



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERGENLİK ÖNCESİ RATLARDA SİTİKOLİN
UYGULAMASININ OVER VE ENDOMETRİYUM GELİŞİMİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

FATİH TEKİN

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi HACER EFNAN MELEK ARSOY

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERGENLİK ÖNCESİ RATLARDA SİTİKOLİN
UYGULAMASININ OVER VE ENDOMETRİYUM GELİŞİMİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

FATİH TEKİN

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi HACER EFNAN MELEK ARSOY

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Fatih Tekin

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Ergenlik öncesi ratlarda sitikolin uygulamasının over ve endometriyum gelişimi üzerine etkisi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

"Bu tez .././2025 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir."

.././2025

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 03/10/2025 tarihinde 61 sayılı karar ile onay olarak hazırlanmıştır.

Tarih:

....../.../2025

Fatih Tekin

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. İbrahim Caner'e, Prof. Dr. Bahri Elmas'a, Doç. Dr. Meltem Karabay'a, Doç. Dr. Pınar Dervişoğlu Çavdaroğlu'na, Doç. Dr. Mehmet Fatih Orhan'a, Doç. Dr. Recep Polat'a, Doç. Dr. Mehtap Çelakıl'a, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tekin Yılmaz'a, Uzm. Dr. Emre Kaplan a;

Tez konumun belirlenmesinden son haline gelene kadar yoğun iş temposu arasında kıymetli vaktini ayırıp desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Efnan Melek Arsoy'a, tezime destekleri için Doç. Dr. Özcan Budak'a, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Çakıroğlu'na; canım dostum, eşkıdemim, bu zorlu yolculuktaki yol arkadaşım Dr. Muhsin Özdemir'e en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Her adımında sevgiyle yanımda olan, bana inanan ve bugünlere gelmemi sağlayan canım anneme ve babama sonsuz teşekkür ederim. Bu yolculuk boyunca her anımda yanımda olan, sevgisiyle güç veren, sabrı ve inancıyla beni her zaman destekleyen canım eşim Uzm. Dr. Cansu Tekin'e yürekten teşekkür ediyorum. Hayatıma neşe, ışık ve ilham katan güzel kızım İpek Tekin, senin gülüşün bu sürecin en tatlı ödülüydü. Bu tez, sizlerin sevgisiyle anlam kazandı. Kalbimin en derininden teşekkür ediyorum.

Saygılarımla

Dr. Fatih TEKİN

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pubertenin Tanımı.....	4
2.2. Puberte Başlangıcında Etkin Olan Hormonal Dinamikler.....	4
2.3. Dişi Genital Sistemi.....	5
2.3.1. Uterus.....	6
2.3.2. Over.....	8
2.3.2.1. Folikül gelişimi.....	10
2.4. Endokrin Bozucular	10
2.5. Sitikolin.....	12
2.5.1. Sitikolin yapı ve sentezi.....	12
2.5.2. Ekzojen olarak alınan sitikolinin vücuttaki dağılımı.....	13
2.5.3. Sitikolinin kullanım alanları.....	14
2.5.4. Sitikolinin yan etkileri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Genel Hazırlık ve Deney Prosedürü.....	17
3.2. Cerrahi İşlem.....	18
3.3. Histopatolojik Çalışma.....	19
3.3.1. Over dokusunun incelenmesi.....	20
3.3.2. Endometriyum dokusunun incelenmesi.....	20
3.4. İstatistiksel Analiz.....	21

4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
6. KAYNAKLAR.....	37
7. EKLER.....	43
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

CDP-kolin: Sitidin difosfatkolin

FSH: Folikül uyarıcı hormon

GnRH: Gonodotropin salıcı hormon

LH: Luteinize edici hormon



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Menstrüel siklus fizyolojisinde hormonal, ovaryan ve endometrial değişiklikler.....	8
Şekil 2.2. Overin şematik görüntüsü.....	9



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Grupların over folikül sayıları ve endometrium kalınlık ölçüm (μm) değerleri.....	22
Tablo 4.2. Verilerin normal dağılıma uygunluğu.....	23
Tablo 4.3. Primordiyal folikül sayılarının gruplar arası farkı.....	23
Tablo 4.4. Primer folikül sayılarının gruplar arası farkı.....	24
Tablo 4.5. Sekonder folikül sayılarının gruplar arası farkı.....	25
Tablo 4.6. Antral folikül sayılarının gruplar arası farkı.....	25
Tablo 4.7. Korpus luteum sayılarının gruplar arası farkı.....	26
Tablo 4.8. Endometrium kalınlığının gruplar arası farkı.....	28
Tablo 4.9. Sitikolin Dozunun Folikül Gelişim Aşamaları ve Endometrium Kalınlığı ile Olan Spearman Korelasyon Sonuçları.....	29
Tablo 4.10. Sitikolin dozunun oosit gelişim aşamaları, endometrium kalınlığı ve diğer biyolojik parametreler üzerindeki etkisine ait regresyon analiz sonuçları.....	30

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. Uterus tabakalarının histolojik görüntüsü.....	7
Resim 3.1. Over ve uterusu ulaşılması.....	18
Resim 3.2. Over ve uterusun çıkarılması.....	19
Resim 3.3. Over ve uterus.....	19
Resim 4.1. Over kesitlerinin gruplara göre histolojik görüntüleri.....	27
Resim 4.2. Endometriyum kesitlerinin gruplara göre histolojik görüntüleri.....	28

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Puberte, çocukluktan yetişkinliğe geçişte fiziksel ve hormonal değişimlerin yaşandığı bir süreçtir. Bu dönemde gonadal hormonlardaki artış, büyüme hızını ve üreme kapasitesini etkiler. Genetik, çevresel ve endokrin bozucu faktörler puberte zamanlamasında rol oynar. Hücre zarının onarımında görev alan ve bilişsel fonksiyonları destekleyen sitikolin, son yıllarda takviye edici olarak yaygınlaşmıştır. Ancak ergenlik üzerindeki etkileri yeterince bilinmemektedir. Bu çalışmada, sitikolinin dişi ratlarda over ve endometriyum gelişimi üzerindeki etkilerini inceleyerek, puberte sürecine olası katkılarını ve erken ergenlik mekanizmalarındaki rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Çalışmada 25 günlük, yaklaşık 80 ± 20 g ağırlığında 32 adet ergenliğe girmemiş dişi sprague-dawley rattan faydalanıldı. Ratlar rastgele her bir grupta 8 rat olacak şekilde 4 gruba bağımsız bir görevli tarafından sınıflandırıldı. Sitikolin, 3 gruba içeriği belirlenmiş şekilde sırasıyla 100 mg/kg/doz, 200 mg/kg/doz ve 400 mg/kg/doz dozlarında intraperitoneal yolla 10 gün süreyle uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı süre boyunca serum fizyolojik intraperitoneal yolla verildi. 10 günün sonunda ratlar sakrifiye edildi. Over ve endometriyum dokuları incelendi.

BULGULAR: Çalışmamız sitikolinin over folikül gelişimi ve endometrium kalınlığı üzerinde doz-yanıt ilişkisine sahip belirgin bir modülatör etki gösterdiğini; orta doz uygulamanın erken folikül gelişimini desteklerken, yüksek dozun geç folikül aşamaları ve luteal yapılar üzerinde daha belirgin değişikliklere yol açtığını ortaya koymaktadır.

SONUÇ: Sitikolinin over ve endometriyum morfolojisi üzerinde etkili olabileceği ve özellikle folikül gelişimi ile endometriyal yapıda anlamlı değişiklikler oluşturabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endokrin bozucu, endometriyum, ergenlik, over, sitikolin

ABSTRACT

The effect of citicoline administration on ovarian and endometrial development in pre-adolescent rats

AIM: Puberty is a process involving physical and hormonal changes during the transition from childhood to adulthood. During this period, the increase in gonadal hormones affects growth rate and reproductive capacity. Genetic, environmental, and endocrine disrupting factors play a role in the timing of puberty. Citicoline, which is involved in cell membrane repair and supports cognitive functions, has become widely used as a supplement in recent years. However, its effects on adolescence are not well understood. This study aimed to evaluate the potential contributions of citicoline to the puberty process and its role in the mechanisms of early puberty by examining its effects on ovarian and endometrial development in female rats.

MATERIALS AND METHODS: The study utilized 32 female Sprague-Dawley rats that had not yet reached puberty, weighing approximately 80 ± 20 g and aged 25 days. The rats were randomly assigned to 4 groups of 8 rats each by an independent administrator. The groups to receive citicoline were administered citicoline intraperitoneally at doses of 100 mg/kg/dose, 200 mg/kg/dose, and 400 mg/kg/dose, respectively, for 10 days. The control group received physiological saline intraperitoneally for the same period. At the end of 10 days, the rats were sacrificed. The ovaries and endometrial tissues were examined.

RESULTS: Our study demonstrates that siticoline exhibits a pronounced modulatory effect with a dose-response relationship on ovarian follicular development and endometrial thickness; while moderate-dose administration supports early follicular development, high-dose administration leads to more pronounced changes in late follicular stages and luteal structures.

CONCLUSION: Citicoline has been shown to potentially influence ovarian and endometrial morphology, and may induce significant changes particularly in follicular development and the structure of the endometrium.

Keywords: Citicoline, endocrine disruptor, endometrium, ovary, puberty

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk döneminden yetişkinlik dönemine geçiş süreci puberte olarak isimlendirilir. Bireyde fiziksel, hormonal ve psikososyal değişimler olur. Pubertal değişim süresince gonadal steroid hormonların (özellikle östrojen ve testosteron) artışı ile ikincil cinsiyet karakterleri belirginleşir. Bu hormonlar, vücut kompozisyonunda değişikliklere neden olur; yağ dağılımı cinsiyete özgü bir patern kazanır. Aynı zamanda epifizyal büyüme plakalarının hormonal uyarıya yanıtı artar ve büyüme hızında geçici fakat belirgin bir artış (adölesan büyüme atağı) meydana gelir. Sürecin ilerlemesiyle epifizlerin kapanması sonucu lineer büyüme sonlanır ve birey genetik potansiyele yakın erişkin boyuna ulaşır. Gonadal gelişim sürecinin tamamlanmasıyla birlikte, birey üreme kapasitesi kazanmış olur (Laron, 2010).

Ergenlik başlangıcı ve ilerleyişi, genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel, biyolojik ve sosyodemografik birçok faktörün etkileşimiyle şekillenir. Metabolik hız, iskelet olgunluğu, vücut yağ oranı, beslenme durumu, kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, çevre kirliliği, pestisitler ve endokrin bozucular gibi etmenler pubertal süreci doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebilir (Dhillon ve ark., 2005).

Endokrin bozucular, endokrin sistemin fizyolojik işleyişine müdahale ederek organizmada veya sonraki nesillerde istenmeyen biyolojik etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilen ekzojen kimyasal bileşiklerdir. Puberte zamanlamasını etkileyen çevresel faktörler arasında önemli bir konuma sahiptirler. Pestisitler, poliklorlu bifeniller, bisfenoller, alkilfenoller, fitalatlar gibi çeşitli endüstriyel kimyasalların yanı sıra bazı bitkisel kaynaklı fitoöstrojenler bu grup içerisinde yer almaktadır (Kaltialo-Heino ve ark., 2003). Ayrıca son yıllarda propolis ve arjinin gibi maddelerin erken ergenlik üzerindeki potansiyel etkilerini inceleyen çalışmalar da dikkat çekmektedir (Polat ve ark., 2022; Van Vught ve ark., 2013). Bu maddeler doğrudan östrojenik aktivite gösterebilmekte veya endojen östrojen üretimini artırarak hipotalamo-hipofizer-gonadal aks üzerinde etkili olabilmektedir. Birçoğunun lipofilik özellikte olması, vücutta uzun yarı ömürle birikmelerine ve toksik etkilerinin kalıcı olmasına neden olmaktadır. Günlük yaşamda yaygın olarak kullanılan kozmetik ürünleri, pestisitler,

güneş koruyucular, gıdalar, farmakolojik ajanlar ve plastik materyallerde bulunan östrojenik bileşiklere maruziyetin, çeşitli vaka raporlarında puberte prekoks gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lien ve ark., 2010; Diamanti-Kandarakis ve ark., 2009).

Sitikolin, vücutta doğal olarak bulunan, hücre metabolizmasında önemli rol oynayan bir moleküldür. Asıl adı CDP-Kolin olup, farklı ülkelerde çeşitli ticari adlarla satılmaktadır. İlk kez 1956'da Kennedy ve Weiss tarafından, kolinden fosfatidilkolin sentezini açıklayan Kennedy yolunun bir ara ürünü olarak tanımlanmıştır (Ep ve Sb, 1956). CDP-Kolin veya öncüllerinin dışarıdan alınması, fosfatidilkolin üretimini artırarak hücre zarı onarımı ve yenilenmesini destekler (Uslu, 2013). Sitikolin hem oral takviye olarak hem de tıbbi amaçlarla intravenöz yolla kullanılmaktadır (Secades ve Gareri, 2022).

Sitikolin; vücutta kolin üretimini destekleyerek, fosfatidilkolin gibi temel fosfolipitlerin sentezinde önemli bir rol oynar. Bu fosfolipitler, beyin hücrelerinin sağlığı ve işlevselliği için kritik öneme sahiptir.

Sitikolin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini artırarak bilişsel fonksiyonları destekler. Dopamin, ödül mekanizmaları ve motivasyon gibi süreçlerde önemli bir rol oynarken, asetilkolin ise hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerin düzenlenmesine katkıda bulunur (Kashkin ve ark., 2017). Bu özellikleriyle sitikolin, bilişsel sağlık, hafıza ve beyin fonksiyonlarının korunması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Dixon ve ark., 1997).

Sitikolinin nörolojik etkileri, özellikle beyin hasarı, inme ve nöronal onarım süreçleri üzerine yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Ancak, hormonal etkileri henüz tam olarak araştırılmamıştır (Alvarez-Sabin ve Roman, 2013; Bustamante ve ark., 2012). Yapılan bazı çalışmalarda sitikolinin FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) ve LH (Luteinize Edici Hormon) üzerindeki etkileri incelenmiş, ancak net sonuçlara ulaşılamamıştır (Ghigo ve ark., 1982). Bir çalışmada ise sitikolinin LH seviyelerinde minimal bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Cavun ve Savci, 2004).

Sitikolinin, çeşitli nörotransmitterler aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda sitikolin tedavisinin dopaminerjik sistemin indüklenen aktivasyonu sayesinde ön hipofiz üzerinde etki göstererek, büyüme hormonu seviyelerinde artışa ve prolaktin seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak FSH ve LH seviyeleri üzerine etkisi net olarak gösterilmemiştir. Sitikolinin takviye edici gıda olarak kullanılmasının ergenlik sürecine olan etkisi henüz bilinmemektedir. Bu hipotezi test etmek amacıyla, ratlar üzerinde deneysel bir çalışma gerçekleştirmeyi hedefledik.

Sitikolin, takviye edici gıda olarak kullanılmasına rağmen, özellikle çocukluk dönemindeki kullanımı ve ergenlik üzerindeki potansiyel etkileri hakkında bilgi eksikliği bulunmaktadır. Erken ergenlik, özellikle çocuklarda santral nedenlerle ortaya çıkmakta ve günümüzde dış etkenler, hastalıklar, ilaçlar, bitkisel takviyeler ve endokrin bozucular gibi faktörler bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (Polat ve ark., 2022). Erken ergenliğin karmaşık mekanizmaları nedeniyle, bu konuda birçok madde üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Ancak, özellikle gelişim çağındaki çocuklarda sitikolinin ergenlik üzerindeki etkilerinin detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, doğumdan itibaren izlenen ratlara belirlenen dozlarda sitikolin uygulanarak, over ve endometriyum gelişimleri üzerindeki etkileri incelendi. Sitikolinin ergenliğe geçiş sürecine olan etkisi, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi ve elde edilen verilerle erken ergenlik mekanizmalarının aydınlatılması amaçlandı.

Ayrıca, çocukların okul başarısını ve öğrenme performansını artırma amacıyla kullanılan bu maddenin ergenlik üzerindeki etkilerini araştırarak, beklenmedik sonuçlar hakkında ön bilgi edinmeyi ve bu konuda yapılacak diğer araştırmalara katkı sağlamayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pubertenin Tanımı

Çocukluk döneminden erişkinliğe geçişin olduğu; üreme fonksiyonları ve seksüel gelişmenin kazanıldığı sürece puberte denir (Terasawa, 2001). Bu dönemde fiziksel, hormonal, psikososyal ve endokrin değişimler meydana gelir. Temel fiziksel değişiklikler ikincil cinsel özelliklerin (seksüel tipte tüylenme, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde ses kalınlaşması) belirginleşmesi, vücut yağ oranının değişimi, kemik gelişiminde ve boy uzamasında sıçrama, epifizlerde kapanma ve son yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin, kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (Rosenfeld ve ark., 2008).

Puberte sürecinin başlaması ve tamamlanması, vücuttaki nöroendokrin sistemin etkisi altındadır ve bu süreçte çeşitli hormonlar düzenleyici rol oynar (Partsch ve ark., 2002).

2.2. Puberte Başlangıcında Etkin Olan Hormonal Dinamikler

Her ne kadar pubertenin hormonal işleyişi büyük ölçüde aydınlatılmış olsa da, bu süreci başlatan nöroendokrin ve genetik mekanizmalar hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, ergenlik başlangıcında sadece kalıtsal ve etnik özelliklerin değil, aynı zamanda beslenme alışkanlıkları ile çevresel kimyasallara maruz kalmanın da önemli rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Parent ve ark., 2003).

Reprodüktif fonksiyonların gelişimi, artmış pulsatil şekilde salınan Gonadotropin salıcı hormon (GnRH) ve buna bağlı olan periferik dolaşıma pulsatil LH, FSH salınımının uyarılıp salınmasına bağlıdır (Akyürek, 2022). FSH ve LH, olgun gametlerin üretimi ile gonadlardan steroid hormonların salgılanmasını sağlar (Styne, 2001).

Pubertenin başlamasında GnRH'nın aralıklı (pulsatil) salınımının zorunlu olduğu ilk kez Wildt ve çalışma arkadaşları tarafından ergenliğe girmemiş maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Wildt ve ark., 1980).

Puberte başlangıç yaşı, hem genetik hem de çevresel unsurların etkileşimiyle şekillenen multifaktöriyel faktörler tarafından belirlenir (Topaloglu ve ark., 2012) GnRH salınımını kontrol eden pek çok gen, yalnızca pubertal sürecin başlamasını değil, aynı zamanda seyrini ve zamanlamasını da düzenler. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, erken ya da gecikmiş puberte gibi gelişimsel bozukluklara yol açabilir (Choi ve Yoo, 2013). Genetik yapı kadar, bireyin içinde bulunduğu psikososyal çevre ve maruz kaldığı çevresel faktörler de puberte zamanlaması üzerinde önemli rol oynamaktadır (Parent ve ark., 2003; Louis ve ark., 2008).

Sağlıklı kız çocuklarının yaklaşık %85'inde puberte süreci, meme gelişiminin başlamasıyla (telarş) açığa çıkar (Hwangbo ve ark., 2025). Bu ilk belirtinin ardından genellikle kasık (pubik) ve koltuk altı (aksiller) bölgesinde kıllanma görülür (P. Lee ve Houk, 2006). Erkeklerde pubertenin ilk belirtisi, skrotum derisinin incelmesi ve testis hacminde artışla kendini gösterir. Bu değişiklikleri genellikle pubik kıllanma ve penis boyutunda büyüme takip eder. Testis hacminin 4 ml'yi geçmesi ya da çapının 2,5 cm'den büyük olması, pubertenin başladığını gösteren en erken fiziksel bulgu olarak kabul edilir (Garibaldi, 2004).

2.3. Dış Genital Sistemi

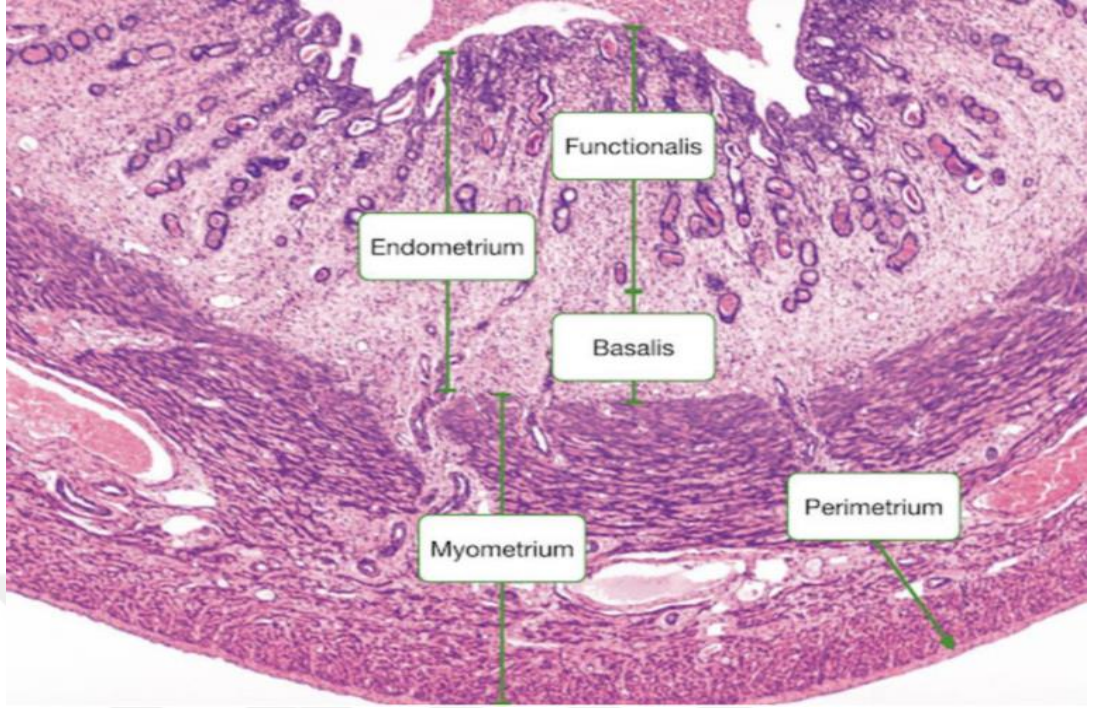
Dış üreme sistemi, iç ve dış genital organlardan oluşur. İç genital organlar pelvis içinde yer alırken, dış genital yapılar vulva olarak adlandırılan perinenin ön kısmında bulunur. İç genital organlar; overler, tuba uterinalar, uterus ve vajinadır. Bu yapılar pelvik boşlukta ve perine içinde yer alır. Dış genital organlar ise mons pubis, labia majör, labia minör, klitoris, vestibül, vajina, hymen ve dış üretral açıklığı içerir (Ross ve Pawlina, 2016).

2.3.1. Uterus

Uterus dört bölümden oluşur: fundus, korpus, isthmus ve serviks. Uterusun en büyük kısmı korpustur ve isthmus aracılığıyla servikse bağlanır. Serviks, uterus gövdesini vajinal lümenine bağlayan bölümdür. Uterus, mesanenin arka tarafında ve rektumun önünde yer alır (Roach ve Andreotti, 2017).

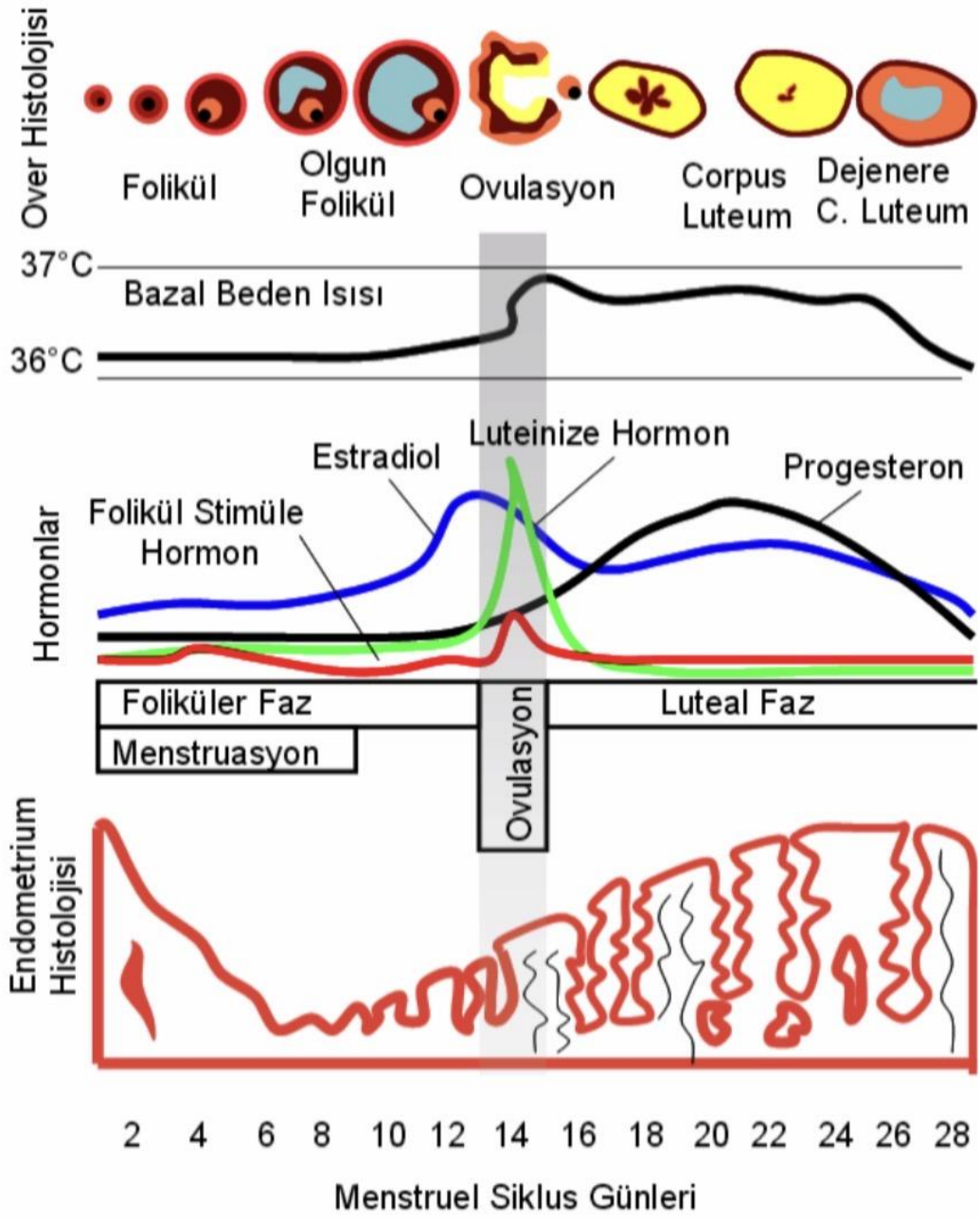
Uterus duvarı, lümeninden dışa doğru endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum olmak üzere üç tabakadan oluşur;

1. Endometriyum, uterusun iç yüzeyini döşeyen mukozadır. Kalınlığı ve yapısı, hormonal uyarılara bağlı olarak döngüsel değişiklikler gösterir. İki tabakadan oluşur: stratum fonksiyonalis ve stratum bazalis (Resim 2.1.).
2. Miyometriyum, uterusun en kalın kas tabakasıdır. Tuba uterina ve vajinanın kas tabakalarıyla devamlılık gösterir. Düz kas lifleri aynı zamanda uterusu çevreleyen bağ dokularına da uzanır.
3. Perimetriyum, uterusun dış yüzeyini örten seröz tabakadır ve visseral peritonun bir uzantısıdır. Pelvik ve abdominal peritonla devamlılık gösterir. Mezotelyumun altında gevşek bağ dokusu ve elastik liflerden oluşan ince bir tabaka bulunur. Perimetriyum, uterusun arka yüzeyini tamamen kaplarken ön yüzeyin yalnızca bir kısmını örter; ön yüzeyin geri kalanında ise bağ dokusu (adventisya) bulunur.



Resim 2.1. Uterus tabakalarının histolojik görüntüsü (Ross ve Pawlina, 2016)

Üreme dönemi boyunca endometrium, her ay embriyonun implantasyonu ve bunu izleyen embriyonik ile fetal gelişim süreçlerine hazırlık amacıyla döngüsel değişikliklere uğrar. Siklus süresince endometriumun sekresyon aktivitesinde meydana gelen değişiklikler, over foliküllerinin olgunlaşma evreleri ile doğrudan ilişkilidir. Her menstrüel siklusun sonunda ise mukozal damarlardan kanama meydana gelir ve endometriyumun fonksiyonel tabakası kısmen yıkılarak dökülür (Ross ve Pawlina, 2016; Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Menstrüel siklus fizyolojisinde hormonal, ovaryan ve endometrial değişiklikler (Longo ve ark., 2015)

2.3.2. Over

Overler, kadın üreme sisteminin temel organlarından. Çift yapıda olup pelvisin her iki yanında yer alırlar. Başlıca görevleri oosit (yumurta hücresi) üretimi ve steroid

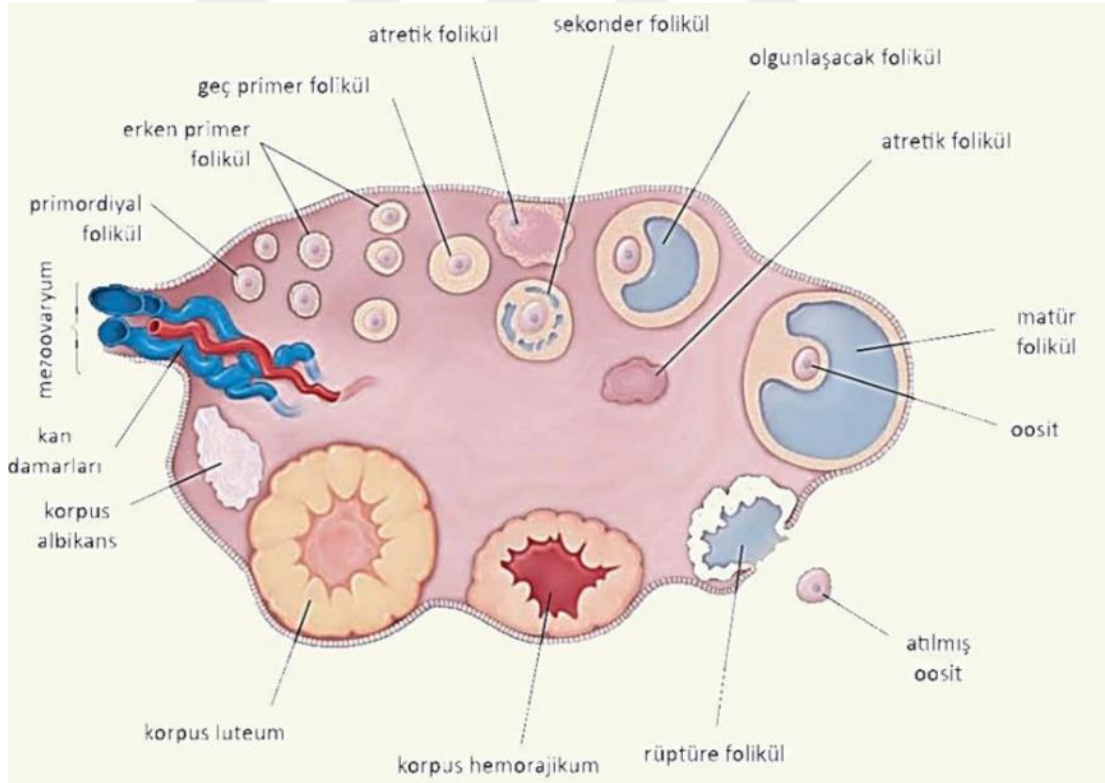
hormon (özellikle östrojen ve progesteron) sentezidir. Overler, hem gametojenik (üreme) hem de endokrin (hormonal) fonksiyonlara sahiptir.

Histolojik olarak over, iki ana bölgeden oluşur:

- Kortex: Folliküllerin bulunduğu dış tabakadır. Burada primordial, primer, sekonder ve Graaf follikülleri gibi gelişim evreleri izlenir.
- Medulla: Damarlar, sinirler ve bağ dokusundan zengin iç tabakadır.

Follikül gelişimi, hipotalamus-hipofiz-ovaryen aks tarafından düzenlenir. GnRH, FSH ve LH hormonlarının etkisiyle folliküller olgunlaşır, ovulasyon gerçekleşir ve korpus luteum oluşur (Şekil 2.2.).

Over yapısı ve fonksiyonu yaşla birlikte değişim gösterir; puberteyle aktifleşir, menopozda ise follikül rezervi tükenir (Junqueira ve Carneiro, 2021).



Şekil 2.2. Overin şematik görünümü (Pawlina ve ark.,2020)

2.3.2.1. Folikül gelişimi

Overdeki foliküller gelişim basamaklarına göre şu şekilde sınıflandırılır:

- Primordial foliküller: Primer oositi çevreleyen tek sıralı yassı follikül hücrelerinden oluşan en erken folikül formudur.
- Primer foliküller: Çocukluk döneminden ergenliğe kadar oosit etrafında küboidal granüloza hücreleri bulunur; ergenlikle birlikte zona pellusida tabakasının oluşumu başlar.
- Sekonder foliküller: Granüloza hücrelerinin çoğalıp çok katlı hâle gelmesiyle birlikte teka interna ve teka eksterna tabakaları gelişir ve folikül daha kompleks bir yapı kazanır.
- Olgun (matür/Graaf) folikül: Antrum boşluğunun belirgin şekilde genişlemesi sonucunda oosit, kumulus ooforus içinde yer alır. Bu aşama ovulasyon öncesindeki son maturasyon evresidir.

Folikül gelişimi, hipotalamus-hipofiz-ovaryen aksın etkisiyle gerçekleşir; özellikle FSH ve LH hormonları, follikülogenezin düzenlenmesinde temel rol oynar (Mescher, 2016).

2.4. Endokrin Bozucular

Endokrin bozucular ilk kez 1962 yılında biyolog Rachel Carson'un "Silent Spring" adlı kitabıyla dikkat çekmiştir. Carson bu eserinde, çeşitli kimyasal maddelerin özellikle kuşlar üzerindeki olumsuz etkilerini incelenmiştir (Carson, 1962).

Colon ve arkadaşları, erken meme gelişimi gösteren 6 ay – 8 yaş arası kız çocuklarında endokrin bozucu etkili maddelere maruziyetin rol oynadığını bildirmişlerdir. Araştırmada, olguların serumlarında fitalat türevi kimyasalların (dietilfitalat, dibütilfitalat) düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu maddelerin kaynağının, çocuklarda sık kullanılan kozmetik ürünler ve plastik materyaller olduğu belirlenmiştir. Fitalat maruziyetinin kesilmesinin ardından bazı olgularda meme dokusu gerilemesi gözlenmiş, bu da kimyasalın östrojen benzeri etkilerle erken meme gelişimini tetikleyebileceğini düşündürmüştür (Colon ve ark., 2000).

Lavanta yağındaki sekiz esansiyel bileşen, östrojen ve androjen reseptörleri üzerindeki gen ekspresyonu etkileri açısından test edilmiş olup, Ramsey ve arkadaşları ergenliğe girmemiş kız çocuklarında erken meme gelişimi ile lavanta içerikli kozmetik ürün kullanımı arasında ilişki bildirmiştir (Ramsey ve ark., 2019).

Türkiye’de endokrin bozucular son dönemlerde önem kazanmaya başlamıştır. 2003’te Büyükgebiz ve arkadaşları, yöresel çilek festivali sırasında iri ve düzensiz şekilli çilekleri tüketen üç çocukta erken meme gelişimi görüldüğünü bildirmiş; bu durumun çileklerde kullanılan büyütücü maddelerle ilişkili olabileceğine dikkat çekmişlerdir (Büyükgebiz ve Bober, 2003).

Endokrin bozucuların oluşturduğu etkiler; maruziyetin hangi yaşta başladığına, ne kadar sürdüğüne, alınan miktara ve tek bir maddeye mi yoksa birden fazla maddenin karışımına mı maruz kalındığına bağlı olarak farklılık gösterebilir (Stoker ve ark., 2000).

Endokrin bozucular temel olarak iki grupta ele alınır. Birincisi doğal hormonlardır. Bunlar östrojen ve testosteron gibi cinsiyet gelişiminde rol oynayan doğal hormon yapısındaki maddelerdir. Soya fasulyesi ve yonca filizi gibi fitoöstrojen içeren bitkiler vücutta östrojen benzeri etki gösterir. Ancak doğal yapılı oldukları için kolayca yıkılırlar ve depolanmazlar. İkinci grup insan yapımı maddelerdir. Bunlar iki alt başlıkta toplanır. Sentetik hormonlar doğum kontrol hapları, hormon replasman tedavileri ve bazı hayvansal katkı maddeleri şeklinde karşımıza çıkar. Diğer alt grup ise endüstriyel kimyasallardır. Temizlik ürünleri, pestisidler, plastik katkı ürünler ve dioksinler bu grupta yer alır (Tabb ve Blumberg, 2006).

Endokrin bozucu etkisi bilinen başlıca maddeler arasında poliklorine bifeniller, dioksin ve benzopren bulunur; bunlar steroid, tiroid ve retinoid sinyal yollarıyla etkileşir. Plastik kaynaklı maddelerden fitalatlar PVC ürünlerde, bisfenol A ise vernikli ürünlerde bulunur. Tarım ilaçlarından endosülfan, dieldrin, atrazin gibi böcek ve bitki ilaçları; benomil ve tribütiltin gibi mantar ilaçları da önemli endokrin bozuculardır. Ayrıca evde kullanılan deterjan ve temizlik ürünlerinde bulunan nonilfenol gibi alkilfenoller ve kurşun, civa, kadmiyum, arsenik, uranyum gibi ağır metaller de endokrin sistem üzerinde bozucu etki gösterebilir (Çetinkaya, 2025).

2.5. Sitikolin (CDP-Kolin)

Sitikolin, nükleotid benzeri yapıdadır. Vücutta doğal olarak üretilir. Hücre metabolizmasının yürütülmesinde kıymetli bir moleküldür. Dışarıdan eksojen olarak alındığında vücutta birçok etkiye neden olabilir (Grieb, 2014). Piyasada birçok farklı ticari isimle takviye edici gıda olarak satılmaktadır.

İnsanda bulunan başlıca fosfolipitler; fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilinositol ve sfingomiyelindir (Kennedy ve Weiss, 1956; Smith, 1993). Ökaryotik hücre zarlarında en yaygın bulunan fosfolipit türü ise, toplam fosfolipit içeriğinin yaklaşık %50'sini oluşturan fosfatidilkolindir (Brown ve Taylor, 2018). Fosfolipitler, hücre zarının temel yapısal bileşenleri olup, zar bütünlüğünün korunmasında, hücresel bölümlenmenin sağlanmasında ve homeostazisin sürdürülmesinde kritik rol oynarlar. Ayrıca, zarla ilişkili enzimatik aktiviteler, reseptör aracılı sinyal iletimi ve hücre içi iletişim gibi pek çok biyolojik süreçte işlev görürler (S. H. Lee ve ark., 2016). Fosfolipitler, fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde anahtar rol üstlenirken, aynı zamanda çeşitli lipid türevli biyolojik araçların kaynağını oluştururlar (Zhao ve Wang, 2015). Bu yönleriyle hem bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sağlar hem de immün sinyalleme ve efektör mekanizmalarının kontrolünde görev alırlar (Chen ve ark., 2017). Özellikle nöronal membranlar bağlamında, sinir impulslarının iletimi ve sinaptik ileti fonksiyonlarının sağlanmasında da önemli rol oynarlar (Anderson ve Roberts, 2019).

2.5.1. Sitikolin yapı ve sentezi

Sitikolin sentezi, ilk kez Kennedy ve Weiss tarafından 1956 yılında tanımlanan ve daha sonra “Kennedy Yolu” olarak adlandırılan bir biyosentetik yol üzerinden gerçekleşmektedir (Ep ve Sb, 1956).

Kennedy yolunda fosfatidilkolin sentezi üç temel basamakta gerçekleşir:

1. Fosfokolin Oluşumu: Kolin, kolin kinaz enzimi aracılığıyla ATP kullanılarak fosforile edilir ve fosfokolin oluşur.
2. CDP-Kolin Sentezi: Fosfokolin, sitidin trifosfat ile fosfokolin sitidil transferaz enzimi aracılığıyla birleşerek CDP-kolin oluşturur.

3. Fosfatidilkolin Oluşumu: CDP-kolin, 1,2-diaçilgliserol ile kolin fosfotransferaz enzimi aracılığıyla tepkimeye girerek fosfatidilkolin oluşturur.

Bu yolun önemli bir ara ürünü olan CDP-kolin, yolun hız kısıtlayıcı adımını oluşturur. Dolayısıyla CDP-kolin veya öncül maddeleri olan kolin, sitidin ya da orotik asidin dışarıdan alınması, CDP-kolin düzeyini artırarak fosfatidilkolin sentezini uyarabilir. Bu artış, özellikle hücre zarının stabilitesinin korunması, rejenerasyon süreçlerinin hızlanması ve zar onarımı gibi hücresel süreçler açısından büyük öneme sahiptir (Li ve Vance, 2008).

2.5.2. Ekzojen olarak alınan sitikolinin vücuttaki dağılımı

Oral yolla alınan sitikolin vücutta hızlıca aktif metabolitlerine dönüşür. Emilimi kolin ve sitidin olarak olur. Emilim esas olarak barsak mukozalarında gerçekleşir. Yapılan bilimsel araştırmalarda oral biyoyararlanımı oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (Uslu, 2013).

Sitikolin (CDP-kolin), kimyasal yapısının yüksek polariteye sahip ve nispeten büyük hacimli olması nedeniyle kan-beyin bariyerinden geçişi sınırlı bir bileşiktir. Bu nedenle sistemik uygulamayı takiben, verilen toplam dozun yalnızca yaklaşık %0,25'i doğrudan beyin dokusuna ulaşabilmektedir. Bununla birlikte sitikolin, gastrointestinal sistemden emildikten sonra hızla kolin ve sitidin olmak üzere iki ana bileşene ayrışır. Bu metabolitler kana geçtikten sonra beyin dahil birçok dokuda çeşitli biyosentetik yollarda kullanılabilir. Özellikle sitidin, dolaşımda kolayca uridin'e dönüşerek nükleotid metabolizmasına katılır; kolin ise hücre membranı fosfolipitlerinin ve asetilkolinin öncül maddesi olarak kritik bir rol oynar (Weiss, 1995).

Beyin dokusunda, nöronal hücreler bu iki öncü molekülü kullanarak endojen CDP-kolin (Kennedy yolu üzerinden) sentezini yeniden gerçekleştirebilir. Bu süreç özellikle fosfatidilkolin biyosentezi açısından önemlidir; çünkü fosfatidilkolin, nöronal membranların bütünlüğü ve işlevselliği için temel fosfolipittir. Deneysel çalışmalar, sitikolin uygulamasını takiben kolinerjik nöronlarda ve serebellar purkinje hücrelerinde, plazma membranına komşu bölgelerde belirgin sitikolin birikimi olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, sitikolinin yalnızca membran fosfolipit sentezine

katılmadığını, aynı zamanda nöronal membran bütünlüğünü koruyucu bir rol üstlendiğini düşündürmektedir (Secades ve Gareri, 2022).

Hayvan deneylerinde yapılan farmakokinetik incelemeler, sitikolinin uygulanma yoluna bağlı olarak plazma ve beyin düzeylerinde belirgin farklılıklar ortaya koymuştur. İntravenöz yolla 50 mg/kg dozunda verilen sitikolin, uygulamadan sonraki ilk dakikalarda plazmada yüksek düzeylere ulaşmakta, ancak bu konsantrasyon çok kısa sürede düşerek ölçülemeyecek düzeye inmektedir. Bu hızlı azalmaya paralel olarak, sitikolinin parçalanma ürünleri olan metabolitlerin plazmadaki seviyelerinde belirgin bir yükselme gözlenmiş ve bu durum yaklaşık bir saat süreyle devam etmiştir. Daha yüksek intravenöz dozlarda (50-500 mg/kg) yapılan uygulamalarda, plazma kolin düzeyleri 20-30 kat artış göstermiş, bu yüksek düzey yaklaşık 20 dakika korunmuş, ardından kademeli olarak azalarak bir saat içinde normal değerlere dönmüştür. Buna karşılık, oral yolla verilen sitikolin sonrasında kolin düzeylerinde 1-2 saat içinde kademeli bir yükseliş meydana gelmiş, bu artış daha uzun süre korunmuş ve azalarak 6-8 saat boyunca devam etmiştir (Uslu, 2013). Merkezi etkiler değerlendirildiğinde, intraserebroventriküler uygulama, serebral ventrikül ve hipotalamusta sitikolin düzeylerinde sırasıyla 6 katlık bir artışa neden olmuştur. Aynı koşullarda intravenöz uygulama ise daha düşük düzeyde artış (ventriküllerde 4 kat, hipotalamusta 3 kat) sağlamıştır. Ayrıca intraperitoneal uygulama, hipokampusta ekstraselüler kolin düzeylerinde anlamlı değişikliklere yol açmıştır. Bu sonuçlar, eksojen sitikolin uygulamasının dolaşımda kolin konsantrasyonlarını belirgin şekilde artırdığını ve sitikolinin bir kolin kaynağı olarak rol oynadığını göstermektedir. Artan kolin, nöronal dokuda fosfolipid sentezi ve asetilkolin üretimi için doğrudan kullanılabilir (Secades, 2016).

2.5.3. Sitikolinin kullanım alanları

Vücudun belirli bölgelerine ulaşan kan akımındaki azalma, o bölgede hipoksiye yol açmakta ve hipoksinin devam etmesi lokal iskemi gelişmesine neden olmaktadır. İskemiye bağlı hücre kaybı sürecinde, sitikolin sentezinde görevli Kennedy yolunda ters yönde aktivite meydana gelmekte ve fosfatidilkolin yıkıma uğramaktadır. Dışardan sitikolin uygulaması, hücre zarındaki fosfatidilkolin sentez hızını artırarak Kennedy yolunun normal işleyişine olanak sağlamaktadır. Bu mekanizma sayesinde

iskemiye bağlı membran hasarı önlenmektedir. Ayrıca, beyin dokusunda sitikolin, fosfolipaz A2 aktivasyonunu engelleyerek fosfatidilkolinin hidrolizini azaltmakta ve böylece fosfatidilkolin seviyelerinin korunmasına katkı sağlamaktadır (Savci ve Wurtman, 1995).

Vücutta kolin üretimini destekleyerek, fosfatidilkolin gibi temel fosfolipitlerin sentezinde önemli bir rol oynar. Bu fosfolipitler, beyin hücrelerinin sağlığı ve işlevselliği için kritik öneme sahiptir. Sitikolin hem oral takviye olarak hem de tıbbi amaçlarla intravenöz yolla kullanılmaktadır (Secades ve Gareri, 2022).

Sitikolin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin seviyelerini artırarak bilişsel fonksiyonları destekler. Dopamin, ödöl mekanizmaları ve motivasyon gibi süreçlerde önemli bir rol oynarken, asetilkolin ise hafıza ve öğrenme gibi bilişsel işlevlerin düzenlenmesine katkıda bulunur (Kashkin ve ark., 2017; Saligaut ve ark., 1984). Bu özellikleriyle sitikolin, bilişsel sağlık, hafıza ve beyin fonksiyonlarının korunması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Dixon ve ark., 1997).

Sitikolinin nörolojik etkileri, özellikle beyin hasarı, inme ve nöronal onarım süreçleri üzerine yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Ancak, hormonal etkileri henüz tam olarak araştırılmamıştır (Alvarez-Sabin ve Roman, 2013; Bustamante ve ark., 2012). Yapılan bazı çalışmalarda sitikolinin FSH ve LH üzerindeki etkileri incelenmiş, ancak net sonuçlara ulaşılamamıştır (Ghigo ve ark., 1982). Bir çalışmada ise sitikolinin LH seviyelerinde minimal bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Cavun ve Savci, 2004).

Sitikolinin, çeşitli nörotransmitterler aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda sitikolin tedavisinin dopaminerjik sistemin indüklenen aktivasyonu sayesinde ön hipofiz üzerinde etki göstererek, büyüme hormonu seviyelerinde artışa ve prolaktin seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak FSH ve LH seviyeleri üzerine etkisi net olarak gösterilmemiştir (Matsuoka ve ark., 1978).

2.5.4. Sitikolinin yan etkileri

Cho ve arkadaşları tarafından 2009'da gerçekleştirilen klinik çalışmada, sitikolin tedavisinin güvenliği sistematik olarak değerlendirilmiş ve 31 hastada toplam 37 yan etki gözlemlenmiştir. Yan etkilerin çoğu hafif ve geçici olup, sinir sistemi (%21,6) ve gastrointestinal sistem (%13,5) ile ilişkili semptomlar en sık görülenler arasında yer almıştır. Özellikle baş ağrısı, mide bulantısı ve hipotansiyon bildirilmiş, ancak ciddi advers olaylar nadir bulunmuştur. Çalışma, sitikolinin genel olarak iyi tolere edildiğini ve nöroprotektif bir ajan olarak güvenle kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (Cho H.-J. ve Kim Y.J., 2009).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (SÜDETAM) temin edilen, ortalama 80 ± 20 gram ağırlığında ve 25 günlük, henüz ergenlik dönemine girmemiş toplam 32 adet dişi Sprague-Dawley rat kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılacak örneklem büyüklüğü, literatürdeki benzer çalışmalar (Gandolfi ve ark., 2022) referans alınarak G-Power (v3.0.10) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirilen *a priori* güç analizi ile belirlenmiştir. Analiz, tek yönlü varyans analizi One-way ANOVA modeli temel alınarak; 0,754 etki büyüklüğü (f), 0,05 anlamlılık düzeyi (α) ve 0,80 istatistiksel güç ($1-\beta$) parametreleri ile yürütülmüştür. Yapılan hesaplama sonucunda, gruplar arası farkların ortaya konulabilmesi için her grupta 8 hayvan olmak üzere toplamda 32 denek ile çalışmanın planlanması uygun bulunmuştur. Bu örneklem büyüklüğü ile ulaşılan gerçekleşen güç değeri 0,937 olarak saptanmış olup, belirlenen sayının istatistiksel olarak anlamlı farkları saptamak için yüksek güvenilirliğe sahip olduğu teyit edilmiştir. Bu doğrultuda çalışma dört grup olarak tasarlanmış; denekler, grup atamalarından habersiz bir araştırmacı tarafından rastgele yöntemle ilgili gruplara atanmıştır.

Grup I: Kontrol grubuna (Sham) (n=8) eşit hacimde serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı,

Grup II: (n=8) 100 mg/kg/doz sitikolin intraperitoneal uygulandı,

Grup III: (n=8) 200 mg/kg/doz sitikolin intraperitoneal uygulandı,

Grup IV: (n=8) 400 mg/kg/doz sitikolin intraperitoneal uygulandı.

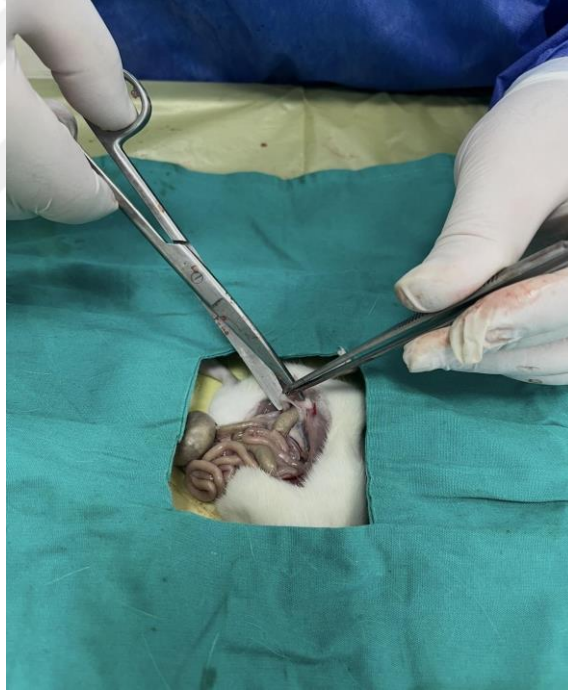
3.1. Genel Hazırlık ve Deney Prosedürü

Deney boyunca ratlara yem ve suya ad libitum (serbest) erişim imkânı sağlanmış, hayvanlar $21-23^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve %55-60 nem oranında standart laboratuvar koşullarında barındırılmıştır. Hayvanlar 10 gün süreyle standart kafeslerde, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde tutuldu. Sitikolin uygulanacak gruplara,

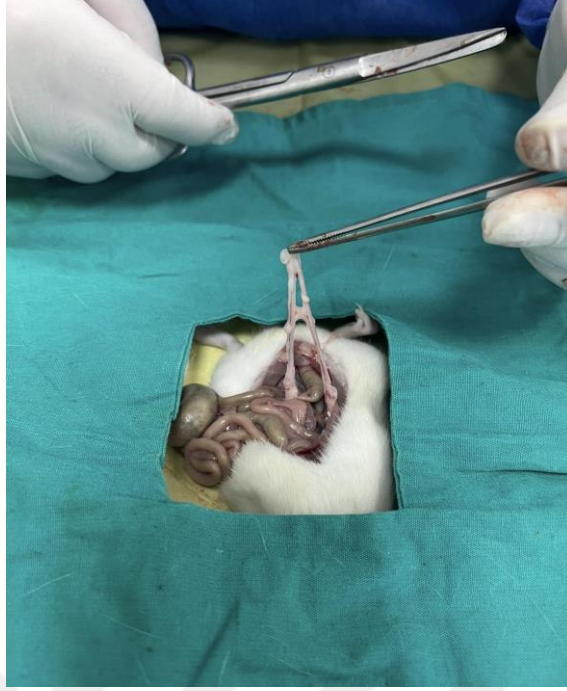
içeriği belirlenmiş şekilde sırasıyla 100 mg/kg/doz, 200 mg/kg/doz ve 400 mg/kg/doz dozlarında sitikolin, intraperitoneal yolla 10 gün süreyle günde tek doz olarak uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı süre boyunca eş hacimde serum fizyolojik intraperitoneal yolla verildi. 10 günün sonunda ratlar sakrifiye edildi.

3.2. Cerrahi İşlem

Onuncu günün sonunda ratlara ketamin ve xylazın ile uygun anestezi dozlarında sedasyon sağlandı. Cerrahi girişimin gerçekleştirilmesi amacıyla ratlar, özel tespit tahtaları üzerine alınarak uygun pozisyonlarda sabitlendi. Uygun cerrahi işlem ile tüm ratların aynı uygulayıcı tarafından over ve endometrium dokuları alındı. Alınan dokular histolojik olarak Hematoksilen Eosin ile Masson Trikrom direkt boyaları kullanılarak overlerdeki follüküllerin durumu, rezervleri ve endometrium gelişimleri karşılaştırıldı (Resim 3.1., Resim 3.2., Resim 3.3).



Resim 3.1. Over ve uterusu ulaşılması



Resim 3.2. Over ve uterusun çıkarılması



Resim 3.3. Over ve uterus

3.3. Histopatolojik Çalışma

Deneklerden patolojik inceleme amacıyla over ve endometriyum örnekleri alındı. Dokular, %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat süreyle fikse edildikten sonra,

sırasıyla %60, %70, %80, %96 ve %100'lük alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon işlemi uygulandı. Daha sonra dokuların şeffaflaştırılması için ksilol serilerinden geçirildi. Ksilol işleminin ardından parafin banyosunda tutulan dokular, parafin bloklara gömülerek kesit alma işlemine hazırlandı. Mikrotom kullanılarak alınan kesitler, over ve endometriyum histolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla hematoksilin-eozin ile boyandı. Histolojik değerlendirme, gözlemci yanlışlığını önlemek amacıyla kör olarak gerçekleştirildi. Preparatlar rastgele kodlandı ve değerlendirmeyi yapan histolog gruplar ve doz bilgileri hakkında bilgi sahibi olmadan analiz yaptı. Boyanan kesitler ışık mikroskopunda (Olympus CX31, Japan) incelenerek elde edilen bulgular fotoğraflandı.

3.3.1. Over dokusunun incelenmesi

Folikül sayısını belirlemek amacıyla her overden 100 µm kalınlığında on kesit alındı. Folikül sayımında yalnızca oosit çekirdeği içeren foliküller değerlendirmeye alındı ve bu foliküller skorlanarak sınıflandırıldı. Foliküller gelişim evrelerine göre beş grupta incelendi: primordiyal, primer, sekonder, antral ve atretik foliküller.

Primordiyal foliküller, en küçük (yaklaşık 25 µm çapında) ve en çok bulunan folikül tipidir; oosit tek katlı yassı folikül ya da granüloza hücreleriyle çevrilidir. Primer foliküller gelişim düzeyine göre iki tiptir: Oosit tek katlı kübik folikül hücreleriyle çevrili olabilir ya da birden fazla tabakadan oluşan kübik folikül hücreleriyle sarılmıştır. Sekonder foliküller birkaç kat granüloza hücresi ile çevrili olup teka hücre tabakasına sahiptir ve genellikle tek bir büyük antrum içerir. Antral foliküller ise oositin, kümülüs oophorus hücreleri ve tek bir geniş antrumla karakterize olduğu gelişmiş folikül evresini temsil eder. Atretik foliküller (korpus luteum) ovulasyon sonrası geriye kalan, dejenerasyona uğramış ve büzüşmüş hücre kütesinden oluşur (Ozcan ve ark., 2020).

3.3.2. Endometrium dokusunun incelenmesi

Endometriyal kalınlığın (µm) ölçümü, otomatik görüntü analiz sistemi ImageJ® yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm preparatlar mikroskop altında 100x büyütmede incelendi (Zingue ve ark., 2017).

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Verilerin dağılım özelliklerine göre parametrik veya parametrik olmayan uygun analiz yöntemleri tercih edildi.

Çalışmada elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiklerle özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda verilerin dağılımına bağlı olarak tek yönlü ANOVA (parametrik koşullarda) veya Kruskal-Wallis testi (parametrik olmayan koşullarda) kullanıldı. Anlamlı fark saptanan analizler için uygun post-hoc testleri ile ikili karşılaştırmalar yapıldı.

Sitikolin dozunun, over folikül gelişim basamakları ve endometrium kalınlığı üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmek amacıyla iki aşamalı istatistiksel analiz yaklaşımı benimsendi. İlk aşamada, doz düzeyini temsil eden ordinal değişken ile hedef parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman sıralı korelasyon analizi uygulandı. Bu analiz ile, sitikolin dozundaki artışa karşılık bağımlı değişkenlerde gözlenen tek yönlü değişim eğilimleri incelendi.

Spearman analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler için, sitikolin dozunun bu parametrelerdeki varyasyonu ne ölçüde açıkladığını değerlendirmek ve değişimin yönü ile büyüklüğünü sayısal olarak modellemek amacıyla basit doğrusal regresyon analizi gerçekleştirildi. Analizler sonucunda elde edilen regresyon katsayıları (B) ve anlamlılık düzeyleri (p), sitikolinin hedef dokular üzerindeki etkisine ilişkin tahmin edici değerlendirmelere olanak sağlandı.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Grupların over folikül yapıları ve endometrium dokusu incelendi. Ölçümleri yapıldı. Ölçüm değerleri yazıldı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Grupların over folikül sayıları ve endometrium kalınlık ölçüm (μm) değerleri

Gruplar	Primordial *Ort $\pm$ SS	Primer *Ort $\pm$ SS	Sekonder *Ort $\pm$ SS	Antral *Ort $\pm$ SS	Korpus luteum *Ort $\pm$ SS	Endometrium *Ort $\pm$ SS
Sham	31,25 $\pm$ 1,88	12,00 $\pm$ 2,20	4,50 $\pm$ 1,06	3,75 $\pm$ 0,70	3,87 $\pm$ 0,64	90,37 $\pm$ 4,83
S100	31,87 $\pm$ 1,45	12,00 $\pm$ 2,50	4,00 $\pm$ 0,83	5,00 $\pm$ 0,75	4,00 $\pm$ 0,53	93,12 $\pm$ 2,41
S200	34 $\pm$ 1,50	12,37 $\pm$ 1,40	5,50 $\pm$ 0,53	5,25 $\pm$ 0,88	1,50 $\pm$ 0,53	96,87 $\pm$ 1,95
S400	31,50 $\pm$ 1,69	9,62 $\pm$ 1,18	3,5 $\pm$ 0,53	3,12 $\pm$ 0,64	1,75 $\pm$ 0,46	82,62 $\pm$ 4,24

*Ort: Ortalama SS: Standart Sapma

Verilerin normal dağılıma uygunluğunu incelemek amacıyla her bir grup için Shapiro-Wilk testi uygulandı (örneğin grup büyüklüğü 8 olduğu için). Ayrıca, histogram ve Q-Q grafikler yardımıyla görsel değerlendirme yapıldı; çarpıklık ve basıklık (skewness/kurtosis) değerleri de incelendi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Verilerin normal dağılıma uygunluğu

Değişken	Shapiro Wilk p	Yorum
Primordiyal	0,205 (> 0,05)	Normal dağılım (Tek yönlü ANOVA)
Primer	0,078 (> 0,05)	Normal dağılım (Tek yönlü ANOVA)
Sekonder	0,001 (< 0,05)	Normal dağılmıyor (Kruskal - Wallis)
Antral	0,007 (<0,05)	Normal dağılmıyor (Kruskal - Wallis)
Korpus luteum	0,001 (< 0,05)	Normal dağılmıyor (Kruskal - Wallis)
Endometrium	0,028 (<0,05)	Normal dağılmıyor (Kruskal - Wallis)

Primordiyal folikül sayısına ilişkin yapılan tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($F = 4.898$, $p = 0.007$). Anlamlılık bulunmasının ardından, gruplar arası farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek amacıyla post-hoc analiz olarak Tukey HSD (homojen dağıldığı için) testi uygulandı. Post-hoc test sonuçlarına göre, S200 grubu ile Sham ve S400 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Bu sonuç, S200 grubunun primordiyal folikül sayısı bakımından diğer gruplardan anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Primordiyal folikül sayılarının gruplar arası farkı

Karşılaştırma	Ortalama fark	*p	Yorum
Sham - S100	-0.75	1.000	Anlamlı fark yok
Sham - S200	-2.875	0.010	Anlamlı fark var
Sham - S400	-0.375	1.000	Anlamlı fark yok
S100 - S200	-2.125	0.092	Anlamlı fark yok
S100 - S400	0.375	1.000	Anlamlı fark yok
S200 - S400	2.50	0.031	Anlamlı fark var

* $p < 0.05$

Primer folikül için yapılan ANOVA testi sonucuna göre sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($F=3,509$; $p = 0.028$). ANOVA testi anlamlı fark bulduğunda, hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için post-hoc testlerden

biri olan Tukey (homojen olduğu için) uygulandı, S400 ile S200 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.035$). Bu sonuç, S200 grubunun S400 grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bir ortalama değere sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Primer folikül sayılarının gruplar arası farkı

Karşılaştırma	Fark	*p	Yorum
Sham - S100	-0,125	1,000	Anlamlı fark yok
Sham - S200	-3,437	0,979	Anlamlı fark yok
Sham - S400	11,063	0,083	Anlamlı fark yok
S100 - S200	-3,312	0,979	Anlamlı fark yok
S100 - S400	11,188	0,083	Anlamlı fark yok
S200 - S400	14,500	0,035	Anlamlı fark var

* $p<0.05$

Sekonder folikül için yapılan Kruskal-Wallis H testi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu. ($KW=15,632$; $p=0.001$). Yapılan Bonferroni düzeltilmiş çoklu karşılaştırmalar sonucunda S400 ile S200 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.001$). Diğer grup çiftleri arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sekonder folikül sayılarının gruplar arası farkı

Karşılaştırma	Fark	p	Adj p*	Yorum
Sham - S100	-2,875	0,525	1,000	Anlamlı fark yok
Sham - S200	-8,687	0,054	0,327	Anlamlı fark yok
Sham - S400	8,813	0,051	0,307	Anlamlı fark yok
S100 - S200	-5,812	0,198	1,000	Anlamlı fark yok
S100 - S400	11,688	0,010	0,058	Anlamlı fark yok
S200 - S400	17,500	<0,001	0,001	Anlamlı fark var

*Bonferroni düzeltmesi

Antral folikül için yapılan Kruskal-Wallis H testi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu (KW=19,338; $p < 0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, S400 grubunun, hem S100 ($p=0,004$) hem de S200 ($p=0,001$) gruplarından anlamlı şekilde farklılaştığı görüldü. Benzer şekilde, Sham (kontrol) grubu da S100 ($p=0,139$) ve S200 ($p=0,051$) gruplarına göre anlamlı derecede farklılık gösterdi. Ancak, S400 ile Sham grubu arasında ve S100 ile S200 arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$; Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Antral folikül sayılarının gruplar arası farkı

Karşılaştırma	Fark	p	Adj p*	Yorum
Sham - S100	-10,312	0,023	0,139	Anlamlı fark yok
Sham - S200	-11,937	0,009	0,051	Anlamlı fark yok
Sham - S400	5,000	0,271	1,000	Anlamlı fark yok
S100 - S200	-1,625	0,721	1,000	Anlamlı fark yok
S100 - S400	15,313	0,001	0,004	Anlamlı fark var
S200 - S400	16,938	0,000	0,001	Anlamlı fark var

*Bonferroni düzeltmesi

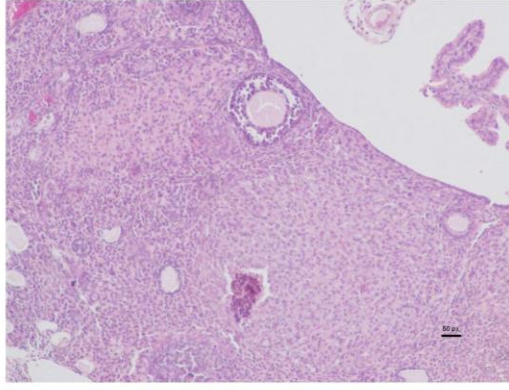
Korpus Luteum için yapılan Kruskal-Wallis H testi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu (KW=25,474; p=0,000). Yapılan Bonferroni düzeltilmiş çoklu karşılaştırmalar sonucunda, S200 grubunun, hem Sham (p=0,001) hem de S100 (p=0,001) gruplarından anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü. Benzer şekilde, S400 grubu da hem Sham (p=0,007) hem de S100 (p=0,004) gruplarından anlamlı derecede farklılık gösterdi. Ancak, S200 ile S400 ve Sham ile S100 grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05; Tablo 4.7.).

Dört gruptan histolojik kesit örnekleri Resim 4.1.'de gösterildi.

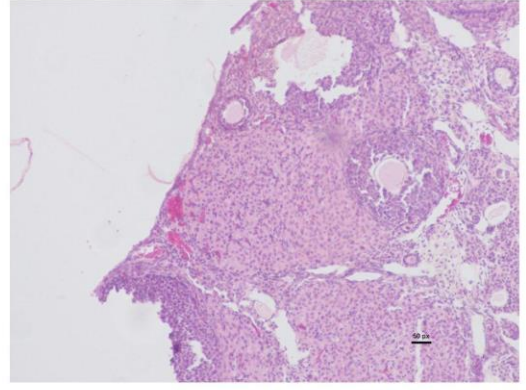
Tablo 4.7. Korpus luteum sayılarının gruplar arası farkı

Karşılaştırma	Fark	p	Adj p*	Yorum
Sham - S100	-0,875	0,846	1,000	Anlamlı fark yok
Sham - S200	16,563	<0,001	0,001	Anlamlı fark var
Sham - S400	14,563	0,001	0,007	Anlamlı fark var
S100 - S200	17,438	<0,001	0,001	Anlamlı fark var
S100 - S400	15,438	0,001	0,004	Anlamlı fark var
S200 - S400	-2,000	0,657	1,000	Anlamlı fark yok

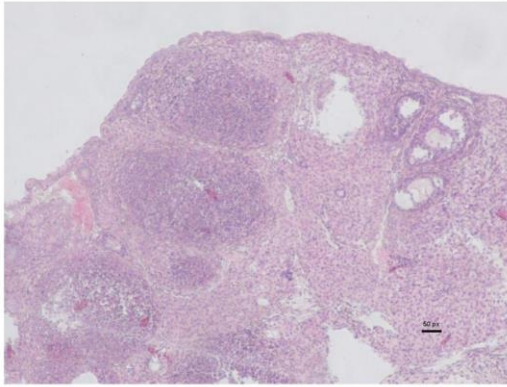
*Bonferroni düzeltmesi



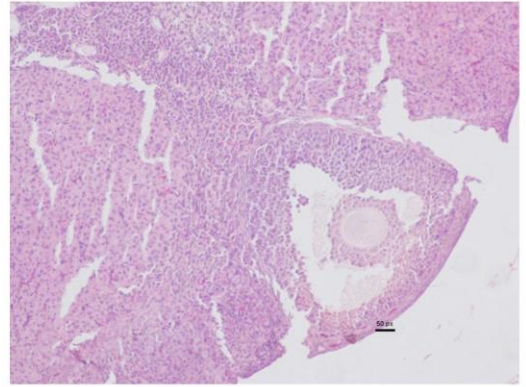
Sham Over



S100 Over



S200 Over



S400 Over

Resim 4.1. Over kesitlerinin gruplara göre histolojik görüntüleri

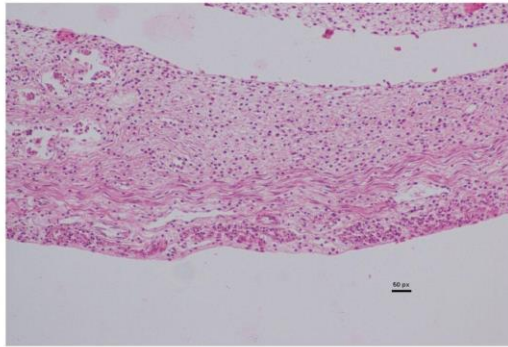
Endometrium için yapılan Kruskal-Wallis H testi sonucuna göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu (KW=21,951; $p<0,001$). Kruskal-Wallis testi sonrası yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda, yalnızca S400 grubunun, S100 ($p=0,026$) ve S200 ($p<0,001$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı bulundu. Diğer grup çiftleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$; Tablo 4.8.).

Dört gruptan histolojik kesit örnekleri Resim 4.2.'de gösterildi.

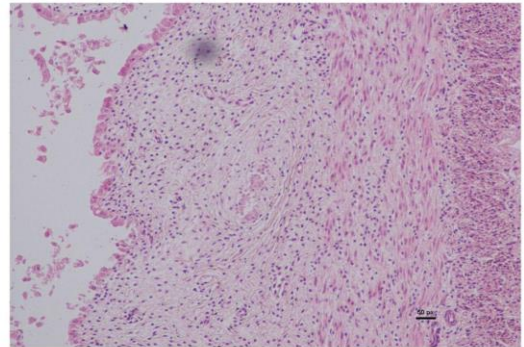
Tablo 4.8. Endometrium kalınlığının gruplar arası farkı

Karşılaştırma	Fark	p	Adj p*	Yorum
Sham - S100	-3,250	0,487	1,000	Anlamli fark yok
Sham - S200	-11,562	0,013	0,080	Anlamli fark yok
Sham - S400	10,063	0,031	0,188	Anlamli fark yok
S100 - S200	-8,312	0,075	0,452	Anlamli fark yok
S100 - S400	13,313	0,004	0,026	Anlamli fark var
S200 - S400	21,625	<0,001	<0,001	Anlamli fark var

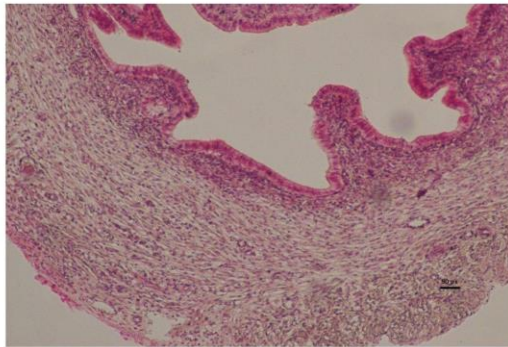
*Bonferroni düzeltmesi



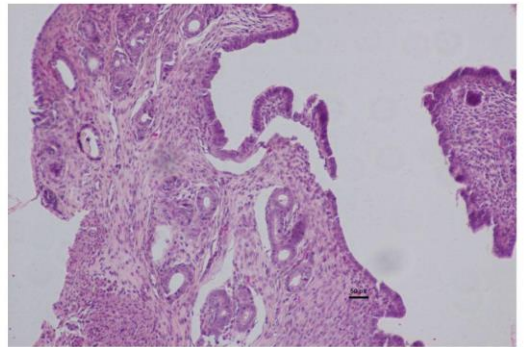
Sham Endometriyum



S100 Endometriyum



S200 Endometriyum



S400 Endometriyum

Resim 4.2. Endometriyum kesitlerinin gruplara göre histolojik görüntüler

Spearman korelasyon analizine göre, sitikolin dozu ile korpus luteum sayısı arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki bulunmaktadır ($\rho=-0.771$;

$p<0.001$). Ayrıca primer folikül sayısı ile de orta düzeyde anlamlı bir negatif ilişki saptandı ($\rho=-0.368$; $p=0.038$). Diğer parametrelerde ise sitikolin dozuna bağlı olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Sitikolin Dozunun Folikül Gelişim Aşamaları ve Endometrium Kalınlığı ile Olan Spearman Korelasyon (Rho) Sonuçları

Parametre	rho	p	Yorum
Primordiyal	0.240	0.186	Anlamsız ilişki
Primer	-0.368	0.038	Orta düzeyde anlamlı negatif ilişki
Sekonder	-0.259	0.152	Anlamsız ilişki
Antral	-0.167	0.360	Anlamsız ilişki
K.luteum	-0.771	0.000	Güçlü ve anlamlı negatif ilişki
Endometrium kalınlığı	-0.266	0.142	Anlamsız ilişki

* $p<0.05$

Yapılan basit lineer regresyon analizleri ile sitikolin dozunun çeşitli foliküler parametreler ve endometrium kalınlığı üzerindeki etkisi değerlendirildi. Regresyon analizleri sonucunda, primer folikül sayısı, sitikolin dozundaki artışla birlikte anlamlı düzeyde azaldı ($B=-0.675$; $p=0.042$). Korpus luteum sayısında, doz artışına bağlı olarak çok güçlü ve anlamlı bir azalma gözlemlendi ($B=-0.888$; $p<0.001$). Endometrium kalınlığı da sitikolin dozundaki artışla birlikte istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldı ($B=-1.950$; $p=0.049$). Bununla birlikte, primordiyal, sekonder ve antral folikül sayılarında sitikolin dozuna bağlı olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$; Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Sitikolin dozunun oosit gelişim aşamaları, endometrium kalınlığı ve diğer biyolojik parametreler üzerindeki etkisine ait regresyon analiz sonuçları

Parametre	B Katsayısı	p	Anlamlılık
Primordiyal	0.325	0.294	Anlamsız
Primer	-0.675	0.042	Anlamlı – doz ↑ → primer ↓
Sekonder	-0.237	0.153	Anlamsız
Antral	-0.162	0.377	Anlamsız
Korpus Luteum	-0.888	0.000	Çok Anlamlı – doz ↑ → k.luteum ↓
Endometrium	-1.950	0.049	Anlamlı – doz ↑ → kalınlık ↓

*p<0.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada ergenlik öncesi dönemde farklı dozlarda sitikolin uygulamasının dişi Sprague-Dawley ratlarda over folikül gelişimi ve endometriyal yapı üzerindeki etkileri değerlendirildi.

Ergenlik ve üreme fizyolojisini inceleyen deneysel çalışmalarda dişi ratların tercih edilmesinin nedeni, puberte başlangıcının vajinal açıklık ve östrus siklusu gibi objektif ve tekrarlanabilir göstergelerle kolayca belirlenebilmesi (Gaytan, 2017), over ve endometriyumda çevrimsel değişimlerin deneysel müdahalelere karşı daha duyarlı yanıt vermesi (Zemunik ve ark., 2003) ve literatürde standardizasyonun sağlanması amacıyla dişi modellerin yaygın kullanılmasının sonuçların karşılaştırılabilirliğini artırmasıdır.

Sitikolin, kolinerjik sistem üzerinden hücresel enerji metabolizması, membran fosfolipid sentezi ve nöroendokrin düzenleme üzerinde etkileri bilinen bir bileşiktir. Bu nedenle üreme sistemi dokularında gözlenen değişiklikler, sitikolinin hem merkezi hem de periferik mekanizmalarla etkili olabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, sitikolinin folikülogenez ve endometrium morfolojisi üzerinde belirgin bir doz-yanıt ilişkisi oluşturduğunu gösterdi.

Over folikül gelişimi, primordial aşamadan ovulasyona kadar ilerleyen dinamik bir süreçtir. Foliküllerin her aşaması hormonal ve lokal faktörlere duyarlıdır. Çalışmamızda primordial, primer, sekonder ve antral foliküller ile korpus luteum yapılarına ilişkin bulgular sitikolinin over dokusu üzerinde non-lineer ve basamak-spesifik etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Primordiyal foliküller, over rezervinin temel belirleyicisidir (Gougeon, 1996). Çalışmamızda orta doz (S200) sitikolin uygulamasının primordiyal folikül sayısını artırması, sitikolinin stromal mikroçevreyi ve hücresel zar bütünlüğünü koruyucu etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir. Sitikolin, fosfatidilkolin üretimini artırarak özellikle oosit ve granüloza hücre zarlarının stabilitesini güçlendirir, böylece oksidatif stres ve programlı hücre ölümüne karşı direnci yükseltir (Secades ve Frontera, 1995;

Wurtman ve Axelrod, 1974). Ayrıca stromal hücre metabolizmasını destekleyerek, primordiyal foliküllerin sağkalımını düzenleyen parakrin faktörlerin (KIT ligand, BMP-15, GDF-9) daha etkin çalışabileceği bir mikroçevre oluşturduğu düşündürdü. Bu mekanizmalar birlikte değerlendirildiğinde, sitikolinin orta dozda primordiyal foliküllerin erken kaybını önleyici ve koruyucu bir etki gösterdiği düşünülmektedir.

Primer ve sekonder foliküller folikülogenezde kritik geçiş aşamalarıdır (Wear ve ark., 2016). Çalışmamızda S200 grubunda gözlenen anlamlı artışlar sitikolinin proliferatif süreçleri desteklediğini; S400 grubunda folikül sayılarının azalması ise yüksek dozun inhibitör etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Yapılan bazı klinik çalışmalarda da dozlar arasında etki farklılıkları görülmüştür:

- Melatonin, deneysel çalışmalarda 10-20 mg/kg dozlarında foliküler gelişimi ve granüloza hücre proliferasyonunu desteklerken, daha yüksek dozların (≥ 40 mg/kg) anti-proliferatif etkilere yol açabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle melatoninin düşük dozlarda folikülogenezi destekleyici, yüksek dozlarda ise baskılayıcı etki gösterebildiği düşünülmektedir (Tamura ve ark., 2013).
- Resveratrol, 10-100 mg/kg doz aralığında SIRT1 aktivasyonu üzerinden antioksidan ve antiinflamatuvar etki sağlayarak folikül gelişimini desteklerken, yüksek dozlarının (≥ 200 mg/kg) granüloza hücrelerinde apoptozu artırabileceği rapor edilmiştir (Morita ve Terada, 2015).
- Koenzim Q10, 10-50 mg/kg dozlarında mitokondriyal fonksiyonu iyileştirerek oosit kalitesini artırırken, aşırı dozların oksidatif yük oluşturabileceği belirtilmiştir (Bentov ve Casper, 2013).

Antral foliküller hormonal değişikliklere duyarlı yapılardır (Kristensen ve ark., 2017). Antral foliküller, over foliküllerinin gonadotropinlere duyarlı evresini temsil eder ve FSH ile LH başta olmak üzere çeşitli hormonlarla yakından ilişkilidir. Folikül evresinde granüloza hücreleri FSH reseptörleri aracılığıyla estradiol üretir ve anti-müllerian hormon salgılar; böylece hem baskın folikül seçimi hem de folliküler

rezervin düzenlenmesi sağlanır (McGee ve Hsueh, 2000). Antral folikülleri diğer folikül evrelerinden ayıran en belirgin özellikler, antrum oluşumu ve FSH bağımlılığıdır (Kristensen ve ark., 2017).

S200 dozu, folikül gelişimini antral aşamaya kadar güçlü bir şekilde stimüle etti. Nitekim S200 grubu, antral folikül sayısında ve sekonder folikül sayısında S400 grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek anlamlılıkta bir artış sergiledi. Ancak, foliküler gelişimdeki bu artış, ovülasyon başarısına yansımada. Aksine, ovülasyonun göstergesi olan korpus luteum sayısı S200 grubunda, Sham grubuna göre anlamlı derecede azaldı. Bu durum, S200 dozunun folikülleri geliştirdiği ancak çatlamayı (rüptür) engelleyerek luteinize olmamış folikül benzeri veya kistik bir yapıya yol açtığını düşündürmektedir. Sitikolin, granüloza hücre proliferasyonunu destekleyerek FSH duyarlılığını artırabilir, steroidogenez ve estradiol üretimini optimize edebilir ve böylece antral folikül olgunlaşmasını teşvik edebilir (Secades ve Frontera, 1995; Wurtman ve Axelrod, 1974). Ayrıca, S200 grubunda endometrium kalınlığının en yüksek seviyeye ulaşması, artan antral foliküllerden kaynaklanan yüksek östrojen maruziyetini doğrulamaktadır. Progesteron kaynağı olan korpus luteumun azlığına rağmen endometriumun kalınlaşması, bu dozda karşılanmamış östrojen etkisi riskine işaret edebilir.

Korpus luteumlar ovulasyon sonrası dönemde gelişen ve temel olarak progesteron sekresyonundan sorumlu yapılardır (Stocco, 2007). Çalışmamızda S200 ve S400 gruplarında korpus luteum sayılarında Sham ve S100 gruplarına kıyasla azalma izlenmesi, sitikolinin yüksek dozlarda hipotalamus-hipofiz-gonad aksı veya ovulasyon süreci üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturabileceğini düşündürmektedir (Ghigo ve ark, 1982). Bu azalma, LH salınımında ya da korpus luteumun LH'ya yanıtında bozulma olasılığına ve buna bağlı olarak luteal fonksiyonun olumsuz etkilenebileceğine işaret etmektedir. LH pikleri ve luteal faz progesteron düzeylerinin değerlendirilmesi, bu olası mekanizmaların daha net ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda sitikolinin over ve endometriyum üzerindeki etkileri doz-bağımlı olarak değişkenlik gösterdi. S200 dozunda antral folikül sayısında belirgin bir artış ve endometrium kalınlığında yükselme eğilimi gözlemlense de, korpus luteum sayısında

anlamli bir azalma saptandi. Buna karřın, S400 dozunda hem korpus luteum sayısı hem de endometrium kalınlıđı, diđer gruplara kıyasla belirgin řekilde dūřtı ve baskılandı. Bu bulgular, S200 dozunda folikūl gelişimini uyardıđını ancak ovūlasyonu baskılayabildiđini; S400 dozunda ise hem over rezervi hem de endometriyum ūzerinde toksik/atrofik etkilerin belirginleřtiđini gōstermektedir (Critchley ve ark., 2020). Ayrıca, sitikolinin S200 dozunda lokal ūstrojen reseptōrū aracılı proliferatif etkiler ile endometriyum stroması ve glandūler epitel ūzerinde dođrudan uyarıcı etkisi de olasıdır (Stocco, 2007).

Çalıřmada sitikolin dozu ile primordiyal, primer, sekonder ve antral folikūl sayıları, korpus luteum sayısı ve endometrium kalınlıđı arasındaki iliřkiler ūncelikle Spearman korelasyon analizi ile deđerlendirildi. Analiz sonuçlarına gōre; sitikolin dozu ile korpus luteum sayısı arasında gūçlū ve negatif yōnlū bir iliřki saptandı ($\rho=-0,771$; $p<0,001$). Ayrıca primer folikūl sayısı ile sitikolin dozu arasında orta dūzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı negatif bir iliřki bulundu ($\rho=-0,368$; $p=0,038$). Buna karřın; primordiyal, sekonder ve antral folikūl sayıları ile endometrium kalınlıđı açasından sitikolin dozu ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Bu bulgular, sitikolin dozunun overdeki tūm folikūl gelişim ařamalarını eřit řekilde etkilemediđini; ūzellikle fonksiyonel ve hormona bađımlı ařamalarda daha belirgin deđerişimler meydana getirdiđini dūřündürmektedir.

Spearman korelasyon bulgularını takiben yapılan dođrusal regresyon analizleri; sitikolin dozundaki artıřın primer folikūl sayısı, korpus luteum sayısı ve endometrium kalınlıđında istatistiksel olarak anlamlı azalmalara yol açtıđını ortaya koydu. Regresyon modeline gōre, sitikolin dozu arttıķa primer folikūl sayısında anlamlı bir azalma gōzlendi ($B=-0,675$; $p=0,042$). Benzer řekilde, korpus luteum sayısı ile sitikolin dozu arasında gūçlū bir negatif iliřki saptandı ($B=-0,888$, $p<0,001$). Korpus luteum, ovulasyon sonrası progesteron ūretiminden ve luteal fazın sūrdūrūlmesinden sorumlu bir yapı olduđundan, bu sonuç; puberte ūncesi dōnemde hormonal yanıt mekanizmalarının sitikolin tarafından modūle edilebileceđini gōstermektedir.

Literatürde sitikolinin hipotalamo–hipofizer aksı üzerinde dopaminerjik ve kolinerjik yollar aracılığıyla etkili olduğu rapor edilmiştir (Cavun & Savcı, 2004; Matsuoka ve ark., 1978). Cavun ve Savcı çalışmasında, sitikolinin merkezi dopamin aktivitesini artırarak prolaktin salgısını azalttığı ve böylece hipofiz hormonlarının dengelenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, Matsuoka ve ark. sitikolinin kolinerjik yollar üzerinden LH ve FSH salınımını modüle ettiğini, dolayısıyla gonadal fonksiyon ve steroid hormon üretimini etkileyebildiğini rapor etmişlerdir. Özellikle S400 grubunda gözlenen korpus luteum azalması, ovulasyon süreci veya luteal fonksiyonun olumsuz etkilenmiş olabileceğine işaret etmektedir.

Primer folikül sayısındaki azalma, sitikolin uygulamasının erken oosit gelişim dönemlerini etkileyebileceğine işaret etmektedir. Literatürde kolin ve biyolojik türevlerinin, folikül gelişimi ve steroid hormon metabolizması üzerinde modülatör etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Kolinin foliküler hiyerarşi ve olgunlaşma süreçlerini epigenetik ve beslenme bağımlı mekanizmalarla düzenleyebileceği, optimal seviyelerin ise folikül maturasyonunu desteklediği ileri sürülmektedir (Liu ve ark., 2025). Ayrıca kolin takviyesinin in vivo modellerde over fonksiyonunu etkilediği, korpus luteum sayısı ve steroidogenez ilişkili gen ekspresyonu üzerinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Zhan ve ark., 2021; Zhan ve ark., 2023).

Endometrium kalınlığının S200 grubunda artarken S400 grubunda azalması, sitikolinin endometriyal doku üzerindeki etkilerinin de doza duyarlı ve bifazik bir özellik taşıdığını göstermektedir. Bu durum, yüksek doz sitikolinin hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinden dolaylı hormonal etkiler ya da endometriyal düzeyde proliferatif sinyallerin baskılanması yoluyla ortaya çıkmış olabilir. Ancak bu mekanizmaların netleştirilebilmesi için LH, FSH ve progesteron düzeylerinin yanı sıra endometriyal reseptör ekspresyonunu içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometrium kalınlığı açısından yapılan regresyon analizinde, sitikolin dozundaki artışın kalınlıkta anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirlendi ($B=-1,950$; $p=0,049$). Endometrium gelişimi; östrojen ve progesteron döngüleri ile yakından ilişkili olup puberte öncesi dönemde hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın aktivasyonuna bağlıdır. Bu nedenle, sitikolin dozuna paralel olarak endometrial kalınlığın azalması, sitikolinin üreme eksenini üzerinde dolaylı bir düzenleyici etki oluşturabileceğini

düşündürmektedir. Bu durum, endometrial reseptivite ve üreme potansiyeli açısından kritik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Literatürde sitikolinin endometrium üzerindeki etkilerini doğrudan inceleyen çalışmalar sınırlı olsa da foliküler sıvı dengesi ve steroid sinyal yollarının bu süreçte belirleyici olduğu öngörülmektedir.

Öte yandan; primordiyal, sekonder ve antral folikül sayılarında sitikolin dozuna bağlı anlamlı bir ilişki saptanmamış olması ($p>0,05$), sitikolinin over rezervi veya erken gelişim basamakları üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığını düşündürmektedir. Bu durum, sitikolinin özellikle gelişimin ileri aşamalarında ve hormon yanıt mekanizmalarında daha etkili bir düzenleyici rol oynadığını göstermektedir. Nitekim biyolojik besin maddelerinin foliküler gelişime etkisi; literatürde genellikle optimal dozlarda yararlı, yüksek dozlarda ise homeostatik dengenin bozulmasına yol açabilen karmaşık bir ilişki olarak tanımlanmaktadır (Liu ve ark., 2025).

Elde edilen bulgular, sitikolinin over ve endometriyum morfolojisi üzerinde potansiyel etkiler oluşturabileceğini göstermekte; özellikle follikül gelişimi ve endometriyal histolojik paternler açısından dikkat çekici ipuçları sunmaktadır. Bununla birlikte, hormonal düzeylerin, puberte başlangıç zamanının, östrojen siklusunun ve meme dokusundaki değişimlerin henüz değerlendirilmemiş olması, bulguların üreme fizyolojisi bağlamında bütüncül biçimde yorumlanmasını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak; sitikolin dozunun ergenlik öncesi sıçanlarda over folikül gelişimi ve endometrium yapısı ile anlamlı ilişkiler gösterdiği ortaya kondu. Özellikle luteal yapı oluşumu ve endometrial değişimler, sitikolinin doz bağımlı etkilerini yansıtmaktadır. Bu bulgular, sitikolin dozunun bazı folikül gelişim aşamalarını ve endometrial yapıyı etkileyebileceğini; özellikle korpus luteum oluşumu üzerinde belirgin bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Sitikolinin puberte dönemi üreme fizyolojisine olası etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için, hormonal profillerin değerlendirilmesi, epigenetik düzenleme mekanizmalarının araştırılması ve moleküler sinyal yollarının analizi gibi ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

Akyürek, N. (2022). Erken puberteye yaklaşım. Zenodo.

Alvarez-Sabín, J., & Román, G. C. (2013). The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. *Brain Sciences*, 3(3), 1395-1414.

Anderson, P., & Roberts, J. L. (2019). Neuronal membrane dynamics and signaling pathways. *Neuroscience Research*, 112(4), 220-230.

Bentov, Y., & Casper, R. F. (2013). The aging oocyte—can mitochondrial function be improved? *Fertility and Sterility*, 99(1), 18–22.

Brown, D. A., & Taylor, C. W. (2018). Phosphatidylcholine in membrane biology. *Journal of Cell Science*, 131(12).

Bustamante, A., Giralt, D., Garcia-Bonilla, L., Campos, M., Rosell, A., & Montaner, J. (2012). Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *Journal of Neurochemistry*, 123(2), 217-225.

Büyükgebiz, A., & Bober, E. (2003). Premature thelarche caused by plant growth factors. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 16(2), 237.

Carson, R. (1962). *The whole world is talking about*. 12 Ekim 2025 tarihinde erişildi, https://library.uniteddiversity.coop/More_Books_and_Reports/Silent_Spring_Rachel_Carson-1962.pdf

Casarini, L., Paradiso, E., Lazzaretti, C., D'Alessandro, S., Roy, N., Mascolo, E., Zaręba, K., García-Gasca, A., & Simoni, M. (2022). Regulation of antral follicular growth by an interplay between gonadotropins and their receptors. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(4), 893-904.

Cavun, S., & Savci, V. (2004). CDP-choline increases plasma ACTH and potentiates the stimulated release of GH, TSH and LH: the cholinergic involvement. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18(5), 513-523.

Çetinkaya, S. (2025). Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. 12 Eylül 2025 tarihinde erişildi, erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/54046>.

Chen, Y., Zhang, L., Liu, Y., & Li, H. (2017). Phospholipids in immune regulation. *Immunology Letters*, 190, 31-38.

Cho H.-J., & Kim Y.J. (2009). Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: Drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 31(3), 171.

Choi, J.-H., & Yoo, H.-W. (2013). Control of puberty: genetics, endocrinology, and environment. *Current Opinion in Endocrinology. Diabetes and Obesity*, 20(1), 62-68.

Colón, I., Caro, D., Bourdony, C. J., & Rosario, O. (2000). Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environmental Health Perspectives*, 108(9), 895-900.

Critchley, H. O. D., Maybin, J. A., Armstrong, G. M., & Williams, A. R. W. (2020). Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiological Reviews*, 100(3), 1149-1179.

Dhillon, W. S., Chaudhri, O. B., Patterson, M., Thompson, E. L., Murphy, K. G., Badman, M. K., McGowan, B. M., Amber, V., Patel, S., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2005). Kisspeptin- 75 54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(12), 6609-6615.

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T., & Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293–342.

Dixon, C. E., Ma, X., & Marion, D. W. (1997). Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *Journal of Neurotrauma*, 14(3), 161-169.

Ep, K., & Sb, W. (1956). The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem*, 222(1), 193-214.

Esencan, E., Beroukhim, G., & Seifer, D. B. (2022). Age-related changes in Folliculogenesis and potential modifiers to improve fertility outcomes - A narrative review. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 20(1), 156.

Garibaldi, L. (2004). Disorders of pubertal development. *Nelson textbook of pediatrics*.

Gaytán, F., Sánchez-Criado, J. E., & Ortega, H. H. (2017). The puberty ovarian maturation score (Pub-Score): a novel method for dating puberty in female rats and mice. *Scientific Reports*, 7, 46381.

Ghigo, E., Cagliero, E., & Barberis, A. (1982). Absence of alterations in plasma levels of various hypophyseal hormones after administration of cytidine-diphosphate-choline. *Panminerva Medica*, 24(3), 177-178.

Gougeon, A. (1996). Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*, 17(2), 121-155.

Grieb, P. (2014). Neuroprotective properties of citicoline: Facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs*, 28(3), 185-193.

Hwangbo, J., Kang, E., Nam, H.-K., Rhie, Y.-J., & Lee, K.-H. (2025). Long-term outcomes of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 30(1), 31-37.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2021). *Basic Histology: Text & Atlas*. 16th.

Kaltiala-Heino, R., Marttunen, M., & Rantanen, P. (2003). Early puberty is associated with mental health problems in middle adolescence. *Social Science & Medicine*, 57, 1055–1064.

Kashkin, V. A., Shekunova, E. V., Makarova, M. N., & Makarov, V. G. (2017). A study of combination treatment with Nacom (levodopa + carbidopa) and citicoline in a rat model of Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*, 117(7), 59–63.

Kennedy, E. P., & Weiss, S. B. (1956). The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids. *Journal of Biological Chemistry*, 222, 193–214.

Kristensen, S. G., Andersen, C. Y., & Rasmussen, P. (2017). Antral follicle development and hormonal regulation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15(1), 1–10.

Kristensen, S. G., Mamsen, L. S., Jeppesen, J. V., Bøtkjær, J. A., Pors, S. E., Borgbo, T., Ernst, E., Macklon, K. T., & Andersen, C. Y. (2017). Hallmarks of human small antral follicle development: Implications for regulation of ovarian steroidogenesis and selection of the dominant follicle. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 376.

Laron, Z. (2010). Age at first ejaculation (spermarche)—the overlooked milestone in male development. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 7(3), 256–257.

Lee, P., & Houk, C. P. (2006). Puberty and its disorders. In *Adrenal, sexual, thyroid, calcium, and fluid balance disorders* (Vol. 2, pp. 273–303). CRC Press.

Lee, S. H., Kim, H. J., & Park, Y. M. (2016). Roles of phospholipids in signal transduction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 11, 1624-1632.

Lien, L., Haavet, O. L., & Dalgard, F. (2010). Do mental health and behavioral problems of early menarche persist into late adolescence? A three-year follow-up study among adolescent girls in Oslo. *Social Science & Medicine*, 71, 529–533.

Li, Z., & Vance, D. E. (2008). Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *The Journal of Lipid Research*, 49(6), 1187-1194.

Liu, W., Zheng, X., Yang, H., & Wang, Z. (2025). Choline-mediated regulation of follicular growth: Interplay between steroid synthesis, epigenetics, and oocyte development. *Biology*, 14(9), 1220.

Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (Eds.). (2015). *Harrison's principles of internal medicine* (19th ed.). McGraw-Hill Education.

Louis, G., Gray, L. E., Marcus, M., Ojeda, S. R., Pescovitz, O. H., & Witchel, S. F. (2008). Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*, 121(Supplement 3), S192-S207.

Matsuoka, T., Kawanaka, M., & Nagai, K. (1978). Effect of cytidine diphosphate choline on growth hormone and prolactin secretion in man. *Endocrinologia Japonica*, 25(1), 55-57.

McGee, E. A., & Hsueh, A. J. W. (2000). Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*, 21(2), 200–214.

Mescher, A. L. (2016). Junqueira "s Basic Histology Text & Atlas. 295-304.

Morita, Y., & Terada, Y. (2015). Molecular mechanisms of follicular growth: Involvement of resveratrol. *Reproductive Medicine and Biology*, 14(4), 151–158.

Ozcan, P., Takmaz, T., Tok, O. E., Islek, S., Yigit, E. N., & Ficicioglu, C. (2020). The protective effect of platelet-rich plasma administrated on ovarian function in female rats with Cy-induced ovarian damage. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(4), 865-873.

Parent, A.-S., Teilmann, G., Juul, A., Skakkebaek, N. E., Toppari, J., & Bourguignon, J.-P. (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews*, 24(5), 668-693.

Partsch, C.-J., Heger, S., & Sippell, W. G. (2002). Management and outcome of central precocious puberty. *Clinical Endocrinology*, 56(2), 129-148.

Pawlina, W., Ross, M. H., Pawlina, W., & Ross, M. H. (2020). *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*.

Polat, R., Çokluk, E., Budak, Ö., & Tuncer, F. B. (2022). Effect of Propolis on precocious puberty in female rats. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 14(4), 415-421.

Ramsey, J. T., Li, Y., Arao, Y., Naidu, A., Coons, L. A., Diaz, A., & Korach, K. S. (2019). Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: Case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(11), 5393-5405.

Roach, M. K., & Andreotti, R. F. (2017). The normal female pelvis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(1), 3-10.

Rosenfeld, R. L., Cooke, D. W., & Radovick, S. R. (2008). Puberty and its disorders in the female. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Saunders comp. Pitsburg, 530-609.

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2016). *Histology a Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. Wolters Kluwer Health: Philadelphia, 834-899.

Saligaut, C., Daoust, M., Moore, N., Chretien, P., & Boismare, F. (1984). Capture de dopamine striatale chez le rat: Effets d'une hypoxie hypobare aiguë et/ou d'un traitement oral par la cytidine diphosphocholine. *Circulation, Metabolism and Cerebrospinal Fluid*, 2(2), 33-42.

Savci, V., & Wurtman, R. J. (1995). Effect of cytidine on membrane phospholipid synthesis in rat striatal slices. *Journal of Neurochemistry*, 64(1), 378-384.

Secades, J. J. (2016). Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Revista de neurologia*, 63(S03), S1-S73.

Secades, J. J., & Frontera, G. (1995). CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 17(S1), 1-54.

Secades, J. J., & Gareri, P. (2022). Citicoline: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Revista de Neurologia*, 75(s05), S1-S89.

Smith, J. D. (1993). Modification of cellular phospholipid composition and consequences for membrane structure and function. İçinde *New Developments in Lipid—Protein Interactions and Receptor Function* (ss. 235-240). Springer US.

Stocco, C., Telleria, C., & Gibori, G. (2007). The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocrine Reviews*, 28(1), 117-149.

Stoker, T. E., Parks, L. G., Gray, L. E., & Cooper, R. L. (2000). Endocrine-disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. *Critical Reviews in Toxicology*, 30(2), 197-252.

Styne, D. M. (2001). *Clinical Pediatric Endocrinology* 4th Ed. İçinde C. G. Brook & P. C. Hindmarsh (Ed.), London Blackwall Science Ltd (ss. 140-164).

Tabb, M. M., & Blumberg, B. (2006). New models of action for endocrine disrupting chemicals. *Mol Endocrinol*, 20, 475-482.

Tamura, H., Nakamura, Y., Korkmaz, A., Manchester, L. C., Tan, D. X., Sugino, N., & Reiter, R. J. (2013). Melatonin and the ovary: Physiological and clinical implications. *Fertility and Sterility*, 100(2), 310-317.

Terasawa, E. (2001). Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine reviews*, 22(1), 111-151.

Topaloglu, A. K., Tello, J. A., Kotan, L. D., Ozbek, M. N., Yilmaz, M. B., Erdogan, S., Gurbuz, F., Temiz, F., Millar, R. P., & Yuksel, B. (2012). Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *The New England Journal of Medicine*, 366(7), 629-635.

Uslu, G. (2013). Şizofreni hastalığının biyolojik belirteçlerinden biri olan bozulmuş ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAI) testi üzerine CDP-kolin'in etkisi. (Yüksek lisans tezi). Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Van Vught, A., Dagnelie, P. C., & Arts, I. (2013). Diyet arginin ve doğrusal büyüme: Kopenhag Okul Çocuğu Müdahale Çalışması. *British Journal of Nutrition*, 109(6), 1031-1039.

Wear, H. M., McPike, M. J., & Watanabe, K. H. (2016). From primordial germ cells to primordial follicles: a review and visual representation of early ovarian development in mice. *Journal of Ovarian Research*, 9(1), 36.

Weiss, G. B. (1995). Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sciences*, 56(9), 637-660.

Wildt, L., Marshall, G., & Knobil, E. (1980). Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 35(9), 576-578.

Wurtman, R. J., & Axelrod, J. (1974). The effects of choline on the synthesis and release of acetylcholine. *Journal of Neurochemistry*, 22(2), 433-438.

Zeller, K., & Birkhauser, K. (2021). Choline's role in reproductive health and follicular biology. *Frontiers in Reproductive Endocrinology*.

Zemunik, T., et al. (2003). Reproductive ability of pubertal male and female rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(1), 51-57.

Zhan, X., Fletcher, L., Dingle, S., Baracuh, E., Wang, B., & Huber, L.-A. (2021). Choline supplementation influences ovarian follicular development. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 26, 1525-1536.

Zhan, X., Fletcher, L., Dingle, S., Baracuh, E., Wang, B., Huber, L.-A., ... & Li, J. (2023). Choline supplementation regulates gut microbiome and reproductive development. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1101519.

Zhao, Y., & Wang, X. (2015). Lipid mediators derived from phospholipids and immune responses. *Trends in Immunology*, 36(12), 849-867.

Zingue, S., Nde, C. B. M., Michel, T., Ndinteh, D. T., Tchatchou, J., Adamou, M., Fernandez, X., Fohouo, F.-N. T., Clyne, C., & Njamen, D. (2017). Ethanol-extracted Cameroonian propolis exerts estrogenic effects and alleviates hot flushes in ovariectomized Wistar rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 65.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı



