

Araştırma Makalesi

Hipertiroidi ve Diyabetin Uterusta VEGF Lokalizasyonu Üzerine Etkisi

Effect of Hyperthyroidism and Diabetes on VEGF Localization in Uterus

Berna Özdenoğlu Kutlu ^{a,*}, Serpil Ünver Saraydın ^b, Özlem Delibaş ^c

^a **(sorumlu yazar) Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye, 0000-0002-0345-3940, bernaozenoglu@gmail.com.*

^b *Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye, 0000-0001-7639-7487.*

^c *PhD, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye, 0000-0002-1764-6807.*

ABSTRACT

Hyperthyroidism and diabetes are diseases of the endocrine system that may be associated with each other. The purpose of our study was to evaluate VEGF immunolocalization in the uterine tissue of rats with experimental diabetes and hyperthyroidism. The study examined the weight of 8-10 week old Wistar albino female rats weighing approximately 200-220 grams. The animals were kept in three groups according to the estrus cycle: control, diabetic, and hyperthyroid. Estrus was prolonged. The rats were given streptozotocin dissolved in 60 mg/kg concentrations to induce hyperglycemia. Uterine tissues from deceased rats were removed after 30 days via intraperitoneal injection. The animals were given thyroxine (L-thyroxine) hormones via subcutaneous filtration at a dose of 250 mcg/kg/day for 21 days to induce hyperthyroidism. After fixing the tissue samples in a 10% buffered neutral formalin solution, 3 µm sections were taken from the paraffin blocks. Immunohistochemical analysis was performed to determine VEGF localization in the tissue samples taken from the uterus. The obtained tissues were compared and evaluated, and photographs of the relevant areas were taken. When the control and experimental groups were evaluated, it was noted that VEGF localization was reduced in diabetic uterine tissue, especially in the epithelial and stromal regions. VEGF localization was reduced in the hyperthyroid group in both the control and experimental groups. Therefore, diabetes and hyperthyroidism, being endocrine diseases, may affect VEGF.

Keywords: Diabetes, Hyperthyroidism, Uterus, VEGF.

ÖZET

Hipertiroidi ve diyabet birbirleri ile ilişkili olabilen endokrin sistem hastalıklarıdır. Çalışmamızda, deneysel diyabet ve deneysel hipertiroidi oluşturulan ratlardan alınan uterus dokusu üzerinde VEGF lokalizasyonunun karşılıklı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada ağırlıkları yaklaşık 200-220 gram ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Kontrol, diyabetik ve hipertiroidi olmak üzere üç gruba ayrılan hayvanlar östrus siklusuna göre; östrüs dönemlerinde alındılar. Sıçanlara, deneysel diyabet oluşturmak için 60 mg/kg derişimlerde hazırlanan streptozotosin, intraperitoneal yoldan enjekte edildikten 30 gün sonrasında uterus dokuları çıkarıldı. Hayvanlarda hipertiroidi oluşturmak için 21 gün süre ile 250 mcg/kg/gün olmak üzere subkutan enjeksiyon yolu ile tiroksin (L-tiroksin) hormonu enjekte edildi. Doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formalin çözeltisinde tespit edildikten sonra parafin bloklardan 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan doku uterus örneklerine VEGF lokalizasyonunun belirlenebilmesi için immünohistokimyasal yöntem uygulandı. Elde edilen dokular karşılaştırılarak değerlendirildi ve uygun alanlardan fotoğraflar çekildi. Kontrol ve deney grupları karşılıklı değerlendirildiğinde diyabetik grupta yer alan uterus dokusunda özellikle, epitel ve stroma alanlarında VEGF lokalizasyonunun azalmış olduğu dikkat çekti. Hipertiroidi olan grupta da benzer şekilde kontrol grubundaki VEGF lokalizasyonunun deney grubunda azalmış olduğu belirlendi. Dolayısıyla, endokrin hastalıklar olan diyabet ve hipertiroidinin VEGF lokalizasyonu üzerinde etkili olduğu ve VEGF lokalizasyonu düzeyinin azalması yönünde katkı sağladığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Hipertiroidi, Uterus, VEGF.

Received: 18.11.2024; **Accepted:** 07.08.2025.

Cite for: Özdenoğlu Kutlu, B., Ünver Saraydın, S., Delibaş, Ö. (2025). Hipertiroidi ve Diyabetin Uterusta VEGF Lokalizasyonu Üzerine Etkisi. *Selçuk Sağlık Dergisi*, 6(3), 405–410. <https://doi.org/10.70813/ssd.1587251>

1. Giriş

Diyabet, günümüzün en önemli sağlık problemleri içinde yer almaktadır. Pankreasta langerhans adacıklarında bulunan β hücreleri tarafından üretilen insülin, kan glikoz seviyesinin ayarlanmasını sağlar. Hücrelerden salgılanan insülin salınımda veya hücrelerde meydana gelebilecek olumsuzluk sonucu Tip 1 diyabet hastalığı şekillenmektedir [1]. Diyabette, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, glukogenolizis ve glukoneogenez yolları ile glukozun karaciğerde üretimi artış göstermekte, kas ve yağ doku gibi perifer dokular tarafından glukozun alınması da azalmaktadır [2]. Sıçanlarda deneysel hiperglisemiye indükleyerek diyabetojenik ajan olarak kullanılan Streptozotosin (STZ), pankreas β hücrelerinin aşırı serbest radikal üretmesine neden olarak insülin biyosentezini ve salgılanmasının azalmasına yol açmaktadır [3]. Hipertiroidi metabolizmayı önemli ölçüde uyarırken ve ani kilo kaybına, hızlı veya düzensiz kalp atışlarına, terleme ve sinirliliğe neden olmaktadır [4]. Hipertiroidizmlı hastaların çoğunda tiroid bezi normalin iki üç katı kadar büyümekte bundan kaynaklı hiperplazi meydana gelmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda görülme sıklığı oldukça yüksektir [5]. 46kDa ağırlığında, homodimerik, heparine bağlı glikoprotein yapısında bir molekül olan, Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör hücreleri, makrofajlar, trombositler, keratinositler ve böbrek mesangial hücreleri de olmak üzere pekçok hücre tipi tarafından üretilmektedir. Kemik oluşumu, hematopoez, yara iyileşmesi ve gelişim gibi normal fizyolojik işlevlerde de VEGF görev almaktadır [6]. VEGF endotel hücre farklılaşması ve öncesinde var olan mevcut damarlardan yeni kapillerlerin gelişmesi için de gereklidir. Ayrıca, VEGF 'nin hücre yaşamı ve ciddi stres durumunda çoğalabilmesi için yaşamsal faktör olduğu yönünde de kanıtlar mevcuttur [7].

Damar endoteli büyüme faktörü olarak bilinen ve damar oluşumunu teşvik eden bir protein olan VEGF'nin çeşitli alt tipleri vardır ve bu tiplerin diyabet ve hipertiroidi gibi hastalıklarla ilişkisi farklılık gösterebilir [8]. Alt tipleri arasında VEGF-A, B, C,D ve PlGF yer almaktadır. Tiroit hormonları metabolizmayı ve oksijen tüketimini artırırken, bu artış, bazı dokularda hipoksiye benzer durumlar yaratabilir ve VEGF üretimini artırabilmektedir. Hipertiroidi durumunda ise bazı durumlarda tiroid bezinde vaskülarite artışına ve buna bağlı olarak VEGF ekspresyonunda yükselmesine yol açabilmektedir [9]. Diyabette VEGF-A artışının önemli olduğu

bilinmektedir ve kronik hiperglisemi, retinal damar hasarına neden olabilmektedir [10].

Hipertiroidi ve diyabet birbirleri ile ilişkili olabilen endokrin sistem hastalıklarıdır. Tiroid bezinin aşırı çalışması sonucunda hipertiroidi gelişir ve bu durumda kanda T3 ve T4 düzeyi yükselmektedir [11]. Diyabet ise, kan şekeri düzeyinin kontrol edilememesi ile meydana [2,12]. Hipertiroidi metabolizmayı hızlandırır, diyabet insülin üretimini ve dolayısıyla enerji üretimini engelleyerek sonuçta her iki hastalıkta kilo kaybı gerçekleşmektedir. Bu iki hastalık kalp, göz, cilt ve sinir sistemi problemlerine de neden olur. Hipertiroidi ve diyabetin ayrı ayrı uterus ile ovaryum üzerindeki etkileri çalışılmış fakat iki hastalığın uterusun kan damarları üzerindeki etkisi karşılaştırmalı olarak çalışılmamıştır. Dolayısıyla biz de bu çalışmamızda, diyabet ve hipertiroidi olan uterus dokusu üzerinde VEGF ekspresyonunun karşılıklı olarak değerlendirilmesini amaçladık.

2. Yöntem

Çalışmamızda ağırlıkları yaklaşık 200-220 gram ağırlığında 8-10 haftalık Wistar Albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendi. Devamında, kontrol, diyabetik ve hipertiroidi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hayvanlar östrus siklusuna göre; östrüs dönemlerinde alındılar [13].

Sıçanlara, kontrol grubu için serum fizyolojik (%0.9 NaCl), diyabetik deney grubu için 60 mg/kg derişimlerde hazırlanan streptozotosin intraperitoneal yoldan [12], hipertiroidi deney grubu için ise tiroksin (L-tiroksin) hormonu 21 gün süre ile 250 mcg/kg/gün olmak üzere subkutan enjeksiyon yolu [11] ile verildi. Sonrasında hayvanların 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 uterus doku örneklerine VEGF proteinini (VEGF-A, abcam;1:50, AEC kromojen) gösterebilmek için immünohistokimyasal yöntem uygulandı. Mikroskopik değerlendirme için alınan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirilerek uygun alanlardan fotoğraflar çekildi. Semikantitatif değerlendirme için (Tablo 1), bütün kesitler birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından incelenerek, uterus dokusunda VEGF antikorunun boyanma derecesine göre; boyanma olmamış ise negatif (-), hafif derecede boyanma olmuş ise (+), orta derecede boyanma olmuş ise (++), kuvvetli derecede boyanma olmuş ise

(+++), çok kuvvetli derecede boyanma olmuş ise (+++++) boyanma olarak uterus dokuları değerlendirildi [14].

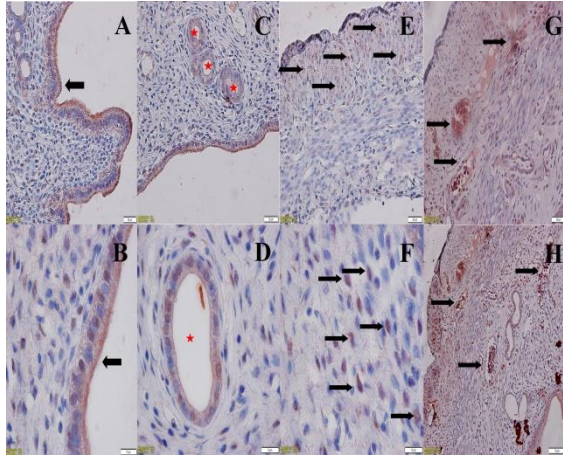
3. Sonuçlar

Kontrol grubu ile deney grupları uterus doku örnekleri karşılaştırıldığında, üç grup arasında çeşitli farklılıklar bulundu. Kontrol grubunda VEGF'nin, uterusun epitel bölgesinde lokalize olduğu dikkat çekti. Epitel bölgesinde özellikle mikrovillus ve sitoplazmik alanlarda VEGF lokalizasyonunun yoğun olduğu belirlendi. VEGF lokalizasyonun, endometrial bezlerin epitel hücrelerinin sitoplazma bölgeleri ve endometrium stromasında yer alan bazı stromal

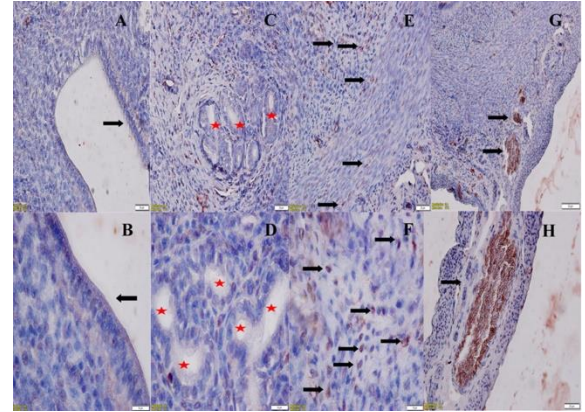
hücrelerde de gerçekleştiği gözlemlendi. Stroma içerisinde yer alan kan damarlarında da lokalizasyon oldukça belirgindi (Şekil 1). Diyabetik deney grubunda epitel bölgesinde benzer şekilde VEGF lokalizasyonu izlendi fakat kontrol grubuna oranla azalmış olduğu gözlemlendi. Endometrial bezlerde, stroma alanları ve kan damarlarında VEGF lokalizasyonun kontrol grubuna oranla benzer şekilde azaldığı gözlemlendi (Şekil 2). Hipertiroidi olan deney grubunda ise diyabet grubunda olduğu gibi, epitel, endometrial bezler, stroma alanları ve kan damarlarında VEGF lokalizasyonun azaldığı dikkat çekti (Şekil 3).

Table 1. Kontrol ve deney grubunun semikantitatif yönden değerlendirilmesi.

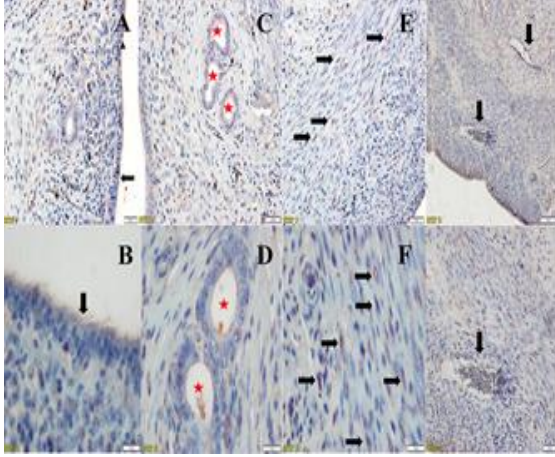
VEGF	Luminal Epitel	Bez Epiteli	Stroma	Kan Damarı
Kontrol	+++	++	++	++
Diyabetik	+	+	+	+
Hipertiroidi	+	+	+	+



Şekil 1. Kontrol grubu VEGF immüno lokalizasyonu, uterus epiteli (ok işareti), A) 40X B) 100X. Kontrol grubu VEGF immüno lokalizasyonu, uterus endometrial bez (yıldız işareti), C) 40X D) 100X. Kontrol grubu VEGF immüno lokalizasyonu, uterusun stromal hücreleri (ok işareti), E) 40X, F) 100X. Kontrol grubu VEGF immüno lokalizasyonu, uterus kan damarları (ok işareti), G) 40X, H) 20X.



Şekil 2. Diyabetik grubu VEGF immüno lokalizasyonu, A) 40X B) 100X. Uterus epiteli (ok işareti). Diyabetik grubu VEGF immüno lokalizasyonu, C) 40X, D) 100X, Uterus endometrial bez (yıldız işareti). Diyabetik grubu VEGF immüno lokalizasyonu, E) 40X, F) 100X. Uterusun stromal hücreleri (ok işareti). Diyabetik grubu VEGF immüno lokalizasyonu, G) 20X, F) 40X, Uterus kan damarları (ok işareti).



Şekil 3. Hipertiroidi grubu VEGF immüno lokalizasyonu, A) 40X B) 100X, Uterus epiteli (ok işareti). Hipertiroidi grubu VEGF immüno lokalizasyonu, C) 40X, D) 100X, Uterus endometrial bez (yıldız işareti). Hipertiroidi grubu VEGF immüno lokalizasyonu, E) 40X, F) 100X, Uterusun stromal hücreleri (ok işareti). Hipertiroidi grubu VEGF immüno lokalizasyonu. G) 20X, H) 40X. Uterus kan damarları (ok işareti).

4. Tartışma

Endokrinolojik hastalıklar içerisinde en sık gözlenen diyabet ve tiroid hastalıkları geniş yaş gruplarıyla beraber, sosyoekonomik seviyeleri etkileyebilen metabolik hastalıklar olarak bilinmektedir [15]. Diyabet, mikrovasküler ve makrovasküler yapıları etkileyen komplikasyonlara sahip yaygın bir hastalıkken, hipotiroidide ise belirti ve bulgular, tiroid hormon eksikliğinin meydana getirdiği metabolik olaylarda yavaşlama ve glukozaminoglikanların interstisyel dokuda birikimi sonucu açığa çıkmaktadır [16]. Hipotiroidili olguların önemli bir kısmına otoimmün kronik tirodit söz konusu olduğu için Tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün kökenli hastalık eşlik edebilmektedir [17]. VEGF, endotelial hücreler için güçlü bir mitojen ve temel anjiyogenik faktör olarak tanımlanabilmektedir [18]. Diyabetin uzun süreli komplikasyonlarından birçoğu bozulmuş anjiyogeneze ilişkili olan vasküler bozukluk ile karakterizedir [19]. Anjiyogeneze varolan kan damarlarından yeni kan damarı oluşumu şeklinde bilinmektedir [20]. VEGF, heparin bağımlı bir glikoproteindir. Makrofajlar tarafından üretilmekle beraber, fibroblast, endotelial ve epidermal hücreler tarafından da sentezlenebilmektedir. Spesifik reseptörlerine bağlanarak etki göstermesinin yanı sıra, VEGF endotelial hücrelerin mikrovasküler tüp formasyonunu, migrasyonunu ve proliferasyonunu uyarak, güçlü anjiyogenik etki de göstermektedir

[21]. Ayrıca VEGF, yetişkinlerde menstrüel siklus gibi normal anjiyogenik süreçte de katılmaktadır [22]. VEGF, endometriyumda anjiyogenezin ve vasküler fonksiyonun kilit bir düzenleyicisidir ve implantasyon sürecine katkısı iyi bir şekilde belirlenmiştir. Diyabetin kadın üreme sistemi üzerinde ciddi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan diyabet modelinde ve diyabet hastalarında serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [23]. Çalışmalar da, diyabetli ratlarda folikülogenezin etkilendiği bildirilmiştir [24]. Yapılan bir çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik koşulların diyabetik sıçanların uterus kesitlerinde VEGF lokalizasyonunun önemli ölçüde artırdığını ve muhtemelen anormal anjiyogeneze yol açtığı gösterilmiştir [25]. VEGF diyabetik koşullarda retinopati, nöropati, nefropati ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [25]. VEGF, tümör proliferasyonu ve çeşitli patolojik süreçlerde hayati bir rol olan anjiyogeneze rol oynayan kritik bir büyüme faktörüdür [25]. VEGF sadece endotelial hücre proliferasyonunu indüklemekle kalmaz, aynı zamanda hücre göçünü teşvik eder ve apoptozu baskılar. Bu nedenle, diyabetik komplikasyonlardaki kilit mekanizmalardan biri olan patolojik anjiyogenezin önemli bir düzenleyicisidir. Anormal anjiyogeneze, kanama, fibrozis ve inflamasyona yol açan, düzenli bir oryantasyon olmaksızın yeni damarların oluşması ve yayılması ile karakterizedir [25]. Çalışmamızda diyabetin uterusu VEGF lokalizasyonunu azalttığı görüldü. Dolayısıyla, diyabetin seks hormonları üzerinde değişiklik yaparak VEGF lokalizasyonunda bir azalmaya neden olabileceğini düşünüyoruz.

Tiroid hormonları normal memeli gelişimi için gereklidir ve kardiyovasküler, sinir, bağışıklık ve üreme sistemlerinde temel roller oynadığı iyi bilinmektedir. Gerçekten de, tiroid fonksiyon bozukluğunun kadın üreme kapasitesi üzerinde çeşitli etkileri olduğu bildirilmiştir [26]. Ayrıca, tiroid hormonlarının doğum sonrası ve olgunlaşmamış sıçanların yumurtalıklarında foliküler gelişimde önemli rol oynadığını daha önce de bildirilmiştir. Bununla birlikte, tiroid hormonlarının üreme kapasitesini etkileme mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır ve çeşitli faktörler tek başına veya birlikte rol oynayabilmektedir. Ayrıca, tiroid hormonlarının genç yetişkin sıçanlarda uterus gelişimi ve işlevi üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

Normal menstrüel siklus ve folikülogenez için hipotalamus-hipofiz-ovaryum eksen ve hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen arasında bir denge olmalıdır.

Ovaryum hücrelerinde (oosit, granüloza hücreleri) tiroid hormon reseptörleri bulunmaktadır. Bu durum tiroid hormonlarının bu organ üzerinde etkili olduğunu göstermektedir [27]. Dahası insan endometriyumunda tiroid hormon reseptörlerinin varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur [28]. Hipotiroidi bu organlar üzerine doğrudan kendi reseptörleri aracılığıyla ya da hipofiz eksenini aracılığıyla etki ederek infertiliteye neden olmaktadır [29].

Çalışmalar hipertiroidli kadınların plazma testosteron ve androstenedion seviyelerinin yüksek olduğunu ve bunların periferik dönüşümle estradiol ve estrona dönüşerek seviyelerinin artırdığını bildirmektedir. Yapılan bir çalışmada dişi ratlarda deneysel olarak oluşturulan hipertiroidli modelinde, kontrol grubuna göre hipertiroidli ratlarda estradiol ve progesteron konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir [30]. Başka bir çalışma, adet görmeye devam eden hipertiroidli kadınlarda östrojenin önemli ölçüde arttığını ancak progesteronun değişmediğini göstermiştir. Ayrıca, bir in vitro çalışma tiroid hormonlarının insan korpus luteum hücrelerinden P4 salınımını dolaylı olarak büyük ölçüde uyardığını göstermiştir [31]. Östrojen, testosteron ve androstenedion plazma seviyelerinin hipertiroidli durumda arttığı bilinmektedir. Tiroid hormonları, uterus reseptörleri aracılığıyla etki göstererek östrojene verilen yanıtı düzenlemektedir [31]. Yapılan bir çalışmada hipotiroidli durumda azalan tiroid hormonlarının etkisiyle uterus östrojene tepkinin azaldığını göstermiştir [32]. Tiroid hormonlarının farklı tiroid durumlarında hipofiz eksenini üzerinden seks hormon seviyelerini değiştirerek menstrüel düzensizliklere neden olabileceği ve uterus fonksiyonunu etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Kısaltmalar

VEGF Vasküler endotelial büyüme faktörü
STZ Streptozotocin

Teşekkür

Yoktur.

Yazar Katkıları

“SS, BK ve ÖD konu seçimi, deneysel aşama, analiz, yorum ve sonuç kısımlarında görev aldı. BK, makalenin yazımına büyük katkı sağladı. Tüm yazarlar, makalenin son halini okuyup onayladı.”

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Veri Erişilebilirliği

Bu çalışmada elde edilen veriler, makul bir talep üzerine sorumlu yazardan temin edilebilir.

Beyanlar

Etik Onayı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 29.03.2023 tarihli 65202830-050.04.04-59 karar numarasıyla etik açıdan uygun görülmüştür.

Çıkar Çatışması

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Referanslar

- [1]. Ucer Ozgurel S, Swallow EA, Metzger CE, Allen MR. (2022). Femoral Skeletal Perfusion is Reduced in Male Mice with Type 1 Diabetes. *Calcif Tissue Int*: Sep;111(3):323-330.
- [2]. Unver Saraydin S, Özdenoğlu Kutlu B, Saraydin D. (2022). Influence of Diabetes on Morphometric Index of Ovarian Follicles in Streptozotocin-Induced Rats. *Medical Laboratory Technology Journal*: 8(1), 1-11.
- [3]. Szkudelski T. (2001) The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*: 50:537- 46.
- [4]. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews*, 31 (5):702-755.
- [5]. Madazlı R, Bulut B, Oncül M, Artar G, Benian A. (2007). *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 38:46 – 50.
- [6]. Groh A, Jahn K, Gröschl M, Hillemacher T, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H and Heberlein A. (2019). Short Communication: Interaction of Nerve Growth Factor (NGF) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Healthy Individuals. *Disease Markers*: 7510315.
- [7]. Mercurio A M. (2019). VEGF/Neuropilin Signaling in Cancer Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*: 20, 490.
- [8]. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009;153(2):347-358.
- [9]. Antonetti D.A., Silva P.S., Stitt A.W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021;17:195–206.
- [10]. Rehman ZU, Khan J, Noordin S. Diabetic foot ulcers: contemporary assessment and management. *J Pak Med Assoc*. 2023;73(7):1480-1487.
- [11]. Unver Saraydin S, Basol K, Saraydin D. (2023). Determination of VASA and IFITM3 immunolocalization in experimental hyperthyroidism in rat ovaries at the stage of diestrus. *AJPCB*, 6(1):18-27.
- [12]. Ozdenoglu B, Unver Saraydin. (2016). Does Diabetes Alter Immunolocalization of Galectin-1 and Galectin-3 in the Rat Ovary? *Int. J. Morphol*, 34(2):742-751.
- [13]. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicol Pathol*. 2015;43(6):776-793.
- [14]. Kaloğlu C, Bulut HE, Hamutoğlu R, Korkmaz EM, Önder O, Dağdeviren T, Aydemir MN. (2020). Wingless ligands and beta-catenin expression in the rat endometrium: The role of Wnt3 and Wnt7a/beta-catenin pathway at the embryo-uterine interface. *Mol Reprod Dev*: 87(11):1159-1172.
- [15]. Khursid A, Zardad M, Ifikhar Q. (2009). The prevalence of cutaneous manifestations of diabetes mellitus; *J Ayup Coll Abbottabad*, 21 (2), 76-79.
- [16]. Pemayun TG. (2016). Current diagnosis and management of thyroid nodules. *Acta Med Indones*, 48:247–257.
- [17]. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. (2004) Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*, 291:228-238.
- [18]. Mironidou-Tzouveleki M, Tsartsalis S, and Tomos C. (2010). Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic nephropathy of type 1 diabetes mellitus. *Curr Drug Targets*, 12, 107-14.
- [19]. Martin A, Komada MR, and Sane DC. (2003). Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Med Res Rev*, 23, 117-45.
- [20]. Bhisitkul RB. (2006). Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol*, 90, 1542-7.
- [21]. Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, Oswald TM, Cui D, and Zhang F. (2004). Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival. *Ann Surg*, 239, 866-75.
- [22]. Lu M, and Adamis AP. (2002). Vascular endothelial growth factor gene regulation and action in diabetic retinopathy. *Ophthalmol Clin North Am*, 15, 69-79.

- [23]. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 17(1), 24–38.
- [24]. Shima H, Nacem E, Hassan M, Hossein N. (2011). Aloe vera gel protects ovarian structure in diabetic rat. *American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences*, 3(3), 197-203.
- [25]. Gu CJ, Xie F, Zhang B, Yang HL, Cheng J, He YY, Zhu XY, Li DJ, Li M.Q. (2018). High Glucose Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Uterus Endometrial Cancer Cells by Increasing ER/GLUT4-Mediated VEGF Secretion. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 50(2), 706–720.
- [26]. Kong L, Wei Q, Fedail JS, Shi F, Nagaoka K, Watanabe G. (2015). Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *The Journal of reproduction and development*, 61(3), 219–227.
- [27]. Mahmud T, Khan QU, Saad S. (2021). The Interplay Between Hyperthyroidism and Ovarian Cytoarchitecture in Albino Rats. *Cureus*, 13(4).
- [28]. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. (2011). Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril*, 95(1): 230-237.
- [29]. Bozoglu H, Karaca T. (2015). Oestrogen Receptor Alpha and Progesterone Receptor in Uterus and Ovaries on Different Days of The Oestrus Cycle in Hyperthyroid Rats. *Asian JMedSci*, 6(4):14-20.
- [30]. Lutsyk, A, Sogomonian, E. (2012). Structural, functional, and lectin histochemical characteristics of rat ovaries and endometrium in experimental hyper- and hypothyroidism. *Folia histochemica et cytobiologica*, 50(3), 331–339.
- [31]. Silva JF, Ocarino M. (2018). Thyroid hormones and female reproduction. *Biology of Reproduction*, 99(5):907- 921.
- [32]. Inuwa IM, Williams MA. A. (2006). Morphometric study on the endometrium of rat uterus in hypothyroid and thyroxine treated hypothyroid rats. *Ups J Med Sci*, 111(2):215- 226.]