

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Diyabetin Uterus Dokusu Üzerinde Morfolojik Etkilerinin ve Mucin-1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi*

Berna ÖZDENOĞLU KUTLU, Serpil ÜNVER SARAYDIN, Özlem DELİBAŞ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

ÖZET

Diyabet günümüz dünyasında en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak kabul edilmektedir. Diyabette serbest radikallerin ortaya çıkması oksidatif strese neden olur. Çalışmamızda, ratlar üzerinde streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet modeli oluşturulması sonrasında, diyabetin, hayvanların uterus dokusu üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Kontrol ve diyabet olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hayvanlar östrus siklusuna göre; östrüs dönemleri belirlenerek bu dönemde uterus dokuları alındı. Sıçanlara 60 mg/kg derişimlerde hazırlanan STZ, intraperitoneal (IP) yoldan enjekte edildi. STZ verildikten iki gün sonra kuyruk veninden kan glukoz seviyesine bakıldı. Değeri 200-300 mg/dL'den büyük olan sıçanlar diyabet kabul edildi. 30 gün sonra uterus dokuları çıkarıldı. Doku örneklerinden 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan uterus dokusunda, morfoloji için (H&E), kollajen lifleri gösterebilmek için ise Picro-sirius red boyama yöntemleri kullanıldı. İmmünofloresan boyama için ise Mucin-1 (MUC1) antikoruna kullanıldı. Diyabet grubunda yer alan uterus dokusunun endometrium bölgesindeki histopatolojik ve morfometrik değişiklikler izlendi. Yapılan çalışmada, diyabetin uterus endometrium kollajen lif yoğunluğunu azalttığı ve bezler üzerinde de olumsuz etkilerinin olduğu belirlendi. Sonuç olarak diyabetin doku yoğunlaşmasına yol açabileceği ve bez yapıları üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: STZ. Uterus. Endometriyum. Kollajen. MUC1.

Evaluation of the Morphological Effects of Diabetes on Uterine Tissue and Mucin-1 Expression

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM), is considered one of the most important health problems in today's world. The emergence of free radicals in DM causes oxidative stress. In our study, after creating an experimental DM model with streptozotocin (STZ) on rats, we aimed to determine whether DM has any effect on the uterine tissue of the animals. An 8-10 week old Wistar Albino adult female rat weighing approximately 250-300 grams was used in the study. They were divided into two groups: control and diabetic. According to the estrous cycle of animals; Estrus periods were determined and uterine tissues were taken during this period. STZ applied to rats at concentrations of 60 mg/kg showed that intraperitoneal (IP) were erased. Two days after STZ administration, blood glucose characteristics were examined from the tail vein. Rats with a value greater than 200-300 mg/dL were considered diabetic. After 30 days, the uterine tissues were removed. 3 µm thick sections were taken from tissue samples. In the uterine tissue taken, hematoxylin and eosin (H&E) staining methods were used for morphology, and Picro-sirius red staining methods were used to show collagen fibers. Mucin-1 (MUC1) antibody was used for immunofluorescence staining. Histopathological and morphometric changes in the endometrium region of the uterine tissue in the diabetic were observed. In our study, it was determined that DM reduces the uterine endometrium collagen fiber density and has negative effects on the glands. As a result, diabetes can lead to tissue concentration and the negative effects on gland structures will continue.

Keywords: STZ. Uterus. Endometrium. Collagen. MUC1.

Geliş Tarihi: 24.Nisan.2024

Kabul Tarihi: 01.Temmuz.2024

* "7th International Conference On Medical & Health Sciences" kongresinde (06-08 Temmuz 2023, Ordu) Tam Metin Bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Berna ÖZDENOĞLU KUTLU
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.
Tel: 0554 354 6845
E-posta: bernaozenoglu@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Berna ÖZDENOĞLU KUTLU: 0000-0002-0345-3940
Serpil ÜNVER SARAYDIN: 0000-0001-7639-7487
Özlem DELİBAŞ: 0000-0002-1764-6807

Diyabet, günümüz dünyasında en önemli sağlık problemlerinden birisi olarak kabul edilmektedir¹. Ülkemizle beraber dünya genelinde de her geçen gün görülme sıklığı artış göstermektedir². Yaşam kalitesine olan olumsuz etkilerinin yanı sıra, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip diyabet hastalığı ve bu hastalığın komplikasyonlarının patogenezi araştırmak için yapılan çalışmalarda hayvan modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,4}. STZ, neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotik olup pankreas β-hücre tahribatına yol açmaktadır ve pankreatik beta hücrelerine GLUT2 aracılığı ile alınmaktadır⁴. Uterus

endometriyumu, miyometriyuma yakın kısımlarda yer yer dallanmalar yapan basit tübüler bezlerden ve yapısal olarak stratum bazale ve stratum fonksiyonale şeklinde iki bölümden oluşmaktadır⁵. Müsinler, mukus salgısında bulunan glikoprotein molekülleridir. Üreme sisteminde sperm hareketliliği, bakteriyel hasarın giderilmesi ve implantasyonun kolaylaştırılması gibi önemli işlevleri vardır⁶. Dişi üreme sisteminde uterus epitelinde MUC1 ifade edilir⁷. Çalışmamızda, ratlar üzerinde STZ ile deneysel diyabet modeli oluşturulması sonrasında, diyabetin, hayvanların uterus dokusunda MUC1, kollajen lif, endometrial bezlerin çapı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamız da, deneysel diyabet modeli oluşturulduktan sonra, daha öncesinde ayrı ayrı çalışılmış fakat bir arada çalışılmayan uterus bez çapı, MUC1 ve kollajen liflerin bir bütün halinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Araştırma Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 65202830-050.04.04-51' numaralı izni ile yapılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları yaklaşık 250-300 gram ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendi ve kontrol ve diyabetik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hayvanlar, östrüs döngüsünün durumu yani, proöstrüs, östrüs, metaöstrüs ve diöstrüs aşamaları sıçanlarda vajinal smear yöntemi ile belirlenerek⁸, hayvanların östrüs döneminde uterus dokuları alındı. Sıçanlardan, kontrol grubuna serum fizyolojik (%0.9 NaCl), diyabet grubuna ise 60 mg/kg derişimlerde hazırlanan STZ, IP yoldan enjekte edildi. STZ verildikten iki gün sonra kuyruk veninden kan glukoz seviyesine bakıldı. Değeri 200-300 mg/dL'den büyük olan sıçanlar diyabet kabul edildi⁹.

Histopatolojik İnceleme

30 gün sonra uterus dokuları çıkarıldı. Doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra farklı konsantrasyonlarda alkoller ile dehidrasyon ve ksilol ile şeffaflandırma işlemi yapılarak sonrasında parafin bloklara gömüldü. Devamında parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Daha sonra uterusta, genel morfoloji için (H&E), kollajen lifleri gösterebilmek için ise Picro-sirius red boyama yöntemleri yapıldı. Ayrıca alınan doku örneklerine immünofloresan boyama yöntemi uygulandı. Bu yöntem için, MUC1 (Santa Cruz, sc-53381) antikorunu kullanıldı. Doku örneklerinin endometrium bölgesinde yer alan bezlerin çap değerleri de ölçülerek karşılıklı değerlendirme yapıldı. Her iki grubun uterusundan alınan seri kesitler

morfolojik analiz için kullanıldı. Kollajen lif yoğunluğu ve bez çap ölçüm değerleri için, Picro-sirius red boyama görüntüleri incelendi. Her gruptan x40 büyütmede 5 uterus görüntüsü alındı ve endometriyal kollajen Image J^{10,11} yazılımı kullanılarak ölçüldü.

Hematoksilen-eozin boyama

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3-4 µm'lik seri kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Ksilolde deparafinizasyon için 60 dk bekletildi. Sonrasında sırasıyla %100-%95-%80-%70-%50 alkol ve distile suda 2 kez çalkalama işlemi yapıldı. Hematoksilen ile 8 dk boyandı. Fazla boyanın akması için akarsuda çalkalandı. Devamında, asit alkole daldırıp çıkarma, amonyakta 30 sn ve akarsuda çalkalama işlemi yapıldıktan sonra eozin ile 5 dk boyandı. Sonrasında sırasıyla, %30-%50-%70-%80-%95-%100 alkol çalkalandı. Ksilolde 1 gece şeffaflandırma için ksilolde 1 gece bekletildi ve entellan ile kapatıldı.

Picro-sirius red boyama

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3-4 µm'lik seri kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Örnekler distile suda çalkalandıktan sonra picro-sirius red boyası 60 dk süresince boyandı. Boyama sonrası asetik asit solüsyonu ve %100'lük alkolde çalkalama işlemi yapıldıktan sonra entellan ile kapatıldı.

İmmünofloresan boyama bulguları

Parafin bloklardan alınan doku örneklerinden, 3-4 µm'lik seri kesitler 1 gece etüvde bekletildikten sonra aşağıda belirtilen işlem basamakları uygulandı.

Ksilolde deparafinizasyon, %100'lük alkol 2' dk, %100'lük alkol 2' dk, %95'lik alkol 2' dk, %80'lik alkol 2' dk, %70'lik alkol 2' dk, distile su 5 dk yıkandı. Mikrodalga fırında 2 defa 5'er dakika sırasıyla maksimum güçte ve 550W'da 10 mM sodyum sitrat tamponu (pH=6) içerisinde epitoplara açığa çıkarılması gerçekleştirildi. Pappen (Daido Sangyo Co., Ltd. Tokyo, Japan) ile örneklerin etrafı çizildi. Kesitler yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 2 kez 3'dk yıkandı. Kesitlerin immünoglobulinin nonspesifik taşınmasını engellemek için SuperBlock (Sky Tech Lab, USA) çözeltisinde oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. Kesitler primer antikorlarla 4 °C'de nemli karanlık ortamda gece boyu inkübe edildi. Bu çalışmada kullanılan primer antikor ve kullandıkları seyreltme oranları; MUC1 (1:100). Primer antikor pH=7.4 olan antibody diluent reagent (Invitrogen, USA) çözeltisi ile sulandırıldı. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 4 kez 3'er dakika yıkandı. Sekonder antikor; Goat Anti-Mouse IgG H&L (Alexa Flour 568): (ab175473) abcam ve oda

Uterusta Diyabet Etkileri

ısısında 1 saat nemli ortamda inkübe edildi. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 4 kez 3'er dakika yıkandı. 0.5 µg/ml DAPI (Sigma, USA) ile oda ısısında 5 dk çekirdek boyaması yapıldı. Yıkama çözeltisinde (PBS-Triton X-100) 5 dakika yıkandı. Kapatma mediumu ile kapatma yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Bezler ve MUC1'in immüno Floresan yoğunluğunun karşılaştırılması beş farklı hayvandan analiz yapılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism 8 yazılımı kullanıldı. İki grup arasındaki farkı analiz etmek için t - test kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

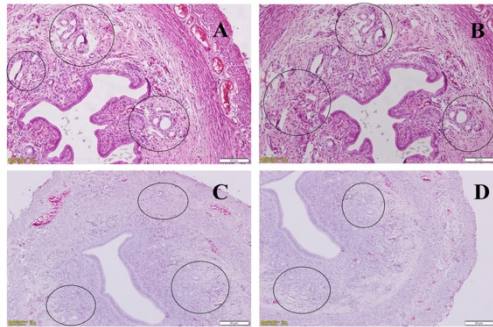
İstatistiksel Bulgular

Kontrol grubu bez çapı ortalama değeri: 244,439, SD değeri: 109,573, diyabet grupları için ortalama çap değeri: 60, 255, SD değeri: 22,894. Kontrol grubu MUC1 ekspresyon ortalama değeri: 14,400, SD değeri: 2,556, diyabet grupları için ortalama çap değeri: 31,129, SD değeri: 4,817.

Morfolojik Bulgular

Hematoksilen-eozin boyama

Kontrol ve diyabet grupları arası bez çapları karşılaştırıldığında bez çapları arasında farklılıklar belirlendi. Diyabet grubunun bez çaplarının kontrol grubuna oranla lümenlerinin daralmış olduğu gözlemlendi (Şekil 1).



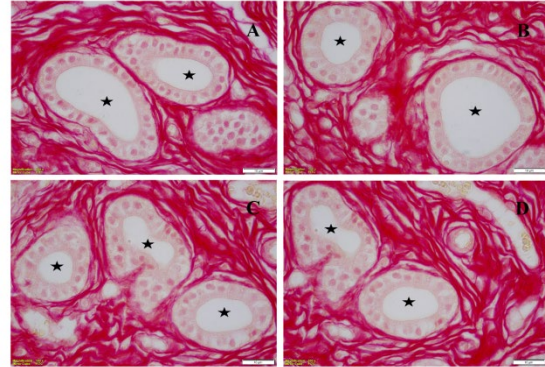
Şekil 1.

Kontrol (A, B) ve diyabet (C, D) grubu endometrial bez gösterimi, endometrial bezler (daire). (H&E x20).

Picro-sirius red boyama

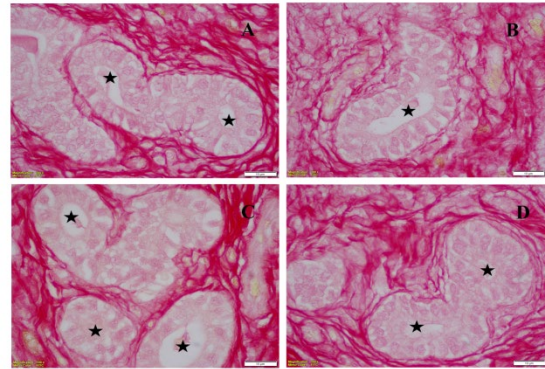
Kontrol grubu ile diyabet grubu uterus doku örnekleri karşılaştırıldığında çeşitli farklılıklar gözlemlendi. Uterus örneklerinin endometriyum bölgesinde yer alan tübüler bezlerin iki grup arası oldukça farklı olduğu dikkat çekti. Kontrol (Şekil 2) ve diyabet (Şekil 3)

gruplarında tübüler bez lümenleri arasında farklılık çarpıcı idi. Diyabet grubunda yer alan bezlerin lümen çaplarının oldukça daralmış olduğu gözlemlendi.



Şekil 2.

Kontrol grubu endometrial bez gösterimi, endometrial bez lümeni (yıldız). (Picro-sirius red x100).



Şekil 3.

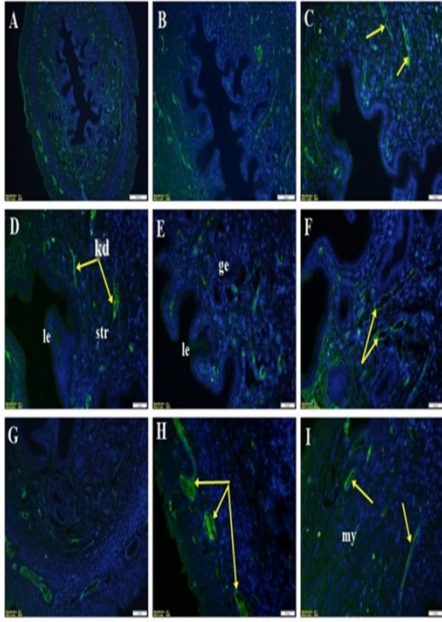
Diyabet grubu endometrial bez gösterimi, endometrial bez lümeni (yıldız). (Picro-sirius red x100).

İmmüno Floresan boyama bulguları

Kontrol ve deney gruplarına ait kontrol grubunda stromada ve miyometriyumda yer alan kan damarlarında MUC1 ekspresyonu tespit edildi (Şekil 4 A-I).

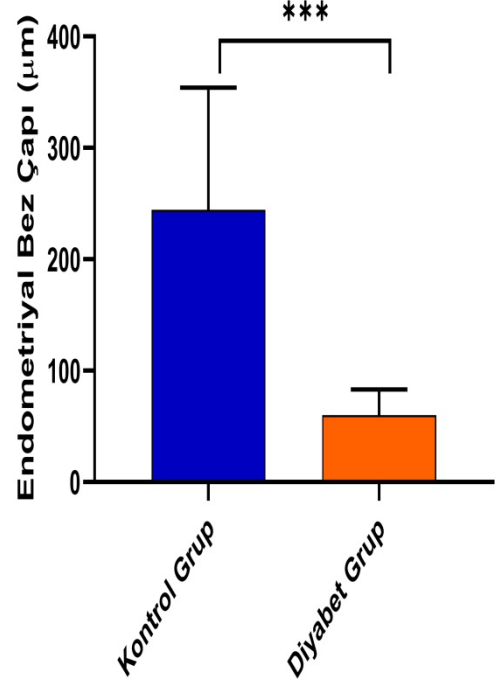
Diyabet grubunda ise, kontrol grubuna benzer şekilde stromada ve miyometriyumdaki kan damarlarında MUC1 ekspresyonu izlendi (Şekil 5 A-I). Fakat diyabet grubunda hem stromada hem de miyometriyumda yer alan kan damarları sayısında bir artış gözlemlendi. Diyabet grubunda endometriyumdaki uterus bezlerinin lümeninde MUC1 ekspresyonu gözlemlendi (Şekil 5 E). Stromal hücrelerin bazılarında MUC1 daha güçlü bir şekilde eksprese edildi (Şekil 5 F, I). Kontrol ve diyabet grupları arasında endometrial bez çapları karşılaştırıldığında diyabet grubunda azalma belirlendi (** $P < 0,0001$) (Şekil 6). MUC1'in immüno Floresan yoğunluğu kontrol ve diyabet grupları arasında belirlendi (** $P < 0,0001$) (Şekil 7).

Kontrol Grubu



Şekil 4.

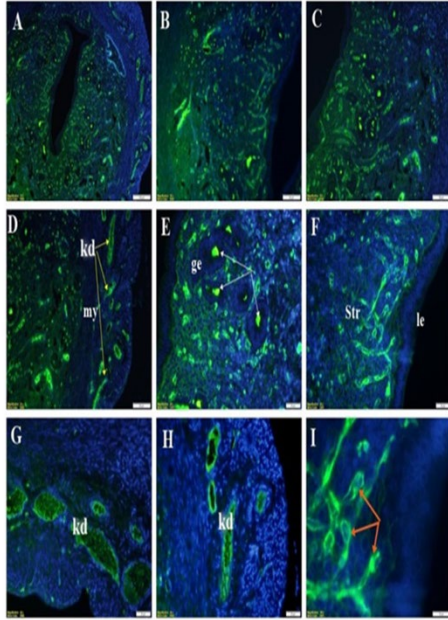
Kontrol grubunda MUC1 ekspresyonu. Kan damarları (sarı ok). Luminal epitel (le), glandüler epitel (ge), kan damarı (kd), stroma (str), miyometriyum (my).



Şekil 6.

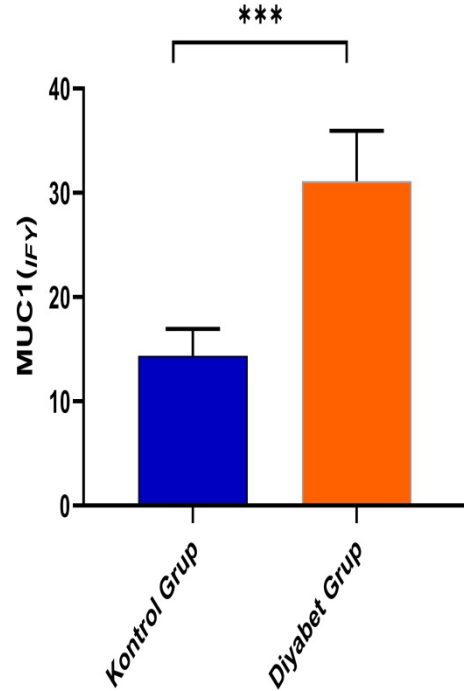
Kontrol ve diyabet grupları arasında endometriyal bez çaplarının karşılaştırılması. *** $P < 0.0001$.

Diyabet Grubu



Şekil 5.

Diyabet grubunda MUC1 ekspresyonu. Kan damarları (sarı ok), uterus bezlerinin lümeni (beyaz ok) ve yoğun MUC1 ekspresyonuna sahip stromal hücreler (turuncu ok). Luminal epitel (le), glandüler epitel (ge), kan damarı (kd), stroma (str), miyometriyum (my).



Şekil 7.

Kontrol ve diyabet grupları arası MUC1'in immüno Floresan yoğunluğunun karşılaştırılması. *** $P < 0.0001$.

Tartışma ve Sonuç

Diyabet, hiperglisemi veya insülin eksikliğinden kaynaklanan metabolik bozukluklar nedeniyle dişi genital sisteminde değişikliklere neden olur. DM, östrus döngüsünün zamanlamasını değiştirebilir, ovarian fonksiyonu değiştirebilir ve dişi sıçanlarda ovulasyonu azaltabilir veya ortadan kaldırabilir. Aynı zamanda, insüline bağımlı DM sıçan ve farelerde embriyonik rezorpsiyonu, konjenital anomalileri ve perinatal mortaliteyi artırarak doğurganlığı etkileyebilir¹². Önceki çalışmamızda, uterus endometriyumda kollajen lif yoğunluğu üzerinde diyabetin oldukça etkili olduğu belirlendi¹³. Kontrol grubu uterus bölgesi kollajen lif yoğun izlendi. STZ uyguladığımız diyabet grubu uterus örneklerinde, kollajen lif yoğunluğu kontrol grubuna oranla oldukça azalmış şekilde belirlendi. Kollajen lif yoğunluğunun gruplar arası değişkenlik gösterdiği uterus bölgesi endometriyum olarak işaretlendi. Grupların endometriyum bölgeleri arasındaki farklılıkları morfolojik analiz yapılarak gösterildi. Hayvanların kilo ve kan değerleri belirlendi. Diyabet grubu hayvanların kilo ve kan glikoz değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi¹³. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, diyabet grubunda yer alan uterus endometriyumunda kollajen lif yoğunluğunun azalmasına diyabetin etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, kollajen liflerin azalmasına yönelik etkinin, beraberinde doku bozulmalarına yol açabileceği ve bez yapıları üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği de söylenebilir. Literatürde, diyabetin uterus bez çaplarına olan etkisi ve MUC1 ekspresyonunu beraber gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Diyabet ve kontrol grubu arası endometrial bez yapıları karşılaştırılıp değerlendirildiğinde ise, diyabetin uterusun endometrial bezleri üzerinde olumsuz etkileri dikkat çekmektedir. Diyabet grubunda yer alan bezlerin lümen çaplarının kontrol grubuna oranla oldukça daralmış olmasında, diyabetin etkili olduğu fikri akla gelmektedir. Ayrıca, diyabet üzerinde oksidatif stresin etkileri bilindiğinden^{14,15}, bu durumun gerçekleşmesinde oksidatif stresin de rolünün olabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda oksidatif stres araştırılmıştır. Hiperglisemi, hiperinsülinemi ve dislipidemi oksidatif stresi indüklediği¹⁶ ve oksidatif stresin de beta ve endotel hücrelerin fonksiyon bozukluğuna yol açan patojenik bir faktör olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca oksidatif stresin mitokondride hasar meydana getirebildiği ve insülin salınımının azalması yönünde de etkili olduğu bilinmektedir. STZ uygulaması sonucu oluşan deneysel diyabet ile katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin miktarını azaltırken, malondialdehit miktarını artırmaktadır. Böylece oksidatif stresin artmasına yol açmaktadır¹⁷.

Yapılan bir çalışmada, DM'nin miyometriyumun sirküler ve longitudinal kasları arasındaki bağ dokusunun azalmasına, kan damarlarının genişlemesine, hücreler arası boşlukların artmasına, kollajen birikiminin artmasına ve miyometriyumun incelmesine neden olduğu bildirilmiştir¹⁸. Çalışmamızda da diyabet grubunda stromada yer alan kan damarlarının sayısında bir artış olduğu görülmüştür ve ayrıca miyometriyumda yer alan kan damarlarının sayıca arttığı ve çaplarının genişlediği gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise endometriyal epitel hücrelerinin bazal kısımlarında lipid birikimi olduğu bildirmiştir¹⁹. DM, ovaryumda ve endometriyumda anormalliklere neden olarak doğurganlığı azaltır ve kötü üreme sonuçlarına neden olmaktadır²⁰. DM'de lipid birikimi, hücre yapısında değişiklikler, normal doku devamlılığının bozulması ve kadın infertilitesiyle ilişkili endometriyum fonksiyonu gözlenmiştir²¹. Uterusun epitelyal, hücresel yapısı bozulur ve sitoplazmik lipid birikimi, organel disintegrasyonu ve apikal membran silyer gerilemesiyle karakterize olmaktadır¹⁹. MUC1'in uterus epiteline kayganlık, bakteriyel ve proteolitik saldırılara karşı koruma sağladığına inanılmaktadır. Daha da önemlisi, MUC1'in insan ve murin blastosist implantasyonunun tutunma aşamasında kritik rol oynayan integrinler ve selektinler gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu maskeleyen bir sterik engele neden olduğu düşünülmektedir²²⁻²⁴. Farelerde ve kadınlarda, implantasyon sırasında, apikal epitelde MUC1 ekspresyonunun azalmasına rol oynayan mekanizmalardaki düzensizliğin, implantasyonu ve erken gebeliğin oluşumunu engellediği bilinmektedir²²⁻²⁵. Aşırı eksprese edilen MUC1, E-kaderin ve beta-katenin bağımlı bir mekanizmayla lateral plazma membranındaki bağlantı komplekslerinin bütünlüğünü de zayıflatmaktadır²⁶. Çalışmamızda diyabet grubunda subliminal stromada artış gösteren MUC1 ekspresyonunun diyabetin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu çalışma, diyabetin uterus üzerinde etkilerinin anlaşılabilmesine yönelik bir katkı sağlayabilir. Diyabet ve ona yönelik tedavi süreçlerinin belirlenmesi ve yeni metotların geliştirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16.02.2024
Karar No: 76

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ö.K.B., Ü.S.S.; Veri toplama ve işleme: Ö.K.B., Ü.S.S., D.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ö.K.B., Ü.S.S., D.Ö.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ö.K.B.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28:169-80.
- Sinzato YK, Gelaleti RB, Volpato GT et al. Streptozotocin-induced leukocyte DNA damage in rats. *Drug And Chemical Toxicology* 2020;43(2):165-8.
- Özdenoğlu B, Ünver Saraydın S. Does diabetes alter immunolocalization of galectin-1 and galectin-3 in the rat ovary? *Int. J. Morphol* 2016; 34(2):742-51.
- Ünver Saraydın S, Özdenoğlu Kutlu B, Saraydın D. Influence of diabetes on morphometric index of ovarian follicles in streptozotocin-induced rats. *Med Lab Technol* 2022; 8(1):1.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394-424.
- Dhanisha SS, Guruvayoorappan C, Drishya S, Apeesh P. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122:98-122.
- Zhan XX, Zhao B, Diao C, Cao Y, Cheng R. Expression of Muc1 and cd176 (thomsen - friedenreich antigen) in papillary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2015; 26(1):21-6.
- Hamutoğlu R, Bulut HE, Kaloğlu C et al. The regulation of trophoblast invasion and decidual reaction by matrix metalloproteinase-2, metalloproteinase-7, and metalloproteinase-9 expressions in the rat endometrium. *Reprod Med Biol* 2020; 6;19(4):385-397.
- Ünver Saraydın S, Özdenoğlu Kutlu B, Saraydın D. Effects of diabetes on apoptosis and mitosis in rat hippocampus. *Biotech Histochem* 2021; 96(6):460-467.
- Chadchan, SB, Kumar V, Maurya VK, Soni UK, Jha RK. Endoglin (CD105) coordinates the process of endometrial receptivity for embryo implantation. *Molecular and cellular endocrinology* 2016; 425,69-83.
- Venegas B, De León Gordillo LY, Rosas G et al. In rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome, the acute blockade of ovarian β -adrenoreceptors improve ovulation. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17(1),95.
- Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J et al. Tungstate administration improves the sexual and reproductive function in female rats with streptozotocin-induced diabetes. *Human reproduction* 2007; 22(8),2128-35.
- Özdenoğlu Kutlu B, Ünver Saraydın S, Delibaş Ö. Effect of diabetes on uterus collagen fiber distribution. 7th International Conference On Medical & Health Sciences 2023; 1420-1426.
- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4:5.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5):599-622.
- Khodaeian M, Tabatabaei-Malazy O, Qorbani M, Farzadfar F, Amini P, Larjani B. Effect of vitamins C and E on insulin resistance in diabetes: a meta-analysis study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(11):1161-74.
- Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes, *Molecules* 2022; 27(3):950.
- Favaro RR, Salgado RM, Raspantini PR, Fortes ZB, Zorn TM. Effects of long-term diabetes on the structure and cell proliferation of the myometrium in the early pregnancy of mice. *International journal of experimental pathology* 2010; 91(5),426-35.
- Garris DR, Garris BL. Diabetes-induced, progressive endometrial involution characterization of perluminal epithelial lipoatrophy *Diabetes* 2003; 52(1),51-8.
- Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends in endocrinology and metabolism* 2011; 22(3),103-9.
- Garris DR. Ultrastructural analysis of progressive endometrial hypercytolipidemia induced by obese (ob/ob) and diabetes (db/db) genotype mutations: structural basis of female reproductive tract involution. *Tissue & cell* 2004; 36(1),19-28.
- Singh H, Nardo L, Kimber SJ, Aplin JD. Early stages of implantation as revealed by an in vitro model. *Reproduction* 2010; 139(5), 905-14.
- Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reproductive biology and endocrinology* 2004; 2,4.
- Wu F, Chen X, Liu Y et al. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16:60.
- Horne AW, Lalani EN, Margara RA, Ryder TA, Mobberley MA, White JO. The expression pattern of MUC1 glycoforms and other biomarkers of endometrial receptivity in fertile and infertile women. *Molecular reproduction and development* 2005; 72(2),216-29.
- Albaghdadi AJ, Kan FW. Endometrial receptivity defects and impaired implantation in diabetic NOD mice. *Biology of reproduction* 2012; 87(2),30.