

MATERNAL SİRKADİYEN RİTİM DEĞİŞİKLİĞİNİN ERİŞKİN YAVRU OVARYUM DOKULARINDA HÜCRE PROLİFERASYONU VE APOPTOZ ÜZERİNE EPİGENETİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gamze ZENGİN¹, Gizem Gamze TAS¹, Leyla SATI¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya

GİRİŞ

Üreme sistemi, fotoperiyodik işaretler ile aydınlık/karanlık döngüsüne bağlı olan düzenli ve hassas bir ritmiklik sergiler (1). Maternal sirkadiyen ritim bozulmasının, anne de olduğu kadar yavru soylarda özellikle üreme sistemi ve metabolik sağlık açısından etkileri tam olarak bilinmemektedir (2). Çalışmamızda, gebelik ve laktasyon dönemlerinde maternal sirkadiyen ritim değişikliği ile erişkin döneme gelen yavruların ovaryumlarındaki hücre ölümlü ve proliferasyon arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

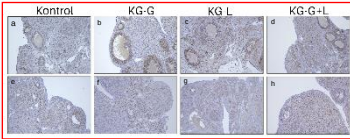
MATERYAL METOD

Çalışmamızda gebelik ve laktasyon süreçlerinde anneler **kontrol** (12 saat aydınlık/12 saat karanlık), **kısa gün** (KG; 8 saat aydınlık/16 saat karanlık) ve **uzun gün** (UG; 16 saat aydınlık/8 saat karanlık) periyotlarına bırakılmıştır. Annenin gebelik ve laktasyon dönemindeki koşullarına bağlı olarak yavrular;

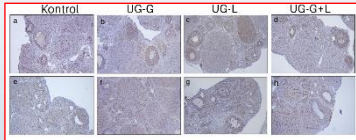
- Kontrol,
- Kısa gün gebelik (KG-G),
- Kısa gün laktasyon (KG-L),
- Kısa gün gebelik ve laktasyon (KG-G+L),
- Uzun gün gebelik (UG-G),
- Uzun gün laktasyon (UG-L),
- Uzun gün gebelik ve laktasyon (UG-G+L)

deney gruplarına ayrılmıştır (n=5 sıçan/grup). Laktasyon bitimi tüm gruplar kontrol şartlarına alınmıştır.

Postnatal 90. günde ovaryum dokuları alınarak immünohistokimya yöntemi ile ovaryum foliküllerindeki (primordiyal, primer, sekonder, preantral, antral), aktif kaspaz-3 (apoptoz belirteci) ve PCNA (proliferasyon belirteci) proteinlerinin ekspresyonları, boyanma şiddeti (0: boyanma yok, 1: zayıf, 2: orta, 3: güçlü) ve boyanma alanı (%50'den az ise 1, %50'ye eşit veya daha fazla ise 2) çarpımı skorlaştırarak değerlendirilmiştir (3).



Şekil 1. Kontrol ve Kısa gün gruplarına ait PCNA (a-d) ve aktif kaspaz-3 immün boyanmaları (e-h)



Şekil 2. Kontrol ve Uzun gün gruplarına ait PCNA (a-d) ve aktif kaspaz-3 immün boyanmaları (e-h)

SONUÇ

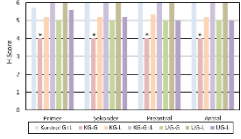
Bulgularımız, gebelik ve laktasyon süreçlerindeki maternal sirkadiyen ritim değişikliğinin 'epigenetik olarak' yavru ovaryumlarında **hücre proliferasyonu** ve **apoptoz dengesini**, ayrıca **folikülogenezi** etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

BULGULAR

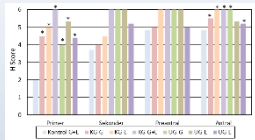
PCNA proteini ve **aktif kaspaz-3 proteini** foliküllerin granuloza hücrelerinde oositte, germinal epitelde ve korpus luteumda kontrol (Şekil 1-2), kısa gün (Şekil 1) ve uzun gün (Şekil 2) gruplarında pozitif işaretlenmiştir (Şekil 1, Şekil 2). **PCNA Proteini** KG-G grubunda sekonder, preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinde belirgin şekilde azalan ekspresyon göstermiştir ($p<0,05$) (Şekil 1-b, Şekil 3). **Aktif kaspaz-3 proteini** açısından tüm deney gruplarında özellikle primer ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinde anlamlı bir artış izlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 1 f-g-h, Şekil 2 f-g-h).

TARTIŞMA

Granuloza hücreleri, ovaryumda folikül büyümesi ve ovulasyonda önemli rol oynar (4). Farklı doku ve sistemlerde sirkadiyen saat ile proliferasyon ve apoptoz arasındaki ilişkili gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Çalışmamızda da **deney gruplarında apoptozun özellikle primer ve antral foliküllerde arttığı** gösterilmiştir.



Şekil 3. PCNA protein ekspresyonlarına ait HScore sonuçları (* $p<0,05$)



Şekil 4. Aktif kaspaz-3 protein ekspresyonlarına ait HScore sonuçları (* $p<0,05$)

KAYNAKLAR

1. Boden, MJ., et al., Reproduction, 2006
2. Sati L., Reproduction, 2020
3. Yeh J., et al., Reprod Biol Endocrinol., 2008
4. NGJ Costermans, et al., Molecular Human Reproduction, 2019
5. Chu, G., et al., Chronobiol Int., 2018