



2019

YÜKSEK LİSANS

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ

Ayşe ALKANDURUR

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VHE-2019-0001

**METABOLİK SENDROMUN RATLARDA TESTİS
DOKUSUNUN HİSTOLOJİK YAPISI VE SPERMATOZOON
MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Ayşe ALKANDURUR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şadiye KUM

AYDIN 2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
VHE-2019-0001

METABOLİK SENDROMUN RATLARDA TESTİS
DOKUSUNUN HİSTOLOJİK YAPISI VE SPERMATOZOON
MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ayşe ALKANDURUR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şadiye KUM

Sunulan tez çalışması Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-16005 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Ayşe ALKANDURUR tarafından hazırlanan “Metabolik Sendromun Ratlarda Testis Dokusunun Histolojik Yapısı ve Spermatozoon Morfolojisi Üzerine Etkisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/01/2019

Üye (Tez Danışmanı): Prof. Dr. Şadiye KUM Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Emrah SUR Konya Selçuk Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Ülker EREN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, motivasyonumu hep zirvede tutmamı sağlayan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Şadiye KUM'a, ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan sayın Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı hocalarıma, istatistiksel analizlerimde yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı hocam sayın Doç. Dr. Murat BOYACIOĞLU'na ve spermatozoon muayenesinde bana yardımda bulunan Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı hocam sayın Arş. Gör. Uğur UÇAN'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tüm okul hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan en değerlilerim anne ve babama, yoğun çalışmalarım sırasında bana sabır gösteren ve her türlü duygu değişimime katlanan Tremayne'e ve kardeşim Hilal'e manevi desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Çalışmamda az bile olsa yardımı dokunan tüm bölüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erkek Genital Sistem.....	3
2.1.1. Testisin Yapısı.....	3
2.1.2. Tubulus Seminiferus Kontortus	4
2.1.3. Sertoli Hücresi.....	5
2.1.4. İntersitisyel Alan	5
2.1.4.1. Leydig hücreleri	5
2.1.5. Bazal Membran	7
2.1.6. Spermatogenezis	7
2.1.7. Spermatozoon Yapısı	9
2.1.7.1. Baş.....	9
2.1.7.2. Kuyruk	10
2.1.8. Spermatogenik Siklus Evreleri	11
2.1.9. Eşey Hücrelerini İleten Yollar	12
2.1.9.1. Tubulus rektus.....	12

2.1.9.2. Rete testis	13
2.1.9.3. Epididimis	13
2.1.9.4. Duktus deferens	13
2.1.10. Eklenik Genital Bezler	14
2.1.10.1. Vezikula seminalis	14
2.1.10.2. Prostat	14
2.1.10.3. Glandula bulboüretalis	15
2.2. Erkek İnfertilitesi	15
2.2.1. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi	15
2.3. Obezite – Metabolik Sendrom ve Fruktoz İlişkisi	16
2.3.1. Glikoz Mekanizması	17
2.3.2. Fruktoz Mekanizması	17
2.3.3. Metabolik Sendrom	19
2.3.4. Diyabet	21
2.3.5. Obezite	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Gereç	25
3.2. Yöntem	26
3.2.1. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü	26
3.2.2. Vücut Ağırlık Değişim Yüzdesi Hesaplama	27
3.2.3. Karın Çevresi Ölçümü	27
3.2.4. Testis Ağırlıkları Ölçümü	27
3.2.5. Testis Ağırlık İndeksi Hesaplama (TAİ)	27

3.3. Histolojik Yöntemler.....	28
3.3.1. Üçlü Boyama Metodu.....	28
3.3.2. Periyodik Asit- Schiff (PAS) Reaksiyonu	28
3.4. Histometrik Değişimlerin Belirlenmesi.....	29
3.5. Histolojik Değişimlerin Belirlenmesi.....	29
3.6. Histokimyasal Yöntem	30
3.6.1. TUNEL metodu.....	30
3.6.1.1. Apoptozis yoğunluğunun belirlenmesi	31
3.7. Sitolojik Yöntem	31
3.7.1. Eosin-Nigrozin Boyama	31
3.7.1.1. Ölü-canlı spermatozoon belirlenmesi.....	32
3.7.2. Hancock Metodu (Sıvı Fiksasyon Yöntemi)	32
3.7.2.1. Spermatozoon anomalilerinin belirlenmesi	33
3.8. İstatiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Vücut Ağırlığı, Vücut Ağırlığı Değişim Yüzdesi	34
4.2. Karın Çevresi	34
4.3. Testis Ağırlığı ve Testis Ağırlık İndeksi (TAİ)	35
4.4. Histolojik Bulgular	36
4.4.1. Histolojik Değişimler	45
4.4.2. Histometrik Değişimler	49
4.5. Histokimyasal Bulgular	50
4.5.1. Apoptozis Yoğunluğunun Değerlendirilmesi	50

4.6. Sitolojik Bulgular	51
4.6.1. Spermatozoon Morfolojisi	51
4.6.2. Ölü-Canlı Spermatozoon	52
5. TARTIŞMA	53
5.1. Vücut Ağırlığı, Testis Ağırlığı ve Karın Çevresi Ölçümleri	53
5.2. Histolojik Değişimler	54
5.2.1. Tubulus Çapı ve Epitel Yüksekliği	56
5.2.2. Apoptozis Yoğunluğu.....	56
5.3. Spermatozon Morfolojisi.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	:Santigrad derece / <i>santigrad degree</i>
µl	:Mikro Litre / <i>microliters</i>
µm	:Mikro Metre / <i>micrometer</i>
gr	:Gram/ <i>gram</i>
kg	:Kilogram / <i>kilogram</i>
m²	:Metrekare / <i>square meters</i>
mg	:Miligram / <i>milligram</i>
ml	:Mililitre / <i>milliliter</i>
mm	:Milimetre / <i>millimeter</i>
ppm	:Miligram Çözülen / Kilogram
µl	: Mikro litre / <i>microliters</i>
µm	: Mikro metre / <i>micrometer</i>
ABP	:Androjen Bağlayıcı Protein / <i>Androgen Binding Protein</i>
AD	:Anlamlı Değil
ADP	:Adenozin Difosfat / <i>Adenosine diphosphate</i>
AG	: Aminoguanidin/ <i>aminoguanidine</i>
ALA	:Alfalipoik Asit / <i>Alpha lipoic asid</i>
AMH (MIH)	:Antimüllerriyan Hormon / <i>Anti-Müllerian Hormone</i>
AMP	:Adenozin Monofosfat / <i>Adenosine monophosphate</i>
ATP	:Adenozin trifosfat / <i>Adenosine triphosphate</i>
cAMP	:Siklik Adenozin Monofosfat / <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
DNA	:Deoksiribonükleik Asit / <i>deoxyribonucleic acid</i>
EDS	:Etan Dimetan Sülfonat / <i>Ethane 1,2-Dimethane Sulphonate</i>
GLUT	:Kolaylaştırılmış Taşıyıcılar / <i>Glucose Transporter</i>
GLUT-2	:Glukoz Taşıyıcı Protein-2 / <i>Glucose Transporter-2</i>
GLUT-5	:Glukoz Taşıyıcı Protein-5 / <i>Glucose Transporter-5</i>
HT	:Hiper Tansiyon / <i>High Tension</i>
IDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu / <i>International Diabetes Federation</i>
Iu	:Uluslararası Birim / <i>International Unit</i>
Kcal	:Kilo Kalori / <i>kilocalorie</i>
KVH (CVD)	:Kardiyovasküler hastalıklar / <i>Cardiovascular Disease</i>

LBF	:Lityum Barbarum Polisakkarit / <i>Lithium Barbara Polysaccharide</i>
LH	:Lüteinleştirici Hormon / <i>Luteinizing Hormone</i>
metS	:Metabolik Sendrom / <i>Metabolic Syndrome</i>
NADPH	:Nikotinamid adenozin dinükleotid fosfat hidrojen / <i>Nicotinamide adenosine dinucleotide phosphate hydrogen</i>
NAYKH	:Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı / <i>Nonalcoholic fatty liver disease</i>
NO	:Nitrik asit / <i>Nitric acid</i>
ODF	:Yoğun dış fibril / <i>Outer dense fibres</i>
PBS	:Fosfat buffer salin/ <i>Phosphate buffered saline</i>
PCB	:Poliklorobifenil / <i>polychlorobiphenyls</i>
PPARα	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i>
ROS	:Reaktif oksijen türleri / <i>Reactive oxygen species</i>
SPSS	: <i>Statistical Packeg For Social Sciences</i>
STZ	:Streptozotosin / <i>streptozotocin</i>
SYA	:Serbest yağ asidi / <i>free fatty asid</i>
T2DM	:Tip 2 Diyabet / <i>Type 2 diabetes mellitus</i>
TAİ	:Testis ağırlık indeksi / <i>Testis weight index</i>
TG	:Trigliserid / <i>triglycerides</i>
TPX	:Pentoksifilin / <i>pentoxifylline</i>
TURDEP-I	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I
TURDEP-II	:Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
VKİ	:Vücut kitle indeksi / <i>Body mass index</i>
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein / <i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü / <i>World Health Organization</i>
YFMŞ	:Yüksek fruktozlu mısır şurubu / <i>High fructose corn syrup</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Testisin yapısı	4
Şekil 2. Tubulus seminiferus kontortus epiteli	6
Şekil 3. Tubulus seminiferus kontortusta Sertoli hücrelerinin yerleşimi, birbirleri ile bağlantıları ve spermatogenez hücreleri	8
Şekil 4. Spermatozoon yapısı	9
Şekil 5. Elektron mikroskopta spermatozoon görünümü	11
Şekil 6. Kontrol grubu genel tubulus seminiferus kontortus görüntüleri (A,B). PAS boyama. A- Bar 50 µm. B- Bar 20 µm.	37
Şekil 7. Deneme grubu genel tubulus seminiferus kontortus görüntüsü. PAS boyama metodu. Bar 100 µm.	37
Şekil 8. Deneme grubuna ait tubulus seminiferus kontortus çapı (düz çizgi) ve epitel yüksekliği (uçları yuvarlak çizgi). PAS metodu. Bar 100 µm.	38
Şekil 9. Deneme grubunda tubulus seminiferus kontortusların aralarındaki açıklıklar (oklar). PAS metodu. Bar 100 µm.	39
Şekil 10. Deneme grubunda konturları düzensiz (ok işareti) ve atrofik tubulus seminiferus kontortuslar (yıldızlar). PAS metodu. Bar 50 µm.	40
Şekil 11. Kontrol ve deneme grubuna ait bazal membran görüntüleri (A,B). A- Kontrol grubuna ait bazal membran görüntüsü (ok). B- Deneme grubuna ait bazal membran görüntüsü (ok). PAS metodu. Bar 10 µm.	41
Şekil 12. Deneme grubuna ait bozulmuş sertoli hücre yapısı (oklar). PAS metodu. Bar 50 µm	42
Şekil 13. Deneme grubuna ait çok çekirdekli dev hücreler (yıldızlar) ve mitotik figürler (oklar). PAS metodu. Bar 20 µm.....	43
Şekil 14. Kontrol ve deneme grubuna ait damar duvarı kalınlığı (A,B). A- Kontrol grubuna ait damar görüntüsü (ok). B-Deneme grubuna ait damar görüntüsü (ok). PAS metodu. Bar 20µm.	44
Şekil 15. Kontrol ve deneme grubuna ait tunika albuginea kalınlığı (A,B). A- Kontrol grubuna ait tunika albuginea kalınlığı (ok). B- Deneme grubuna ait tunika albuginea kalınlığı (ok). Üçlü boyama metodu. Bar 100 µm.	44
Şekil 16. Deneme grubuna ait subbazal vakuolizasyon(oklar). Üçlü boyama metodu. Bar 20 µm.....	46

Şekil 17. Deneme grubuna ait epiteliyal vakuolizasyon(yıldızlar). Üçlü boyama metodu. Bar 50 µm.	47
Şekil 18. Deneme grubuna ait epiteliyal dökülme (oklar). PAS metodu. Bar 20 µm.	48
Şekil 19. Deneme grubuna ait tubulus lümenine germ hücre dökülmesi. A- Üçlü boyama metodu. Bar 50 µm. B- Üçlü boyama metodu. Bar 20 µm.....	49
Şekil 20. Kontrol ve deneme grubuna ait apoptotik hücreler (A,B). A- Kontrol grubuna ait apoptotik hücre (ok). B- Deneme grubuna ait apoptotik hücreler (oklar). TUNEL metodu. Bar 20 µm.	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kullanılan standart rat yemi bileşimi	25
Tablo 2. Kontrol ve deneme gruplarında vücut ağırlığı, vücut ağırlık değişim yüzdesi	34
Tablo 3. Kontrol ve deneme gruplarının karın çevresi uzunluğu	35
Tablo 4. Kontrol ve deneme gruplarında testis ağırlıkları ve testis ağırlık indeksi (TAİ)	35
Tablo 5. Histolojik değişimler	45
Tablo 6. Atrofik tübül yoğunluğu	45
Tablo 7. Tubulus seminiferus kontortus çapı ve epitel yüksekliği	49
Tablo 8. Kontrol ve deneme grubunda seminifer tubul başına düşen apoptotik hücre sayısı ve en az bir adet apoptotik hücre içeren tubulus sayısı	51
Tablo 9. Normal- anormal spermatozoon sayım sonuçları.....	51
Tablo 10. Ölü- canlı spermatozoon sayım sonuçları.....	52

ÖZET

METABOLİK SENDROMUN RATLARDA TESTİS DOKUSUNUN HİSTOLOJİK YAPISI VE SPERMATOZOON MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Alkandurur A. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Yüksek Lisans Programı (Veteriner) Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2019.

Bu çalışmada, metabolik sendromun testislerde meydana getirdiği olası histolojik, histokimyasal, histomorfometrik değişimler ile spermatozoon morfolojisi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 24 adet 60 günlük erkek Sprague Dawley rat kullanıldı. Kontrol grubundaki ratlar sadece çeşme suyu ve rat yemi ile beslenirken, deney grubundaki ratlar %20'lik D-fruktoz içeren çeşme suyu ve rat yemi ile 16 hafta *ad libitum* beslendi. Uygulama sonunda ratların testis ve epididimisleri çıkarıldı. Testisleri gerekli histolojik prosedür uygulanarak parafinde bloklandı. Hazırlanan bloklardan alınan seri kesitlere genel histolojik inceleme ve histometrik değişikliklerin belirlenmesi için Crossman'ın üçlü boyama metodu ve Periyodik Asit-Schiff (PAS) reaksiyonu, apoptotik hücrelerin belirlenebilmesi için de TUNEL metodu uygulandı. Epididimislerden elde edilen sperma örnekleri ile hazırlanan frotilerden ölü ve canlı ile normal ve anormal spermatozoon sayısı belirlendi. Metabolik sendromun rat testisinde; subbazal vakuolizasyon, epiteliyal vakuolizasyon, tubuler lümeneye germ hücre dökülmesi ve epiteliyal dökülmeyi arttırdığı görüldü. Deney grubundaki kesitlerde seminifer tubul çapı artarken, tubullerin epitel yüksekliğinin anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi. Tubullerin etrafını saran bazal membranın ve kapiller damar duvarının metabolik sendromlu ratlarda kalınlaşmış olduğu dikkati çekti. Aynı zamanda apoptotik hücrelerin de kontrol grubuna göre arttığı tespit edildi. Anormal spermatozoon oranı ile ölü spermatozoon oranının da arttığı gözlemlendi. Bu çalışma ile görülme sıklığı günümüzde gittikçe artan metabolik sendromun testiste meydana getirdiği olumsuz etkiler ortaya konulmuştur. Erkek infertilitesi ile olan bağlantısı nedeniyle bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılmasının bilimsel verilerin gelişmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler; Metabolik sendrom, histoloji, apoptotik hücre, testis, rat.

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE METABOLIC SYNDROME ON THE HISTOLOGIC STRUCTURE OF THE TESTIS TISSUE AND THE SPERM MORPHOLOGY IN THE RATS

**Alkandurur A. Aydin Adnan Menderes University Institute of Health Sciences
Histology-Embryology Master of Science Program (Veterinary) Master Thesis, Aydin,
2019.**

In this study, we aimed to investigate the effect of metabolic syndrome on histological, histochemical, histomorphometric changes and spermatozoon morphology in the testes. Twenty-four male Spraque Dawley rats (60 day-old) were used for this purpose. The rats in the control group were fed only with water and rat food while the rats in the experimental group were fed with water containing 20% D-fructose and rat food for 16 weeks with *ad libitum*. At the end of the experimental period, testes and epididymis of the rats were removed. The testes were embeded in paraffin by performing the necessary histological procedure. Crossman's triple methods, PAS reaction and TUNEL method were applied to the serial transversal sections. The number of dead and live, normal and abnormal spermatozoa were determined from the slides prepared with the samples of epididymal semen. In the rat testis with metabolic syndrome, subbasal vacuolization, epithelial vacuolization, desquamation of germinal cells in the epithelium, the presence of germ cells across to tubular lumen were increased. Seminiferous tubule diameter was increased but the epithelial height of the tubules was decreased in the experimental group significantly. It was noted that the basement membrane surrounding the tubules and the capillary wall was thickened in rats with metabolic syndrome. In addition to these findings, apoptotic cells were increased according to the control group. It was observed that the rate of abnormal and dead spermatozoa increased. In this study, we determined the negative effects on the testes of the incidence is increasing day by day metabolic syndrome. Due to its connection with male infertility, it is thought that more comprehensive studies will contribute to the development of scientific data.

Keywords; Metabolic syndrome, histology, apoptotic cells, testis, rat.

1. GİRİŞ

Metabolik sendrom (metS); günümüzde gittikçe artan sağlık problemlerinden biridir. Beraberinde eşlik eden insülin direnci, obezite, dislipidemi, endotelial disfonksiyon, hiperkoagülasyon ve hipertansiyon ile birlikte temelinde genetik ve çevresel faktörlerin olduğu oldukça kompleks bir dizi inflamasyonu kapsamaktadır (Monteiro ve Azevedo, 2010). MetS, insülin direnci sendromu, sendrom X olarak da adlandırılmaktadır (Mollaoğlu ve ark, 2010). MetS, en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) görülme riskini arttırmaktadır (Gülcü ve ark, 2006). Deney hayvanlarında MetS, genellikle genetik manipülasyon veya diyet modelleri kullanılarak meydana getirilmektedir. Diyet modelleri arasında en yaygın kullanılan insana en yakın patolojik etkilerin gözlendiği yüksek fruktozlu besleme modelleridir. Bozulan glukoz toleransı ile beraber şeker, plazmada artmış insülin, glukoz, trigliserit, leptin ve yağ asitleri ile MetS oluşumuna neden olmaktadır (Panchal ve ark, 2011). Dünya sağlık örgütünün (WHO) 1998 yılında yaptığı tanımlamaya göre MetS tanısının konulabilmesi için; insülin direnci mutlaka olması gereken bir kriterdir. Buna ek olarak, beş risk faktöründen: hipertansiyon, abdominal obezite, yüksek trigliserit veya düşük HDL-kolesterol düzeyi ve mikroalbuminüriden en az ikisinin sağlanması gerekir (Alberti ve Zimmet, 1998). Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği MetS Çalışma Grubunun 2005 yılında verdiği kriterlere göre ise; “Diyabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci” bunlardan en az biri ve bunlara ek olarak “hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite” bulgularından en az ikisinin olması gerekmektedir (Arslan ve ark, 2009).

Spermatozoon fonksiyonunu azaltan önemli nedenlerden biri MetS sonucu ortaya çıkan oksidatif strestir (Kasturi ve ark, 2008). Testiküler hücre membranları çoklu doymamış yağ asitlerinden zengindir. Buna bağlı olarak oksidatif stresten çabuk etkilenmekte (Kim ve ark, 2003), testiküler dokuda hasar meydana gelmekte (Kasturi ve ark, 2008) ve sperm fonksiyonları bozularak infertilite oluşmaktadır (Kim ve ark, 2003). Testiste meydana gelen oksidatif hasar ve testiküler disfonksiyon ile infertilite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Shrilatha, 2007). Sağlıklı bir kadın partner ile bir yıl süren korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebelik şekillenmemesi veya çocuk sahibi olunmaması erkek infertilitesini gösterir (Dohle ve ark, 2009). Erkek infertilitesi değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Değerlendirmede öykü ve fizik muayeneden sonra semen analizi

yapılmalıdır. Semen analizinin tanıda son derece önemli olduğu bilinmektedir (Erdemir ve ark, 2011).

Diyabetin testiküler disfonksiyon, düşük testosteron düzeyleri ve yetersiz spermatogeneze sebep olduğu bildirilmektedir (Anderson ve Thliveris, 1987; Sanguinetti ve ark, 1995; Steger ve Rabe, 1997). Yüksek fruktozlu diyetle beslenen ratlarda, glukoz toleransının, insülinin karaciğer ve periferik dokulardaki işlevini bozduğu belirtilmektedir (Thresher ve ark, 2000). Bu durumda insülin direnci meydana gelmektedir. İnsülin direncinin sebep olduğu hiperinsülinemi ile birlikte yüksek fruktoz diyeti uygulanan sıçanlarda hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseridemi de baş göstermektedir (Chen ve ark, 2001). Bircan (2014) sekiz hafta süre ile uyguladığı %20'lik fruktoz diyetinin metabolik sendrom kriterlerini sağladığını bildirmiştir. Çalışmasında fruktozun karaciğerde belirgin bir oksidatif/nitrozatif strese neden olmadığını ancak kalp dokusunda 3-nitrotirozin düzeylerini anlamlı şekilde artırdığını belirtmiştir. Ozan ve ark (2014) ise sekiz hafta boyunca %20 fruktoz içeren içme suyu verdikleri ratlarda testiste oksidatif stresin arttığını bildirmişlerdir. Sunulan projede, 16 hafta süreyle içme suyuna %20 fruktoz eklenerek metabolik sendrom oluşturulmuş ratların vücut ve testis ağırlıkları ile testis dokusunda meydana gelen histolojik, histokimyasal, histomorfometrik değişimler ve spermatozoon morfolojisi üzerindeki etkilerinin araştırılarak bilimsel verilere katkı sağlanması amaçlanmıştır.

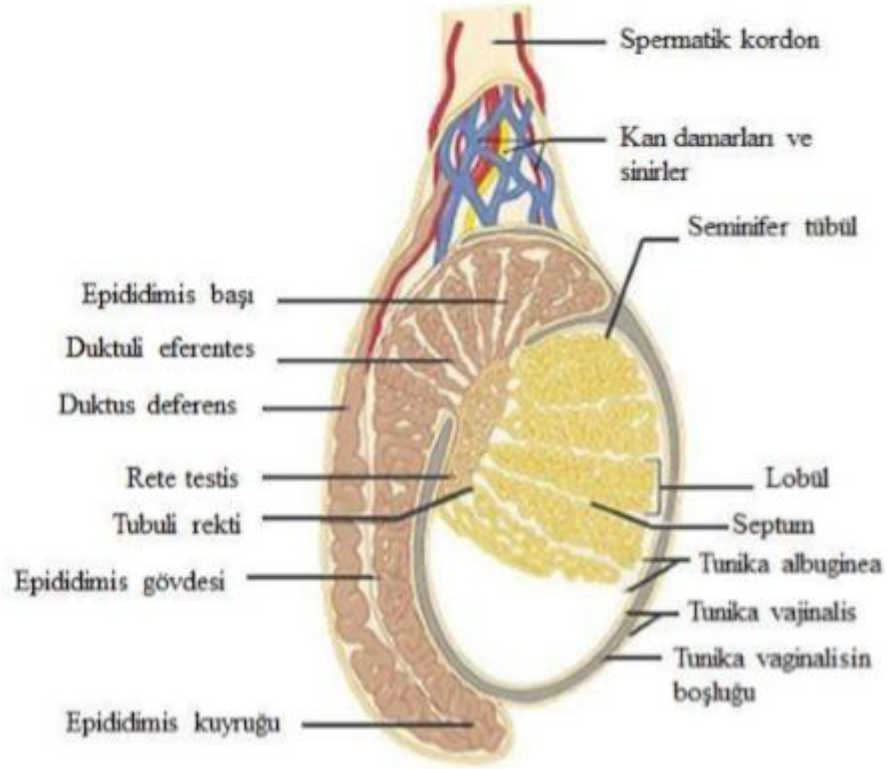
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Genital Sistem

Erkekte genital sistem; iç ve dış genital organlar olmak üzere iki bölümden oluşur. Üreme hücrelerini oluşturan genital bezlere ve bu hücreleri ileten yollara iç genital organlar denirken, üreme hücrelerinin birleşmesini sağlayan organlar da dış genital organlar adını alır (Odar, 1986). Erkek üreme sistemi; spermatozoonların üretimi, beslenmesi, taşınması, geçici olarak depolanması ve androjenlerin (erkek cinsiyet hormonları) sentezi ile sekresyonundan sorumludur (Kierszenbaum, 2006). Erkek iç genital organları (organa genitalia masculina interna); testis ve spermatozoonların taşınmasından sorumlu olan dış kanallar sistemi; epididimis, duktus deferens, ejakülatuar kanal ve erkek üretrasından meydana gelir (Junqueira ve Carneiro, 2009). Salgılarıyla semen sıvısını oluşturan ve spermatozoona besin sağlayan aksesuar bezler ise seminal vezikül, prostat bezi ve bulboüretal bezlerden oluşur (Kierszenbaum, 2006). Dış genital organlar (organa genitalia masculina externa); penis ve skrotum'dur (Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

2.1.1. Testisin Yapısı

Testis, deriyle kaplı bir cep olan skrotal kese içerisinde ve vücut boşluğu dışında bulunur. Epididimis ve duktus deferensin başlangıç kısmı olan mezotelyum ile döşeli boşluğu içine alır (Kierszenbaum, 2006). Testisler tunika albuginea adı verilen sıkı fibroelastik bağ dokusundan meydana gelen kalın bir kapsülle çevrelenmiştir. Visseral katman olan tunika vaginalis kapsülü dıştan sarar (Kierszenbaum, 2006). Testisin arka kısmından kapsül kalın bir katlanma ile içeriye doğru uzantı yapar, bu uzantı mediastinum testis olarak adlandırılır (Junqueira ve Carneiro, 2009).



Şekil 1. Testisin yapısı (Marieb EN, 2001)

Mediastinum testisten çıkan ince bağ dokusu bölmeleri olan septalar, testisi ortalama 250 tane kompartmana ayırır. Bu kompartmanlara testis lobülleri denir. Her lobülde 1-4 adet seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüllerin etrafını saran gevşek bağ dokusu bol miktarda kan ve lenf damarı, sinirler ve interstisyel hücreler barındırır. Seminifer tübüller spermatozoonları üretirken, interstisyel hücreler testiküler androjenleri salgılar (Junqueira ve Carneiro, 2009). Testis, spermatozoon yapılmasına en elverişli yapılardan oluşmuştur. Testis parankiması lobuli testisleri dolduran seminifer tübüller ve seminifer tübüllerin arasındaki boşluğu dolduran interstisyel dokudan oluşur (Junqueira ve Carneiro, 2009).

2.1.2. Tubulus Seminiferus Kontortus

Seminifer tübüllerini oluşturan epitelde; spermatogenik hücreler ve somatik Sertoli hücreleri, interstisyel dokuda ise; bağ dokusu hücreleri ve Leydig hücreleri bulunur. Testisler olgun spermatozoonları meydana getiren birleşik tübüler bezlerdir. Salgıladıkları madde spermatozoonlar olduğu için sitokrin tipte salgı yapan ekzokrin bez olarak kabul edilirler.

Leydig hücreleri tarafından salgıladıkları testosteron hormonu nedeniyle endokrin bez görevi de yapmaktadırlar (Junqueira ve Carneiro, 2009).

2.1.3. Sertoli Hücresi

Seminifer tübülde spermatogenik hücreler ve Sertoli hücreleri bulunmaktadır ve bu hücreler germinal epitel tabakasını oluşturmaktadır. Sertoli hücreleri, seminifer tübülün bazalinden lümenine doğru uzanan prizmatik hücrelerdir. Sertoli hücreleri; destek hücreleri ya da sustentaküler hücreler olarak da bilinirler ve bunun nedeni spermatogenik hücrelerin desteklenmesinde ve olgunlaşmasında önemli rol oynamalarıdır (Ross ve Pawlina, 2006). Sertoli hücreleri arasında oluşan sıkı bağlantı kompleksleri kan testis bariyerini oluşturur. Sertoli hücrelerinin spermatogenezde önemli görevleri vardır. Bunlar; gelişmekte olan spermatogenik hücreleri destekleyip korumak ve beslemek, spermiyogenezin sonunda spermatidler tarafından atılan rezidüel (artık) cisimcikleri fagosite etmek, inhibin ve aktivin adı verilen peptidleri, glikoprotein yapısında olan antimüllerian hormonu (Anti-Müllerian Hormone/AMH) üretmek ve salgılamaktır (Şeftalioğlu, 1998). Aynı zamanda androjen bağlayıcı proteinleri (Androgen Binding Protein/ABP) sentezler (Pop ve ark, 2011).

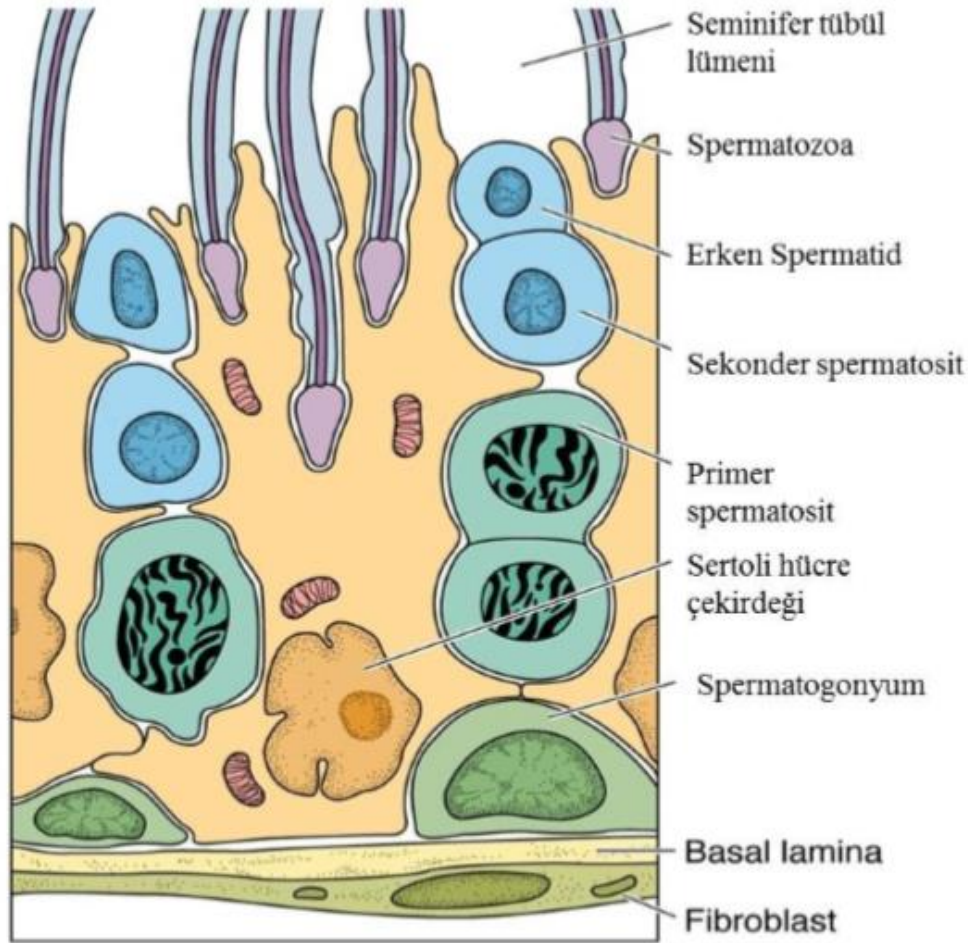
2.1.4. İntersitisyel Alan

Seminifer tübüllerin arasındaki boş kısımlara interstisyel alan denmektedir. İnterstisyel alanda Leydig hücreleri diğer adıyla intersitisyel hücreler, sinirler, pencere kapillerler, makrofajlar, mast hücreleri ve lenf damarları bulunur. Leydig hücreleri testisin endokrin kısmını oluştururken seminifer tübüller ekzokrin kısmını oluşturur (Ross ve Pawlina, 2006).

2.1.4.1. Leydig hücreleri

Leydig hücreleri testosteronun sentezlenmesi ve salınmasında görevlidir. Testosteron, pubertal dönemde sperm üretiminden, yetişkinlerde ise spermatogenezin, sekonder cinsiyet karakterlerinin ve cinsel salgı bezlerinin fonksiyonlarının devam ettirilmesinden sorumludur (Şeftalioğlu, 1998).

Leydig hücreleri puberte döneminde ortaya çıkmaktadır. Leydig hücreleri puberteden sonra bir siklik adenozin monofosfat (cAMP) aracılı mekanizma tarafından lüteinleştirici hormon (LH) ile uyarıldıktan sonra, 5α redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülebilen testosteronu üretmektedir (Kierszenbaum, 2006). Bu hücreler steroid yapıda olan testosteron hormonunu salgıladığı için endokrin fonksiyon gösterir (Tanyolaç, 1999). Testosteron, sekonder seks karakterlerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonudur ve kolesterolden sentezlenir. Testosteron salgılanmasını lüteinizan hormon kontrol altında tutmaktadır. Plazmada testosteronun 1/3'ü albumine, 2/3'ü androjen bağlayıcı protein olarak adlandırılan bir beta globuline bağlı olarak bulunmaktadır (Koh ve Kim, 2006). Başta adipoz doku olmak üzere birçok dokuda östrojenlere aromatize edilebilmektedir. FSH uyarımının ardından Sertoli hücrelerinde üretilen ABP, gelişen spermatogenezin etrafında yüksek bir testosteron yoğunluğu sağlamaktadır (Kierszenbaum, 2006).



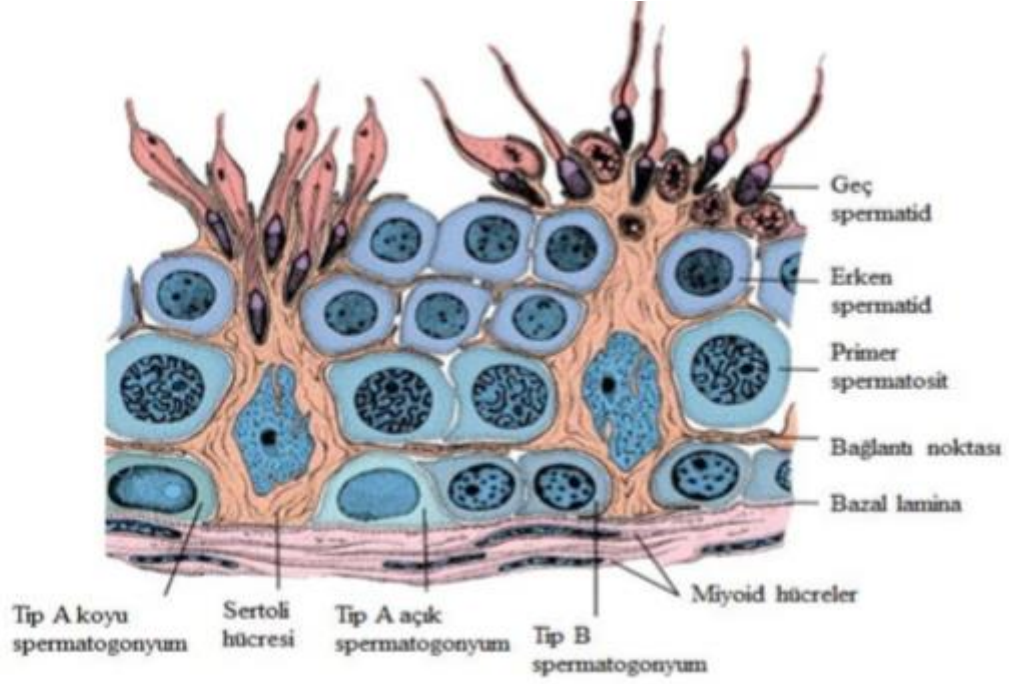
Şekil 2. Tubulus seminiferus kontortus epiteli (Gartner ve Hiatt, 2007)

2.1.5. Bazal Membran

Seminifer tübül epitelinin altında bazal membran bulunur ve bu alan Sertoli hücreleri tarafından sentezlenen laminin, kollajen tip I, kollajen tip IV içerir. Peritübüler doku olarak da bilinen tunika propria, interstisyel dokudan köken almaktadır ve fibröz baē dokudan meydana gelir (Maekawa ve ark, 1996). İnfertil erkeklerin büyük bir kısmında peritubler dokunun kalınlaētıēı bilinmektedir. Seminifer tübülün en iç katmanındaki myoid hücreler, aktin filamentleri ve miyozin, desmin, vimentin gibi hücre iskeleti proteinleri içermektedir (ēeftalioēlu, 1998).

2.1.6. Spermatogenezis

Seminifer epitelde iki tip hücre bulunur. Bunlar Sertoli hücreleriyle spermatogenezdeki seriyi oluēturan hücrelerdir. Spermatogenik seri hücreleri 4-8 tabaka halinde düzenlenerek spermatozoonları üretme görevi görürler. Spermatozoon üretimine spermatogenez adı verilir ve spermatogenez süreci mitoz ve mayoz hücre bölünmelerinden meydana gelir (Junqueira ve Carneiro, 2009). Hücrelerin spermatozoonlara farklılaētıēı aēama spermiyogenez adını alır. Seminifer tübüller içinde bulunan asıl fonksiyonel hücreler spermatogenik hücrelerdir. Bunlar spermatogonyum, spermatositler ve spermatidlerdir ve bu hücreler ileride olgun spermatozoon haline dönüşmektedir (Tanyolaç, 1999).



Şekil 3. Tubulus seminiferus kontortusta Sertoli hücrelerinin yerleşimi, birbirleri ile bağlantıları ve spermatogenik hücreler (Ross ve Pawlina, 2011)

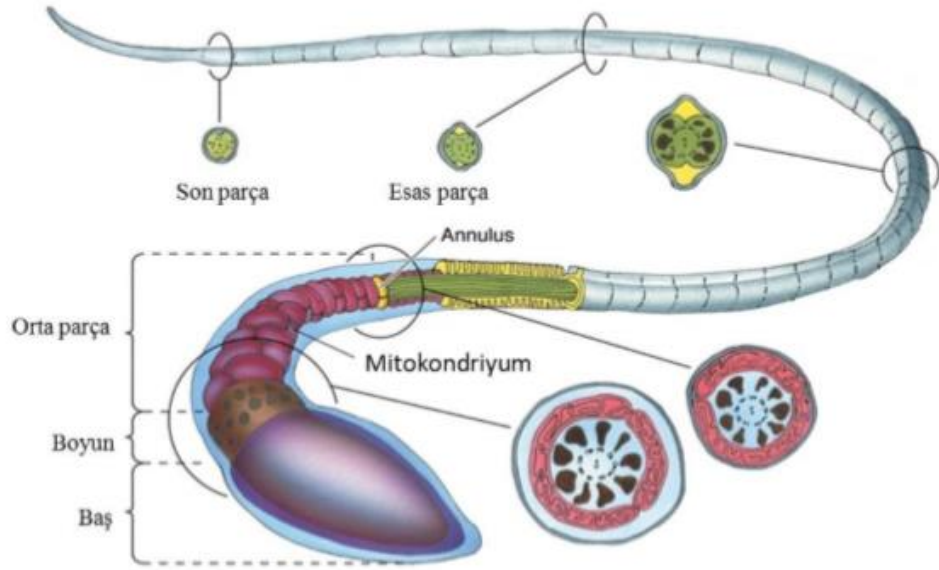
Spermatogenezis; spermatogonyal kök hücrelerinin seminifer tübül tabanından bölünüp, tubulus lümeninin yüzeyinde spermatozoona dönüşmesi olayıdır. Spermatogonyumlar 12 μm çapındadır ve seminifer tübüllerin sınırlayıcı membranında dizilidir (Junqueira ve Carneiro, 2009). Nükleusları ovoid şekillidir, 6-7 μm çapındadır ve nükleolusları nükleus zarına yapışık haldedir. Koyu tip A (Ad), Soluk tip A (Ap) ve Tıp B spermatogonyum olmak üzere 3 tip spermatogonyum vardır (Ross ve Reith, 1985). Bu spermatogonyumlardan Tıp A hücrelerinin bazıları ileriki yaşlarda kullanılmak üzere hücre olarak depo edilirken, bazıları da ara hücelere ve sonra da Tıp B spermatogonyumlara dönüşür. Tıp B spermatogonyumların mitotik bölünmesi sonucu primer spermatositler oluşur ve böylelikle spermatositogenezis tamamlanır. Hemen ardından mayoz bölünme başlar. Primer spermatositler mayoz bölünme başında diploid sayıda kromozom içerirler. Birinci mayoz bölünmede haploid sayıya inerler. Oluşan bu hücelere sekonder spermatositler adı verilir (Tanyolaç, 1999). Sekonder spermatositler primer spermatositlerin hemen hemen yarısı kadar büyüklüktedir ve sekonder spermatositlerin nükleusları yuvarlak ve kromatin yapıları soluk görünümündedir. Sekonder spermatositler ikinci mayoz bölünme sırasında DNA'larını

replike etmezler. Böylelikle haploid sayıda DNA içeren spermatidler oluşmuş olur ve spermatogenez tamamlanmış olur.

Erken ve ileri dönem olarak gruplandırılan spermatidler, spermatozoonlara olgunlaşır (Ovalle ve ark, 2009).

2.1.7. Spermatozoon Yapısı

Spermatozoonlar özelleşmiş ve yoğunlaşmış hücrelerdir. Büyümez veya bölünmezler. Spermatozoonun nükleusu büyüktür ve sitoplazması azdır (Junqueira ve Carneiro, 2009). Spermatozoonlar morfolojik olarak iki kısımda incelenir. Bunlar baş ve kuyruk kısımlarıdır. Baş kısmı akrozomal ve postakrozomal olmak üzere iki bölümde incelenirken, kuyruk kısmı boyun, orta kısım, esas kısım ve son kısım olmak üzere dört bölümde incelenmektedir (Junqueira ve Carneiro, 2009).



Şekil 4. Spermatozoon yapısı (Gartner ve Hiatt, 2007)

2.1.7.1. Baş

İçerisinde paternal DNA'nın olduğu yoğun ve kompakt yapıdaki çekirdek baş kısmının büyük bir bölümünü kaplamaktadır ve bu yapıları saran akrozom bulunmaktadır. Akrozomal yapı spermatidin Golgi cisimciğinden meydana gelir. Görevi; fertilizasyon için gerekli

hyaluronidaz ve proakrozın gibi hidrolitik enzimler içerdiğinden ovumun fertilizasyonu esnasında akrozomal membranın oosit plazma membranı ile temas etmesi ile akrozom reaksiyonu oluşturmaktır (Erdemir ve ark, 2011). Nükleus şekillenmesi sırasında kromatin homojen, koyu boyanan bir yapıya dönüşür (Aksoy ve ark, 2009). Akrozomun arka kısmında hücre zarı ile çekirdek arasında ince, yoğun bir tabaka bulunur, bu tabakaya postakrozomal dens lamina denir ve sperm başı oolemma ile ilk olarak bu bölgede kaynaşır (Hassa, 2003).

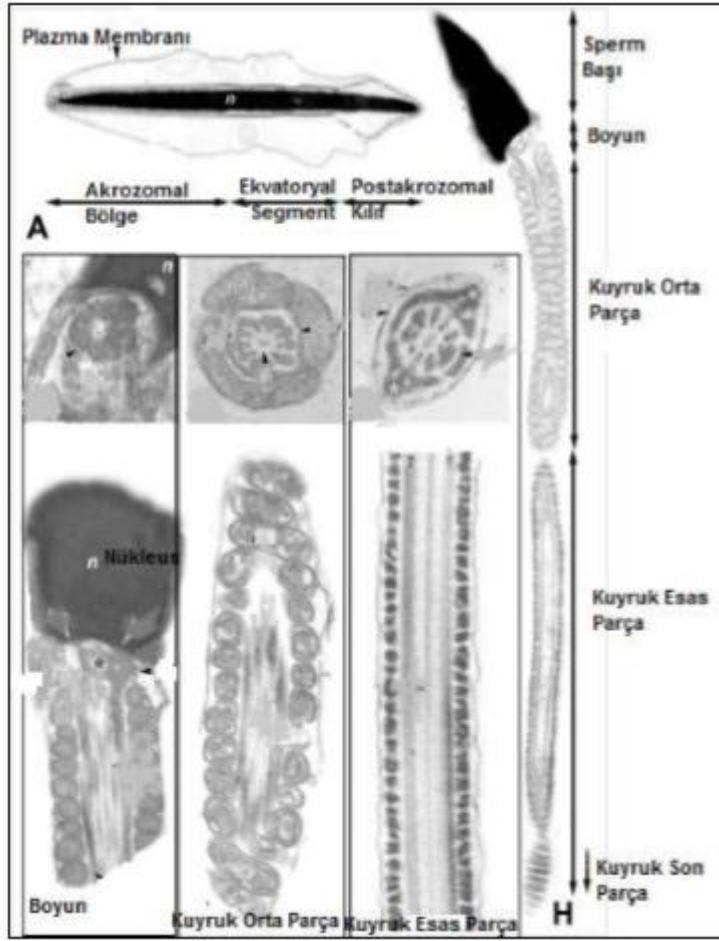
2.1.7.2. Kuyruk

Kuyruk kısmı spermatozoonun hareketini sağlamaktadır. Spermatozoonun kuyruk kısmı orta parçadan ince ve tek parçadır. Sperm kuyruğunda hareketin meydana gelmesini sağlayan temel yapı mikrotübüller ikililerden oluşan aksonemdir (Erdemir ve ark, 2011). Aksonemden sonra kuyruğu devam ettiren 4 parça vardır. Bunlar tabandan uca doğru; bağlantı parçası (boyun), orta parça, esas parça ve son parçadır. Sperm bağlantı parçası; bir çift sentriyol içerir ve dar bir parçadır. Distal sentriyol, aksoneme kaynaklık yapar (Kierszenbaum, 2006).

Orta kısım; aksonem ve yoğun dış fibrilleri saran mitokondriden meydana gelmektedir. Dış fibriller disülfid bağlarından zengin olduğundan sperm kuyruğunun sertliğini sağlarlar. Bu bölgedeki mitokondrilerin içerdiği enzimler sayesinde oksidatif metabolizma ve hücre enerjisi için gerekli olan ATP üretimi gerçekleştirilmektedir. Aksonemin bulundurduğu enzimler ve yapısal proteinler ise ATP'den elde edilen kimyasal enerjinin motiliteye yani mekanik harekete dönüşümünde gereklidir. Orta kısım distale doğru incelenerek esas parçayı birleştiren annulus ile sonlanır (Özdiler ve Aydos, 2000).

Esas parça; aksonem ve fibröz kılıftan meydana gelmektedir. Annulus ile terminal yapı arasında kalan bölümdür. Fibröz kılıf, aksonem ve yoğun dış lifleri "outer dense fiber" (ODF) sarmaktadır. Periferde uzunlamasına şekillenmiş iki kolon ve semisirküler yapılardan meydana gelir. Fibröz kılıf yapısı disülfid bağları içermesi nedeniyle stabil olması sayesinde sperm motilitesine yardımcı olmaktadır. Aksonemal kompleksin sperm plazma membranıyla bağlantılı olması da sperm hareketliliğini artırır (Kadıoğlu, 2011).

Son parça; esas parçanın distal ucunu belirleyen fibröz kılıfın sonlandığı bölgedir. Buradan itibaren kuyruk kısmı son parça olarak adlandırılır. Sadece flagellum membranıyla sarılı aksonemden meydana gelir. Bu sebeple silyuma benzemektedir (Hassa, 2003).



Şekil 5. Elektron mikroskopta spermatozoon görünümü (De Jonge ve Barratt, 2006)

2.1.8. Spermatogenik Siklus Evreleri

Tubulus seminiferus kontortusun enine kesitinde birbirini takip eden farklı gelişim aşamasındaki erkek germ hücrelerine rastlamak mümkündür. Spermatogenik siklus; seminifer tübül içindeki bir evrenin tekrar görülmesine kadar geçen zamandır (Yan, 2000). Ratlarda spermatogenik siklus 14 evreye ayrılmaktadır (França ve ark, 1998) ve bir siklusun başlangıcından bitimine kadar 12 gün süre geçer. Bir spermatogonyumdan spermatozoon meydana gelmesi 48 günü alır ve bu süreçte dört siklus tamamlanır (Ventela, 2003).

Spermatid çekirdeğinin çapı, akrozom morfolojisi ve hücrenin mitotik figürler içerip içermemesine göre spermatogenik siklus evreleri ayırt edilebilir (Hess 1990; Ventela 2003). Rat testisinde her bir tubulus kesiti, 14 spermatogenik siklus evresinden birini göstermektedir (Hess 1990). Ratlarda spermiyogenesisiz 19 adımda meydana gelmektedir (França ve ark,

1998). Yedinci dönemde 19. adım spermatidlerin yanında, lümen sınırında büyük bazofilik granüller bulunmaktadır. 19. adım geç spermatidin nükleusu eğridir ve 7. adım spermatidin akrozomu nükleusunun dörtte birin kaplamaktadır. Sekizinci dönemde spermatidin yanında yerleşmiş olan büyük bazofilik granüller spermatidin baş bölgesine yönelir ve burada birleşirler. Sekizinci adım spermatidin nükleusu ve akrozomik sistemi sitoplazma bazaline hareket eder. Bu dönemin en belirgin özelliği Sertoli hücre nükleusunun bazalden lümeneye doğru yer değiştirmesidir. Bu dönemde 19. adım spermatidler serbest bırakılır (Hess 1990). Tubulus çapı en yüksek yedi ve sekizinci dönemde görülmektedir (Wing ve Christensen, 1982). Histolojik kesitte spermatogenik siklusun en kolay teşhis edilebildiği dönem bu dönemlerdir.

2.1.9. Eşey Hücrelerini İleten Yollar

Erkek üreme sisteminin en temel görevi sperma üretip, bu spermayı dişi vajinasına iletmeye aracılık etmektir. Bu görevi yerine getirebilmesi için gerekli dört yapıya sahip olmalıdır. Bu yapılar; testisler, yardımcı kanallar, yardımcı bezler ve penis'tir. Testisler, spermatozoon ve primer erkek cinsiyet hormonu olan testosteronu üretmekle görevlidir. Yardımcı kanallar, testislerdeki ya da yardımcı bezlerdeki salgıları depolayıp penise taşımakla görevlidir (Sancak ve Cumhuriyet, 2008). Yardımcı bezler ise spermatozoonun penise taşınması için uygun ortamı oluşturacak olan sıvıyı üretmekle görevlidir. Bu sıvı ve spermler bir araya gelerek semen adını almaktadır. Son olarak penis, semeni vajinaya taşımakla görevlidir (Williams ve ark, 1989).

Eşey hücrelerini ileten yollar; tubulus rektus, rete testis, epididimis ve duktus deferens'tir (Odar, 1986).

2.1.9.1. Tubulus rektus

Tubulus rektus; tubulus seminiferus kontortusun mediyastinum testise doğru dallandığı düz, kısa bir boru şeklindedir. Tek katlı prizmatik hücreler bu borunun duvarını meydana getirmektedir (Odar, 1986).

2.1.9.2. Rete testis

Mediastinum testiste tubulus rektus kavern şeklinde boşluğa açılır. Birçoğu bir arada bulunan ve birbiriyle anastomozlaşmış olan bu boşluklar topluluğu rete testisi meydana getirmektedir. Tek katlı kübik ya da yassı hücreler rete testis duvarını meydana getirmektedir (Odar, 1986).

2.1.9.3. Epididimis

Testise eklenmiş halde olan, kıvrımlı boru ve borucuklar epididimisi meydana getirmektedir. Epididimiste spermatozoonlar olgunlaşır ve depolanır. Spermatozoonlar bu borucuklardan geçerken fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik değişimler geçirerek dölleme yeteneği kazanırlar. Duktulus eferentislerin tunika albugineayı delerek çıkmasıyla meydana gelen yapı kaput epididimidis olarak adlandırılmaktadır. Çıkan bu kanalcıkların duvarını meydana getiren hücrelerin çoğu yüksek prizmatik ve kinosilyumludur. Damardan zengin bağ doku bu kanalcıkları çevrelemektedir (Songur ve ark, 2016).

Duktulus eferentislerin birleşmesi sonucu duktus epididimidis meydana gelir. Duktus epididimidis oldukça geniş bir borudur ve iki bölümden şekillenir. Ön bölüm korpus epididimidis olarak adlandırılırken arka bölüm kauda epididimidis olarak adlandırılır. Duktus epididimidisin lümenini çevreleyen epitel hücreleri yalancı çok katlı hücrelerdir. Lümeneye bakan hücrelerin apikal kısımları stereosilyum ile kaplıdır. Bu hücrelerin sitoplazmaları ileri doğru hareket proteinlerini içeren salgı ve pigment molekülleri içermektedir. Bu proteinler epididimal plazmaya verilir ve spermatozoonların hareketliliği sağlanır. Duktus epididimidisi birkaç sıra halinde olan düz kas hücreleri çevrelemektedir (Gökmen, 2003).

2.1.9.4. Duktus deferens

Duktus deferens kauda epididimidisin bittiği noktada dönüş yaparak başlayan düz kanaldır. Duktus deferenste tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika adventisya olmak üzere üç ana katman ayırt edilir. Duktus deferenste fonksiyonel yönden önem taşıyan yapı tunika muskularistir. Duktus deferensin tunika mukozasının epitel katmanında steryosilyumlar bulunur fakat duktus epididimidisinkine göre daha ufaktırlar ve duktus

deferensin ilerleyen bölümlerine doğru kaybolurlar (Gökmen, 2003). Lamina propriyası elastik ipliklerden zengindir. Lamina propriyasını dar bir submukoza izler. Tunika muskulariste kaslar iç ve dışta longitudinal ve ortada sirküler olmak üzere üç ayrı yönde uzanır. Duktus deferensi dıştan gevşek bağ doku ile saran tunika adventisyadır. Duktus deferensin üretraya açılmadan önce yaptığı genişleme ile ampulla duktus deferentis meydana gelir. Ampulla lamina propriyasında bezler bulundurur. Ampullanın alt kısmının ucu duktus ejakulatoryus olarak devam eder (Junqueira ve Carneiro, 2009). Eklenik genital bezlerin salgı kanalları duktus ejakulatoryusla bağlanır ve bu kanal da üretraya açılır (Tanyolaç,1999).

2.1.10. Eklenik Genital Bezler

Eklenik genital bezler; vezikula seminalis, prostat ve glandula bulboüretalis (Cowper bezi) dir.

2.1.10.1. Vezikula seminalis

Vezikula seminalis etçillerde bulunmaz. Çok dallanma gösteren tubulo-alveolar bez yapısındadır. Bez epiteli tek katlı prizmatik hücrelerden meydana gelmiştir. Fruktozdan zengin ve alkali reaksiyon gösteren, renksiz, kokusuz, yapışkan bir salgı sentezler (Junqueira ve Carneiro, 2009).

2.1.10.2. Prostat

Prostat; tubuloalveoler bez kompleksidir ve hayvan türlerine göre farklı gelişim gösterir. Organ şeklinde üretranın dışında olan kısmı korpus prostate, üretranın propriyasında bulunan kısmı pars disseminata olarak adlandırılır (Gökmen, 2003). Bez epitelleri tek katlı prizmatik hücrelerden meydana gelir. İntersitium elastik iplikler ve düz kas hücrelerinden zengindir. Salgısı succus prostatikustur ve alkali özelliindedir. Spermatozoonlar kamçılarıyla aktif hareket yeteneğini bu salgı içerisinde kazanırlar (Junqueira ve Carneiro, 2009).

2.1.10.3. Glandula bulboüretalis

Glandula bulboüretalis köpeklerde bulunmaz. Üretranın pars pelvinasının son kısmında yer alan bir çift bezdir (Gökmen, 2003). Bu bezler birbirleriyle ağızlaşmış ve bazı bölgelerinde genişlemeler göstermiş haldedir. Epitelleri tek katlı yüksek prizmatiktir ve hücre nükleusları bazale yakın konumlanmıştır (Junqueira ve Carneiro, 2009). İntersitisyum içinde enine çizgili kas telleri bulunmaktadır. Muköz bezler ejakülasyondan önce ortamın nötralizasyonunu sağlayan alkali özellikte salgı salarlar (Junqueira ve Carneiro, 2009).

2.2. Erkek İnfertilitesi

Erkeklerde infertilite, bir erkeğin infertil olmayan bir kadın partner ile bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişki yaşamasına rağmen, gebelik meydana gelmemesi ya da çocuk sahibi olamaması olarak ifade edilmektedir (Dohle ve ark, 2009). Evli çiftlerin yaklaşık olarak %10-15'inde infertilite görülmektedir. İnfertilitede kadın faktörünün %50, izole erkek faktörünün %30 ve hem erkek hem de kadın faktörünün %20 oranında olduğu belirtilmektedir (Hill ve ark, 1989). Bu sonuçlardan yola çıkarak çiftlerin yaklaşık %50'sinde erkek üreme sisteminde sorunlar yaşandığı tespit edilmiştir (Krausz ve ark, 1994). Değerlendirilmede öykü ve fizik muayenenin ardından semen analizinin yapılması ve bu analizin de tanıda son derece önem taşıdığı bildirilmektedir. Günümüzde semen analizlerinde spermatozoonun sadece sayısı ve hareketi yönünden değil aynı zamanda şekil ve boyutunu da kapsayacak şekilde daha ayrıntılı olarak incelenmektedir (Erdemir ve ark, 2011).

2.2.1. Sperm Morfolojisinin Değerlendirilmesi

Sperm morfolojisinin değerlendirilmesinde ışık mikroskobu, elektron mikroskobu veya farklı boyama teknikleri kullanılmaktadır. Bu boyama teknikleri Papanicolaou, Hematoksilen boya, Toluidin blue-pironin, Giemza ve Nigrosin-eosin gibi tekniklerdir. Papanicolaou boyanması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2010 yılındaki kitapçığında sperm morfolojisi için en uygun yöntem olarak belirtilmektedir (Ford, 2010). Bu boyanma ile spermin akrozomal ve postakrozomal alanı, rezidüel sitoplazması, orta parça ve kuyruk bölümleri

ortaya çıkarılmaktadır. Ancak daha kısa sürede yapılan ve sperm morfolojisi ile ilgili ayrıntılı bilgiler veren Spermac ve Diff-Quik gibi metotlar da kullanılmaktadır (Aydos, 2007).

2.3. Obezite – Metabolik Sendrom ve Fruktoz İlişkisi

Son yıllarda yaygın olarak gözlemlenen obezite ve metabolik bozuklukların (hipertansiyon, insulin rezistansı ve dislipidemi) temel nedeni az hareket etme ve batı tarzı beslenmedir. Bu beslenme tarzı yüksek yağ ve yüksek fruktoz içerikli yiyeceklerden meydana gelmektedir (Yang ve ark, 2012). Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMSŞ); alkolsüz içecekler, reçeller, konserve yiyecekler ve hazır gıdalarda sıklıkla kullanılan kalorili bir tatlandırıcıdır. 1970 yılında ABD’de tüketilen bütün kalorili tatlandırıcıların % 1’i YFMSŞ iken bu oran 2000’li yıllarda % 42’ye ulaşmıştır (Bray ve ark, 2004). YFMSŞ, %55-90 fruktoz barındırmaktadır. Bu sebeple fruktoz diyetle önemli bir kaynak olarak nitelendirilmektedir. YFMSŞ tüketimindeki artış Amerika Birleşik Devletlerinde son yıllarda obezite artışının ileri boyutlara ulaşmasına sebep olmuştur (Schulze ve ark, 2004). Fruktoz tüketimi kilo, lipid dağılımı ve glikoz metabolizması üzerine olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Fruktozdan zengin diyetin obezite, metabolik sendrom ve diyabetes mellitusa sebep olduğu belirtilmektedir (Lim ve ark, 2010). Örnek olarak sıçanlarda uzun zamanlı sükröz (glikoz+fruktoz) tüketiminin; kilo artışı, hiperglisemi, glikoz intoleransı ve insulin direncine sebep olduğu gösterilmiştir (Kawasaki ve ark, 2005). Yetişkinlerin %20-30’unu etkileyen nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), obezitenin en yaygın olarak görülen hepatik bulgusudur. Fruktoz tüketimi sonrasında karaciğerde histolojik olarak periportal alanda fokal inflamasyon, makroveziküler yağlanma ve makro-mikro yağlanmalar gösterilmiştir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, fruktoz tüketimi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)’nın pozitif ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Stanhope ve Havel, 2009). Diyete eklenen fruktoz ve glikoz, yağ kütlelerinde önemli derecede artışa ve kilo alımına sebep olmaktadır. Fakat diyete fruktoz eklenenlerde visseral yağ doku yüzdesinde artış görülürken, glikoz eklenenlerde cilt altı yağ birikiminde artış gözlenmektedir. Visseral yağ doku artışı kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet (T2DM) gibi metabolik hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır (Stanhope ve Havel, 2010). Hepatositlerde yağ asidi girişi ya da sentezi, yağ asidi çıkışı ya da yıkımından fazla olduğu zaman hücre içerisinde birikmeye neden olur. Fruktoz tüketimi ile meydana gelen hepatik lipogenezis artışını, yağ asidi beta oksidasyonunun engellenmesi, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) atılımının azalması

ve hepatik yağ asidi girişinin artışı ile ilişkilendirmek mümkündür (Nomura ve Yamanouchi, 2012).

2.3.1. Glikoz Mekanizması

Karbonhidratlar, insanda temel besin maddelerinden biridir ve günlük enerji ihtiyacının %50-60 kadarını karşılamaktadırlar (Miller ve ark, 1990). Karbonhidratlı besinler; nişasta olmak üzere glikojen, sükroz ve özellikle çocukluk döneminde laktozdur (Hackett ve ark, 1986). Sindirim sisteminde emilime uğrayan glikozun % 15 – 30'u portal ven aracılığıyla karaciğere gider. GLUT-2 (Glucose Transporter-2) ile karaciğer parankim hücresi (hepatosit) içerisine girer (Tappy, 2012). Hepatosit içerisine glikoz alımında insülinin direkt etkisi yoktur (Cherrington, 1999). Glikoz, hepatosit içerisine giriş yaptıktan sonra ya hızlıca hücrelere enerji sağlamak için kullanılır veya glikojen olarak depo edilir (Radziuk ve Pye, 2001). Hepatosit içerisine giren glikoz yıkılır ve en sonunda piruvata çevrilir. Piruvat ATP sentezi yapmak üzere trikarboksilik asit siklusuna girer (Tappy, 2012). Enerji ihtiyacına göre fazla olan ATP ve sitrat, fosfofruktokinazı negatif – feedback ile inhibe eder (Radziuk ve Pye, 2001). Besin yoluyla alınan glikozun % 70'i dolaşıma katılır ve iskelet kası olmak üzere diğer organlar tarafından alınır. Glikozun iskelet kasına girebilmesi için insülin gereklidir. Bunun yanında glikojen olarak kas dokuda depolanmasında görev alan glikojen sentaz enziminin aktif hale gelebilmesi için de insülin gereklidir (Triplitt, 2012). Artan plazma glikozu, insülin salgılanmasının temel düzenleyicisidir. Plazma glikozu 4,5 ml'nin üzerine çıktığında pankreasın β hücreleri tarafından insülin salgılanması uyarılır ve salgılanmanın başlamasıyla hormonun sentezi de başlar (Jiang ve Zhang, 2003). İnsulin, glikolitik enzimleri ve glikokinazı uyarır ve böylece karaciğer epitel hücrelerinde glikoz katabolizması ayarlanır. Diğer hücrelerde de hepatositlerde olduğu gibi enerji ihtiyaç durumuna göre glikozun yıkılması ayarlanır (Tappy, 2012).

2.3.2. Fruktoz Mekanizması

Fruktoz, yiyecek ve içecekleri tatlandırmak amacıyla kullanılan bir monosakkarittir (Kaplan ve Sefil, 2013). Bunun sukroza (çay şekeri) göre; daha ucuz ve daha tatlı olması ve tokluk hissi oluşturmayıp ikinci acıkma hissini öne çekmesi ve dolayısıyla tüketim miktarını

artırması gibi avantajlarından dolayı son yıllarda gıdalarda kullanımını giderek artış göstermiştir (Huang ve ark, 2004). Fruktoz, sadece obezitede rol oynayan basit bir enerji kaynağı olarak görülmemelidir. Bu monosakkarit aynı zamanda fazla enerji alımının dışında, insülin direnci ve yağlanma gibi direkt metabolik etkilere sahip olan bir gıda maddesidir (Tanoue ve ark, 2011). Bunların yanında diyetle ilgili olan nonalkolik karaciğer yağlanması, dislipidemi ve diyabetes mellitus gibi çeşitli metabolik hastalıklara sebebiyet vermektedir (Roncal-Jimenez ve ark, 2011).

Fruktoz pasif olarak, barsak lümeninden fruktoz için spesifik olan glukoz taşıyıcı 5 (GLUT 5) ile kana geçer. Fruktozun büyük bir kısmı portal ven yolu ile karaciğere geçer (GLUT 5 ve GLUT 2 ile) ve fruktoz, glikozun tersine karaciğerde kontrol basamakları olmadığı için kontrolsüz bir biçimde gliserol 3 fosfat ve asetilcoA'ya dönüşür. Meydana gelen bu maddeler de lipogenezi tetikler (Nomura ve Yamanouchi, 2012). Fruktoz alımının ardından temel lipojenik madde olan gliserol 3 fosfat; karaciğer epitel hücrelerinde karbondioksit ve suya okside edilir. AsetilcoA, hepatosit mitokondrisinde yeteri kadar metabolize edilemediği zaman sitrat olarak sitozole çıkar ve lipogeneze yol açar (Nomura ve Yamanouchi, 2012; Kaplan ve Sefil, 2013). Fazla miktarda glikoz alındığında; glikoz alımı ve glikoliz inhibe olur, piruvat üretimi sınırlanır. Glikozun lipojenik etkisi fruktozun lipojenik etkisi kadar yoğun değildir. Bunun yanında fruktoz tüketimi PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) sistemini ve yağ asidi oksidasyonunu zayıflatır. Bu sebeple yağ asitlerinin TG (trigliserid) olarak depolanmasına yardım etmektedir. Fakat bu etkiler glukoz alımında karşımıza çıkmamaktadır. Fruktozun PPAR α sistemine etkisi, karaciğerde leptin direnç indüksiyonudur (Alegret ve Laguna, 2012).

Fruktozun sindirimi, metabolizması ve absorpsiyonu glikozunkinden farklıdır (Elliott ve ark, 2002). Fruktoz absorpsiyonu ince bağırsaklarda ve böbreğin proksimal tübüllerinde gerçekleşmektedir ve bu olaya başlıca kolaylaştırılmış taşıyıcılar (Glucose Transporter) aracılık etmektedir (Soleimani, 2011). Fruktozun emilimine destek olan başlıca glikoz taşıyıcılar GLUT 5 ve GLUT 2'dir. Bu taşıyıcılar böbrekte proksimal tübüllerde ve ince bağırsaklarda yüksek oranda ekspresse olurlar, enterositlerin apikal ve bazal membranında bulunurlar (Havel, 2005). Fruktoz, GLUT 5 ile bağırsaklardan absorbe edilir ve sonrasında GLUT 2 aracılığı ile kan damarlarına difüze olarak portal sisteme geçer. Glukozun tersine, bağırsaklardan fruktozun absorpsiyonu ATP hidrolizine ihtiyaç duymaz ve sodyum absorpsiyonundan bağımsızdır (Rizkalla, 2010). Karaciğer fruktoz için spesifik olan GLUT 5 taşıyıcısına sahiptir ve bağırsaklardan emilen ve kan damarlarına geçen fruktozun büyük bir kısmı karaciğer tarafından yakalanır ve metabolize edilir (Akan, 2012). Fruktoz karaciğer,

bağırsak, kas ve yağ dokusunda metabolize edilebilmektedir fakat başlıca metabolizması karaciğerde gerçekleşmektedir. Fruktozun metabolizması hızlıdır ve böbrek eşik değeri düşüktür. Bunun yanında transport ve metabolizması insüline bağımlı değildir. Portal dolaşım yolu ile karaciğere ulaştırılan fruktozun karaciğerdeki metabolizması farklıdır (Akan, 2012). Karaciğerde, fruktoz fruktokinaz enzimi ile fruktoz-1-fosfata dönüştürülür. Bu molekülden gliseraldehit, dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat üretilir ve bunlar daha sonra, glukoneogenez ile glukozu ya da TG sentezine yönlendirilir (Mayes, 1993). Metabolik bazı süreçler, glikozdan TG üretimini kontrol altında tutmaktadır. Bu mekanizmalar, glukozdan glikojen üretimi, üç karbonlu glikoliz ürünlerinden yağ asiti yerine glukoneogenez ile yeniden glukoz sentezlenmesi ve en önemlisi bu metabolik yolun hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinaz enzimi ile kontrol altında tutulmasıdır. Fruktozdan fruktoz-1-fosfatın elde etme adımı, hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz enziminden bağımsızdır ve fruktoz kaynaklı ara metabolitler direkt olarak bu enzimden sonra gelen glikoliz basamaklarına katılırlar. Bu sebeple fruktoz kaynaklı üç karbonlu moleküller sonunda gliserol ve yağ asiti sentezi için kullanılır ve TG oluşumuna katkı sağlarlar. Fruktoz metabolizmasının hız kısıtlayıcı fosfofruktokinaz adımını pas geçmesi, temel anabolik hormon olan insulin ile düzenlenen glikojen ve yağ depolanmasının düzenini ve metabolizmayı bozmaktadır (Rutledge ve Adeli, 2007).

2.3.3. Metabolik Sendrom

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve biyokimyasal çalışmalar yüksek fruktoz tüketiminin MetS oluşumunda çok önemli bir faktör olduğunu kanıtlamaktadır. Yapılan bu çalışmalar da fruktoz metabolizmasının obezite, insülin direnci, karaciğer yağlanması, inflamasyon ve HT (hipertansiyon) gelişiminde etkisinin bulunduğunu ve bu sebeple MetS geliştirme riskini arttırdığını düşündürmektedir (Akan, 2012).

Karaciğerde fruktoz metabolize edildiği zaman üç karbonlu metabolitler gliserol ve yağ asidi sentez yollarına girer ve esterleşerek TG oluşturur. Karaciğer bu TG'leri VLDL şeklinde paketler ve portal sisteme gönderir (Havel, 2005). VLDL'ler kan akımı ile dolaştıkça TG'ler lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilir. Böylece esterleşmemiş yağ asitleri ve monoaçil gliseroller meydana gelir. Adipoz doku yeniden TG sentezlemek üzere bu komponentleri dolaşımdan alır (Rutledge ve Adeli, 2007). Fruktozdan fruktoz-1-fosfat oluşurken fosfofruktokinaz adımı by-pass edildiği ve kontrol edilemediğinden dolayı aşırı dozda fruktoz

tüketimi serbest yağ asitlerinde artışa ve obeziteye özellikle de abdominal obeziteye yol açar. Ayrıca yüksek miktarda fruktoz tüketimi sonucu artan SYA (serbest yağ asidi)'ları hepatik yağ oksidasyonu arttırarak bu yağ asitlerinin karaciğerde birikmesine sebep olur ve bu durum hem oksidatif strese hem de pro-inflamataur sitokinlerin transkripsiyonlarını arttırarak inflamasyona neden olmaktadır (Roglans ve ark, 2007). İnsülin sekresyonunu uyaran olay, pankreas adacıklarındaki β hücrelerinin membranlarındaki GLUT 2 taşıyıcı proteinler tarafından glukozun hücre içine alınmasıdır. Glukozdan etkilenen β hücreleri fruktozdan etkilenmez. Fruktozun taşıyıcı GLUT 5 membran proteinine sahip olmaması besinlerle alınan fruktozun, insülin sekresyonunu etkilememesine yol açmaktadır (Curry, 1989). İnsülin leptin sekresyonunu da arttırmaktadır. Fakat insülinin salınımı fruktoz tarafından etkilenmediği için leptin sekresyonu da baskılanır. Böylelikle Lep proteininin salınımını inhibe ettiği ghrelin hormonu sekresyonu baskılanmamış olur (Parker ve ark, 2010). Bunun sonucu olarak merkezi sinir sistemi üzerindeki besin alımını durduran etki ortadan kalkar ve doyumluk hissi oluşmadığı için daha çok tüketme isteği artmış olur. Fruktoz, kısa zamanda insülin salgılanmasını uyaran olmamasına rağmen, uzun zamanlı fruktoz tüketiminin neden olduğu obezite, insülin direnci ve kompensatuar (tamamlayıcı) hiperinsülinemiye indükler (Hipkiss, 2007). Bunun yanında zamanla esterlenmemiş yağ asidi artışının β hücrelerinin fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Schalkwijk ve ark, 2004). Fruktozun metabolize edilmesi esnasında; fruktoz fruktokinaz tarafından fosforillenirken fosfat donörü olarak adenosin trifosfat (ATP) kullanır, bu durum da intrasellüler ATP'nin azalmasına sebep olmaktadır (Lim ve ark, 2010). Adenosin monofosfat (AMP) deaminaz 1, kalan adenosin difosfatlardaki (ADP) fosfatları da toplar ve adenin bazı atık ürünü olarak ürik asit meydana gelir. Fruktoz alımının ardından 30-60 dakika içerisinde ürik asit hem hücre içerisinde hem de dolaşımda artar ve bu da hipertansiyona yol açar (Bulut ve Mir, 2011). Ürik asit damarlardaki düz kasların artışına ve bunun yanında kemotaktik ve inflamatuvar maddelerin salınımına, monosit kemotaksisine neden olur, endotelial hücre bölünmesini ve göçünü engeller, yağ hücrelerinde oksidatif strese neden olarak adiponektin salınımının zayıflamasına yol açar (Johnson ve ark, 2007). Ürik asit vasküler düz kaslardaki endotelial nitrik oksit sentazı inhibe etmektedir. Bununla birlikte nitrik oksit (NO) üretimini düşürmektedir. Endotel hücrelerindeki nitrik oksitin azalması hipertansiyon ve insülin direnci dahil metabolik sendromun birçok komponentine zemin hazırlanmış olur (Bulut ve Mir, 2011).

2.3.4. Diyabet

Diyabet; insülin salgılanması ve insülin etkisi veya her iki kusurun birden varlığında meydana gelen hiperglisemi ile karakterize olmuş metabolik hastalık grubudur (Gökce ve ark, 2013). Uzun süre devam eden hiperglisemi özellikle göz, sinir, böbrek, kalp ve kan damarlarında hasar ve organ yetmezliğine neden olmaktadır (Yıldırım, 2013). Uluslararası Diyabet federasyonu (IDF) 2012 verilerine bakıldığında dünya genelinde 20–79 yaş arasındaki insanların diyabet prevalansı % 8,3'tür ve bu sayı son dönemlerde artış göstermektedir. IDF'nin Türkiye verilerine göre diyabet prevalansı % 7,91'dir. 1998'de yapılan TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması) verilerine göre, TURDEP-II verilerinde Türkiye'de 12 yılda diyabet görülme sıklığının %90 arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca diyabet görülme yaşının 5 yaş daha erken başladığı tespit edilmiştir (Satman ve ark, 2013). Diyabet hastalarının % 90-95'ini Tip 2 diyabet formundaki hastalar oluşturur ve bu hastaların büyük bir kısmı obezdir veya obezitenin kendisi insülin direnci oluşumuna sebep olmaktadır. Obez olmayan hastalarda ise karın bölgesinde vücut yağ yüzdesi artış göstermiştir (Yıldırım, 2013). Diyet maddelerinin de içinde olduğu birçok etken, obezitenin dünya çapında geniş kitlelere ulaşmasına neden olmaktadır. Pahalı olmayan, lezzetli ve yüksek yağ oranına sahip gıdalar sebebiyle diyetle alınan yağ miktarı hızlı bir şekilde artış göstermiş ve artan yağlı gıda tüketimi kalori alımını arttırmıştır. Obezitenin salgın haline gelmesinde, hazır gıdalarda bolca kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimindeki artışın etkisi büyüktür (Kaplan ve Sefil, 2013). Diyabet; protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında bozulmalar sonucu meydana gelen kronik bir hastalıktır. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünde diyabet görülmektedir. Hiperglisemi bu hastalığın en önemli bulgusudur. Organizmada glukoz düzeyinin yükselmesi kan glukoz düzeyinin artmasına neden olur. Bu durum; organizmadaki yüksek düzeyli glukozun yine organizmada bulunan proteinlerle birleşerek kimyasal olarak geri dönüşümü sağlanabilen glikolizasyon ürünlerine dönüşmesi sonucu meydana gelmesi şeklinde açıklanmaktadır. Glukoz bazı durumlarda geri dönüşümü olmayan glikolizasyon ürünlerine dönüşebilir. Bu durum glukozun intersitisyel dokularda ya da kan damarlarının duvarlarında kollagenlerle ve ya diğer uzun ömürlü proteinlerle glikolizasyon oluşturmasının ardından bir takım kimyasal tepkimelere girmesi sonucu görülür. Bu durum sonucu meydana gelen birikim hipergliseminin devam etmesi durumunda artmaya devam eder. Glikolizasyon son ürünlerinin varlığı bazı ciddi komplikasyonların oluşumunda önemli derecede etkilidir. Bunlar diyabette

oluşan nöropati, mikroanjiyopati, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlardır (Cotran, 1999).

Diyabet gonadal fonksiyonları da etkilemektedir (Steger ve Rabe, 1997). İnsan ve deney hayvanlarında testiküler disfonksiyon, düşük testosteron düzeyleri ve yetersiz spermatogenez oluşturmaya neden olduğu bilinmektedir (Sanguinetti ve ark, 1995). Diyabetin Leydig hücrelerinde, intersitisyel bağ doku içerisinde, tubulus seminiferus kontortuslarda ve tunika albugineada histolojik değişiklikler meydana getirdiği gözlemlenmiştir (Anderson ve Thliveris, 1987).

Deney hayvanları üzerinde genellikle insüline bağımlı diyabet yani Tip 1 diyabet, streptozotosin (STZ), alloksan gibi kimyasal ilaçlarla sağlanır (Sanguinetti ve ark, 1995). İnsüline bağımlı olmayan diyabet diğer bir adıyla Tip 2 diyabetin ise fizyopatolojisi taklit edilebilmektedir. Sıçanlarda yüksek fruktozlu diyetlerde glukoz toleransı ve insülinin karaciğer ve periferik dokulardaki işlevi bozulmaktadır (Thresher ve ark, 2000). Bu durumda insülin rezistansı (direnç) meydana gelmektedir. İnsülin rezistansının sebep olduğu hiperinsülinemi ile birlikte yüksek fruktoz diyeti uygulanan sıçanlarda hipertansiyon, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi de baş göstermektedir (Chen ve ark, 2001).

2.3.5. Obezite

Vücut ağırlığının %20'sini oluşturan yağ dokusu; preadipozitler, adipozitler, makrofajlar ve lenfositler gibi inflamasyon ve metabolizma için önemli yapıları barındırmaktadır (Wozniak ve ark, 2009). Latince çok yemek yiyen anlamına gelen obezite, "obere (obesusu)" kelimesinden türemiştir ve yağ dokusunun vücutta aşırı miktarda bulunmasını tanımlamaktadır (Hammoud ve ark, 2008). Vücudun sahip olduğu yağ kitlesinin yağsız olan kitleye oranının artmasıyla birlikte boy uzunluğuna bakılarak vücut ağırlığının istenilmeyen seviyenin üzerine çıkması olayı obezite olarak tanımlanmaktadır. Obezite tespiti genellikle kilogram cinsinden vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilir. Bu tanıma bakarak değerlendirecek olursak vücut kitle indeksi (VKİ) 18.5-24.9 kg/m² arasında olanlar normal bireyleri oluştururken, 25-29.9 kg/m² arasında olanlar orta kilolu, 30-39.9 kg/m² arasında olanlar aşırı kilolu ve 40 kg/m² ya da üzerinde olanlarda morbid obez olarak kategorize edilebilir (Arslan ve Kadioğlu, 2010). Obezite bilinenin aksine sadece ABD'de sorun haline gelmemiştir. Gelişen ve gelişmeye devam eden tüm ülkeler de dahil olmak üzere tüm dünyada epidemik bir problem olmaya başlamıştır (Jones, 2011). Dünya

üzerinde normal kilonun üzerine çıkanların hızındaki artış, normal kilonun altına düşenlerin hızındaki artışın çok daha üzerindedir (Olatunbosun ve ark, 2011). Yapılan çalışma ve hesaplamalara bakılacak olursa bu yüzyılın ortalarına doğru bütün ABD’li yetişkinlerin VKİ’leri normal değerlerin üzerine çıkacaktır (Wang ve ark, 2008). Türkiye’de erkeklerde ve kadınlarda obezite prevalansının sırasıyla %21.5 ve %21.1 olduğu görülmektedir (Hatemi ve ark, 2002).

Obezitenin tüm dünyada halk sağlığını tehdit etmesinin sebepleri enerjiden zengin gıdaların tüketim oranındaki yükseliş, yağ ve şeker miktarının arttırıldığı gıdaların tüketimi, fiziksel aktivite düzeyinin düşmesi, sedanter yaşam, işyerlerindeki çalışma ortamından kaynaklanan hareketsizlik, gelişen teknoloji ile birlikte taşıma mekanizmalarının fiziksel aktiviteyi engelleyecek şekilde değişim göstermesi ve kentleşmenin artmasıyla yaygın hale gelmesidir. Bazı araştırmalarda obez bireylerdeki yaşam kaybının normal bireylere oranla yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (Arslan ve Ceviz, 2007). Kanseri, insüline bağlı olmayan diabetes mellitus, safra kesesi hastalıkları, yüksek kolesterol, ateroskleroz, kalp hastalığı, hipertansiyon, felç, depresyon, böbrek taşları, uyku apne sendromu ve böbrek yetmezliği gibi pek çok kronik hastalık obezite ile ilişki olabilmektedir.

Obezitenin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini ilk olarak Hipokrat, Galen ve Avicenna gözler önüne sermiştir (Gupta ve ark, 2010). Bu etkilerden birisi de spermatozoon sayısındaki azalmadır. ABD’de sperm sayısı her yıl % 1.5 oranında düşüş göstermektedir. Diğer batılı ülkelerde de bu durum dikkat çekmektedir. Sperm sayısındaki bu azalma özellikle obezitenin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde saptanmıştır (Swan ve ark, 2000). VKİ (vücut kitle indeksi)’si daha yüksek olan erkek bireylerde infertilite riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Sekhavat ve Moein, 2010). Obez bireylerin semen parametreleri incelendiğinde normal bireylerin sonuçlarına göre sperm sayısı, motilite ve volümü açısından farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir (Hofny ve ark, 2010). Yapılan çalışmalarda normal VKİ’si olan bireylerdeki oligospermi oranı % 21.7 iken bu oran VKİ >25 kg/m² olanlarda %24.4 olarak belirlenmiştir (Martini ve ark, 2010).

Semen parametreleri arasında bulunan sperm motilitesi de bir diğer obezite ilişkili parametredir. Koloszar ve ark (2005) çalışmalarında sperm motilitesini fertil grupta %57.50 olarak tespit ederken obez infertil grupta bu oran %13.25 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak VKİ ile sperm motilitesi arasında ters oran olduğu söylenebilir. VKİ ile total motilite ve ileri motilite arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır (Martini ve ark, 2010). Araştırmacıların çoğunluğu özellikle VKİ >30 kg/m² olduğunda sperm motilitesinin etkilendiğini söylemektedir (Pauli ve ark, 2008). Birçok çalışmada ise obezite ve sperm

morfolojisi arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (Jensen ve ark, 2004). Üzerinde sınırlı sayıda araştırma yapılan bir diğer konu da semen volümü ve obezite arasındaki ilişkidir (Magnusdottir ve ark, 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen, 24 adet 60 günlük erkek Sprague Dawley rat kullanıldı. Standart rat yemi (Bil Yem Nükleon A.Ş/ANKARA) (Tablo 1) ve su ile *ad libitum* beslenen ratlar, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ve 23-25 °C sıcaklıktaki alanda tutuldu. Deneme süresi 16 hafta olarak belirlendi. Ratlar Kontrol grubu (n=10), deney grubu (n=14) olarak iki gruba ayrıldı. Bütün prosedür etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi (Etik Kurul Onay Karar No: 64583101/2016/016).

Kontrol grubu: Bu gruba hiç bir uygulama yapılmadı. Ratlar sadece çeşme suyu ve rat yemi ile 16 hafta *ad libitum* beslendi.

Deney grubu: Bu gruptaki ratlar %20'lik D-fruktoz içeren çeşme suyu (Merck D(-)-Fructose for Biochemistry 1.04007.0250) ve rat yemi ile 16 hafta aralıksız olarak *ad libitum* beslendi.

Tablo 1. Kullanılan standart rat yemi bileşimi

Bileşimi	Birimi	Miktarı	Bileşimi	Birimi	Miktarı
Nem		12	Vitamin E		60
Protein		20	Vitamin K		1
Ham lif		7	Vitamin B ₁		3
Ham kül		8	Vitamin B ₂		4
Yağ		6	Vitamin B ₆		1
Lizin	%	1	Vitamin B ₁₂	mg/kg	0.09
Metiyonin		0.6	Pantotenik asit		1.5
Metiyonin + Sistin		1	Niasin		10
Sodyum klorür		0.2	Biyotin		0.08
Kalsiyum		1	Kolin klorid		1000
Fosfor		0.9	Demir		300

Sodyum		0.5	Bakır	20
Magnezyum	<i>ppm</i>	200	Manganez	10
Enerji	<i>Kcal/kg</i>	2650	Çinko	4
Vitamin A		300	İyodin	1.3
Vitamin D	<i>IU</i>	1000	Selenyum	0.3

Deney süresi başladıktan itibaren hem kontrol hem de deney grubunun her hafta düzenli olarak vücut ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Uygulama sonunda eter anestezi altında servikal dislokasyon ile ötenazi uygulanan ratların testis ve epididimisi çıkarıldı. Sağ ve sol testis ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Hayvanların sağ testisleri Bouin tespit solüsyonuna alındı. Gerekli histolojik prosedür uygulanarak parafinde bloklandı. Epididimilerden elde edilen sperma örnekleri sperma muayenesi yapılmak üzere iki gruba ayrıldı.

Elde edilen sperma örneğinin bir bölümü eozin nigrozin boyaması ile boyanarak, spermatozoonların ölü-canlı incelemesi ve sayımı Leica DMLB araştırma mikroskobu kullanılarak yapıldı.

Sperma örneğinin diğer yarısı Hancock solüsyonu ile tespit edilip froti hazırlandı. Olympus CX41 Fazkontrast mikroskobu ile spermatozoon anomalileri ve anomali bölgeleri belirlendi. Sayım yapılarak veriler kaydedildi.

3.2. Yöntem

Bu çalışma sonunda elde edilen örneklere histolojik, histokimyasal, immunohistokimyasal ve sitolojik yöntemler uygulandı. Çalışma sonunda elde edilen veriler istatistiksel değerlendirmeye alındı.

3.2.1. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Deney başlangıcından itibaren her hafta her hayvanın vücut ağırlığı ölçüldü. Deney başlangıç günü ve deney bitiş gününde hayvanların vücut ağırlıkları, her hayvanın deney süresinde gösterdiği ağırlık değişimini belirlemede kullanıldı ve deney sonu elde edilen

veriler ile kontrol grubu ile deney grubu hayvanları arasındaki ortalama vücut ağırlığı farkı istatistiksel olarak hesaplandı.

3.2.2. Vücut Ağırlık Değişim Yüzdesi Hesaplama

Vücut ağırlık ölçümlerinden elde edilen veriler kullanılarak hem kontrol grubu hem de deney grubundaki tüm hayvanlar için ayrı ayrı vücut ağırlık değişim yüzdeleri hesaplandı.

Hesaplama aşağıda verilen formül kullanılarak yapıldı (Yılmaz, 2015).

Vücut ağırlık değişim yüzdesi (%): $(\text{son ağırlık} - \text{ilk ağırlık}) \times 100 / \text{son ağırlık}$

3.2.3. Karın Çevresi Ölçümü

Deneye başlangıç ve deney bitiş gününde hayvanların karın çevreleri her hayvanın deney süresinde gösterdiği ağırlık değişimini belirlemek üzere ölçüldü ve kaydedildi. Deney sonu elde edilen veriler ile kontrol grubu ile deney grubu hayvanları arasındaki ortalama karın çevresi ölçüm farkı istatistiksel olarak hesaplandı.

3.2.4. Testis Ağırlıkları Ölçümü

Hem kontrol hem de deney grubundaki her hayvanın deneyin son günü testis ağırlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Kontrol grubunun ve deney grubunun ortalama testis ağırlıkları hesaplandı ve gruplar arası fark belirlendi.

3.2.5. Testis Ağırlık İndeksi Hesaplama (TAİ)

Deney sonunda her hayvan için ayrı ayrı vücut ağırlığı ve aynı hayvana ait sağ ve sol testis ağırlığı toplamı ölçüldü. Hayvanların vücut ağırlığı ile testis ağırlığı aşağıda verilen formüle göre hesaplandı. Her bir hayvan için TAİ değerleri belirlendi (Şahintürk ve ark, 2007).

TAİ: $[(\text{sağ testis} + \text{sol testis ağırlıkları toplamı}) / \text{vücut ağırlığı}] \times 100$

3.3. Histolojik Yöntemler

Hazırlanan parafin bloklardan 6 µm kalınlığında, 200 µm aralıklı seri kesitler alındı. Her hayvandan seri olarak alınan 6 kesite genel histolojik inceleme ve histometrik değişikliklerin belirlenmesi için Crossman'ın üçlü boyama ve PAS reaksiyonu uygulandı (Culling ve ark, 1985).

3.3.1. Üçlü Boyama Metodu

Yukarıda belirtilen amaç doğrultusunda aşağıdaki işlem sırası izlendi.

1. Ksilol 1 ve 2'de sırasıyla 5'er dakika bekletildikten sonra %100 Alkol 1, %100 Alkol 2, %96 Alkol, %80 Alkol ve %70 Alkolde sırasıyla 3'er dakika bekletilerek 2 kez distile suda çalkalandı.
2. Akarsuda 5 dakika yıkandı.
3. Hematoksilen içerisinde 8 dakika bekletildi.
4. Akarsuda 5 dakika yıkandı.
5. Metil karbonat içerisinde 1 dakika boyunca çalkalandı.
6. Akarsuda 5 dakika çalkalandı ve ardından distile suda 3 dakika bekletildi.
7. Asit fuksin içine 5 defa batırıp çıkarıldı, ardından 3 defa distile suda çalkalandı.
8. Fosfotungstik asit içerisinde 5 dakikada bir çalkalamak koşuluyla 10 dakika bekletildi ve distile suda 5 dakika yıkandı.
9. Anilin blue'da 1 dakika bekletildi ve ardından distile suda 3 kez çalkalandı.
10. %2'lik asetik asit çözeltisi içerisinde 3 dakika bekletildi ve distile sudan hızlıca geçirildi.
11. %96 Alkolden hızlıca geçirildikten sonra sırasıyla %96 Alkol, %100 Alkol 1 ve %100 Alkol 2'de 3'er dakika tutuldu.
12. Ksilol 1 ve ksilol 2'de 5'er dakika bekletildi.
13. Entellan ile kapatıldı.

3.3.2. Periyodik Asit- Schiff (PAS) Reaksiyonu

1. Kesitler 2 kez 5'er dakika ksilolde tutuldu.

2. Kesitler oranı giderek azalan alkol serisinde (%100 alkol-1, %100 alkol-2, %96 alkol, %80 alkol, %70 alkol) 3'er dakika tutuldu.
3. %1'lik periyodik asit içinde 8 dakika, oda sıcaklığında tutuldu.
4. On dakika akarsuda yıkama yapıldı.
5. Kesitler karanlık ortamda 13 dakika shiff reagent içinde tutuldu.
6. Kesitler önce potasyum metabisülfid-1'de 5 dakika, ardından potasyum metabisülfid-2 içinde 5 dakika bekletildi.
7. 10 dakika akarsuda yıkama yapıldıktan sonra distile suda çalkalama yapıldı.
8. Kesitler hematoksilene batırılıp çıkarıldıktan sonra akarsuda 13 dakika yıkandı ve ardından distile suda çalkalandı.
9. Hızlı bir şekilde %96 alkol-1'den geçirildikten sonra 3'er dakika olacak şekilde sırasıyla %96 alkol-2, %100 alkol-1 ve %100 alkol-2'den geçirildi.
10. Kesitler ksilol-1 ve ardından ksilol-2'de 5'er dakika bekletildikten sonra entellan ile kapatıldı.

3.4. Histometrik Değişimlerin Belirlenmesi

Gruplar için 7. ve 8. dönem tubulus % yoğunluğu, tubulusların çapı ve epitelyum yüksekliği belirlendi. Bu amaçla her hayvan için 6 seri kesitten rastgele seçilen yuvarlak şekilli ya da yuvarlağa yakın şekilli olan tubuluslardan 10'ar adet 7. ve 8. dönem tubulusun çapı ve seminifer epitelyum yüksekliği ölçüldü ve kaydedildi. Ölçümler Olympus BX43F araştırma mikroskopu ve Olympus cellSens Entry görüntü analiz programı yardımıyla interaktif olarak yapıldı.

3.5. Histolojik Değişimlerin Belirlenmesi

Her bir hayvana ait altı kesitte normal histolojik görünümünden farklı olarak oluşan değişimleri belirlemek üzere Crossman's üçlü boyama metodu ve PAS reaksiyonu uygulandı. Bu uygulamalar sayesinde her kesitte bulunan tubulus seminiferus kontortuslarda tubulus lümenine germ hücre dökülmesi, subbazal vakualizasyon, epitelyal vakualizasyon, epitelyal dökülme bakımından incelendi. Bununla beraber her kesitten sayılan 100 tubulustan kaçının atrofik olduğu belirlenerek kaydedildi ve böylece atrofik tübül yoğunluğu belirlendi. Elde

edilen değişimler semi-kantitatif olarak değerlendirildi ve görüntülere göre subjektif puanlama (0: Negatif, 1: Az, 2: Orta, 3: Çok) yapıldı.

3.6. Histokimyasal Yöntem

3.6.1. TUNEL metodu

Her bir hayvandan 200 µm ara ile alınmış 6 µm kalınlığındaki seri iki kesite apoptozisin belirlenmesi amacıyla TUNEL metodu uygulandı (Ozawa ve ark, 2002; Marcon ve ark, 2008). Bu uygulamada hazır ticari kit (ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit, Chemicon International S7101) kullanıldı.

Apoptozisin belirlenmesi amacıyla aşağıdaki işlem basamakları sırasıyla uygulandı.

1. Kesitler 1 gece boyunca 37 C etüvde bekletildi.
2. Ertesi gün kesitler 3 kez 5'er dakika ksilolden geçirildi.
3. Sırasıyla %100 Alkol 1, %100 Alkol 2, %95 Alkol ve %70 Alkolde 3'er dakika bekletildi.
4. Fosfat tampon solüsyonunda (phospate buffer saline, PBS, 50 mM sodyum fosfat, pH: 7.4, 200 mM NaCl) 5 dakika bekletildi.
5. Kesitler 37 C etüvde, nemli ortamda proteinaz K (20 mikrogram/ml) ile 15 dakika inkübe edildi.
6. Kesitler 25 santigrad derece oda sıcaklığında deiyonize suda 2 kez 2 dakika bekletildi.
7. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla %3'lk Hidrojen Peroksit solüsyonunda oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi.
8. PBS'te 2 kez 5'er dakika bekletildi.
9. Dengeleme tamponu oda sıcaklığında 10 dakika boyunca kesitlere uygulandı. Eř zamanlı olarak ependorf tüp içerisine terminal deoksinükleotid transferaz (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT) enzim çalışma solüsyonu hazırlandı.
10. TdT enzim çalışma solüsyonu kesitlerne damlatıldı ve kesitler 1 saat boyunca 37 C etüvde, nemli ortamda tutuldu.
11. TdT enzim reaksiyonunu durdurma tamponu içerisinde 15 saniye çalkalandı ve 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi.
12. PBS'te 3 kez 1'er dakika bekletildi.

13. Antidigoksinin konjugat Digoksinin-nükleotid ile işaretli DNA fragmentlerine tutunmak üzere kesitleri kapatacak şekilde damlatıldı ve 30 dakika nemli ortamda oda sıcaklığında inkübe edildi.

14. PBS içerisinde 4 kez 2'şer dakika bekletildi.

15. Hazırlanan peroksidaz substratı kesitlere uygulandı ve kesitlerde kahverengi renk belirene kadar (ortalama 5 dakika) oda sıcaklığında tutuldu.

16. Deiyonize su ile önce 3 kez 1'er dakika, sonra 1 kez 5 dakika boyunca yıkandı.

17. Harris- hemotoksilen'de 30 saniye tutularak zıt boyama yapıldı ve ardından deiyonize suda 2 kez çalkalandı.

18. Deiyonize suda 15 dakika bekletildi.

19. %100'lük N-Butanol'e önce 10. batırmada şale değiştirmek şartıyla 20 kez batırılıp çıkarıldı. Ardından başka bir şaledeki %100'lük N-Butanol'de 30 saniye bekletildi.

20. Ksilolde 3 kez 2'şer dakika bekletildi.

21. Kesitler entellan ile kapatıldı.

3.6.1.1. Apoptosis yoğunluğunun belirlenmesi

Her bir grup için bir tubulusa denk gelen apoptotik hücre sayısı ve % TUNEL pozitif oranı belirlendi. X40'luk objektifte ışık mikroskobu (Leica DMLB) altında incelenen preparatlarda görülen kahverengi presipitasyon reaksiyon pozitif olarak değerlendirildi. Her bir hayvana ait iki kesitin her birinden 100 tane tubulus olmak üzere toplam bir hayvan için 200 tubulusta bulunan apoptotik hücreler sayıldı ve her bir tubulus başına düşen apoptotik hücre sayısı hesaplandı. Bunun yanında her hayvan için sayılan 200 tubulus içinden en az bir tane apoptotik hücre içeren tubulus sayısı belirlendi ve % TUNEL pozitif tubulus oranı hesaplandı (Marcon ve ark, 2008).

3.7. Sitolojik Yöntem

3.7.1. Eosin-Nigrozin Boyama

1. Distile su ile %3'lük sodyum sitrat solüsyonu hazırlandı.

2. Solüsyon 63 °C'de 25 dakika inkübe edildi.

3. Solüsyon ikiye bölünerek ilk 50 ml'lik solüsyona 1 gr. Eosin, diğer 50 ml.'lik solüsyona 3 gr. Nigrozin eklendi.

4. Hazırlanan solüsyonlar 63 °C'de 30 dakika inkübe edildi ve süre bitiminde solüsyonlar birbirine karıştırıldı.

Her hayvanın kauda epididimisine bir adet denk gelecek şekilde 200 µl PBS hazırlandı ve kauda epididimisler 5-6 kez makasla kesilerek PBS damlaları içinde 30 dakika 35,5 °C'de inkübe edildi. Bu sayede spermanın PBS içine difüzyonu sağlandı ve süre bitiminde kauda epididimisin doku parçaları ortamdan ayrıldı. Böylelikle sperma süspansiyonu elde edildi.

Elde edilen süspansiyonların her biri için hem eosin-nigrozin hem de Hancock solüsyonu kullanıldı.

Solüsyon hazır hale geldiğinde sperma ile eosin-nigrozin mikropipet ile aynı oranda çekilerek lama damlatılıp karıştırıldı ve ardından froti çekilip ışık mikroskobu altında 100'lük objektifte ölü-canlı spermatozoon sayımı yapıldı.

3.7.1.1. Ölü-canlı spermatozoon belirlenmesi

Bu çalışmada ölü-canlı spermatozoon değerlendirmesi Somfai ve ark (2002) belirlediği sınırlar dahilinde ölü, canlı ve yarı boyalı olarak gözlemlenmiş olup, her sperma örneğinden en az 200 tane olacak şekilde spermatozoon sayımı yapılmıştır.

3.7.2. Hancock Metodu (Sıvı Fikzasyon Yöntemi)

62.5 ml. formalin (%37), 150 ml. saline solüsyonu, 150 ml. Buffer çözeltisi ve 500 ml. bidistile su ile hazırlanan Hancock solüsyonundan (Schafer ve Holzmann, 2000) 1ml alınıp içerisine 10 µl taze sperma eklendi ve mikropipet yardımıyla karıştırıldı. Ardından bu karışımdan mikropipet ile 5 µl çekilerek lam üzerine damlatıldı ve üzeri lamel ile kapatıldıktan sonra faz-kontrast mikroskobu altında normal-anormal spermatozoon sayımı yapıldı.

3.7.2.1. Spermatozoon anomalilerinin belirlenmesi

Her sperma örneğinden en az 200 adet spermatozoon incelenerek normal-anormal yapıları belirlendi. Anormal spermatozoonlar baş, orta parça, 'S' şekilli ve kuyruk anomalisi olarak ayırt edildi. Sayımları yapıldı.

3.8. İstatiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi amacıyla SPSS (Statistical Packag for Social Sciences) for Windows 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen gruplar arası farklılık Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren gruplar arası farklılık Student's T ile yapıldı. Yapılan istatistiksel analizlerden elde edilen sonuçlardan $p < 0.05$ olan değerler önemli kabul edildi. Tüm veriler ortalama ve \pm standart hata olarak verildi. Semi-kantitatif olarak belirlenen histolojik değişimler (tubulus lümenine germ hücre dökülmesi, subbazal vakualizasyon ve epitelyal vakualizasyon, intersitisyel alan) Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için *post hoc 97 multiple comparison testi* (Conover,1980) yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlığı, Vücut Ağırlığı Değişim Yüzdesi

Kontrol ve deneme gruplarına ait vücut ağırlığı ve vücut ağırlık değişim yüzdesi Tablo 2' de verildi.

Vücut ağırlığı incelendiğinde deney grubu ratların canlı ağırlık ortalamasının kontrol grubu ratların canlı ağırlık ortalamasına göre arttığı fakat bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hayvanların ilk ve son ağırlık değişim yüzdeleri incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ($p<0,001$).

Tablo 2. Kontrol ve deneme gruplarında vücut ağırlığı, vücut ağırlık değişim yüzdesi

Grup	n	Vücut Ağırlığı (gr)	Vücut Ağırlığı Değişim Yüzdesi (gr)
Kontrol	10	387,40±10,17	36,84±0,83
Deney	14	407,14±8,91	41,06±0,37
<i>P</i>		AD	0,001

AD: Anlamlı değil.

4.2. Karın Çevresi

Kontrol ve deney grubuna ait karın çevresi ölçümleri Tablo 4.'de verildi. Kontrol grubuna göre deney grubundaki ratların karın çevresi ölçümlerinin artmış olduğu görüldü. İki grubun karın çevresi ölçümlerinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 3. Kontrol ve deneme gruplarının karın çevresi uzunluğu

	N	Karın çevresi uzunluğu(cm)
Kontrol	10	18,59±0,45
Deney	14	21,27±0,34
<i>P</i>		0,001

4.3. Testis Ağırlığı ve Testis Ağırlık İndeksi (TAİ)

Kontrol ve deneme gruplarına ait sağ ve sol testis ağırlığı ile testis ağırlık indeksi Tablo 3' de verildi. Deney grubunda kontrol grubuna oranla az miktarlarda sağ testiste artış gözlemlenirken, sol testiste azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında ağırlık farkı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Elde edilen verilere göre testis ağırlık indeksi hesaplaması sonucunda ise deney grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Tablo 4. Kontrol ve deneme gruplarında testis ağırlıkları ve testis ağırlık indeksi (TAİ)

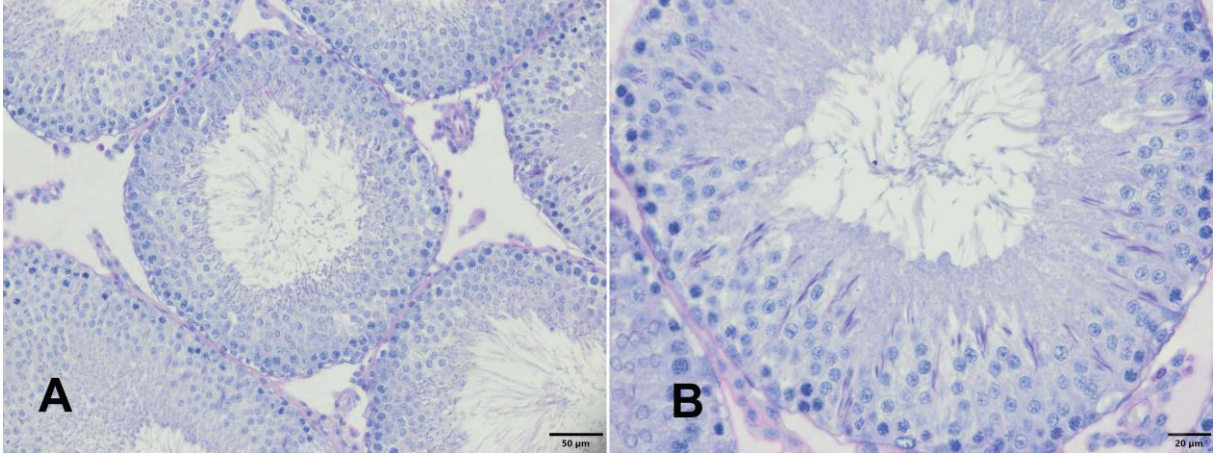
Grup	n	Testis (sağ)(gr)	Testis (sol)(gr)	TAİ
Kontrol	10	1,95±0,02	1,96±0,03	1,01±0,01
Deney	14	1,95±0,07	1,94±0,07	0,95±0,02
<i>P</i>		AD	AD	0,007

AD: Anlamlı değil

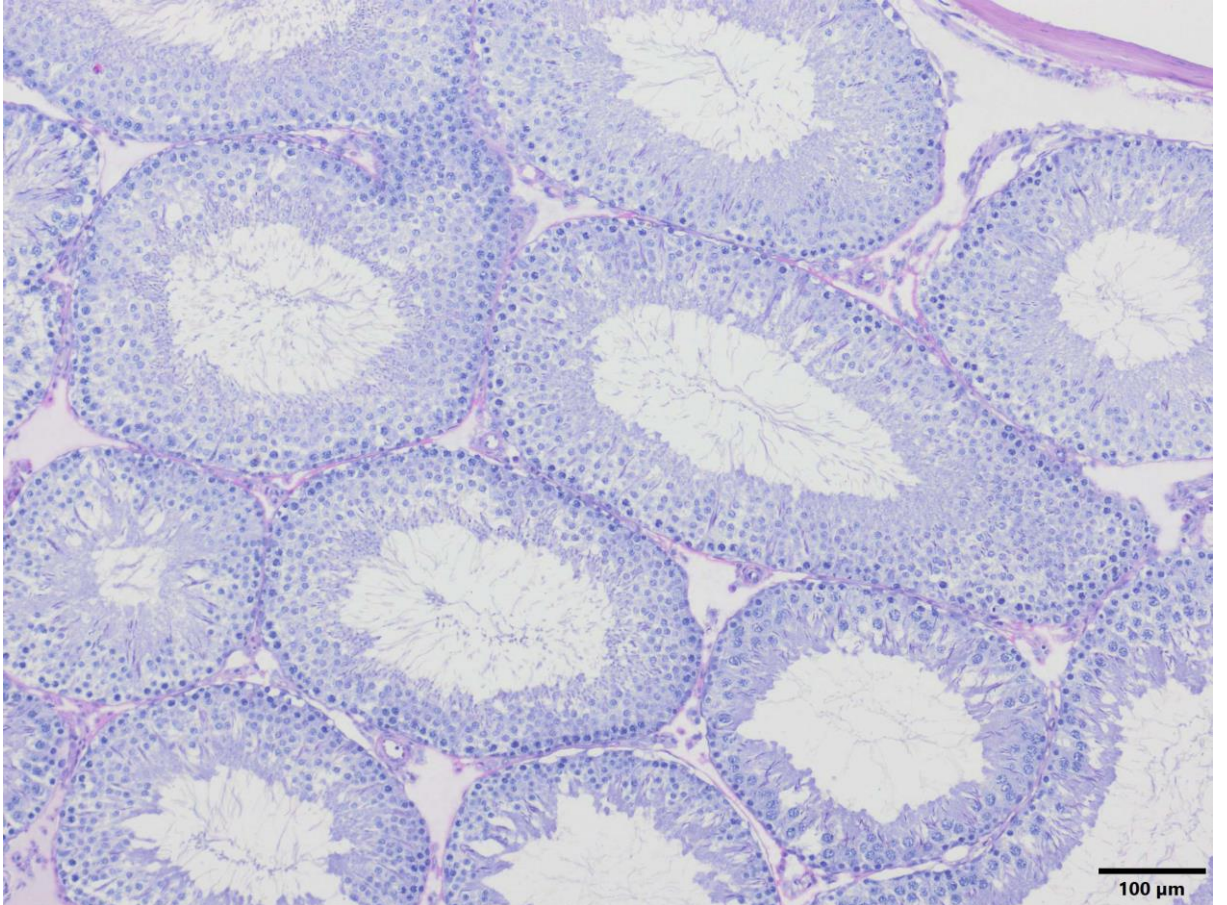
4.4. Histolojik Bulgular

Kontrol ve deney grubunda testislerin genel görünümünü belirlemek için, 6 µm kalınlığında, 200 µm aralıklı seri olarak alınan 6 adet kesite Crossman's üçlü boyaması ve PAS reaksiyonu uygulandı. Mikroskopik incelemede tubulus seminiferus kontortusların genel görünümü, epitel katmanı, bazal membranın yapısı, Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve kapilar damarların yapısı incelendi.

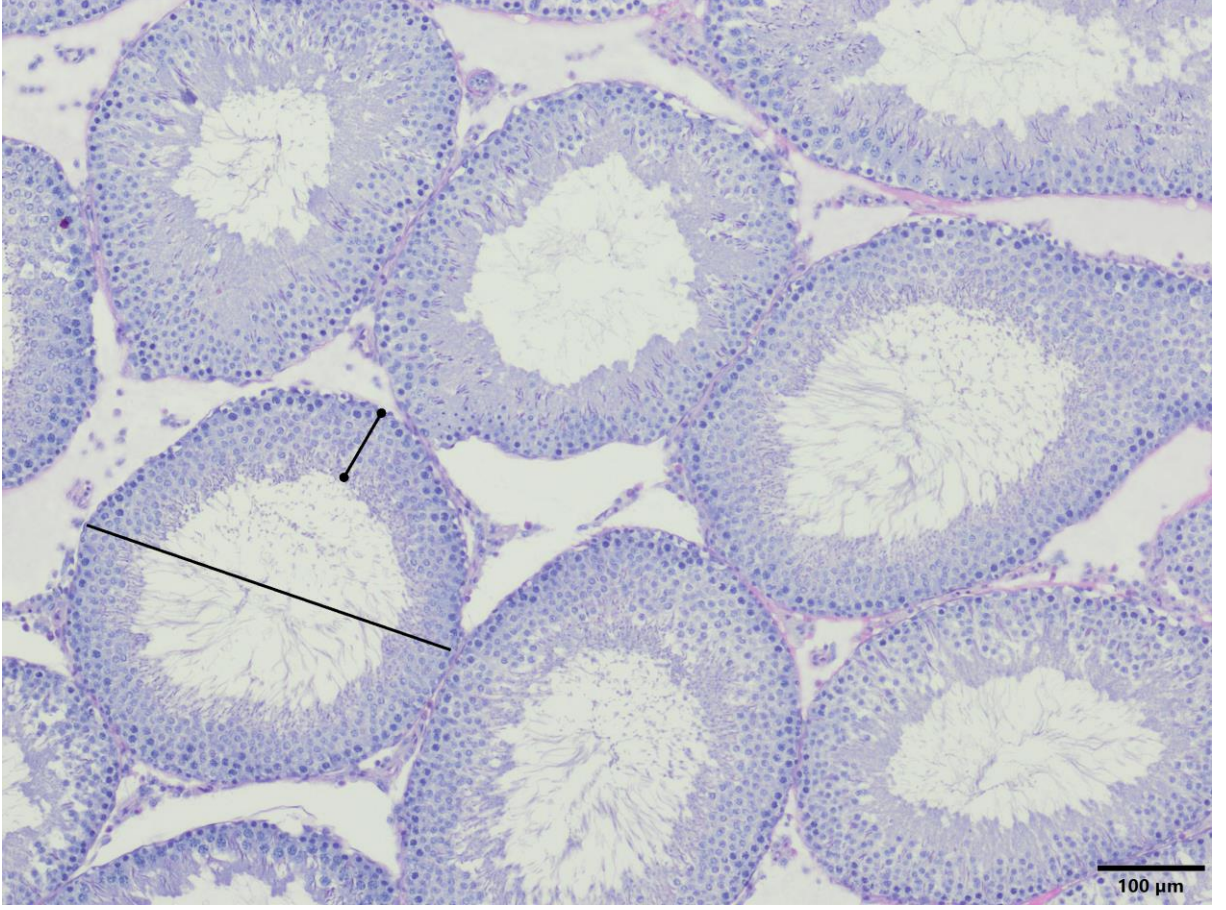
Kontrol grubu kesitlerde tubulus seminiferus kontortusların düzgün olduğu, spermatogenetik epitel katmanının kalın bir katman oluşturduğu görüldü. Bazal membranın ve Sertoli hücrelerinin, intersitisyel alanındaki Leydig hücrelerinin ve kapilar damarların düzenli olarak yer aldığı tespit edildi. Herhangi bir anomaliye rastlanmadı. Testislerin normal testiküler görünüme sahip olduğu görüldü (Şekil 6). Fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulmuş deney grubunda ise tubulus seminiferus kontortusların düzensiz olduğu izlendi (Şekil 7). Deney grubuna ait hayvanlardan alınan testis dokusu incelendiğinde tubulus çapının kontrol grubuna göre arttığı (tubuler dilatasyon) fakat seminifer tübül epitel katmanının incelendiği, germ hücrelerinin yoğunluğunun azaldığı görüldü (Şekil 8). Seminifer tübüllerinin aralarındaki bağ doku alanlarında ödemin varlığına işaret eden boşluk ve açıklıklar dikkat çekti (Şekil 9). Konturları düzensiz tübüller ve tubuler atrofi gözlemlendi (Şekil 10). Tubulusların etrafını saran bazal membranın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalınlaşmış olduğu dikkati çekti (Şekil 11). Sertoli hücreleri arasında oluşan açılmalar ve kısım kısım görülen bazalden lümeneye doğru Sertoli hücre yapısı bozulmaları izlendi (Şekil 12). Yine deney grubu kesitlerindeki seminifer tubüller içerisinde çok çekirdekli dev hücreler ve mitotik figürler gözlemlendi (Şekil 13). Damarların duvar yapısında kalınlaşma izlendi (Şekil 14). Tunika albugineanın deney grubu kesitlerinde kontrol grubu kesitlerine göre kalınlaşmış olduğu tespit edildi (Şekil 15).



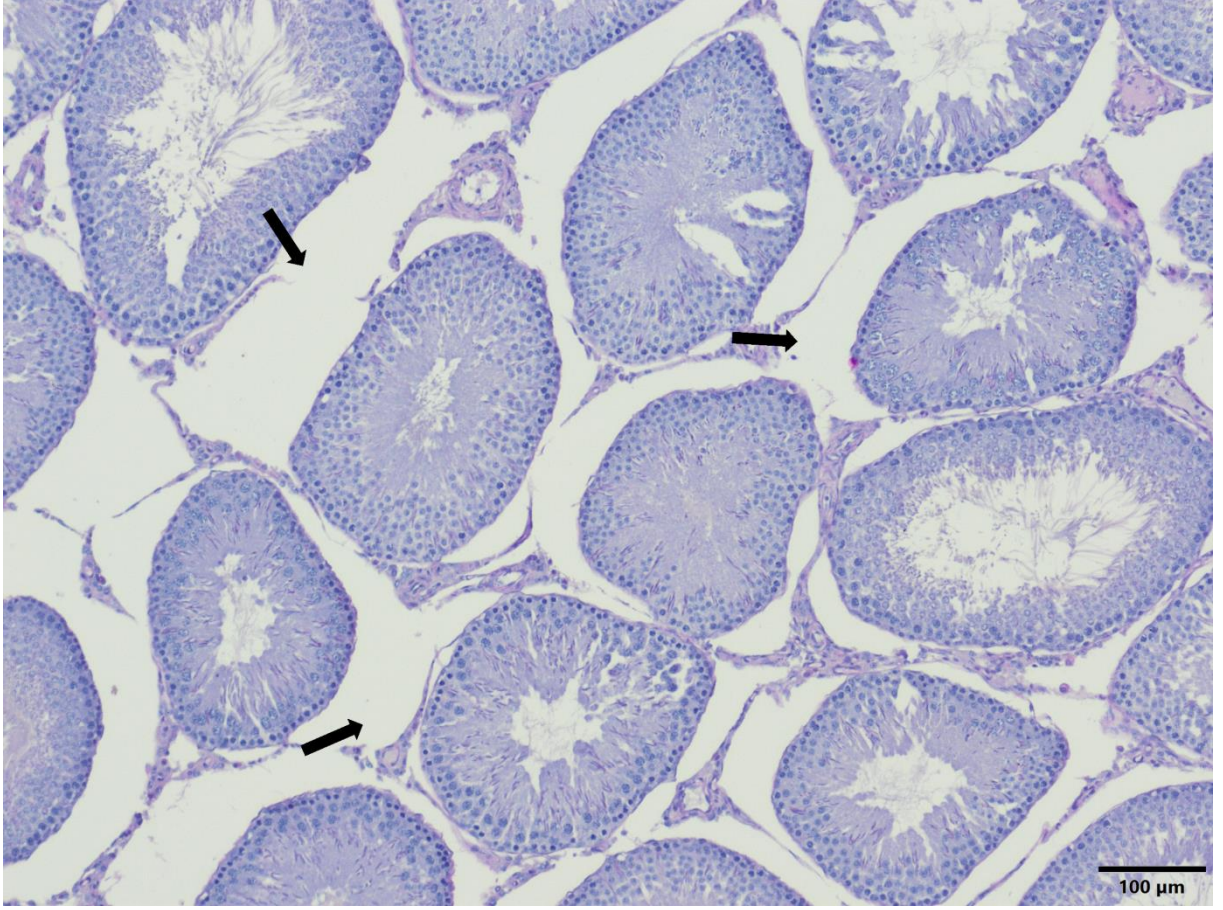
Şekil 6. Kontrol grubu genel tubulus seminiferus kontortus görüntüleri (A,B). PAS boyama. A- Bar 50 µm. B- Bar 20 µm.



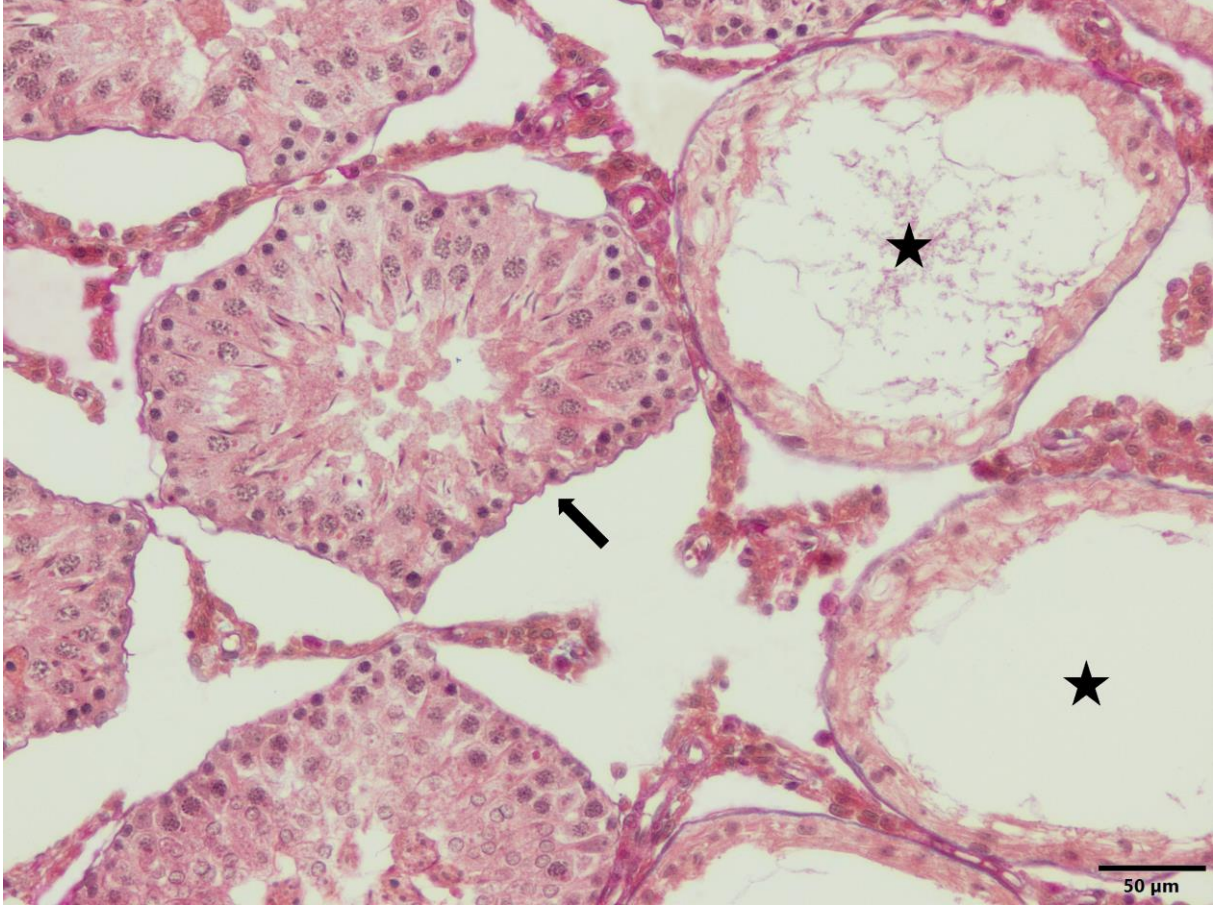
Şekil 7. Deneme grubu genel tubulus seminiferus kontortus görüntüsü. PAS boyama metodu. Bar 100 µm.



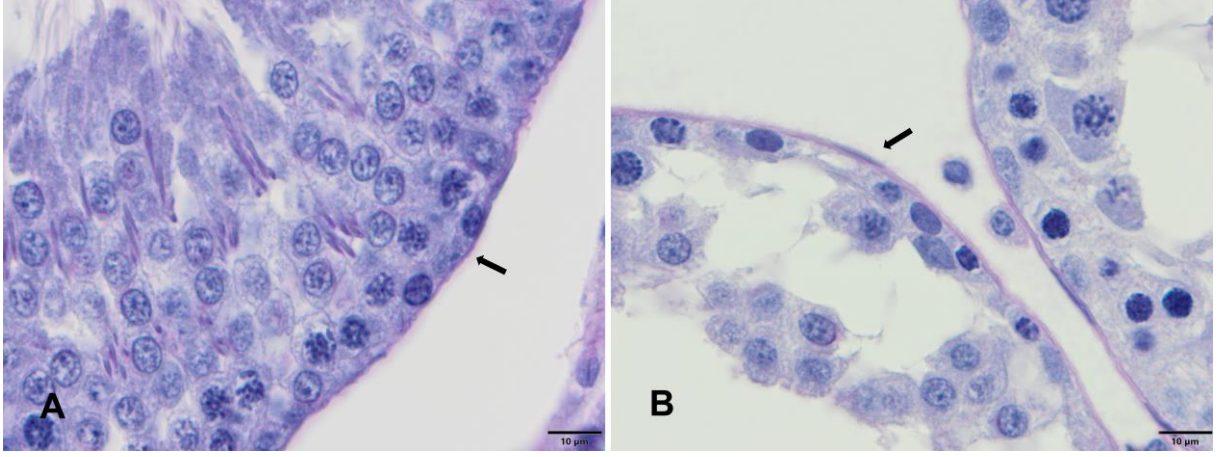
Şekil 8. Deneme grubuna ait tubulus seminiferus kontortus çapı (düz çizgi) ve epitel yüksekliği (uçları yuvarlak çizgi). PAS metodu. Bar 100 µm.



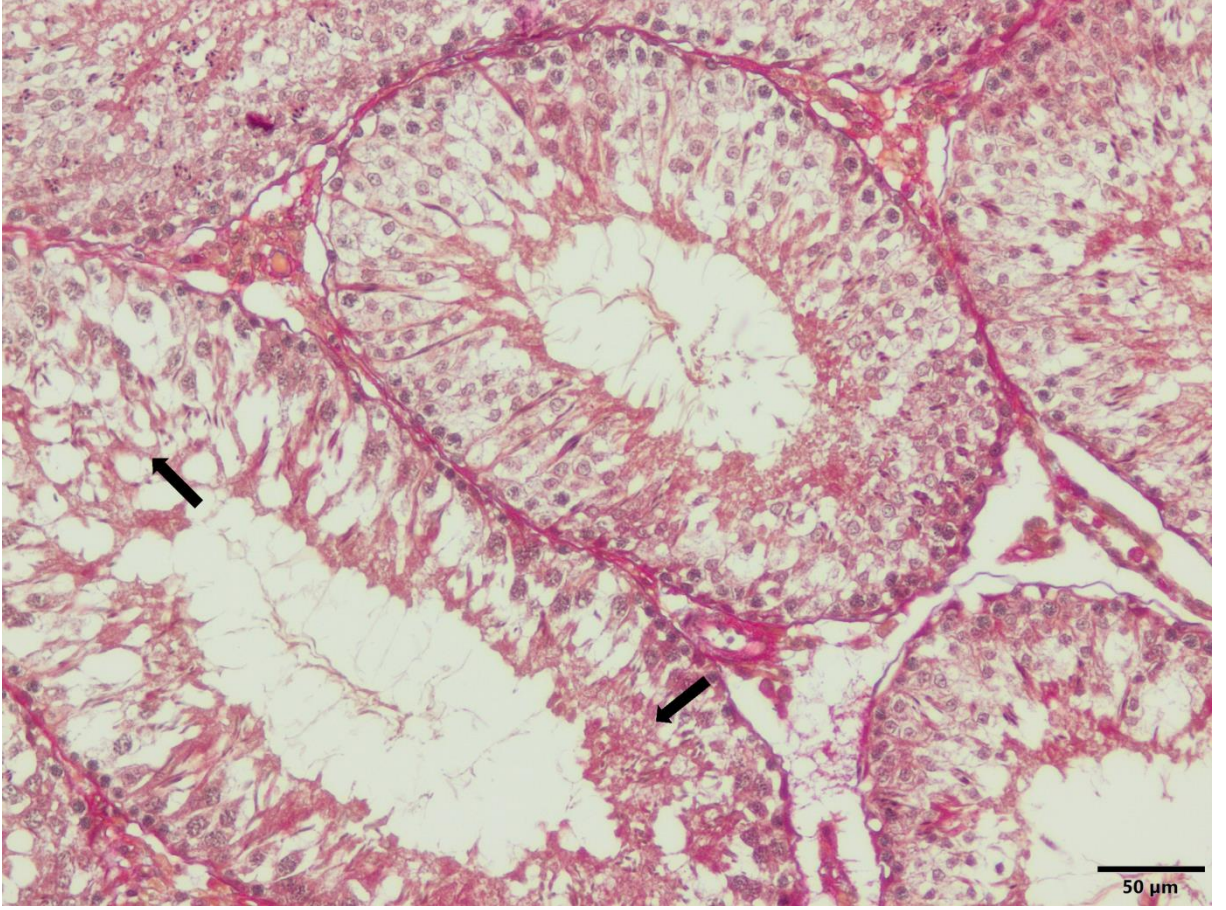
Şekil 9. Deneme grubunda tubulus seminiferus kontortusların aralarındaki açıklıklar (oklar). PAS metodu. Bar 100 µm.



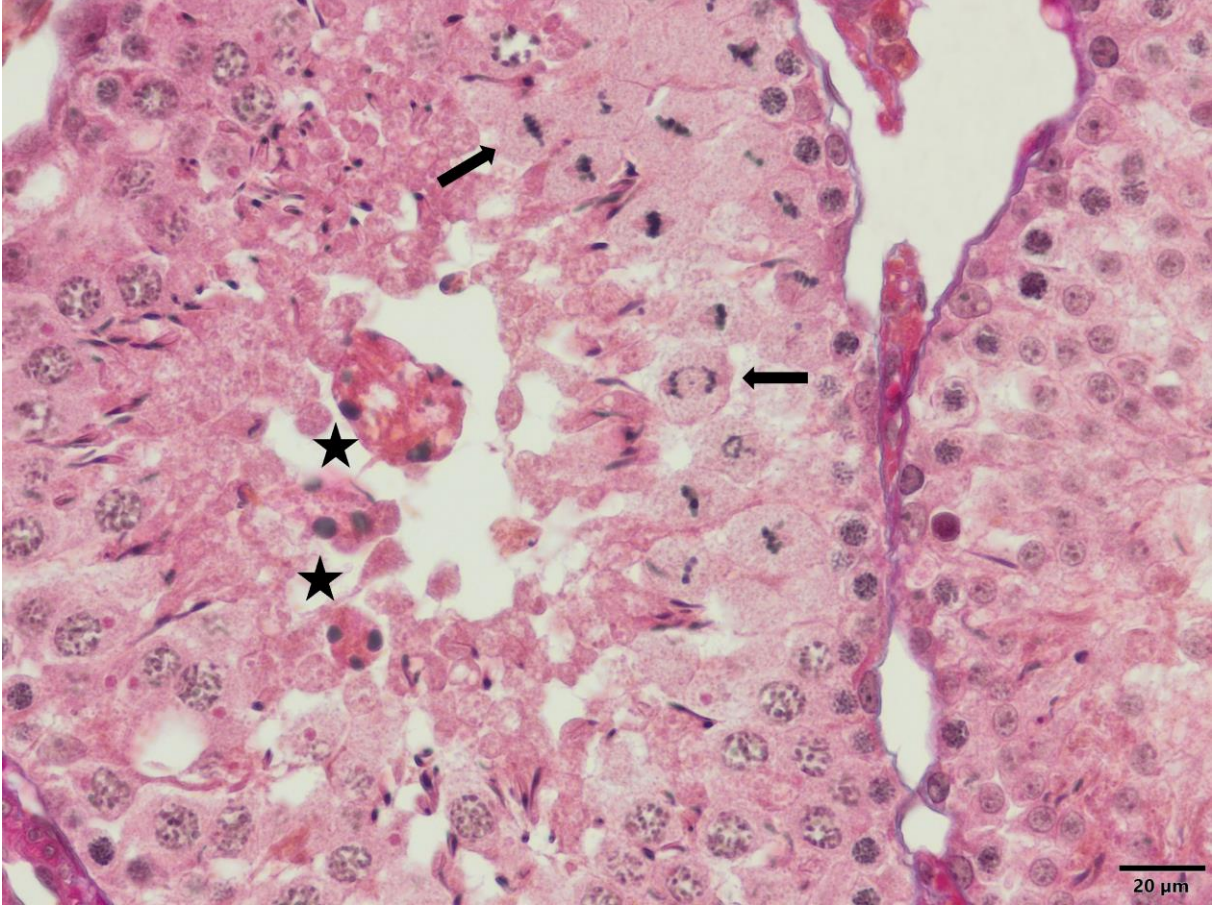
Şekil 10. Deneme grubunda konturları düzensiz (ok işareti) ve atrofik tubulus seminiferus kontortuslar (yıldızlar). PAS metodu. Bar 50 µm.



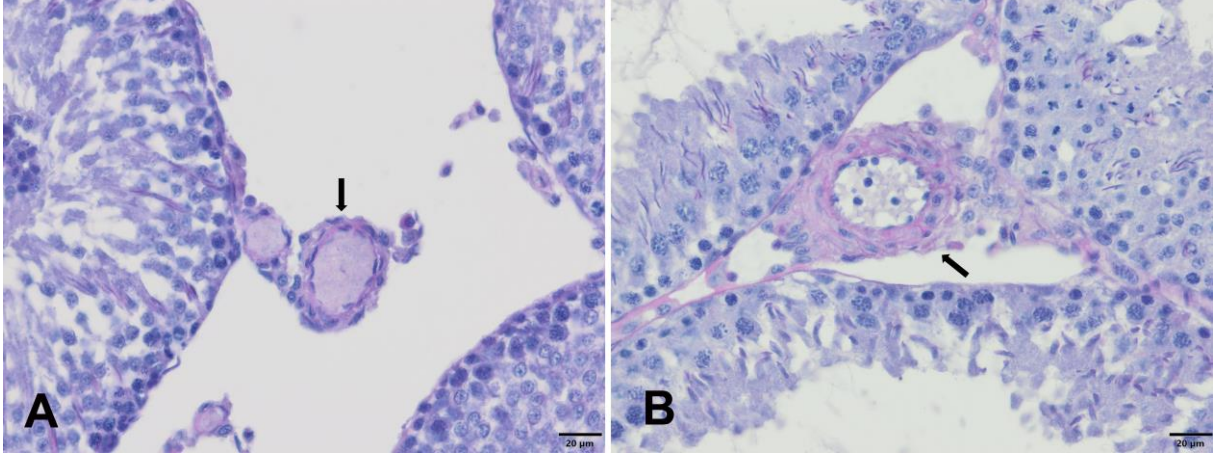
Şekil 11. Kontrol ve deneme grubuna ait bazal membran görüntüleri (A,B). A- Kontrol grubuna ait bazal membran görüntüsü (ok). B- Deneme grubuna ait bazal membran görüntüsü (ok). PAS metodu. Bar 10 µm.



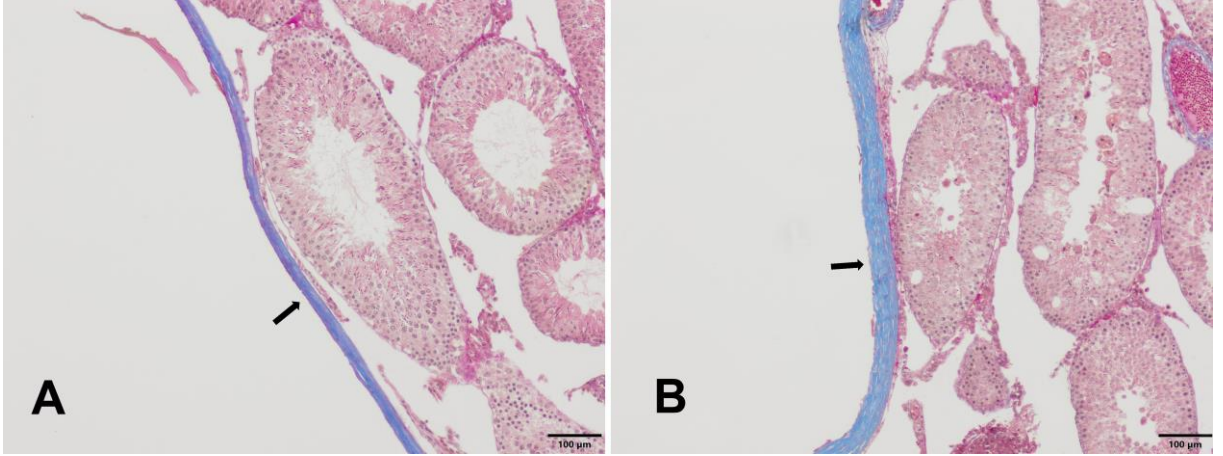
Şekil 12. Deneme grubuna ait bozulmuş sertoli hücre yapısı (oklar). PAS metodu. Bar 50 µm.



Şekil 13. Deneme grubuna ait çok çekirdekli dev hücreler (yıldızlar) ve mitotik figürler (oklar). PAS metodu. Bar 20 µm.



Şekil 14. Kontrol ve deneme grubuna ait damar duvarı kalınlığı (A,B). A- Kontrol grubuna ait damar görüntüsü (ok). B-Deneme grubuna ait damar görüntüsü (ok). PAS metodu. Bar 20µm.



Şekil 15. Kontrol ve deneme grubuna ait tunika albuginea kalınlığı (A,B). A- Kontrol grubuna ait tunika albuginea kalınlığı (ok). B- Deneme grubuna ait tunika albuginea kalınlığı (ok). Üçlü boyama metodu. Bar 100 µm.

4.4.1. Histolojik Değişimler

Kontrol ve deneme grubu kesitleri tubulus seminiferus kontortuslarda subbazal vakuolizasyon, epitelial vakuolizasyon, epitelial dökülme ve tubulus lümenine germ hücre dökülmesi bakımından incelendi. Elde edilen veriler tablo 5’de, atrofik tübul yoğunluğu tablo 6’da verildi.

Tablo 5. Histolojik değişimler

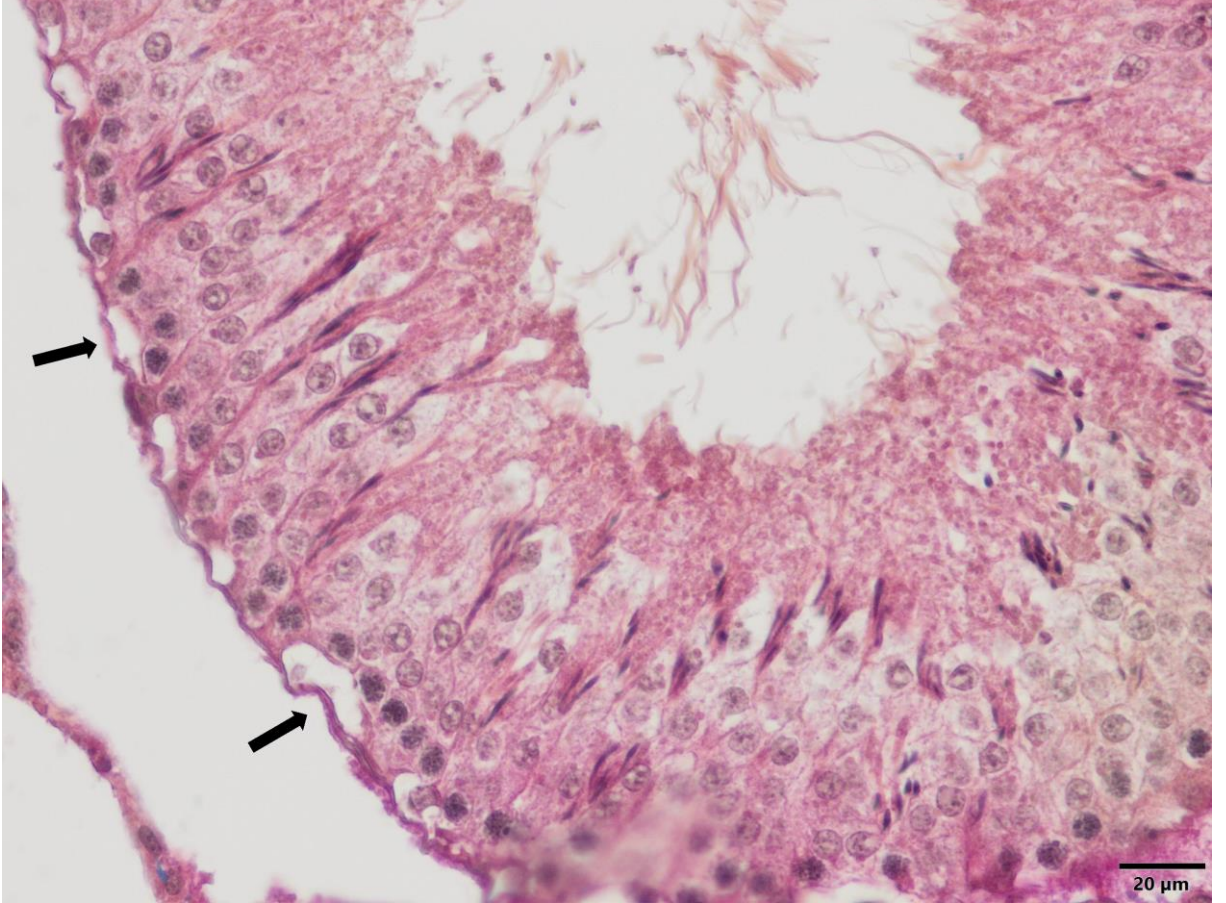
Grup	n	Tubulus			
		Subbazal Vakuolizasyon	Epitelial Vakuolizasyon	Epitelial Dökülme	Lümenine Dökülen Germ Hücreleri
Kontrol	10	0,03±0,03	0,03±0,09	0,23±0,08	0,26±0,09
Deney	14	1,71±0,11	2,09±0,14	2,38±0,12	1,02±0,16
P		0,001	0,001	0,001	0,002

Subbazal vakuolizasyon, epitelial vakuolizasyon, epitelial dökülme ve tubulus lümenine dökülen germ hücreleri için yapılan değerlendirmede kontrol ve deneme grubu karşılaştırıldığında fruktoz verilen deney grubundaki artışların (Şekil 16) istatistiksel yönden anlamlı olduğu görüldü ($P<0.001$). Epitelial vakuolizasyona bakıldığında deney grubunda yine istatistiksel anlam taşıyan bir artış vardı (Şekil 17) ($P<0.001$). Kontrol ve deneme grubunda epitelial dökülme incelendiğinde deney grubunda epitelial dökülmenin çok yoğun olduğu (Şekil 18) ve istatistiksel bakımdan anlamlı olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Tubulus lümenine dökülen germ hücreleri yönünden incelendiğinde yine deney grubunda lümenine dökülen germ hücreleri (Şekil 19) istatistiksel anlam taşımaktaydı ($P<0.002$).

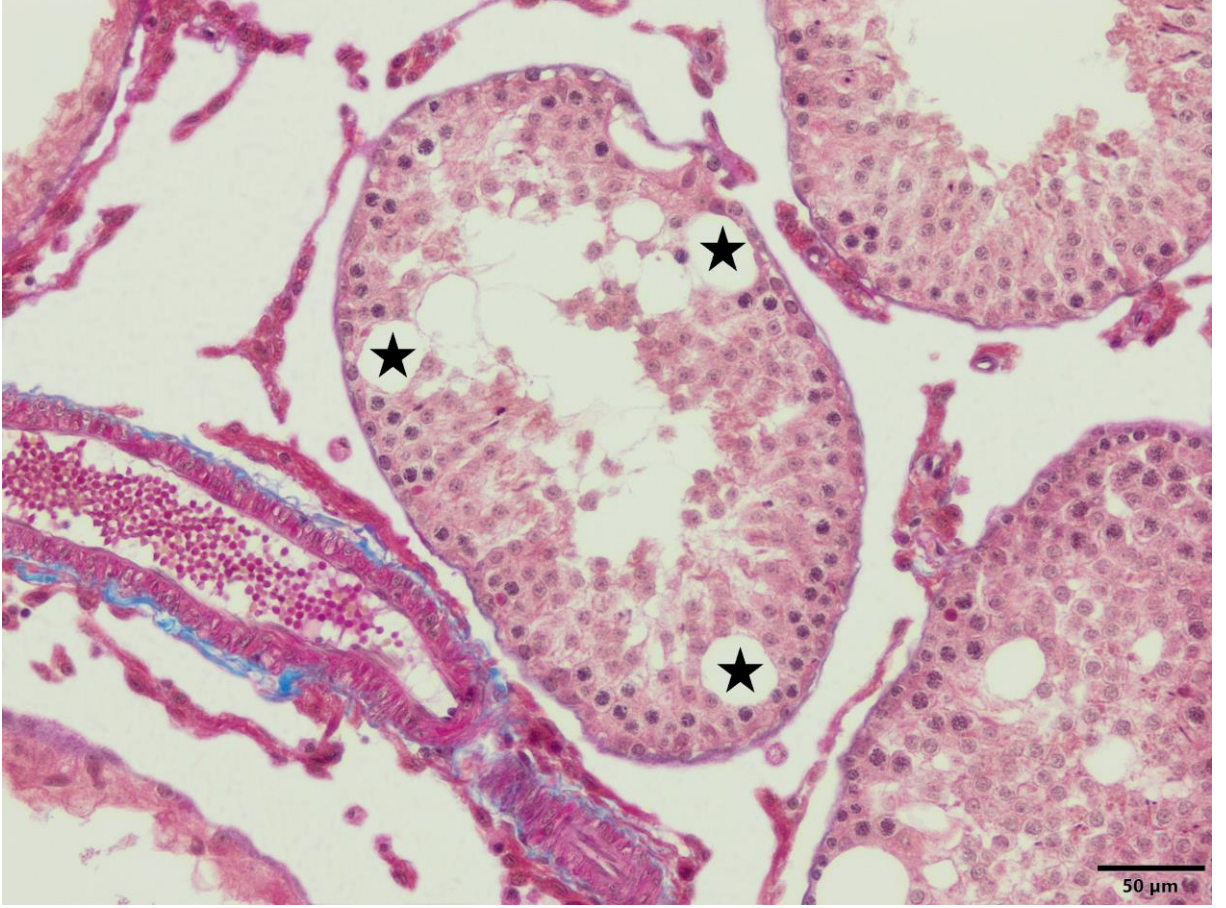
Tablo 6. Atrofik tübul yoğunluğu

	Normal tübul	Atrofik tübul
Kontrol	99,90±0,06	0,10±0,06
Deney	95,03±0,63	4,96±0,63
P	0,001	0,001

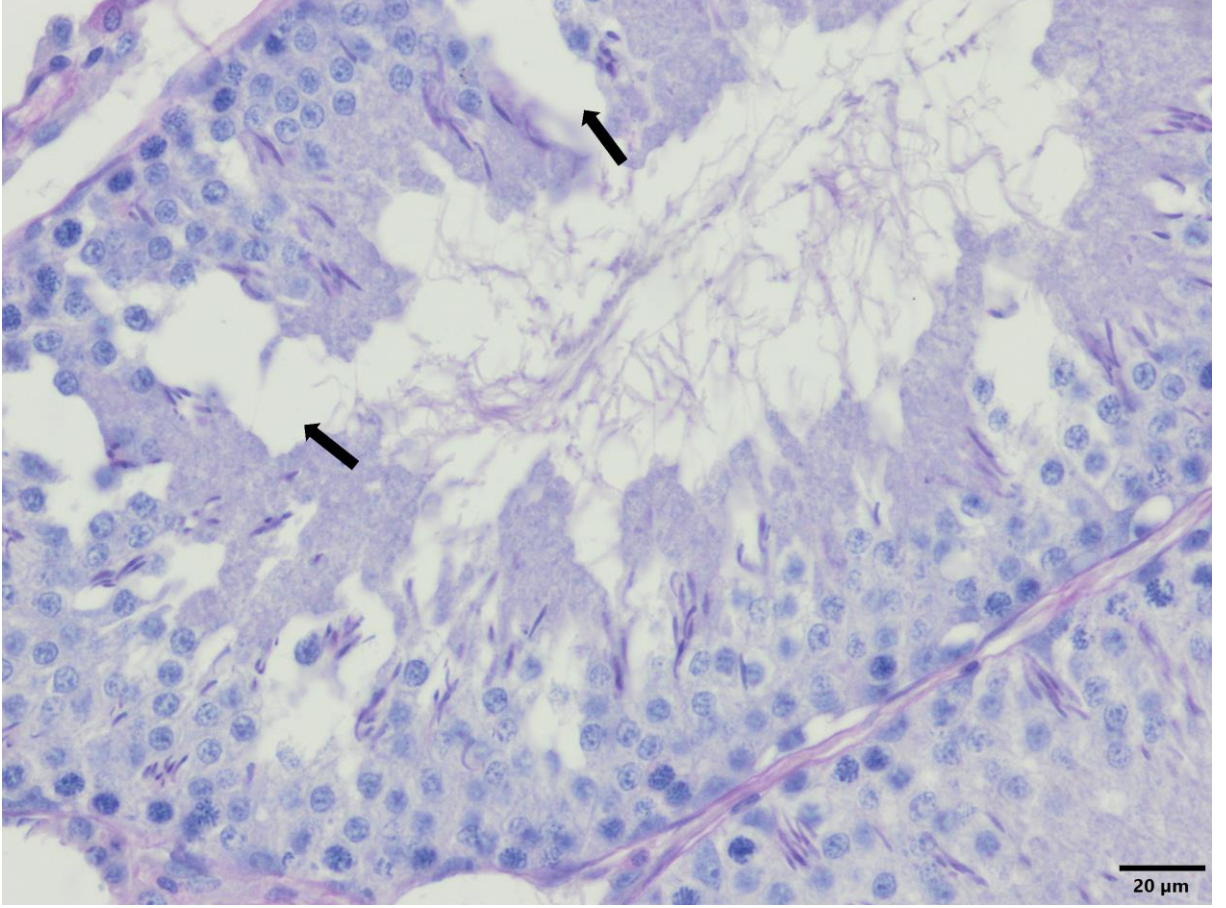
Atrofik tübül yoğunluğunu tespit etmek üzere yapılan değerlendirmede kontrol ve deneme grubu karşılaştırıldığında fruktoz verilen deney grubundaki artışın (şekil 10) istatistiksel yönden anlamlı olduğu görüldü ($P<0.001$).



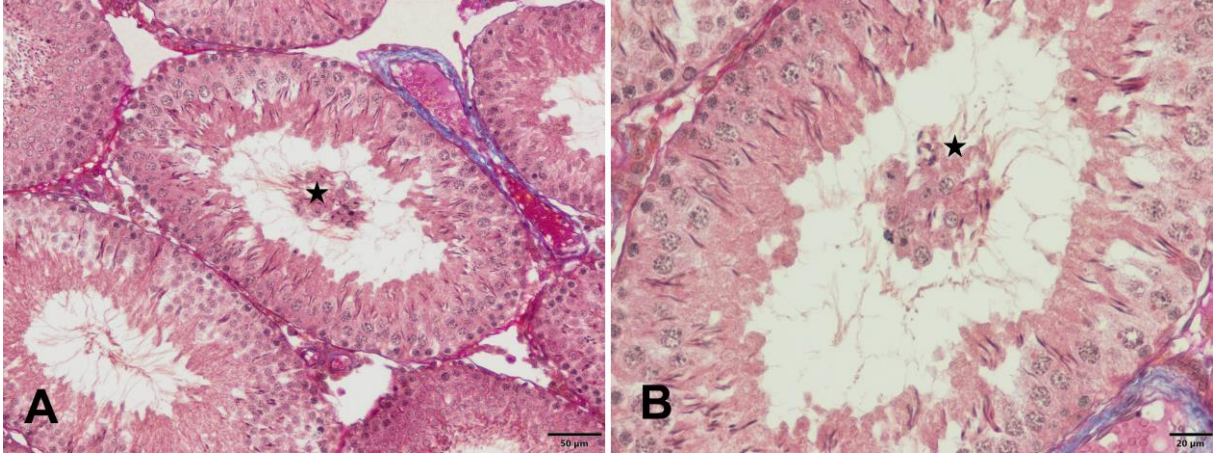
şekil 16. Deneme grubuna ait subbazal vakuolizasyon (oklar). Üçlü boyama metodu. Bar 20 μm .



Şekil 17. Deneme grubuna ait epiteliyal vakuolizasyon (yıldızlar). Üçlü boyama metodu. Bar 50 µm.



Şekil 18. Deneme grubuna ait epiteliyal dökülme (oklar). PAS metodu. Bar 20 µm.



Şekil 19. Deneme grubuna ait tubulus lümenine germ hücre dökülmesi. A- Üçlü boyama metodu. Bar 50 µm. B- Üçlü boyama metodu. Bar 20 µm.

4.4.2. Histometrik Değişimler

Kontrol ve deneme grubuna ait 7 ve 8. dönem seminifer tubul çapı ve seminifer tubul epitel yüksekliği Tablo 7’de verildi.

Deney grubu seminifer tubulus çapının kontrol grubu tubulus çapına oranla arttığı dikkati çekti ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Seminifer tubul epitel yüksekliğinin kontrol grubu seminifer tubul epitel yüksekliğine göre azaldığı tespit edildi ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 7. Tubulus seminiferus kontortus çapı ve epitel yüksekliği

Grup	n	Seminifer Tubulus	Seminifer Tubulus Epitel
		Çapı (µm)	Yüksekliği (µm)
Kontrol	10	287,45±2,20	85,52±1,63
Deney	14	299,57±0,20	55,59±0,25
<i>P</i>		0,001	0,001

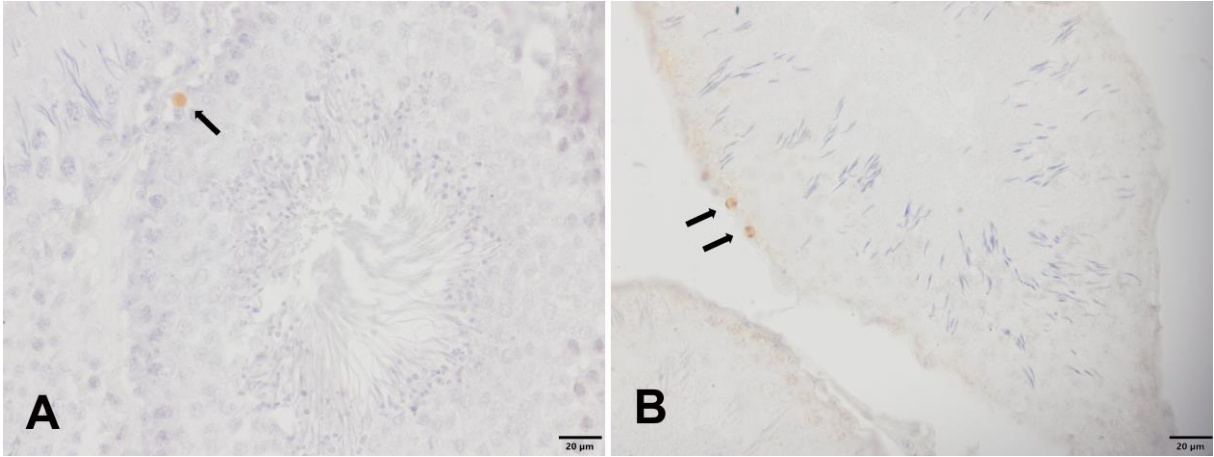
4.5. Histokimyasal Bulgular

Apoptozis yoğunluğunun gösterilmesi için TUNEL yöntemi uygulandı.

4.5.1. Apoptozis Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Kontrol ve deneme grubunda TUNEL pozitif reaksiyon veren apoptotik hücreler gözlenerek tubul başına düşen apoptotik hücre sayısı kaydedildi. En az bir adet apoptotik hücre içeren tubuluslar belirlenerek hesaplanan % TUNEL pozitif tubulus değerleri Tablo 8'de verildi.

Kontrol ve deney grubu incelendiğinde fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulmuş hayvanların seminifer tubulus başına düşen apoptotik hücre sayısının kontrol grubuna göre artış gösterdiği görüldü (Şekil 20 a.b.).



Şekil 20. Kontrol ve deneme grubuna ait apoptotik hücreler (A,B). A- Kontrol grubuna ait apoptotik hücre (ok). B- Deneme grubuna ait apoptotik hücreler (oklar). TUNEL metodu. Bar 20 µm.

Tablo 8. Kontrol ve deneme grubunda seminifer tubul başına düşen apoptotik hücre sayısı ve en az bir adet apoptotik hücre içeren tubulus sayısı

Grup	N	Seminifer Tubul Başına Düşen Apoptotik Hücre Sayısı	En Az Bir Adet Apoptotik Hücre İçeren Tubulus Sayısı
Kontrol	10	4,90±0,48	4,00±0,34
Deney	14	17,42±0,98	12,89±0,79
<i>P</i>		0,001	0,001

4.6. Sitolojik Bulgular

Kontrol ve deneme grubunda epididimiden hazırlanan örneklerin bir bölümü Hancock solüsyonunda tespit edilip normal anormal spermatozoon ayırımı yapıldı. Diğer bölümü ise eozin-nigrosin boyama tekniği ile boyanarak ölü-canlı spermatozoon sayımı yapıldı.

4.6.1. Spermatozoon Morfolojisi

Kontrol grubu ve deney grubuna ait normal-anormal spermatozoon sayım sonuçları Tablo 9’da verildi. Deney grubu sperma örneğinde kuyruk anomalisi başta olmak üzere belirgin anomaliler izlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anormal spermatozoon oranının deney grubunda sayıca artmış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığı görüldü.

Tablo 9. Normal- anormal spermatozoon sayım sonuçları

	n	Normal Spermatozoon	Anormal Spermatozoon
Kontrol	10	166,60±5,32	53,30±4,50
Deney	14	171,14±10,01	73,28±8,85
<i>P</i>		AD	AD

AD, Anlamlı değil.

4.6.2. Ölü-Canlı Spermatozoon

Kontrol ve deney grubuna ait ölü-canlı spermatozoon sayısı Tablo 10'da verildi. Kontrol grubuna göre deney grubunda bulunan ölü spermatozoon miktarının istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği kaydedildi.

Tablo 10. Ölü- canlı spermatozoon sayım sonuçları

	n	Ölü Spermatozoon Sayısı	Canlı Spermatozoon Sayısı
Kontrol	10	4,90±1,39	186,80±4,13
Deney	14	16,57±1,84	182,92±7,25
<i>P</i>		0,001	AD

AD, Anlamlı değil.

5. TARTIŞMA

5.1. Vücut Ağırlığı, Testis Ağırlığı ve Karın Çevresi Ölçümleri

Metabolik sendromun; insülin direnci, obezite, dislipidemi, endotelial disfonksiyon, hiperkoagülasyon ve hipertansiyonun eşlik ettiği, temelinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir dizi inflamasyonu kapsadığı ve gittikçe artan sıklıkta görülen sağlık problemlerinden biri olduğu bilinmektedir (Monteiro ve Azevedo, 2010).

Son zamanlarda diyetle alınan fruktozun, obezite ve MetS komponentlerine neden olan çevresel faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (Elliott ve ark, 2002). Yüksek fruktoz tüketimi ile MetS modeli oluşturulabilmektedir. Bu model, farelerde hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci meydana getirebilmektedir (Hwang ve ark, 1987).

Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, kontrol ve deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür (Özcan, 2017).

Sekiz hafta boyunca içme suyuna %20 oranında eklenen fruktoz çözeltisi ile metabolik sendrom oluşturulmuş deney grubu sıçanların vücut ağırlıklarının kontrole göre 13 gram artışı ama bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (Bircan, 2014).

Sunulan çalışmada deney hayvanlarına 16 hafta %20 D-fruktoz içeren çeşme suyu verilerek metabolik sendrom oluşturuldu. Deney boyunca her hafta hayvanların vücut ağırlıkları ölçüldü. Elde edilen veriler karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre deney grubu ratların vücut ağırlıklarında artış olduğu tespit edildi. Ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu sonuç Bircan'ın (2014) çalışmasıyla uyum göstermektedir. Grupların ilk ve son ağırlık ölçümleri temel alınarak hesaplanan vücut ağırlık değişim yüzdelere bakıldığında ise fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

STZ uygulanarak diyabet oluşturan bir çalışmada, deney ve kontrol gruplarının TAI (testis ağırlık indeksi) sonuçlarına bakıldığında kontrol-diyabet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür (Özcan, 2017).

Sunulan çalışmada deney sonunda her iki grubun da sağ ve sol testis ağırlıklarını karşılaştırmak üzere ölçüldü. Sonuç olarak deney grubunda kontrol grubuna oranla az miktarlarda sağ testiste artış gözlemlendi. Sol testis ağırlığında azalma görülmesine rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Her hayvan için vücut

ağırlığı ve sağ ve sol testis ağırlığı toplamı kullanarak hesaplanan TAI' den elde edilen verilere göre deney grubu testis ağırlık indeksinde kontrol grubu testis ağırlık indeksine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptandı.

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında MetS'lu erkeklerde serum testosteron seviyelerinin anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Kasturi ve ark, 2008). Bir başka araştırmada düşük testosteron seviyesinin tip II diyabet ve MetS için önemli bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur (Menendez ve ark, 2011). Bununla birlikte testosteron seviyesindeki düşüklük, döngüde bozukluğa yol açarak artan yağ birikimine neden olmaktadır. Kas kütesinin azalması, insülin direncinde artış, dislipidemi ve buna bağlı oksidatif stres sonucu yağ hücrelerinde trigliserid alımını düzenleyen temel enzim olan lipoprotein lipaz aktivitesinde artış ile birlikte abdominal bölgede yağ birikimine neden olmaktadır. Bu durum da MetS'e zemin hazırlamaktadır (Laaksonen ve ark, 2004). Sunulan çalışmada deney grubu hayvanların abdominal bölgesindeki yağlanmaya bağlı olarak karın çevresi ölçümünde artış tespit edildi. Deney ve kontrol grubu karın çevresi ölçümlerinin arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5.2. Histolojik Değişimler

Yılmaz (2015) çalışmasında tütün dumanı ve tütün dumanı + melatonin uygulamasının seminifer tübül epitelinde dejenerasyon, vasküler konjesyon, atrofik tübüller, lümene dökülen immatür hücreler, seminifer tübül bazalinde ayrılmalar ve intersitisyel alanda oluşmuş ödemler meydana getirdiğini belirtmiştir (Yılmaz, 2015). Radyasyon uygulanan ratlarda seminifer tübül epitel hücrelerinin aralarında yer yer ödemler izlenmiş ve seminifer tübülün düzenli yapısının bozulduğu gösterilmiştir (Altındağ ve ark, 2017). Streptozin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda seminifer tübüllerin düzensiz şekilli olduğu, seminifer tübül epitelinde germ hücrelerinin azaldığı görülmüştür. Bununla beraber intersitisyel alanda ödem ve rezidüel cisimcikler olduğu gözlenmiştir (Özcan, 2017). Yapılan çalışmada deney grubunda kontrol grubundan farklı olarak testiküler atrofi görüldü. Tubulus seminiferus kontortusların düzensiz olduğu, tübüller arasında açıklıklar ve tübüllerin bir kısmında spermatogenik seri hücrelerin önemli bir kısmının dejenere olduğu gözlendi. Sertoli hücreleri arasında oluşan açılmalar, yer yer görülen bazalden lümene doğru olan Sertoli hücre yapısı bozulmaları ve hem germ hücreleri arasında hem de intersitisyel alanda meydana gelen

vakuoller dikkat çekti. Deney grubu kesitlerinin tunika albugineasında kalınlaşma tespit edildi.

Kaya (1986) çalışmasında spermatogenik seri hücre dejenerasyonunu Sertoli hücrelerinin ölümüne bağlamıştır. Seminifer tubüller içine yerleşmiş olan Sertoli hücreleri ve spermatogenik seri hücrelerinin beslenmesi interstisyel bağ doku içindeki kan damarlarından diffüzyonla olmaktadır. Bu kan damarları sadece Leydig hücrelerinin beslenmesi için değil, tubülün beslenmesi açısından da önemlidir. İnterstisyel kan damarlarındaki kalınlaşmaların, tubül beslenmesini azaltarak tubüler atrofiye neden olabileceği bildirilmektedir (Cameron ve ark, 1985). Kan damar duvarlarındaki kalınlaşma ile zaten bozulmuş olan tubül beslenmesinin, tubül bazal membran kalınlaşması ile daha da bozularak spermatogenezi olumsuz yönde etkileyeceği belirtilmektedir (Cameron ve ark, 1985). Cameron ve arkadaşları (1985) insanlarda diyabete bağlı seminifer tubül bazal membranında kalınlaşma tespit etmişlerdir. Altındağ ve ark (2017) çalışmasında deney grubunda bazal membran kalınlığının arttığını bildirmiştir. Sunulan çalışmada da fruktoz verilerek metabolik sendrom oluşturulmuş ratların testis kesitleri incelendiğinde tubüllerin bazal membranında ve intersitisyel alandaki kapillar damar duvarında kalınlaşma gözlemlendi. Deneysel diyabet çalışmalarında interstisyel damar duvarlarındaki kalınlaşmanın seminifer tubüllerde kronik iskemiye neden olması olasıdır (Kaya, 1986). Tubül beslenmesindeki olumsuzluğun spermatogenezisi de olumsuz etkilediği görülmektedir. Sertoli hücrelerinin akut arteriyel beslenme bozukluğuna, spermatogenik seri hücrelerinin testosteron eksikliğine daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir (Öztürk ve ark, 2002). Diyabette gözlenen testis atrofisinde, testosteron eksikliğinin ve arteriyel beslenme bozukluğunun önemli etkisi olduğu söylenebilir.

Sunulan çalışmada subbazal vakuolizasyon, epitelial vakuolizasyon, epitelial dökülme ve tubulus lümenine dökülen germ hücreleri değerlendirildiğinde deney grubundaki değerlerin kontrol grubuna göre istatistiksel yönden anlamlı artış gösterdiği görüldü ($P < 0.001$).

Öztürk ve arkadaşları (2002) çalışmalarında bazı seminifer tubüllerde çok çekirdekli dev hücreler izlediklerini belirtmişlerdir. Çok çekirdekli dev hücreler, tubüler atrofiye neden olan sistemik, toksik, enfeksiyöz ajanlarla, iskemiyle ve kriptorşitizmde gösterilmiştir (Sasagawa ve ark, 1995). Nasıl oluştukları tam olarak bilinmemekle birlikte, spermatidlerin birbirleriyle birleşmeleri sonucu çok çekirdekli dev (giant) hücrelerin oluştuğuna inanılmaktadır (Kaya, 1986). Bu dev hücrelerin çekirdek kromatinlerini, çekirdek membranının iç yüzünde hilal görünümü verecek şekilde yerleşmiş olarak izlemek mümkündür. Bu görünüm apoptotik hücrelerde izlenen kromatin yapısına uymaktadır (Wyllie

ve Duvall, 1992). Sunulan çalışmada da deney grubunda lümene dökülmüş çok çekirdekli dev hücreler izlendi.

5.2.1. Tubulus Çapı ve Epitel Yüksekliği

Diyabetli ratlarda seminifer tübül çapının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azaldığı saptanmıştır (Özcan, 2017). Fitoöstrojen olan daidzein uygulanan ratlarda hem seminifer tübül çapının hem de seminifer epitel yüksekliğinin kontrol grubuna oranla azaldığı dikkat çekmiştir (Çetinkaya, 2011). PCB uygulanan ratlarda 7. ve 14. dönem tubulus çaplarını azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilirken, seminifer tübül epitel yüksekliklerinin gruplar arasında anlamlı bir farka sahip olmadığı saptanmıştır (Güleş, 2013). Radyasyon vererek deney grubunu oluşturan Altındağ ve ark (2017) çalışmasında deney grubu seminifer tübül çapında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptarken, seminifer tübül epitel yüksekliğinin azaldığını göstermiştir (Altındağ ve ark, 2017).

Çalışmada tubuler dilatasyon meydana geldiği tespit edildi; fruktoz verilen deney grubunda seminifer tübül çapında kontrol grubu seminifer tübül çapına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bunun yanında deney grubu seminifer tübül epitelinin kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. Tübül epitelindeki kalınlığın azalması spermatogenezdeki hücrelerin dejenere olmasına bağlı olabilir.

5.2.2. Apoptozis Yoğunluğu

İnfertilitenin diyabetli bireylerde esas olarak apoptotik hücre ölümüyle, spermatogenik hücrelerin kaybına bağlı yaygın bir komplikasyon olduğu belirtilmektedir (Zhao ve ark, 2018). Diyabet oluşturulan erkek ratlarda on iki hafta sonunda kontrol grubuna göre apoptotik spermatogenik hücrelerin artmış olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada spermatogenik bozukluğun apoptotik hücrelerin artışıyla ilgili olabileceği bildirilmektedir (Zhao ve ark, 2005). Zhao ve ark (2018) tip I diyabet oluşturdukları farelerde resveratrolun testis üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Testiküler apoptozis ve oksidatif stres düzeyleri diyabetli farelerde kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Resveratrol uygulamasının ise apoptotik hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir. Shi ve ark (2017) streptozinle indüklenmiş tip I diyabetli farelerde testiste apoptotik hücrelerin arttığını tespit ederken Çin'de geleneksel

tıbbi uygulamalarda fertilité artırıcı özelliklere sahip olduğu kabul edilen Lityum barbarum polisakkaritinin (LBP) diyabetli farelerde sperm parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiğini, antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığını, apoptotik hücre ölümünü azalttığını göstermişlerdir. LBP'nin erkek spermatogenik disfonksiyon üzerinde koruyucu etkisinin antioksidan enzim aktivitesinin artması ve hücre ölümünün önlenmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ding ve ark (2016) diyabetli ratlarda D vitamini takviyesinin enflamasyon faktörlerini baskılayarak ve apoptotik hücre ölümünü azaltarak aynı zamanda üreme ve testosteron senteziyle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyerek spermatogenik hücreleri koruyabildiğini bildirmişlerdir. Diyabetli ratlarda yapılan farklı çalışmalarda (Sönmez ve ark, 2016; Piryaei ve ark, 2015) Pentoksifilin (PTX) testiste apoptotik hücre sayısında önemli düşüş ve kan damar yoğunluğunda azalmaya sebep olduğu belirtilmiştir. Orman ve ark (2015) diyabetik rat testiküler hasarında oksidatif stresin, artmış nitrik oksit düzeyinin ve apoptotik hücre ölümünün önemli rol oynadığını, diyabetli ratların aminogüadinin (AG) ile tedavisinin ise spermatogenik hücreleri oksidatif strese ve apoptotik hücre ölümüne karşı koruduğunu bildirmişlerdir. Diyabetle artan apoptotik hücre sayısına karşı arı sütü kullanımının koruyucu etkisi olduğu belirtilmektedir (Karaca ve ark, 2015; Yavaş, 2018). Rashid ve Sil (2015) kurkuminin diyabetik durumdaki testiküler hücrelerin, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum bağımlı apoptotik ölümüne karşı koruma sağladığını ve bu molekülün diyabetik testiküler disfonksiyonun tedavisinde potansiyel bir tedavi edici olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Roy ve ark (2014) diyabetle meydana gelen testisteki apoptotik hücre artışına karşı ferulik asidin apoptozis sayısını düşürürerek ve oksidatif stresi azaltarak testiküler hasarı önlediğini saptamışlardır. Yine Li ve ark (2013) NADPH oksidaz inhibitörü apocyninin reaktif oksijen türleri (ROS) ve apoptotik hücrelerin üretimini önemli ölçüde azalttığını ve total testosteron düzeyini arttırdığını tespit etmişlerdir. Zhao ve ark (2011) diyabet gibi çinko eksikliğinin de mitokondriye bağlı apoptotik hücre ölümünü arttırdığını ve testiküler oksidatif stres ve hasara neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle diyabetik hastalarda çinko eksikliğinin önlenmesinin önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Güleş (2013) PCB kullanarak yaptığı çalışmasında tubulus başına düşen apoptotik hücre sayısını değerlendirdiğinde PCB uyguladığı deney grubunda kontrol, sham kontrol, ALA ve PCB-ALA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Bunun yanında % TUNEL pozitif tubulus değerlerini karşılaştırdığında yine PCB grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmiştir (Güleş, 2013).

Metabolik sendrom ve testiküler disfonksiyon arasında bağlantı olduğu bildirilmektedir. Metabolik sendromun özellikle spermatogenezis üzerinde olumsuz etki yaparak testis

fonksiyonunu etkilediği tespit edilmiştir (Goulis ve Tarlatzis, 2008; Marchiani ve ark, 2015; Yıldırım ve ark, 2018). Yapılan taramada metabolik sendromun testisteki apoptotik hücelere olan etkisi hakkında bir bilgiye rastlanılmadı. Sunulan çalışmada fruktoz verilmiş deney grubunda tubulus başına düşen apoptotik hücre sayısı ve en az bir adet apoptotik hücre içeren tubulus sayısının kontrol grubuna göre önemli ölçüde artığı tespit edildi ($P<0.001$).

5.3. Spermatozon Morfolojisi

Tütün dumanı verilen ratlarda spermatozoon anomalisinin kontrol grubu spermatozoon anomalisine oranla istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptanmıştır (Yılmaz, 2015). Diyabetli hayvanlarda spermatozoon anomalisinin kontrol grubu spermatozoon anomalisinden fazla olduğu ve bu anomalinin genel olarak kuyruk bölümünde ondülasyonun eşlik ettiği yapısal bozukluk olarak meydana geldiği gösterilmiştir (Özcan, 2017).

Sunulan çalışmada da elde edilen verilere göre deney grubu sperma örneğinde kuyruk anomali başta olmak üzere belirgin bir anomali izlendi. Kontrol grubu spermasında anomali normal seyrederken deney grubu spermasında anormal spermatozoon morfolojisi örneklerinin sayısının arttığı görüldü. Sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada içme suyuna %20 oranında fruktoz eklenerek metabolik sendrom oluşturulmuş ratların vücut ağırlıklarının kontrollere göre arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi. Hayvanların ilk ve son ağırlık değişim yüzdeleri incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi. Deney sonunda ölçülen testis ağırlıklarında istatistiksel anlamlılık bulunmamasına rağmen testis ağırlık indeksi hesaplandığında deney grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu belirlendi. Karın çevresi ölçümlerinde kontrol grubuna göre deney grubundaki ratların karın çevresi ölçümlerinin artmış olduğu görüldü.

Histolojik incelemede kontrol grubunun normal histolojik yapıya sahip olduğu, deney grubunda ise tubulus seminiferus kontortusların düzensiz olduğu, tübül çapının kontrol grubuna göre arttığı fakat seminifer tübül epitel katmanının incelendiği ve germ hücrelerinin yoğunluğunun azaldığı görüldü. Seminifer tübüllerinin aralarındaki boşluk ve açıklıklar, dikkat çekti. Tubulusların etrafını saran bazal membranın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kalınlaşmış olduğu dikkati çekti. Sertoli hücreleri arasında oluşan açılmalar ve kısım kısım görülen bazalden lümeneye doğru Sertoli hücre yapısı bozulmaları izlendi. Yine deney grubu kesitlerindeki intersitisyel alanda yer yer bulunan vakuoller dikkat çekti. Damarların duvar yapısında kalınlaşma izlendi.

Kontrol ve deneme grubu kesitleri tubulus seminiferus kontortuslarda subbazal vakuolizasyon, epitelial vakuolizasyon, epitelial dökülme ve tubulus lümenine germ hücre bakımından incelendiğinde tüm değerlerin fruktoz verilen grupta kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği tespit edildi. Deney grubunda tubuler atrofi artışı ve çok çekirdekli dev hücreler dikkati çekti.

Seminifer tubulus çapının deney grubunda kontrol grubu tubulus çapına oranla arttığı dikkati çekti ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Seminifer tubul epitel yüksekliğinin kontrol grubu seminifer tubul epitel yüksekliğine göre azaldığı tespit edildi ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Apoptotik hücre sayısına bakıldığında deney grubunda istatistiksel anlamlılık taşıyan bir artış gözlemlendi.

Anormal spermatozoon oranının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda artmış olduğu ancak istatistiksel olarak anlam taşımadığı görülürken ölü spermatozoon oranının deney grubunda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; bu çalışma ile 16 hafta boyunca içme suyuna %20 oranında eklenen fruktozun hayvanların vücut ağırlıklarında, testis ağırlıklarında ve karın çevresi ölçümlerinde değişimler meydana getirdiği, histolojik incelemede testis yapısında bozulmalar şekillendirdiği ve sperma muayenesinde ise anormal ve ölü spermatozoon sayısında artış oluşturduğu görüldü. Metabolik sendrom sıklığının dünyada giderek artması, günümüzde kişi başına düşen fruktoz tüketiminin 85-100 gr'a yükselmesi, meydana getirdiği ciddi sağlık sorunları yanında testiküler disfonksiyona sebep olması bakımından büyük önem taşımaktadır. Diyabet gibi metabolik sendromunda infertileye neden olabileceği göz önünde bulundurularak yeni çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- Akan G.** Metabolik sendromlu sıçanların karaciğer ve viseral yağ dokularında 11 β hsd-1 ve paı-1 gen ekspresyonlarının incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2012.
- Aksoy E, Aktan TM, Duman S, Dursunoğlu D, Cüce G.** Farklı semen parametrelerinde ışık mikroskopu düzeyinde spermatozoa morfolojisi ve nükleer kondansasyon değerlendirmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2009, 40(3), 111-117.
- Alberti KG, Zimmet PZ.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998, 15, 539-553.
- Alegret M, Laguna JC.** Opposite fates of fructose in the development of metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2012, 18(33), 4478.
- Altındağ ÖL, Kaplanoğlu GT, Aral BS, Seymen CM.** Cep telefonu radyasyonunda melatonin'in testis dokusunda olası koruyucu etkisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2017, 44(1), 71-80.
- Anderson JE, Thliveris JA.** Morphometry and cytochemistry of Leydig cells in experimental diabetes. *American Journal of Anatomy* 1987, 180(1), 41-48.
- Arslan B, Kadioğlu A.** Obezite ve üreme sağlığı. Çevrenin erkek cinsel sağlığına etkisi ve korunma yolları. Çayan S, Ayyıldız A. Editörler. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara 2010, 221-227.
- Arslan C, Ceviz D.** Evaluation of obesity prevalence and health promoting life-style profiles of housewives and working women. *Firat University Journal Health Sciences* 2007, 21, 211-20.
- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Demirağ NG.** Metabolik sendrom kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dergisi* 2009, 1-16.
- Aydos K.** Erkek infertilitesi. Temel Üroloji Kitabı. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Üçüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Ankara 2007, 989.
- Bircan FS.** Fruktoz diyetiyle metabolik sendrom oluşturulan sıçanların kalp ve karaciğerinde resveratrolün antioksidan etkisinin incelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2014.
- Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM.** Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004, 79(4), 537-543.

- Bulut İK, Mir S.** Fruktoz ve böbrek hastalıkları. *Cumhuriyet Medical Journal* 2011, 33(4), 499-507.
- Cameron DF, Murray FT, Drylie DD.** Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. *The Anatomical Record* 1985, 213(1), 53-62.
- Chen CC, Wang HJ, Shih HC, Sheen LY, Chang CT, Chen RH, Wang TY.** Comparison of the metabolic effects of metformin and troglitazone on fructose-induced insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. *Journal of the Formosan Medical Association* 2001, 100(3), 176-180.
- Cherrington AD.** Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes* 1999, 48(5), 1198-1214.
- Conover WJ.** Practical nonparametric statistics (2nd ed.), Wiley and Sons, Newyork, 1980, 229-239.
- Cotran RS.** Acute and chronic inflammation. *Robbins Pathological Basis of Disease* 1999, 50-88.
- Culling CFA, Allison RT, Barr WT.** Cellular Pathology Technique, Butterworths and Co Ltd, London, 1985.
- Curry DL.** Effects of mannose and fructose on the synthesis and secretion of insulin. *Pancreas* 1989, 4(1), 2-9.
- Çetinkaya A.** Ratlarda daidzein'in testis histolojisine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın 2011.
- De Jonge CJ, Barrat CLR.** The Sperm Cell-Production, Maturation, Fertilization, Regeneration. UK, Cambridge University Press, 2006.
- Ding C, Wang Q, Hao Y, Ma X, Wu L, Li W, Qin G.** Vitamin D supplement improved testicular function in diabetic rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016, 473(1), 161-167.
- Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman AEAU.** Guidelines on male infertility. *European Association of Urology* 2009, 46(5), 555-8.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ.** Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002, 76(5), 911-922.
- Erdemir F, Fırat F, Gençten Y.** Sperm morfolojisinin değerlendirilmesi ve klinik önemi. *Türk Üroloji Seminerleri* 2011, 2, 11-17.
- Ford WC.** World Health Organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen (5th edition), 2010, 56-63.

- França LR, Ogawa T, Avarbock MR, Brinster RL, Russell LD.** Germ cell genotype controls cell cycle during spermatogenesis in the rat. *Biology of Reproduction* 1998, 59(6), 1371-1377.
- Gartner PL, Hiatt LJ.** Color textbook of histology. Saunders elsevier health. ISBN, 978-1-4160-2945-8, USA, 2007.
- Goulis DG, Tarlatzis BC.** Metabolic Syndrome and Reproduction:I. Testicular function. *Gynecol Endocrinology* 2008 24(1), 33-39.
- Gökçe C, Aycan KO, Yula E, Sümbül AT, Yengil E, Sefil F, Rizaoglu H, Gültepe B, Bayram F.** The effects of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research* 2013, 41 (5),1752-1758.
- Gökmen FG.** Sistematik anatomi. Güven Kitabevi, İzmir 2003, 794-892.
- Gupta RK, Chandra A, Verm AK, Kumar S.** Obstructive sleep apnoea: a clinical review. *Journal of the Association Physicians of India* 2010, 58, 438-441.
- Gülcü F, Parmaksız A, Kızır M, Gürsu F.** Metabolik sendrom. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2006, 1(3), 24-32.
- Güleş Ö.** Rat testis dokusunda poliklorobifenil (PCB) toksikasyonuna karşı Alfa Lipoik Asit kullanımının etkisi, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
- Hackett AF, McCowen C, Parkin JM.** Dietary survey of diabetics. *Archives of Disease in Childhood* 1986, 61(1), 67-71.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT.** Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility* 2008, 90(4), 897-904.
- Hassa H.** İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuvar uygulamaları. *Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi*, 2003.
- Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V.** Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi* 2002, 11(1), 1-16.
- Havel PJ.** Dietary fructose: implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition Reviews* 2005, 63(5), 133-157.
- 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. *Biology of Reproduction* 1990, 43(3), 525-542.

- Hill JA, Cohen J, Anderson DJ.** The effects of lymphokines and monokines on human sperm fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1989, 160(5), 1154-1159.
- Hipkiss AR.** Could carnosine or related structures suppress Alzheimer's disease?. *Journal of Alzheimer's Disease* 2007, 11(2), 229-240.
- Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal Eel-D, Mohamed EE, Abdel-Azeem HG, Mostafa T.** Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertility and Sterility* 2010, 94(2), 581-584.
- Huang BW, Chiang MT, Yao HT, Chiang W.** The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004, 6(2), 120-126.
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM.** Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987, 10(5), 512-516.
- Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Skakkebaek NE.** Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertility and Sterility* 2004, 82(4), 863-870.
- Jiang G, Zhang BB.** Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2003, 284(4), E671-E678.
- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, Sánchez-Lozada LG.** Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007, 86(4), 899-906.
- Jones PH.** Management of obesity in the prevention of cardiovascular disease. *Methodist Deakey Cardiovascular Journal* 2011, 6, 33-36.
- Junqueira LC, Carneiro J.** Temel histoloji (10. Baskı), AYTEKİN ve SOLAKOĞLU, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2009, 135.
- Kadioğlu A.** WHO Laboratuvar el kitabı. İnsan semeninin incelenmesi ve işlemlerden geçirilmesi. *Türk Üroloji Derneği* 2011, 1-50.
- Kaplan N, Sefil F.** Diyet ve diyabet. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2013, 4(15), 25-32. İnternet erişim. dergipark.gov.tr/download/article-file/183650
- Karaca T, Demirtaş S, Karaboğa İ, Ayvaz S.** Protective effects of royal jelly against testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2015, 45(1), 27-32.

- Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE.** The metabolic syndrome and male infertility. *Journal of Andrology* 2008, 29(3), 251-259.
- Kawasaki T, Kashiwabara A, Sakai T, Igarashi K, Ogata N, Watanabe H, Yamanouchi T.** Long-term sucrose-drinking causes increased body weight and glucose intolerance in normal male rats. *British Journal of Nutrition* 2005, 93(5), 613-618.
- Kaya M.** Sertoli cells and various types of multinucleates in the rat seminiferous tubules following temporary ligation of the testicular artery. *Journal of Anatomy* 1986, 144, 145.
- Kierszenbaum AL.** Histoloji ve hücre biyolojisi: Patolojiye giriş, Demir, Palme Yayıncılık, Ankara 2006.
- Kim JH, Kim HJ, Noh HS, Roh GS, Kanf SS, Cho GJ, Park SK, Lee BJ, Choi WS.** Suppression by ethanol of male reproductive activity. *Brain Research* 2003, 989, 91-99.
- Koh PO, Kim MO.** Ethanol exposure decreases cell proliferation and increases apoptosis in rat testes, *Journal of Veterinary Medical Science* 2006, 68(10), 1013-1017.
- Koloszar S, Fejes I, Zavaczki Z, Daru J, Szöllös J, Pal A.** Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Archives of Andrology* 2005, 51(4), 299-304.
- Krausz C, Mills C, Rogers S, Tan SL, Aitken RJ.** Stimulation of oxidant generation by human sperm suspensions using phorbol esters and formyl peptides: relationships with motility and fertilization in vitro. *Fertility and Sterility* 1994, 62(3), 599-605.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen JT.** Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004, 27(5), 1036-1041.
- Li M, Liu Z, Zhuan L, Wang T, Guo S, Wang S, Ye Z.** Effects of apocynin on oxidative stress and expression of apoptosis-related genes in testes of diabetic rats. *Molecular Medicine Reports* 2013, 7(1), 47-52.
- Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH.** The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2010, 7(5), 251.
- Maekawa M, Kamimura K, Nagano T.** Peritubular myoid cells in the testis: their structure and function. *Archives of Histology and Cytology* 1996, 59(1), 1-13.
- Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K.** Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Human Reproduction* 2005, 20(1), 208-215.
- Marchiani S, Vignozzi L, Filippi S, Gurrieri B, Comeglio P, Morelli A, Danza G, Bartolucci G, Maggi M, Baldi E.** Metabolic syndrome-associated sperm alterations in an

experimental rabbit model: relation with metabolic profile, testis and epididymis gene expression and effect of tamoxifen treatment. *Molecular Cell Endocrinology* 2015, 5(401), 12-24.

Marcon L, Hales BF, Robaire B. Reversibility of the effects of subchronic exposure to the cancer chemotherapeutics bleomycin, etoposide, and cisplatin on spermatogenesis, fertility, and progeny outcome in the male rat. *Journal of Andrology* 2008, 29(4), 408-417.

Marieb EN. Human Anatomy and Physiology. Benjamin Cummings. 5th edition. San Francisco 2001, 567-588.

Martini AC, Tissera A, Estofán D, Molina RI, Mangeaud A, de Cuneo MF, Ruiz RD. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertility and Sterility* 2010, 94(5), 1739-1743.

Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993, 58(5), 754-765.

Menéndez E, Valdés S, Botas P, Delgado E, Abello N. Glucose tolerance and plasma testosterone concentrations in men. Results of the Asturias Study. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* 2011, 58(1), 3-8.

Miller WC, Lindeman AK, Wallace J, Niederpruem M. Diet composition, energy intake, and exercise in relation to body fat in men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1990, 52(3), 426-430.

Mollaoglu M, Fertelli TK, Tuncay FÖ. Bir sağlık ocağına başvuran erişkinlerde metabolik sendrom risk düzeyleri ve ilişkili faktörler. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi* 2010, 18(2), 72-79.

Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of Inflammation* 2010. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/289645>. *erişim tarihi.11.12.2018.

Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2012, 23(3), 203-208.

Odar İV. Anatomi ders kitabı. Hacettepe Taş Kitapçılık, 1986.

Olatunbosun ST, Kaufman JS, Bella AF. Prevalence of obesity and overweight in urban adult Nigerians. *Obesity Reviews* 2011, 12(4), 233-241.

Orman D, Vardi N, Ateş B, Taşlıdere E, Elbe H. Aminoguanidine mitigates apoptosis, testicular seminiferous tubules damage, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Tissue and Cell* 2015, 47(3), 284-290.

- Ovalle WK, Netter FH, Nahirney PC.** Netter temel histoloji (1. Baskı), Müftüoğlu S, Kaymaz F ve Atilla P. (edt), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2009.
- Ozan G, Kaya N, Yılmaz OF, Erdem E, Ozan N.** Yüksek früktoz diyeti ile metabolik sendrom oluşturulan ratların testis dokusunda ghrelin dağılımına oleuropeinin etkisi. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 2014, 28(3),127-133.
- Ozawa N, Goda N, Makino N, Yamaguchi T, Yoshimura Y, Suematsu M.** Leydig Cell-derived heme oxygenase-1 regulates apoptosis of premeiotic germ cells in response to stres. *Journal of Clinical Investigation* 2002, 109(4),457-467
- Özcan Ö.** Streptozotosin (stz) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kuersetin'in testis dokusuna etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2017.
- Özdiler E, Aydos K.** Klinik androloji. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 2000.
- Öztürk F, Gül M, Ağkadir M, Yağmurca M.** Deneysel diyabetin sıçan testislerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2002, 22(2), 173-178.
- Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, Nazer R, Alam A, Diwan V, Gobe G.** High-carbohydrate high-fat diet–induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2011, 57(1), 51-64.
- Parker K, Salas M, Nwosu VC.** High fructose corn syrup: production, uses and public health concerns. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* 2010, 5(5), 71-78.
- Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA.** Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertility and Sterility* 2008, 90(2), 346-351.
- Piryaei A, Najar A, Bayat M.** Effects of pentoxifylline administration on histomorphological parameters of streptozotocin-induced diabetic rat testes. *Laboratory Animal Research* 2015, 31(3), 111-116.
- Pop OT, Cotoi CG, Plesea IE, Gherghiceanu M, Enache SD, Mandache E, Plesea RM.** Histological and ultrastructural analysis of the seminiferous tubule wall in ageing testis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2011, 52(1), 241-8.
- Qin DD, Yuan W, Zhou WJ, Cui YQ, Wu JQ, Gao ES.** Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality?. *Asian Journal of Andrology* 2007, 9(6), 827-834.
- Radziuk J, Pye S.** Hepatic glucose uptake, gluconeogenesis and the regulation of glycogen synthesis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2001, 17(4), 250-272.

- Rashid K, Sil PC.** Curcumin ameliorates testicular damage in diabetic rats by suppressing cellular stress-mediated mitochondria and endoplasmic reticulum-dependent apoptotic death. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2015, 1852(1), 70-82.
- Rizkalla SW.** Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism* 2010, 7(1), 82.
- Roglans N, Vilà L, Farré M, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Laguna JC.** Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. *Hepatology* 2007, 45(3), 778-788.
- Roncal-Jimenez CA, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Jalal D, Cicerchi C.** Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism* 2011, 60(9), 1259-1270.
- Ross MH, Pawlina W.** Histology A Text And Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology. 6. Edition. Lippincott W&W. Philadelphia, 2011, 786-801.
- Ross MH, Pawlina W.** Histology (5th edition). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2006.
- Ross MH, Reith EJ.** Histology, A Text and Atlas. New York: Harper & Row, 1985.
- Roy S, Metya SK, Rahaman N, Sannigrahi S, Ahmed F.** Ferulic acid in the treatment of post-diabetes testicular damage: relevance to the down regulation of apoptosis correlates with antioxidant status via modulation of TGF- β 1, IL-1 β and Akt signalling. *Cell Biochemistry and Function* 2014, 32(1), 115-124.
- Rutledge AC, Adeli K.** Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition Reviews* 2007, 65, S13-S23.
- Sancak B, Cumhuri M.** Fonksiyonel anatomi (baş-boyun ve iç organlar)(4.Baskı), Odtü Yayıncılık, Ankara 2008.
- Sanguinetti RE, Ogawa K, Kurohmaru M, Hayashi Y.** Ultrastructural changes in mouse Leydig cells after streptozotocin administration. *Experimental Animals* 1995, 44(1), 71-73.
- Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y, Ishigooka M, Uchida K, Doi K.** In vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy for evaluation of testicular function in cryptorchid rats. *The Journal of Urology* 1995,154(4), 1557-9.
- Satman I, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, Türker F.** Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology* 2013, 28(2), 169-180.

- Schafer S, Holzmann A.** The use of transmigration and Spermac™ stain to evaluate epididymal cat spermatozoa. *Animal Reproduction Science* 2000, 59(3-4), 201-211.
- Schalkwijk CG, Stehouwer CD, van Hinsbergh VW.** Fructose-mediated non-enzymatic glycation: sweet coupling or bad modification. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2004, 20(5), 369-382.
- Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB.** Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *Jama* 2004, 292(8), 927-934.
- Sekhavat L, Moein MR.** The effect of male body mass index on sperm parameters. *The Aging Male* 2010, 13(3), 155-158.
- Shi GJ, Zheng J, Wu J, Qiao HQ, Chang Q, Niu Y, Yu JQ.** Beneficial effects of Lycium barbarum polysaccharide on spermatogenesis by improving antioxidant activity and inhibiting apoptosis in streptozotocin-induced diabetic male mice. *Food & Function* 2017, 8(3), 1215-1226.
- Shrilatha B.** Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: Its progression and genotoxic consequences. *Reproductive Toxicology* 2007, 23, 578-587.
- Soleimani M.** Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. *Acta Physiologica* 2011, 201(1), 55-62.
- Somfai T, Bodo SZ, Nagy SZ, Gocza E, Ivancsics J, Kovacs A.** Simultaneous Evaluation of Viability and Acrosome Integrity of Mouse Spermatozoa Using light Microscopy. *Biotechnic & Histochemistry* 2002, 77(3), 117-120.
- Songur A, Karateke H, Tosun M, Gönül Y, Turamanlar O.** Ratlarda postnatal dönemde testis dokusu ile kan testis bariyerinin gelişiminin histomorfometrik ve immunohistokimyasal değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2016, 17(2).
- Sönmez MF, Kılıç E, Karabulut D, Çilenk K, Deligönül E, Dündar M.** Nitric oxide synthase in diabetic rat testicular tissue and the effects of pentoxifylline therapy. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2016, 62(1), 22-30.
- Stanhope KL, Havel PJ.** Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *The Journal of Nutrition* 2009, 139(6), 1236-1241.
- Stanhope KL, Havel PJ.** Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010, 1190(1), 15-24.

- Steger RW, Rabe MB.** The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1997, 214(1), 1-10.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L.** The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives* 2000, 108(10), 961.
- Şahintürk V, Güçlü C, Baycu C.** Protective effects of vitamin E on ethane dimethane sulfonate-induced testicular toxicity in rats. *Asian Journal of Andrology* 2007, 9(1), 117-124.
- Şeftalioğlu A.** Genel özel insan embriyolojisi (3. Baskı), Tıp & Teknik Yayıncılık Ltd, Ankara 1998.
- Tanoue S, Uto H, Kumamoto R, Arima S, Hashimoto S, Nasu Y, Ido A.** Liver regeneration after partial hepatectomy in rat is more impaired in a steatotic liver induced by dietary fructose compared to dietary fat. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011, 407(1), 163-168.
- Tanyolaç A.** Özel histoloji (3. Baskı), Yorum Basım Yayın, Ankara 1999, 132-143.
- Tappy L.** Q&A:'toxic'effects of sugar: should we be afraid of fructose?. *BMC Biology* 2012, 10(1), 42.
- Thresher JS, Podolin DA, Wei Y, Mazzeo RS, Pagliassotti MJ.** Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2000, 279(4), 1334-1340.
- Triplitt CL.** Examining the mechanisms of glucose regulation. *American Journal of Managed Care* 2012, 18(1), 4.
- Ventela S.** Regulation of spermatogenesis: Differentiation of GFP-labeled stem cells and the function of cytoplasmic bridges. Turun Ylipiston Julkaisija Annales Universitatis, Turku, 2003.
- Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK.** Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity* 2008, 16(10), 2323-2330.
- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH.** Gray's anatomy (37th edition). Churchill Livingstone, Edinburgh 1989.
- Wing TY, Christensen AK.** Morphometric studies on rat seminiferous tubules. *American Journal of Anatomy* 1982, 165(1), 13-25.
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE.** Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Digestive Diseases and Sciences* 2009, 54(9), 1847-1856.

Wyllie AH, Duvall E. Cell Death. Oxford textbook of pathology. (In: McGee JO'D, Isaacson PG, Wright N eds), Oxford University Press, USA 1992, 142-145.

Yan W, Suominen J, Samson M, Jégou B, Toppari J. Involvement of Bcl-2 family proteins in germ cell apoptosis during testicular development in the rat and pro-survival effect of stem cell factor on germ cells in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000, 165(1-2), 115-129.

Yang ZH, Miyahara H, Takeo J, Katayama M. Diet high in fat and sucrose induces rapid onset of obesity-related metabolic syndrome partly through rapid response of genes involved in lipogenesis, insulin signalling and inflammation in mice. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012, 4(1), 32.

Yavaş Ş. Arı sütünün diyabetik sıçan testis dokularındaki apoptoz, proliferasyon ve insl3 immunre aktivitelerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018.

Yıldırım İG. Yaşlı diyabetik hastaların tıbbi beslenme tedavisine uyumları ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.

Yıldırım OG, Sumlu E, Aslan E, Koca HB, Pektaş MB, Sadi G, Akar F. High-fructose in drinking water initiates activation of inflammatory cytokines and testicular degeneration in rat. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2018, 27, 1-41

Yılmaz OF. Tütün dumanına maruz kalan ratlarda hesperetin testis dokusundaki antioksidan etkisinin incelenmesi. Yüksek lisans Tezi, T.C. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.

Zhao HG, Liu GW, Liu SC, Wang ZC, Liu Y, Wang ZQ, Gong SL. Changes of cycle and apoptosis of spermatogenic cells and antioxidant capacity in male rats with diabetes mellitus. *Zhonghua Nan Ke Xue= National Journal of Andrology* abstract 2005, 11(10), 735-739.

Zhao Y, Song W, Wang Z, Wang Z, Jin X, Xu J, Cai L. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. *Redox Biology* 2018, 14, 609-617.

Zhao Y, Tan Y, Dai J, Li B, Guo L, Cui J, Li W. Exacerbation of diabetes-induced testicular apoptosis by zinc deficiency is most likely associated with oxidative stress, p38 MAPK activation, and p53 activation in mice. *Toxicology Letters* 2011, 200(1-2), 100-106.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Alkandurur, Ayşe

Uyruk : T.C.

Doğum yeri ve tarihi : Kocaeli- 13.09.1991

Telefon : 0536-924-02-93

E-mail : alkandururayse@gmail.com

Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y.Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	2019
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	2014

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

2014-2015 TUBİTAK Proje Bursu (Proje Yöneticisi: Prof. Dr. Levent KARAGENÇ)

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Unvan
-	-	-

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

-

2. PROJELER

2014-2017 (TUBİTAK PROJESİ) İn vitro embriyo kültürü ve embriyo transferi ile elde edilen erişkin farelerde karaciğer dokusunda glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan miRNA'ların incelenmesi (Proje Yöneticisi: Prof. Dr. Levent KARAGENÇ)

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

-

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

-

