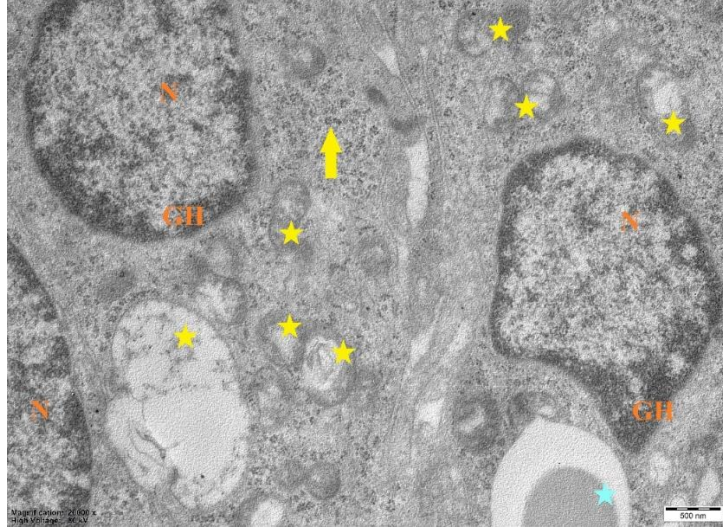
**Şekil 4.56.** 100 µg/kg/gün doz grubu apoptotik hücre görünümü. Granüloza hücresi (GH), nükleus (N), mitokondri (sarı yıldız), apoptotik hücre (sarı daire içi) (x10.000).



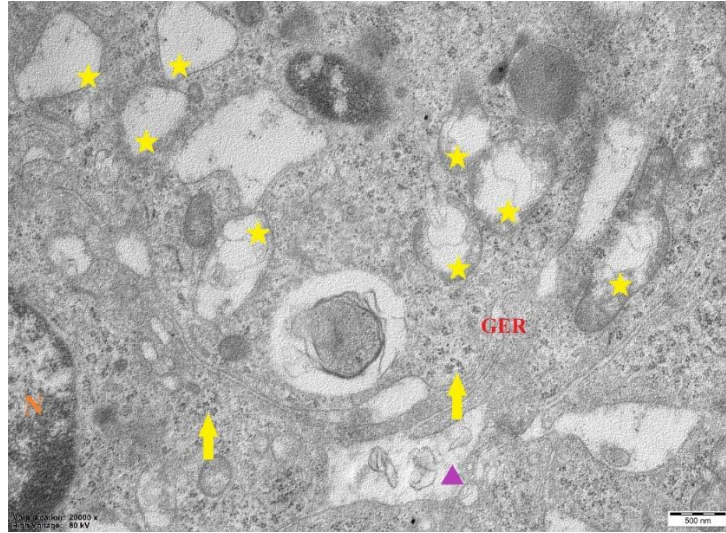
**Şekil 4.57.** 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakasının (GT) görünümü. Granüloza hücresi (GH), bazal lamina (yeşil ok), nükleus (N), mitokondri (sarı yıldız) (x10.000).



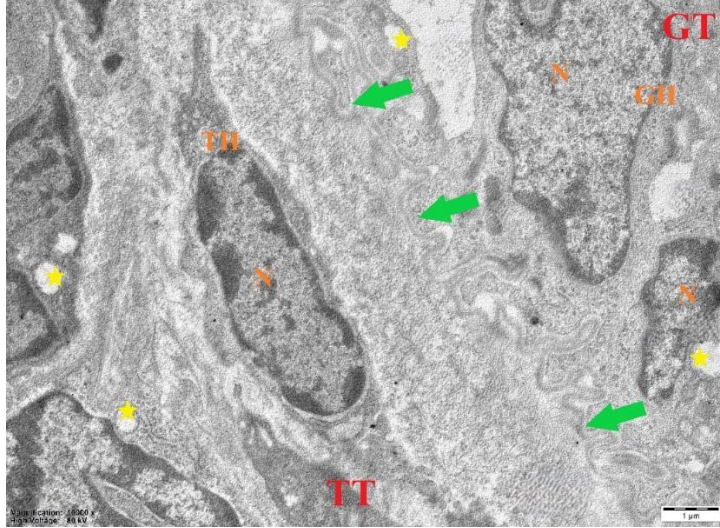
**Şekil 4.58.** 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza tabakasının görünümü. Granüloza hücresi (GH), bazal lamina (yeşil ok), lipid damlaları (mavi yıldız), nükleus (N), vakuolizasyon (mor yıldız), mitokondri (sarı yıldız), apoptotik hücre (sarı daire içi) (x10.000).



**Şekil 4.59.** 100 µg/kg/gün doz grubu granüloza hücresi (GH) görünümü. Nükleus (N), mitokondri (sarı yıldız), lipid damlacığı (mavi yıldız), ribozomlar (sarı ok) (x20.000).



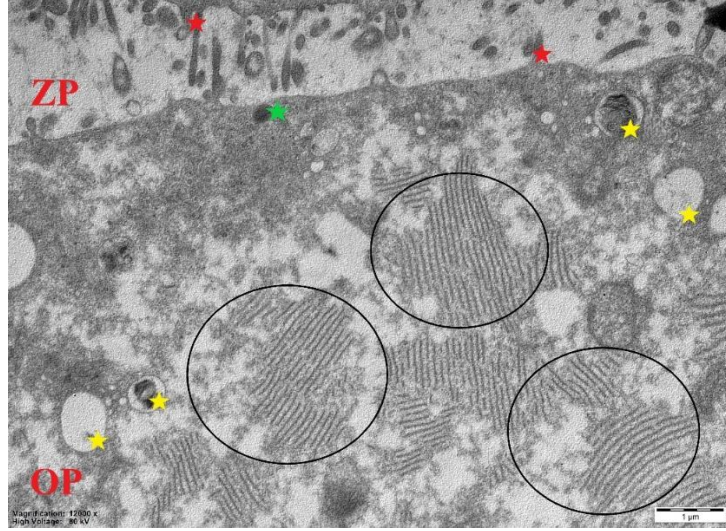
**Şekil 4.60.** 100 µg/kg/gün doz grubu. Nükleus (N), dejenere mitokondrilerde miyelin benzeri yapı (mor üçgen), granüllü endoplazmik retikulum (GER), ribozomlar (sarı ok), mitokondri (sarı yıldız) (x20.000).



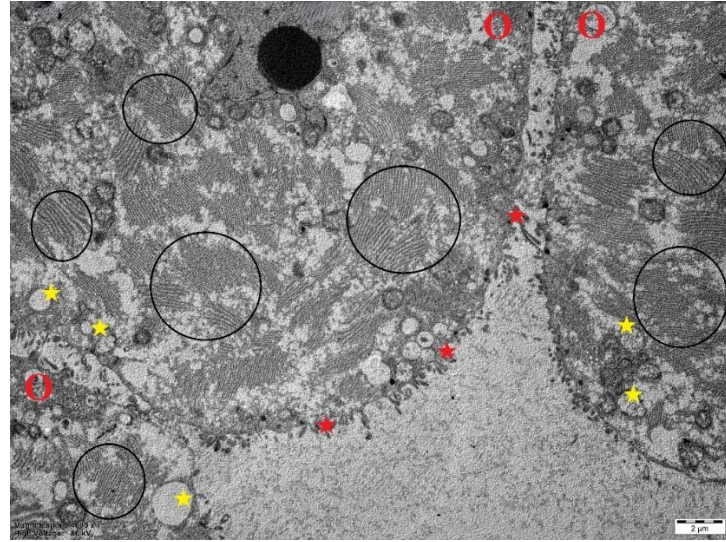
**Şekil 4.61.** 100 µg/kg/gün doz grubu teka tabakasının (TT) görünümü. Teka hücresi (TH), bazal lamina (yeşil ok), granüloza tabakası (GT), granüloza hücresi (GH), nükleus (N), mitokondri (sarı yıldız) (x10.000).

#### 4.2.4. 150 µg/kg/gün doz grubu elektron mikrografları

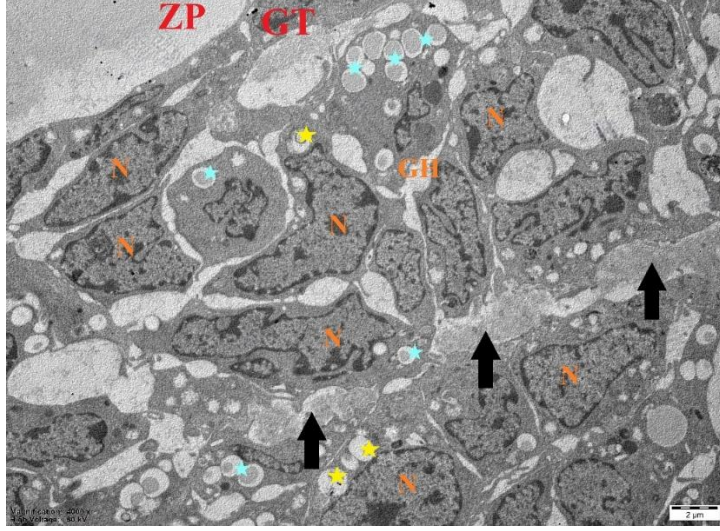
Transmission elektron mikroskobik inceleme sonucunda yüksek doz grubunda (150 µg/kg/gün), oosit yapısı incelendiğinde ooplazma içerisinde annulat lamel birikimi ve sayısında yoğun artış gözlemlendi (Şekil 4.62, Şekil 4.63, Şekil 4.65). Kortikal granüller diğer gruplara göre azalmıştı (Şekil 4.62). Mitokondrilerin matriksi yoğun bazı mitokondri membranlarında yırtılma ve krista kaybı (kristolize) gözlemlendi (Şekil 4.62). Oositte fragmantasyon vardı (Şekil 4.63, Şekil 4.65). Nükleer membranda belirsizlik ve devamsızlık izlendi (Şekil 4.63). Bazal laminada ondülal görünüm mevcuttu (Şekil 4.67). Granüloza tabakasında bulunan hücrelerin morfolojik yapısı incelendiğinde, hücrelerin normale göre yassılaştığı ve metaplaziye gittiği gözlemlendi (Şekil 4.64, Şekil 4.67). Diğer doz gruplarından farklı olarak granüloza hücrelerinin içerisinde lipid damlası izlendi (Şekil 4.64). Granüloza hücreler arasında genişlemeler ve ödemli alanlar izlendi. (Şekil 4.67, Şekil 4.68). Granüloza hücrelerinin sitoplazmasında krista kaybına uğramış mitokondri ve sitoplazma da vakuoller vardı (Şekil 4.65). Bunlara ek olarak, kromatin materyali yoğunlaşmış apoptoza giden hücrelerin varlığı (Şekil 4.68) ve miyelin benzeri yapı içeren mitokondriyumlar mevcuttu (Şekil 4.67). Granüloza tabakasında intersellüler alandaki açıklıklar 100 µg/kg/gün doz grubuna kıyasla daha fazlaydı (Şekil 4.64, Şekil 4.67). Teka tabakasında bulunan hücrelerin arasında açılmalar, hücre şekillerinde bozulmalar ve fibrozis gözlemlendi (Şekil 4.66).



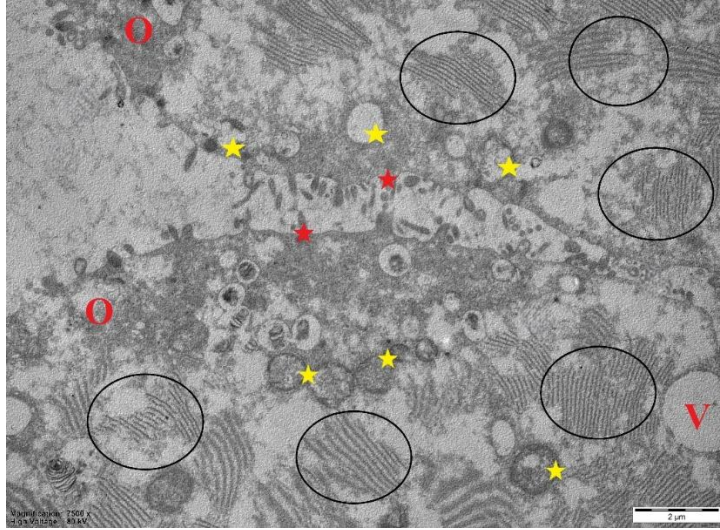
**Şekil 4.62.** 150 µg/kg/gün doz grubu oosit yapısı. Ooplazma (OP), zona pellusida (ZP), annulat lamel (siyah daire içi), mitokondri (sarı yıldız), mikrovillus (kırmızı yıldız), kortikal granül (yeşil yıldız) (x12.000).



**Şekil 4.63.** 150 µg/kg/gün doz grubu oosit fragmentasyonu görünümü. Oosit (O), annulat lamel (siyah daire içi), mikrovillus (kırmızı yıldız), mitokondri (sarı yıldız) (x4.000).

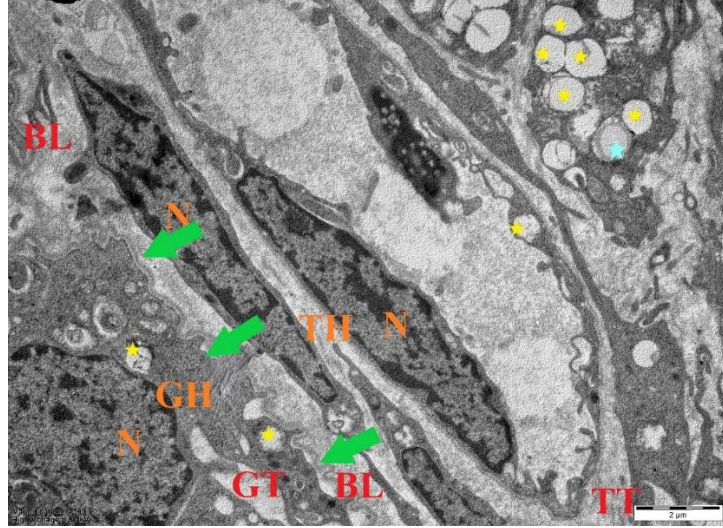


**Şekil 4.64.** 150 µg/kg/gün doz grubu. Granuloza tabakası (GT), zona pellusida (ZP), granuloza hücresi (GH), ödemli alanlar (siyah ok), mitokondri (sarı yıldız), lipid damlaları (mavi yıldız) (x4.000).



**Şekil 4.65.** 150 µg/kg/gün doz grubu oosit fragmentasyonu. Oosit (O), vakuol (V), mitokondri (sarı yıldız), annulat lamel (siyah daire içi), mikrovillus (kırmızı yıldız) (x7.500).

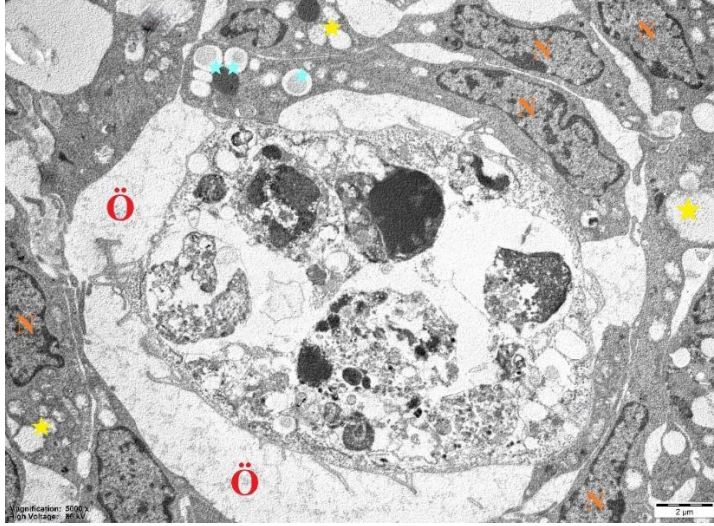




**Şekil 4.66.** 150 µg/kg/gün doz grubu teka tabakasının (TT) görünümü. Granuloza tabakası (GT), granuloza hücresi (GH), teka hücresi (TH), nükleus (N), bazal lamina (BL), mitokondri (sarı yıldız), lipid damlacığı (mavi yıldız) (x7.500).



**Şekil 4.67.** 150 µg/kg/gün doz grubu granuloza hücrelerinin görünümü. Bazal lamina (yeşil ok), nükleus (N), nükleolus (NO), mitokondri (sarı yıldız), miyelin benzeri yapı (mor üçgen) (x12.000).



**Şekil 4.68.** 150 µg/kg/gün doz grubu apoptotik granüloza hücresi. Nükleus (N), ödem (Ö), mitokondri (sarı yıldız), lipid damlaları (mavi yıldız) (x5.000).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bisfenol S (BPS) gibi plastikleştiriciler veya pestisitler, sentetik endokrin bozucu kimyasalların ana kaynaklarını oluştururlar (Ullah ve ark., 2019). Endokrin bozucu kimyasal maddeler ile yapılan çalışmalar sonucunda, bu maddelerin endokrin sistemin işleyişini bozabildiği ve bir sonraki nesilde olumsuz etkiler ortaya çıkarabildiği bildirilmiştir (Fendoğlu ve ark., 2019). Bu kimyasalların, olumsuz etkilerini ortaya koyan çok fazla çalışma bulunmaktadır. Endokrin sistem üzerindeki etkilerine de bağlı olarak, üreme sistemi ve üreme hücrelerinin gelişim aşamalarını olumsuz yönde etkileyebilir ve nesilden nesile aktarılabilir (Fendoğlu ve ark., 2019).

Nourian ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada, dişi farelerin BPS' ye maruz kalmasının embriyo gelişimini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Ahsan ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, dişi sıçanlarda BPS etkisi sonucunda korpus luteum ve antral folikül sayısında azalma olduğu, atretik foliküllerin sayısında ise artma olduğu açıklanmıştır. Çalışma sonucunda BPS maddesinin folikülogenezi olumsuz yönde etkilediği ve yetişkin dişi sıçanlarda kısırlığa yol açtığı bildirilmiştir (Ahsan ve ark., 2018). Nevoral ve ark. (2018) tarafından, BPS' ye maruz kalan dişi farelerin yumurtalık hacminde, ağırlığında, korteks ile medulla yapılarının hacimlerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Bunlara ek olarak, düşük dozda BPS uygulanmasında antral foliküllerin hacminin neredeyse 2 katına ulaştığı, primer, preantral folikül sayısının, granüloza tabakasındaki hücre yoğunluğunun azaldığı gözlenmiştir. Çalışma sonucunda, BPS'nin çok düşük dozlarının da dişi üreme sistemini olumsuz şekilde etkilediği ifade edilmiştir. M. Y. Zhang ve ark. (2020) 'na göre, hamile dişi farelere BPS maruziyetinde, F1 dölü dişi farelerde (doğumdan 3 gün sonra) ovaryum dokularında, primordiyal foliküllerde oosit miktarı artmış, 21.günde antral folikül sayısı kontrol grubuna kıyasla azalmıştır. 5 haftalık farelerde ise, folikülogenezi olumsuz yönde etkilemesi sonucunda oosit olgunlaşması ve dölleme oranları azalmıştır. Bunlara ek olarak, F1 ve F2 dölü farelerde, mayoz bölünme, oogenez evreleri ve folikül gelişiminin bozulduğu, kısaca üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Liu ve ark. (2021) tarafından

yapılan in vivo bir çalışmada, 3 gün boyunca BPS maruziyetinin dişi fare yumurtalıklarında anormal germ hücre kistlerinde parçalanmaya neden olduğu, primordiyal foliküllerin oluştuğu, oositlerin özelliklerini azalttığı bildirilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, kontrol grubunda bulunan oosit sayısı ile uygulama grubunda bulunan oosit sayılarının aynı olduğu gözlenmiştir. 21. gün sonunda, BPS uygulanan gruplarda oosit sayısında azalma olduğu gözlenmiştir. Sekonder folikül ve antral folikül sayısında azalma olurken, primer folikül sayısında artma meydana geldiği belirtilmiştir.

Yue ve ark. (2023), dişi CD-1 farelerinin (28 gün boyunca) BPS maruziyetine bağlı olarak, rahim ve yumurtalık dokusunda uterus bez sayısının arttığını ve atrofinin gerçekleştiğini, uterusun kavitesinin daraldığını açıklamışlardır. Gelişim aşamasındaki foliküllerin, oositlerin şeklini kaybettiği, zona pellusidanın yapısının bozulduğu ve atretik folikül sayısının arttığı ortaya çıkmıştır. Çalışmamız ile karşılaştırdığımız da benzer bulgular gözlenmiştir.

Jurewicz ve ark. (2021), BPS maruziyetinde polikistik over sendromunun olabileceğini iddia etmişlerdir. Yue ve ark. (2023) ise, atretik folikül sayısının artmasıyla ortaya çıkan polikistik over sendromu riskinin arttığını, böylece daha önce bildirilen görüşü desteklediğini ortaya koymuşlardır.

Delclos ve ark. (2014), Sprague Dawley türü sıçanlara BPA uygulanması sonucunda ovaryum yapısının küçüldüğünü ve bundan dolayı korpus luteum ile antral folikül sayısının azaldığını hatta bazı doz gruplarında tükendiğini ve kistik folikül oluştuğunu bildirmiştir. Moore-Ambriz ve ark. (2015), farelerde BPA maruziyetinin ovaryum dokusunda olumsuz bir etkisi olmadığını bildirilmesine rağmen, Nevoral ve ark. (2018) iki bisfenolün birbirinden farklı olduğunu düşünerek BPS (0.001, 0.1, 10 ve 100 mg/kg/gün) uygulaması sonucunda folikül atrezisi incelemiştir. Ortaya konulan bulgular sonucunda, atretik folikül sayısında değişim olmadığı açıklanmıştır. Ancak, Mehranjani ve Mansoori (2016) yaptıkları çalışmada, dişi farelere BPA uygulamasına bağlı olarak atretik folikül sayısında artış olduğu görülmüştür. Alazzouni ve ark. (2016), BPA uygulanması sonucunda oositlerde dejenerasyon ve atretik folikül oluştuğunu görmüştür. Moustafa ve Ahmed (2016), BPA uygulanması sonucunda F1 dişilerinin ovaryum dokusunda yumurtalık foliküllerin epitelinde ve interstisyel dokuda dejenerasyon, kanama, tıkalı kan damarları ve dejenere olmuş oosit bulgularını bildirmiştir. Dejenere oosit, atretik folikül ve kistik folikül bulguları

çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Dişi farelere, BPA (12.5, 25, 50 mg/kg) uygulanması sonucunda, tüm deney gruplarında graaf folikül sayısında azalma olurken, 25 ve 50 mg/kg doz gruplarında primordiyal folikül, primer folikül ve korpus luteum sayısında azalma olduğu gözlenmiştir. 50 mg/kg doz grubunda atretik folikül sayısının kontrol grubuna kıyasla arttığı tespit edilmiştir (Zhu ve ark., 2018). Hamdy ve ark. (2018) sıçanları 4 hafta boyunca BPA'ya maruz bırakmaları sonucunda dejeneratif değişikliklerin meydana geldiğini, 6 hafta boyunca maruz kalmalarında ise teka hücrelerinde vakuolizasyon, kan damarlarında hiperemi olduğu, 8 ve 10 hafta maruz kalmaları sonucunda intrastromal kanama ve 12 haftalık maruziyette ise yumurtalık kisti oluştuğunu tespit etmiştir.

Dabeer ve ark. (2020) ise, obez dişi sıçanlara BPA uygulanması sonucunda F1 yavrularının ovaryum dokularında oluşan hasarı incelemiştir. Kistik folikül sayısındaki artmadan dolayı BPA'nın polikistik over sendromuna yol açabilen bir madde olduğu düşünülmüştür. Ek olarak, atretik folikül sayısında artma, primordiyal folikül sayısında azalma, foliküllerin stromasında hücre kaybı ve tıkanmış kan damarları olduğunu bildirmiştir. Meng ve ark. (2020) Sprague-Dawley (SD) türü sıçanlara düşük (1 µg/mL) ve yüksek dozda (10 µg/mL) BPA uygulaması sonucunda, primordiyal, primer ve graaf folikül sayısında değişiklik olmadığını, fakat sekonder folikül sayısında artma olduğunu bildirmiştir. Qiu ve ark. (2020) ise, SD türü sıçanlara farklı dozlarda BPA (0.05, 0.5, 5, ve 10 mg/kg<sup>-1</sup>/gün<sup>-1</sup>) maruziyeti sonucunda, her doz grubunda primer ve sekonder folikül sayısının arttığını, yüksek doz grubunda ise sekonder folikül sayısının ciddi olarak arttığını bildirmiştir. Wu ve ark. (2020), dişi farelere BPA (200 ng/kg/gün) uygulanması sonucunda ovaryumun interstisyel bez ve stromasında hiperplazi olduğunu bildirmiştir. Tang ve ark. (2020), dişi farelerde BPA (50 µg/kg) maruziyetine bağlı olarak, primordiyal ve primer folikül sayısında değişim gözlenmediğini, sekonder ve graaf folikül sayısında azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Uzun süreli BPA maruziyetinin, folikül olgunlaşması baskılandığı belirtilmiştir. Wei ve ark. (2020) tarafından, dişi hamile farelerin BPA maruziyetine bağlı olarak, doğumdan 21 gün sonrasında yavrularda primer, sekonder ve atretik foliküllerin sayısının doz artışına bağlı olarak arttığını; doğumdan 56 gün sonrasında ise, en yüksek (40 mg/kg) dozda foliküllerin yapısının bozulduğunu ve graaf folikül yapısına hiç rastlanmadığı bildirilmiştir. Sujan ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada farelere BPA uygulanması sonucunda granüloza tabakasında dejenerasyon

meydana geldiğini tespit etmiştir. Çalışmamızda granüloza tabakasında meydana gelen hasara benzer bir bulgudur.

Mahmoud Hussein ve ark. (2021), sıçanlarda BPA maruziyeti sonucunda, graaf foliküllerin yapısında bozulma ve atretik folikül yapısı gözlemiştir. Medullar bölgede, interstisyel dokuda kanama ve tıkanmış kan damarlarının olduğunu tespit edilmiştir. Bu bulgular çalışma sonucunda elde ettiğimiz bulgularla benzerdir.

Yapılan farklı bir çalışmada ise, SD türü sıçanlara düşük (0.001 mg/kg) ve yüksek dozda (0,1 mg/kg) BPA uygulanması sonucunda, folikül sayılarında değişme olmadığı, yüksek doz grubunda atretik ve kistik foliküllerin sayısında artma olduğu açıklanmıştır (Prabhu ve ark., 2022). Kadir ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, dişi sıçanlara BPA ve melatonin uygulanması sonucunda, tüm gruplarda folikül sayısında azalma olduğunu, melatonin ve BPA grubunda folikül sayısında artma olduğunu incelemiştir. Bunlara ek olarak, hem BPA hem de melatonin uygulanan deney gruplarında hasarlı foliküllerin sayısında artma olduğu gözlenmiştir. Lin ve ark. (2021), (in vivo ve in vitro çalışmaları sonucunda) BPA uygulanan farelerin ovaryum dokusunda, doz artışına bağlı olarak granüloza hücrelerinde kistik dilatasyon gözlendiğini açıklamışlardır. Fadlalla (2022), dişi sıçanlara BPA uygulaması sonucunda ise stromal interstisyel hücrelerde hiperplazi ve hipertrofi, interstisyel bağ dokuda proliferasyon, atretik folikül, kanama ve damarlarda tıkanıklık meydana geldiğini bildirmiştir.

Ozkemahli ve ark. (2022) ise, SD türüne BPA ve di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) ikili kombinasyonun uygulandığı gruplarda, foliküler kist yapısı, kan damarlarında tıkanıklık ve primordiyal folikül sayısında azalma olduğu görülmüştür. DEHP grubunda kan damarlarında tıkanık ve BPA grubunda ise primordiyal folikül sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, atretik folikül, dejenere oosit ve kümülüs ooforus hücrelerinde hasar olduğu gözlenmiştir. Gonzalez-Gomez ve ark. (2023) yaptıkları bir çalışmada, SD türü hamile sıçanlara BPA (0.5 ve 2 mg/kg/gün) uyguladıktan sonra yeni doğan sıçanların ovaryum dokusunu incelemiştir. Primordiyal ve primer folikül sayısında azalma, multilaminer primer folikül ve sekonder folikül sayısında artma olduğunu tespit edilmiştir. Khazaei ve ark. (2023), sıçanlara BPA uygulanması sonucunda primer, preantral ve antral folikül sayısında azalma olduğunu açıklamışlardır. Hassan ve ark. (2024) albino sıçanlara BPA uygulanması sonucu ovaryumda tıkalı kan damarları, granüloza tabakasında

parçalanma ve atretik folikül varlığı gözlemiştir. Bu bulgular çalışmamızda gözlenen bulgularla benzerdir.

Eladak ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, insanlarda ve kemirgenlerde, BPS ve Bisfenol (F) BPF' nin BPA' ya benzer anti-androjenik etkileri olduğu belirtilmiş ve fizyolojik fonksiyonları üzerinde zararlı etkileri ortaya konulmuştur. BPA, BPS ve Bisfenol E (BPE) kimyasallarının dişi farelere uygulanması sonucunda, primordiyal, primer ve sekonder folikül hücrelerinin sayısında değişiklik olmadığını bildirilmiştir (Shi ve ark., 2019b). 28 gün boyunca BPA ve analogu olan BPS, Bisfenol B (BPB), BPF' ye (50-500 mg/ml ve 5,50 mg/kg) maruz kalan dişi sıçanların korpus luteum sayısında azalma, antral folikül sayısında ve atretik folikül sayısında artma meydana geldiği açıklanmıştır. Bunlara ek olarak folikül yapıları incelendiğinde, antral folikül ve korpus luteum çapının arttığı, granüloza hücrelerinin bulunduğu alanın daraldığı belirtilmiştir. Teka tabakasının kalınlığı her madde grubunda farklı olmasına rağmen, kontrol grupları ile kıyaslandığında bir farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Folikül sayısının azalması ve folikülogenezin baskılanması gibi ciddi sebeplere yol açabildiği bildirilmiştir (Ijaz ve ark., 2020). Yue ve ark. (2023), farelere Bisfenol AF (BPAF) (300 µg/kg/gün) ve BPB (300 µg/kg/gün) uygulayarak (14. ve 28. günde değişen) folikül sayılarını incelemiştir. BPAF maruziyetine bağlı olarak 14. günde antral folikül sayısında artma ve 28. günde primordiyal folikül, primer folikül, sekonder folikül sayısında azalma olduğunu açıklamışlardır. BPAF ve BPB uygulanan grupların her ikisinde de 28. günde kistik ve atretik folikül sayısında artış olduğu gözlenmiştir. Deney sonucunda, BPAF ve BPB maruziyetinin ovaryumda folikül sayısını değiştirdiği ve ovaryum fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir. Lu ve ark. (2024), yaptıkları çalışmada, hamile farelere BPAF (3.0 ve 30 mg/kg/gün) uygulanması sonucunda korpus luteum sayısında azalma meydana geldiği görülmüştür. Ek olarak, anne farenin BPAF' ye maruz kalması embriyonun implantasyonu bozduğu, ovaryumun ağırlığının azaldığı ve steroid hormon salgılanmasını baskıladığı bildirilmiştir.

BPS haricinde türevleriyle yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde (BPA, BPF, BPE, BPAF, BPB), kistik ve atretik folikül yapısının hepsinde görüldüğü, farklı folikül yapılarının (primordiyal, primer, sekonder ve graaf) sayılarının değiştiği ortaya konmuştur. Fakat yaptığımız çalışma sonucunda atretik ve kistik folikül bulgularının yanı sıra germinal epitel yapısında bozulma, dokuda şiddetli hiperemi, oosit

dejenerasyonu, oosit fragmantasyonu ve bağ dokuda vakuolizasyon bulgularına rastlandı. Folikül hücrelerine bakıldığında doz artışına bağlı olarak, genellikle granüloza ve teka tabakasının yapısı bozuktur, tabakalarda ayrılmalar mevcuttur. Granüloza ve teka hücrelerinin yapısı değişmişti ve bazı sekonder folikülde zona pellusida yapısı bozuktur.

Lai ve ark. (2017), DEHP (20 ve 40 µg/kg) maruziyetine bağlı olarak fare ovaryumunun ince yapısını incelediği çalışmada, yüksek (40 µg/kg) doz grubunda teka hücrelerinin çekirdek zarının değiştiğini hem teka hem de granüloza hücrelerinde mitokondri sayılarının azaldığını ve krista yapılarının bozulduğunu bildirmiştir.

Wistar albino sıçanlara Tributiltin (TBT) uygulaması sonucunda foliküllerde lipid damlacıklarının biriktiğini belirtilmiştir (de Araújo ve ark., 2018). Haggag ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada, endokrin bozucu etki gösteren Triclosan (TCS)'nın foliküllerde vakuolizasyona, çekirdek dejenerasyonuna, lipid damlalarında artışa ve bu değişimlere bağlı olarak atreziye sebep olduğu ortaya konulmuştur.

Zhang ve ark. (2023), erkek farelere kadmiyum uygulanması sonucunda F1 dişi yavrularında meydana gelebilecek olumsuz etkileri incelemiştir. Genel olarak, sekonder folikül ve antral foliküllerin gelişmediğini bildirilmiştir. Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) incelemesi sonucunda, kadmiyum uygulanan gruptaki oositlerin mitokondri sayısında artma, mitokondri içerisinde vakuol oluşumu (vakuolitik) ve mitokondrinin dış zarının bozulduğu gözlenmiştir. Granüloza hücreleri incelendiğinde ise, mitokondrilerde vakuolizasyon ve krista oluşumunda azalma olduğu görülmüştür.

Kadın üreme sisteminde meydana gelen çeşitli hastalıklarda (endometriozis, anormal rahim kanaması, menopozal hormon tedavisi ve doğum kontrol hapları) kullanılan progestojen türü ilaç olan Noretisteron asetat (NETA)'nın albino sıçanlara uygulanmasıyla piknotik çekirdek yapısında artma, nükleer membranda bozulma ve ribozomlarda azalma olduğu gözlenmiştir. Golgi cisimciğinin yapısında bozulma ve sarnıçlarında parçalanma; mitokondrilerin iç-dış zarlarında ve kristalarında bozulma meydana geldiği bildirilmiştir. Granüllü endoplazmik retikulumlarda şişme olduğu görülmüştür (Abd-Elkareem ve ark., 2023).



Sıçanlarda yemeklik yağ dumanına maruz kalmanın endokrin yapı üzerinde olumsuz etki oluşturduğu, foliküllerde lipid damlalarında artış gözleendiği, mitokondrilerde şişme ve vakuolleşmenin meydana geldiği belirtilmiştir. Foliküllerde apoptoz bulgularının gözleendiği ifade edilmiştir. X. Zhang ve ark. (2020) tarafından ortaya konan bulgular, bizim bulgularımızla uyum göstermiştir. Her iki çalışmada da mitokondri yapılarında ve foliküllerde gözlenen ince yapısal değişimlerin maruz kaldıkları maddelerin endokrin bozucu etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Monosodyum glutamat uygulaması, sıçan ovaryum dokusunda granüloza hücrelerinde vakuolizasyona, çekirdek (nükleus) boyutunda küçülmeye, lipid damlalarında artışa sebep olmuştur (Hamdalla ve ark., 2023). Tang ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada, kronik florid maruziyetinin sıçan ovaryum dokusunda folikül granüloza hücrelerinde mitokondriyal şişmeye ve apoptotik cisimlerde artışa sebep olduğu görülmüştür. Çalışmamız ile karşılaştığımız da benzer bulgular gözlenmiştir. Yan ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada, propilparapenin fare ovaryum dokusunda granüloza hücrelerinde lipid damlalarında artışa, normal yapıya sahip mitokondrilerde sayıca azalmaya, kalınlaşmış krista yapısına sahip mitokondri sayılarında artışa sebep olduğu açıklanmıştır. Bu endokrin bozucu etkilerin foliküllerin yaşlanma sürecini hızlandırdığı belirtilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda mancozeb maruziyeti, fare oositlerinde kortikal granül yoğunluğunun azalmasına, mitokondrilerin krista yapısının değişimine, mitokondrilerin sayıca azalmasına ve dış membran yapısının elektron yoğun görünümüne, mikrovilluslarda kısalmaya neden olmuştur (Gatti ve ark., 2020). Elde edilen bulgular bizim çalışmamızla uyumludur.

Bisfenol ve türevleriyle yapılan elektron mikroskopi çalışmalarının az olmasından dolayı, çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları diğer endokrin bozucu kimyasalların etkileri ile kıyasladığımızda, lipid oluşumu, mitokondri hasarı ve krista kaybı, nükleer membranda bozulma, vakuol oluşumu ve apoptotik hücre varlığı ortak bulgularımızdır. Genel olarak endokrin bozucuların türü farklı olsa da aynı etkilere neden olabileceği ve hücre düzeyinde zararlar oluşturduğu görülmüştür.

Endokrin bozucu kimyasallar sanayinin gelişmesi ve endüstriyel üretimin artmasıyla beraber insan sağlığında ve ekosistemde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Günlük hayatımızda kullandığımız ürünlerin çoğunluğu endokrin bozucu kimyasallardır. Günümüzde artan çevre kirliliğinin başında gelen plastikler tüm ekosistemi etkilemektedir. Plastiklerin yapısında bulunan BPA gösterdiği olumsuz etkiler

sonucunda endokrin bozucular arasında önemli bir yere sahiptir. Elde edilen veriler ışığında, BPA' ya kaşı alternatif olarak üretilen, ayrıca güvenli olduğu düşünölen BPS'nin güvenli olmadığı ve toplumu tehdit altına aldığı görölmektedir. BPS kullanımının canlılara zarar verdiği ve insan sağlığını olumsuz yönde etkileyebileceği yapılan deneyler sonucunda ortaya konmuştur. Günümüzde, Bisfenol S ile ilgili yapılan çalışmalar hala yetersizdir. Bisfenol A analogu olarak kullanılması ve güvenli olduğunun kanıtlanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Literatüre bakıldığı zaman etkilerinin tam olarak belirlenemediği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, BPS maruziyeti farklı model organizmalar üzerinde endokrin ve üreme sistemleri üzerinde toksisite oluşturur ve BPS gelişim ve üreme sistemleri için potansiyel risk olarak karşımıza çıkmaktadır. BPS kullanılmasına devam edildiği sürece olumsuz etkiler karşımıza çıkmaya devam edecektir. BPA ve BPS kimyasallarının ortak etkilere sahip olması güvenilirliği sorgulanabilir bir aşamaya getirmiştir.

Çalışmamızda, BPS uygulamasının ovaryum dokusunda çeşitli foliküllerin yapısını bozduğu, hiperemiye yol açtığı, germinal epitele zarar verdiği, kistik ve atretik folikül oluşumuna yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca ulaşılan çalışmalarda ortaya çıkan olumsuz etkiler göz önünde bulundurularak yapılan araştırmaların genişletilmesi ve güvenli değilse bu maddenin de kullanımının yasaklanması ya da kısıtlanması gerekmektedir. Gelecekte toksik etkisinin daha az olabileceği veya olumsuz etkiler göstermeyecek alternatif ürünlerin üretilmesine devam edilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Abd-Elkareem, M., Alnasser, S. M., Meshal, A., Abdullah, R. I., Ali, A. U. (2023). The effect of Norethisterone Acetate (NETA) on the uterus of albino rats: Histological, histochemical, immunohistochemical and ultrastructure Study. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3444879/v1>
- Acconcia, F., Pallottini, V., Marino, M. (2015). Molecular mechanisms of action of BPA. *Dose-response*, 13(4), 1559325815610582. <https://doi.org/10.1177/1559325815610582>
- Ahsan, N., Ullah, H., Ullah, W., Jahan, S. (2018). Comparative effects of Bisphenol S and Bisphenol A on the development of female reproductive system in rats; a neonatal exposure study. *Chemosphere*, 197, 336-343. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.118>
- Alazzouni A. S., Hassan B. N., Al Jalaud N. A. (2016). Histopathological and Immunohistochemical Changes Induced by BisphenolA in Reproductive Tissues of Female Rat. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 62(1), 28-36. DOI: 10.12816/0021411
- Chen, L., Maqbool, T., Nazir, G., Hou, C., Yang, Y., Guo, J., Zhang, X. (2022). Developing the large-area manganese-based catalytic ceramic membrane for peroxymonosulfate activation: Applications in degradation of endocrine disrupting compounds in drinking water. *Journal of Membrane Science*, 655, 120602. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2022.120602>
- Chen, M. Y., Ike, M., Fujita, M. (2002). Acute toxicity, mutagenicity, and estrogenicity of bisphenol-A and other bisphenols. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 17(1), 80-86. <https://doi.org/10.1002/tox.10035>
- Chen, Y., Shu, L., Qiu, Z., Lee, D. Y., Settle, S. J., Que Hee, S., Telesca D., Yang, X., Allard, P. (2016). Exposure to the BPA-substitute bisphenol S causes unique alterations of germline function. *PLOS genetics*, 12(7), e1006223. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006223>
- Çek, Ş. ve Sarihan, F. (2010). Endokrin Sistemi Bozan Kimyasallardan Cinsiyet Steroidlerinin Balıklardaki Etkileri. *Su Ürünleri Dergisi*, 27(1), 41-46.
- Çelik, Y. ve Şahin, S. (2021). Endokrin bozucu bir kimyasal olan Bisfenol A'nın sağlık üzerine etkileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 29(6), 439-445.
- Çetinkaya, S. (2009). Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 36(1), 59-66.
- da Silva, B. S., Pietrobon, C. B., Bertasso, I. M., Lopes, B. P., Carvalho, J. C., Peixoto-Silva, N., ... & Lisboa, P. C. (2019). Short and long-term effects of bisphenol S (BPS) exposure during pregnancy and lactation on plasma lipids, hormones, and behavior in rats. *Environmental pollution*, 250, 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.03.100>

- Dabeer, S., Afjal, M. A., Ahmad, S., Fatima, M., Habib, H., Parvez, S., Raisuddin, S. (2020). Transgenerational effect of parental obesity and chronic parental bisphenol A exposure on hormonal profile and reproductive organs of preadolescent Wistar rats of F1 generation: A one-generation study. *Human & Experimental Toxicology*, 39(1), 59-76. <https://doi.org/10.1177/096032711987301>
- Darghouthi, M., Rezg, R., Boughmadi, O., Mornagui, B. (2022). Low-dose bisphenol S exposure induces hypospermatogenesis and mitochondrial dysfunction in rats: A possible implication of StAR protein. *Reproductive Toxicology*, 107, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.11.007>
- de Araújo, J. F., Podratz, P. L., Sena, G. C., Merlo, E., Freitas-Lima, L. C., Ayub, J. G. M., Pereira, A. F. Z., Santos-Silva, A. P., Miranda-Alves, L., Silva, I. V., Graceli, J. B. (2018). The obesogen tributyltin induces abnormal ovarian adipogenesis in adult female rats. *Toxicology Letters*, 295, 99-114. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.1068>
- Delclos, K. B., Camacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M., Latendresse, J. R., Olson, G. R., Davis, K. J., Patton, R. E., da Costa, G. G., Woodling, K. A., Bryant, M. S., Chidambaram, M., Trbojevich, R., Juliar, B. E., Felton, R. P., Thorn, B. T. (2014). Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90. *Toxicological Sciences*, 139(1), 174-197. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu022>
- Dorsett-Martin, W. A. (2004). Rat models of skin wound healing: A review. *Wound Repair and Regeneration*, 12(6), 591-599. <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.12601.x>
- Eker, F., Güngüneş, A., Durmaz, Ş. A., Kısa, Ü. (2021). Endokrin Bozucular: Bisfenol-A'nın Sağlık Üzerine Etkileri. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 23(2), 405-413. <https://doi.org/10.24938/kutfd.948627>
- Eladak, S., Grisin, T., Moison, D., Guerquin, M. J., N'Tumba-Byn, T., Pozzi-Gaudin, S., Benachi, A., Livera, G., Rouiller-Fabre, V., Habert, R. (2015). A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and sterility*, 103(1), 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.005>
- Eşrefoğlu, M. (2004). Dişi üreme sistemi. Genel ve Özel Histoloji (ss. 283-289) içinde. Pelikan Yayıncılık.
- Fadlalla, E. A. (2022). Effect of Quercetin and Melatonin on Bisphenol A-Induced Oxidative Stress in rats Ovarian and Uterine Tissues. *Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt*, 60(2), 154-179. Doi: 10.21608/BNNI.2022.275588
- Fair, T. (2003). Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. *Animal reproduction science*, 78(3-4), 203-216.
- Fendoğlu, B. Y., Koçer-Gümüşel, B., & Erkekoğlu, P. (2019). Endokrin bozucu kimyasal maddelere ve etki mekanizmalarına genel bir bakış. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 39(1), 30-43.

- Fox, J.E. 2004. Chemical communication threatened by endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspective*, 112(6): 648-654.
- Fu, P., ve Kawamura, K. (2010). Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere. *Environmental Pollution*, 158(10), 3138-3143. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.06.040>
- Gandolfi, F., Brevini, T. A., Cillo, F., & Antonini, S. (2005). Cellular and molecular mechanisms regulating oocyte quality and the relevance for farm animal reproductive efficiency. *Revue scientifique et technique-Office international des épizooties*, 24(1), 413-423. <https://dx.doi.org/10.20506/rst.24.1.1580>
- Gatti, M., Belli, M., De Rubeis, M., Khalili, M. A., Familiari, G., Nottola, S. A., Macchiarelli, G., Hajderi, E., Palmerini, M. G. (2023). Ultrastructural Evaluation of Mouse Oocytes Exposed In Vitro to Different Concentrations of the Fungicide Mancozeb. *Biology*, 12(5), 698. <https://doi.org/10.3390/biology12050698>
- Geçmez, K., Akkoyun, H. T., Kızıl, M., Akkoyun, M. B. (2023). Laboratuvar Hayvanlarından Sıçan, Kobay ve Tavşan'ın Bazı Anatomik, Fizyolojik ve Üreme Özellikleri. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi*, 3(1), 22-27. <https://doi.org/10.5152/JLASP.2023.1217198>
- Gill III, T. J., Smith, G. J., Wissler, R. W., Kunz, H. W. (1989). The rat as an experimental animal. *Science*, 245(4915), 269-276. DOI: 10.1126/science.2665079
- González-Gómez, M., Reyes, R., Damas-Hernández, M. D. C., Plasencia-Cruz, X., González-Marrero, I., Alonso, R., Bello, A. R. (2023). NTS, NTSR1 and ERs in the Pituitary–Gonadal Axis of Cycling and Postnatal Female Rats after BPA Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7418. <https://doi.org/10.3390/ijms24087418>
- Gougeon, A. (1996). Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 17(2), 121-155. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-2-121>
- Grignard, E., Lapenna, S., Bremer, S. (2012). Weak estrogenic transcriptional activities of Bisphenol A and Bisphenol S. *Toxicology in vitro*, 26(5), 727-731. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.013>
- Gültiken, M. E. (2010). Deney hayvanlarının anatomisi. In *Laboratuvar Hayvanları* (vol. 132). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları.
- Haggag, O., Mahmoud, N., Khodeary, M., Sharawy, N. (2020). Chronic Toxic Effect of Triclosn on Reproductive System of Albino Rats. *Benha Medical Journal*, 37(3), 691-709. DOI: 10.21608/bmfj.2020.112907
- Hamdalla, H. M., Ahmed, R. R., Galaly, S. R., Abdul-Hamid, M. (2023). Effects of Quercetin on Ovarian Toxicity Induced by Dietary Monosodium Glutamate. *Cell and Tissue Biology*, 17(5), 543-556. <https://doi.org/10.1134/S1990519X2305005X>
- Hamdy, H., Yahia, D., Afifi, S., Salem, D. A. (2018). Endocrine disruption induced by bisphenol A in young and adult female Sprague Dawley rats. *Comparative Clinical Pathology*, 27, 967-974. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2689-2>

- Hassan, A. A., Abdelgayed, S. S., Mansour, S. Z. (2024). Liver and ovarian toxicities boosted by bisphenol and gamma radiation in female albino rats. *Human & Experimental Toxicology*, 43, 09603271231219264. <https://doi.org/10.1177/0960327123121926>
- Hedrich, H. J. (2006). Taxonomy and stocks and strains. In *The laboratory rat* (pp. 71-92). Academic Press.
- Himmelstein-Braw, R., Byskov, A. G., Peters, H., Faber, M. (1976). Follicular atresia in the infant human ovary. *Reproduction*, 46(1), 55-59. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0460055>
- Hoekstra, E. J., ve Simoneau, C. (2013). Release of bisphenol A from polycarbonate—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 53(4), 386-402. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.536919>
- Huo, X., Chen, D., He, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, J. (2015). Bisphenol-A and female infertility: a possible role of gene-environment interactions. *International journal of environmental research and public health*, 12(9), 11101-11116. <https://doi.org/10.3390/ijerph120911101>
- Ijaz, S., Ullah, A., Shaheen, G., Jahan, S. (2020). Exposure of BPA and its alternatives like BPB, BPF, and BPS impair subsequent reproductive potentials in adult female Sprague Dawley rats. *Toxicology mechanisms and methods*, 30(1), 60-72. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1652873>
- Jamnongjit, M., & Hammes, S. R. (2005, Ağustos). Oocyte maturation: the coming of age of a germ cell. In *Seminars in reproductive medicine* (cilt. 23, No. 03, ss. 234-241). Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
- Jiang, D., Chen, W. Q., Zeng, X., Tang, L. (2018). Dynamic stocks and flows analysis of bisphenol A (BPA) in China: 2000–2014. *Environmental science & technology*, 52(6), 3706-3715. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05709>
- John, N., Rehman, H., Razak, S., David, M., Ullah, W., Afsar, T., Almajwal, A., Alam, I., Jahan, S. (2019). Comparative study of environmental pollutants bisphenol A and bisphenol S on sexual differentiation of anteroventral periventricular nucleus and spermatogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0491-x>
- Junqueira, L. C. and Carneiro, Jose. (2006). *Temel Histoloji*. (Çev. Y. AYTEKİN, ve S. SOLAKOĞLU). Nobel Tıp Kitabevleri. 2003.
- Jurewicz, J., Majewska, J., Berg, A., Owczarek, K., Zajdel, R., Kaleta, D., Wasik, A., Rachoń, D. (2021). Serum bisphenol A analogues in women diagnosed with the polycystic ovary syndrome—is there an association?. *Environmental Pollution*, 272, 115962. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115962>
- Kadir, E. R., Imam, A., Olajide, O. J., Ajao, M. S. (2021). Alterations of Kiss 1 receptor, GnRH receptor and nuclear receptors of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis following low dose bisphenol-A exposure in Wistar rats. *Anatomy & cell biology*, 54(2), 212. <https://doi.org/10.5115/acb.20.215>

- Khazaei, F., Naseri, L., Akbaribazm, M., Khazaei, M. (2023). Foeniculum vulgare Extract Enhances Estrogen Levels, Total Antioxidant Capacity, and Protect Ovarian Histology in Rats Exposed to Bisphenol A. *Endocrinology Research & Practice*, 27(4). DOI: 10.5152/erp.2023.23269
- Kierszenbaum A. L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi. (Çev. R. Demir.). Palme Yayıncılık.
- Kolatan, H. E. (2008). Farklı Laboratuvarlarda Yetiştirilen Sıçanların Yetiştirilme Şartlarının Bazı Fizyolojik Paametreler Üzerine Etkileri [Yüksek Lisans Tezi]. Dokuz Eylül Üniversitesi.
- Konieczna, A., Rutkowska, A., Rachon, D. (2015). Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(1).
- Kowalczyk, A., Wrzecińska, M., Czerniawska-Piątkowska, E., Araújo, J. P., Cwynar, P. (2022). Molecular consequences of the exposure to toxic substances for the endocrine system of females. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113730. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113730>
- Kubwabo, C., Kosarac, I., Stewart, B., Gauthier, B. R., Lalonde, K., Lalonde, P. J. (2009). Migration of bisphenol A from plastic baby bottles, baby bottle liners and reusable polycarbonate drinking bottles. *Food Additives and Contaminants*, 26(6), 928-937. <https://doi.org/10.1080/02652030802706725>
- Kumar, V., Sharma, N., Sharma, P., Pasrija, R., Kaur, K., Umesh, M., Thazeem, B. (2023). Toxicity analysis of endocrine disrupting pesticides on non-target organisms: A critical analysis on toxicity mechanisms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 474, 116623. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116623>
- Kuruto-Niwa, R., Nozawa, R., Miyakoshi, T., Shiozawa, T., Terao, Y. (2005). Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system. *Environmental toxicology and pharmacology*, 19(1), 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.05.009>
- Lai, F. N., Liu, J. C., Li, L., Ma, J. Y., Liu, X. L., Liu, Y. P., Zhang, X. F., Chen, H., de Felici, M., Dyce, P. W., Shen, W. (2017). Di (2-ethylhexyl) phthalate impairs steroidogenesis in ovarian follicular cells of prepuberal mice. *Archives of toxicology*, 91, 1279-1292. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1790-z>
- Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H. B., Choi, G., Lee, J. J., Suh, E., Kim, H. J., Eun, S. H., Kim, G. H., Cho, G. J., Kim, S. K., Kim, S., Kim, S. Y., Kim, S., Eom, S., Choi, S., Kim, Y. D., Kim, S. (2018). Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother–neonate pairs. *Science of the total environment*, 626, 1494-1501. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.042>
- Lee, S. G., Kim, J. Y., Chung, J. Y., Kim, Y. J., Park, J. E., Oh, S., Yoon, Y. D., Yoo, K. S., Yoo, Y. H., Kim, J. M. (2013). Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17 $\beta$ -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environmental health perspectives*, 121(6), 663-669. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205823>

- Legeay, S., ve Faure, S. (2017). Is bisphenol A an environmental obesogen?. *Fundamental & clinical pharmacology*, 31(6), 594-609. <https://doi.org/10.1111/fcp.12300>
- Liao, C. ve Kannan, K. (2014). A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 67, 50-59. <https://doi.org/10.1007/s00244-014-0016-8>
- Liao, C., Liu, F., Kannan, K. (2012). Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues. *Environmental science & technology*, 46(12), 6515-6522. <https://doi.org/10.1021/es300876n>
- Lin, M., Hua, R., Ma, J., Zhou, Y., Li, P., Xu, X., Yu, Z., Quan, S. (2021). Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway. *Environment international*, 147, 106298. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106298>
- Liu, W. X., Donatella, F., Tan, S. J., Ge, W., Wang, J. J., Sun, X. F., Cheng, S. F., Shen, W. (2021). Detrimental effect of Bisphenol S in mouse germ cell cyst breakdown and primordial follicle assembly. *Chemosphere*, 264, 128445. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128445>
- Loew, F. M., ve Cohen, B. J. (2002). Laboratory animal medicine: historical perspectives.
- Lu, S., Liu, M., Liu, H., Yang, C., Zhu, J., Ling, Y., Kuang, H. (2024). Gestational exposure to bisphenol AF causes endocrine disorder of corpus luteum by altering ovarian SIRT-1/Nrf2/NF- $\kappa$ B expressions and macrophage proangiogenic function in mice. *Biochemical Pharmacology*, 220, 115954. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115954>
- Ma, Y., Liu, H., Wu, J., Yuan, L., Wang, Y., Du, X., Wang, R., Marwa, P. W., Petlulu, P., Chen, X., Zhang, H. (2019). The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental research*, 176, 108575. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108575>
- Maćczak, A., Duchnowicz, P., Sicińska, P., Koter-Michalak, M., Bukowska, B., Michałowicz, J. (2017). The in vitro comparative study of the effect of BPA, BPS, BPF and BPAF on human erythrocyte membrane; perturbations in membrane fluidity, alterations in conformational state and damage to proteins, changes in ATP level and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase and AChE activities. *Food and chemical toxicology*, 110, 351-359. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.028>
- Mahmoud Hussein, M., Helmy El-Dabah, F., Fathy Assasa, M., Mohammed Ibrahim Tealeb, A. S., Ali Abd El-Hamed, M. (2021). Histopathological And Biochemical Study About The Chronic Administration Of Bisphenol A On The Genital Tract Of Adult Female Albino Rats. *Al-Azhar Medical Journal*, 50(4), 3019-3038. Doi:10.21608/AMJ.2021.196445
- Mandrah, K., Jain, V., Ansari, J. A., Roy, S. K. (2020). Metabolomic perturbation precedes glycolytic dysfunction and procreates hyperglycemia in a rat model due to bisphenol S exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 77, 103372. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103372>



- Marlatt, V. L., Bayen, S., Castaneda-Cortès, D., Delbès, G., Grigorova, P., Langlois, V. S., Martyniuk, C.J., Metcalfe, C.D., Parent, L., Rwigemera, A., Thomson, P., Van Der Kraak, G. (2022). Impacts of endocrine disrupting chemicals on reproduction in wildlife and humans. *Environmental Research*, 208, 112584. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112584>
- Mehranjani, M. S., ve Mansoori, T. (2016). Stereological study on the effect of vitamin C in preventing the adverse effects of bisphenol A on rat ovary. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14(6), 403.
- Meng, Y., Yannan, Z., Ren, L., Qi, S., Wei, W., Lihong, J. (2020). Adverse reproductive function induced by maternal BPA exposure is associated with abnormal autophagy and activating inflammation via mTOR and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathways in female offspring rats. *Reproductive Toxicology*, 96, 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.07.001>
- Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*, 37(2), 738-758. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.02.003>
- Michałowicz, J., Mokra, K., Bąk, A. (2015). Bisphenol A and its analogs induce morphological and biochemical alterations in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Toxicology in Vitro*, 29(7), 1464-1472. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.05.012>
- Miller, W. R., & Sharpe, R. M. (1998). Environmental oestrogens and human reproductive cancers. *Endocrine-related cancer*, 5(2), 69-96.
- Monisha, R. S., Mani, R. L., Sivaprakash, B., Rajamohan, N., Vo, D. V. N. (2023). Remediation and toxicity of endocrine disruptors: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 21(2), 1117-1139. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01455-4>
- Moore-Ambriz, T. R., Acuña-Hernández, D. G., Ramos-Robles, B., Sánchez-Gutiérrez, M., Santacruz-Márquez, R., Sierra-Santoyo, A., Piña-Guzmán, B., Shibayama, M., Hernández-Ochoa, I. (2015). Exposure to bisphenol A in young adult mice does not alter ovulation but does alter the fertilization ability of oocytes. *Toxicology and applied pharmacology*, 289(3), 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.10.010>
- Moustafa, G. G., ve Ahmed, A. A. (2016). Impact of prenatal and postnatal exposure to bisphenol A on female rats in a two generational study: Genotoxic and immunohistochemical implications. *Toxicology reports*, 3, 685-695. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.08.008>
- Naveira, C., Rodrigues, N., Santos, F. S., Santos, L. N., Neves, R. A. (2021). Acute toxicity of Bisphenol A (BPA) to tropical marine and estuarine species from different trophic groups. *Environmental pollution*, 268, 115911. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115911>
- Nevoral, J., Kolinko, Y., Moravec, J., Žalmanová, T., Hošková, K., Prokešová, Š., Klein P., Ghaibour, K., Hošek, P., Štiavnická, M., Řimnáčová H., Tonar Z., Petr J., Králíčková, M. (2018). Long-term exposure to very low doses of bisphenol S affects female reproduction. *Reproduction*, 156(1), 47-57. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0092>

- Nohynek, G. J., Borgert, C. J., Dietrich, D., Rozman, K. K. (2013). Endocrine disruption: fact or urban legend?. *Toxicology letters*, 223(3), 295-305. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.10.022>
- Nourian, A., Soleimanzadeh, A., Jalali, A. S., & Najafi, G. (2017). Effects of bisphenol-S low concentrations on oxidative stress status and in vitro fertilization potential in mature female mice. In *Veterinary research forum* (Vol. 8, No. 4, p. 341). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
- Ozkemahli, G., Balci Ozyurt, A., Erkekoglu, P., Zeybek, N. D., Yersal, N., Kocer-Gumusel, B. (2022). The effects of prenatal and lactational bisphenol A and/or di (2-ethylhexyl) phthalate exposure on female reproductive system. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32(8), 597-605. <https://doi.org/10.1080/15376516.2022.2057265>
- Özdamar, S. ve Çetin Sorkun, T. (2002). Dişi Genital Sistemi. Genel Embriyoloji (ss. 16-26) içinde. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.
- Pal, S., Sarkar, K., Nath, P. P., Mondal, M., Khatun, A., Paul, G. (2017). Bisphenol S impairs blood functions and induces cardiovascular risks in rats. *Toxicology reports*, 4, 560-565. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.006>
- Panagopoulos, P., Mavrogianni, D., Christodoulaki, C., Drakaki, E., Chrelias, G., Panagiotopoulos, D., Potiris, A., Drakakis, P., Stavros, S. (2023). Effects of endocrine disrupting compounds on female fertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 88, 102347. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102347>
- Pivonello, C., Muscogiuri, G., Nardone, A., Garifalos, F., Provisiero, D. P., Verde, N., de Angelis, C., Conforti, A., Piscopo, M., Auriemma, R., S., Colao, A., Pivonello, R. (2020). Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 1-33. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0558-8>
- Prabhu, N. B., Adiga, D., Kabekkodu, S. P., Bhat, S. K., Satyamoorthy, K., Rai, P. S. (2022). Bisphenol A exposure modulates reproductive and endocrine system, mitochondrial function and cellular senescence in female adult rats: a hallmarks of polycystic ovarian syndrome phenotype. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 96, 104010. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.104010>
- Qiu, J., Sun, Y., Sun, W., Wang, Y., Fan, T., Yu, J. (2020). Neonatal exposure to bisphenol A advances pubertal development in female rats. *Molecular Reproduction and Development*, 87(4), 503-511. <https://doi.org/10.1002/mrd.23329>
- Qiu, W., Zhan, H., Hu, J., Zhang, T., Xu, H., Wong, M., Xu, B., Zheng, C. (2019). The occurrence, potential toxicity, and toxicity mechanism of bisphenol S, a substitute of bisphenol A: A critical review of recent progress. *Ecotoxicology and environmental safety*, 173, 192-202. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.114>
- Rattan, S., ve Flaws, J. A. (2019). The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations. *Biology of reproduction*, 101(3), 635-644. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz081>

- Rochester, J. R., ve Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environmental health perspectives*, 123(7), 643-650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- Rolfo, A., Nuzzo, A. M., De Amicis, R., Moretti, L., Bertoli, S., Leone, A. (2020). Fetal–maternal exposure to endocrine disruptors: Correlation with diet intake and pregnancy outcomes. *Nutrients*, 12(6), 1744. <https://doi.org/10.3390/nu12061744>
- Rouillon, S., El Ouazzani, H., Rabouan, S., Migeot, V., Albouy-Llaty, M. (2018). Determinants of risk perception related to exposure to endocrine disruptors during pregnancy: a qualitative and quantitative study on French women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10), 2231. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102231>
- Sadler, T. W. (2020). Medikal Embriyoloji (13.Baskı). C. Başaklar, Çev.). Palme Yayınevi. (2011)
- Saruhan, B. G., ve Dereli, S. (2016). Deney hayvanlarının beslenme, barınma ve üremesi. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 16-21.
- Shi, M., Sekulovski, N., MacLean, J. A., Whorton, A., ve Hayashi, K. (2019a). Prenatal exposure to bisphenol A analogues on female reproductive functions in mice. *Toxicological Sciences*, 168(2), 561-571. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy061>
- Shi, M., Whorton, A. E., Sekulovski, N., MacLean, J. A., Hayashi, K. (2019b). Prenatal exposure to bisphenol A, E, and S induces transgenerational effects on male reproductive functions in mice. *Toxicological Sciences*, 172(2), 303-315. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz207>
- Sözlü, S., ve Akdevelioğlu, Y. (2018). Bisfenol A (BFA) ve insan üreme sağlığı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 86-99. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.330432>
- Spanier, A. J., Kahn, R. S., Kunselman, A. R., Hornung, R., Xu, Y., Calafat, A. M., Lanphear, B. P. (2012). Prenatal exposure to bisphenol A and child wheeze from birth to 3 years of age. *Environmental health perspectives*, 120(6), 916-920. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104175>
- Sturm, D. C., ve Virant-Klun, I. (2023). Negative effects of endocrine disruptor bisphenol A on ovarian granulosa cells and the protective role of folic acid. *Reproduction*, 165(5), R117-R134. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0257>
- Sujan, K. M., Hoque, E., Haque, M. I., Mustari, A., Miah, M. A., Islam, M. K. (2020). Ameliorating effects of black seed oil on bisphenol-A induced abnormality of blood, hormone profile and gonadal histology of female mice. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics*, 3(1), 43-48. <https://doi.org/10.5455/jabet.2020.d105>

- Tang, C., Zhang, J., Liu, P., Zhou, Y., Hu, Q., Zhong, Y., Wang, X., Chen, L. (2020). Chronic exposure to low dose of bisphenol A causes follicular atresia by inhibiting kisspeptin neurons in anteroventral periventricular nucleus in female mice. *Neurotoxicology*, 79, 164-176. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.04.011>
- Tang, X., Li, H., Wang, Y., Zeng, L., Long, L., Qu, Y., Yang, H., Zhang, X., Li, Y., Yu, Y., Zhou, Q., Luo, M. (2023). Chronic Fluoride Exposure Induces Ovarian Dysfunction and Potential Association with Premature Ovarian Failure in Female Rats. *Biological Trace Element Research*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03914-7>
- Tarafdar, A., Sirohi, R., Balakumaran, P. A., Reshmy, R., Madhavan, A., Sindhu, R., Binod, P., Kumar, Y., Kumar, D., Sim, S. J. (2022). The hazardous threat of Bisphenol A: Toxicity, detection and remediation. *Journal of Hazardous Materials*, 423, 127097. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127097>
- Tıkırdık, M., ve Karatopuk, D. U. (2022). Endokrin Bozucuların Üreme ve Gelişim Toksisitesi Üzerine Etkileri. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1), 166-174. <https://doi.org/10.46237/amusbfd.978800>
- Ullah, A., Pirzada, M., Jahan, S., Ullah, H., Razak, S., Rauf, N., Khan, M. J., Mahboob, S. Z. (2019). Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF, and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats. *Human & experimental toxicology*, 38(12), 1344-1365. <https://doi.org/10.1177/0960327119862335>
- Ullah, H., Jahan, S., Ain, Q. U., Shaheen, G., Ahsan, N. (2016). Effect of bisphenol S exposure on male reproductive system of rats: A histological and biochemical study. *Chemosphere*, 152, 383-391. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.125>
- Ullah, H., Ullah, F., Rehman, O., Jahan, S., Afsar, T., Al-Disi, D., Almajwal, A., Razak, S. (2021). Chronic exposure of bisphenol S (BPS) affect hypothalamic-pituitary-testicular activities in adult male rats: possible in estrogenic mode of action. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 26, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12199-021-00954-0>
- Van Zutphen, L. F. M., Baumans, V., Beynen, A. C. (2003). Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri (İ. Tayfun, Çeviren) (ss. 257–287).
- Wei, Y., Han, C., Li, S., Cui, Y., Bao, Y., Shi, W. (2020). Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice. *Theriogenology*, 142, 138-148. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.045>
- Wu, F., Zhao, J., Zhang, E., Wu, Q., Wu, X., Zhang, D., Liu, Y., Wang, R., Li, W. (2020). Bisphenol A affects ovarian development in adolescent mice caused by genes expression change. *Gene*, 740, 144535. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144535>
- Wu, L. H., Zhang, X. M., Wang, F., Gao, C. J., Chen, D., Palumbo, J. R., Guo, Y., Zeng, E. Y. (2018). Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: A short review. *Science of the Total Environment*, 615, 87-98. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.194>

- Yamada, H., Furuta, I., Kato, E. H., Kataoka, S., Usuki, Y., Kobashi, G., Sata, F., Kishi, R., Fujimoto, S. (2002). Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reproductive toxicology*, 16(6), 735-739. [https://doi.org/10.1016/S0890-6238\(02\)00051-5](https://doi.org/10.1016/S0890-6238(02)00051-5)
- Yan, W., Li, M., Guo, Q., Li, X., Zhou, S., Dai, J., Zhang, J., Wu, M., Tang, W., Wen, J., Xue, L., Jin, Y., Luo, A., Wang, S. (2022). Chronic exposure to propylparaben at the humanly relevant dose triggers ovarian aging in adult mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 235, 113432. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113432>
- Yardımoğlu, M. (1995). Ovaryumda folliküler atrezi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 22, 1-2.
- Yıldırım, Y., Onmaz, N. E., Gönülalan, Z., Hızlısoy, H., Al, S., Güngör, C. C., Dişli, H. B., Dışhan, A., Barel, M. (2020). Bisfenoller ve fitalatların halk sağlığı üzerine etkileri. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(1), 68-75. <https://doi.org/10.32707/ercivet.655008>
- Yue, H., Tian, Y., Wu, X., Yang, X., Xu, P., Zhu, H., Sang, N. (2023). Exploration of the damage and mechanisms of BPS exposure on the uterus and ovary of adult female mice. *Science of The Total Environment*, 868, 161660. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161660>
- Zhang, M. Y., Tian, Y., Yan, Z. H., Li, W. D., Zang, C. J., Li, L., Sun, X. F., Shen, W., Cheng, S. F. (2020). Maternal Bisphenol S exposure affects the reproductive capacity of F1 and F2 offspring in mice. *Environmental Pollution*, 267, 115382. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115382>
- Zhang, Y. F., Shan, C., Wang, Y., Qian, L. L., Jia, D. D., Zhang, Y. F., Hao X. D., Xu, H. M. (2020). Cardiovascular toxicity and mechanism of bisphenol A and emerging risk of bisphenol S. *Science of the Total Environment*, 723, 137952. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137952>
- Zhang, Y., Zhou, J., Zeng, L., Xiong, Y., Wang, X., Xiang, W., Su, P. (2023). Paternal cadmium exposure affects estradiol synthesis by impairing intracellular cholesterol homeostasis and mitochondrial function in offspring female mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 263, 115280. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115280>
- Zhaobin, Z., ve H.U. Jianying. 2008. Effects of p,p' -DDE exposure on gonadal development and gene expression in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Journal Environmental Science*, 20: 347-352. DOI: 10.1016/S1001-0742(08)60054-6
- Zhu, X., Tian, G. G., Yu, B., Yang, Y., Wu, J. (2018). Effects of bisphenol A on ovarian follicular development and female germline stem cells. *Archives of toxicology*, 92, 1581-1591. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2167-2>



## ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Şevval KOÇAK

### ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2021, Sakarya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü
- **Yükseklisans** : 2024, Sakarya Üniversitesi, Biyoloji Ana Bilim Dalı

### TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Koçak, Ş. (2024, 02, 05). Examination Of Ovarian Damage Induced By Bisphenol S In Female Rats Using Light Microscopy [Sözlü Sunum]. 3. Uluslararası Topkapı Kongresi, İstanbul, Türkiye.

### DİĞER ESERLER:

Koçak, Ş., Bağdatlı, S., İkican, K., Yön Ertuğ, N. D. (2023). Histopathological Effects of Environmental Pollutants on the Reproductive System of Zebrafish. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 11(4), 2103-2136. <https://doi.org/10.29130/dubited.1182330>