

Karaciğer Yağlanması Over Rezervine Etkisinin Değerlendirilmesi

Fatty Liver Evaluation of the Effect on Ovarian Reserve

Ebru YEŞİL¹, Nureddin CENGİZ², Ahmet Tarık EMİNLER³, Zeynep KAHYAOĞLU AKKAYA⁴,

Şencan ACAR³

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ÜYTE Merkezi Embriyoloji-Androloji Laboratuvarı , Sakarya, TÜRKİYE

² Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, TÜRKİYE

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ebru YEŞİL

e-mail : ebruyesil96@gmail.com



Geliş Tarihi / Received : 04.03.2024 Kabul Tarihi / Accepted: 15.04.2024

 Ebru YEŞİL <http://orcid.org/0000-0003-3685-3489> ebruyesil96@gmail.com

 Nureddin CENGİZ http://orcid.org/000000022486-5901_ncengiz@bandirma.edu.tr

 Ahmet Tarık EMİNLER http://orcid.org/00000003-1402-5682_eminler@sakarya.edu.tr

 Zeynep KAHYAOĞLU AKKAYA http://orcid.org/0000-0001-9002-074_zeynepkahyaoglu@gmail.com

 Şencan ACAR http://orcid.org/0000-0001-8086-0956_sencanacar@yahoo.com

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2024, 4(1): 9-14- DOI:<https://doi.org/10.58961/hmj.1445582>

Abstract

Introduction Our study aimed to evaluate the effect of fatty liver on ovarian reserve in female rats fed a high-fat diet.

Materials and Methods Control (n=7) and experimental groups (n=8) were created, and the weights of the animals were recorded regularly throughout the 60-day study. While the control group was fed ad libitum with standard rat chow and tap water, the experimental group was given a specially prepared high-fat feed to create non-alcoholic fatty liver disease and fructose simultaneously via gavage. At the end of the experiment, blood samples were taken for biochemical evaluations of AMH and FSH, and liver and ovary samples were taken for histopathological evaluations.

Results In the evaluation of the live weight averages recorded during the study, a statistically significant increase was observed in both control and experimental groups (p<0.001). But is the increase the same in both groups? While normal morphologies of liver tissues were observed, steatotic areas were observed in the tissues of the experimental group. When serum AMH and FSH rates were evaluated, no statistically significant difference was observed between the groups.

Conclusion Infertility in females can occur due to many reasons. The decrease in ovarian reserves draws attention as a factor that directly affects fertility. Although we did not cause non-alcoholic fatty liver disease with the diet we followed in our study, no statistically significant difference was observed between the groups in AMH and FSH values, which are biochemical parameters that play an important role in the evaluation of ovarian reserves, and in histopathologically the number of primordial follicles in ovarian tissues.

Keywords Fatty Liver, Ovarian Reserve, Obesity, PCOS, Over

Özet

Amaç Çalışmamızda, yüksek yağlı diyetle beslenen dişi sıçanlarda karaciğer yağlanması, over rezervi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler Kontrol (n=7) ve deney (n=8) grupları oluşturulmuş, 60 gün süren çalışma süresince hayvanların ağırlıkları düzenli olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubu standart rat yemi, çeşme suyu ile ad libitum beslenmeye tabi tutulurken deney grubunda non alkolik karaciğer yağlanması oluşturabilmek için özel olarak hazırlanmış yüksek yağ oranına sahip yem ve eş zamanlı olarak gavaj yoluyla fruktoz verilmiştir. Deney sonunda, AMH ve FSH'nin biyokimyasal değerlendirmeleri için kan örnekleri, histopatolojik değerlendirmeler için ise karaciğer ve ovaryum numuneleri alınmıştır.

Bulgular Çalışma süresince kayıt altına aldığımız canlı ağırlık ortalamalarının değerlendirilmesinde kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (p<0.001). Ancak artış her iki grupta da aynı mı? Karaciğer dokuları normal morfolojileri izlenirken deney grubu dokularında steatotik alanlar izlenmiştir. Serum AMH ve FSH oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sonuç Dişilerde infertilite birçok nedene bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Over rezervlerinin azalması fertilitayı doğrudan etkileyen bir faktör olarak dikkat çekmektedir. Çalışmamızda uyguladığımız diyet ile non alkolik karaciğer yağlanması oluşturmamıza rağmen over rezervlerinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayan biyokimyasal parametrelerden AMH, FSH değerlerinde ve histopatolojik açıdan ovaryum dokularında primordiyal follikül sayılarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler Karaciğer Yağlanması, Over Rezervi, Obezite, PKOS, Over

GİRİŞ

Alkol dışı nedenlerden dolayı oluşan yağlı karaciğer (Non-alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) son zamanlarda en çok araştırılan klinik bulgulardan birisidir. NAFLD tanısının primer belirtisi olan steatoz, karaciğer ağırlığının %5'ten fazlasının yağlanması olarak tanımlanmaktadır (1). Diyabetes mellitus (DM) ve obezite gibi hastalıkların ülkemizdeki prevalans artışı NAFLD'nin önemini daha da belirginleştirmektedir (2). Dünya genelinde NAFLD prevalansı konusunda net veriler olmamakla birlikte gelişmiş ülkelerde %20-30 civarında olduğu belirtilmektedir (3). NAFLD'nin ileri evrelerinde metabolik sendrom, karaciğer fibrozisi, alkolik olmayan yağlı karaciğer iltihabı, siroz ve hepatoselüler karsinom (hepatocellular carcinoma-HCC) riski artmaktadır. Yani NAFLD başta kardiyovasküler sistem (KVS) olmak üzere birçok sistemi etkileyebilmektedir (4). NAFLD yaşam döngüsünde intrauterin dönem kadar çok erken dönemlerde bile başlayabilmektedir. NAFLD kadınlarda erkeklere göre %40-80 daha yaygın görülmektedir. NASH (Non-alkolik steatohepatit) ise erkeklerde daha sık görülmektedir (5). Bununla beraber östrojen hormonunun kadınlarda NAFLD'yi önlediğini gösteren çalışmalar da vardır (6). Ancak bunun over rezervini (OR) veya endometrial reseptiviteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Over rezervi, menstrual siklusun foliküler fazının geç döneminde oositlerin sayısını, kalitesini ve üreme potansiyelini yansıtmaktadır (7). Azalmış ya da düşük over rezervi (DOR), üreme çağındaki düzenli menstruasyona sahip bir kadının kendi akran grubuna göre primordiyal folikül sayısında ve oosit kalitesindeki azalma olarak tanımlanmaktadır (8). Düşük over rezervine, kan basıncı, vücut ağırlığı, kalp atım hızı, vücut kitle indeksi (VKI), tiroid muayenesi, meme akıntısı, akıntının özelliği, androjen fazlalığı, vajinal veya servikal anormallikler, akıntı, şişlik, pelvik veya abdominal gerginlik, adneksiyel kitle, adneksiyel modülerite, uterus şekli, boyutu, pozisyonu, mobilitesi vb. gibi durumlar sebep olmaktadır (9). Literatürde net bir DOR tanısı için tam ve kesin bir fikir birliği yoktur. Tremellen ve arkadaşları bu konuda tanısız bir protokol oluşturarak bu protokole göre over rezervi belirteci olarak en uygun testin Anti-Müllerian hormone (AMH) testinin olduğunu söylemektedirler. AMH<10 persantil değeri olduğunda kontrol AMH ve menstruasyonun 3-5. günleri serum folikül stimüle edici hormon (FSH) ile antral folikül sayısına (AFC) bakılabileceğini belirtmektedirler (10).

NAFLD'nin obezite, insülin direnci, dislipidemi gibi birçok hastalıkla ilişkisi ortaya konmuştur. Bizim çalışma amacımız

ise, yüksek yağlı diyetle beslemek suretiyle deneklerde non-alkolik karaciğer yağlanması modeli oluşturarak yağlı karaciğere sahip dişi sıçanlarda serum AMH ve FSH düzeylerini inceleyerek karaciğer yağlanması over rezervi üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (SÜHADYEK) 07.10.2020 tarih ve 57 sayılı kararı ile onay alınıp tüm deneysel uygulamalar etik kurallara uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışmamızın deney aşaması 20.01.2021 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (SÜDETAM) başlatılmış olup 14.04.2021 tarihinde sonlandırılmıştır. Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 30.12.2020 tarih ve 2020-7-24-112 sayılı karar ile desteklenmiştir. Deney materyali ve araştırma düzeni için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden elde edilen 200-250 gr ağırlığında, 16 adet dişi Sprague Dawley rat kullanıldı. Çalışma süresince deneklerin her biri 22 ± 2 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ışık siklusunda, şeffaf kafeslerde birbirlerini görebilecek şekilde sessiz bir ortam sağlanarak beslenmeye tabi tutuldular. Kontrol ve deney grupları rastgele seçilen hayvanlardan oluşturuldu. Kontrol grubu (n=7), standart rat yemi ve çeşme suyu, deney grubu (n=8) ise özel olarak hazırlanmış yüksek yağlı diyet [(D12492; %20 kcal protein, %20 kcal karbonhidrat, %60 kcal yağ), D12451 (%20 kcal protein, %35 kcal karbonhidrat, %45 kcal yağ) serili] ile beslenmeye tabi tutulurken, eş zamanlı olarak deney süresince gavaj yolu ile fruktoz uygulandı. Deneklerin ağırlıkları, çalışma boyunca haftalık olarak tartılarak kaydedildi.

Hayvanlar sakrifiye edilmeden önce, serumlardan FSH ve AMH seviyeleri çalışılmak üzere EDTA'lı kan tüplerine deneklerden kardiyak kan örnekleri alındı. Tüm cerrahi işlemler ketamin (100 mg/kg, i.p.) ve xylazine (10 mg/kg, i.p.) anestezisi altında, steril koşullar sağlanarak gerçekleştirildi. Histopatolojik değerlendirmeler yapmak üzere her iki gruptaki tüm deneklerden, uygun cerrahi teknikler kullanmak suretiyle karaciğer ve ovaryum doku örnekleri alındı. Nötral tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilen numuneler, doku takip işlemlerinin sonunda parafin bloklara gömüldü. Mikrotomda 5 µm kalınlığında alınan kesitlere hematoksilin-eozin boyama tekniği uygulanarak Nikon

Eclipse 80i marka mikroskop altında değerlendirilerek fotoğraflandı.

İstatistiksel Analiz

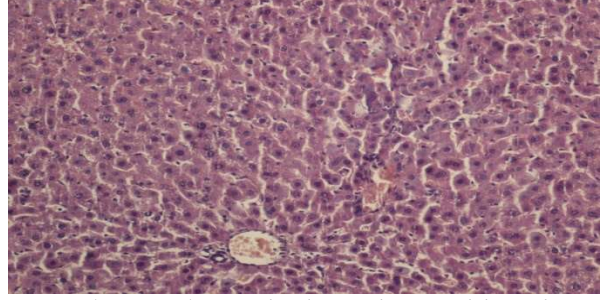
Çalışma boyunca her iki grupta ağırlık ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p < 0.001$). Deney grubundaki artış kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuştur ($p < 0.001$). İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24,0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İki grubun sürekli değişkenleri normal dağılımı Kolmogorov/Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal verilerin dağılımının karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Fisher Exact test kullanıldı. Gruplarda tekrarlayan ölçümlerin kullanımı Repeated Measures Anova Test ile değerlendirildi. $P < 0,05$ olanlar anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında hayvanlar rastgele seçilerek gruplar oluşturulurken yapılan tartımlarda kontrol grubu ratların canlı ağırlık ortalamaları 207.5 gr (max. 213 gr, min. 200 gr), deney grubu ratların canlı ağırlık ortalamaları ise 208.06 gr (max. 220 gr, min. 200 gr) olarak ölçülmüştür. Non-alkolik yağlı karaciğer oluşturmak amacı ile yüksek yağlı diyet ile beslenen deney grubu hayvanların son hafta canlı ağırlık ortalamaları 314.6 gr (max. 360 gr, min. 280 gr) olarak kaydedilmiştir ve kontrol grubu ratlarının canlı ağırlık ortalamaları ise 290.7 gr (max. 300 gr, min. 280 gr) olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonlandırıldığında, kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de canlı ağırlık ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ($p < 0.001$). Gruplar birbirleri ile mukayese edildiğinde, deney grubundaki hayvanlardaki canlı ağırlık artışı kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 1).

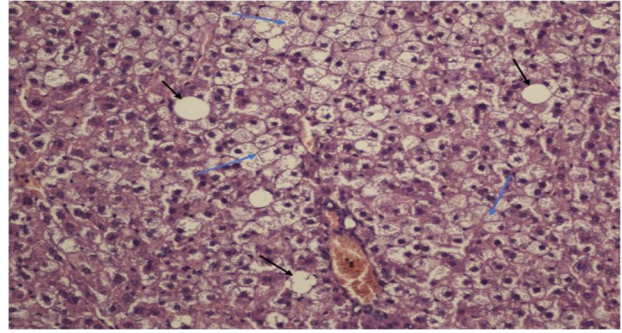
Sakrifiye edilen hayvanların karaciğer dokuları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubu deneklerin karaciğer görünüşleri normal morfoloji ile gözlemlendi. Karaciğer lobüllerinde merkezi yerleşimli vena centralis belirgindi, sinuzoidlerin komşuluğunda Remark kordonları radyer dağılım gösteriyordu ve lobüllerin periferindeki portal alanlarda triad yapıları ayırt ediliyordu (Resim 1).

Gruplarda over rezervini biyokimyasal olarak değerlendirmek üzere kan örneklerinde çalışılan AMH ve FSH seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($P \geq 0,05$) (Tablo 1).



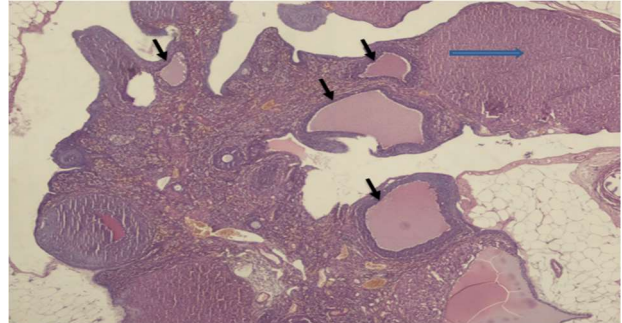
Resim 1: (H&E X200): Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda steatoz izlenmemektedir.

Deney grubu ratların karaciğer dokularında, non-alkolik karaciğer yağlanması modelinin oluşturulduğunu destekleyen; lobüllerdeki hepatosteatik alanlar dikkat çekmekteydi (Resim 2).



Resim 2: (H&E X200): Deney grubu karaciğer dokusunda, hepatositlerdeki granüler köpüksü sitoplazma ile karakterize mikroveziküler steatoz (mavi ok) ve sitoplazmik büyük vakuol ile karakterize makroveziküler steatoz (siyah ok) alanları görülmektedir.

Deneklerin ovaryum dokularının histopatolojik değerlendirmelerinde de gruplar arasında belirgin bir farklılık görülmedi. Ovaryum dokularının mikroskopik görüntülerinde merkezi yerleşimli medullar yapıda yoğunlukla stromal ve vasküler unsurlar izleniyordu, medullar dokuyu çevreleyen ovaryal kortekste ise her iki grupta da gelişimlerinin farklı evrelerindeki foliküller ve korpus luteum görüntüleri izlendi (Resim 3, Resim 4).



Resim 3 (H&E X100): Kesitlerde kontrol grubu over dokusundaki folikül kistleri (siyah ok işaretleri) ve korpus luteum (mavi ok işaretleri) görülmektedir.

Tablo 1: Deney ve kontrol grupları vücut ağırlıkları (gr.), serum AMH (ng/ml), FSH (mIU/ml) değerleri, PKOS ve Steatoz sonuçları (mean±SD)

		Deney Grubu (n=8)	Kontrol Grubu (n=7)	P
AMH (mean±SD)		1.25±0.70	1.97±1.25	0.211
FSH (mean±SD)		9.13±1.50	9.01±1.93	0.898
PKOS	Var (%)	6 (75)	5 (71.4)	0.876
	Yok (%)	2 (25)	2 (28.6)	
Karaciğer Steatoz	grade 2 (%)	4 (50)	0 (0)	0.001
	grade 3(%)	4 (50)	0 (0)	
	Yok (%)	0 (0)	7 (100)	
Ölçüm 1 (mean±SD)		208.63 ± 6.94	207.86 ± 4.84	0.811
Ölçüm 2 (mean±SD)		218.0 ± 7.15	213.14 ± 5.08	0.159
Ölçüm 3 (mean±SD)		228.75 ± 7.32	216.57 ± 4.99	0.003
Ölçüm 4 (mean±SD)		239.63 ± 7.02	221.86 ± 4.84	<0.001
Ölçüm 5 (mean±SD)		250.88 ± 9.89	232.29 ± 2.81	<0.001
Ölçüm 6 (mean±SD)		263.88 ± 9.97	240.0 ± 3.41	<0.001
Ölçüm 7 (mean±SD)		275.75 ± 10.93	250.43 ± 3.95	<0.001
Ölçüm 8 (mean±SD)		287.0 ± 11.18	256.61 ± 4.71	<0.001
Ölçüm 9 (mean±SD)		300.38 ± 13.29	263.86 ± 6.81	<0.001
Ölçüm 10 (mean±SD)		315.0 ± 13.24	271.29 ± 6.10	<0.001
Ölçüm 11 (mean±SD)		328.88 ± 11.76	279.57 ± 7.41	<0.001
Ölçüm 12 (mean±SD)		335.63 ± 16.19	290.71 ± 7.20	<0.001

SD: Standart Deviaayon



Resim 4 (H&E X400): Kesitlerde deney grubu over dokusundaki Gh: granuloza hücreleri, KL: korpus luteum, Te: teka interna, Te: teka eksterna, ok: primordiyal folikül

TARTIŞMA

NAFLD çalışmaları için birkaç deneysel model vardır.

Çalışmamızda alkol dışı yağlı karaciğer modeli oluşturmak üzere deneklere Lee indeksine göre obezite modeli uyguladık(11). Çalışma boyunca deney grubundaki hayvanların ağırlık artışları ve karaciğer dokularının histopatolojik bulguları NAFLD modelini başarıyla gerçekleştirdiğimizi göstermektedir. Deneklerdeki kilo artışları tek başına modelin oluşturulduğuna dair bir bulgu değildir ancak sakrifiye edilen deney grubu hayvanların karaciğerlerinde, hepatositlerdeki steatoz, mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, modelin başarıyla oluşturulduğunu göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalar obezitenin IVF (İn vitro fertilizasyon) ve over rezervi üzerine birtakım etkileri

olduğunu göstermektedir (12). Enerji dengesindeki bozulmaların üreme işlev bozukluğuna sebep olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Enerji dengesizliğine bağlı obezitenin, normal VKİ' ye sahip kadınlarla kıyaslandığında daha düşük implantasyon ve gebelik, artan menstrual siklus düzensizlikleri, azalmış ovulasyon, artan abortus ve düşük canlı doğum ağırlıkları gibi parametreleri etkileyerek yardımcı üreme tekniklerini olumsuz etkilediği gösterilmektedir (13).

Yağlı gıdaların fazla tüketilmesi sonucu ortaya çıkan obezite, polikistik over sendromunun başlıca nedenlerinden biridir (14). PKOS, reproduktif dönemdeki kadınlarda sıkça görülen ve infertilite tedavi sürecinde başlıca karşılaşılan endokrin bozukluklardan birisidir. Tipik olarak insülin direnci ve obezite ile karakterizedir (15). PKOS kadınların yaklaşık %5'ini etkiler ve vakaların yaklaşık yarısı obezdir. Fakat obezitenin PKOS için predispozan bir faktör mü ya da PKOS'un getirdiği bir sonuç mu olduğu henüz tartışılmaktadır. Birçok olguda menstrüel siklusta bozulmalar başlamadan önce VKİ'de belirgin bir artış olduğu görülmektedir. Menstrual disfonksiyon, infertilite, hirsutizm ve kronik anovulasyon PKOS için belirli tanı kriterlerindedir ve obezite bir tanı kriteri olmasa da hastaların %80 inde PKOS prevalansını artıran bir komorbidedir (16). PKOS'ta genellikle karın duvarında ve viseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olarak kendini gösteren android tipi obezitenin PKOS belirtilerini daha da kötüleştirdiği bilinmektedir (17). Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin, insülin gibi androjenlerin üretimini artırarak over fonksiyonunu etkiler. Obezite ve PKOS arasındaki ilişki, glukoz homeostazı üzerinde zararlı bir sinerjistik etkiye sahiptir ve hem hiperandrojenizmi hem de anovülasyonu şiddetlendirebilmektedir (18). Oligo/anovülasyon fertilitenin birincil nedeni gibi görünse de implantasyon oranlarının azalması, azalmış oosit kalitesi ve obezite ile de ilişkilendirilmektedir.

Obezite aynı zamanda AMH değerinin beklenenden düşük ölçülmesine de neden olabilmektedir (19). Over rezervinin en kritik belirteci olan AMH ölçümlerini gerçekleştirebilmek üzere sakrifikasyon öncesinde alınan kardiyak kan örneklerinde deney grubunda AMH

seviyelerinin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olduğu dikkati çekmektedir.

Biz çalışmamızda non alkolik karaciğer yağlanması modeliyle karaciğer yağlanması oluşturulan dişi ratlarda karaciğer yağlanmasının over rezervine etkisini değerlendirmek istedik. Oluşturduğumuz kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de ağırlık ölçümlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$), deney grubundaki artışın verdiğimiz yüksek yağlı diyet sebebiyle kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğunu ($p<0.001$) gördük. Karaciğer yağlanması elde ettiğimiz deney grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri ile karaciğer yağlanması gelişmeyen kontrol grubu ratlarındaki AMH, FSH seviyeleri kıyaslandığında deney grubu ratlarında AMH seviyeleri daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

SONUÇ

Çalışmamızda karaciğer yağlanmasının over rezervi üzerine anlamlı bir etkisinin olduğuna dair veriler gözlemlenmemiştir. Non alkolik karaciğer yağlanmasının doğrudan over rezervi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar henüz tatmin edici seviyede değildir ve konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Beyanname:

Çalışmanın etik kurul onayı, Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınmıştır(SÜHADYEK) 07.10.2020 tarih ve 57 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması:

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Financial Destek:

Lisans üstü tez projesi olarak Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinatörlüğünden finansal destek alınmıştır. Proje Numarası: 2020-7-24-112

Yazar Katkısı:

Tüm yazarlar çalışmaya eşit katkı sunmuşlardır.

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Haziran 2022 'de Yüksek Lisans Tezi olarak yapılmıştır.

References

1. Bektas A., & Ulusoy M. (2024). Akdeniz diyeti ve Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. *Troia Medical Journal*, 5(1), 22-30.
2. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):471-483.
3. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45. Published 2017 Feb 28.
4. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048.
5. Şahin, A. (2023). Sıçanlarda obezite ve obezite ilişkili metabolik komplikasyonların sleeve gastrektomi operasyonu sonrası rezolusyonunda etkili faktörlerin moleküler düzeyde araştırılması.
6. Oz OE. Non-alkolik karaciğer yağlanması ve homa indeks ilişkisinin retrospektif olarak araştırılması. *Sakarya Üniversitesi Açık Akademik Arşiv Sistemi*. 2019.
7. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):268-273.
8. Kahyaoğlu, Serkan. Over rezerv testleri. Her yönüyle in vitro fertilizasyon, 2019, 26.
9. Topçu HO, Evliyaoglu O, Sahin Y. Temel infertilite araştırmaları nasıl olmalıdır? *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi*. 2017;1;104-11.
10. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2606-2614.
11. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010;25(1):221-227.
12. Comstock IA, Diaz-Gimeno P, Cabanillas S, et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):740-748.e2.
13. Shaw CM, Stanczyk FZ, Egleston BL, et al. Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2718-2721.