

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MORFOLOJİ ANABİLİM DALI
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet KANTER

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARIN TESTİS DOKULARINDA
EGZERSİZİN KORUYUCU ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

İlhan ÖZDEMİR

Referans no: 452293

EDİRNE – 2012

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MORFOLOJİ ANABİLİM DALI
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet KANTER

**DENEYSEL DİYABET OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARIN TESTİS DOKULARINDA
EGZERSİZİN KORUYUCU ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

İlhan ÖZDEMİR

Tez No :

EDİRNE – 2012

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Mehmet KANTER danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi İlhan ÖZDEMİR tarafından tez başlığı “Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Testis Dokularında Egzersizin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 27/12/2012 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.

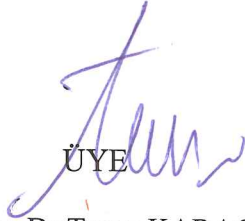
JÜRİ BAŞKANI

Prof.Dr.Mehmet KANTER



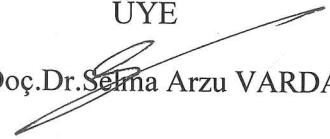
ÜYE

Doç.Dr.Turan KARACA



ÜYE

Doç.Dr.Selma Arzu VARDAR



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdür Vekili

TEŐEKKÜR

Eğitimim süresince, yetiŐmemde büyük emeği olan ve benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen aileme minnettarım. Lisansüstü eğitimim boyunca beni yetiŐtiren, bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, çalıŐmam sırasında bilimsel katkıları ve yardımlarını esirgemeyen, danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet KANTER'e, araŐtırmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Doç. Dr. Turan KARACA, Doç. Dr. Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN, Doç. Dr. YeŐim Hülya UZ, Uz. Biol. Mustafa ERBOĞA, Biol. Soner UYSAL'a ve çalıŐmam boyunca yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
DİABETES MELLİTUS	4
DİABETES MELLİTUS VE ERKEK İNFERTİLİTESİ	7
DENEYSEL DİYABET MODELLERİ	9
EGZERSİZ	10
EGZERSİZİN ERKEK İNFERTİLİTESİNE ETKİSİ	10
TESTİSİN HİSTOLOJİSİ	12
PROLİFERE HÜCRE NÜKLEER ANTİJENİ	19
APOPTOZİS	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR	28
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	50
ÖZET	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	56
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	66
ÖZGEÇMİŞ	68
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DM	: Diabetes mellitus
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
H&E	: Hematoksilen+Eozin
İp	: İntraperitoneal
LH	: Luteinizan hormon
PBS	: Fosfat buffer solüsyonu
PCNA	: Prolifere hücre nükleer antijeni
STZ	: Streptozotosin
TUNEL	: Terminal deoxynucleotidyl transferase - mediated dUTP-biotin nick end-labeling

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülinin tip 1 diyabete bağı olarak gelişen olası komplikasyonları nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açabilen, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkileyen, kronik metabolik bir hastalıktır (1). İnsülin salınımı, insülin fonksiyonlarında bozulma veya azalma ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalar ile karakterize edilmektedir. Bu bozulmalar ile akut (güçsüzlük, poliüri, polidipsi vb.) veya kronik (retinopati, nöropati, nefropati, kalp hastalıkları, periferik damar hastalıklar. vb.) hastalıklarda ve komplikasyonlarda artma olmaktadır (2). Diyabet için yeni ilaçlar ile ilaç uygulama teknikleri, adacık transplantasyonu gibi yeni teknikler geliştirilmiş ve diyabetten korunmak için insülin genleri bulunmaya çalışılmış olmasına rağmen (3,4), şeker hastalarında kronik olarak ortaya çıkan ve yaşam kalitesini düşüren komplikasyonların niteliği tam olarak tespit edilememiştir. Diyabetin sebep olduğu impotens; hem kadın hem de erkeklerde yıllardır araştırılmış olmasına rağmen, hala karanlıkta kalmış pek çok bölümü bulunmaktadır. Önemli ölçüde morbiditeye, mortaliteye ve tedavisinden dolayı da büyük bir ekonomik kayba neden olduğundan, hastalığın etiyoloji, tanı ve tedavisine yönelik çalışma sayısı her geçen gün artmaktadır. Uzun vadeli diyabetik komplikasyonlar birçok doku, organ ve sistemin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Dünyada DM etkisinde olan milyonlarca insan vardır. DM komplikasyonları nedeniyle birçok ülkede ölümler meydana gelmektedir. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri diyabet ölüm nedenleri sıralamasında yedinci durumdadır ve 15 milyondan fazla diyabetli bulunmaktadır (5). Diyabet modern dünya sağlığının en önemli göstergelerinden birisidir. İnsidansı her geçen gün hızla artmaktadır. 2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından sunulan raporlarda, günümüzde dünyada 177 milyon kişinin diyabetten etkilendiği, ancak bu

sayının 2025 yılında yaklaşık 300 milyon kişiyi bulacağı bildirilmiştir (6). Diyabet, hem kadınlarda hem de erkeklerde üreme bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir. Sıçan diyabet modellerinde gonadotropin releasing hormon (GnRH) hipofiz cevabının azaldığı gösterilmektedir. Diyabetik bireylere GnRH uygulandığında Luteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) cevaplarında dalgalanmalar olduğu bildirilmektedir. Diyabetiklerde olgunlaşmamış ve apoptoza giden, az hareketli, anormal akrozoma ve morfolojiye sahip sperm yüzdesi oldukça yüksektir (7). Diyabetin sebep olduğu, azalmış testosteron düzeyi ve zayıflamış spermatogenezis, sperm sayısı ve hareketliliğindeki değişiklikler, testis ağırlığındaki azalma, testislerin tunika albugineasında, seminifer tübüllerde, Sertoli hücrelerinde, interstisyel dokuda ve Leydig hücrelerindeki histolojik değişiklikler diyabetli erkeklerde sıkça rastlanan bulgulardır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, diyabetli testis dokusunda apoptozisin arttığı ve bundan dolayı da spermatogenezisde bozulmaların ortaya çıktığı gösterilmiştir (8). Koh 'un 2007 yılında yaptığı çalışmaya göre; diyabetli erkek sıçanların Leydig hücrelerinde farklılaşma ve proliferasyonda azalma, hipofiz-testis ekseninde değişiklikler meydana gelmiştir. Bundan dolayı testosteron düzeylerinin düşmesi; germ hücrelerinde apoptoza ve normal olmayan spermatogenezise sebep olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, diyabetli testis dokusundaki, apoptozis mekanizmasına dahil olan proteinlerin rollerine ilişkin çalışma sayısı oldukça azdır (9). Egzersizin diyabet tedavisinde önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Fiziksel aktivite, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet riskini azaltır. Fiziksel aktivite kan basıncını düşürmeye yardımcı olur, yüksek lipoprotein kolestrolü iyileştirir, hatta belirgin kilo kaybı olmadan aşırı kilolu kişilerin kandaki glikoz kontrolünü sağlar, kolon ve meme kanseri riskinin azalmasına neden olur (10). Egzersiz, halen tip 2 diyabet hastalarının tedavisinde, özellikle insülin direncinin baskın olduğu erken dönemde, ihmal edilen bir boyuttur. Haftanın 4-5 gününde en az 30 dakikalık hafif egzersiz yapılması tavsiye edilir. Tip 1 diyabet hastalarında, ketoasidoz presipitasyonu ya da hipoglisemiye önlemek için, tedavi rejiminin güvenli egzersizler içerecek şekilde ayarlanması yerinde olacaktır.

Amerikan Tıbbi Spor Okulu uygun endurans ve direnç eğitimi içeren fiziksel aktivitenin Tip II diyabet için önemli bir tedavi edici modalite olduğunu belirtmektedir. Amerikan diyabet cemiyeti'nin 2001 yılında çıkardığı klinik rehberde, egzersizin Tip II diyabet üzerindeki gerekliliği ve önemini vurgulanmaktadır (11). Birçok çalışmada, egzersizin Tip II diyabeti olan kişiler için yararları gösterilmektedir. İnsülin tedavisi ile birlikte düzenli olarak egzersiz yapıldığında kanda glikoz düzeyinin düştüğü, dışarıdan ek olarak alınan

insülin gereksiniminin azaldığı ve glikoz toleransının arttığı belirtilmektedir (12). Düzenli fiziksel aktivite, düşük Tip II diyabet gelişme riskiyle ilişkilidir. Araştırmaların sonuçlarına göre, düzenli egzersiz yapan aktif bireyler sedanterlere göre daha zayıf kalmakta, abdominal yağ oranları daha düşük olmakta, daha iyi glikoz seviyesine ve insülin hareketine sahip olmakta ve Tip II diyabet gelişme riski daha düşük olmaktadır (13).

Sunulan bu çalışmada; Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulmuş erkek sıçanların testis dokularında, DM'nin komplikasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkan; infertilite, testiküler sperm sayısı, seminifer tübül çapları ve testiküler ağırlık değişimindeki gibi olumsuz sonuçlar üzerine egzersizin rolünün ortaya konması amaçlandı. Testis dokularında meydana gelen değişimler histokimyasal, immunohistokimyasal ve apoptotik boyamalarla ortaya konması planlandı.

GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

Hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyreden DM, sistemik kronik bir metabolizma hastalığıdır. DM'nin en önemli patolojisi, insülin eksikliği sonucu, hücrelerin glukozdan yararlanamaması ve kan glukoz düzeyinin % 300–1000 mg gibi değerlere yükselmesidir (hiperglisemi). Aynı zamanda, yağ dokusundan yağların mobilizasyonun artarak lipid metabolizmasının bozulması ve damar çeperlerinde lipid birikmesiyle aterosklerozun gelişmesi ve doku proteinlerinin azalması diyabetin genel bulgularındandır (14). Diyabet hastalığının kliniğinde sık görülen belirtiler; ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, açlık hissinin fazla olması ve çok yemek yemidir. Açlık hissi, insülin yetersizliğinden dolayı hücrelere yeterli glikoz giremediği için oluşmaktadır. İnsülinin yokluğu veya etkisizliği sonucu, alınan besin hücre içine girerek enerjiye dönüşemediğinden açlık hissi devam etmektedir. Bunun dışında halsizlik, yorgunluk hücrelerdeki enerji yetersizliği hücre fonksiyonlarında yavaşlama ve azalmaya yol açmakta, bu durum genel vücut gücünde düşmeye neden olmaktadır. Bunlara ek olarak zayıflama, bulanık görme, ciltteki yara ve kesiklerin geç iyileşmesi gibi belirtiler de görülmektedir (15).

Akut metabolik komplikasyonların yanı sıra DM; uzun dönemde vasküler, böbrek, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbitide ve erken mortalite riski yüksek bir hastalıktır (16). DM etiyojisine bağlı olarak, insulin sekresyonunda azalma, plazma glukoz kullanımında azalma ve glukoz yapımında artma gibi faktörler hiperglisemiye katkıda bulunur (17). Diyabetin etiyojisi ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflandırılması da sürekli değişmektedir. DM'nin tüm tiplerinde temel özellik hiperglisemi

olmakla birlikte, hiperglisemiye neden olan fizyopatolojik mekanizma farklıdır. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç olmasıdır (18,19).

Alınan besinlerin büyük bir çoğunluğu, dijestif enzimler tarafından glukoz gibi daha küçük yapılara ayrıştırılır. Bu dönüşüm sonrasında dolaşıma katılan glukoz, hücrelerin enerji gereksinimlerinin karşılanmasında kullanılır. Sistemik dolaşımdaki ve ekstraselüler sıvıdaki glukoz ancak insülin varlığında hücre içine girebilir. Besin alındığında, pankreastan hücrelerin glukozu kullanabilmelerine yetecek ölçüde insülin salgılanır. Ancak, diyabetik hastaların pankreasından insülin ya hiç salgılanmaz ya çok az salgılanır ya da bu hastaların hücrelerinin salgılanan insüline yanıt verme yeteneği düşüktür (20).

Diabetes Mellitus Tipleri

1. Tip I (İnsüline bağımlı diyabet): İnsülin salgılanmasında belirgin azalma ile karakterize olan diyabet tipidir. Beta hücre yıkımı (T lenfositlerin aktivasyonu ile), insülin sekresyonunun yokluğu ya da çok düşük oluşu, glukagon gibi uyanarlara C-peptid yanıtının alınamayışı genellikle tam insülin yetmezliğine yol açar. “Jüvenil diyabet”, “genç tipi şeker hastalığı” veya “ketoza elverişli şekerli diyabet“ adları ile anılan bu hastalık, “insüline bağımlı” ya da “tip 1 diyabet” olarak isimlendirilir. Erken yaşlarda başlar (11-13 yaş) ve hastalar kısa sürede hızla kilo verirler.

Tip 1 diyabet, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %7-10 kadarını kapsar ve yaşamın her döneminde görülebilir. Ağırıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar, 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Hastalığın ilk döneminden itibaren insülin azlığı veya yokluğu kendini gösterir. Bu hastalarda insülin yokluğuna bağlı olarak dolaşımda aşırı miktarda glukoz ve yağ asidi birikir. Glukoz ve yağ asitleri hiperozmolalite ve hiperketonemiye neden olur. İnsülin eksikliğinin şiddeti ve ortaya çıkış hızı hastalığın şiddetini belirler. Kanda artan glukoz, glomerüler reabsorbsiyon sınırını geçtiğinden idrarla atılmaya başlar (21,22).

2. Tip II diyabet (İnsüline bağımlı olmayan diyabet): Tip II diyabet klinik olarak plazma glikoz düzeyi artışı ile seyreden ve genellikle başlangıçta insülin gereksinimi olmadan kontrol edilebilen bir hastalıktır. Heterojen bir hastalık grubu olup, genellikle değişik düzeylerde insülin direnci, insülin salgılanmasında azalma ve glukoz yapımında artma ile karakterize olan bozuklukları kapsar. Tip II diyabete orta ve ileri yaş erişkinlerde daha sık

rastlanır ve genellikle bireyler şişmandır. Tüm diyabet vakalarının % 80'ini oluşturan Tip II diyabetin toplumdaki sıklığı % 2-5 arasındadır (19).

Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Gerek tip-1 gerekse tip-2 diyabette akut ve kronik dönem komplikasyonları gözükmemektedir. Diyabetin akut dönemdeki en önemli komplikasyonları hiperglisemi ile hipoglisemi ve bunlara bağlı olarak koma durumlarıdır. Akut hipoglisemi otonomik sendromlar (terleme, titreme, çarpıntı, açlık gibi) veya nöroglükopenik sendromlar (koordinasyon ve konsantrasyon zorluğu gibi) gelişmektedir. Diyabetik ketoasidoz 20 yaşın altındaki hastalarda ölümcül olabilir (23,24).

1-Akut komplikasyonlar: Akut olarak gelişen ve hayatı tehdit eden, mental ve fiziki bozukluklara neden olabilen ve acil tedaviyi gerektiren komplikasyonlardır.

- Hipoglisemi koması
- Hiperglisemik ketoasidoz koması
- Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma

Hiperglisemi; Kan glikoz düzeyinin normal oranların üzerine çıkmasıdır. Poliüri, polifaji ve polidipsinin bulunduğu üç semptomla birlikte görülebilmektedir. Hipergliseminin nedenleri arasında; insülin veya oral antidiyabetik ilaçların çok az alınması, çok fazla yemek yeme ya da yanlış besin çeşitlerinin alınması, aktivite azlığı, hastalık yada enfeksiyonlar, fiziksel veya emosyonel stres sayılabilmektedir (24,25).

Hiperglisemik ketoasidoz koması; İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan hipovolemiye bağlı; dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, tam koma tablosu gibi ciddi bilinç değişikliklerine sebep olabilen metabolik bir komplikasyondur (26,27).

Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma; Diyabetin ketoasidoz olmaksızın, ileri derecede hiperglisemi, plazma hiperosmolaritesi, dehidratasyon ve mental değişikliklerle karakterize, mortalite oranı yüksek bir komplikasyondur (26).

Hipoglisemi koması; Kan glikozunun olması gereken değerlerin altına inmesidir. En sık görülen metabolik bozukluklardan olan hipoglisemi, diyabetik bireylerde insülin gibi ilaçların kullanımı sırasında tedavinin yan etkisi olarak akut gelişen komplikasyondur (28).

2-Kronik komplikasyonlar: DM'un çeşitli organ ve sistemlerde oluşturduğu değişikliklere DM'un kronik komplikasyonları denmektedir. Diyabetin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ve ciddi problemlere neden olabilen ikincil durumlardır. Belirgin

morbidite ve mortaliteye yol açtıklarından dolayı önemlidirler. Başlıca kronik komplikasyonlar;

- **Mikrovasküler komplikasyonlar**

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati

- **Makrovasküler komplikasyonlar**

- Ateroskleroz
- Hipertansiyon
- İskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü
- Serebrovasküler atak (inme, iskemik felç)

- **Diyabetik nöropati**

- **Diyabetik ayak (29).**

DIABETES MELLİTUS VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, erkek reproduktif fonksiyonlarında belirgin bir azalma ve subfertil erkek popülasyonunda bir artış olduğunu göstermektedir. Erkek infertilitesi pek çok değişik nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Geçirilmiş enfeksiyonlar, genetik sebepler, hormonal bozukluklar, diyabet, böbrek yetmezliği gibi metabolik hastalıklar, inmemiş testis gibi patolojiler de çevresel etkenlerden bağımsız olarak erkek infertilitesinin başlıca nedenleri arasında yer alır. Bunların yanı sıra beslenme, çevre kirliliğinin artması, radyasyon, kimyasal maddelere maruz kalma, sigara tüketiminin artması, alkol ve bağımlılık yapıcı maddelerin kullanımı gibi çevresel sebepler de son dönemde erkek infertilitesinin görülme sıklığını artıran diğer nedenlerdendir (30,31).

Diyabet erkek infertiliteye yol açabilir. Kan glikoz miktarının yüksek olması vücutta birçok komplikasyonlara neden olur. Bu problemlerden bazıları doğrudan azalan sperm kalitesi dahil üzere infertilite ile ilişkilidir. Kan içinde aşırı glikoz varsa, testislerde üretilen spermlerin dölleme kusurlarının olması muhtemeldir (31).

Kanda yüksek glikozun seviyesi üreme yeteneğini engeller, büyük ve küçük damarlara ve sinirlere zarar verir, bu tahribat hangi organda ise ona ait sorunların ortaya çıkması şeklinde olur. Diyabetin cinsel sağlık üzerinde yarattığı bu etki, kadınlarda vajinal kuruluk, cinsel isteksizlik ve enfeksiyonlara neden olurken, erkeklerde daha çok cinsel güçsüzlüğe yol açabiliyor (32). Diyabetin erkeklerde kısırlığa neden olmasının doğrudan ve dolaylı olarak birçok nedenleri vardır. Kan içinde aşırı glikoz olması durumunda, testislerde üretilen spermin

döllenmeyi engelleyecek kusurlara sahip olması nedeniyle kısırlıkta önemli bir etken olabilir. Diyabette obezite, yorgunluk, libido kaybı ve ereksiyon korumak için yetersizliği gibi belirtilerde vermektedir (33). DM, spermatogenezin normal işleyişini (endokrin kontrolle veya direkt olarak) bozabileceği gibi penil ereksiyon ve ejakülasyonu da etkileyerek, erkek üreme fonksiyonlarını zayıflatmaktadır. DM gibi sistemik hastalıkların insidansındaki artışın, son 50 yıldaki semen kalitesindeki düşüşü tetiklediği düşünülmektedir (34). Erkek deney hayvanlarında yapılan modellerde sıklıkla diyabetle bağlantılı olduğu görülmüş ve bu yüzden infertilite, diyabetli erkeklerde yan etki olarak ortaya çıktığı görülür (35,36). Diyabetik sıçanlarda; testiküler ağırlık, sperm yoğunluğu ve testosteron düzeyinde azalmayla birlikte sıklıkla anormal spermatogenezde artış görülmüştür. Böylece diyabette, testiküler germ hücre apoptosisi artar ve bu da testiste disfonksiyona sebep olur. Diyabet, insanlarda ve deney hayvanlarında fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Testislerde meydana gelen değişiklikler; seminifer tübüllerde atrofi, tübüllerin duvarını döşeyen germ epitelinde düzensizlik ve hücre kaybı, spermatogenez ve spermiyogenezin durması, bazal membranda kalınlaşma ile interstisyel dokunun Leydig hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel bozuklukları kapsamaktadır (37,38). Diyabetik sıçanlarda, hipofiz duyarlılığının azalması ve efektör hücelere anormal steroid transportu olmasına bağlı olarak hipotalamus-hipofiz yolunda anormal seksüel steroid geri bildirim sergilenmektedir. Sıçan diyabet modellerinde GnRH hipofiz cevabının azaldığı gösterilmektedir. Diyabetik bireylere GnRH uygulandığında LH ve FSH cevaplarında dalgalanmalar olduğu bildirilmektedir. Bu hipotez, STZ ile diyabet oluşturulmuş koyunların lateral ventrikülüne insülin verilmesi sonucunda LH salınma sıklığının artmasıyla desteklenmektedir. Laboratuvar hayvanlarında diyabetteki gibi karbonhidrat dengesindeki yükselme, üreme sisteminin fonksiyonel aktivite bozukluklarının hipotalamus-hipofiz yolu ve gonadlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Araştırmalar ayrıca, kan glikoz düzeyleri ile sperm kalitesi arasında doğrudan bir bağlantı göstermiştir. Yüksek kan glikoz düzeyleri olan hastalarda bulunmuş olan bozuk veya ölü sperm insidansı semende büyük ölçüde artmış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca toplam sperm sayısı önemli ölçüde diyabetli hastalarda azalmış olduğu bildirilmiştir. Bu da menide sperm sayısının az olması nedeniyle döllenmenin gerçekleştirilememesi gerçeği, diyabet ve infertilite arasındaki doğrudan bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu durumdaki diyabetli kişilerin uygun tedavi yöntemi uygulanarak (egzersiz, uygun ilaçlar ve beslenme) ile bu olumsuzluklardan kurtulacağı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (39).

DENEYSEL DİYABET MODELLERİ

Birçok hastalık gibi DM için de çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Her ne kadar da oluşturulan tüm deneysel model çeşitleri tam olarak insanlarda oluşan DM ile tıpatıp aynı olmasa da bu modeller deney hayvanlarında diyabeti araştırmak için son derece kullanışlı deney ortamlarını bize sunmaktadır. Beş farklı diyabet modelinden söz edebilir (40,41).

Cerrahi Diyabet Modelleri

En eski deneysel diyabet modeli olmasına karşın günümüzde kullanımını azalmaktadır, çünkü pankreasın diffüz bir organ olması nedeniyle pankreatektomi ancak köpek gibi büyük hayvanlarda uygun biçimde yapılabilmektedir. Zahmetli ve pahalı olması yöntemin günümüzdeki uygulama alanını kısıtlamaktadır (42,43).

Kimyasal Diyabet Modelleri

Günümüzde en yaygın kullanılan deneysel diyabet modellerinden birisidir. Bazı ilaç ve kimyasal maddelerin kandaki glikoz miktarında yükselme yaptığı öteden beri bilinmektedir. Örneğin, siproheptadin ve lityum tuzları kullanıldığı süre içinde diyabet benzeri bir tablo oluşturabilmektedir, ancak bunların kullanımını bittiğinde kandaki glikoz normalize olmaktadır (44). Tek doz kullanım ile kalıcı diyabet yaptığı ilk saptanan kimyasal madde alloksandır (45). Daha sonra STZ bulunmuştur. Bu iki madde günümüzde en çok kullanılan deneysel diyabet modellerini oluşturmaktadır. STZ ya da alloksan kimyasallarından herhangi birinin neonatal hayvanlara tek doz verilmesi ile iyi bir tip-2 (insüline bağımlı olmayan) diyabet modeli ortaya çıkarmaktadır (46,47).

Genetik Diyabetik Modeller

Günümüzde yaygın biçimde kullanılan diğer bir deneysel diyabet modelidir. Özellikle spontan diyabetik sıçanlar vücutlarında hiç insülin taşımadıklarından ideale yakın bir tip-1 (insüline bağımlı) diyabet modeli oluştururlar (48). ob/ob fareler ise obez diyabetik bir model oluştururlar (49).

Viral Diyabetik Modeller

"Eppstein-Barr" virüsü gibi bazı virüsler deney hayvanlarında diyabet oluşturmaktadır. Ancak, bu diyabet araştırmaları için rutin bir uygulama olmaktan uzak olup model olarak kullanımını çok sınırlıdır (50).

Yardımcı Diğer Modeller

Diabetes mellitus ve diyabetik komplikasyonlar ile bunlar üzerine etkili ilaç adaylarının araştırılması için yardımcı başka modeller de bulunmaktadır. Bunlar arasında glukoz tolerans testi (glikoz yükleme testi) ve glukoz dispozal kinetiği deneyleri de yer almaktadır. Özellikle tip-2 diyabette ortaya çıkan hiperinsülinemi ve insülin rezistansının etkilerini araştırmak içinde fruktoz diyet modelleri geliştirilmiştir. Yine diyabetik katarakt için bir model olarak galaktoz diyet modelleri geliştirilmiştir (51).

EGZERSİZ

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından oluşturulan ve enerji tüketimine yol açan herhangi bir vücut hareketidir (52). Egzersiz, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren bedensel hareketlerdir. Egzersiz fizik aktivitenin alt sınıfı olarak kabul edilir. Egzersizin amacı, oksijen dağılımını ve metabolik süreçleri yola koymak, kuvveti, dayanıklılığı geliştirmek, vücut yağını azaltmak, kas ve eklem hareketlerini iyileştirmektir. Bununla beraber egzersizin canlı sistemler üzerine etkisi çok fazladır. Egzersiz yaparken programlı bir şekilde yapılması gerekir. Sağlık açısından egzersizin etkileri düşünüldüğünde kasları çalıştırması, kalbin pompalama yeteneğini dengede tutması, kalp atım sayısının düzenlenmesi ve kan basıncının düzenlenmesidir. Pek çok hayvan için hareketlilik yaşamın temelidir. İnsanlar için ise egzersiz; bir süredir yaşamın anlamı, bir yaşam biçimi, bazen eğlence, bazen de tedavi anlamına gelmektedir (53). Hareketli olmanın ve egzersiz yapmanın tüm vücut fonksiyonlarını ve sağlığı koruyucu etkileri vardır. Düzenli fiziksel egzersizin kardiyovasküler hastalık, kanser, osteoporoz ve diyabet riskini azalttığı iyi bilinen bir gerçektir (54). Karmaşık mekanizmalara eşlik eden etkiler; yağ dokusunda azalma, lipit ve hormon profilinde değişme, reseptör ve transport proteinlerinde adaptasyon ve antioksidan savunmadaki değişiklikleri içermektedir. Bu tez çalışmasında egzersizin yalnızca testis üzerine etkileri konusuna değinilmiştir.

EGZERSİZİN ERKEK İNFERTİLİTESİNE ETKİSİ

Fiziksel olarak fit erkekler sağlıklı sperme sahip olma eğilimindedir, ancak aşırı egzersiz (özellikle yasadışı vücut geliştirici steroid ve diğer ilaçların kullanımı ile birlikte) testosteron üretimi ve sperm sayısını düşürebilir. Egzersizin kilo kontrolünde yardımcı olduğu ve stres hormonlarının oluşmasında önleyici etkisinin olması ile vücuda katkıda bulunduğu görülmüştür (55). Egzersizin sağlık için önemli bir etkisi olduğunu, düzenli egzersizin,

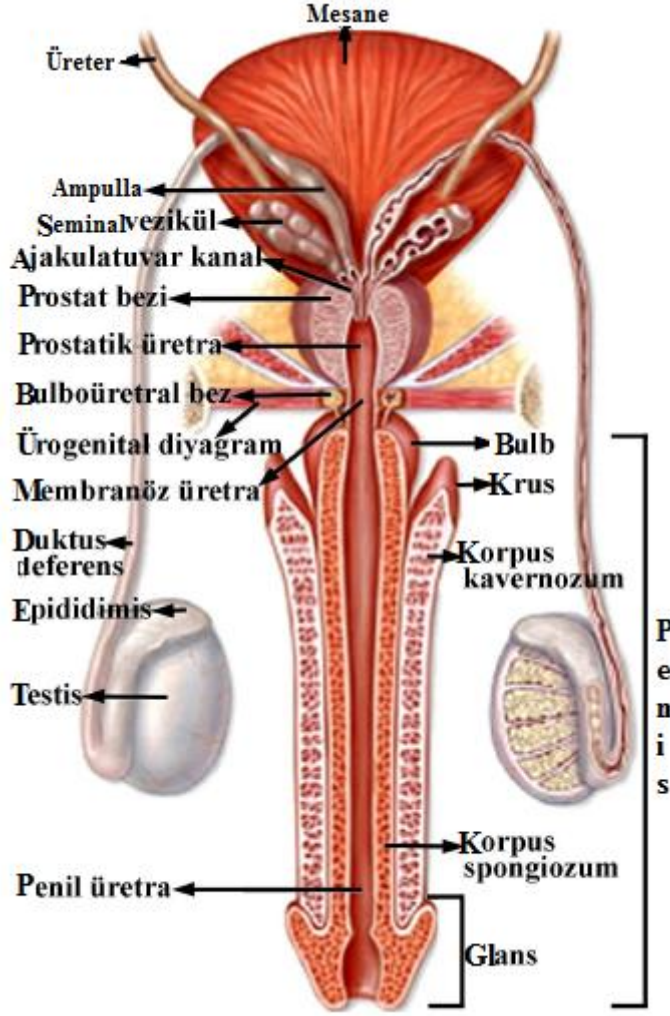
sağlıklı bir vücut ağırlığı, iyi bir sirkülasyon, normal ruh sağlığı, iyi bir sindirim ve sağlıklı bir vücuda destek sağladığı ve üremeye yardımcı olduğu ispatlanmıştır (56). Uygun diyet ve egzersiz optimal üreme fonksiyonu için son derece önemlidir. Kadın sporcular menstrüel siklus üzerinde egzersiz etkisinin aksine, erkek üreme sistemine fiziksel aktivitenin etkisi bilimsel literatürde çok az tartışılmıştır (57). Erkek üreme sistemi hipotalamus-hipofiz ünite ve testislerden oluşur. Testisler sperm ve androjenler, özellikle testosteron üretiminden sorumludur (58). Androjenler ikincil erkeklik özelliklerinin, kas ve kemik gelişimi, kırmızı kan hücreleri, cinsel dürtü ve diğer davranışsal yönlerinin gelişiminden de sorumludur. Erkek üreme eksenini üzerine fiziksel aktivitenin etkisi, şiddeti ve süresi aktivitenin, bireyin fitness seviyesine ve beslenme durumuna bağlıdır (59). Kısa ve yoğun olarak yapılan aerobik ve anaerobik egzersiz genellikle serum testosteron düzeyini artırır. Egzersizde serum, testosteronun azalması nadiren düşük libido ve düşük sperm üretimi ile ilişkili olabilir (60). Ayrıca, egzersiz düşük testosteron düzeyi, kas gelişiminin azalması, kas hasarında onarımın azalması ve kas rehabilitasyon zayıflaması gibi birçok yerde önemli bir rol oynayacağı bildirilmiştir. Diğer taraftan düşük testosteron seviyesinde azalmanın kemik yoğunluğu, ruh hali ve davranış üzerine olumsuz etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Çok şaşırtıcıdır ki, tıbbi iyi denetimli elit sporcularda, testosteron düzeylerindeki değişiklikler, performans ve sağlık üzerindeki etkileri nadiren değerlendirilir (61).

Düzenli egzersiz programları, bireylerin fiziksel olarak zindelik kazandırmasının yanı sıra, fiziksel ve ruhsal açıdan kendini iyi hissetmesine de neden olmaktadır. Egzersiz, insüline duyarlılığını arttırarak ovaryan fonksiyonu ve gebe kalma şansını arttırmaktadır (62). Beden kitle indeksine yönelik yapılan düzenlemelerden sonra her hafta yoğun egzersiz programının ovulatuvar infertilite riskini %5 oranında azaltabilmektedir. Bu durum, beden kitle indeksinden bağımsız olarak fiziksel aktivitenin ovarian fonksiyonlarını koruyabileceğine dair bulgular olduğunu göstermektedir (63). Obez ve infertil kadınlarla yapılan bir çalışmada; kilo vermenin, fiziksel zindeliği geliştirmenin ve psikolojik iyi olma halinin, ovulasyon ve gebelik oranlarını artırdığı belirlenmiştir. Orta seviyedeki egzersiz ve iyi ayarlanmış bir diyetin genel sağlık yararları yanında fertilitiyi de olumlu etkileyeceği düşünülmektedir (64).

TESTİS HİSTOLOJİSİ

Testisler, skrotum içinde yerleşik olan, testosteron hormonu yanı sıra spermatozoonların üretiminden sorumlu organlardır. Testislerde günde milyonlarca sperm üretimi meydana gelmektedir. Sağlıklı bir erkekte günde ortalama 150×10^6 sperm üretildiği bilinmektedir. Olgun bir erkeğin her bir testisi ortalama 4 cm uzunluğunda, 2-3 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığındadır. Testiste her biri 1-4 seminifer tübül içeren 250-350 kadar lobül bulunur. İnsanda iki testiste her biri 30-80 cm uzunluğunda olan toplam 800-1200 adet seminifer tübül bulunur. Her piramidal lobun daralmış tepesinde seminifer tübüller tubuli rekti denen düz tübüller ile birleşirler. Bu birleşme noktaları, mediastinum testisteki bağ dokusu içerisinde bulunan ve boşlukları epitelle döşeli bir ağı, rete testisi oluştururlar. Bundan sonra gelen duktus efferentesin epitelı prizmatik şekilli, kinosilyum içeren tek katlı hücrelerden oluşur ve testisten gelen spermleri duktus epididimise iletir (65,66).

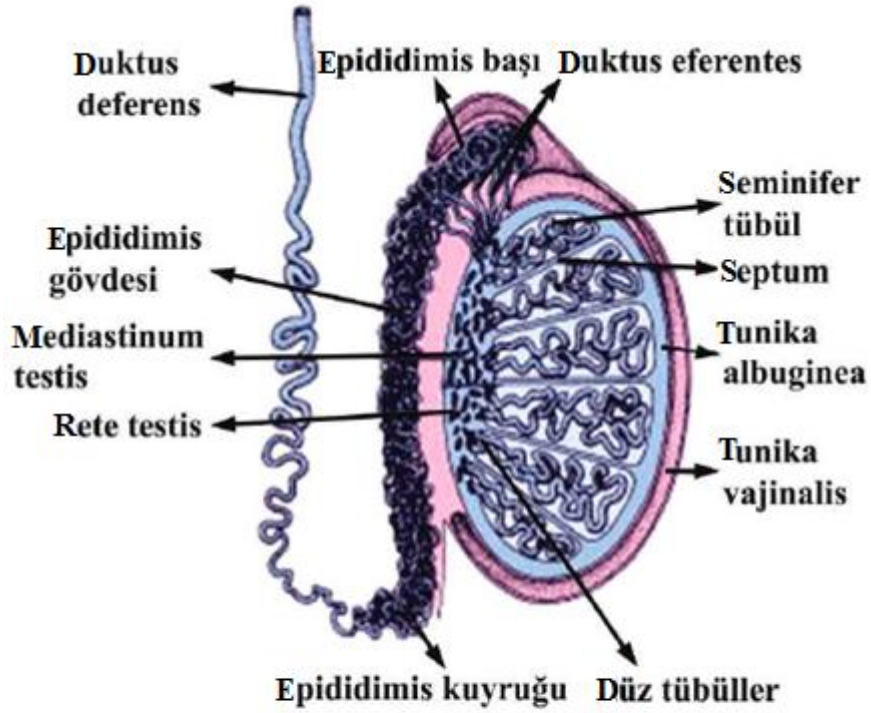
Testisler dıştan içe doğru üç tabakadan meydana gelen kalın bir kapsül ile sarılıdır. Bunlar tunika vaginalis, tunika albuginea ve tunika vasküloza olarak adlandırılır (67). Tunika vaginalis; testislerin skrotuma doğru göç etmesi sırasında her bir testis yapısının kendisiyle beraber götürdüğü abdominal periton tabakasıdır. Bu tabaka dışta pariyetal ve içte visseral yapraklara ayrılır ve testisin tunika albuginea kısmını örter (67,68). Testisler, “tunika albuginea” adı verilen yoğun bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül ile çevrilidirler. Bu kapsülün hemen altında “tunika vasküloza” adı verilen yüksek oranda kan damarına sahip gevşek bir bağ dokusu, testislerin vasküler kapsülünü yapar (69). Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testis adı verilen yapıyı oluşturur. Buradan bezin içine giren fibröz uzantılar bezi testiküler lobüller denen yaklaşık 250 adet piramidal bölmeye ayırır. Bu uzantılar tam değildir ve bölmeler çoğunlukla birbiri ile ilişki içindedir. Bu bağ dokusu bol miktarda kan ve lenf damarı, sinirler ve interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) içerir. Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretir. Leydig hücreleri ise testiküler androjenleri salgılar (70) (Şekil 1).



Şekil 1. Erkek genital sistemi (70)

Testis; intersitisyel hücreler ve seminifer tübüller olmak üzere iki önemli bileşenden oluşur (71,72). Spermatozoonlar, seminifer tübül epitelinde üretilir ve sonrasında kısa ve dar bir kanal olan “tubuli rekti” ye girer. Tubuli rekti, rete testise açılır. Spermatozoonların, rete testisten, “duktuli eferentes” adı verilen ve epididimise ulaşan 10-20 adet kısa tübül sayesinde ayrılır. Her bir testisin damar desteği testiküler arterden köken alır. Testiküler arter, duktus deferens (vas deferens) ile birlikte skrotum içindeki testise iner. Testiküler arter, testis kapsülünü delip testis içindeki damar elemanlarına ulaşmadan önce birçok dala ayrılır. Testislerin kapiler yatağı, pek çok venin bir araya gelmesi ile oluşur. Venlerin pampiniform pleksusları, testiküler arter çevresinde paketlenmişlerdir. Arterler, venler ve duktus deferens birlikte, “spermatik kordon”u yaparlar. Spermatik kordon inguinal kanaldan geçerek abdominal kavite yoluyla skrotuma geçer (69). Venlerin pampiniform pleksuslarındaki kanın

sıcaklığı testiküler arterdeki kana oranla daha düşüktür. Bu sayede, testislerdeki sıcaklığın vücut sıcaklığından daha düşük kalması sağlanmış olur. Böylece bu düşük sıcaklıkta (35 °C)'da normal spermatozoonlar gelişirken vücut sıcaklığında gelişen spermatozoonlar sterildirler (73) (Şekil 2).



Şekil 2. Testis ve genital kanalların şematik gösterimi (73)

Seminifer Tübüller

Her testiste yaklaşık 800-1200 seminifer tübül bulunur. Her seminifer tübül karmaşık yapıdaki çok katlı bir epitel ile döşeli olup, yaklaşık 150-250 µm çapında ve 80 cm uzunluğundadır. Sıkıca bükülmüş içi boş tüp şeklindeki yapılar olan testis seminifer tübülleri içerisinde, spermatogenez olayı gerçekleşir (74,75). Tübüller komşu tübülle birleşen, ikili-üçlü anastomatik lup biçiminde başlarlar. Tübülün iki kolu her zaman aynı lobül içinde bulunmaz ve septumun kesikli olduğu yerlerden 2 lobül arası bağlantı kurulur. Lobülün tepesine doğru kıvrımlarını kaybederek, düz tüp biçimini alır (tübüli rekti). Tübüli rektiler

boşaltıcı duktusların ilkidir. Tunika albuginea'nın kalınlaşmasıyla oluşmuş, damardan çok zengin olan mediastinum içine yerleşmiş, birbirleriyle anastomozlaşan tübüler yapılar (rete testis) adını alır (68). Seminifer tübüller bir fibröz bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal ya da seminifer epitelden oluşur. Seminifer tübülü saran tunika propria birkaç fibroblast katmanından oluşmuştur. Bazal laminaya yapışık olarak bulunan en içteki katman düz kas özellikleri gösteren yassılaştırmış myoid hücrelerden oluşur. Tubulus epiteli iki tip hücreden meydana gelmektedir: Sertoli ya da destek hücreleri ile spermatogenik seriyi oluşturan hücreler (76).

Spermatogonyumlar

Diploid spermatogenik hücreler olan spermatogonyumlar kan-testis bariyeri dışında kalan, bazal lamina ile ilişkide bulunan hücrelerdir. Spermatogonyum yaklaşık 12 µm çapında, bazal laminanın hemen üstünde yer alan görece küçük bir hücredir. Cinsel olgunluk çağında spermatogonyumlar mitoz bölünmeyle çoğalmaya başlarlar ve yeni hücreler oluşur. Yeni oluşan hücreler iki yoldan birini izleyebilirler: "Tip A spermatogonyumlar" olarak adlandırılan kök hücreler bölünmeyi sürdürebilir ya da süregiden mitotik döngüler boyunca farklılaşarak tip B spermatogonyumları oluştururlar. "Tip B spermatogonyumlar" primer spermatositlere farklılaşan öncül hücrelerdir. Primer spermatositler spermatogenik serinin en büyük hücreleridirler (68). Spermatogonyumlar mitotik hücre bölünmeleri geçirmeye puberte döneminde başlarlar (77).

SPERMATOGENEZ

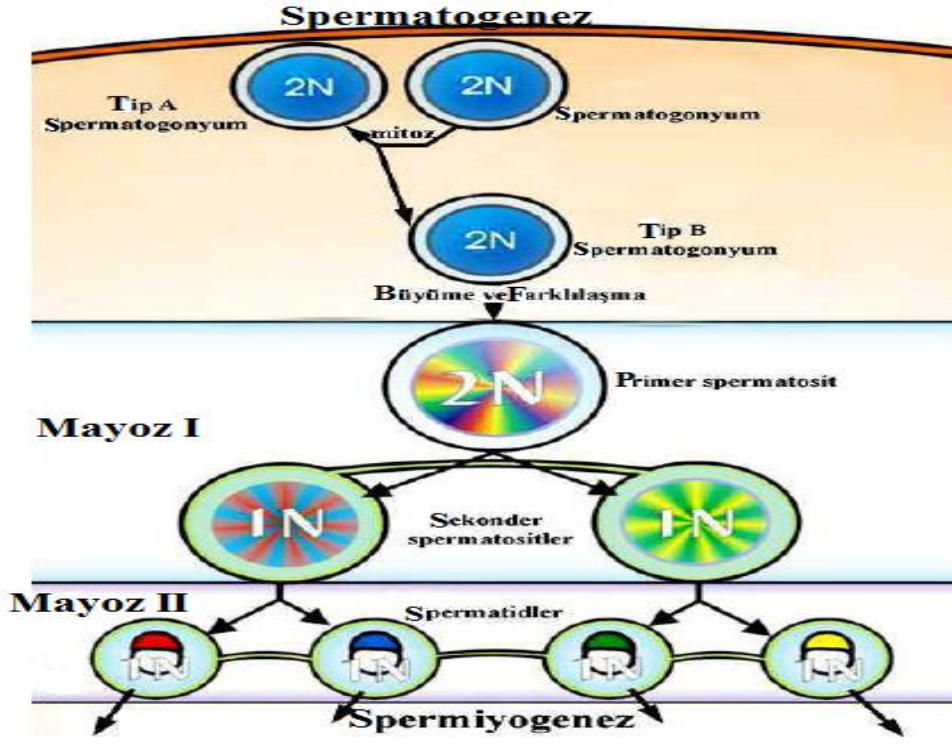
Spermatogenez, spermatogonyumların olgun hücreler olan spermatare dönüştüğü, apoptozisi de içeren, hormon bağımlı kompleks bir hücresel gelişim sürecidir. Bu olayda; çoğalma evresi (Spermatositogenez), büyüme evresi (Mayoz) ve olgunlaşma evresi Spermiyogenez) görülür (78). Bu süreç primitif bir germ hücresi olan spermatogonyum ile başlar. Birinci mayoz bölünmenin sonunda sekonder spermatosit olarak adlandırılan daha küçük hücreler oluşur. Sekonder spermatositlerin bölünmesi spermatidlerin oluşmasıyla sonuçlanır (68). Sıçanlardaki spermatogenez, germ hücrelerinden aşamalı olarak spermatozoonların oluşumuna kadar uzanan 48-53 günlük bir süreçtir. Germ hücreleri seminifer epitel içerisinde ilerlerken spermatogonyumların mitoz bölünmeleri sonucunda yaşlı hücrelerin yerine, 12-13 gün içinde, genç hücreler gelir (79).

Spermatisitler

Tip B spermatogonyumlar, ard arda mitotik bölünmeler geçirdikten sonra, son S fazının hemen ardından mayoz bölünmenin profaz aşamasına girerler. Primer spermatisit 4C DNA miktarına sahiptir. Bir primer spermatisit iki adet sekonder spermatisiti oluşturmak üzere birinci mayoz bölünmeye girer. Sekonder spermatisitler çok hızlı bir şekilde ikinci mayoz bölünmeye giderler. Her bir sekonder spermatisit artık herhangi bir hücre bölünmesi göstermeden sperm şeklinde olgunlaşan iki adet spermatid meydana getirir. Birinci mayoz bölünmenin sonunda primer spermatisitin 4C olan DNA miktarı sekonder spermatisitte 2C'ye düşer. İkinci mayoz bölünmenin sonunda ise 2C olan DNA miktarı 1C'ye düşer. Sonuçta meydana gelen spermatidler haploid kromozom sayısına sahiptirler ve spermiyogenez sürecine girerler (80).

Spermatidler

Haploid spermatidler 7-8 μm çapa sahip küçük boyutları ve yoğunlaşmış kromatin bölgeleri içeren nukleusları ile ayırt edilebilirler. Seminifer tübül içerisinde lümene yakın yerleşim gösterirler (81) (Şekil 3).



Şekil 3. Spermatogenez ve spermatogenik seriye ait hücrelerin şematik gösterimi

(81)

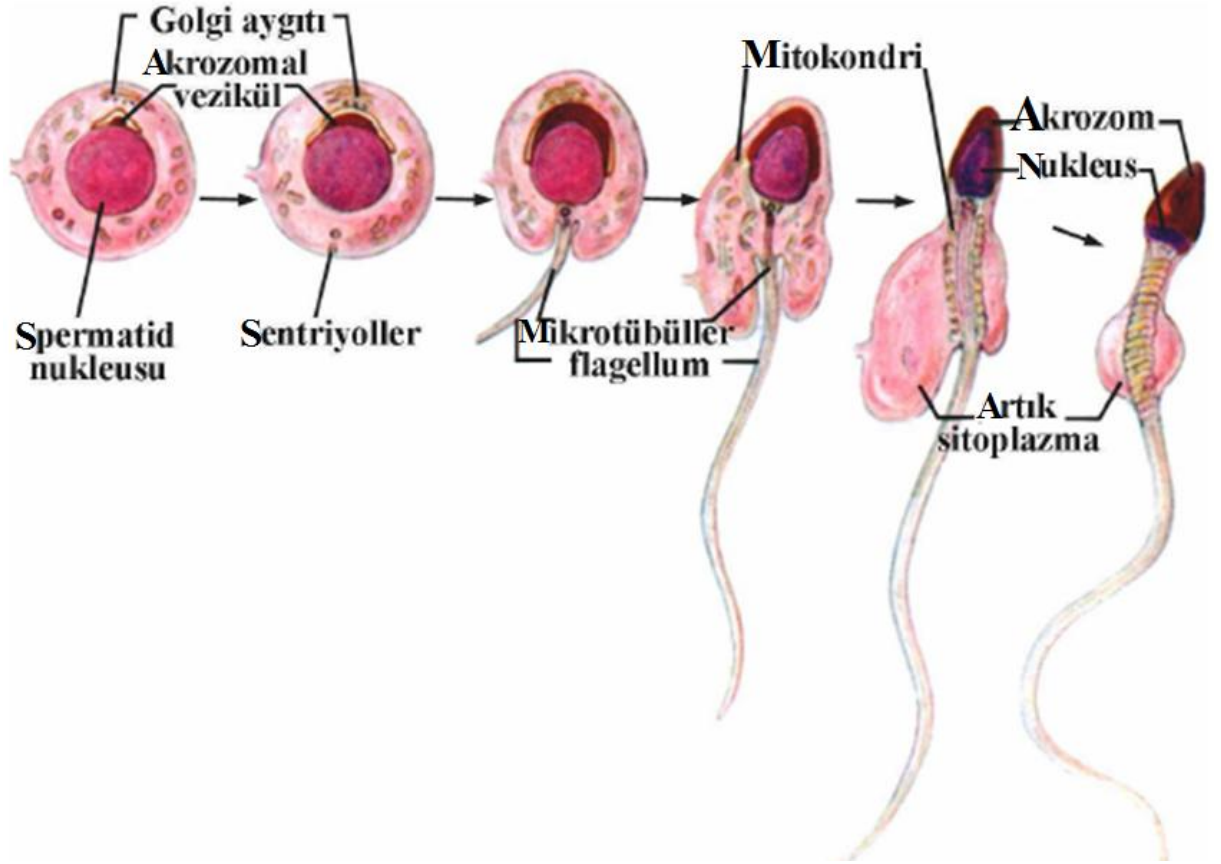
Spermiyogenez

Spermiyogenezde, akrozom oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar, flagellum gelişir; sitoplazmanın da tamamına yakını kaybedilir. Spermatidlerin olgun birer spermatozoon halinde seminifer lümene bırakıldıkları bu dönem 3 fazda incelenebilir:

Golgi fazı: Küçük, PAS (+) proakrozomal granüller Golgi kompleksinde yoğunlaşır. Bu granüllerin birleşmesi ile akrozomal granül belirir. Sentriyoller akrozomun olduğu bölgenin karşısında yer alarak flagellar aksonemanın şekillenmesini başlatırlar.

Akrozomal faz: Akrozomal vezikül ve granül yoğunlaşan çekirdeğin 2/3 lük kısmını kaplayacak şekilde yayılır ve akrozom adını alır. Çekirdek uzarken kromatini daha yoğunlaşır. Mikrotübüluslar manşet ile hücrenin uzamasını yönlendirir. Sentriyollerden bir tanesi gelişerek flagelluma dönüşür. Mitokondriler de flagellumun orta parçası etrafında yerleşirler. Bu bölge spermatozoonun hareket kaynağını oluşturur. Akrozom; hyaluronidaz, nörominidaz, asit fosfataz, akrozin, proteaz, B-N-asetilglukoz-amidaz, aril sülfataz gibi hidrolitik enzimler içerir. Bu enzimler sayesinde spermiumun corona radiata ve membrana pellusidayı aşması mümkün olur.

Olgunlaşma fazı: Spermatidden arta kalan sitoplazma parçası Sertoli hücreleri tarafından fagosite olur. Spermatozoonlar tübül lümenine holokrin sekresyon şeklinde verilir. Bu sırada fonksiyonel olarak olgun değildirler, olgunlaşmaları büyük oranda epididimide beklerken ve daha sonra ejakülasyon ile tamamlanır (82) (Şekil 4).



Şekil 4. Spermijenezin şematik gösterimi (82)

İnterstisyel doku ve Leydig hücreleri

İnterstisyel doku, sinirler, kan ve lenfatik damarlar ve interstisyel Leydig hücrelerini içerir. Testosteron salgılayan Leydig hücreleri bir veya iki ovoid veya düzensiz şekilli çekirdekçik, çok sayıda granülsüz endoplazmik retikulum, tübüler mitokondriyumlar, bol miktarda lipid damlacıkları ile glikojen partiküllerini içerirler. Leydig hücreleri insanda orta yaşın üzerinde veya infertilite olgularında Reinke kristaloidlerine sahip olabilirler. Bu hücreler androjen sekresyonu olan testosteron yapımı yanısıra ACTH-MSH, β -endorfin, methionin-enkefalin, inhibin, aktivin, oksitosin, renin-anjiyotensin, kortikotropin yönlendirici faktör ile β büyüme faktörü ve substans-P gibi sekresyon ürünlerinden de sorumludurlar (80).

Sertoli hücreleri

Sertoli hücreleri spermatogenik serideki hücreleri kısmi olarak saran uzamış piramidal hücrelerdir. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya tutunur, apikal uçları ise sıklıkla

seminifer túbülün lümenine uzanır. Işık mikroskopunda, Sertoli hücrelerinin sınırları belirsiz olarak görülür, çünkü bunların spermatogenik seri hücrelerini çevreleyen çok sayıda lateral uzantıları vardır. Özelleşmiş testiküler somatik hücreler olan Sertoli hücreleri, sahip oldukları bu topografik düzen sayesinde diğer testiküler hücre çeşitleriyle ilişki kurarlar (83). Sertoli hücreleri, gelişmekte olan germ hücreleri ile kurdukları bu yakın ilişki sayesinde onlara metabolik destek sağlarlar (84,85). Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasındaki ilişki aynı zamanda yapısal destek görevi de üstlenerek spermatogenezde önemli rol oynar (86).

Sertoli hücrelerinin en az dört önemli fonksiyonu vardır:

1. Destek ve Beslenme: Gelişmekte olan spermatozoonların desteklenmesi, korunması ve beslenmelerinin düzenlenmesi

2. Fagositoz: Spermiyogenez sırasında fazla spermatid sitoplazması artık cisimcikler şeklinde atılır. Bu sitoplazmik parçacıklar Sertoli hücrelerindeki lizozomlar tarafından fagosite edilir ve sindirilir.

3. Sekresyon: Sertoli hücreleri sürekli olarak seminifer túbüllere genital kanallar yönünde akan ve sperm transportu için kullanılan bir sıvı salgırlarlar. Androjen bağlayıcı protein (ABP) sekresyonu Sertoli hücreleri tarafından FSH ve testosteron kontrolü altında gerçekleştirilir. Bu protein, seminifer túbül içinde spermatogenez için gerekli olan testosteronun yoğunlaşmasını sağlar. Sertoli hücreleri testosteronu östradiol haline çevirebilirler. Bu hücreler aynı zamanda, anterior hipofiz bezinden FSH sentez ve salınmasını önleyen inhibin adı verilen bir peptid salgırlar.

4. Anti-Müllerian Hormon üretimi: Bu hormon embriyonik gelişme sırasında erkek fetusta Müller (paramezonefrik) kanalların gerilemesini sağlayan bir glikoproteindir. Testosteron ise Wolf (mezonefrik) kanallardan köken alan yapıların gelişmesini sağlar (68).

PROLİFERE HÜCRE NÜKLEER ANTİJENİ

Prolifere hücre nükleer antijeni (PCNA), genomik DNA replikasyonu, rekombinasyonu, tamiri ve DNA polimeraz gama için gerekli hücre proliferasyonunun başlamasında önemli rolü olan temel bir proteindir (87,88). PCNA, hücrede iki çeşit immunreaktivite şekli gösterebilir. Granüler reaksiyon, muhtemelen replizoma bağlı PCNA kaynaklıdır. Sitoplazmik reaktivite ise mitotik hücrede saptanmaktadır. S fazında granüler PCNA immunreaktivitesi, alt fazlara göre farklılıklar göstermektedir. Erken S fazında

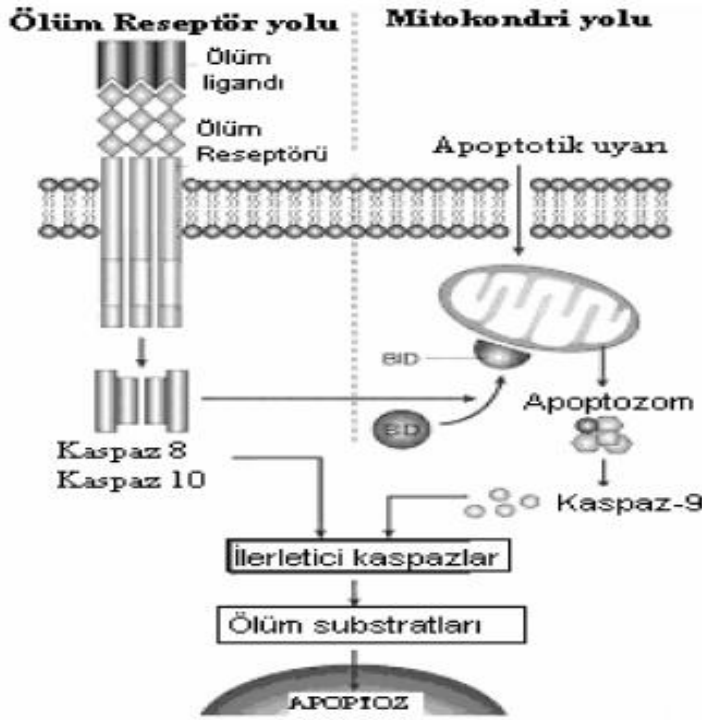
nükleusta, dağılımı homojen olmayan küçük noktacıklar şeklinde izlenir. Bu noktalar, nükleus periferinde ve perinükleoler kısımda bulunmazlar. Muhtemelen çok sayıda replizom demetleri bulunduran, replikom bölgelerine bağlıdır. S fazına ilerledikçe, noktacıklarda belirgin artış vardır. Daha sonra nükleus periferinde ve perinükleoler alanda da noktacıklar izlenir. S fazının sonlarına doğru, noktacıkların sayısında ve boyutlarında artış olmaktadır. Bunun nedeni, geç replike olan heterokromatin yakınlaşmasıdır. S fazının sonunda ise DNA replikasyonu olmaktadır ve noktacıklarda artış sınırlı sayıdadır (89). Spermatogenezin etkinliği; spermiyohistogenez, mayozdaki germinal hücre kaybı ve spermatogonyum proliferasyon aktivitesine bağlıdır. PCNA, germinal hücre kayıplarının teşhisinde kullanılır. Çünkü germinal hücre kaybı veya DNA sentezinde bozulmalar olduğu zaman PCNA düzeyi azalır. Ayrıca PCNA, DM'nin spermatogenez üzerine etkilerinin, histopatolojik bulgularla doğrulanmasında ve germ hücre kinetiğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (90).

APOPTOZİS

Programlı hücre ölümü, hücre intiharı ve fizyolojik hücre ölümü terimleri apoptoz ile aynı anlamda kullanılır. Apoptozis hücre proliferasyonunu kontrol için veya DNA hasarına yanıt olarak hücrelerin kullandığı bir ölüm şeklidir. Bir organizmanın yaşayabilmesi ve çoğalabilmesi için sahip olduğu genetik bilginin şifrelendiği DNA molekülünde meydana gelen hasarlar organizmanın çalışmasını bozmakta ya da durdurabilmektedir. DNA hasarları, dış etkenler (radyasyon, çevre kirliliği ya da kimyasal maddeler) veya iç etkenler (serbest radikaller, metabolik ürünler, DNA replikasyonundaki arızalar) ile oluşmaktadır. Hücrede oluşan DNA hasarı tamir mekanizması ile giderilemiyorsa, hücrenin geriye dönüşümsüz bekletilmesi (replikatif ölüm) ya da apoptozis ile devre dışı bırakılması beklenir. Plazma membranındaki hasarlar ise çoğunlukla, hücreleri nekrotik ölüme götürmektedir.

Apoptozis, nekrozun tam tersine genetik olarak kontrol edilen, iyi organize olmuş dokularda hücre sayısını belirlemek için çok önemli olan hücre ölümünün özel bir çeşididir. Hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasında homeostatik dengenin düzenlenmesi, çok hücreli organizmaların gelişim süreci ve doku devamlılığı için çok önemlidir. Aşırı hücre artışı apoptoz ile dengelenir (91,92). Ayrıca menstrüel siklus sırasında endometriumun hormon-bağımlı involusyonu, sitokin azlığından sonra immün hücrelerin ölümü, T-hücrelerinin gelişen timusta negatif seleksiyon yolu ile silinme mekanizmasında olduğu gibi çok sayıda fizyolojik olayda apoptozisin rol oynadığı düşünülmektedir. Apoptozis ve mitozis dokuda sürekli bir denge halindedir. Wyllie, 1980 yılında deneysel apoptozisi,

glukokortikoidlere maruz bırakılan olgunlaşmamış timus hücrelerinde gerçekleştirmiş ve apoptotik hücre DNA'sının elektroforetik jel ayrımını yaparak, hücrede DNA bütünlüğünün kalmadığını, apoptotik hücre için karakteristik olan merdiven tarzında DNA bantlarının oluştuğunu göstermiştir (93). Cohen 1993 yılında yüksek dozda kullanılan steroidlerin timus hücreleri üzerine etkilerini incelemiş ve timus hücrelerinin direkt olarak apoptozisi seçmediğini, hücre ölümüne neden olacak genleri oluşturarak hücreleri apoptozise yönlendirdiğini bildirmiştir (94). Böylece apoptozisin genler tarafından düzenlenen bir hücre ölümü olduğu ortaya çıkmıştır (95) (Şekil 5).



Şekil 5. Apoptotik ölüm yolları (95)

Apoptozis, testiküler dokuda da sık saptanan bir fenomendir. Spermatogenez, spermatogonyal kök hücreden mitotik ve mayotik bölünmeler sonucu hücre farklılaşması ile olgun sperm oluşmasıdır. Normal spermatogenez içinde, hücre gelişimi ve farklılaşmasına ilave olarak germ hücre ölümü de görülür ve bu sperm oluşumunda kritik rol oynar (96,97)

Apoptozis, spermatogenezde genellikle spermatositler ve spermatogonyada programlı hücre ölümüne yol açar (98). Germ hücrelerindeki bu ölüm spermatozoanın normal gelişimi için mutlak gereklidir (99). Kerr (1992) tarafından yapılan bir çalışmada, testiste devamlı olarak spontan apoptozis gerçekleştiği bildirilmiştir (100). Testiste, defektif germ hücrelerinin

yok edilmesine yönelik bu işlemde erkek germ hücrelerinin % 75'i apoptozise maruz kalır (101). Erken gelişimsel evrede başlayan bu apoptotik hücre eliminasyonu, olgunlaşmakta olan germ hücreleri ile Sertoli hücreleri arasında uygun sayısal oranı sağlamaya yönelik fizyolojik bir yanıt olarak tanımlanmıştır (102,103). Androjen eksikliğinde, azospermik ya da oligospermik hastalarda, deneysel kriptorşidizm oluşturulan hayvanlarda, sıcaklık artışının olduğu olgularda testislerde oluşan programlı hücre ölümlerinde artma bulunabilir (99,104). Seminifer tübül epitelinin sıcaklığı, radyasyon veya diyabet gibi faktörlere olan sensitivitesi de germ hücrelerinin programlanmış hücre ölümlerini artıran diğer bir faktördür (105). Sonuçta, testiküler fizyolojiyi bozan ekzojen stimulanların varlığında fizyolojik olmayan düzeyde apoptozis gerçekleşir ve klinik olarak spermatogenezde bozulma ve infertilite oluşabilir (106,107).

TUNEL Tekniği

Apoptotik hücre fraksiyonları, ilk kez Gavrieli ve ark. (108) tarafından tanımlanan "Terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)- mediated dUTP-biotin nick end-labeling" (TUNEL) yöntemi ile ortaya konulabilir ve sayılabilir. Tepkime oldukça özgündür ve yalnızca apoptotik çekirdekler boyanır. Yöntem deoksiniükleotidil transferaz (Tdt)'ın "polydeoxynucleotide" polimerinin sentezini takiben DNA'nın 3'-OH uçlarına özgün olarak bağlanması üzerine dayanır. Kesitlerdeki çekirdek DNA'sı önce proteolitik bir işleme tabi tutulur ve terminal TdT, DNA kırılmalarının olduğu alanlarda biotinli deoksiüridini birleştirmek için kullanılır (108,109). Serbest olarak bulunan nükleotidler digoksinenin-konjugat eklenmesiyle bir oligomer oluştururlar. Daha sonra digoksinin ile konjuge olan nükleotidler peroksidaz reaksiyonu verebilen anti-digoksinin antikoru ile bağlanması sağlanır. Böylece bağlanmış peroksidaz antikoru, immunohistokimya ve immunositokimya hassas görünüm sağlayan kromojenik substratlarla bağlanması sağlanır. Sonuç olarak apoptotik cisimciklerde çok yüksek oranda bulunan 3'-OH uçlarının hassas ve spesifik boyanması sağlanır (110).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

DENEKLER

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilen, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip Sprague Dawley türü 42 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Deney süresi boyunca, tüm deneklerimiz, optimum laboratuvar koşulları (22 ± 1 °C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) altında, günlük içme suyu ve % 21 ham protein içeren pelet yemlerle (Purina) beslendi. Düzenli olarak kafes bakımları yapıldı. Deneyde toplam 4 grup oluşturuldu.

Grup I: (Kontrol, n=6): Sitrata tamponu (pH'sı 4,2 olan; 0,1M'lık) intraperitoneal ip olarak tek doz verilen grup.

Grup II: (Diyabet, n=12): Streptozotosinin (pH'sı 4,2 olan; 0,1M'lık sitrata tamponunda çözülerek), ip yoldan 40 mg/kg tek doz olarak verilen grup.

Grup III: (Yoğun egzersiz, n=12): Egzersize STZ ile diyabet (40 mg/kg tek doz) oluşturulmadan 3 gün önce başlayarak, deney sonuna kadar haftada 5 gün yüksek hızda egzersiz (30 m/dk hızda 30 dk) uygulanan grup.

Grup IV: (Hafif egzersiz, n=12): Egzersize STZ ile diyabet (40 mg/kg tek doz) oluşturulmadan 3 gün önce başlayarak, deney sonuna kadar haftada 5 gün düşük hızda egzersiz (10 m/dk hızda 30 dk) uygulanan grup.

Kimyasal yolla deneysel diyabet oluşturabilmek amacıyla STZ (Sigma Aldrich Chemicals, USA) kullanıldı. Diyabet, yoğun egzersiz ve hafif egzersiz grubunu oluşturacak olan 36 adet sıçana sitrata tamponu içerisinde eritilen STZ tek doz 40 mg/kg ip olarak enjekte edilmiştir. STZ'nin rahat çözülebildiği ve stabilitesini koruduğu bir solüsyon olan sitrata tamponu; 4,1543 gr sodyum sitrata tribazik dihidrat (Merc, A419548, Germany) ve 2,284 gr

sitrik asit monohidratı (J.T. Baker, A18592, Austria) 250 ml steril distile suda çözerek hazırlanmış ve pH'sı 4.2'ye ayarlanmıştır. STZ enjeksiyonu bittikten 2 gün sonra glukometre ile kan glukoz düzeyleri kuyruk veninden alınan kan örnekleriyle ölçülerek hayvanların diyabet olup olmadıkları tespit edildi. Kan glukoz değerleri 250 mg/dl ve üzeri olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edilip, bunlardan deney grupları oluşturuldu. Ayrıca deneklerin kan-glukoz düzeylerine; deneye başlamadan öncesinde de kuyruk veninden alınan kan örneğiyle glukometre ile bakıldı. Aynı zamanda deneyin başında ve sonunda tüm deneklerimizin vücut ağırlıkları ile yine deney sonunda, her iki testis ağırlıkları ölçüldü. Diyabet oluşturulduktan ve egzersiz işleminden 4 hafta sonra, Alfamine (90 mg/kg) (Ketamidol, Alfasan, Hollanda) ve Rompun (10 mg/kg) (Rompun, Bayer, Türkiye) anestezisi altında, tüm deneklerin testisleri total olarak çıkarıldı ve ağırlıkları ölçüldü. Alınan testis örnekleri Bouin fiksatifinde (75 cc pikrik asit+25 cc formalin+5 cc Asetik asit) tespit edildi. Dokuların ışık mikroskopik incelemeleri için işlemlendirilmeleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

EGZERSİZ İŞLEMİ

Kontrol grubuna sadece diğer gruplara verilene eşit miktarda sitrat tamponu verilirken, diyabet grubuna ise tek doz 40mg/kg streptozotosin uygulandı. Hafif egzersiz ve yoğun egzersiz grubuna ise diyabet oluşmadan 3 gün önce Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde egzersize başlanıp 3 gün sonra tek doz 40 mg/kg STZ verildi ve deneyin sonuna kadar egzersiz uygulanarak 4 hafta sonra deney sonlandırıldı. Sıçanlar için hazırlanmış motorlu koşubandı kullanılarak yoğun egzersiz grubuna haftada 5 gün koşu bandında 30 m/dk hızda 30 dk, hafif egzersiz grubuna ise haftada 5 gün koşu bandında 10 m/dk hızda 30 dk egzersiz programı uygulandı.

IŞIK MİKROSKOBİK İNCELEME

Işık mikroskopik incelemeler için testis dokuları, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Işık Mikroskopi Laboratuvar'ında işlemlendirildi. Bu amaçla testis dokuları Bouin fiksatoründe 4 gün fikse edildikten sonra yıkama işlemine geçildi. Dokular 2 gün %70'lik alkolde yıkanarak, dehidratasyon işlemine geçildi. Dokular artan alkol serilerinde (%70, 90, 96, 100) 1'er saat tutuldu. Dehidratasyon aşamasından sonra saydamlaştırma basamağı için dokular 3 seri 15'er dk toluol ile muamele edildi. Gömme işleminden önce dokular yumuşak parafinde 1 gece tutuldu. Bir sonraki gün testis dokuları

yumuşak parafinden alınarak 1 saat sıvı sert parafinde tutularak, bloklandı. Bu bloklardan Leica RM-2245 silindirik mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığındaki kesitler alındı. Testisin histolojik yapı değişikliklerini ortaya koyabilmek amacıyla alınan kesitler hematoksilin eozin (H&E) (Hematoksilen+ Eozin) ile boyandı. Işık mikroskopunda (Olympus CX31-Japan) incelenerek, bulguların fotoğrafları çekildi.

Aynı preparatların kullanımıyla, tüm deneklerin testis biyopsi materyallerinde seminifer tübül çapları, X20'lik büyütmede, oküler mikrometre kullanılarak ölçümlenmiş ve bu ölçümler, her hayvandan alınan testis kesitlerinde, yuvarlak veya yuvarlağa yakın rastgele seçilmiş 10 tübülün enine kesiti alınarak gerçekleştirilmiştir (111). Ayrıca hazırlanan preparatlardan 10'ar adet seminifer tübül gelişi güzel seçilerek Olympus CX31 marka mikroskopta X40'lık büyütmede germinal epitelin düzenli olup olmadığına ve spermatogenetik faaliyetin hangi aşamasında olduğuna bakıldı. Bunun için Tablo 1'de gösterilen Johnson Skoru kullanıldı (112).

Tablo 1. Johnson Skorlaması (112)

Skor 1	Seminifer tübüllerde hücre yok.
Skor 2	Spermatogenik hücreler yok, yalnızca Sertoli hücreleri var.
Skor 3	Sadece spermatogonyumlar var.
Skor 4	Spermatozoa veya spermatid yok, 5'ten az spermatosit var.
Skor 5	Spermatozoa veya spermatid yok; ancak spermatositler var.
Skor 6	Spermatozoa yok, 10'dan az spermatid mevcut.
Skor 7	Bol spermatid mevcut; ancak spermatozoa yok.
Skor 8	Germinal epitel çok sıralı; ancak lümeninde 10'dan az sayıda spermatozoa var.
Skor 9	Germinal epitelde çok sıralı; ancak düzgün olmayan görünüm mevcut, lümeninde obliterasyona yol açan hücre dökülmesi var.
Skor 10	Çok sıralı, bol spermatozoa ve santralde açık lümen içeren tübüller var.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

İmmünohistokimyasal inceleme için testis dokusundan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve deparafinizasyon işlemini takiben kesitler suya indirildi. Suya indirilen kesitler antijen retrieval içinde mikrodalga fırında 20 dk kaynatıldı. Oda sıcaklığında 20 dk soğumaya bırakıldıktan sonra kesitler fosfat buffer solüsyonu ile yıkandı. Bu aşamadan sonra hidrojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi için metanolde (Riedel-de Hæn 24229) hazırlanan %3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) ile 20 dk muamele edildi. Distile su içinde çalkalanarak kesitler PBS (pH 7,6) ile yıkandı. Özgül olmayan antikor bağlanmalarını bloklamak üzere kesitlere %1 preimmün rabbit serum (Ultra V Block, LabVision, TA-015-UB) uygulandı. Daha sonra kesitler nemli chamber içinde 1/100 oranında sulandırılmış primer antikor ile 1 saat süre ile inkübe edildi. Kullanılan antikor, mouse monoclonal anti-PCNA antibody (MS-106-B, Thermo LabVision, USA) idi. Kesitler 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 20 dk sekonder antikor solüsyonunda (Biotinylated Goat Anti-Mouse, LabVision, TM-015-BN) tutuldu. 3 kez PBS'de yıkanan kesitlere 20 dk streptavidin peroksidaz solüsyonu (Streptavidin Peroxidase, LabVision, TS-015-HR) uygulandı. Kesitlere 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 10 dk 3-amino 9 etil karbazol (AEC) kromojen solüsyonu (LabVision, TA-002-HAC) uygulaması yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 5 dk Mayer hematoksilen uygulanarak zıt boyama yapıldı. Akarsuda 5 dk yıkanan kesitler kapatma solüsyonu (Mounting Medium, LabVision, TA-060-UG) konarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskobunda değerlendirmeye alındı.

Proliferasyon indeksi için her preparatta 10 seminifer tübül sayımı yapıldı. Kırmızı ile boyanan germ hücreler pozitif olarak değerlendirildi. Boyanmış ve boyanmamış germ hücrelerin her ikisi de sayıldı ve toplam germ hücre sayısı ile boyanan hücrelerin oranı PCNA indeksi olarak hesaplandı (88).

TUNEL BOYAMA

Parafin bloklardan lam üzerine alınan 5 µm'lik kesitler 1 gece 37 °C'lik etüvde tutulduktan sonra toluolde 3x5 dk bekletilerek parafinden iyice arındırılarak azalan alkol serilerinden (%100, %95, %70) 3'er dk geçirilip distile suya indirildi. 5 dk distile suda tutulan kesitlere daha sonra antijen iyileştirme amacıyla 15 dk oda sıcaklığında proteinaz K (20 µg/ml, Chemicon, 21627) uygulandı. Distile su ile yıkanan kesitler endojen peroksidazı bloklamak için metanolde hazırlanan %3'lük H₂O₂'de 5 dk bekletildi. Distile su ve PBS ile çalkalandıktan sonra lam üzerinde kesitlerin etrafı hidrofobik kalem (Zymed, 00-8899) ile

çizilerek havuz oluşturuldu ve kesitlere 5 dk oda sıcaklığında dengeleme tamponu uygulandı. Daha sonra kesitler 37 °C’de TdT enziminde 1 saat bekletildikten sonra durdurma/yıkama tamponuyla 15 saniye çalkalandı ve oda sıcaklığında 10 dk bekletildi. 3 kez PBS’de yıkanan kesitlere antidioksijenin konjugatı uygulandı ve oda sıcaklığında 30 dk tutuldu. Kesitlere 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 10 dk diaminobenzidin (DAB) kromojen solüsyonu (LabVision, TA-002-HAC) uygulaması yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 10 dk Metil green uygulanarak zıt boyama yapıldı. Distile sudan hızla geçirilen kesitler %100 N-Butanolden de hızla geçirildi. Dehidrate edilen kesitler 3x2 dk toluolde tutulduktan sonra kapatma solüsyonu konarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda değerlendirmeye alındı. Apoptotik indeks TUNEL boyaması ile boyanan üç ya da daha fazla apoptotik hücreleri içeren seminifer tübüller hesaplanması ve seminifer tübüllerin toplam sayısının pozitif boyanma gösteren apoptotik hücre içeren seminifer tübüllere oranına bölünmesiyle elde edildi.

Apoptotik indeks; Toplam Seminifer Sayısı / TUNEL pozitif boyanan seminifer tübüllerin sayısı apoptozis yüzdesi olarak bilinir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

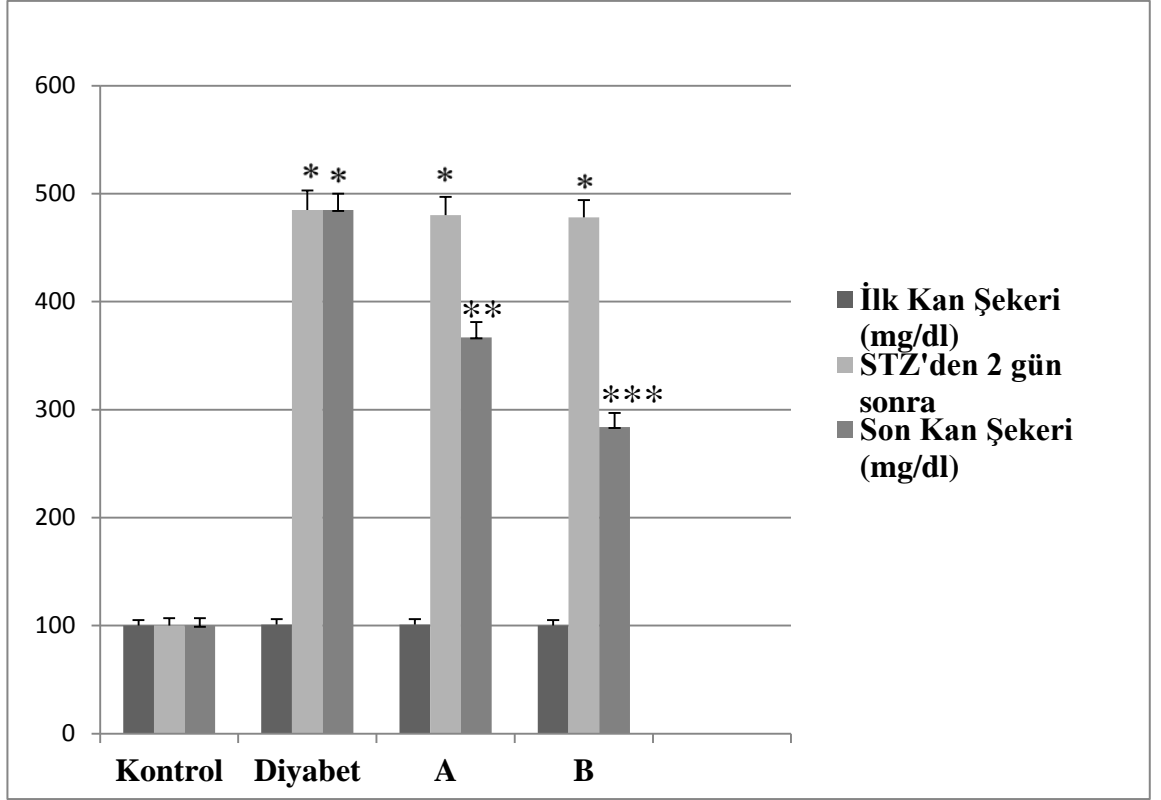
İstatistiksel analizler için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi’ndeki S0064 Minitab Release 13 programı (Lisans No: WCP1331.00197) kullanıldı. Tüm veriler ortalama (\pm) standart sapma (S.S) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sonuçların farklılıkları Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Anlamlı fark bulunan gruplar arasındaki karşılaştırmalar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

MORFOMETRİK BULGULAR

Kan Glukoz Düzeyleri

Tüm deneklerin STZ uygulaması öncesi ve sonrasında, glukometre ile kan glukoz değerleri ölçülmüştür. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait deneklerin; kan-glukoz düzeyleri değerlendirildiğinde başlangıçta tüm grupların kan glikoz seviyesinin yaklaşık olarak 100 mg/dl olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunun kan glikoz seviyesinde deney başlangıcından bitimine kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmamıştır. Deney gruplarının deney başlangıcında kan glikoz değerleri (STZ uygulandıktan 2 gün sonra) kontrole göre anlamlı derecede yükseldi ($p<0.0001$). Egzersiz işleminden sonra ise ölçülen kandaki glikoz seviyesi diyabet grubuna göre yoğun egzersiz $p<0.01$ anlamlı, hafif egzersiz $p<0.001$ anlamlı çıkmıştır (Şekil 6).



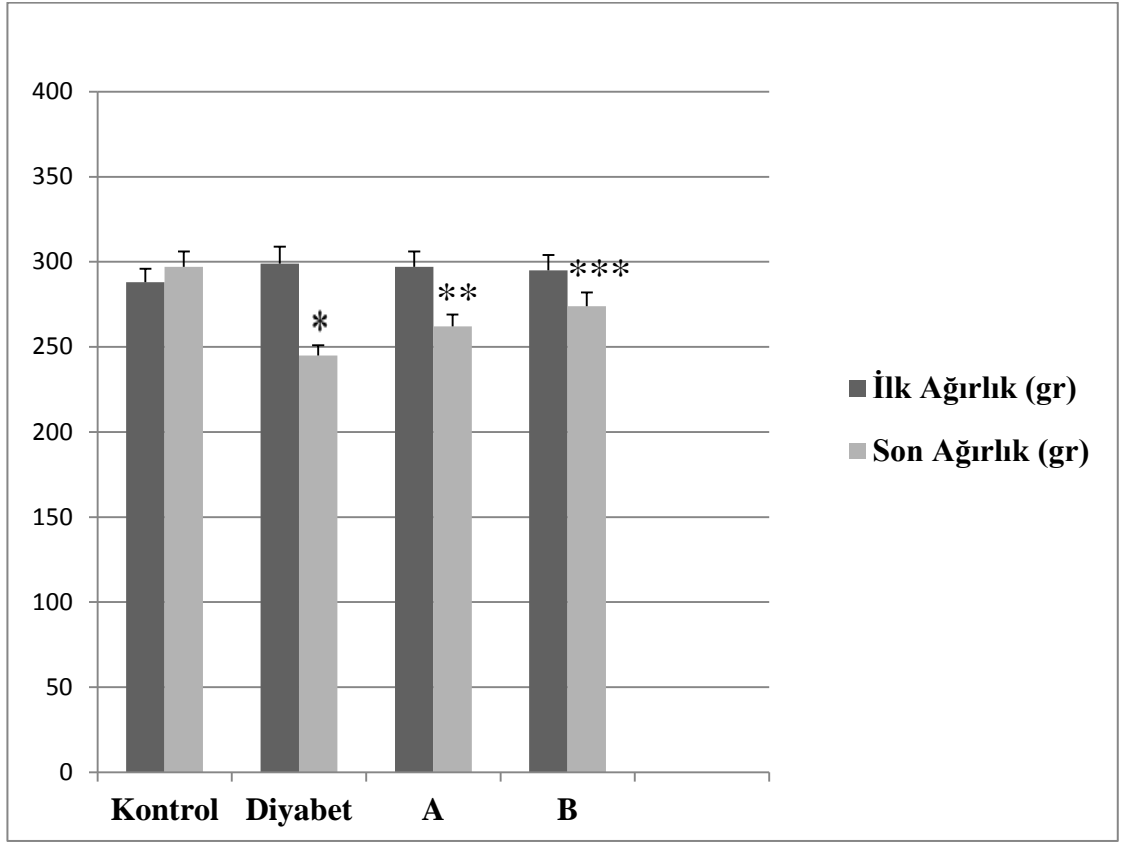
Şekil 6. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait kan glukoz düzeyleri

A:Yoğun egzersiz B:Hafif egzersiz

* $p < 0.0001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p < 0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p < 0.001$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Vücut Ağırlıkları

Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait sıçanların ilk ve son vücut ağırlıklarının karşılaştırılması Şekil 7’de gösterilmiştir. Deney sonundaki vücut ağırlıkları kıyaslandığında kontrol grubundaki sıçanların vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, diyabet grubu ve egzersiz gruplarında ise istatistiksel açıdan anlamlı derecelerde azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu azalma diyabet grubunun kontrole göre $p<0.001$, diyabet grubu yoğun egzersiz grubuna göre $p<0.05$, diyabet grubu hafif egzersiz grubuna göre ise $p<0.01$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (Şekil 7).



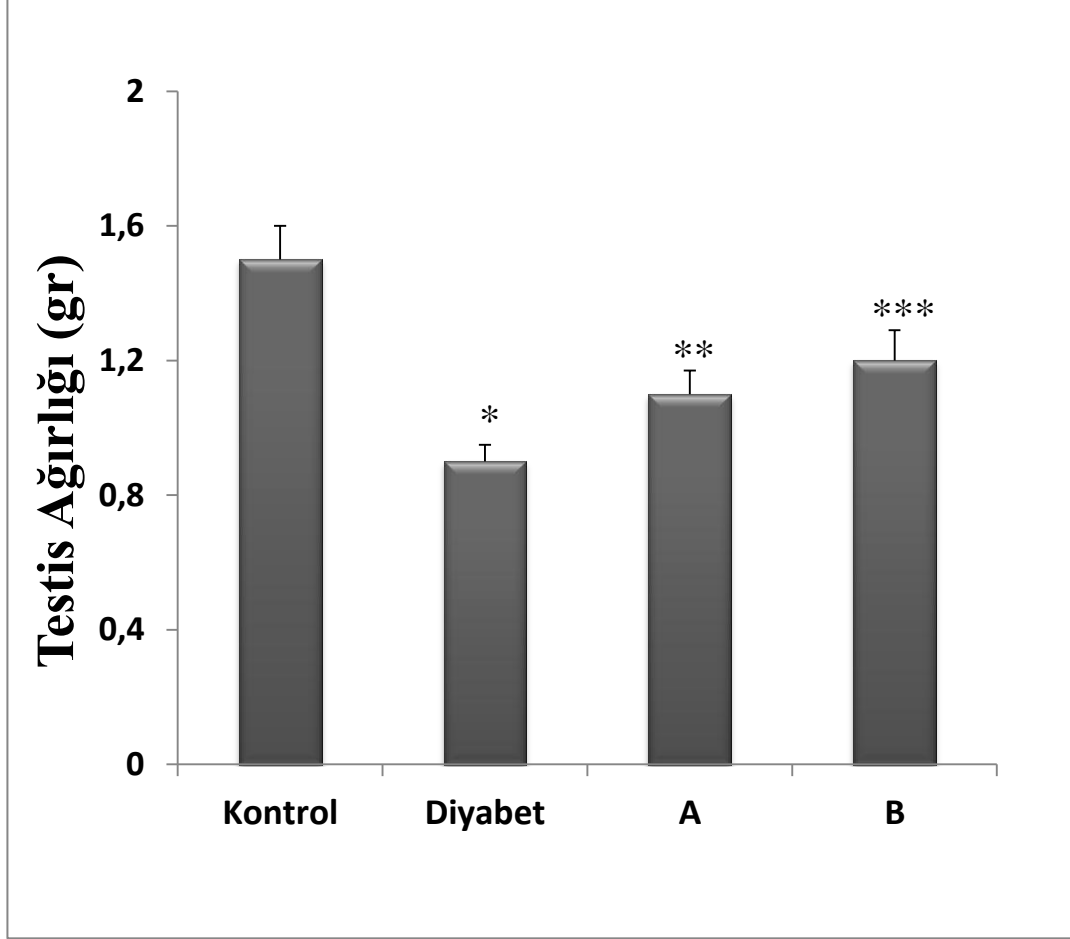
Şekil 7. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait vücut ağırlıkları.

A:Yoğun egzersiz B:Hafif egzersiz

* $p<0.001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p<0.05$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p<0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Testis Ağırlıkları

Tüm deney gruplarında kontrole göre kıyaslandığında, testis ağırlıklarında anlamlı derecede azalma olduğu gözlemlendi. Bu azalma istatistiksel olarak diyabet grubunda $p<0.001$, diyabet grubu yoğun egzersiz grubuna göre $p<0.05$, diyabet grubu hafif egzersiz grubuna göre ise $p<0.01$ seviyesinde anlamlıydı (Şekil 8).



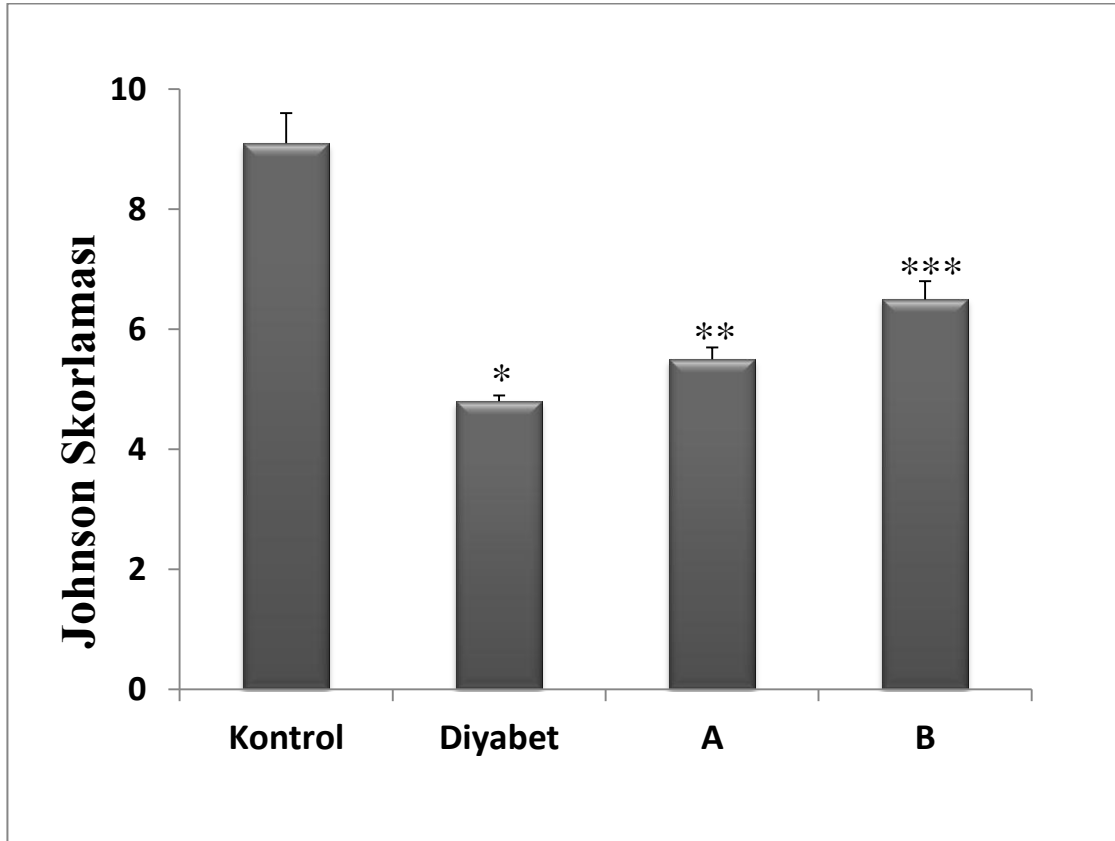
Şekil 8. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait testis ağırlıkları.

A:Yoğun egzersiz B:Hafif egzersiz

* $p<0.001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p<0.05$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p<0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Johnson Skoruması

Kontrol, diyabet, yoğun egzersiz ve hafif egzersiz gruplarının testis dokuları histopatolojik olarak incelenirken; seminifer túbüllerin genel yapısı, túbül içerisindeki spermatogenik seri hücrelerinin varlığı ve interstisyel alanın görünümü göz önünde bulunduruldu. Bunları değerlendirirken Johnson skoruması yöntemi kullanıldı. Her grupta rastgele 10 seminifer túbül içerisindeki spermatogenetik seri hücrelerinin hangi aşamada olduğuna ve túbüllerin yapısına bakılarak her bir túbül için ayrı bir skor verildi ve bunların istatistiksel olarak hesaplanan ortalaması ile grupların ortalama Johnson skorları belirlendi. Kontrol grubuna kıyasla diyabet grubunun $p<0.001$, diyabet grubu yoğun egzersiz grubuna göre $p<0.05$, diyabet grubu hafif egzersiz grubuna göre ise $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Şekil 9).



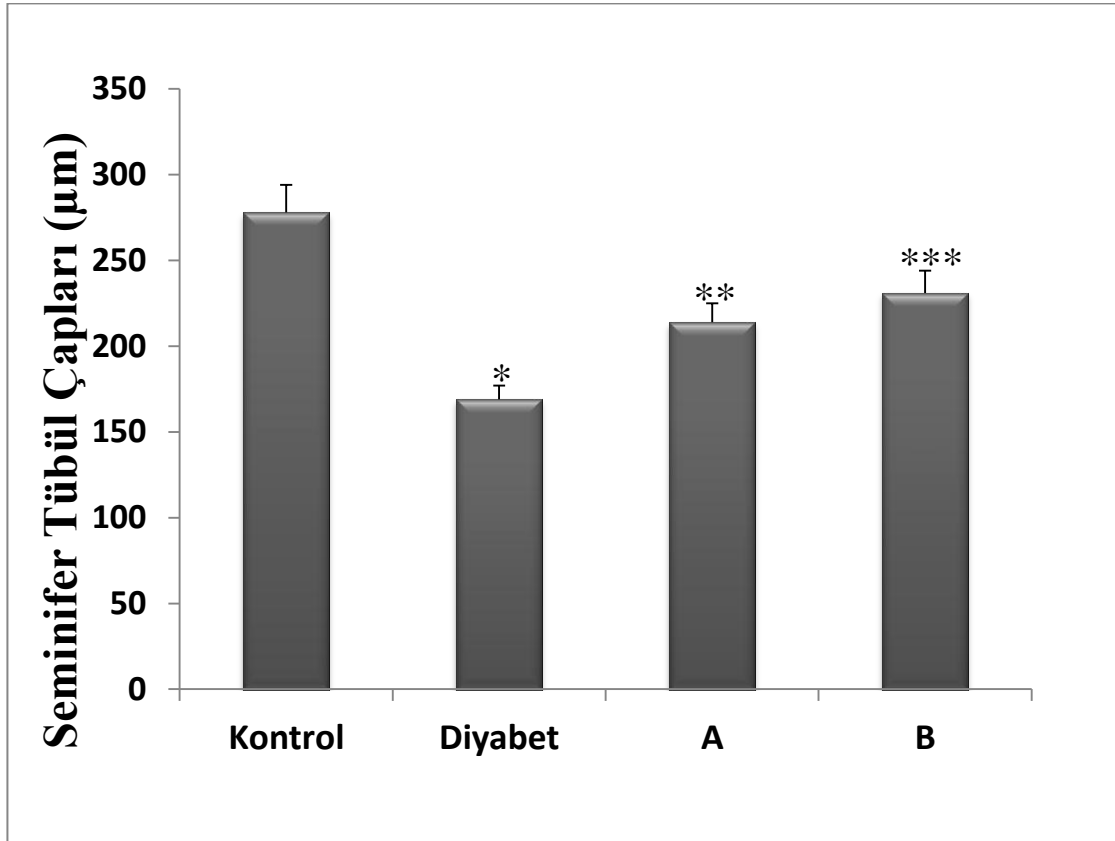
Şekil 9. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait Johnson Skor Değerleri

A:Yoğun egzersiz B:Hafif egzersiz

* $p<0.001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p<0.05$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p<0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

Seminifer Tübül Çapları

Diyabete bağlı meydana gelen seminifer tübüllerdeki değişiklikler tübül çaplarının ölçülmesi ile gösterilmiştir. Deney gruplarının kontrol grubu ile kıyaslandığında diyabet grubu seminifer tübül çapları istatistiksel olarak $p<0.001$, diyabet grubu yoğun egzersiz grubuna göre seminifer tübül çapları $p<0.05$, diyabet grubu hafif egzersiz grubuna göre ise $p<0.01$ seviyesinde anlamlı derecede azalma göstermiştir.



Şekil 10. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait Seminifer Tübül Çapları

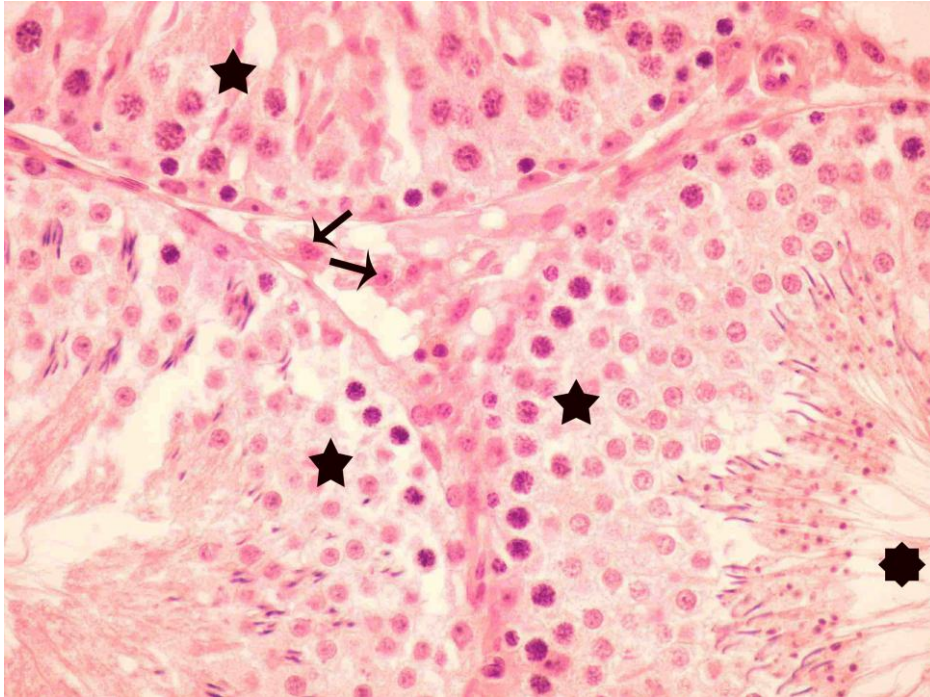
A: Yoğun egzersiz B: Hafif egzersiz

* $p<0.001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p<0.05$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p<0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

MORFOLOJİK BULGULAR

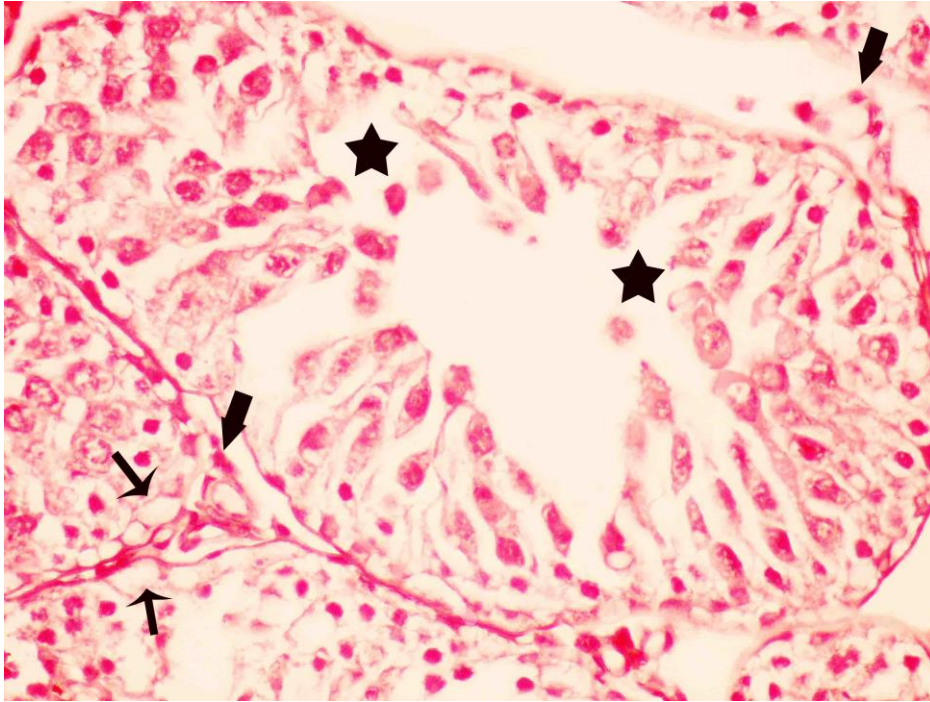
Histolojik Bulgular

Kontrol grubuna ait ışık mikroskopik bulgular: Kontrol grubuna ait deneklerden alınan ve H&E ile boyanan testis doku kesitleri incelendiğinde seminifer tübüller genellikle düzenli yapıda olup, çap ve büyüklükleri bakımından düzgün olduğu görüldü. Seminifer tübül epitelleri düzgün, Sertoli hücreleri bazal membran üzerinde dizilim göstermekteydi. Spermatogenik seriye ait hücreler, spermatozoaları da içerecek şekilde izlenmekteydi. Çoğunlukla poligonal şekilli olan Leydig hücreleri, düzgün yuvarlağa yakın oval biçimli çekirdeği ve normal sınırlar içinde eozinofilik boyanan sitoplazması ile ayırt edildi. Seminifer epiteli oluşturan Sertoli hücreleri ile bunların desteklediği germinal hücrelerin düzenli bir seri oluşturacak şekilde yerleştikleri gözlemlendi (Şekil 11).



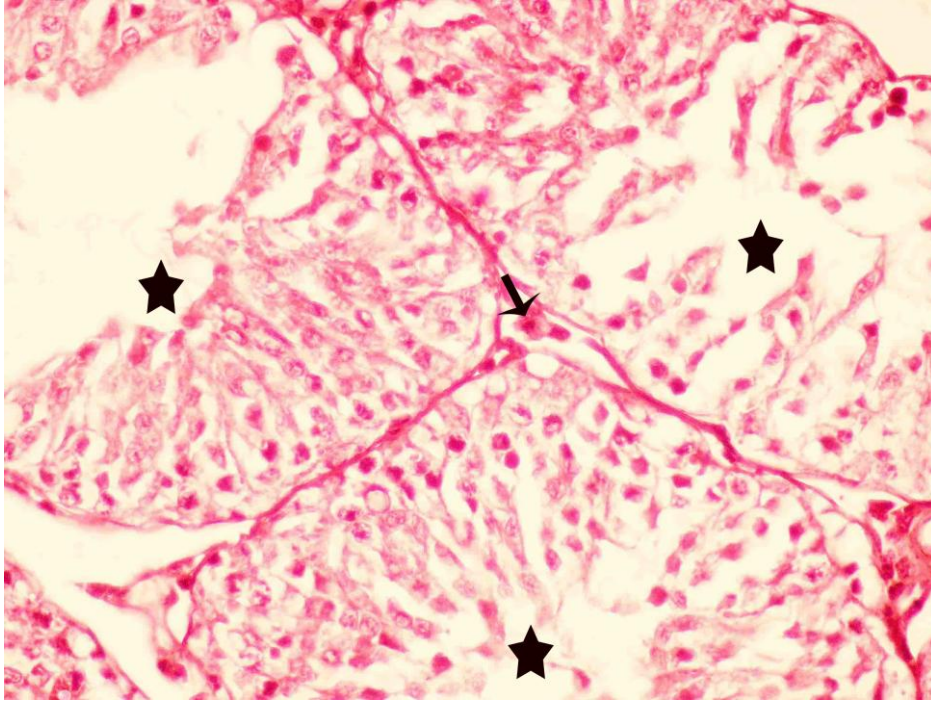
Şekil 11. Kontrol grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması. Sınırları düzgün yuvarlak yapıda seminifer tübüller (◆) ve düzenli dizilim gösteren germ hücreleri (★) görülmekte. İnterstisyel sahada yerleşmiş olan poligonal şekilli Leydig hücrelerinin (→) oval biçimli nükleusu ve eozinofilik boyanan sitoplazması dikkati çekmekte. X400.

Diyabet grubuna ait ışık mikroskopik bulgular: Diyabet grubuna ait deneklerden alınan testis dokularının H&E ile boyanarak incelendiğinde; seminifer tübüller ve interstisyel alanda kontrole göre diyabet oluşumuna bağlı bir takım değişiklikler görüldü. Diyabet grubunun testis dokusunda seminifer tübüllerin çoğunda atrofik değişiklikler izlendi. Bu atrofik tübüllerin boyutlarındaki küçülmenin yanısıra normal yapının bozulduğu, hücrelerin bazal membrandan ayrılarak lümene dökülmesi dikkat çekiciydi. Atrofik tübüllerde Sertoli hücreleri dışında spermatogenik seri hücrelerinden primer spermatosit ve spermatidler izlendi, spermatozoa ise yok denecek kadar azdı. Tübüllerde germ hücre serisine ait bazı germinal epitel hücrelerinin kaybolması ve spermatogenezin bozulması; ayrıca tübüllerin bazal kısmına yakın olarak yerleşmiş bulunan Sertoli hücre dejenerasyonu sebebiyle, germinal epitel katmanının da yer yer geniş vakuollerin ortaya çıktığı belirlendi. Tübül çaplarının azalmasına bağlı olarak ve interstisyel alandaki boşlukların arttığı gözlemlendi. İnterstisyel alandaki Leydig hücrelerinin normal poligonal yapılarının bozulduğu ve sitoplazmik kayıplarının yanında çekirdek yapılarının da düzensizleştiği görüldü (Şekil 12).



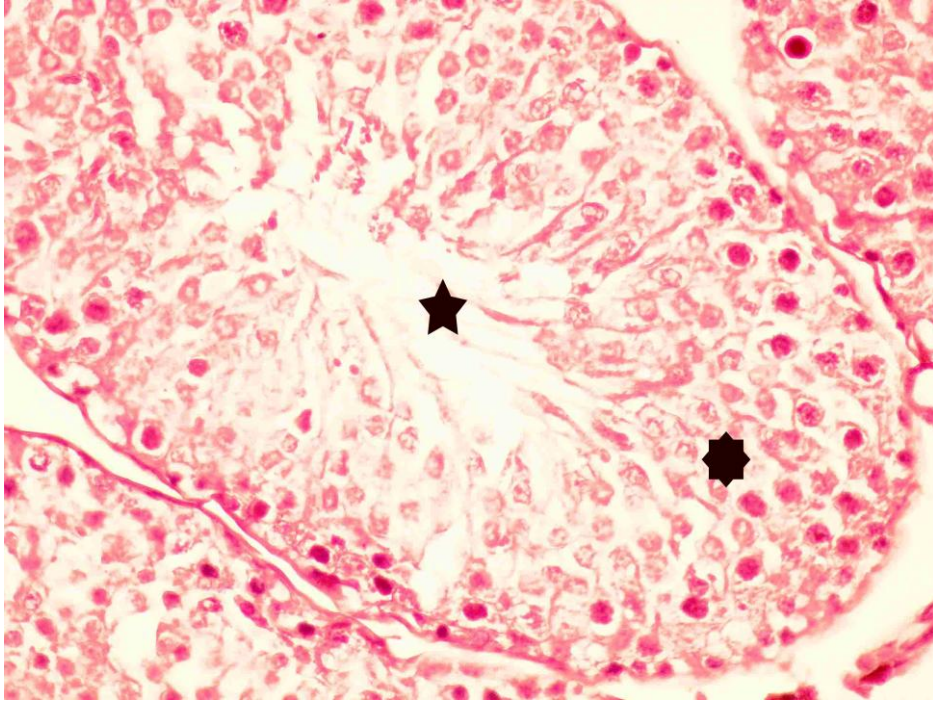
Şekil 12. Diyabet grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması. Seminifer tübüllerde düzensizlik ve spermatogenik hücre diziliminin bozulduğu, germinal seri hücrelerinde kayıplar (★), hücrelerin bazal membranlarından ayrıldığı, tübüllerin bazal kısımlarında ise vakuoller (→) görülmekte. Leydig hücrelerinin proliferasyonu ve çoğunlukla poligonal yapıları bozulmuş, sitoplazma kaybı ve çekirdekleri düzensiz Leydig hücreleri dikkati çekmekte (▶). X400.

Yoğun egzersiz grubuna ait ışık mikroskopik bulgular: Yoğun grubuna ait deneklerden alınan ve H&E ile boyanan testis doku kesitleri incelendiğinde; seminifer tübüllerin diyabet grubuna kıyasla daha iyi durumda oldukları belirlendi. Diyabet grubunun testis dokusunda seminifer tübüllerin çoğunda izlenen atrofik değişiklikler, tübüller arasındaki şekil ve boyut farklılıklarının yoğun egzersizde daha az olduğu görüldü. Seminifer tübüllerin çoğunda hücrelerin bazal membrandan ayrılıp lümeneye döküldüğü ve spermatozoaları da içeren spermatogenetik seri hücrelerinin varlığını koruduğu izlendi. Ayrıca Sertoli hücre dejenerasyonunun varlığı tespit edildi. İnterstisyel alandaki Leydig hücrelerindeki hasarın da diyabet grubuna göre azaldığı görüldü (Şekil 13).



Şekil 13. Yoğun egzersiz grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması. Sınırları düzelme gösterdiği seminifer tübüllerde, Sertoli hücrelerinin uzantıları arasında germ hücre dizilimindeki bozulmanın giderildiği ve germinal hücre kayıplarının azaldığı (★) görülmekte. Leydig hücrelerinin (→) sitoplazmalarındaki kayıp ve çekirdek yapılarındaki düzensizliklerin az olması dikkati çekmekte X400.

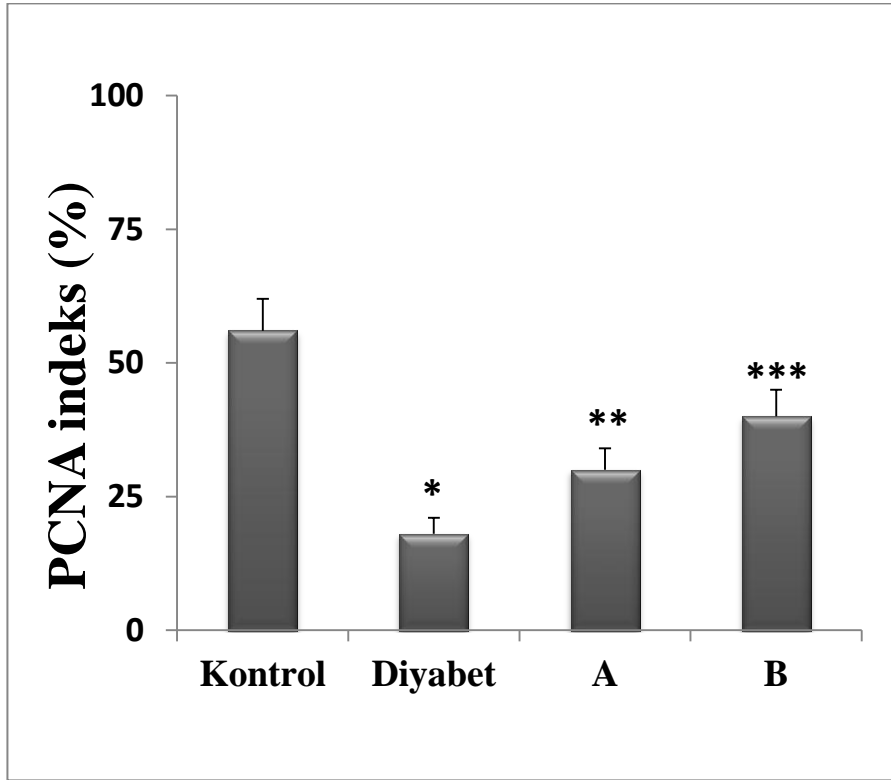
Hafif egzersiz grubuna ait ışık mikroskopik bulgular: Hafif egzersiz grubuna ait deneklerden alınan ve H&E ile boyanan testis doku kesitleri incelendiğinde, Sertoli ve germ hücreleri arasında düzenli yerleşim, sağlam hücreler arası bağlantılar gözlemlendi. Sertoli hücreleri ve spermatogenik seriye ait hücrelerin yoğun hasar ve kayıplarında, diyabet ve yoğun egzersiz grubuna göre düzelme olduğu görüldü. Seminifer epitelde yoğun hücre kaybının azaldığı, yoğun derecede seminifer tübül dejenerasyonu ve atrofik tübül sayısının önemli derecede azalma olduğu gözlemlendi. Ayrıca spermatogenik hücrelerin sayısında da artış saptandı. İnterstisyel bağ dokusunda ise kapiller damarlar çevresinde daha düzgün görünümlü Leydig hücreleri izlendi (Şekil 14).



Şekil 14. Hafif egzersiz grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması. Seminifer tübüllerin sınırlarının daha düzgün olduğu görülmekte (★), Sertoli hücrelerinin uzantıları arasında germ hücre dizilimindeki bozulmanın ve spermatogenik hücre kayıplarının daha az olduğu (◆) dikkat çekmekte. X400.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Kontrol, diyabet, yoğun egzersiz, hafif egzersiz gruplarında saptanan PCNA indeks değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. PCNA indeksi, kontrol grubu diyabet grubuna göre kıyaslandığında $p<0,001$, diyabet grubu yoğun egzersiz grubuna göre kıyaslandığında $p<0,05$, diyabet grubu hafif egzersiz grubuna göre kıyaslandığında ise $p<0,01$ düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 15).

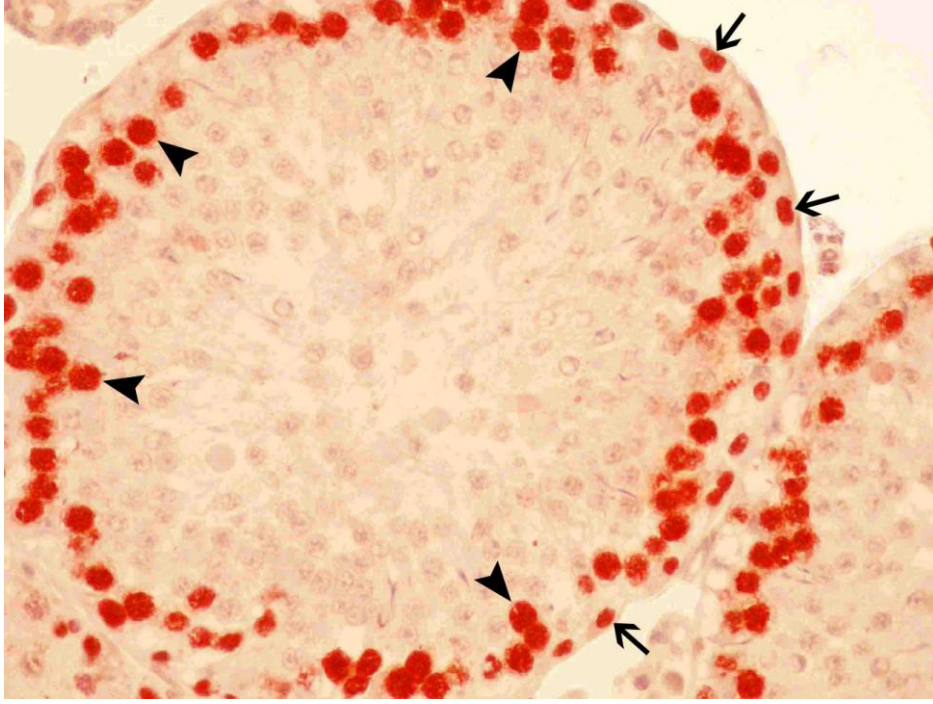


Şekil 15. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarının proliferasyon indeks değerleri

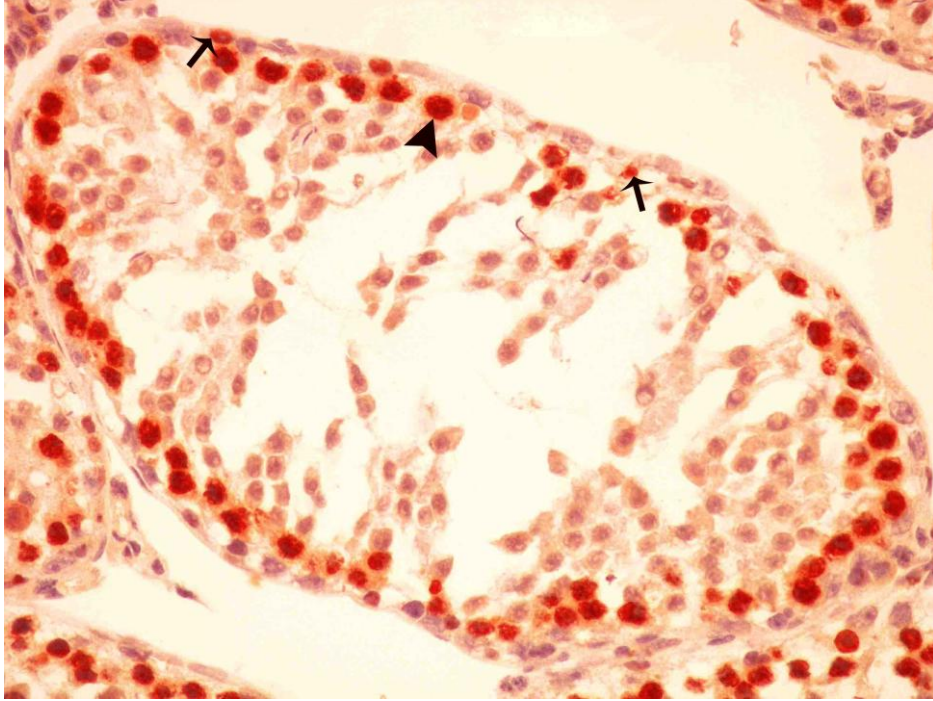
A: Yoğun egzersiz **B:** Hafif egzersiz.

* $p<0.001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p<0.05$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p<0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

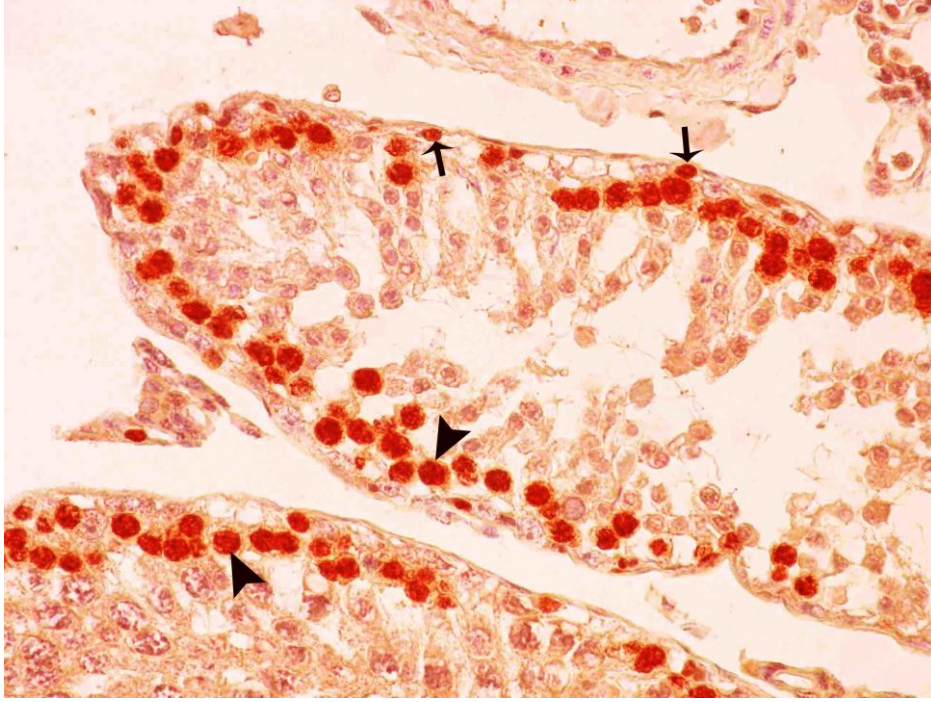
PCNA immünboyanması yapılmış preparatlar incelendiğinde gruplar arasında pozitif hücre sıklığı bakımından farklılıklar gözlemlendi. Kontrol grubundaki seminifer tübüllerde çok sayıda spermatosit ve spermatogonyumun PCNA pozitif reaksiyon verdiği gözlenirken, diyabet grubunda kontrol grubundan daha az olduğu görüldü. Yoğun egzersiz ve hafif egzersiz grubunda ise PCNA pozitif hücre sayısının diyabet grubuna göre arttığı gözlemlendi (Şekil 16).



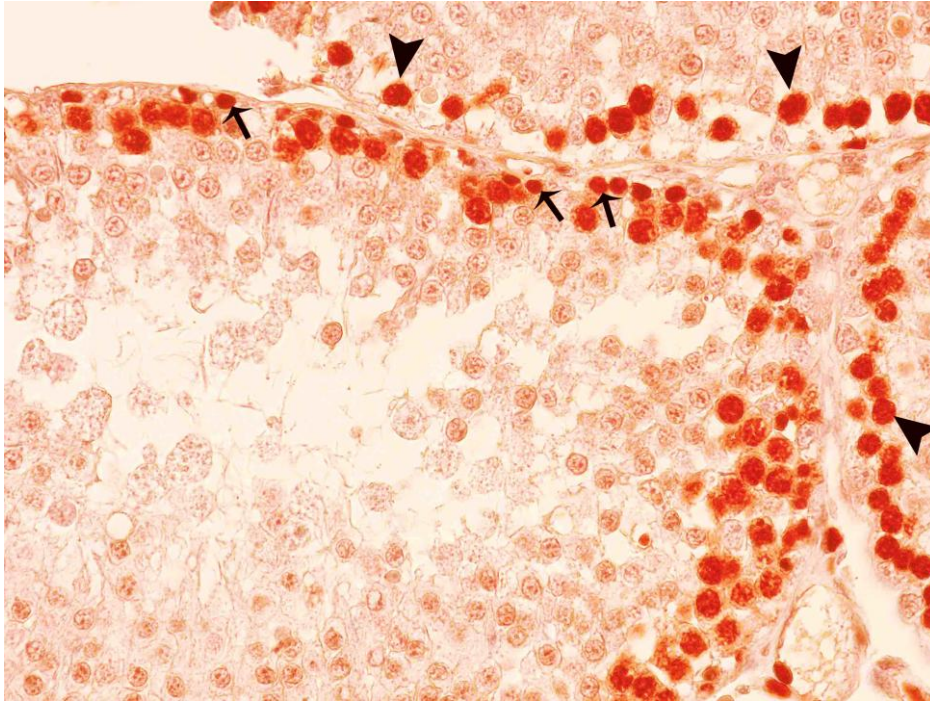
Şekil 16. Kontrol grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması. Seminifer tübüllerde çok sayıda boyanmış PCNA pozitif hücre spermatogonyum (→) ve primer spermatoziti (okbaşı) görülmekte. İmmünoperoksidaz, hematoksilin zıt boyaması, X400.



Şekil 17. Diyabet grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması. Seminifer tübüllerde kontrolden daha az sayıda boyanmış PCNA pozitif hücre, spermatogonyum (→) ve primer spermatoziti (okbaşı) görülmekte. İmmünoperoksidaz, hematoksilin zıt boyaması, X400.



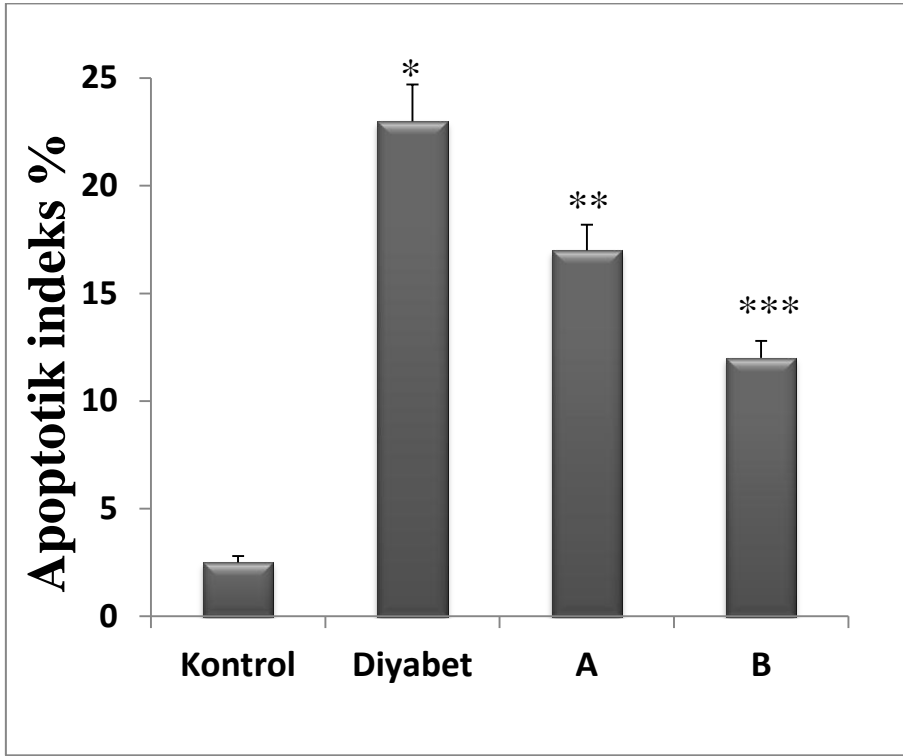
Şekil 18. Yoğun egzersiz grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması. Seminifer tübüllerde diyabet grubuna göre boyanmış PCNA pozitif hücre sayısının arttığı spermatogonyum (→) ve primer spermatozit (okbaşı) görülmekte. İmmünoperoksidaz, hematoksilin zıt boyaması, X400.



Şekil 19. Hafif egzersiz grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması. Seminifer tübüllerde yoğun egzersiz grubuna göre boyanmış PCNA pozitif hücre sayısının arttığı spermatogonyum (→) ve primer spermatozit (okbaşı) görülmekte. İmmünoperoksidaz, hematoksilin zıt boyaması, X400.

TUNEL BULGULARI

Apoptotik hücreler tüm gruplarda TUNEL boyaması ile belirlendi. Kontrol, diyabet, yoğun egzersiz, hafif egzersiz gruplarında saptanan apoptotik indeks değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Apoptotik indeks, kontrol grubuna göre kıyaslandığında, istatistiksel olarak diyabet grubunda $p<0.001$, diyabet grubu yoğun gruba göre $p<0.05$, diyabet grubu hafif gruba göre ise $p<0.01$ anlamlı bulundu (Şekil 20).



Şekil 20. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarının apoptotik indeks değerleri

A:Yoğun egzersiz B:Hafif egzersiz

* $p<0.001$ kontrol grubu ile kıyaslandığında, ** $p<0.05$ diyabet grubu ile kıyaslandığında, *** $p<0.01$ diyabet grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir.

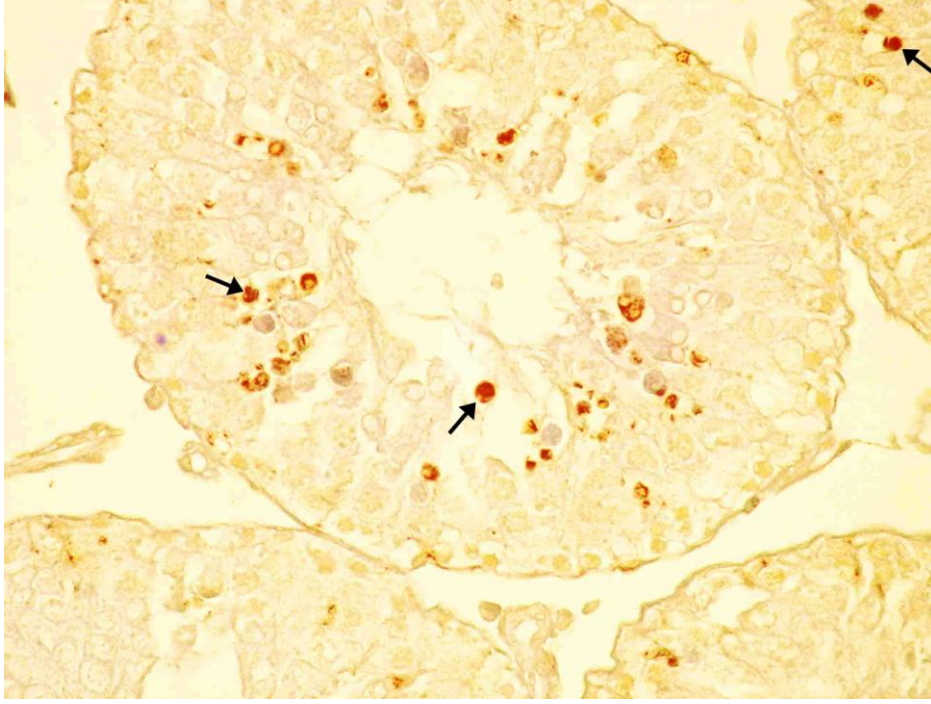
Kontrol grubunda çok az sayıda TUNEL pozitif hücre gözlemlenmiştir. Bununla birlikte TUNEL pozitif hücre sayısının diyabet grubunda önemli ölçüde arttığı görüldü. Yoğun egzersiz ve hafif egzersiz gruplarında ise apoptotik hücrelerin sayısının diyabete göre azaldığı tespit edilmiştir. Fakat hafif egzersiz grubundaki apoptotik hücrelerin sayısının yoğun egzersiz grubuna göre daha az olduğu tespit edildi.



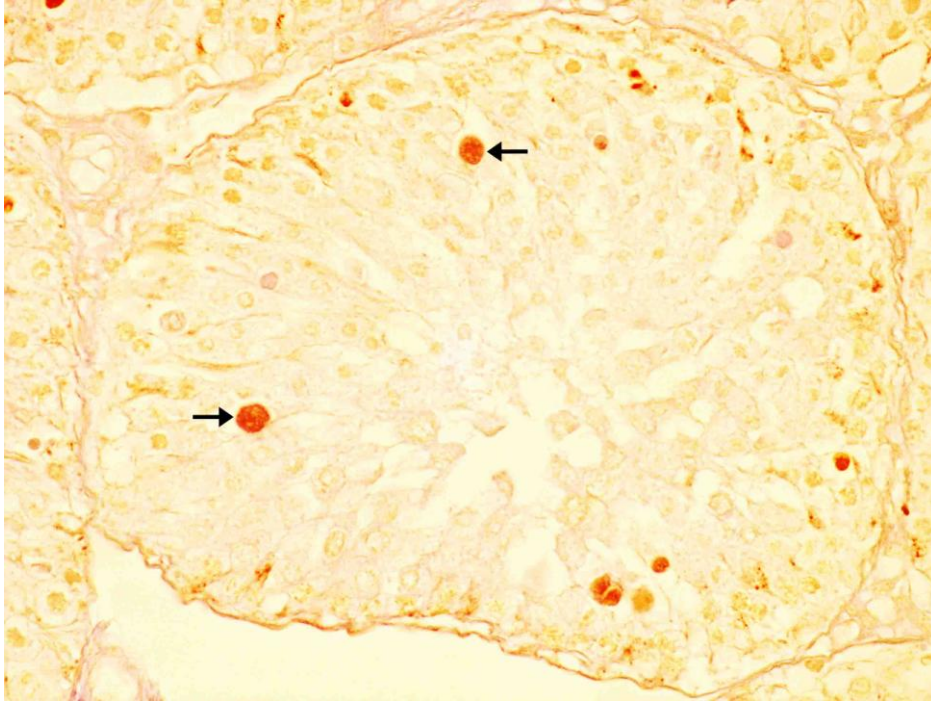
Şekil 21. Kontrol grubuna ait testis kesitinin (→) TUNEL boyaması, X400.



Şekil 22. Diyabet grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre (→) sayısında artış görülmekte, X400.



Şekil 23. Yoğun egzersiz grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre (→) sayısının diyabet grubuna göre azaldığı dikkat çekmekte, X400.



Şekil 24. Hafif egzersiz grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması. TUNEL pozitif hücre (→) sayısının yoğun egzersiz grubuna göre azaldığı görülmekte, X400.

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, dünyada sık rastlanan çok yönlü ve birçok organı erken dönemde ve geç dönemde etkisi altına alan bir metabolik hastalıktır. Zimmet ve ark. (113)'na göre son 25 yılda dünyanın en öldürücü ya da yaşam kalitesini düşürücü hastalığı olarak bilinmektedir. Diyabetin vücudun tüm organlarına primer ya da sekonder dönemlerde olmak üzere zarar verdiği bilinmektedir. Görülen bu erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar genelde diyabetli hastalarda kardiyomiyopati, retinopati, nefropati, nöropatilerdir. Enzlin ve ark. (114) ve Beshay ve ark. (115)'nin yapmış olduğu çalışmalarda diyabetin hem erkek hem dişi bireylerde üremeye ilgili rahatsızlıklara da neden olduğunu göstermektedir.

Deneysel diyabetin oluşturulmasında kullanılan maddelerden biri olan STZ, diyabetojenik etkisini pankreastaki β hücrelerini tahrip ederek göstermektedir. Yapılan çalışmalar, yetişkin sıçanlarda deneysel olarak insüline bağımlı diyabetin, çoğunlukla, 40-60 mg/kg STZ'nin tek doz intravenöz veya en az 40 mg/kg ip olacak şekilde enjeksiyonu ile oluşturulabileceği bildirilmiştir (116,117). STZ enjeksiyonundan 2 saat sonra, kan insülininin ani düşüşüyle birlikte hiperglisemi oluşmaktadır. Yaklaşık 6 saat sonra ise, kan insülin düzeyinin yükselmesiyle hipoglisemi meydana gelir ve sonunda hiperglisemi gelişerek, kan insülin konsantrasyonu düşer. Kan glukoz ve insülin konsantrasyonlarındaki bu değişiklikler, β hücre fonksiyonunda anormalliklere neden olmaktadır. Bolaffi ve ark. (1987) ve Nukatsuka ve ark. (1990)'nin yapmış olduğu çalışmalarda, STZ'nin glukoz oksidasyonunu bozduğu ve insülinin biyosentezi ile salınımının azaltıldığını gösterilmiştir (118,119). Baynes ve ark. (1999)'na göre, diyabetin verdiği bu zarar dokularda oksidatif stresin oluşumuna bağlanmaktadır (120). Shrilatha ve ark. (121)'nin çalışmasında ise oksidatif stres serbest

Oksijen radikallerin oluşumu ve bunları ortadan kaldırmakla görevli enzimlerin aktivitelerinin bozulması sonucu meydana geldiği bildirilmiştir. Oksidatif stresin hücrenin genetik materyalinde meydana getirmiş olduğu zarar, DNA'nın kendini replike etmesinde dolayısıyla hücre bölünmesinde bir engel teşkil etmekle kalmayıp çoğu zaman hücreyi apoptozise kadar götüren bir süreci başlatmaktadır. Bu durum, diyabetin üremeyle ilgili fonksiyonların gerçekleştiği dişi ve erkek genital sistemlerinde disfonksiyona sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, insanlarda meydana gelen bu hasarın sıçanlara yapılan tek doz STZ enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel diyabet modellerinde de görüldüğü gösterilmiştir (122,123). DM göz, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal ve kardiyovaskular sistem gibi birçok organ ve sistemi etkilemektedir. Bunların patofizyolojisi oldukça iyi bilinmektedir. Ancak, diyabetin üreme sistemi üzerine olan etkileri tam olarak anlaşılammıştır. STZ ile diyabet oluşturulan modellerde androjen reseptörlerinin testiste, epididimide ve prostat bezinde azaldığı gösterilmiştir. Lin ve ark. (124)'nin çalışmalarında androjen reseptörlerinin azalması, diyabetik sıçanlarda hormon sentezinde ve seksüel fonksiyonlarda bozukluklara ve bununla birlikte, sperm sayısında, hareketliliğinde ve kalitesinde, ayrıca, testis ağırlığında azalma gibi anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir.

Altay ve ark.(2003)'nin çalışmalarında bunlara ek olarak, sıçan testislerinden alınan biyopsi parçaları incelendiğinde, seminifer tübüllerin duvarlarında kalınlaşmaların, Sertoli hücrelerinde vakuolizasyonun olduğu, üreme hücrelerinin sayıca azaldığı saptanmıştır (90). Testis fonksiyonları sinirsel, hormonal ve bu organda üretilen hormonların miktarlarına bağlı olarak düzenlenmektedir. Cai ve ark. (125)'nin yaptıkları çalışmada, diyabetik sıçanlarda seminifer tübüllerde atrofi gözlemlenmiştir. Koh'un (2007) yaptığı çalışmada, sperm sayısında azalma, Leydig hücrelerinde farklılaşma, spermatogonyum ve spermatozoidlerde apoptotik hücre ölümünde artma ve hipofizyel-testiküler aksda değişikliklerin olduğu bildirilmiştir (36). Bu değişiklikten dolayı; diyabette testosteron düzeyinin azaldığı, anormal spermatogenezin ve germ hücre apoptozisinin indüklenebileceği görüşleri ileri sürülmüştür.

Öztürk ve ark. (2002) diyabetli sıçanlarda testis tübüllerinin bazılarında Sertoli hücre ve spermatogenik seri hücrelerinin tübül duvarında var olduğunu ancak, birbirlerinden ayrıldığını bildirmişlerdir (126). Yukarıda adı geçen çalışmada bazı tübüllerde ise Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarında vakuolleşme izlenirken, spermatogenik seri hücrelerinin büyük oranda kaybolduğu ve bu tübüllerde çok nükleuslu dev hücrelerin varlığı gözlemlenmiştir. Cameron ve ark. (127)'nin yapmış olduğu çalışmalarında STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda; testiste tübül atrofi, tübül duvarında hiyalinizasyon, Sertoli hücre

vakuolizasyonu, interstisyel alanda, seminifer tübül duvarında, kan damarı etrafında ve ekstraselüler alanda kollajen artışı izlenmiştir. Öztürk ve ark. (126)'nın çalışmasında diyabetin, gonadal fonksiyonları etkileyerek, düşük testosteron düzeyleri, testiküler disfonksiyon ve yetersiz spermatogenez oluşturduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir. Diyabete bağlı olarak testislerde, tunika albugineada, seminifer tübüllerde, interstisyel bağ dokusu içinde ve Leydig hücrelerinde histolojik değişiklikler izlenmektedir.

Ciddi yeti yitimine yol açan komplikasyonları nedeniyle Tip II diyabet giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Bu komplikasyonların gelişim riski optimal glisemik kontrol ile önemli düzeyde azaltılabilmektedir (128,129). Glisemik kontrolün sağlanması, doğru tedavi ve aynı zamanda hastanın kendi kendine diyabet kontrolü ile mümkündür. Tedavi kapsamında; evdeki kan glikoz takipleri, gerçek ihtiyaçlara uygun ilaç dozunun belirlenmesi, günlük ihtiyaçlara göre değişen beslenme ve düzenli egzersiz yer almaktadır (130,131). Egzersiz, diyet düzenlemeleri ve ilaçlara ek olarak uzun yıllardan beri diyabet tedavisinin üç temel komponentinden biri olarak düşünülmektedir. Olası Tip II diyabetin gelişimini önlemek açısından rolü de vurgulanarak Tip II diyabetli hastaların fiziksel aktivitelerini arttırmak için cesaretlendirilmeleri gerektiği ifade edilmektedir. Bunun da ötesinde düzenli egzersizin bir yaşam biçimi olarak benimsenmesi önemli görülmektedir. Böylece hiperglisemi ve vücut yağ oranının azaltılabileceği, kalp damar hastalıkları ile ilgili diyabetik komplikasyonların gelişimine karşı korunulabileceği belirtilmektedir. Düşük maliyet ve farmakolojik olmayan özelliği nedeniyle terapatik yaklaşımlar arasında egzersize olan ilgi artmaktadır (132). Amerikan Diyabet Cemiyeti 'nin 2001 yılında çıkardığı klinik rehberde, egzersizin Tip II diyabet üzerindeki gerekliliği ve önemi vurgulanmaktadır. Birçok çalışmada, egzersizin Tip II diyabeti olan kişiler için yararları gösterilmiştir. İnsülin tedavisi ile birlikte düzenli olarak egzersiz yapıldığında kanda glikoz düzeyinin düşüğü, dışarıdan ek olarak alınan insülin gereksiniminin azaldığı ve glikoz toleransının arttığı belirtilmektedir.

Diyabette egzersizin önemi uzun sreden beri kabul edilmekle beraber; konuyla ilgili bilgilerde yakın zamana kadar eksiklikler olduğu vurgulanmaktadır. Bu anlamda Amerikan diyabet cemiyeti tarafından yayımlanan egzersiz ve diyabet konulu makale, güncel bir kaynak olarak kabul edilmektedir (133). Sözü edilen rapora göre, Tip II diyabette egzersiz müdahalelerine dair meta analiz çalışmaları vardır. Bu çalışmalarda, egzersizin vücut ağırlığından bağımsız olarak HbA1c düzeylerini azaltmada etkinliği ve egzersiz eğitim şiddeti ile HbA1c düzeyi arasındaki ilişki gösterilmektedir (134). HbA1c değerlerindeki düşme diyabetli kişide hastalığın kontrol altında tutulduğunun bir göstergesidir. Egzersiz, psikolojik

durumu, kalp dolaşım sistemi ve metabolizmayı etkiler. Düzenli egzersiz kandaki glikoz seviyesini düşürür ve bu da diyabet hastalığının kontrolünde çok önemlidir. Son birkaç yılda çeşitli hastalıkların gelişme riskini egzersizin azalttığı ileri sürülmüştür. Bununla birlikte ağır egzersiz ve antrenmanın erkeklerde üreme kapasitesi ve testis yapısını bozduğu, düzenli bir egzersizde tip 2 diyabette, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanser türlerinde azaltılmasında önemli bir yere sahip olduğu bildirilmiştir (135). Diyabetik erkeklerin testosteron üretiminde ve spermatogenezde bir takım değişiklikler olduğu bilinmemektedir. Hayat boyu düzenli egzersiz yapan diyabetli bir kişinin testis dokusunda diyabete bağlı olarak meydana gelen bazı değişiklikleri koruduğu bildirmektedir. Sunulan bu çalışmada, sıçan testislerinde diyabet kaynaklı olarak meydana gelen hasarın egzersiz uygulaması ile düzeltilebilirliği histolojik olarak araştırılmıştır (136).

Sunulan bu araştırmada kontrol grubuna ait sıçanların seminifer tübülleri normal ve sağlıklı olarak gözlemlenirken, diyabet grubunda histopatolojik değişikliklere rastlanmıştır. Seminifer tübüllerin yapısında bozulmalar, germinatif epitelin bağ dokudan ayrılması, tübül duvarında invaginasyonlar, primer spermatositlerden itibaren seminifer tübül epitel hücreleri arasında açılmalar görüldü. Tüm bu değişiklikler diyabetin testiste oluşturduğu hasarı göstermektedir. Bu mikroskopik bulgular Oksanen'in yapmış olduğu çalışmayı destekler niteliktedir (137). Ricci ve ark. (138)'nin yapmış olduğu çalışmalarında kontrol grubunda görülen Sertoli hücrelerinin bazal membran üzerindeki normal dizilimi diyabet grubunda görülmedi. Bununla birlikte spermatozoaların da bulunduğu spermatogenetik hücreler beklenildiği gibi sağlıklı hayvanlarda düzgün bir yapılanmaya sahipken, diyabetik hayvanlarda primer spermatosit ve spermatidler bulunduğu, spermatozoa bulunmadığı gözlemlendi. Bu durum spermatogenez döngüsünün spermatozoa gelişim evresinde bir sorun olduğunu göstermektedir. Buna karşın diyabet oluşturulmuş ve egzersiz uygulanmış sıçanlarda sağlıklı sıçanlara benzer bir şekilde spermatozoaların varlığının tespit edilmesi, egzersiz uygulamasının olumlu etki gösterdiği yönünde bir bulgu olması yönünden önem arz etmektedir. Dejeneratif ve sklerotik değişiklikler diyabetik sıçanların testislerinde belirdi, ama hafif egzersiz grubunda bu değişikliklerin azaldığı yoğun egzersiz grubunda ise bu değişikliklerin hafif egzersiz grubuna göre daha az olduğu görüldü.

İnsülinin testosteron salınımını hormonal olarak düzenlediği, kan insülin düzeyindeki düşüşün testosteron düzeyinin düşmesine neden olduğu, insanlarda ve deney hayvanlarında gösterilmiştir. İnsülinin testosterona etki mekanizması, LH ve FSH salgılanmasını baskılayarak çalışmaktadır. Testosteron, Leydig hücreleri tarafından sentezlenerek salgılanır.

LH, Leydig hücrelerinin reseptörlerine bağlanır ve testosteron salgılanmasını uyarır. Testosteron hem Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının gerçekleşebilmesi için, hem de spermatogenezin oluşabilmesi için gerekli bir hormondur. Sertoli hücrelerinden FSH stimülasyonu ile salgılanan androjen bağlayıcı protein, seminifer tübüllerde testosteronun tutulmasını sağlar. Testosteron düzeyinin düşmesi diyabette izlediğimiz testiküler atrofinin neden oluştuğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, seminifer tübüllerde sertoli hücreleri ve spermatogenik seri hücrelerinin beslenmesi interstisyel bağ doku içindeki kan damarlarından difüzyonla olmaktadır. Bu kan damarları Leydig hücrelerinin ve tübülün beslenmesi için gereklidir. İnterstisyel kan damarlarındaki kalınlaşmaların, tübül beslenmesini azaltarak, tübüler atrofisine neden olabileceği de savunulmaktadır (126). Yapılan bu çalışmada yoğun egzersiz grubunda gerçekleşen seminifer tübüllerin çoğunda izlenen atrofik değişiklikler, tübüller arasındaki şekil ve boyut farklılıkları gibi bu olaylarda düzelmelerin, hafif egzersiz grubuna göre daha az olduğu izlendi. Böylece egzersizin testis dokusunda gerçekleşen bu değişikliklere karşı iyileştirici etkisinin olabileceği görüldü.

Prolifere hücre nükleer antijeni; germ hücrelerinin proliferasyon durumunu belirlemek için kullanılan ucuz, basit ve doğru bir belirteçtir. PCNA; proleptoten, leptoten ve pakiten evrelerinde hücre nükleuslarında reaktifken, Sertoli hücre nükleuslarında ise reaktif değildir (89). Yapılan çalışmalarda, spermatogenezin verimliliği, spermatogenezin mayoz boyunca germ hücrelerinin kaybı PCNA ile gösterilmiştir (139). Germinal bölgede önemli ölçüde DNA sentezinde bozulmaların olduğundan dolayı germinal bölgede PCNA seviyesi önemli ölçüde azalmıştır. Bu PCNA seviyesindeki düşüklük DNA sentezinin bozuk olduğunun bir göstergesidir. Sunulan bu çalışmada literatürlere uygun olarak diyabet grubunda PCNA pozitif hücre sayısında önemli derecede azalmanın olduğunu tespit edildi. Sunulan bu araştırmada PCNA immünreaktivitesi, kontrol grubu testisi seminifer tübüllerde, spermatogonyumlarda ve spermatozoidler fazla olduğu görüldü. Sertoli hücrelerinde PCNA reaktif değildi. Diyabet grubunda ise germinal hücre kayıplarından dolayı sadece birkaç seri spermatogenik hücreler orta şiddette olup, çoğunlukla ise hafif immunreaktivite gözlemlendi. Bu değerlendirmeler sonucunda, PCNA immünreaktivitesinin diyabet, yoğun egzersiz ve hafif egzersiz gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı belirlendi. Bununla birlikte yoğun egzersiz ve hafif egzersiz gruplarında ise bu azalmanın daha az olduğunu görüldü. Yoğun egzersiz grubundaki PCNA seviyesinin hafif egzersiz grubuna göre daha az olduğunu saptadık. Kontrol grubu ile diyabet grubu kendi içinde kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($P<0.001$). Diyabet grubu ile yoğun egzersiz grubu

kıyaslandığında istatistiksel olarak ($P<0.05$) anlamlı olduğu görüldü. Diyabet grubu ile hafif egzersiz grubu kıyaslandığında PCNA hücre sayısının anlamlı olarak azaldığı ($P<0.01$) saptandı. Böylece egzersizin diyabetik testis dokusunda germ hücrelerinde oluşan hasarın önlenmesinde önemli bir faktör olabileceği sonucuna vardık. Altay ve ark. (90)'nın Tip I diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında, PCNA immunreaktivitesinin, bizim bulgularımızda olduğu gibi diyabet gruplarında düştüğünü göstermişlerdir. Salama ve ark. (140)'nın çalışmalarında ise, yaşlı Tip II DM'lu deneklerde PCNA düzeyinin azaldığını ve bunun, diyabetin sıçan testis dokusunda oluşturduğu germ hücre azalması veya yokluğu ile paralel bir bulgu olduğunu savunmuşlardır.

Testis hücresel hasara neden olan çevresel olaylara oldukça duyarlıdır. Yapılan çalışmalar germ hücrelerindeki apoptozisi, diyabet, iskemi, hipertermi ve radyasyon gibi fizyolojik olmayan stresler sırasında oluşabildiğini gösterilmiştir (92). Cai ark. (125)' tarafından yapılan çalışmada STZ'nin neden olduğu diyabette sıçan ve farelerde seminifer tübüllerde apoptozisin arttığını gösterilmiştir. Apoptozisin diyabetle ilgili mekanizması açık değildir. Ama mevcut çalışmalarda, diyabet-aracılı oksidatif stresin apoptozisi uyaranlardan olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu araştırmada, TUNEL boyaması sonucu yalnızca apoptotik çekirdekleri boyanan hücrelerin değerlendirilmesi sonucu elde edilen apoptotik indeks değerleri karşılaştırıldığında kontrol, diyabet ve egzersiz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde TUNEL (+) hücre sayısının arttığı tespit edildi ($P<0.001$). Diyabet grubu ile yoğun egzersiz grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($P<0.05$) anlamlı farklılık belirlenmiştir. Diyabet grubu ile hafif egzersiz grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ($P<0.01$) anlamlı olduğu görüldü. Diyabet grubunda seminifer tübüllerde apoptozisin çok fazla olduğunu tespit ettik. Yoğun egzersiz ve hafif egzersiz gruplarında ise apoptozisin azaldığını tespit ettik. Ama hafif egzersiz grubundaki seminifer tübüllerdeki apoptozisin diğer deney gruplarına göre daha az olduğunu gördük.

Çalışmamızdan elde edilen veriler sonucunda diyabetin erkek hastalarda infertiliteye sebep olduğu, tedavisinde hafif egzersizin önemli bir rol oynadığını yoğun egzersizinde az da olsa önemli olduğunu tespit ettik. Böylece elde ettiğimiz sonuçların literatüre katkı sağlamasının yanısıra, diyabetik infertilitenin açıklanabilmesi için daha ileri düzeydeki çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da kaçınılmaz bir gerçektir.

SONUÇLAR

Histoloji ve Embriyoloji AD yapılan bu çalışma; STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanların testis dokularında, diyabetin komplikasyonlarına bağlı olarak meydana gelen histolojik değişiklikleri TUNEL ve PCNA metodlarıyla gösterildi. Böylece diyabetli testis dokusunda görülen normal olmayan spermatogenez ve germ hücre kaybına egzersizin tedavi edici etkisinin olup olmadığını göstermek amacıyla planlandı. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda aşağıdaki bulgulara ulaşıldı.

1. Kan glukoz değerleri incelendiğinde diyabet grubunun kontrole göre anlamlı derecede yükseldiği, vücut ve testis ağırlıkları ve Johnson skorunda ise anlamlı derecede azalma olduğunu gözlemledik.

2. Işık mikroskopisi altında incelemede kontrol grubunda bulunan sıçanların testis dokuları histolojik olarak değerlendirildiğinde normal testis dokusuyla aynı olduğunu tespit ettik.

3. Diyabetik hayvanların testis dokularından hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde, seminifer tübülün bütünlüğünün bozulduğu; germinatif epitelin bağ dokudan ayrıldığı, tübül duvarlarında invaginasyonların olduğu tespit edilmiştir. Hafif egzersiz grubunda ise patolojik bulguların azaldığını gözlemledik. Yoğun egzersiz grubunda ise bu patolojik bulguların hafif egzersiz grubuna göre daha hafif seyrettiğini tespit ettik.

4. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirildiğimizde kontrol grubunda çok sayıda PCNA pozitif hücre gözlenirken, diyabet grubunda PCNA pozitif hücre sayısının azaldığını tespit ettik. Hafif egzersiz grubunda ise PCNA pozitif hücre sayısında artışın olduğu yoğun egzersiz grubunda ise bu artışın daha az olduğunu gözlemledik.

5. TUNEL metoduyla yapılan boyamada apoptotik hücreler TUNEL pozitif olarak gözlemlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak değerlendirdiğimizde kontrol grubunda çok az sayıda TUNEL pozitif hücre gözlenirken diyabet grubunda TUNEL pozitif hücre sayısının arttığını tespit ettik. Hafif egzersiz grubunda ise TUNEL pozitif hücre sayısında azalmanın olduğunu, yoğun egzersiz grubunda ise bu azalmanın daha az olduğunu gözlemledik.

6. Sonuç olarak çalışmamız; diyabet birçok dokuda olduğu gibi testis dokusunda da hasarlar meydana getirmektedir. Bu hasarları önlemek amacıyla egzersiz uygulaması günümüzde oldukça sık tercih edilir hale gelmiştir. Yaptığımız hafif egzersizin testis dokuları üzerinde meydana gelen diyabet kaynaklı hasarı önlemede etkili olduğu yoğun egzersizin ise daha az etkili olduğunu histolojik olarak gösterilmiştir.

ÖZET

Dünya popülasyonunun büyük bir kısmını etkisi altına alan metabolik bir hastalık olan diabetes mellitus, hastalığın erken ve geç dönemlerinde birçok doku ve organda hasara yol açmaktadır. Sperm üretiminin gerçekleştiği yer olan testislerde diyabetli kişilerde ciddi hasar meydana geldiği bilinmektedir. Bu nedenle yapmış olduğumuz çalışmada, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara egzersiz uygulamasının testis dokusuna olası olumlu etkileri histolojik olarak araştırılması, PCNA ve TUNEL metodları kullanarak ortaya çıkacak değişiklikleri göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip 42 adet Sprague Dawley erkek sıçan kullanıldı. Kontrol grubu, diyabet grubu, yoğun egzersiz ve hafif egzersiz grubu olmak üzere 4 farklı grup oluşturduk. Diyabet grubuna tek doz 40mg/kg streptozotosin uygulandı. Yoğun egzersiz ve hafif egzersiz grubuna ise diyabet oluşmadan 3 gün önce egzersize başlanıp 3 gün sonra tek doz 40mg/kg streptozotosin verilerek deneyin sonuna kadar egzersiz uygulandı. Dört hafta süren deneyimiz sonunda deneklerimizin testis dokuları alınarak histolojik ve immünohistokimyasal boyamalar uygulandı. Morfometrik olarak da; vücut, seminifer tübül çapları testis ağırlıkları, kan-glukoz düzeyi ve Johnson Skoru ölçüldü.

Çalışmamızdaki bulgularda diyabete bağlı olarak vücut ve testis ağırlığı ve Johnson skorunda azalmanın meydana geldiği gözlemlendi. Kontrol grubuna ait testis dokusu normal görünümlü iken, diyabet grubunun testis dokusunda ise tübüllerin çoğunda atrofik değişikliklere rağmen primer spermatosit ve spermatidler izlenmekteydi. Bazı hücrelerin bazal membrandan ayrılarak lümene döküldüğü görüldü. Yoğun egzersiz grubunda seminifer

tübüllerin çoğunda hücrelerin bazal membrandan ayrılıp lümene döküldüğü ancak sertoli hücreleri ve spermatozoaları da içeren spermatogenetik seri hücrelerinin varlığını koruduğu izlendi. Hafif egzersiz grubunda seminifer tubüllerin çoğu normal yapıya yakın olup kontrol grubuyla mikroskopik yönden önemli bir fark olmadığı görüldü. Apoptotik indeks diyabet grubunda artarken yoğun egzersiz ve hafif egzersiz grubunda azaldığı görüldü. PCNA indeks değerlerinin diyabet grubunda azalırken yoğun egzersiz ve hafif egzersiz grubunda arttığını gözlemledik.

Sonuç olarak, diyabetin sebep olduğu infertilite olgularında egzersizin önemli bir rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, erkek infertilitesi, apoptozis, PCNA, sıçan.

THE PROTECTIVE EFFECTS OF EXERCISE ON EXPERIMENTAL DIABETES IN RAT TESTIS

SUMMARY

Diabetes is a metabolic disorder effecting most of the world's population causes damage in many tissue and organs in both early and late stages. It is already known that in diabetic patient there is serious damage in testes where sperms are produced. Therefore, we have done this study, streptozotocin (STZ) diabetic rats with the literature, which has been shown that effects of exercise, slow and fast application of testicular tissue, the possible positive effects of exercise and were investigated histologically changes and PCNA and TUNEL methods will be aimed to show the revealing of changes.

In our study, we used 42 Sprague Dawley male rats with similar biologic and physiologic characteristics and which were between 250-300 gr. A control group was the group of diabetes, groups intensive exercise and mild exercise have make up the four different groups. Applied a single dose of 40mg/kg streptozotocin diabetic group. Diabetes occurred in group diabetes exercise intensive and diabetes exercise mild was started 3 days ago 3 days after exercise and try a single dose of 40mg/kg streptozotocin give exercise was performed until the end. At the end of four weeks, the rats testicular tissues were obtained, histological and immunohistochemical stains were performed. The morphometric tests were: body and testicular weights, blood glucose levels and Johnson score. The findings in our study, showed that diabetes induced reduction in body and testicular weights and in the Johnson score.

. Apparently normal testicular tissue of the control group, while the majority of tubules in the testis tissue of diabetic group of primary spermatocytes and spermatids were observed in spite of atrophic changes. It was remarkable that the cells were leaved the basal membrane and poured to the lumen. Intensive exercise group flows into the lumen of seminiferous tubules, but left the basement membrane, most cells, including Sertoli cells and spermatogenic Spermatozoa were protected by the presence of cells in series. Normal structure of seminiferous tubules in group mild exercise is often a significant difference was observed in the control group of microscopic ways. Apoptotic index was noted in the diabetic group, while intensive exercise and mild exercise group. PCNA index values decreased in the diabetic group intensive exercise and group mild exercise. We have observed a marked increase.

As a result of, diabetes may play an important role in exercise-induced infertility.

Keywords: Diabetes mellitus, male infertility, apoptozis, PCNA, rat.

KAYNAKLAR

1. Avcı A. Diyabet oluşturulmuş ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitaminin etkileri (tez). Ankara: Ankara Üniversite Tıp Fakültesi; 2001.
2. Rodrigues B, Poucheret P, Battell ML, McNeill JH. Streptozocin-induced diabetes induction, mechanism and dose dependency. In; Experimental Models of Diabetes. Ed. McNeill J.H. CRC Press LLC, Boca Raton 1999;p.3-4.
3. Bailey CJ. Potential new treatment for type-2 diabetes. Trends Pharmacol Sci 2000;21(7):259-265.
4. Corbett JA. K cells a novel target for insulin gene therapy for the prevention of diabetes. Trends Endocrinol Metab 2001;12(4):140-142.
5. Accili D. New perspectives in diabetes research and treatment. Trends Endocrinol Metab 2000;11(9):349-350.
6. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. J Diabetes Complicat 2001;15:203-210.
7. Baccetti B, Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, et.al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. Hum Reprod 2002; 17: 2673-2677.
8. Büyükdevrim S. Diabetes Mellitus I. İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, 1989; S. 187-209.
9. Koh P. Streptozotocin-induced diabetes increases apoptosis through JNK phosphorylation and Bax activation in rat testis. J Vet Med Sci 2007; 69: 969-971.
10. Global Strategy on diet, physical activity and health, Fifty Seventh World Health Assembly, 2004.

11. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2001; s.5-20.
12. Guyatt G, Veldhuyzen V, Sander J, Feeny D, Patrick D. Measuring quality of life in clinical trials. A taxonomy and review *CMAJ* 1989;140:1441-1448.
13. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* 2000;102:981-986.
14. Noyan A. Fizyoloji Ders Kitabı. Ankara: 6. Baskı Meteksa A1989; 1048–1066.
15. İmamoğlu Ş, Akalın S, Yılmaz T.M. Diyabet ve Siz. İstanbul Ceren Tanıtım Ltd. Şti (1995).
16. İlokova H. Diabetes Mellitus. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi komisyonu Yayın No:4, İstanbul: 1997
17. Bakırel T, Bakırel U, Üstüner Kele, Güne O, Ülgen S, Yardibi H. In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *J Ethnopharmac* 2008;116: 64-73.
18. Emanuelli B, Glondu M, Filloux C, Peraldi P, Obberghen EV. The potential role of SOCS-3 in the interleukin-1-induced desensitization of insulin signaling in pancreatic cells. *Diabetes* 2004;53:97-103.
19. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1. Baskı 2006; s.275-343.
20. Altan VM, Yıldızoğlu N, Öztürk Y. İnsülin, oral hipoglisemik ilaçlar, glukagon ve somatostatin. *Farmakoloji Ders Kitabı*. Ankara: Gazi Kitapevi, 2000:s- 366.
21. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, Wozniak K, Zadrozny M, Kasznicki J, Zurawska M, Drzewoski J. DNA damage and repair in type 2 diabetes mellitus. *Mutat Res* 2004; 554: 297-304.
22. Bağrıaçık N. Diabet ve Metabolizma Hastalıkları, Türk Diabet ve Obezite Vakfı Yayınları 1999;1:57-73 ve 120-143.
23. Scobie IN. Acute complications of diabetes an atlas of diabetes mellitus. The Parthenon publishing Newyork 1998;p:22-29.
24. Olgun N. Hipoglisemi ve hiperglisemi. *Diyabet Hemşireliği İstanbul:Tavaslı Matbaacılık, S.2002*
25. Leong K., Weston P. *Diabetes Illustrated*. London. Current Medical Literature Ltd. şti 2001;17-21.
26. Yılmaz C, Yılmaz MT, Mamoğlu AZ. *Diyabet İstanbul: Gri Tasarım Baskısı, 2000*.

27. Ligtenberg PC, Godaert GL, Hillenaar EF, Hoekstra JB. Influence of a physical training program on psychological well-being in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 1998; 21:2196-2197.
28. Karşıdağ K, M Yenigün, Altuntaş Y. Hipoglisemi her yönüyle Diyabet. istanbul: Nobel Tıp Kitabevi Ltd. şti. 2.Baskı, 2001.
29. Popkın MK, Callies AL, Lentz RD, Colon EA, Sutherland DE. Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type 1 diabetes. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:64-68.
30. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22(1):188-96.
31. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality *J Androl* 2006;27(3):450-2.
32. Sanguinetti RE, Ogawa K, Kurohmaru M, Hayashi Y. Ultrastructural changes in mouse Leydig cells after streptozotocin administration. *Exp Anim* 1995;44(1):71-3.
33. Benitez A, Perez D. Effect of streptozotocin diabetes and insulin treatment on regulation of Leydig cell function in the rat. *Hor Metab Res* 1985;17(1):5-7.
34. Agbaje IM, Rogers DA, Mcvicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C et al. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod* 2007;22(7):1871-7.
35. Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, Hermans MP, De Hertough R, De Nayer et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001;27(3):329-36.
36. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases the interaction of Bad/Bcl-XL and decreases the binding of pbad/14-3-3 in rat testis. *Life Sci* 2007;81(13):1079-84.
37. Steger RW, Rabe MB. The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214(1):1-11.
38. Anderson JE, Thliveris JA. Morphometry and cytochemistry of Leydig cells in experimental diabetes. *Am J Anat* 1987;180(1):41-8.
39. Langtry HD, Balfour JA. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Review* 1998;55(4):563-84
40. Öztürk Y. Neden şeker hastalığı? Neden deneysel diyabet modelleri? *TFD Bülteni*, 1999;55:18-19.
41. Öztürk Y, Altan VM, Yıldızoğlu-Ar N. Effect of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol Rev* 1996;48(1):69-112.
42. Salans LB. Diabetes mellitus, a disease that is coming into focus. *J AMA* 1982;247(5):590-594,

43. Williams G. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343(8889):95-100,
44. Lithell H, Berne C. Diabetogenic drugs. In pharmacology of diabetes: Present Practice and Future Perspectives, *Pharmacology of Diabetes: Present Practice and Future Perspectives'de* (Ed. C.E.Mogansen, E. Standl), Walter de Gruyter, Berlin, 1991; Vol.3, p. 57-74
45. Dinçer S. Leptin ve Oksidatif Stres. Çocuk ve Ergen Obezite Derneği II. Leptin Kongresi Özet Kitabı s.56-8, Ankara, 2004.
46. Bonner-Weir S, Trent DF, Honey RN, Weir GC. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin: limited B-cell regeneration and hyperglycemia. *Diabetes* 1981;30(1): 64-69.
47. Altan VM, Karasu Ç, Özüarı A. The effects of type-1 and type-2 diabetes on endothelium-dependent relaxation in rat aorta. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;33(3):519-522.
48. Nakhooda AF, Like AA, Chappel CI, Murray FT, Marliss EB. The spontaneously diabetic wistar rat. Metabolic and morphologic studies. *Diabetes* 1977;26(2):100-112.
49. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 1966;153(740):1127-1128.
50. Barrett-Connor E. Is insulin-dependent diabetes mellitus caused by coxsackievirus B infection? A review of the epidemiologic evidence. *Rev Infect Dis* 1985;7(2):207-215.
51. Awata T, Sogo S, Yamamoto Y. Effects of aldose reductase inhibitor, CT- 112, on sugar alcohol accumulation in corneal epithelium of galactose-fed rats. *Jpn J Ophthalmol* 1986;30(3):245-250.
52. Kozanoğlu ME. Adölesan ve egzersiz. Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Ders Notları 2007
53. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise, *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:283-292.
54. Hara M, Iigo M, Ohtani-Kaneko R, Nakamura N, Suzuki T, Reiter RJ, HirataK. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise- induced cellular oxidative changes in rats. *Biol Signals* 1997;6:90-100.
55. Eliakim A, Nemet D. Exercise and the male reproductive system. *Harefuah* 2006;145:677-81.
56. Eliakim A, Nemet D. Endogenous hyperandrogenism and exercise capacity lessons from the exercise-congenital adrenal hyperplasia model. *J Pediatr Endokrinol Metab* 2010;23(12):1213-9.
57. Eliakim A, Nemet D. Exercise training, physical fitness and the growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis and cytokine balance. *Med Sport Sci* 2010;55:128-40.

58. Eliakim A, Portal S, Zadik Z, Rabinowitz J, Adler-Portal D, Cooper DM, Zaldivar F, Nemet D. The effect of a volleyball practice on anabolic hormones and inflammatory markers in elite male and female adolescent players. *J Strength Cond Res* 2009 ;23(5):1553-9.
59. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart* 2008; 94(7): 860-6.
60. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Impact of Exercise Training and depression on survival in heart failure due to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011; 107(1): 64-8
61. Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA. Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril* 1993; 59(2): 398-404
62. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997; 67(1): 142-7
63. Lehmann MJ, Lormes W, Opitz-Gress A, et al . Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance spor. *J Sports Med Phys Fitness* 1997; 37(1): 7-17
64. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007; 28(3): 397-406
65. Bakalska M, Mourdjeval M, Russinova A, Kyurkchiev S, Kehayov I. Localisation of atrial natriuretic factor (anf) in rat testis after Leydig cell destruction: evidence for a potential role in regulating gonadal function. *Endocr Regul Vol* 1999;33: 183.191 p.
66. Gartner LP, Hiatt J. *Colour Text Book of Histology*, 1 th ed. Philadelphia:W. B. Saunders Company 1997; p 458.
67. Eşrefoğlu M. *Özel Histoloji*. Malatya: Pelikan Yayıncılık, 2004:253-69.
68. Junqueira LC, Carneiro J (Çeviri: Y. AYTEKİN, S. SOLAKOĞLU). *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2009:418-34.
69. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 2nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001.
70. Ross HM, Pawlina W. *Histology A Text And Atlas*. 5 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:728-48.
71. Atanassova N, Koeva Y, Bakalska M, Pavlova E, Nikolov B, Davidoff M. Loss and recovery of androgen receptor protein expression in the adult rat testis following androgen withdrawal by ethane dimethanesulfonate. *Folia Histochem Cyto* 2006;44: No. 2, 81-86 p.
72. Henriksen K, Kangasniemi M, Parvinen M. In vitro, folliclestimulating hormone prevents apoptosis and stimulates deoxyribonucleic acid synthesis in the rat

- seminiferous epithelium in a stage-specific fashion. *Endocrinology* 1996; 137(5):2141-2149.
73. Mruk DD, Yan CC. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocr Rev* 2004;25(5):747-806.
 74. Allard EK, Johnson KJ, Boekelheide K. Colchicine disrupts the cytoskeleton of rat testis seminiferous epithelium in a stage-dependent manner. *Biol Reprod* 1993;48:143-153.
 75. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: A need to revisit? *J Androl* 2008;29(5):469-487.
 76. Jangueria LC, Carneiro J, Kelley OR. Temel histoloji (Çev: AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S, AHİŞALİ B.). Barış kitabevi, 1998;s.407-422.
 77. Chen C, Ouyang W, Grigura V, Zhou Q, Carnes K, Lim H et al. ERM is required for transcriptional control of the spermatogonial stem cell niche. *Nature* 2005;436(7053):1030-4.
 78. Maclean JA 2nd, Wilkinson MF. Gene regulation in spermatogenesis. *Curr Top Dev Biol* 2005;71:131-97.
 79. Noguchi J, Toyama Y, Yuasa S, Kikuchi K, Kaneko H. Hereditary defects in both germ cells and the blood-testis barrier system in as-mutant rats: Evidence from spermatogonial transplantation and tracer-permeability analysis. *Biol Reprod* 2002;67:880-888.
 80. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology*. Ankara, Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. 1sted, Çeviri Editörü: Demir R, Palme Yayıncılık, 2006
 81. Hess RA. Quantitative and qualitative characteristics of the stages and transitions in the cycle of the rat seminiferous epithelium: Light microscopic observations of perfusion-fixed and plastic-embedded testes. *Biol Reprod* 1990;43:525-542.
 82. <http://www.e-stork.com.tw/picture/200402260004.jpg>-Eri.im tarihi: 20.6.2012
 83. Kuopio T, Tapanainen J, Pelliniemi LJ, Huhtaniemi I. Developmental stages of fetal-type Leydig cells in prepubertal rats. *Development* 1989;107:213-20.
 84. Munoz EM, Fogal T, Dominguez S, Scardapane L, Piezzi RP. Ultrastructural and morphometric study of the Sertoli cell of the viscacha (*Lagostomus maximus maximus*) during the annual reproductive cycle. *Anat Rec* 2011;262:176-185.
 85. Ballester J, Munoz M, Dominguez J, Guinovart JJ, Rodriguez-Gill JE. Insulin dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl* 2004;25(5):706-1.

86. Tarulli GA, Stanton PG, Lerchl A, Meachem SJ. Adult Sertoli cells are not terminally differentiated in the Djungarian Hamster: Effect of FSH on proliferation and junction protein organization. *Biol Reprod* 2006;74:798- 806.
87. Kelman Z, Hurwitz J. Protein-PCNA interactions: a DNA-scanning mechanism? *Trends Biochem Sci* 1998;23(7):236-38.
88. Tsurimoto T. PCNA binding proteins. *Front Biosci* 1999;4:D849-D858.
89. Dierendonck JHV, Wijsman JH, Keijzer R, Velde CHVJ, Cornelisset CJ. Cell-cycle-Related staining patterns of anti-proliferating cell nuclear antigen monoclonal antibodies comparison with BrdUrd labeling and Ki-67 staining. *Am J Pathol* 1991;138(5):1165-72.
90. Altay B, Cetinkalp S, Doganavşargil B, Hekimgil M, Semerci B. Streptozotocin induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. *Fertil Steril* 2003;80(2):828-31.
91. Ortiz A, Cuadrado SV, Lorz C, Egido J. Apoptosis in renal diseases. *Front Biosci-Landmrk* 1996;1:30-47.
92. Collins JA, Schandl CA., Young KK, Vesely J, Willingham MC. Major DNA fragmentation is a late event in apoptosis. *J Histochem Cytochem* 1997;45:923-934.
93. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980;284:555-556.
94. Cohen J J. Apoptosis the physiological pathway of cell death. *Hosp Pract* 1993;15:35-43.
95. Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today* 1993;14:126-130.
96. Sinha Hikim AP, Wang C, Lue Y, Johnson L, Wang X-H, Swerdloff R S. Spontaneous germ celi apoptosis in humans evidence for ethnic differences in the susceptibility of germ cells to programmed celi death. *J Clin Endoc Metab* 1998;83:152.
97. Sharpe RM. New York, Regulation of spermatogenesis in *The Physiology of Reproduction*. Edited by Knobil E, Neill J D. Raven Press 1994;pp:1364-1434.
98. Beumer TL, Roepers LH, Gademan SU, Lock MT W, Tycho KB, Kal HB, Rooij DG. Apoptosis regulation in the testis: Involvement of Bcl-2 Family members. *Mol Reprod Dev* 2000;56:353-359.
99. Jefferson KP, Persad RA, Holly MP. Apoptosis and relevance to urologists. *Br J Urol* 2000;86: 598-606.
100. Kerr JB. Spontaneous degeneration of germ cells in normal rat testis: assessment of cell types and frequency during the spermatogenetic cycle. *J Reprod Fertil* 1992;95: 825-830.
101. Hsueh AJ, Eisenhauer K, Chun S, Hsu S, Billig H. Gonodal Celi Apoptosis. *Recent Prog Horm Res* 1996;51: 432-457.

102. Ayaşoğlu E. Apoptoz. T Klin Tıp Bilimleri Dergisi, 2001; 57-62.
103. Hikim AP, Wang C, Leung A, Swerdloff R S. Involvement of Apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology* 1995;136(6): 2770-5.
104. Davis JR, Firlit CF. The germinal epithelium of cryptorchid testes, experimentally induced in prepubertal and adult rats. *Fertil Steril* 1986;17: 187-200.
105. Blanco-Rodriguez J, Garcia Martinez C. Apoptosis pattern elicited by several apoptogenic agents on the seminiferous epithelium of the adult rat testis. *J Androl* 1998;19: 487-497.
106. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food Chem Toxicol* 2012;50(3- 4):719-25.
107. Korsmeyer S J. Regulators of cell death. *Reviews* 1995;11: 101-105.
108. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119: 493-501.
109. Negoescu A, Lorimier P, Labant- Moleur F, Drouet C, Robert C, Guillermet C et al. In situ apoptotic labeling by the TUNEL method: Improvement and evaluation on cell preparations. *J Histochem Cytochem* 1999; 44(9):959-68.
110. Sgonc R, Wick G. Methods for the detection of apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;105:327.
111. Altan N, Sepici-Dincel A, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turk J Biochem* 2006;31(2):51-56.
112. Johnsen SG. Testicular biopsy score count – a method for registration of spermatogenesis in human testes. Normal values and results of 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2- 25.
113. Zimmet P, Albert K, Shaw J, Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature (London)*, 2001; 414: 782-787
114. Enzlin P, Mathieu C, Van den Bruel A, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: a controlled study. *Diabetes Care* 2002; 25: 672-677
115. Beshay E, Croze F, Prudhomme GJ. The phosphodiesterase inhibitors pentoxifylline and rolirram suppress macrophage activation and nitric oxide production in vitro in vivo. *Clin Immunol* 2001;98:272-9.
116. Ganda OP, Rossi A, Like AA. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976;25:595-603.

117. Katsumata, K, Katsumata AJ, Katsumata Y. Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan-streptozotocin-induced diabetes in rats. *Horm Metab Res* 1992;24:508-510.
118. Bolaffi JL, Nagamatsu S, Harris J, Grodsky GM. Protection by thymidine, an inhibitor of polyadenosine diphosphate ribosylation, of streptozotocin inhibition of insulin secretion *Endocrinology* 1987; 120(5):2117-22.
119. Nukatsuka M, Yoshimura Y, Nishida M, Kawada J. Importance of the concentration of ATP in rat pancreatic beta cells in the mechanism of streptozotocin-induced cytotoxicity. *J Endocrinol* 1990; 127(1):161-5.
120. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes* 1999; 48: 1-9.
121. Shrilatha B, Muralidhara. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: Its progression and genotoxic consequences. *Reprod Toxicol* 2007; 23: 578-587.
122. Fairburn CG. The sexual problems of diabetic men. *Br J Hosp Med* 1981; 25: 484-491.
123. Sexton WJ, Jarrow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology* 1997; 49: 508-513.
124. Lin SH, Wang ZS. Study on the expression of androgen receptor in testis, Epididymis and prostate of adult rats with diabetes. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005; 11(12): 891-4.
125. Cai L, Shali C, Evans T, Mukherje D, Chakrabarti S. Apoptotic germ cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. *Urol Res* 2000;28:342-7.
126. Öztürk F, Gül M, Ağkadir M, Yağmurca M. Deneysel diyabetin sıçan testislerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler. *T Klin J Med Sci* 2002; 22:173-8.
127. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. *Anat Rec* 1985;213:53-62.
128. Mandrup PT. Diabetes. *Br Med J* 1998; 316:1221-5.
129. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. *New Engl J Med* 1993;329:977-86.
130. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1996;19:195-203.
131. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care for patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:33-49.

132. Thomas D, Elliott E. Exercise for type 2 diabetes mellitus (protocol). The cochrane Database of Systematic Reviews 2006 19;(3):CD002968.
133. American Diabetes Association Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2005; 28 (Suppl 1): S4-S36.
134. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Casteneda C. Physical activity / exercise and type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29(6):1433-8.
135. Dugan SA. Exercise for health and wellness at midlife and beyond: balancing benefits and risks. Phys Med Rehabil Clin N Am 2007; 18:555-575... xi. [PDF]
136. John H. McNeill, Experimental models of diabetes. Informa Healthcare 1999: 3-14
137. Oksanen A. Testicular lesions of streptozotocin diabetic rats. Horm Res 1975;6 (3):138-44.
138. Ricci G, Catizone A, Esposito R, Pisanti FA, Vietri MT, Galdieri M. Diabetic rat testes: morphological and functional alterations. Andrologia 2009; 41 (6):361-8.
139. Steger K, Aleithe I, Behre H, Bergman M. The proliferation of spermatogonia in normal and pathological human seminiferous epithelium: an immunohistochemical study using monoclonal antibodies against Ki-67 protein and proliferating cell nuclear antigen. Mol Hum Reprod 1998;4: 227-233.
140. Salama M, Tsuji M, Tamura M, Kagawa S. Impact of aging and diabetes mellitus on the expression of the proliferating cell nuclear antigen in rat testicular tissue. Arch Androl 1998;40(2):95-107.

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Erkek genital sistemi	13
Şekil 2. Testis ve genital kanalların şematik gösterimi	14
Şekil 3. Spermatogenez ve spermatogenik seriye ait hücrelerin şematik gösterimi	16
Şekil 4. Spermiyogenezin şematik gösterimi	18
Şekil 5. Apoptotik ölüm yolları	21
Şekil 6. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait kan glukoz düzeyleri.....	29
Şekil 7. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait vücut ağırlıkları	30
Şekil 8. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait testis ağırlıkları	31
Şekil 9. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait Johnson Skorları	32
Şekil 10. Kontrol, diyabet ve egzersiz gruplarına ait Seminifer Tübül Çapları	33
Şekil 11. Kontrol grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması.....	34
Şekil 12. Diyabet grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması.....	35
Şekil 13. Yoğun egzersiz grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması	36
Şekil 14. Hafif egzersiz grubuna ait testis kesitinde H&E boyaması.....	37
Şekil 15. Kontrol ve çalışma gruplarının proliferasyon indeks değerleri.....	38
Şekil 16. Kontrol grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması	39

Şekil 17. Diyabet grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması	39
Şekil 18. Yoğun egzersiz grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması.....	40
Şekil 19. Hafif egzersiz grubuna ait testis kesitinde PCNA immünboyaması	40
Şekil 20. Kontrol ve çalışma gruplarının apoptotik indeks değerleri.....	41
Şekil 21. Kontrol grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması	42
Şekil 22. Diyabet grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması.....	42
Şekil 23. Yoğun egzersiz grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması	43
Şekil 24. Hafif egzersiz grubuna ait testis kesitinin TUNEL boyaması.....	43
<u>Tablolar</u>	
Tablo 1. Johnson Skorlaması	25

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Erzurum’ da doğdu. Ortaöğretimini 3 Temmuz Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2006 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde lisans eğitimime başladı. 2010 yılında Biyolog ünvanını alarak mezun oldu ve 2011 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.

EKLER

Ek 1

T.C.


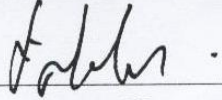
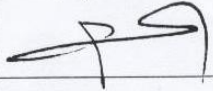
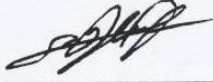
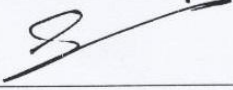
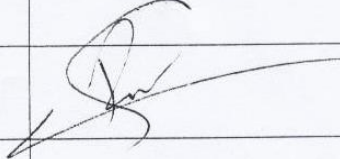
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

EDİRNE

Oturum Sayısı: 01
KARAR NO: 2012.01.03

Karar Tarihi: 10.02.2012

Yürütücülüğünü Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Kanter'in yaptığı TÜHDYEK-2012/03 protokol nolu "Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Testis Dokularında Egzersizin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı çalışma hakkında görüşüldü; araştırmannın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile İlişki	Toplantı Katılımı	İmza
Yrd.Doç.Dr. Burhan AKSU Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç. Dr. Hayati ARDA Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Vet.Hek. Ziya ÇUKUR Veteriner Hekim	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Hüseyin KOÇ Sivil Toplum Örgütü Üyesi Sivi Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
İlyas ÖZMEN Sivil Üye	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÖZKAN Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. S. Arzu VARDAR Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Doç. Dr. Nilda TURGUT Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Ruşen COŞAR-ALAŞ Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input checked="" type="checkbox"/> yok	<input checked="" type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	
Yrd.Doç.Dr. Y. Atakan SEZER Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok	<input type="checkbox"/> evet <input type="checkbox"/> hayır	