



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SEMİNAL VEZİKÜL VE DİYABETİK  
KONTRAKTİL DİSFONKSİYON:  
EGZERSİZİN SEMİNAL VEZİKÜL  
KASILABİLİRLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
TİP I DİYABET SIÇAN MODELİNDE  
İNCELENMESİ**

Yunus Emre SÜRMENELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ahmet AYAR

TRABZON – 2018

## ONAY

Bu Tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

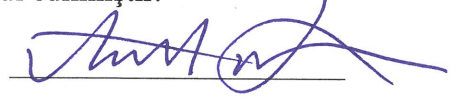
Prof. Dr. Ahmet AYAR

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı



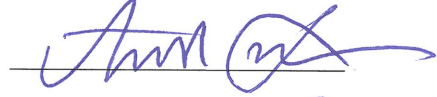
Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Yunus Emre SÜRMENELİ'nin hazırladığı 'Seminal Vezikül ve Diyabetik Kontraktıl Disfonksiyon: Egzersizin Seminal Vezikül Kasılabilirliği Üzerine Etkisinin Tip I Diyabet Sıçan Modelinde İncelenmesi'' başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Ahmet AYAR

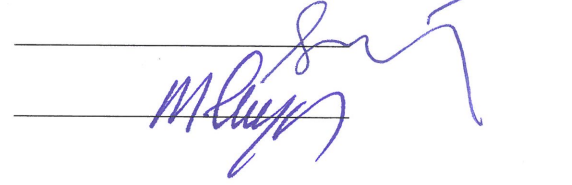


Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

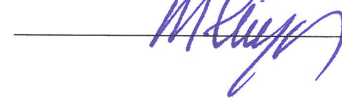
Prof. Dr. Ahmet AYAR



Prof. Dr. Selim KUTLU



Doç.Dr.MukadderOkuyan



Tarih: /02/2018

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ....../....../.... tarih ve ....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi, kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

05/02/2018

Yunus Emre SÜRMENELİ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinde bilimsel, akademik ve insani yönden daima örnek aldığım, tez çalışmamın gerçekleşmesinde bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yardımcı olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Ahmet AYAR'a,

Yüksek lisans eğitim hayatı boyunca gelişimimde çok büyük katkı ve emekleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM, Doç. Dr. Mukadder OKUYAN ve Yrd. Doç. Dr. Şükrücan Hasan BAYTAN'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım hocam Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk KALKAN'a,

Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm araştırma görevlileri ve lisansüstü öğrenci arkadaşlarıma,

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndaki Prof. Dr. Engin YENİLMEZ ve Yl. Öğr. Cansu KAYA'ya,

Bu günlere gelmemde hiçbir zaman desteğini esirgemeyen başta ailem olmak üzere tüm sevdiklerime sonsuz teşekkürler ederim.

Yunus Emre SÜRMENELİ

Trabzon, 2018

**İÇİNDEKİLER DİZİNİ****Sayfa****ONAY****BEYAN****TEŞEKKÜR****İÇİNDEKİLER DİZİNİ****vi****ŞEKİLLER DİZİNİ****viii****KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ****ix****1. ÖZET****xii****2. SUMMARY****xiii****3. GİRİŞ ve AMAÇ****1****4. GENEL BİLGİLER****2**

4.1. Diyabet

2

4.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

2

4.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

3

4.1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus Tedavisi

4

4.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

5

4.2. Spermatogenez

6

4.3. Seminal Vezikül

8

4.4. İnfertilite

8

4.4.1. Dişi İnfertilitesi

9

4.4.2 Erkek İnfertilitesi

9

4.5. Egzersiz Fizyolojisi

10

4.5.1. Aerobik Egzersiz

11

4.5.2. Anaerobik Egzersiz

11

4.5.3. Aerobik ve Anaerobik Egzersiz Kıyaslanması

11

4.6. Düz Kas

12

4.6.1. Kasılma Mekanizması

13

4.6.2. Kalsiyum Sensitizasyon Mekanizması ve Düz Kas Kontraksiyonu

14

4.6.3. Düz Kas Gevşemesi

15

4.6.4. Düz Kas Kasılma Anormaliteleri

16

4.7. Noradrenalin

16

4.7.1. Noradrenalin Biyokimyasal Mekanizması

17

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.7.2. Noradrenerjik Sistem ve Noradrenalin                 | 17        |
| 4.7.3. Noradrenalinin Depo Edilmesi, Salınımı ve Geri Alımı | 18        |
| 4.7.4. Noradrenalin ve Santral Sinir Sistemi                | 18        |
| 4.8. Streptozotosin                                         | 19        |
| <b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                   | <b>20</b> |
| 5.1. Deney Hayvanlarının Seçimi                             | 20        |
| 5.2. Deney Düzeni                                           | 20        |
| 5.3. İstatistiksel Analizler                                | 22        |
| <b>6. BULGULAR</b>                                          | <b>23</b> |
| 6.1. Fizyolojik Bulgular                                    | 23        |
| 6.2. Histolojik Bulgular                                    | 27        |
| <b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                                 | <b>29</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>                                         | <b>33</b> |
| <b>9. ETİK KURUL ONAYI</b>                                  | <b>48</b> |
| <b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>                                         | <b>49</b> |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|                                                                                                                                                          | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Şekil 1.</b> Histolojik verilerin skorlama yöntem tablosu                                                                                             | 22           |
| <b>Şekil 2.</b> İzole seminal vezikül kesitlerinin farklı şiddette elektriksel alan uyarısına kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler.            | 23           |
| <b>Şekil 3.</b> İzole seminal vezikül kesitlerinin noradrenalin ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler.                           | 24           |
| <b>Şekil 4.</b> İzole seminal vezikül kesitlerinin elektriksel alanuyarısıyla (150 mV) tetiklenen kasılmaların kasılma eğrisi altında kalan alan grafiği | 25           |
| <b>Şekil 5.</b> İzole seminal vezikül kesitlerinin elektriksel alanuyarısıyla (500 mV) tetiklenen kasılmaların kasılma eğrisi altında kalan alan grafiği | 26           |
| <b>Şekil 6.</b> Noradrenalin (85 $\mu$ M) ile uyarılan seminal vezikül kasılma eğrisi altında kalan alan grafiği                                         | 27           |

**KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ****Kısaltmalar**

|              |                                   |
|--------------|-----------------------------------|
| <b>ATP</b>   | Adenozin Trifosfat                |
| <b>ATPaz</b> | Adenozin Trifosfataz              |
| <b>Bpm</b>   | Dakika Başına Atım                |
| <b>cAMP</b>  | Siklik Adenozin Mono Fosfat       |
| <b>cGMP</b>  | Siklik Guanozin Mono Fosfat       |
| <b>DBH</b>   | Dopamin Beta Hidroksilaz          |
| <b>DM</b>    | Diabetes Mellitus                 |
| <b>DNA</b>   | Deoksiribo Nükleik Asit           |
| <b>DSÖ</b>   | Dünya Sağlık Örgütü               |
| <b>EAKA</b>  | Eğri Altında Kalan Alan           |
| <b>ED</b>    | Eretil Disfonksiyon               |
| <b>EFS</b>   | Elektriksel Alan Uyarımı          |
| <b>GA</b>    | Güven Aralığı                     |
| <b>GLUT2</b> | Glukoz Taşıyıcı 2                 |
| <b>HLA</b>   | İnsan Lökosit Antijen             |
| <b>IDDM</b>  | İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus |
| <b>INN</b>   | Norepinefrin                      |
| <b>IP3</b>   | Inositol trifosfat                |
| <b>IVF</b>   | In vitro Fertilizasyon            |
| <b>MHZ</b>   | Miyozin Hafif Zincir              |
| <b>MHZK</b>  | Miyozin Hafif Zincir Kinaz        |
| <b>MODY</b>  | Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti   |
| <b>NA</b>    | Noradrenalin                      |

|                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>NE</b>                           | Norepinefrin                         |
| <b>NET</b>                          | Norepinefrin Taşıyıcı                |
| <b>PGI<sub>2</sub></b>              | Prostoglandin I <sub>2</sub>         |
| <b>PLAP</b>                         | Plasental Alkalın Fosfataz           |
| <b>PRMT6</b>                        | Protein arginin N-metil transferaz 6 |
| <b>RNA</b>                          | Ribo Nükleik Asit                    |
| <b>SNP</b>                          | Tek Nükleotid Polimorfizmi           |
| <b>STZ</b>                          | Streptozotosin                       |
| <b>SV</b>                           | Seminal Vezikül                      |
| <b>TURDEP</b>                       | Türk Diyabet Epidemiyolojisi         |
| <b>VMAT</b>                         | Veziküler Monoamin Taşıyıcı          |
| <b>VO<sub>2</sub> max</b>           | Maksimum Oksijen Tüketimi            |
| <b>Formüller</b>                    |                                      |
| <b>Ca<sup>2+</sup></b>              | Kalsiyum                             |
| <b>CaCl<sub>2</sub></b>             | Kalsiyum Klorür                      |
| <b>CO<sub>2</sub></b>               | Karbondioksit                        |
| <b>Fe<sup>2+</sup></b>              | Demir                                |
| <b>KCl</b>                          | Potasyum Klorür                      |
| <b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b> | Potasyum Dihidrojen Fosfat           |
| <b>MgSO<sub>4</sub></b>             | Magnezyum Sülfat                     |
| <b>NaCl</b>                         | Sodyum Klorür                        |
| <b>NaHCO<sub>3</sub></b>            | Sodyum Bikarbonat                    |
| <b>O<sub>2</sub></b>                | Oksijen                              |

**Singeler**

|            |             |
|------------|-------------|
| $\alpha$   | Alfa        |
| $\beta$    | Beta        |
| <b>kDa</b> | Kilo Dalton |
| <b>M</b>   | Molar       |
| $\mu$      | Mikro       |



## 1. ÖZET

### **Seminal Vezikül ve Diyabetik Kontraktil Disfonksiyon: Egzersizin Seminal Vezikül Kasılabilirliği Üzerine Etkisinin Tip I Diyabet Sıçan Modelinde İncelenmesi**

Diyabet aralarında nefropati, retinopati, nöropati ve nöropatiye bağlı olarak ürogenital organların disfonksiyonun (ejakülasyon ve erektile disfonksiyon) da yer aldığı çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır.

Bu tez çalışmasında, farklı şiddetlerde gerçekleştirilen egzersiz ile salıverilmesi hedeflenen endojen irisinin diyabetik sıçanlarda seminal vezikülün kasılma parametreleri üzerine etkileri fonksiyonel ve histopatolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır. Diyabet tetiklenen (streptozotosin intraperitoneal olarak 60 mg/kg dozunda tek doz uygulama ile) erişkin erkek sıçanlar farklı şiddetteki kronik egzersize tabi tutuldu. Kuyruk veninden elde edilen kanda glukoz ölçümü yoluyla diyabet tanısı kesinleştirildi. Bu kapsamda toplam 40 adet Sprague Dawley cinsi yetişkin sıçan (8 haftalık, (250-300 g ağırlığında) kullanıldı. Sıçanlar kontrol, diyabet, düşük şiddet egzersiz (0.5 km/saat 30 dakika treadmill koşusu) ve yüksek şiddet (1 km/saat 60 dakika) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (n=10). Streptozotosinle diyabet tetiklenmesi artmış kontraktil cevaplara yol açtı. Diyabetik gruptan izole edilen seminal vezikül şeritleri hem noradrenalin (85 µM) hem de elektriksel alan uyarısına kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek kasılma cevabı verdi. Egzersiz, şiddete bağlı bir şekilde hem noradrenaline hem de elektriksel alan uyarısına artmış kasılma cevaplarını hem pik amplitüt hem de kasılma eğrisi altında kalan alan parametresi bakımından önledi. Streptozotosinle tetiklenen diyabet seminal vezikül dokusunda histolojik anormallitelere yol açtı. Düşük şiddetli egzersiz seminal vezikül dokusunda diyabetle tetiklenen histolojik anormalliteleri anlamlı derecede önledi.

Bu fonksiyonel *in vitro* organ banyosu ve yapısal histolojik araştırmanın verileri egzersizin diyabete bağlı gelişen seminal vezikülde yapısal anormallite ve hiperkontraktiliteye karşı faydalı etkiler gösterdiğini ve bu yolla diyabete bağlı erkek infertilitesine karşı etkili olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, düz kas, egzersiz, irisin, seminal vezikül.

## 2. SUMMARY

### **Seminal Vesicle and Diabetic Contractile Dysfunction: Investigation of Effects of Exercise on Seminal Vesicle Contractility in Rat Model of Type I Diabetes**

Diabetes mellitus can cause many complications including nephropathy, retinopathy, neuropathy and neuropathy-associated urogenital organ dysfunctions (ejaculation and erectile dysfunction).

This thesis proposal aims at performing an investigation on possible effects of irisin released by different intensity exercise on contractile parameters in rats using functional and histopathological methods. Diabetes was induced (by intraperitoneal streptozotocin injection, single dose 60 mg/kg) in adult rats, which were subjected to different levels of chronic exercise. Diabetes was confirmed by blood glucose level measurement from tail vein. A total of 40 male Sprague Dawley rats (8 weeks old, 250-300 g) were divided into control, diabetes, low intensity exercise (0.5 km/h 30 min run on treadmill) and high-intensity exercise (1 km/h, 60 min) (n=10 in each group).

Induction of diabetes by streptozotocin caused an increased contractile response, compared to contractility of strips from respective control group, of seminal vesicle strips to both noradrenaline (85  $\mu$ M) and electrical field stimulation (EFS). And exercise, in an intensity-dependent manner, significantly attenuated this increased contractile response to noradrenaline and EFS in terms of both peak amplitude and area-under contractile curve. Streptozotocin-induced diabetes, also caused histological abnormalities in the seminal vesicle strips. Low-intensity exercise significantly prevented the development of diabetes-associated histological abnormalities.

Data from this structural histological and functional *in vitro* organ bath study indicates that chronic exercise restores the diabetes-induced hypercontractility of seminal vesicle, suggesting that exercise may provide beneficial effects on seminal vesicle contractility-related male fertility impairment secondary to diabetes.

**Key Words:** Diabetes mellitus, smooth muscle, exercise, irisin, seminal vesicle.

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetin belirgin bir düzeyde erkek infertilitesine neden olduğu bilinmesine rağmen, bu infertilitenin kesin mekanizması ayrıntılı bir şekilde ortaya konmamıştır ve bu nedenle yönetimi de ideal düzeyde sağlanamamaktadır. Kontrolsüz diyabetin erektil disfonksiyon (ED, kan damarlarını etkileyerek ve testosteronu düşürerek), azalmış ejakulat volümü (ejekülasyonu kontrol eden sinirleri etkileyerek ve testosteron seviyesini azaltarak) ve cinsel arzuyu azaltarak (testosteronu düşürerek) erkek infertilitesine neden olur. Fertil yaştaki erkek popülasyonda infertilite sebepleri arasında yer alan bu diyabetik komplikasyonda rol alan mekanizmalardan erektil disfonksiyona karşı sildenafil sitrat (Ör. Viagra, Cialis, Levitra), azalmış cinsel arzuyu tedavi etmek için (hormon tedavisi, klomifen sitrat tedavisi, v.d) ve ejakülasyon problemlerine karşı (alfa adrenenjik agonistleri, antikolinerjik ve antihistaminik ilaçlar) mevcuttur. Ancak, özellikle ED’de viagra benzeri ilaçla sağlanan başarıya yani kabul edilebilir düzeyde ereksiyon ve cinsel dürtüye rağmen, fertilitate konusundaki kısıtlılıklar aynı düzeyde çözülebilmemiş değildir.

Çalışma, streptozotosin (STZ) ile diyabet indüklenmiş sıçanların seminal veziküllerinde olası kontraktilite değişiklikleri ve bu değişiklikler üzerine egzersiz ile salınması beklenen irisinin etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır. Diyabetin yol açtığı komplikasyonlar arasında ürogenital disfonksiyon da yer almaktadır ve bu problemleri ortadan kaldırmak için kullanılan yöntemler kısıtlı etkinlikte ve yüksek maliyetlidir. Literatürde diyabete bağlı seminal vezikül kontraktilite bozukluklarının giderilmesi hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Diyabetik bireylerde görülen fertilitate problemlerine seminal vezikül fonksiyon bozukluğunun da katkıda bulunduğu, egzersizin kan glikozunu kontrol ederek diyabetik komplikasyon gelişimini azalttığı bilinmekte ancak farklı şiddetteki egzersizin seminal vezikül kasılabilirliği üzerine olası etkileri ve varsa bu etkilerin irisin aracılıklı olup olmadığı konusunda bilgi yoktur. Bu araştırma literatürdeki bu bilgi açığına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Diyabet**

Diabetes mellitus (DM) diyabet olarak da adlandırılmaktadır ve yüksek kan şekeri seviyeleri ile seyreden metabolik hastalık grubudur. Artan susuzluk hissi, açlık artışı ve sık idrara çıkma yüksek kan şekeri belirtileri arasında sayılmaktadır. Diyabet tedavi edilmedikçe farklı organ sistemlerini kapsayan komplikasyonlara neden olabilir. Uzun süreli ciddi komplikasyonlar arasında kalp hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, göz hasarları varken akut komplikasyonlar arasında diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar komaya veya ölüme neden olabilir (1). Diyabet dünya üzerinde en yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir. Tarihsel olarak diyabet, gelişmiş zengin ülkelere sınırlı bir hastalık olarak düşünülmüştür (2). Yeni epidemiyolojik kanıtlar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde diyabet oranında gözle görülür bir artış olduğunu göstermektedir (3). Uluslararası diyabet federasyonu kılavuzuna göre 2011 yılında dünyada 336 milyon diyabetli hasta bulunurken bu sayının 2030 yılında 552 milyona ulaşması beklenmektedir (4).

İki ana diyabet tipi bulunmaktadır. Bunlar; Tip 1 Diyabet ve Tip 2 Diyabettir.

#### **4.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus**

Tip 1 diyabet pankreasta insülin üreten beta hücrelerinin oto-immün mekanizma ile zedelenmesi sonucu oluşan diyabet tipidir ve insülin bağımlı diyabet (İng: Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM) olarak da isimlendirilmektedir (5). Otoimmün kaynaklı Tip 1 DM pankreasta var olan beta hücrelerinden insülin salınımını azaltması ve beta hücrelerinin haraplanması ile oluşmaktadır (6, 7). Günümüzde, IDDM tedavisi, normal kan şekeri düzeylerini korumak için insülinin günlük birden fazla enjeksiyonuna dayanarak geçiştirici hale gelmektedir. IDDM'nin yaygınlığı, progresif komplikasyonları ve etkin koruyucu ve iyileştirici stratejilerin olmaması, IDDM hastalarında normal kan şekeri seviyelerinin kalıcı restorasyonu için etkin ve güvenli yöntemler geliştirmek için daha fazla çaba gerektirmektedir. Şu ana kadar IDDM'nin başlangıcını kontrol etmek ve hastalığın ilerlemesini engellemek adına güvenli ve etkili bir tedavi bulunamamıştır (8). Tip 1 diyabet kısmen kalıtsaldır ve diyabet riskini etkilediği bilinen bazı HLA genotipleri de dahil olmak üzere birden fazla gen ile

ilişkilidir (9). Genetik olarak duyarlı insanlarda, şeker hastalığının başlangıcı, viral enfeksiyon veya diyet gibi bir veya daha fazla çevresel faktörle tetiklenebilir, ancak bugüne kadar insanlarda bu hipotezi destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır (10, 11). Virüsler sitotoksik özelliği ile hücrelerin hasarlanmasını sağlar ve otoimmüniteyi tetikler. Buların sonucunda Tip I DM gelişmektedir. Su çiçeği, kabakulak, sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler bu şekilde etki göstermektedir (12).

#### **4.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 diyabet, yüksek kan şekeri, insülin direnci ve insülin göreceli eksikliği ile karakterize uzun vadeli bir metabolik hastalıktır (13). Erişkin tipi diyabet olarak adlandırılmasının sebebi genelde 40 yaş civarı insanlarda ortaya çıkmasıdır (14). Hipertansiyon, obezite, hipertrigliseridemi gibi kalıtsal hastalıklar Tip II diyabetin oluşmasında başlıca sebeplerdir (15). Sık görülen semptomlar susuzluk artışı, sık idrara çıkma ve açıklanamayan kilo kaybıdır. Belirtiler aynı zamanda açlık artışı, yorgunluk hissi ve iyileşmeyen yaralar da içerebilir. Genellikle semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkar (16). Yüksek kan şekerinden kaynaklanan uzun süreli komplikasyonlar, körlüğe, böbrek yetmezliğine ve uzuvlarda kan dolaşımının daralmasına neden olabilen kalp hastalığı, inmeler, diyabetik retinopati gibi amputasyonlara neden olabilir (17). Hiperozmolar hiperglisemik durumun ani ortaya çıkması olabilir fakat, ketoasidoz nadirdir (18, 19). Diyabet salgınının en çok endişe verici sonuçlarından biri, çocuklarda ve ergenlerde tip 2 diyabet görülmesidir (20, 21).

On yıl kadar öncesine kadar, tip 2 diyabet orta yaşlı ve yaşlı bir hastalık olarak görülüyordu. Her ne kadar bu yaş grubunun göreceli olarak daha yüksek bir risk taşıdığı doğru olsa da, 20-30 yaş grubundaki çocuklarda görülme sıklığının giderek arttığına dair biriken ve rahatsız edici bir kanıt bulunmaktadır (22). Şimdi çocuklar bile tip 2 diyabet salgınına yakalanmaktadır. Şu anda Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, Pasifik Adaları, Hong Kong, Avustralya, Birleşik Krallık ve Tayvan'lı ülkelerdeki çocuklarda tip 2 diyabet raporları sayısı çoktur (23, 24). Dabelea ve arkadaşları, Pima'daki Hindistanlı çocuklarda diyabet oranlarının 30 yıllık bir dönem boyunca değiştiğini bildirdiler (25). Zaman ve yaşla birlikte artan glukoz intoleransı oranlarının yanı sıra bir kadınlarda baskınlık göstermişlerdir. 1967-76'dan 1987-96'ya kadar çocuklarda tip 2 diyabet prevalansı erkeklerde % 2.4, kadınlarda % 2.7 iken erkeklerde

% 3.8'e, kadınlarda % 5.3'e yükselmiştir. Bazı popülasyonlarda, ileri yaş grubunda diyabet prevalansında orta yaştaki yaygınlığa kıyasla bir azalma olduğu belirtilmelidir. Bu muhtemelen, diyabetli olanların yaşlılığa daha az maruz kaldıkları bir hayatta kalma etkisi nedeniyle olabilir ve bu nedenle yaşlılıkta hayatta kalanlar arasında şeker hastalığı yaygınlığı, genç yaş gruplarına göre biraz daha düşüktür. Yaşlılar ve diğer komorbiditeler ek risk oluşturduğundan, yaşlıların diyabetik komplikasyonlarla ilişkili morbiditeden önemli derecede zarar görmeleri beklenmektedir. Bununla birlikte, eşlik eden hastalıkların etkisi, yaşlılarda herhangi bir hastalığın etkisinin genç insanlardan daha düşük olduğu anlamına gelebilir. Ayrıca diyabetin yaşlı insanlarda morbidite ve mortaliteye olan etkisini göz önüne alarak, uzun yıllar diyabetli yaşlılar ile yaşları ilerledikçe sadece diyabet gelişen yaşlıları ayırt etmek önem taşıyabilir. 60 yaşın üzerinde diyabet geliştiren kişiler arasında mortalite üzerine yapılan çalışmaların yakın zamanda yapılan bir meta-analizi, diyabetin toplam mortalite üzerindeki etkisinin diyabetin başlangıç yaşının artmasıyla düştüğünü doğruladı (26). Diyabetik olmayan popülasyonlara kıyasla, 60-70 yaş arasında teşhis edilen erkeklerde göreceli mortalite riski (% 95 GA) 1.38 (1.08-1.76) ve 70 yaş ve üstü teşhis edilen erkekler için 1.13 (0.88-1.45) idi. Kadınlar için benzer bulgular, iki yaş grubu için sırasıyla 1.40 (1.10-1.79) ve 1.19 (0.93-1.52) rölatif riskleri ile benzerdir.

#### **4.1.3. Tip 1 Diabetes Mellitus Tedavisi**

Tip 1 diyabet tedavisi vücuda insülin enjekte edilmesi ve kan şeker düzeyinin düzenli olarak kontrol edilmesi ile yapılmaktadır. Tip 1 diyabet tamamen ortadan yok olmamakla birlikte uygun diyet ve egzersiz ile insan vücuduna olan etkisini azaltmaktadır. İnsülin vücuda bir pompa yardımı ile 24 saatte çeşitli zamanlarda verilerek şeker düzeyini düzenleme yöntemi olarak kullanılır. Yemek zamanında ise daha yüksek dozda insülin verilmektedir. İnsülin ayrıca inhale edilerek tedavi amaçlı kullanılmaktaydı fakat maliyeti yüksek olması nedeniyle piyasadan kalkmıştır (27). Tip 1 diyabet pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan beta hücrelerinin işlevinin bozulmasıyla birlikte olduğu için ya pankreas nakli yapılmaktadır ek bir seçenek olarak ise beta hücrelerinin verilmesi ile tedavi yapılmaktadır (28). Pankreas nakli genelde kesin tedavi olarak görülmektedir. Pankreasla birlikte böbrek nakli de yapılmaktadır. Bunun sebebi diyabete böbrek komplikasyonlarının da yol açtığı

düşünülmektedir. Böbrekle birlikte pankreasın nakledilmesi hastanın yaşama oranını daha da artırdığını göstermektedir (29). Hasta vücudunun nakledilen organı kabul etmeme durumu yaşanmaması için operasyon sonrası bağışıklık suprese edici ilaçlar kullanması gerekmektedir.

#### **4.1.4. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi**

Çoğu diyabet vakası, birçok geni içerir ve her biri, bir tip 2 diyabetik olma ihtimalinin küçük bir katkısıdır (30). Bir özdeş ikiz diyabetliyse, ömrü boyunca diğer gelişmekte olan diyabet şansı % 90'dan fazla iken, kimliksiz kardeşler için oran % 25-50'dir (31). 2011 yılı itibarıyla, tip 2 diyabet riskine katkıda bulunan 36'dan fazla gen bulunmuştur. Bu genlerin tümü hala hastalıktaki toplam kalıtsal bileşenin yalnızca % 10'unu oluşturur (32). Örneğin, TCF7L2 alleli diyabet gelişme riskini 1.5 kat artırır ve ortak genetik varyantların en büyük riski oluşturur. Diyabetle bağlantılı genlerin çoğu beta hücre fonksiyonlarıyla ilgilidir. Tek bir genin bir anormalliği (monojenik şekiller veya "diğer özel diyabet tipleri" olarak bilinir) nedeniyle ortaya çıkan nadir görülen diyabet vakaları vardır (31). Bunlar, gençlerin (MODY), Donohue sendromunun ve Rabson-Mendenhall sendromunun vade başlangıçlı diyabetlerini ve diğerleri arasındadır (30). Gençlerin başlangıç olgunlaşmış şeker hastalığı, gençlerde diyabet vakalarının % 1-5'ini oluşturur (33).

Tıpkı Tip 1 diyabette olduğu gibi Tip 2 diyabette de diyet çok önemlidir. Hastaların vücut ağırlıklarını kontrol etmesi, kan şekeri ve yağ oranını belirlenen düzeyde tutması ve oluşabilecek komplikasyonları önlemek tedavinin amacıdır. Diyet uygulanırken yüksek karbohidratlı, düşük yağ ve protein içeren besinler tercih edilmelidir (34). Diyet uygulaması yapılan diyabetli hastalar üzerinde yapılan araştırmada hastaların % 62 'sinin bu diyetle sadık kaldığı gözlenmiştir (35). Bu düşük orandan dolayı hastalara diyet uygulanmadan önce bir uzman tarafından eğitim verilmelidir. Diyetin yanı sıra egzersiz tedavisi de yararlı olmaktadır. Hastalara egzersiz uygulamadan önce tetkikler yapılmalı, tetkik verilerine göre hastaya uygun egzersiz programı verilmelidir (36). Örneğin retinopatisi olan hastaya yüzme, yürüme, düşük hızda aerobik ve hafif kilolarda kas egzersizleri verilmelidir.

Bunların yanı sıra tedavi amaçlı oral antidiyabetikler kullanılmaktadır. Antidiyabetik kullanılması amacını hastanın yaşam kalitesinin artırılması, diyabete

bağlı komplikasyonların giderilmesi, hipergliseminin etkilerinin ortadan kaldırılması için glisemik kontrolün sağlanmasıdır (37).

#### 4.2. Spermatogenez

Spermatogenez birbirine bağımlı germ hücre popülasyonunun spermatozoa ürettiği karmaşık bir süreçtir (38). Spermatogenez fetus ve bebekte "prespermatogenez" in uzun bir hazırlık döneminden sonra ergenlik döneminde başlar. Spermatogenez 3 ana başlığa ayrılabilir. Bunlar; spermatogoniogenez, spermiyasyon ve spermiogenez'dir.

**Spermatogoniogenez;** birkaç çeşit spermatogonia, germinal epitelin bazal kısmındaki konumu, morfolojileri ve çekirdeklerin lekelenebilirliği ile ayırt edilir: A tipi soluk, A tipi karanlık ve B tipi spermatogonia (39). A tipi spermatogonia spermatogenezin kök hücre havuzuna aittir. B tipi spermatogonia ise germ hücresi gelişiminin spermatidlere kadar başlangıcını temsil eder.

Spermatogonia birbirini izleyen mitozlarla birlikte sürekli çoğalır. Spermatogonial hücre bölünmeleri genellikle eksiktir. Yeni hücreler, bir kök hücreden türetilmiş klonun bir sinsiityum hücre oluşturması için sitoplazmik köprüler ile birbirine bağlı kalır. Sinsitiyal bağlantılar spermatogonial ve spermatositik aşamalarla sürdürülür ve sadece spermatid gelişiminin ileri safhalarında çözülür. Bu klonların oluşumunun, germ hücrelerinin senkronize gelişiminin temelini oluşturduğu düşünülmektedir.

Sağlam spermatogenez için A tipi spermatogonia gereklidir. Düşük spermatogenezde karanlık tipte bir spermatogonia sıklıkla yoktur. Elbette her iki spermatogonia yokluğunda hiçbir spermatogenezis gerçekleşmez ve germinal epitel sadece Sertoli hücrelerinden oluşur. Spermatogonia, doğumdan yoksun olabilir (konjenital Sertoli Cell-Only Sendromu ) veya farklı noxlar (örneğin x-ışını) tarafından yok edilebilir (edinilmiş Sertoli Cell-Only Sendromu). Spermatogoninin B tipi spermatogonia yeteneğini bozması durumunda, A tipi soluk spermatogonia sayısı artar ve bazal bölmedeki iki veya çok katmanlı spermatogonia grupları daha gelişmiş germ hücresi evreleri olmadan oluşturulur. Bu özellik spermatogonia aşamasında spermatogenezin durdurulmasını temsil eder (40). Sertoli hücrelerinin bariyeri normalde A tipi spermatogonia tarafından geçilemez. Özel koşullar altında, örneğin; Intratübüler tümör hücreleri, bariyer kesilir ve spermatogonia, adluminal bölmede yerinden çıkarılıp

parçalanırlar (41). Seminifer tübüllerin bazal bölmesinde tümör hücreleri bulunabilir. Semitin bölümlerinde, spermatogonia'dan daha büyük oldukları için, belirgin çekirdekçik, glikojen içeriği ve belirgin bir periferik sınır nedeniyle artmaktadır (42). Parafin bölümlerinde tek tümör hücrelerinin saptanması zor olabilir ve karakteristik koyu bir sınır göstermek için PLAP (Placental alkaline phosphatase) - reaksiyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (43). Bazen hipospermatogenez, bazal lamina boyunca germinal epitelin bazal bölmesinde neoplastik hücrelerin varlığından kaynaklanır. Seminifer tübüllerdeki bu bazal olarak konumlandırılan neoplastik hücreler in-situ karsinoma özelliğidir. Hem seminomatöz hem teratomatöz tümör tipleri de dahil olmak üzere germ hücreli tümörlerin kök hücresi popülasyonu gibi görünürler. Sporadik tümör hücreleri aktif spermatogenez ile bağlantılı olarak tübüllerde bulunur, ancak neoplastik hücrelerin sayısı arttıkça, spermatogenez sona erer ve kalan spermatogonia ayrılır ve tübüler lümenine salınır. Neoplastik hücrelerin daha da çoğalmasından sonra, bunlar tübülün lümeninde görülür veya peritübüler dokuya nüfuz ederek intertübüler tümör hücre kümelerinin gelişmesine neden olur.

**Spermiogenez;** spermatidlerin hücre farklılaşması sırasında üç işlem gerçekleşir.

- Nükleer kromatin olgunlaşmamış bir spermatid hacminin yaklaşık onda birine yoğunlaşması
- Enzim doldurulmuş akrozom başının golgi aparatı tarafından oluşturulması ve çekirdeğe tutturulması
- Kuyruk yapılarının gelişimi ve çekirdeğe implante edilmesi.

Böylece, spermatidler, spermiasyon adı verilen karmaşık bir süreç boyunca germinal epitelden ayrılmalarını sağlayan yapılandırmayı geliştirirler (44).

**Spermiasyon;** Germinal epitelden olgun spermatidlerin verilmesi (spermiasyon) sertoli hücreleri tarafından yönetilir. Sertoli hücrelerinin ara filamentleri ve sitoplazmik tübülleri arasındaki kompleks işbirliğinin bir sonucu olarak spermatidler seminifer tübülün lümen sınırına kadar ilerletilir (45). Orada olgunlaşmış spermatidler hücrelerarası köprülerini kapatırlar, temaslarını germinal epitele bağlarlar ve artık spermatozoa olarak adlandırılan serbest hücreler haline gelirler. Kümülatif RNA granülleri, birkaç mitokondri, lipid damlası ve membran içeren spermatidlerin daha

küçük kısımları rezidüel cisimler oluştururlar. Bunların çoğu sertoli hücreleri tarafından toplanır ve sindirilir (46).

#### **4.3. Seminal Vezikül**

Seminal veziküller (SV), erkek genitoüriner sisteminin bir parçasıdır. Erkek cinsel organları arasında penis, testisler, boşaltım genital kanalları, vas deferens, SV'ler, prostat ve bulbüretral bezler bulunur. SV, erkek doğurganlığında önemli bir rol oynayan yardımcı bez olarak düşünülür. Erkek genital organları, matür spermlerden oluşan spermi üretmek ve dışarı atmak için birlikte çalışırlar. SV'ler bilateral bezlerdir. Bunlar 5-7 cm uzunluğundadır. SV'ler üst kısımları yuvarlaktır ve daha aşağıya doğru koniktir. Mesane sırtında, vas deferens'e aşağı ve yanal olarak bulunur. SV'lerin ikili düzenlemesi "V" şeklindedir. Üreterler üstün ve SV'ler arasındadır. SV'ler prostat bezinin üstünde pelvik boşluğunun en alt kısmında yer alır. SV kanallar ampulla vas deferens ile kenetlenir ve prostatik üretraya açılan boşalma kanalını oluştururlar (47).

SV'ler sarımsı, alkalın bir sıvı üreten çok sayıda granül hücreler içerir. Bu sıvı fruktoz, proteinler ve C vitamini içerir. Testosteron seviyesi bu hücreler üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Hücrelerin büyüklük ve aktivite düzeylerini dikte eder. Sıvı fruktozu, sperm motilitesi için enerji sağlar. Bu sıvı, boşalmış toplam hacmin % 50'sini oluşturur. Geri kalan sperm sıvısı hacmi, prostat bezinden, vaz deferens ampülünden az bir kısmı ise bulbüretral bezlerden ve Cowper bezlerinden gelmektedir (48).

#### **4.4. İnfertilite**

İnfertilite, bir yıldır düzenli olarak korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebe kalmamak olarak tanımlanır (49). Bu tanım, genel popülasyonda, gebe kalma oranının (örn., Bir çiftin ovülasyondaki korunmasız cinsel ilişkiye giren ilk aydaki gebelik şansının) yaklaşık % 20 olduğu bilgisini yansıtır (50). Çiftlerin % 60'tan fazlasının ilk altı ay içinde, bir yıl içinde % 80-90 ve iki yıl içinde % 90-95 arasında gebe kalması beklenir (51). Kısırlığın üreme çağındaki çiftlerin % 15'ini etkilediği tahmin edilmektedir (52). Kısırlığın nedeni, kadın veya erkek faktörlerden her ikisinin birleşiminden veya açıklanamayan nedenlerden kaynaklanabilir.

#### 4.4.1. Dişi İnfertilitesi

Yumurtlama disfonksiyonu kısırlığın yaklaşık % 17'sinde (53) ve kadın infertilitesinde % 40'a kadar çıkmaktadır. Oligomenore ve menore gibi menstruasyon bozuklukları ortak özellikler olmakla birlikte, ovülasyon bozukluğu da daha az belirgindir. Yumurtlama disfonksiyonunun en yaygın nedenleri polikistik over sendromu, obezite, düşük kilo, aşırı egzersiz, tiroid fonksiyon bozukluğu ve hiperprolaktinemi'dir (52).

Tubal faktörler kadın infertilitesinin en az % 25'ini oluşturur. Tüp bozukluğu için risk faktörleri, önceki pelvik inflamatuvar hastalık, önceki ektopik gebelik, endometriozis ve önceki pelvik cerrahiyi içerir (54). İnfertilite, tam ya da kısmi tıkanıklığa ya da fallop tüplerindeki hareket bozukluğuna bağlıdır; bu da oosit toplama ve oosit, embriyo ve sperm nakilini engelleyebilir (55). Endometriozis, endometriyal benzeri dokunun, yumurtalık, yumurta kanalları veya periton boşluğunda rahim boşluğunun dışına çıktığı bir durumdur. Birkaç yönden üremeye müdahale eden çok faktörlü bir hastalık olarak düşünülür (56). Endometriozun kadın infertilitesinin % 17'sinden fazlasını oluşturabileceği ve genel popülasyondaki prevalansın yaklaşık % 10 olduğu tahmin edilmektedir (57). Endometriozisin adet döneminde % 2-10 arasında değişen bir gebelik şansını azalttığı tahmin edilmektedir (58).

#### 4.4.2 Erkek İnfertilitesi

Erkek kaynaklı faktörler infertilite vakalarının yaklaşık % 26'sını oluşturmaktadır (53). Erkek infertilitesi genellikle anormal semen analiziyle ilişkilidir ancak normal bir semen analizi ile idiyopatik olabilir (59). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) laboratuvar el kitabı 2010'dan sperm için referans değerler belirlemiştir Tanı ve tedaviyi yönlendirecek özelliklere sahiptir (60). Primer testiküler başarısızlık erkek infertilitesinin en yaygın nedenidir (61). Diğer nedenler arasında sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar, kromozom bozuklukları, travma, doğum kusurları, sigara kullanımı (62), obezite (63) ve yaş (64) sayılabilir. Bu faktörlerin hepsi, anormal bir sperm sayısına, morfolojisine, fonksiyonuna veya potensi bozukluğa katkıda bulunabilir. İnfertil erkeklerin yaklaşık % 26'sında anormal bir sperm örneğinin nedeni bilinmemektedir. Spermatogoniklerin % 10'undan fazlasının (61) bozulması genetik kusurlar (65, 66) ile açıklanmaktadır ve erkek infertilitesinin genetik nedenleri üzerine giderek artan bir literatür bulunmaktadır

(65, 67, 68). Örneğin, spermatogenezin kompleks regülasyonunda hem otozomal hem de cinsiyet kromozom genleri yer alır (69, 70). Bununla birlikte, sendromik olmayan otozomal gen defektleri, erkek infertilitesine neden olabilir; SPATA16, PICK1 mutasyonlarıyla, PRMT6, PEX10 ve SOX5 genlerindeki DPY192L2 genleri ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), sperm kusurları veya spermatogenezis ile ilişkili bulunmuştur (67). Erkek otozomal kromozom varyasyonu, yani kromozom segmentlerinin boyu veya boyanmasında farklılıklar döllenme oranı ile negatif ilişkilidir (71) ve IVF sonrasında klinik gebelik oranı (69, 70), kadınlarda bu gibi bulguların etkisi yoktur. Buna ek olarak baba veya maternal Metilen-tetra-hidrofolat redüktaz geninde bir polimorfizm tekrarlayan gebelik kaybıyla ilişkilendirilmiştir (72, 73). Hızlı DNA dizileme teknolojileri ile genom kapsamlı analizlerinin idiyopatik erkek infertilitesinin arkasındaki "gizli" genetik faktörleri tanımlamasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir (66).

#### **4.5. Egzersiz Fizyolojisi**

Egzersiz fiziksel zindeliği ve genel sağlığı ve sağlığı geliştiren veya koruyan herhangi bir bedensel aktivitedir (74). Büyümenin ve gelişimin artması, yaşlanmanın önlenmesi, kasların güçlendirilmesi, atletik becerilerin artırılması, kilo kaybı veya bakım ve ayrıca keyif gibi çeşitli nedenlerle gerçekleştirilir. Sık ve düzenli fiziksel egzersiz, bağışıklık sistemini güçlendirir ve kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet ve obezite gibi hastalıkların önlenmesine yardımcı olur (75, 76). Ayrıca, stres ve depresyonu önlemek, uyku kalitesini artırmaya ve uykusuzluk gibi hastalıkları tedavi etmek, pozitif benlik saygısına teşvik etmek veya korumak, akıl sağlığını iyileştirmek, sabit sindirim sağlamak, kabızlık ve gaz tedavisinde farmasötik olmayan uyku yardımı olarak görev yapabilir. Egzersiz doğurganlık sağlığını düzenler ve daha yüksek benlik saygısı ile bağlantılı olarak bulunan bir kişinin cinsel çekiciliğini veya vücut imajını artırır (77, 78).

Fiziksel egzersizler genel olarak insan vücudundaki genel etkisine bağlı olarak üç tipte gruplandırılır. Bunlar; aerobik egzersiz, anaerobik egzersiz ve esneklik egzersizleridir (79).

#### **4.5.1. Aerobik Egzersiz**

Aerobik egzersiz diğeri ismiyle kardiyo, esasen aerobik enerji üretme sürecine bağlı olan düşük ila yüksek yoğunluklu fiziksel egzersizdir (80). Aerobik, kelimenin tam anlamıyla "serbest oksijen ile ilgili" veya "serbest oksijen gerektiren" anlamına gelir (81) ve aerobik metabolizma yoluyla egzersiz sırasında enerjiyi yeterince karşılamak için oksijen kullanımına atıfta bulunur (82). Genellikle, aerobik metabolizma ile yeterince desteklenen hafif ila orta yoğunluklu aktiviteler, uzun süreler boyunca sürdürülebilir (80). Aerobik egzersiz örnekleri arasında bisiklet sürme, yüzme, tempolu yürüyüş, ip atlama, kürek çekme, yürüyüş, tenis oynama ve uzun yavaş mesafe eğitimi yer alır (79).

#### **4.5.2. Anaerobik Egzersiz**

Anaerobik egzersiz, laktat oluşumuna yetecek kadar yoğun fiziksel bir egzersizdir. Sporcular, dayanma gücü olmayan sporlarda, hız ve gücü arttırmak için ve kas kütlesi oluşturmak için vücut geliştiriciler tarafından kullanılır. Anaerobik egzersiz kullanarak eğitilmiş kas enerjisi sistemleri, aerobik egzersiz ile karşılaştırıldığında farklı gelişir ve kısa süreli, yüksek yoğunluklu aktivitelere neden olur ve bu da saniyelerden yaklaşık 2 dakikaya kadar sürdürülebilir (83). Güç ve direnç antrenmanını içeren anaerobik egzersiz, sağlam, güçlendirici ve tonik kasların yanı sıra kemik kuvveti, denge ve koordinasyonu da geliştirebilir. Mukavemet hareketleri örnekleri; şınav (push-up), ileri hamle hareketi (lunge), barfiks (pull-up) ve ön kol (biceps) hareketleridir. Anaerobik egzersiz aynı zamanda ağırlık antrenmanı, fonksiyonel egzersiz, eksantrik antrenman, interval egzersiz, sprint ve yüksek yoğunluklu interval egzersizi kısa süreli kas gücünü artırır (79, 84).

#### **4.5.3. Aerobik ve Anaerobik Egzersiz Kıyaslanması**

Aerobik egzersiz ve fitness anaerobik egzersizle karşılaştırılabilir, bu anaerobik egzersizlerin en kuvvetli olduğu en çarpıcı örnek kısa mesafeli koşudur. İki egzersiz türü, kas kasılmalarının süresi ve yoğunluğu ile kasta enerjinin nasıl üretildiğine göre farklılık gösterir (85). Kasılan kasların endokrin fonksiyonları üzerine yapılan araştırmalar, hem aerobik hem de anaerobik egzersizin, yeni doku büyümesi, doku onarımı ve çeşitli anti-inflamatuar fonksiyonlar da dahil olmak üzere miyokinlerin

salınımını teşvik ettiğini ve bu da gelişme riskini azalttığını göstermiştir. Miyokin sekresyonu sırayla kasılan kas miktarına ve kasılmanın süresi ve yoğunluğuna bağlıdır. Bu nedenle, her iki egzersiz tipi de endokrin faydaları sağlar (86).

Neredeyse tüm koşullarda anaerobik egzersize aerobik egzersizler eşlik eder, çünkü aerobik sistemin kapasitesini aşan enerji talepleri nedeniyle daha az etkili anaerobik metabolizma aerobik sistemi desteklemelidir. Genel olarak aerobik egzersiz olarak adlandırılan şey daha iyi "sadece aerobik" olarak adlandırılabilir, çünkü tüm karbonhidrat aerobik olarak enerjiye dönüştürülecek şekilde piruvat fermantasyonu yoluyla laktat üretmeyecek kadar düşük yoğunlukta olacak şekilde tasarlanmıştır. Başlangıçta artan efor esnasında kas glikojenleri, glikoz üretmek için parçalanır, bu glikoliz, sonra karbondioksit ve su üretmek üzere oksijen ile reaksiyona giren piruvat üreten glikolizdir ve enerjiyi bırakır. Oksijen eksikliği varsa (anaerobik egzersiz, patlayıcı hareketler), karbonhidrat daha hızlı tüketilir, çünkü piruvat laktata fermente olur. Egzersizin yoğunluğu, kardiyovasküler sistemin kasları oksijen ile besleyebileceği hızı aşarsa, laktat birikimi ile sonuçlanır ve egzersize devam etmenin imkânsız hale gelmesine neden olur. Laktat oluşumunun hoş olmayan etkileri başlangıçta kaslardaki yanma hissi içerir ve laktatın kan dolaşımından uzaklaştırılmasına izin verilmeden egzersize devam edilmesi halinde nihayetinde mide bulantısı ve hatta kusmayı içerir.

Kasdaki glikojen seviyeleri düşmeye başladığında, glikoz karaciğer tarafından kan dolaşımına salınır ve yağ metabolizması aerobik yollara yakıt sağlayacak şekilde artırılır. Aerobik egzersiz yoğunluğuna bağlı olarak glikojen rezervleri, yağ rezervleri veya ikisinin bir kombinasyonu ile sağlanabilir. % 65 maksimum oksijen ( $VO_2$  max) (30 yaşında bir insan için dakikada 150 kalp atış hızı) ile uzun süreli orta düzey aerobik egzersiz, yağın toplam enerji harcamasına azami katkıda bulunmasına neden olur. Bu seviyede, egzersizin süresine bağlı olarak yağ, toplamın % 40 ila % 60'ına katkıda bulunabilir. Şiddeti % 75' in üzerinde olan egzersiz  $VO_2$  max (160 atım/ dk) esas olarak glikojeni yakar (87- 89).

#### **4.6. Düz Kas**

Düz kasların çoğu tek ünitelidir yani tüm kas kontraksiyonları veya tüm kas gevşemeleri aynı anda olur, fakat trakea, geniş elastik arterler ve göz irisi içinde çok

üniteli düz kas vardır. Bununla birlikte, tek ünite düz kası en yaygındır ve kan damarlarını (büyük elastik arterler hariç), üriner sistem ve sindirim sistemini sıralar.

Aynı zamanda, tek ve çok üniteli düz kası terimi aşırı basitleştirmeyi temsil eder. Bunun nedeni, çoğunlukla düz kasların kontrol edilmesi ve farklı sinirsel unsurların bir kombinasyonu tarafından etkilenmesi gerçeğidir. Buna ek olarak, zamanın çoğunun bazı hücre-hücre iletişimi ve aktivatör / inhibitörlerin yerel olarak üretileceği gözlenmiştir. Bu, çok üniteli düz kasta bile biraz koordineli bir tepki yaratır (90).

Düz kas yapısı, fonksiyonu, kasılmanın düzenlenmesi ve uyarılma-kasılma açısından iskelet kası ve kalp kasının temelinden farklıdır. Düz kas hücre sitoplazmasının hacminin büyük bir kısmı mukozal ve aktin molekülleri tarafından birlikte alınır, gerilme yapıları zinciriyle kontraksiyon yapma kabiliyetine sahiptir ve tüm düz kas dokusuna ait kasılmayı onlarla yapar. Düz kas, stresli durumlarda gönüllü olarak kontrol edilemeyen tek kas türüdür (91).

#### **4.6.1. Kasılma Mekanizması**

Düz kas kontraksiyonu, miyozinin ve aktin filamentlerinin (kayan bir filament mekanizması) birbirine sürüklenmesinden kaynaklanır. Bunun gerçekleşmesi için gereken enerji ATP'nin hidrolizi ile sağlanır. Miyozin, ATP'yi kullanarak, miyozinin bir bölümünün moleküler konformasyonel değişikliğini üreten ve hareket üreten bir ATPaz olarak işlev görür. Filamentlerin birbirleri üzerine hareketi, miyozin filamentlerinden çıkıntı yapan küresel başlar, çapraz köprüler oluşturmak üzere aktin filamentleri ile bağlantı kurduğunda ve etkileşime girdiğinde gerçekleşir.

Miyozin başları aktin filamenti boyunca küçük bir mesafede (10-12 nm) eğilir ve sürüklenir. Daha sonra başlar aktin filamentini serbest bırakır ve açığı, aktin filamenti üzerindeki başka bir bölgeye daha uzak bir mesafede (10-12 nm) yeniden konumlandırmak için değiştirir. Daha sonra aktin molekülüne yeniden bağlanıp daha da sürükleyebilirler. Bu işleme Crossbridge cycling (çapraz köprü döngüsü) denir ve tüm kaslar için aynıdır.

Kalp ve iskelet kasının aksine, düz kas kalsiyum bağlayıcı protein troponini içermez. Kasılma, kalsiyum ile aktive edilen troponin sistemi yerine miyosinin kalsiyumla düzenlenmiş bir fosforilasyonu ile başlatılır. Çapraz köprü döngüsü miyozin

ve aktin komplekslerinin büzülmesine neden olur, bu da çekme yapılarının tüm zincirleri boyunca artan gerilime neden olur, nihayetinde tüm düz kas dokusunun kasılmasını sağlar (92).

#### 4.6.2. Kalsiyum Sensitizasyon Mekanizması ve Düz Kas Kontraksiyonu

MHZ kinazın  $Ca^{2+}$  'ye bağımlı aktivasyonuna ilaveten, miyozin hafif zincir fosforilasyon durumu, MHZ fosfataz ile daha da düzenlenir ve yüksek enerjili fosfatı düz kas gevşemesini teşvik etmek için miyozinin hafif zinciri bu enzimden uzaklaştıırır. MHZ fosfatazının üç alt birimi vardır: 37 kDa katalitik altbirim, 20 kDa değişken altbirim ve 110 ila 130 kDa miyozin bağlayıcı altbirim. Miyozin bağlayıcı altbirim, fosforile olduğunda, MHZ fosfataz enzim aktivitesini inhibe eder ve miyozin hafif zincirinin fosforile kalmasını sağlar, böylece kasılmayı arttırır. Küçük G proteini RhoA ve onun alt hedef Rho kinazı, MHZ fosfataz aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bir serin / treonin kinazı olan Rho kinaz, MHZ fosfatazın miyozin bağlayıcı alt birimini fosforile eder ve aktivitesini inhibe eder ve böylece miyozin hafif zincirinin fosforile durumunu yükseltir. Fasudil ve Y-27632 gibi Rho kinazın farmakolojik inhibitörleri enzim  zerindeki ATP bağlanma yeri ile rekabet ederek aktivitesini bloke eder. Rho kinaz inhibisyonu, birçok farklı agoniste kasılan düz kas parçalarının gevşetilmesine neden olur. Sağlam canlıda, Rho kinazın farmakolojik inhibitörleri atardamarlardaki düz kasların gevşemesine neden olarak kan basıncını düşürücü bir etki yaratmaktadır (93, 94).

Düz kas fizyologunun karşı karşıya bulunduğu önemli bir soru şudur: RhoA / Rho kinaz-sinyalizasyon kaskadının reseptör işgali ve  $Ca^{2+}$  uyarıcı aktivitesinin aktivasyonu arasındaki bağlantı nedir?

Reseptörlerin guanin nükleotid değişim faktörleri (RhoGEFs) yoluyla RhoA / Rho kinaz sinyallesine bağlanmış heterotrimerik bir G proteinini aktive ettiği düşünülmektedir. RhoGEFler, RhoA'nın aktivasyonunu kolaylaştırdığından, heterotrimerik G protein reseptörü eşlemesi yoluyla sinyal verme süresini ve yoğunluğunu düzenler. İnsan genomunda 70 RhoGEF var ve düz kasında    RhoGEF tanımlanmıştır: PDZ-RhoGEF, LARG (lösemi ile ilişkili RhoGEF) ve p115-RhoGEF. RhoGEF proteinlerinin artmış ekspresyonu ve / veya aktivitesi düz kasın kontraktıl aktivasyonunu artırabilir ve bu nedenle, artmış bir yanıtın patofizyolojide hipertansiyon,

astım, vb. hastalıkların oluşmasına katkıda bulunduğu görülmüştür. Birkaç çalışma, MHZ kinaz ve MHZ fosfatazın ek düzenleyicilerine bir rol önerdiğini ortaya koymaktadır (95, 96). Calmodulin bağımlı protein kinaz II,  $Ca^{2+}$  için MHZ kinazın duyarlılığını azaltarak düz kas gevşemesini teşvik eder. Ek olarak, MHZ fosfataz aktivitesi, fazik düz kasında 16-kDa protein telokin tarafından uyarılır ve DG / protein kinaz C, CPI-17'nin bir aşağı akış medyatörü tarafından engellenir.

#### 4.6.3. Düz Kas Gevşemesi

Hafif zincirlerin MHZK tarafından fosforilasyonu, MHZ20 miyozin hafif zincirlerini defosforize eden ve dolayısıyla kasılmayı önleyen bir miyozin hafif zincir fosfatazı ile karşılanır (92). Aktin ve miyozin dinamiklerinde başka sinyal yolları da rol oynar. Genel olarak, düz kası gevşetmesi, miyozin fosfataz aktivitesini arttıran, hücre içi kalsiyum seviyelerini düşüren, düz kasın aşırı polarize edildiği ve / veya aktin ve miyozin kasının düzenlenmesiyle oluşan endotel kaynaklı gevşetici faktörün aracılık ettiği hücre sinyalleme yollarıdır (endojen kannabinoid, sitokrom P450 metaboliti veya hidrojen peroksit) veya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>).

Nitrik oksit ve PGI<sub>2</sub> sırasıyla çözünür guanilat siklaz ve membrana bağlı adenilat siklazı uyarmaktadır. Bu siklazlar tarafından üretilen siklik nükleotitler (cGMP ve cAMP), Protein Kinaz G ve Protein Kinaz A'yı aktive eder ve bir dizi proteini fosforile eder. Fosforilasyon olayları, kalsiyum sensitizasyonunu değiştirerek ve miyozin hafif zincir fosfataz aktivitesini arttırarak, 20kd miyozin hafif zincir fosforilasyonunda bir düşüş olan intraselüler kalsiyumda (L Tipi Kalsiyum kanallarını inhibe eder, IP<sub>3</sub> reseptör kanallarını inhibe eder, sarkoplazmik retikulum Kalsiyum pompası ATPaz'ı uyarır) bir azalmaya yol açar , hücreyi hiperpolarize eden kalsiyuma duyarlı potasyum kanallarının uyarılması ve protein ısıtıcı şok proteini (hsp20) üzerindeki amino asit kalıntısı serin 16'nın Protein Kinaz A ve G tarafından fosforilasyonu sağlanır.

Hsp20'nin fosforilasyonu, aktin ve fokal adhezyon dinamikleri ile aktin-miyozin etkileşimini değiştirdiği görülmektedir ve yeni kanıtlar, hsp20'nin 14-3-3 proteinine bağlanmasının bu sürece dahil olduğunu gösterir. Alternatif bir hipotez, fosforile Hsp20'nin fosforile miyozinin aktin ile afinitesini de değiştirebileceği ve çapraz köprü oluşumuna müdahale ederek kasılmayı engellediği hipotezidir.

Endotel türevli hiperpolarize edici faktör, kalsiyum duyarlı potasyum kanallarını ve / veya ATP'ye hassas potasyum kanallarını uyarır ve hücrenin hiperpolarize olan ve gevşeme üreten potasyum akışı uyarır (92, 97).

#### 4.6.4. Düz Kas Kasılma Anormaliteleri

Hücre içi  $Ca^{2+}$  ve MHZ fosforilasyonunu idame ettiren düzenleyici süreçlerdeki değişiklikler, çeşitli organların ve dokuların düz kas hücrelerindeki anormal kontraktıl olaylara katkıda bulunan olası bölgeler olarak önerilmiştir. İlaveten, yukarıdaki hedeflerde  $Ca^{2+}$  ve MHZ fosforilasyonunu etkileyen değişiklikler de etkilenmiştir. Örneğin, artmış vazokonstrüksiyona yol açan  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin afinite, sayı veya alt tipindeki değişiklikler, bazı hipertansiyon türlerinde arteriyel düz kas hücrelerinde karakterize edilmiştir. RhoA / Rho kinaz sinyalizasyon aktivitesindeki artış penis ve klitoris erektıl disfonksiyonuna katkıda bulunabilecek artmış kontraktıl cevaplara yol açar. RhoA / Rho kinaz sinyal yolağının artmış aktivitesi, astım veya ateroskleroz gibi hastalık durumlarında düz kasın kasılmasının veya spastik davranışının artmasına da katkıda bulunabilir (93, 98- 100).

#### 4.7. Noradrenalin

Norepinefrin (INN) (kısaltılmış norepi veya NE) veya noradrenalin (kısaca NA veya NAd), bir hormon ve bir nörotransmitter de dahil olmak üzere çoklu rolü olan bir katekolamindir (101). Bir stres hormonu olarak, norepinefrin dikkatin ve tepki veren eylemlerin kontrol edildiği beynin bölümlerini etkiler. Norepinefrin, epinefrin ile birlikte, doğrudan kalp atış hızını arttıran, enerji depoları içerisindeki glikoz salınımını tetikleyen ve iskelet kasına artan kan akışını sağlayan savaş ya da kaç tepkisinin temelini oluşturur. Norepinefrin beyinde lokus serülozu ile diffüz olarak salındığında nöroinflamasyonunu da bastırabilir (102).

Norepinefrin bir ilaç gibi davrandığında,  $\alpha$ -adrenerjik reseptör aktivasyonu vasküler tonusu arttırarak kan basıncını arttırır. Damar direncinde meydana gelen artış, refleks bradikardi adı verilen, kalp hızında düşme ile sonuçlanan baroreseptör refleksi adı verilen kalp üzerindeki doğrudan uyarıcı etkilerin üstesinden gelen telafi refleksi tetikler. Norepinefrin dopamin  $\beta$ -hidroksilaz ile sentezlenir (103). Adrenal medulladan bir hormon gibi kana salınır ve aynı zamanda noradrenerjik nöronlardan salınan merkezi

sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminde bir nörotransmitterdir. Norepinefrin'in eylemleri, adrenerjik reseptörlere bağlanma yoluyla gerçekleştirilir.

#### 4.7.1. Noradrenalin Biyokimyasal Mekanizması

Norepinefrin dopamin  $\beta$ -hidroksilaz (DBH) enzimi ile insan vücudundaki dopaminden sentezlenir. Norepinefrin amino asit tirozinden adrenal medullada ve sempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronlarındaki bir dizi enzimatik basamakla sentezlenir. Tirozun dopamine dönüşümü çoğunlukla sitoplazmada görülürken, dopamin  $\beta$ -monooksijenaz ile dopaminin norepinefrine dönüşümü ağırlıklı olarak nörotransmitter veziküllerde meydana gelir (104). Metabolik yol şu şekildedir:



Dolayısıyla norepinefrinin doğrudan öncülü, esas amino asit fenilalaninden veya esansiyel olmayan amino asit tirozinden dolayı olarak sentezlenen dopamin'dir (104).

Fenilalanin, fenilalanin hidroksilaz enzimi tarafından tirozine dönüştürülür, kofaktörler olarak moleküler oksijen ( $O_2$ ) ve tetrahidrobiopterin bulunur. Tirozin, tetrahidrobiopterin,  $O_2$  ve muhtemelen demirleyici demir ( $Fe^{2+}$ ) ile birlikte tampon hidroksilaz enzimi tarafından L-DOPA'ya dönüştürülür. L-DOPA, bir kofaktör olarak piridoksal fosfat ile aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi (DOPA dekarboksilaz olarak da bilinir) tarafından dopamine dönüştürülür. Daha sonra dopamin, dopamin  $\beta$ -monooksijenaz (eskiden dopamine  $\beta$ -hidroksilaz olarak bilinir), yardımcı faktörler olarak  $O_2$  ve askorbik asit ile norepinefrine dönüştürülür (104).

Norepinefrin'in kendisi, kofaktör olarak S-adenosil-L-metionin ile feniletanolamin N-metil transferaz enzimi tarafından epinefrine dönüştürülebilir (104).

#### 4.7.2. Noradrenerjik Sistem ve Noradrenalin

Birçok diğer biyolojik aktif madde gibi, norepinefrin etkilerini, hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanarak ve aktive ederek uygular. Alfa ve beta adrenerjik reseptörler olarak bilinen iki geniş norepinefrin reseptörü ailesi tespit edilmiştir. Alfa reseptörleri  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  alt tiplerine ayrılmıştır; Beta reseptörlerini  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\beta_3$  alt tiplerine sokar (105). Bunların hepsi, G proteinine bağlı reseptörler olarak işlev görürler, yani karmaşık bir ikinci mesajlaşma sistemi yoluyla etkilerini gösterirler.

Alfa-2 reseptörleri genellikle inhibe edici etkilere sahiptir, ancak birçoğu presinaptik olarak (yani norepinefrin salgılayan hücrelerin yüzeyi üzerinde) bulunur, bu nedenle  $\alpha_2$  aktivasyonunun net etkisi, salınan norepinefrin miktarında genellikle bir azalmadır. Alfa-1 reseptörleri ve her üç tip beta reseptörü genellikle eksitator etkilere sahiptir (105).

#### **4.7.3. Noradrenalinin Depo Edilmesi, Salınımı ve Geri Alımı**

Beyindeki norepinefrin bir nörotransmitter olarak işlev görür ve tüm monoamin nörotransmitterlerinde ortak olan bir dizi mekanizma tarafından kontrol edilir. Sentezden sonra, norepinefrin, veziküler monoamin taşıyıcı (VMAT) tarafından sitozolden sinaptik veziküllere taşınır (106). Norepinefrin sinaptik yarık içine atılınca kadar bu veziküllerde depolanır, tipik olarak bir aksiyon potansiyeli, veziküllerin, içeriğini, ekzositoz olarak adlandırılan bir işlem yoluyla doğrudan sinaptik yarık içine salmasına neden olur (105).

Sinapsda bir kez, norepinefrin reseptörlere bağlanır ve onları harekete geçirir. Aksiyon potansiyelinden sonra, norepinefrin molekülleri hızla reseptörlerinden ayrılırlar. Daha sonra öncelikli olarak norepinefrin taşıyıcı (NET) aracılığıyla geri alım yoluyla presinaptik hücrenin içine emilir (107). Sitoza geri döndüğünde, norepinefrin monoamin oksidazla parçalanabilir veya VMAT tarafından veziküllere yeniden paketlenir, bu da gelecekteki salım için kullanılabilir hale getirilir (108).

#### **4.7.4. Noradrenalin ve Santral Sinir Sistemi**

Beyindeki noradrenerjik nöronlar, aktive edildiğinde beynin geniş alanlarında etkiler yapan bir nörotransmitter sistem oluştururlar. Etkiler, uyanıklık, uyarılma ve eylem için hazır olma durumunda kendini gösterir. Noradrenerjik nöronlar (diğer bir deyişle, birincil nörotransmitter norepinefrin olan nöronlar) nispeten az sayıdadır ve hücrelerinin vücutları nispeten küçük beyin alanları ile sınırlıdır ancak birçok beyin bölgesine projeksiyonlar gönderir ve hedefleri üzerinde güçlü etkiler yapar. Bu noradrenerjik hücre grupları ilk olarak 1964 yılında Annica Dahlström ve Kjell Fuxe tarafından haritalandı ve kimileri "A" harfi ile başlayan etiketler atadı ("aminergik" için) (109). Onların düzeninde A1 ila A7 alanları, nörotransmitter norepinefrini içerir (A8 ila A14, dopamin içerir). Noradrenerjik hücre grubu A1, medulla'nın kaudal ventrolateral

kısımında bulunur ve vücut sıvısı metabolizmasının kontrolünde rol oynar (110). Noradrenerjik hücre grubu A2, tek çekirdek olarak adlandırılan beyinsapı bir alanda bulunur; Bu hücreler gıda alımının kontrolü ve strese verilen tepkiler de dahil olmak üzere çeşitli cevaplarla ilişkilendirilmiştir (111). A5 ve A7 hücre grupları esas olarak omuriliğe yöneliktir (112).

Beyindeki norepinefrinin en önemli kaynağı noradrenerjik hücre grubu A6 içeren ve hücre grubu A4'e bitişik olan locus coeruleus'dur. Locus coeruleus mutlak terimlerle oldukça küçüktür, primatlarda yaklaşık olarak 15.000 nöron, beyindeki nöronların bir milyonda birinden daha azını ihtiva ettiği tahmin edilmekle birlikte beynin her büyük kısmına ve spinal korda projeksiyonlar gönderir (113).

#### **4.8. Streptozotosin**

Dişabet, klinik olarak pankreatik  $\beta$  hücreli karsinomanın tedavisinde kemoterapötik bir madde olarak kullanılan *Streptomyces achromogenes*'den türetilen bir glukosamin-nitrosourea bileşeni olan streptozotosin (STZ) tarafından indüklenir. STZ pankreatik  $\beta$ -hücrelerine zarar verir ve hipoinsülinemi ve hiperglisemi ile sonuçlanır (114). STZ doza bağılı olarak 2 yolla dişabetik bir durum oluşturabilir.  $\beta$ -hücrelerinin seçiciliğı kimyasalın GLUT2 glikoz taşıyıcı reseptör içerisinde girdikten sonra  $\beta$  hücrelerinde tercihli olarak biriktirilmesi ile ilgilidir: glikoz ile kimyasal yapısal benzerlik STZ'nin bu reseptöre bağlanmasını sağlar. Etki modu, fare çalışmalarında en iyi şekilde sergilenmiştir. Yüksek dozlarda, tipik olarak tek başına verildiğinde, STZ, sitotoksik nitrosourea bileşiklerinininkine tekabül eden alkile edici özelliğıyle  $\beta$  hücrelerini hedef alır (115). Düşük dozlarda, genellikle çoklu maruziyetlerde verilirse, STZ muhtemelen glutamik salımı ile ilişkili olan bir bağışıklık ve iltihap reaksiyonu ortaya çıkarır Asit dekarboksilaz otoantijenler. Bu durumda,  $\beta$  hücrelerinin tahrip edilmesi ve hiperglisemik durumun indüksiyonu, pankreatik adacıklardaki lenfositleri de içeren inflamatuvar infiltratlarla ilişkilidir (116). STZ, hepatotoksisite ve nefrotoksisite de dahil olmak üzere iyi bilinen yan etkilere sahiptir (115, 117- 119).

## **5. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma protokolünün etik onayı (Onay kodu: 2017/39) Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alınan bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

### **5.1. Deney Hayvanlarının Seçimi**

Bu deneysel çalışmalarda erişkin (8 haftalık, ağırlıkları ortalama 250-300 gram arasında) Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden sağlanarak kullanılmıştır. Hayvanlar 22-25 °C arasında, % 65-70 nem içeren ortamda 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüde, her kafeste 10 hayvan bulunacak şekilde tutulmuştur. Çalışmada toplam 40 hayvan kullanılmıştır. Her gruptaki sıçanlar işaretleme yöntemiyle numaralandırılmıştır. Beslenmeleri standart pellet halindeki sıçan yemleri ve musluk suyuyla sağlanmıştır.

### **5.2. Deney Düzeni**

Diabet tetiklemek için literatürde tarif edilen ve laboratuvarımızda da başarı ile uygulanan yönteme uygun olarak, erişkin erkek sıçanlara 60 mg/kg dozunda STZ intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Uygulanan STZ 1 hafta içerisinde beta hücrelerini harabiyete uğratarak hayvanlarda diyabet gelişimine neden olmuştur. 1 hafta sonunda hayvanlar 12 saat öncesinden aç bırakılarak açlık kan şekerlerine bakılmıştır. Açlık kan şekeri 300 mg/dL üzerinde olan sıçanlar diyabetli olarak kabul edilmiştir. Daha sonraki süreçte ortalama 3 ila 4 hafta gibi bir sürede sıçanlarda diyabete bağlı olarak nöropati gelişimi beklendi. Literatürde kontrolsüz diyabet olan sıçanlarda bu sürede nöropati geliştiği ve düz kaslarda kontraktıl fonksiyonların da etkilendiği bilinmektedir.

Farklı şiddetteki egzersizin (ve egzersizle salıverilmesi beklenen endojen irisinin) etkilerini değerlendirmek için hayvanlar aşağıdaki gruplara ayrılmıştır. Kontrol (n=10), diyabet, diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubu (n=10) ve diyabet + yüksek şiddetli egzersiz grubu (n=10) olmak üzere dört alt gruba ayrılmıştır.

Açlık kan şekeri ölçümünden 1 hafta sonra egzersiz uygulanacak sıçanlar bir hafta süresince treadmill koşu bandı sisteminde adaptasyona alınmıştır. Treadmill adaptasyonu 1. Gün: Hız= 0,3 km/saat Süre= 10 dk, 2. Gün: Hız= 0,5 km/saat Süre= 20 dk, 3. Gün: Hız= 0,8 km/saat Süre= 30 dk, 4. Gün: Hız= 0,9 km/saat Süre= 40 dk, 5.

Gün: Hız= 1 km/saat Süre= 60 dk olacak şekilde düzenlenip, teste geçilmeden son iki gün sıçanlar dinlenmeye alınmıştır. Egzersiz yöntemi, yüksek şiddet ve düşük şiddet olmak üzere iki farklı kısımdan oluşmuştur. Yüksek şiddetli egzersizde sıçanlar 60 dk 1km/saat, düşük şiddetli egzersizde ise 30 dk boyunca 0,5 km/saat olacak şekilde egzersize tabi tutulmuştur.

*In vitro* deney protokolleri, seminal vezikül düz kası preparatları kullanılarak izole organ banyosunda yapılan izometrik gerim değişikliği (kasılma-gevşeme) deneylerini kapsamaktadır. Sağ seminal vezikül çıkartılıp, içinde soğuk “fizyolojik tuzlu su” çözeltisi bulunan Petri tabağına, sol seminal vezikül ise histopatolojik değerlendirme için % 10 formaldehit solüsyonuna tespit amaçlı konulmuştur. Etrafındaki dokulardan dikkatlice temizlendikten sonra, kısa eksen boyunca ikiye parçaya kesilerek preparat hazırlanmıştır. İkiye ayrılan seminal vezikül parçaları adrenerjik stimülasyon ve elektriksel alan stimülasyonu yöntemiyle uyarılmıştır.

Hazırlanan izole seminal vezikül preparatları, fizyolojik çözelti içeren 10 ml’lik ısı ceketli cam organ banyolarında, bir ucu izometrik güç çevirgecine (BIOPAC, FDT 05, MAY, Türkiye) bağlı olacak, diğeri ise organ banyosu alt kısmına sabitlenecek şekilde dikey olarak asılmıştır. Fizyolojik çözelti olarak Krebs-Henseleit ([mM]: NaCl, 118.2; KCl, 4.7; MgSO<sub>4</sub>, 1.2; CaCl<sub>2</sub>, 2.5; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2; NaHCO<sub>3</sub>, 25; glukoz, 11) kullanılmıştır. Çözelti, deney boyunca sürekli olarak % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> karışımı ile gazlandırılmıştır (sistemde yer alan gaz tüpü aracılığı ile) ve termostatik kontrollü bir su sirkülatörü aracılığıyla 37°C cam banyonun iki çeperi arasında sıcak su dolandırılarak sabit sıcaklıkta (37 °C) tutulmuştur. İzole organ banyoları içine ilave edilerek uygulanan test maddelerine (noradrenalin veya elektriksel stimülasyon) cevap olarak düz kas preparatlarında oluşan izometrik gerim değişiklikleri, bilgisayar aracılı bir fizyolojik veri toplama ve kaydetme sistemi (BIOPAC MP100, MAY, Türkiye) aracılığıyla kaydedilmiştir. İzole organ banyolarına yerleştirildikten sonra tüm preparatlar 1 gram dinlenme gerimi altında 15 dakika süresince dengelenmeye bırakılmıştır.

Öncül deneyler için bir hayvandan izole edilen seminal vezikül şeritinde adrenerjik agonist (85 µM noradrenalin), diğer şerit için ise 50, 150, 250, 500 ve 750 mV elektriksel alan stimülasyonu uygulanmıştır ve kasılmalar tetiklenmiştir. Seminal

vezikül kasılmalarında uygulanan protokoller, tip 1 diyabetik sıçan modeli için literatürde tarif edilen protokol modifiye edilerek uygulanmıştır.

Histolojik parametreleri tespit amacıyla skorlama yöntemi kullanılmıştır.

Skorlama sonucu aşağıdaki tablodaki gibidir:

| Kontrol                                        |         | Diyabet                                         |         |
|------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------|---------|
| PRE-1                                          | 2-1-2-1 | PRE-1                                           | 1-1-2-1 |
| PRE-2                                          | 1-1-2-1 | PRE-2                                           | 1-1-2-1 |
| PRE-3                                          | 1-1-2-1 | PRE-3                                           | 1-2-3-2 |
| PRE-4                                          | 1-1-1-1 | PRE-4                                           | 1-2-2-1 |
| PRE-5                                          | 1-2-2-1 | PRE-5                                           | 1-1-2-1 |
| PRE-6                                          | 1-2-2-1 | PRE-6                                           | 1-2-2-1 |
| Düşük şiddet egzersiz uygulanmış diyabet grubu |         | Yüksek şiddet egzersiz uygulanmış diyabet grubu |         |
| PRE-1                                          | 1-1-2-1 | PRE-1                                           | 1-1-3-1 |
| PRE-2                                          | 1-1-3-1 | PRE-2                                           | 1-1-2-3 |
| PRE-3                                          | 1-1-2-1 | PRE-3                                           | 1-1-3-1 |
| PRE-4                                          | 1-1-2-1 | PRE-4                                           | 1-1-2-1 |
| PRE-5                                          | 1-1-2-1 | PRE-5                                           | 1-1-3-3 |
| PRE-6                                          | 1-1-2-1 | PRE-6                                           | 1-1-2-2 |

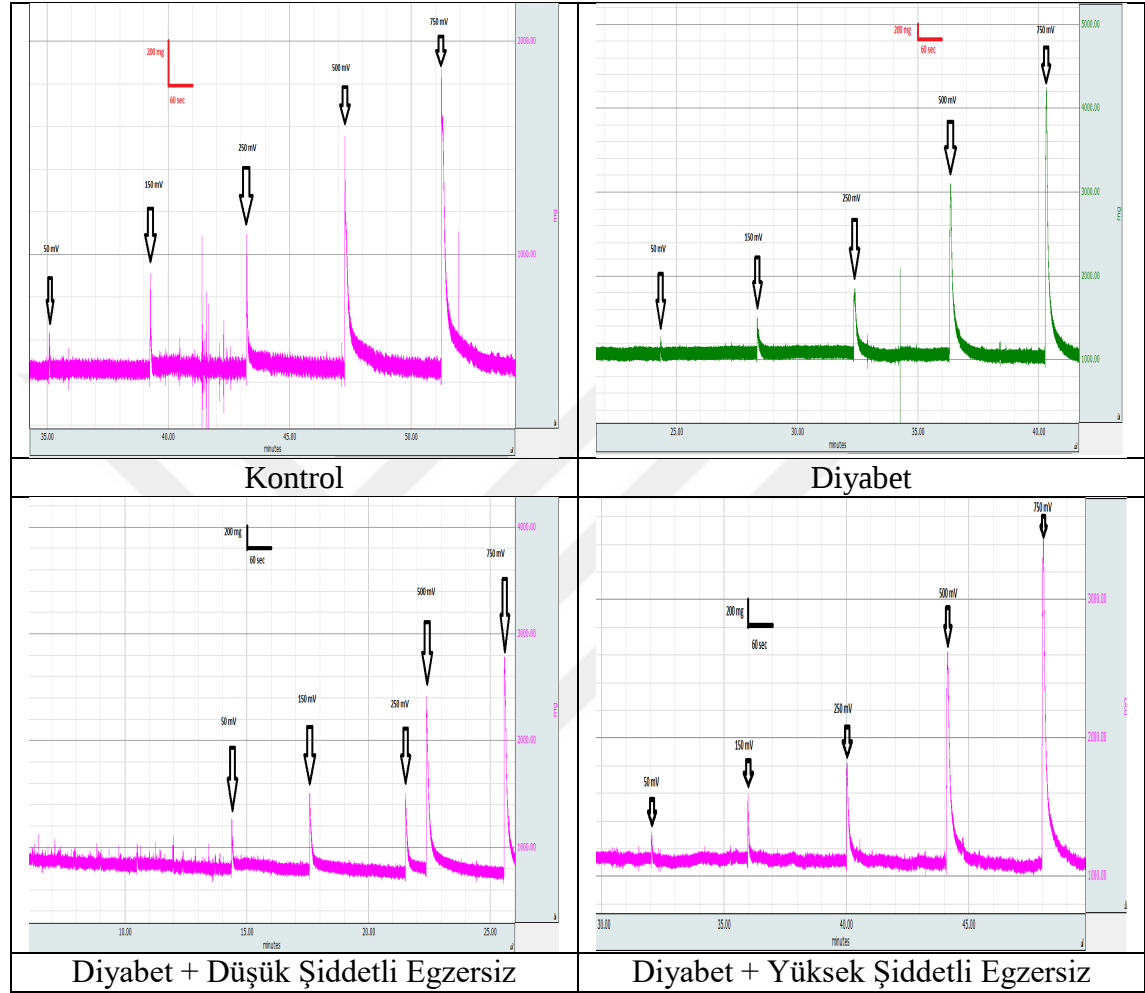
Şekil 1. Histolojik verilerin skorlama yöntem tablosu

### 5.3. İstatistiksel Analizler

Veriler standart  $\pm$  SD olarak sunuldu. Kayıt sisteminde kayıt edilen seminal vezikül düz kasına ait kasılmaların amplitüt, frekans ve kasılma eğrisi altında kalan alan parametreleri değerlendirildi. Bu parametreler 5 dakikalık periyotlar halinde, kontrol ve agonistle (noradrenalin veya elektriksel alan stimülasyonu) tetiklenen kontraksiyon parametreleri bu kasların izole edildiği *in vivo* deney grubuna göre belirlenerek gruplar arasındaki fark irdelendi. Bulgular, SPSS 10.0 istatistik programı yardımıyla Student's t kullanılarak analiz edildi. Çoklu karşılaştırmalarda ANOVA testi kullanıldı ve  $p \leq 0.05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Bu yaklaşım daha önce kendi yayınlarımızda kullandığımız ve literatürde benzer deneysel protokollerini kullanarak farklı kimyasal ajanları test eden literatür dikkate alınarak kararlaştırılmıştır.

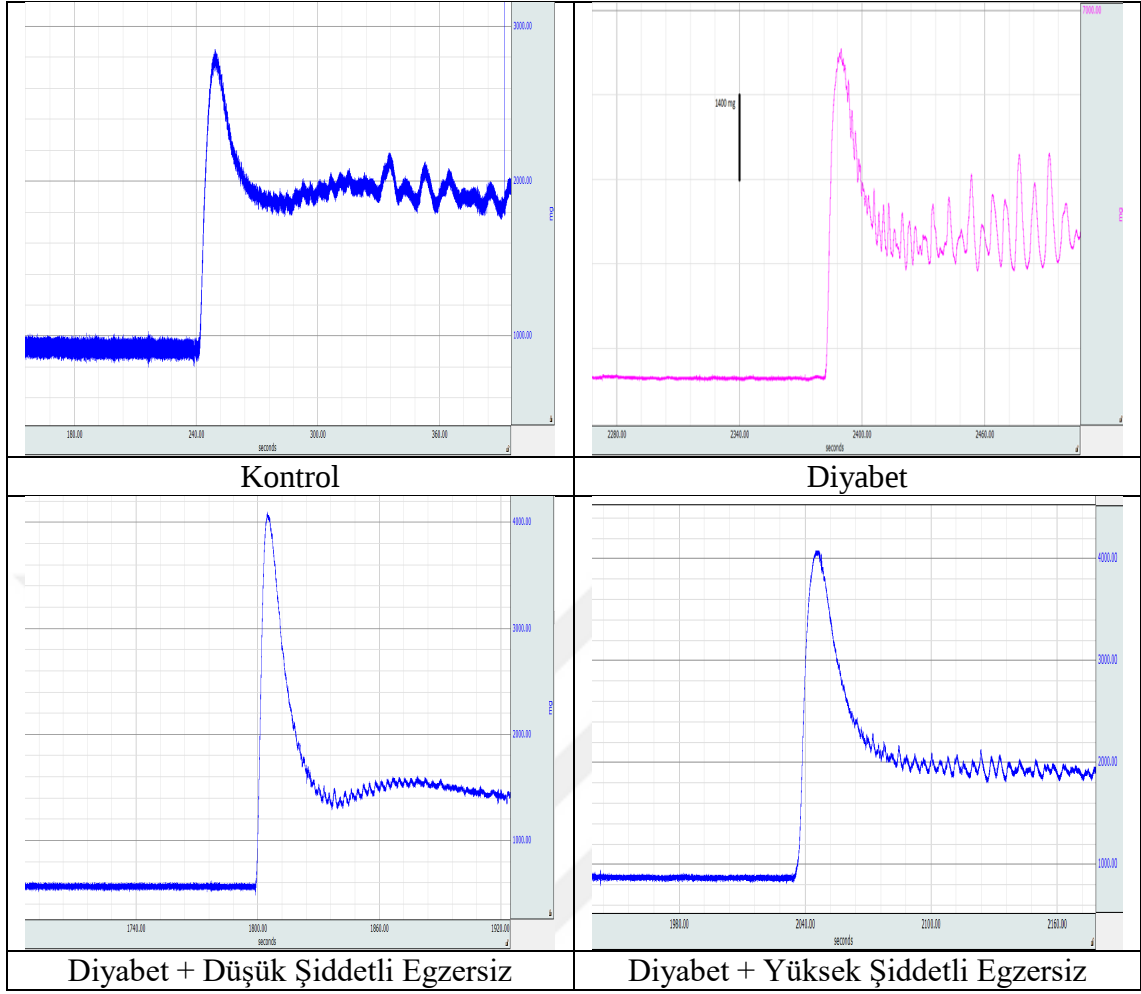
## 6. BULGULAR

### 6.1. Fizyolojik Bulgular



**Şekil 2.** İzole seminal vezikül kesitlerinin farklı şiddette elektriksel alan uyarısına kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler.

Elektriksel uyarılar işaretlenmiş noktalarda uygulanmış tır. Her bir deney grubuna ait temsili bir deney hayvanından alınan veriler sunulmuştur.



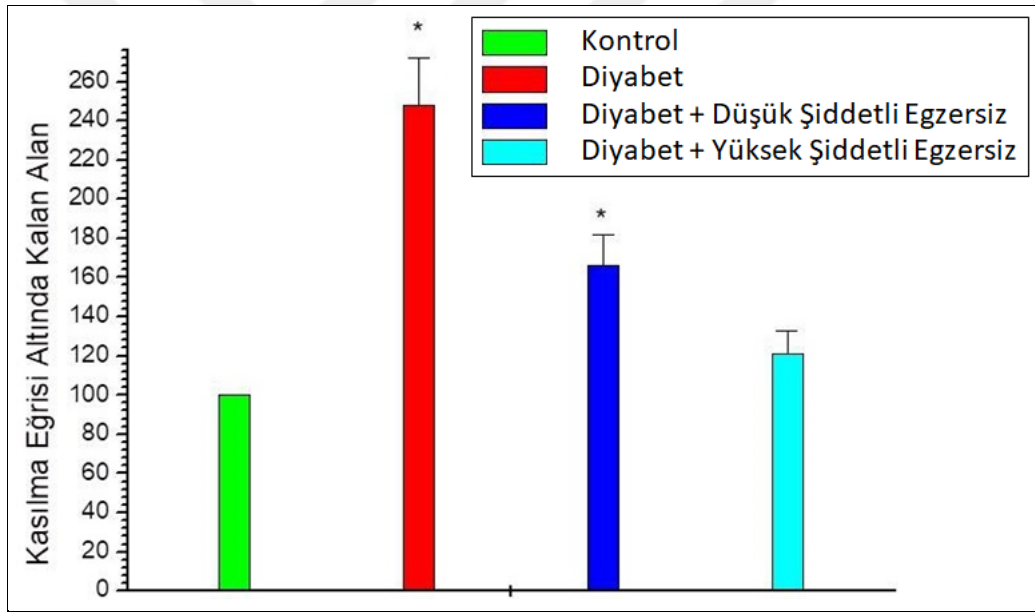
**Şekil 3.** İzole seminal vezikül kesitlerinin noradrenalin ile uyarılmaya kasılma cevaplarını gösteren orijinal traseler.

Her bir deney grubuna ait temsili bir deney hayvanından alınan veriler sunulmuştur.

Mevcut tez çalışmasında her bir deney protokolü grubu için (kontrol; diyabet; diyabet + düşük şiddetli egzersiz; diyabet + yüksek şiddetli egzersiz) seminal vezikül kas kesiti istirahat gerimine adapte edildikten sonra kayıt alınmaya geçildi. Ardından 50 mV' luk elektriksel uyarı yapıldı. Bu yarıya kasılma cevabı kontrol grubunun cevabına göre normalize edilerek sunuldu. Kasılma eğrisi altında kalan alan ortalama değeri kontrol grubunda  $100 \pm 0$ , diyabet grubunda  $205 \pm 20$ , diyabet + Düşük şiddetli egzersiz grubunda  $157 \pm 15$ , diyabet + yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise  $115 \pm 15$  olarak tespit edildi. Diyabet ve diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubunda 50 mV'luk elektriksel alan uyarısına kasılma cevabı şiddeti (kasılma eğrisi altında kalan amplitüt değerinden

hesaplanmıştır) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken; yüksek şiddetli egzersiz grubunda bu değer kontrolden anlamlı derecede farklı değildi.

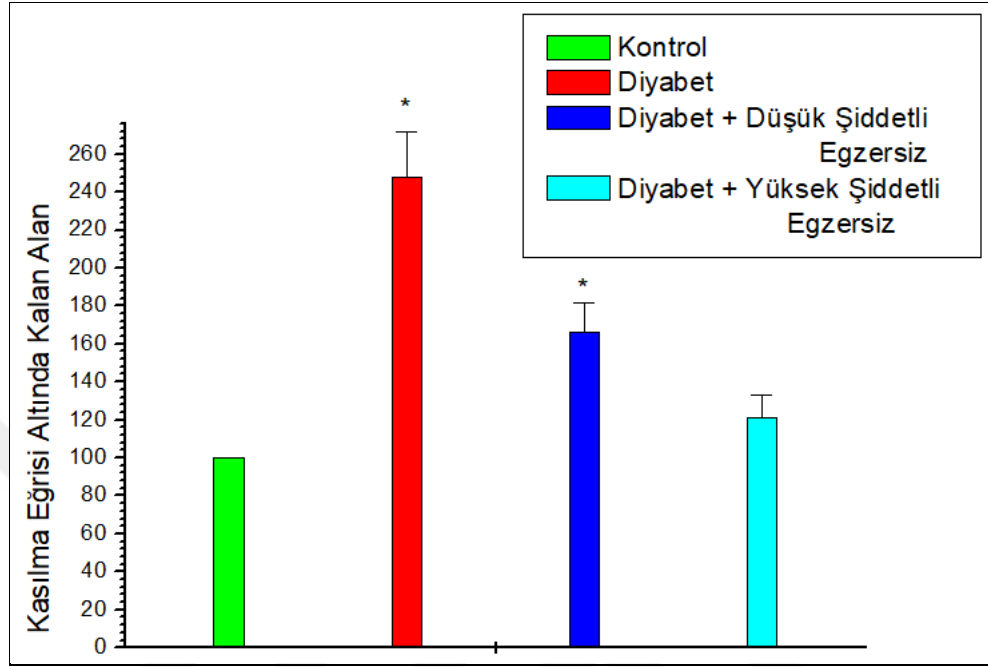
Mevcut tez çalışmasında yukarıda belirtilen her bir deney protokolü grubu için 150 mV'luk elektriksel uyarı yapıldığında, uyarıya karşılık kasılma cevabı kontrol grubunun cevabına göre normalize edilerek sunuldu. Kasılma eğrisi altında kalan alan ortalama değeri kontrol grubunda  $100 \pm 0$ , diyabet grubunda  $248 \pm 24$ , diyabet + Düşük şiddetli egzersiz grubunda  $166 \pm 16$ , diyabet + yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise  $121 \pm 12$  olarak tespit edildi. Diyabet ve diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubunda 150 mV'luk elektriksel alan uyarısına kasılma cevabı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken; yüksek şiddetli egzersiz grubunda bu değer kontrolden anlamlı derecede farklı değildi.



**Şekil 4.** İzole seminal vezikül kesitlerinin elektriksel alan uyarısıyla (150 mV) tetiklenen kasılmaların kasılma eğrisi altında kalan alan grafiği

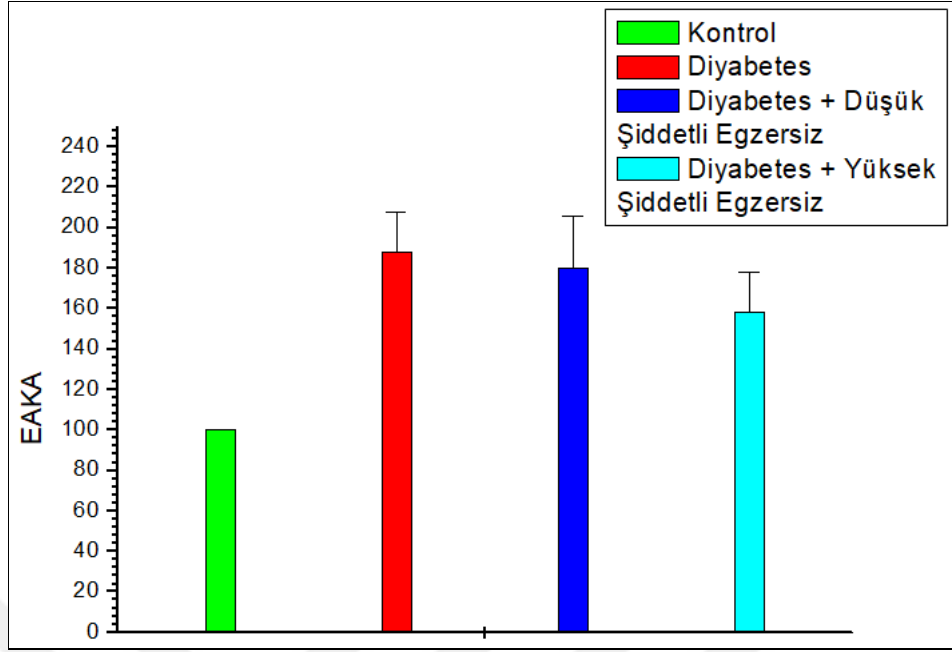
Mevcut tez çalışmasında yukarıda belirtilen her bir deney protokolü grubu için 500 mV'luk elektriksel uyarı yapıldığında da kasılma cevabı kontrol grubunun cevabına göre normalize edilerek sunuldu. Kasılma eğrisi altında kalan alan ortalama değeri kontrol grubunda  $100 \pm 0$ , diyabet grubunda  $213 \pm 24$ , diyabet + Düşük şiddetli egzersiz grubunda  $198 \pm 26$ , diyabet + yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise  $129 \pm 20$  olarak tespit edildi. Diyabet ve diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubunda 500 mV'luk elektriksel

alan uyarısına kasılma cevabı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken; yüksek şiddetli egzersiz grubunda bu değer kontrolden anlamlı derecede farklı değildi.



**Şekil 5.** İzole seminal vezikül kesitlerinin elektriksel alanuyarısıyla (500 mV) tetiklenen kasılmaların kasılma eğrisi altında kalan alan grafiği

Mevcut tez çalışmasında yukarıda belirtilen her bir deney protokolü grubu için elektrik stimülasyonu yapılmayan diğer seminal vezikül dokularımıza 85  $\mu$ M noradrenalin tek doz uyarı yapıldı. Bu kasılma cevabı da kontrol grubunun cevabına göre normalize edilerek sunuldu. Kasılma eğrisi altında kalan alan ortalama değeri kontrol grubunda 100±0, diyabet grubunda 188±20, diyabet + Düşük şiddetli egzersiz grubunda 180±26, diyabet + yüksek şiddetli egzersiz grubunda ise 158±20 olarak tespit edildi. Tüm gruplarda 85  $\mu$ M noradrenalin uyarısına kasılma cevabı şiddeti (kasılma eğrisi altında kalan amplitüt değerinden hesaplanmıştır) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.



**Şekil 6.** Noradrenalin (85  $\mu$ M) ile uyarılan seminal vezikül kasılma eğrisi altında kalan alan grafiği

## 6.2. Histolojik Bulgular

Kontrol, diyabet, düşük şiddet egzersiz uygulanmış diyabet ve yüksek şiddet egzersiz uygulanmış diyabet grubu olmak üzere 4 deney grubuna ayrılmış seminal vezikül dokuları histopatolojik inceleme için tespit işlemine tabii tutulmuştur. Her deney grubuna ait 6 adet örnek alınmıştır. Dokular çeşitli takip aşamalarından geçirilip parafin bloklarına gömülmüştür. Ardından 0.5  $\mu$ M kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilen-Eozin ile boyanmıştır. Doku hasar skorlaması yapılırken 4 ana başlık üzerinde durulmuştur. Bunlar;

1. Düz kaslarda dilatasyon,
2. Piknotik çekirdek,
3. Eozinofilik hücre
4. Tübüllerde dökülme

Kontrol deney grubunda yok denecek kadar az dilatasyon ve piknotik çekirdek görülürken az miktarda eozinofilik hücre bulunmuştur. Tübüllerde dökülmeye ise rastlanılamamıştır. Düşük şiddet egzersiz grubunda dilatasyon, piknotik hücre ve tübüllerde dökülme bulunmazken yüksek şiddet egzersiz grubuna kıyasla daha az

miktarda eozinofilik hücelere rastlanmıştır. Diyabet grubu örneklerinde dilatasyona rastlanmazken, piknotik çekirdek ve eozinofilik hücre fazla ve tübüllerde dökölme yüksek şiddet grubuna göre azdır. Yüksek şiddet egzersiz grubunda diğer gruplara nazaran egzersizin şiddetinden ötürü daha çok piknotik çekirdek, eozinofilik hücre, kaslarda dilatasyon ve tübüllerde dökölme görölmektedir.



## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Uluslararası diyabet federasyonu kılavuzuna göre 2011 yılında dünyada 336 milyon diyabetli hasta bulunurken bu sayının 2030 yılında 552 milyona ulaşması beklenmektedir (120- 124). Diyabet, gelişmiş toplumlarda bile en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Dahası, diyabetes mellitus üreme çağındaki erkekleri de etkilemektedir. Toplumda infertilite görülme sıklığı % 20- 25 olmakla beraber infertilite prevalansı diyabetik erkeklerde daha yüksektir (124). Diyabetik erkeklerin semen analizlerinde semen hacmi normal erkeklere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Diyabetik erkeklerdeki düşük semen hacmi, diyabetik nöropatiye bağlı retrograd ejakülasyona ya da aksesuar seks glandlarındaki ağırlık kaybına bağlı olabilir (124, 125). Ayrıca erektile disfonksiyonda infertiliteye yol açan faktörlerden biridir. Hem nörojenik hem de vasküler faktörler, erektile yetmezlik patogeneğinde önemlidir. Otonomik nöropati diyabetli erkeklerin yaklaşık % 40'ında gelişen ejakulasyon bozukluğunun sebebidir (124, 125).

Çok sayıda fertil yaştaki erkeği etkileyen diyabet, yaygın olarak diyabete bağlı erkek infertilitesine yol açmaktadır. Diyabet cinsel işlev bozukluğuna sebep olduğu gibi erkek aksesuar bezi fonksiyonunun bozulmasına da sebep olmaktadır. Diyabetli hastalarda kontraktile disfonksiyon olarak adlandırılan düz kaslarda kasılma ile ilgili genel bir komplikasyon yaşandığı bilinmektedir. Seminal veziküllerin fonksiyonel olarak bozulması, erkeklerin cinsel fonksiyonlarını ve doğurganlık fertil potansiyelini de düşürmektedir. Daha önce La Vignera ve ark. (123) diyabetik nöropatili infertil hastalarda erektile disfonksiyon ve ayrıca ultrason muayenesinde belirtildiği üzere seminal veziküllerinde anormalliklerin olduğunu göstermiştir.

Çalışma, STZ ile diyabet indüklenmiş sıçanların seminal veziküllerinde olası kontraktilete değişiklikleri ve bu değişiklikler üzerine egzersizin ile salınan irisinin etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

Bilimsel araştırmalarda önemli bir yere sahip olan deney hayvanları diyabet konusunun araştırılmasında da çok önemli bir araçtır. Tip I ve tip II diyabet çalışma amacı ile, patofizyolojik olarak benzer deneysel modeller geliştirilmiştir (126- 128). Bu deneysel modelde, kimyasal (streptozotosin; [2-deoksi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D glukopiranoze]) pankreas hasarı yoluyla tip I diyabet tetiklenmiştir (126, 127) STZ tek

doz olarak (düşük doz) intramüsküler uygulanarak ve kan glukoz takibi yoluyla diyabet tanısı kesinleştirilmiştir (126- 129).

Diyabet, kan damarlarının yapısını ve sinir iletimini etkileyerek, aynı zamanda testosteron seviyesini düşürerek ve seminal vezikül kas yapısını bozarak erektil disfonksiyon gibi infertilite sebeplerine yol açmaktadır. Egzersizin ise kan damarlarının yapısını onarmada katkıda bulunduğu, kan glukoz seviyesini düşürdüğü bilinmektedir(130- 134). Chatzigeorgiou ve arkadaşları da yapmış olduğu çalışmalarla bunu destekleyen tespitlerde bulunmuşlardır (135, 136). Laboratuvarımızda yapılan deneyde deney hayvanlarımız, yüksek şiddet ve düşük şiddet olmak üzere iki farklı kısımdan oluşan, yüksek şiddetli egzersizde 60 dakika 1km/saat, düşük şiddetli egzersizde ise 30 dakika boyunca 0,5 km/saat olacak şekilde 2 ay süreyle egzersize tabi tutulmuştur (137).

Kontraktıl organ olarak seminal veziküllerin fonksiyonel ve dinamik özellikleri hakkında mevcut bilgi düzeyi yetersiz olmasına rağmen, deney hayvanlarında *in vitro* organ banyosu çalışmaları ejakülasyon sürecinin altına yatan nörofizyolojik mekanizmalar hakkında önemli ipuçları sağlamıştır (138). Seminal vezikül duvarını saran düz kasların kasılmasının, düz kas hücresi gevşetici farmakolojik ajanları ile inhibisyonu seminal sıvı boşalmasında gecikmeye yol açmaktadır. Bütün bunlar seminal vezikülü ejakülasyon yanıtının monitörizasyonu için en önemli hedef organ haline getirmektedir (139-141). İzole sıçan seminal veziküllerinde gerçekleştirilen araştırmalar bu düz kas dokusunun izole şeritlerinin veya halka preparatlarının hazırlanması ve bu dokuların izole organ banyosunda asılarak ilaç veya elektriksel alan stimülasyonu ile uyarılması ve kasılma cevaplarının amplitüt ve kasılma eğrisi altında kalan alan parametrelerinin değerlendirilmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir (139, 141-144).

Mevcut tez çalışmasında her bir deney protokolü grubu için (kontrol, diyabet, diyabet + düşük şiddetli egzersiz, diyabet + yüksek şiddetli egzersiz) seminal vezikül kas kesiti istirahat gerimine adapte edildikten sonra kayıt alınmaya geçildi. Ardından 50 voltluk elektriksel uyarı yapıldı. Bu yarıya kasılma cevabı kontrol grubunun cevabına göre normalize edilerek sunuldu. Diyabet ve diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubunda 50 voltluk elektriksel alan uyarısına kasılma cevabı şiddeti (kasılma eğrisi altında kalan amplitüt değerinden hesaplanmıştır) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek

iken, yüksek şiddetli egzersiz grubunda bu değer kontrolden anlamlı derecede farklı değildi.

Diyabet ve diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubunda 150 voltluk elektriksel alan uyarısına da kasılma cevabı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, yüksek şiddetli egzersiz grubunda bu değer kontrolden anlamlı derecede farklı değildi.

Yine aynı şekilde diyabet ve diyabet + düşük şiddetli egzersiz grubunda 500 voltluk elektriksel alan uyarısına kasılma cevabı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, yüksek şiddetli egzersiz grubunda bu değer kontrolden anlamlı derecede farklı değildi.

Mevcut tez çalışmasında yukarıda belirtilen her bir deney protokolü grubu için elektrik stimülasyonu yapılmayan diğer seminal vezikül dokularımıza 85  $\mu$ M NE ile tek doz uyarı yapıldı. Bu kasılma cevabı da kontrol grubunun cevabına göre normalize edilerek sunuldu. Tüm gruplarda 85  $\mu$ M NE uyarısına kasılma cevabı şiddeti kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Zguira ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada diyabetik gruplarda fenilefrin (PE) ile indüklenen kontraktilitede belirgin bir artış,  $10^{-7}$  M' den  $6 \cdot 10^{-7}$  M' ye kadar olan konsantrasyonlar için kontrol grubunu ile karşılaştırılmıştır. Bu nedenle, gözlemlenen farklı konsantrasyon-yanıt eğrileri, Martinez-Nieves ve Dunbar çalışmasıyla (145) uyum içinde olduğunu teyit etmişlerdir. Martinez-Nieves ve Dunbar, vasküler düz kastaki değişikliklerin diyabetik kişilerde gözlenen vasküler tonus artışına karışabileceğini varsaymıştır. PE'ye bağlı kontraksiyonun güçlendirilmesinin mekanizması, alfa adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının artmasına bağlı olduğunu tespit etmişlerdir (145).

Yapmış olduğumuz çalışmanın ışığında artan kasılma cevapları, yüksek şiddet egzersiz kaynaklı stres ile birlikte dokularda oluşan hasar, aynı zamanda Martinez-Nieves ve Dunbar'ın da söylediği gibi reseptör duyarlılığına bağlı olarak literatüre uygun bir şekilde gerçekleşmiştir (145).

Hamaty ve arkadaşları da rat kuyruk arterlerinde yaptıkları çalışmada arterlerin 2 saatlik yüksek glukoz ortamında (20 mM'lık glukoz içeren tampon solüsyonu) KCl ve norepinefrine olan kasılma yanıtlarında bir değişiklik olmadığını tespit etmiştir (146).

Bizim çalışmamızda ise seminal vezikül dokuları kullanılmış, dokuların NE' e (85  $\mu$ M) olan kasılma yanıtlarının anlamlı bir şekilde artışı gözlemlenmiştir.

Yagi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmaya göre insülin dozunun hem tavşandan hem de femoral arterde ve damarda izole edilen vende NE ve Anjiyotensin II'ye vazokonstriktif yanıtları bağımlı olarak inhibe ettiğini gösterdiler. İnsülinin, vasküler düz kas ve kardiyak kas içindeki NE cevabını artırdığı daha önce bulunmuştur (147,148).

Norepinefrin'e değişen bir vasküler reaktivite, otonomik nöropati olan diyabetik hastalarda gözlemlenen insülinin hemodinamik etkileri ile ilgili olabilir. İnsülinin hipotansif etkisinin yalnızca otonomik nöropati olan diyabetik hastalarda geliştiği ve otonomik nöropati olmayan hastalarda geliştiği varsayılmaktadır. Hipoglisemi yokluğunda bile (149-151) insülin uygulamasında plazmada NE artışının ve az miktarda karotid atar damara enjekte edildiğini gösteren raporlar bulunmaktadır (152) ve bu bulgular ışığında insülin doğrudan veya dolaylı olarak sempatik sinirleri uyarır.

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda kasılmaların noradrenalin, fenilefrin ve EFS ile inhibisyonu, çoğunlukla % 40- 90 arasında değiştiği için oldukça kuvvetli idi. Bu inhibisyon derecesi, insan prostat dokuları için % 30 ila 80 arasında değişen  $\alpha$ 1 blokerlerle neredeyse karşılaştırılabilir (153).

## 8. KAYNAKLAR

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN (2009). Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32 (7): 1335–43.
2. Jayawardena R, Ranasinghe P, Byrne NM, Soares MJ, Katulanda P, Hills AP (2012). Prevalence and trends of the diabetes epidemic in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*: 12: 380.
3. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14.
4. Pei L, Yang G, Jiang J, Jiang R, Deng Q, Chen, B, Gan X (2013). Expression of aquaporins in prostate and seminal vesicles of diabetic rats. *The journal of sexual medicine* 10 (12): 2975-2985.
5. Zimmet PZ, Alberti KG (2016). Epidemiology of diabetes-status of a pandemic and issues around metabolic surgery. *Diabetes Care* 39 (6): 878-83.
6. Sperling MA, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2000). *Diabetes Mellitus in children*. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Ed, Philadelphia: WB Saunders Company 1767-1787.
7. Alemzadeh R, Wyatt DT, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (2004). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders 1947-1972.
8. Mbongue J, Nicholas D, Firek A, Langridge W (2014). The role of dendritic cells in tissue-specific autoimmunity. *J Immunol Res* 2014. doi:10.1155/2014/857143.
9. Phillips JE, Couper JJ, Penno MA, Harrison LC, ENDIA Study Group (2016). Type 1 diabetes: a disease of developmental origins. *Pediatr Diabetes*
10. Petzold A, Solimena M, Knoch KP (2015). Mechanisms of Beta Cell Dysfunction Associated With Viral Infection. *Curr Diab Rep* 15 (10): 73.
11. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM (2016). Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Can J Diabetes* 40: 586–593.

12. Szopa TM, Titchener PA, Partwood ND, Taylor KW (1988). Dişabetes mellitus due to viruses some recent development of insulitis and dişabetes in NOD mice. *Dişabetes* 37: 1722-1726.
13. Causes of Dişabetes. National Institute of Dişabetes and Digestive and Kidney Diseases. June 2014. Archived from the original on 2 February 2016. Retrieved 10 February 2016.
14. Guyton AC, Hall JE (2001). Textbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 10th ed. Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Sti. İstanbul.
15. Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Vaag A, Hother-Nielsen O (1995). Pathophysiology of noninsulin-dependent dişabetes mellitus (NIDDM). *Dişabetes Res Clin Pract* 1: 13-25.
16. Diagnosis of Dişabetes and Predişabetes". National Institute of Dişabetes and Digestive and Kidney Diseases. June 2014. Archived from the original on 6 March 2016. Retrieved 10 February 2016.
17. Dişabetes Fact sheet N°312". World Health Organization (2011). Archived from the original on 26 August 2013. Retrieved 2012-01-09.
18. Pasquel FJ, Umpierrez GE (2014). Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Dişabetes Care* 37 (11): 3124–31.
19. Fasanmade, OA; Odeniyi, IA; Ogbera, AO (2008). Diabetic ketoacidosis: diagnosis and management. *African journal of medicine and medical sciences* 37 (2): 99–105.
20. Singh R, Shaw JE, Zimmet PZ (2006). Type 2 dişabetes in the young, in *Dişabetes Atlas* 2nd edition, D. Gan, Editor., International Dişabetes Federation: Brussels. 193–210.
21. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G (2001). Type 2 dişabetes in children. *BMJ* 322: 377.
22. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K (1998). Increased incidence of non-insulin dependent dişabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates

- with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 37: 111–115.
23. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (2000). *Diabetes Care* 23: 381–389.
  24. Chuang LM, Sung FC, Lee CY, Lin RR, C.C. L, Chiang CC (2002). Incidence and prevalence of childhood diabetes in Taiwan – an experience with nation-wide screening. *Diabetes Res Clin Prac* 56: 16.
  25. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA (1999). Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28: 709–729.
  26. Barnett KN, McMurdo ME, Ogston SA, Morris AD, Evans JM (2006). Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review. *Age Ageing*.
  27. FDA Approves First Ever Inhaled Insulin Combination Product for Treatment of Diabetes (2006). [cited; Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01304.html>].
  28. Vinik AI, Fishwick DT, Pittenger G (2004). Advances in diabetes for the millennium: toward a cure for diabetes. *MedGenMed*. 6: 12.
  29. Stratta RJ, Alloway RR (1998) Pancreas transplantation for diabetes mellitus: a guide to recipient selection and optimum immunosuppression. *BioDrugs* 10(5): 347-57.
  30. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders 1371–1435.
  31. Gardner, David G.; Shoback, Dolores, eds. (2011). Chapter 17: Pancreatic hormones & diabetes mellitus. Greenspan's basic & clinical endocrinology 9th ed.
  32. Herder, C; Roden, M (2011). Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *European journal of clinical investigation* 41(6): 679–92.

33. Monogenic Forms of Diabetes: Neonatal Diabetes Mellitus and Maturity-onset Diabetes of the Young (2007). National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH.
34. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş (1999). Diabetes mellitusta tıbbi beslenme tedavisi. Diabetes Mellitus 2000. İstanbul: Gri Tasarım 55-65.
35. Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Garduno-Espinosa J, Gonzalez-Acavez E (2003). Factos associated with therapy noncopmliance in type-2 diabetes patients. Salud Publica Mex 45(3): 191-7.
36. Bayraktar M (2001). Diabetes Mellitus Tedavisinin Genel İlkeleri, Diyet ve Egzersiz. Türkiye Tıp Dergisi; 8(Ek 1): 9-19.
37. Dinççağ N (2001). Up to Date on Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus. İÇ HASTALIKLARI Dergisi 18: 181-223.
38. Roosen-Runge EC (1977). The process of spermatogenesis in animals. Cambridge: Cambrodge University Press.
39. Clermont Y (1966). Renewal of spermatogonia in man. Amer J Anat 118: 509-529.
40. Holstein AF, Roosen-Runge EC, Schirren C (1988) Illustrated pathology of human spermatogenesis. Berlin: Grosse.
41. Holstein AF, Bustos-Obregón E, Hartmann M (1984). Dislocated type-A spermatogonia in human seminiferous tubules. Cell Tissue Res 236: 35-40.
42. Holstein AF, Schütte B, Becker H, Hartmann M (1987). Morphology of normal and malignant germ cells. Int J Androl. 10: 1-18.
43. Holstein AF, Lauke H (1996). Histologic diagnostics in early testicular germ-cell tumor. Int J Urol. 3: 165-172.
44. Holstein AF, Roosen-Runge EC (1984). Atlas of Human Spermatogenesis. Berlin: Grosse.
45. Russell LD, Griswold MD (1993). The Sertoli cell. Cache River Press, Clearwater FL.

46. Breucker H, Schaefer E, Holstein AF (1985). Morphogenesis and fate of the residual body in human spermiogenesis. *Cell Tissue Res* 240: 303-309.
47. Aboul-Azm TE (1979). Anatomy of the human seminal vesicles and ejaculatory ducts. *Arch Androl.* 3: 287–292.
48. Gonzales GF (2001). Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian J Androl.* 3: 251–258.
49. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S (2009). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril* 92(5): 1520-1524.
50. Crosignani PG, Rubin BL(2000). Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod.* 15(3): 723-732.
51. Te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HDF (2000). Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *The Lancet.* 355(9219): 1928-1929.
52. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion (2015). *Fertil Steril.* 103(6): 44-50.
53. Brandes M, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA (2010). The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. *Hum Reprod.* 25(1): 118-126
54. Abrao MS, Muzii L, Marana R (2013). Anatomical causes of female infertility and their management. *Int J Gynaecol Obstet* 123 Suppl 2 18-24.
55. Johnson MH (2013). *Essential Reproduction*. 7th ed.: Wiley-Blackwell 11, 237.
56. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet.* 376(9742): 730-738.
57. Holoch KJ, Lessey BA (2010). Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 53(2): 429-438.

58. Pfeifer S, Fritz M, Goldberg J, McClure RD, Lobo R, Thomas M, Widra E, Schattman G, Licht M, Collins J, Cedars M, Racowsky C, Vernon M, Davis O, Barnhart K, Gracia C, Catherino W, Rebar R, La Barbera A (2012). Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 98(3): 591-598.
59. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion (2015). *Fertil Steril*. 103(3): 18-25.
60. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen (2010). 5th ed. Geneva: World Health Organization 271.
61. Gelbaya TA, Potdar N, Jevic YB, Nardo LG (2014). Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv*. 69(2): 109-115.
62. Zhang ZH, Zhu HB, Li LL, Yu Y, Zhang HG, Liu RZ (2013). Decline of semen quality and increase of leukocytes with cigarette smoking in infertile men. *Iran J Reprod Med*. 11(7): 589-596.
63. Andersen JM, Herning H, Aschim EL, Hjelmestaeth J, Mala T, Hanevik HI, Bungum M, Haugen TB, Witczak O (2015). Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Mullerian Hormone across a Wide Weight Range. *PLoS One*. 10(6): e0130210.
64. Crosnoe LE, Kim ED (2013). Impact of age on male fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 25(3): 181-185.
65. Ferlin A, Foresta C (2014). New genetic markers for male infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 26(3): 193-198.
66. Krausz C, Escamilla AR, Chianese C (2015). Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 150(5): 159-174.
67. El Inati E, Muller J, Viville S (2012). Autosomal mutations and human spermatogenic failure. *Biochim Biophys Acta*. 1822(12): 1873-1879.
68. Sato Y, Tajima A, Tsunematsu K, Nozawa S, Yoshiike M, Koh E, Kanaya J, Namiki M, Matsumiya K, Tsujimura A, Komatsu K, Itoh N, Eguchi J, Imoto I,

- Yamauchi A, Iwamoto T (2015). An association study of four candidate loci for human male fertility traits with male infertility. *Hum Reprod.* 30(6): 1510-1514.
69. Singh K, Jaiswal D (2011). Human male infertility: a complex multifactorial phenotype. *Reprod Sci.* 18(5): 418-425.
  70. Guo T, Qin Y, Gao X, Chen H, Li G, Ma J, Chen ZJ (2012). The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. *Int J Androl.* 35(6): 802-809.
  71. Liang J, Zhang Y, Yu Y, Sun W, Jing J, Liu R (2014). Effect of chromosomal polymorphisms of different genders on fertilization rate of fresh IVF-ICSI embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online.* 29(4): 436-444.
  72. Vanilla S, Dayanand CD, Kotur PF, Kutty MA, Vegi PK (2015). Evidence of Paternal N5, N10 - Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Gene Polymorphism in Couples with Recurrent Spontaneous Abortions (RSAs) in Kolar District- A South West of India. *J Clin Diagn Res.* 9(2): 15-18.
  73. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, Koksall B, Atik S, Ozen F, Gol M, Cetin A (2012). Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 16(4): 279-286.
  74. Kylasov A, Gavrov S (2011). Diversity Of Sport: non-destructive evaluation. Paris: UNESCO: Encyclopedia of Life Support Systems. 462–491.
  75. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC; Hu; Manson; Rimm; Willett (2000). Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women through Diet and Lifestyle. *New England Journal of Medicine.* 343(1): 16–22.
  76. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC; Manson; Stampfer; Colditz; Liu; Solomon; Willett (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *The New England Journal of Medicine.* 345 (11): 790–797.
  77. "Exercise". *medical-dictionary.thefreedictionary.com*. In turn citing: Gale Encyclopedia of Medicine. Copyright 2008. Citation: "Strengthening exercise increases muscle strength and mass, bone strength, and the body's metabolism. It

can help attain and maintain proper weight and improve body image and self-esteem".

78. Diet, Exercise, and Sleep". *National Sleep Foundation* (2016).
79. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (2006). Your Guide to Physical Activity and Your Heart U.S. Department of Health and Human Services.
80. Plowman SA, Smith DL (2007). Exercise Physiology for Health, Fitness, and Performance. Lippincott Williams & Wilkins. 61.
81. Cooper KH (1997). Can stress heal?. Thomas Nelson Inc. 40.
82. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (2006). Essentials of exercise physiology. Lippincott Williams & Wilkins. 204.
83. Medbo JJ, Mohn AC, Tabata I, Bahr R, Vaage O, Sejersted OM (1988). Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O<sub>2</sub> deficit. *Journal of Applied Physiology*. 64 (1): 50–60.
84. De Vos N, Singh N, Ross D, Stavrinou T (2005). Optimal Load for Increasing Muscle Power During Explosive Resistance Training in Older Adults. *The Journals of Gerontology*. 60(5): 638–647.
85. Wayne, Jake (2011). Aerobic Vs. Anaerobic Fitness. *LIVESTRONG.COM*. Retrieved 21 April 2013.
86. Pedersen BK (2013). Muscle as a secretory organ. *American Physiological Society. Compr Physiol* 3: 1337-1362. <http://www.inflammation-metabolism.dk/index.php?pageid=21&pmid=23897689>.
87. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Zhang XJ, Wolfe RR (1995). Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *Journal of Applied Physiology* 79: 1939-1945.
88. Sidossis LS, Gastadelli A, Klein S, Wolfe RR (1997). Regulation of plasma fatty acid oxidation during low- and high-intensity exercise. *American Journal of Physiology* 272: 1065-1070.

89. Matthew J Watt; et al. (2002). Intramuscular triacylglycerol, glycogen and acetyl group metabolism during 4 h of moderate exercise in man. *J Physiol*. 541: 969–78.
90. Berne & Levy - Physiology, 6th Edition.
91. Stephen M. Schwartz, Robert P. Mecham. Editors: Stephen M. Schwartz, Robert P. Mecham (1995). *The vascular smooth muscle cell: molecular and biological responses to the extracellular matrix*. Academic Press. ISBN 0-12-632310-0, ISBN 978-0-12-632310-8.
92. Aguilar HN, Mitchell BF (2010). "Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility". *Hum. Reprod. Update*. 16 (6): 725–744.
93. Chitale K, Weber DS, Webb RC (2001). RhoA/Rho-kinase, vascular changes and hypertension. *Curr Hypertension Rep* 3: 139–144.
94. Uehata M, Ishizuki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T, Tamakawa H, Yamagami K, Inui J, Maekawa M, and Narumiya S (1997). Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 389: 990–994.
95. Solaro RJ (2000). Myosin light chain phosphatase: a Cinderella of cellular signaling. *Circ Res* 87: 173–175.
96. Somlyo AP, Wu X, Lalker LA, Somlyo AV (1999). Pharmacomechanical coupling: the role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 134: 201–234.
97. Perrin BJ, Ervasti JM (2010). The actin gene family: function follows isoform. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 67(10): 630–4.
98. Jin L, Linder AE, Mills TM, and Webb RC (2003). Inhibition of the tonic contraction in the treatment of erectile dysfunction. *Exp Opin Therapeutic Targets* 7: 265–276.

99. Mills TM, Lewis RW, Wingard CJ, Chitaley K, and Webb RC (2002). Inhibition of tonic contraction—a novel way to approach erectile dysfunction. *J Androl* 23: 5–9.
100. Mitchell BM, Chitaley KC, and Webb RC (2003). Vascular smooth muscle contraction and relaxation. In: *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*, edited by Izzo JL and Black HR. Dallas, TX: Am. Heart Assoc. 97–99.
101. Norepinephrine definition (2008) <http://dictionary.reference.com/browse/Norepinephrine>.dictionary.reference.com.
102. Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, Jandanhazi-Kurutz D, Walter J, Kirchhoff F, Hanisch UK, Kummer MP. (2010). Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. (<http://www.pnas.org.libproxy.ucl.ac.uk/content/107/13/6058.full.pdf>) *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107: 6058–6063.
103. "Introduction to Autonomic Pharmacology" (<http://www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/225.pdf>). Elsevier International.
104. Musacchio JM (2013). Chapter 1: Enzymes involved in the biosynthesis and degradation of catecholamines". In Iverson L. *Biochemistry of Biogenic Amines*. Springer. 1–35.
105. Rang HP, Ritter JM, Flower R, Henderson G (2014). Chapter 14: Noradrenergic transmission. *Rang & Dale's Pharmacology*. Elsevier Health Sciences. 177–196.
106. Rang, H. P. (2003). Unless else specified in table, then ref is: *Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 167.
107. Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG (2003). Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 4 (1): 13–25.
108. Eiden LE, Schäfer MK, Weihe E, Schütz B (2004). The vesicular amine transporter family (SLC18): amine/proton antiporters required for vesicular accumulation and regulated exocytotic secretion of monoamines and acetylcholine. *Pflugers Arch*. 447 (5): 636–40.

109. Dahlstroem A, Fuxe K (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*. 232: 1–55.
110. Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, Valença MM, McCann SM (2004). Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiological Reviews*. 84 (1): 169–208.
111. Rinaman L (2011). Hindbrain noradrenergic A2 neurons: diverse roles in autonomic, endocrine, cognitive, and behavioral functions. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 300 (2): 222–35.
112. Bruinstroop E, Cano G, Vanderhorst VG, Cavalcante JC, Wirth J, Sena-Esteves M, Saper CB (2012). Spinal projections of the A5, A6 (locus coeruleus), and A7 noradrenergic cell groups in rats. *The Journal of Comparative Neurology*. 520 (9): 1985–2001.
113. Sara SJ, Bouret S (2012). Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*. 76 (1): 130–41.
114. Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51: 216–226.
115. Dufrane D, van Steenberghe M, Guiot Y, Goebbels RM, Saliez A, Gianello P. (2006). Streptozotocin-induced diabetes in large animals (pigs, primates): role of GLUT2 transporter and  $\beta$ -cell plasticity. *Transplantation* 81: 36–45.
116. Paik SG, Fleischer N, Shin SI (1980). Insulin-dependent diabetes mellitus induced by subdiabetogenic doses of streptozotocin: obligatory role of cell-mediated autoimmune processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 6129–6133.
117. Palm F, Ortsäter H, Hansell P, Liss P, Carlsson PO (2004). Differentiating between effects of streptozotocin per se and subsequent hyperglycemia on renal function and metabolism in the streptozotocin-diabetic rat model. *Diabetes Metab Res Rev* 20: 452–459.

118. Schein PS, Loftus S (1968). Streptozotocin: depression of mouse liver pyridine nucleotides. *Cancer Res* 28: 1501–1506.
119. Szerlip HM (2009). Metabolic acidosis. *Primer on kidney diseases* (Eds: Greenberg A, Cheung AK). Philadelphia (PA): Saunders 78.
120. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ (2017). Type 2 diabetes. *Lancet* 0140-6736: 30058-2.
121. Maatman TI, Montague DK, Martin LM (1987). Erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Urology* 29: 589-592.
122. Pei L, Yang G, Jiang J, Jiang R, Deng Q, Chen B, Gan X (2013). Expression of aquaporins in prostate and seminal vesicles of diabetic rats. *The journal of sexual medicine* 10(12): 2975-2985.
123. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Lotti F, Favilla V, Morgia G, Maggi M, Calogero AE (2013). Seminal vesicles and diabetic neuropathy: ultrasound evaluation after prolonged treatment with a selective phosphodiesterase-5 inhibitor. *Andrology* 1(2): 245-50.
124. Qiu X, Lin H, Wang Y, Yu W, Chen Y, Wang R, Dai Y (2011). Intracavernous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells restores erectile function of streptozocin-induced diabetic rats. *J Sex Med.* 8: 427- 436.
125. Qiu X, Sun C, Yu W, Lin H, Sun Z, Chen Y, Wang R and Dai Y (2012). Combined strategy of mesenchymal stem cell injection with vascular endothelial growth factor gene therapy for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl.* 33: 37-44.
126. Stjernquist M, Hakanson R, Leander S, Owman C, Sundler F, Uddman R (1983). Immunohistochemical localization of substance P, vasoactive intestinal polypeptide and gastrin-releasing peptide in vas deferens and seminal vesicle, and the effect of these and eight other neuropeptides on resting tension and neurally evoked contractile activity. *Regul Pept* 7: 67–86.
127. Williams-Ashman HG (1983). Regulatory features of seminal vesicle development and function. *Curr Top Cell Regul* 22: 201–275.

128. Turek PJ, Aslam K, Younes AK, Nguyen HT (1998). Observations on seminal vesicle dynamics in an in vivo rat model. *J Urol* 159: 1731–1734.
129. McMahon CG (2005). The etiology and management of premature ejaculation. *Nat Clin Pract Urol* 2: 426–433.
130. Kizilay F, Gali HE, Serefoglu EC (2017). Diabetes and Sexuality. *Sex Med Rev* 5: 45-51.
131. Kanj H, Schhineider HS, Ruderman NB (1998). Exercise and Diabetes Mellitus in Exercise and Sport Sciences Reviews Volume16, eds. Pandolf, Kent.
132. Thent ZC, Das S, Henry LJ (2013). Role of Exercise in the Management of Diabetes Mellitus: the Global Scenari. *PLoS One* 8: e80436.
133. Srinivasan K, Ramarao P (2007). Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian J Med Res* 125: 451-472.
134. Al-Awar A, Kupai K, Veszeka M, Szűcs G, Attieh Z, Murlasits Z, Török S, Pósa A, Varga C (2016). Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res*. 9051426.
135. Chatzigeorgiou AL, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E (2009). The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo*. 23(2): 245-58.
136. King AJ (2012). The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol* 3: 877-94.
137. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrao CE, Krieger EM (2000). Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 36: 1018-1022.
138. Giuliano F, Bernabe J, Droupy S, Alexandre L, Allard J (2004). A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *BJU Int* 93: 605–608.
139. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A (2002). A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 168: 2486–2489.

140. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI (2002). Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am* 29: 965–973.
141. Ozcan M, Ayar A, Canpolat S, Kutlu S (2008). Antinociceptive efficacy of levetiracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 52(7): 926-30.
142. Orhan I, Onur R, Taşdemir C, Ayar A, Kadioğlu A (2006). Sildenafil citrate inhibits agonist induced contractions in isolated rat seminal vesicles. *J Urol.* 175: 2350-3.
143. Semerciöz A, Onur R, Ayar A, Orhan I (2004). The inhibitory role of melatonin on isolated guinea-pig urinary bladder: an endogenous hormone effect. *BJU Int.* 94: 1373-6.
144. Hsieh JT, Kuo YC, Chang HC, Liu SP, Chen JH, Tsai VF (2014). The role of sympathetic and parasympathetic nerve systems on the smooth muscle of rat seminal vesicles-experimental results and speculation for physiological implication on ejaculation. *Andrology* 2: 59-64
145. Martinez-Nieves B, Dunbar J (1999). Cardio-Vascular dilatory responses to sodium Nitroprusside (SNP) and Alpha –Adrenergic antagonism in female and male normal and diabetic rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 222: 90–8.
146. Marwan H, Cristina BG, Mary FW, Ann MB, Joseph L, James RS (1999). High Glucose-enhanced Acetylcholine Stimulated CGMP Masks Impaired Vascular Reactivity in Tail Arteries from Short-term Hyperglycemic Rats. *Int. Jnl. Experimental Diab. Res.* 1: 69-79.
147. Lee JC, Downing SE (1976). Effects of insulin on cardiac muscle contraction and responsiveness to norepinephrine. *Am J Physiol* 230: 1360-65.
148. Nudel DB, Lee JC, Downing SE (1977). Reciprocal inhibition of cardiac responses to norepinephrine and insulin. *Am J Physiol* 233: 665-69.
149. Liang CS, Doherty JU, Faillace R, Maekawa K, Arnold S, Gavras H, Hood WB Jr (1982). Insulin infusion in conscious dogs: effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flows, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 69: 1321-36.

150. Gundersen HJG, Christensen NJ (1977). Intravenous insulin causing loss of intravascular water and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetics. *Diabetes* 26: 551-57.
151. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L (1981). Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 30: 219-25.
152. Pereda SA, Eckstein JW, Abboud FM (1962). Cardiovascular responses to insulin in the absence of hypoglycemia. *Am J Physiol* 202: 249-52.
153. Michel MC, Vrydag W(2006). Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 147: 88–119.

## 9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KTÜ HAYVAN DENEYLERİ  
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayı : 53488718 - 518  
Konu: Onay Belgesi

28/07/2017

Sayın, Prof. Dr. Ahmet AYAR  
Fizyoloji ABD. Öğretim Üyesi,

“Seminal Vezikül ve Diyabetik Kontraktil Disfonksiyon: Egzersizin Seminal Vezikül Kasılabilirliği Üzerine Etkisinin Tıp I Diyabet Sıçan Modelinde İncelenmesi” başlık ve 2017/27 protokol numaralı çalışma önerisi Kurulumuzca incelenmiş olup; yürürlükteki etik ilke ve kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Ahmet AYAR  
Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

## 10. ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

|                      |                                 |
|----------------------|---------------------------------|
| Soyadı, Adı          | Yunus Emre SÜRMENELİ            |
| Uyruğu               | T.C.                            |
| Doğum tarihi ve yeri | 31.07.1990 / İstanbul           |
| Medeni hali          | Bekar                           |
| Telefon              | 0507 170 37 97                  |
| Faks                 |                                 |
| E-Posta              | emresurmeneli@gmail.com         |
| Yazışma adresi       | KTÜ SABE, Fizyoloji AD, Trabzon |

### EĞİTİM BİLGİLERİ

| Derece        | Mezun Olduğu Kurumun Adı               | Mezuniyet Yılı |
|---------------|----------------------------------------|----------------|
| Yüksek Lisans | KTÜ SABE Tıbbi Fizyoloji               | 2018           |
| Lisans        | KTÜ, Fen Edebiyat Fak./Biyoloji Bölümü | 2012           |
| Lise          | Halide Edip Adıvar Lisesi              | 2007           |

### AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

| Görevi | Kurum | Süre (Yıl-Yıl) |
|--------|-------|----------------|
|--------|-------|----------------|

### YABANCI DİL

İngilizce