

Deneyisel Diyabetin Sıçan Testislerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler

HISTOLOGICAL ALTERATIONS OF RAT TESTES IN EXPERIMENTAL DIABETES

Feral ÖZTÜRK*, Mehmet GÜL**, Mustafa AĞKADİR***, Murat YAĞMURCA****

* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD,

** Arş.Gör., İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

*** Arş.Gör.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD,

****Arş.Gör.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD, MALATYA

Özet

Amaç:Bu çalışma deneyel tip 1 diyabet oluşturulan ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinin taklit edildiği sıçanlarda, testis histolojisinin araştırılması ve değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Materyal-metod: Çalışmada kullanılan 15 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan; kontrol, streptozotocin (STZ) ve fruktoz gruplarına ayrıldı. STZ grubuna tek doz intraperitoneal (i.p.) 45mg/kg STZ uygulanarak deneyel tip 1 diyabet oluşturuldu. Fruktoz grubuna 8 hafta süresince %10 D-Fruktoz içeren içme suyu verilerek, tip 2 diyabet fizyopatolojisi taklit edildi. 8 haftanın sonunda her üç grup öldürülerek, sağ testisleri alındı. Alışlagelmiş tespit ve doku takibi sonrasında ışık mikroskopik olarak incelendi.

Bulgular: STZ ve fruktoz grubunda seminifer tubüllerde spermatogenik seri hücrelerinde kayıp, atrofik tubüller, interstisyel dokuda kapiller ve arteriollerde duvar kalınlaşması saptandı. STZ grubunda tubüler atrofi fruktoz grubuna göre daha şiddetliydi. STZ grubunda ayrıca tubül içinde çok çekirdekli dev hücreler, Sertoli hücrelerinde vakuoller ve interstisyel bağ dokusunda iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü.

Sonuç: Sonuçta, deneyel olarak oluşturulan tip 1 diyabette ve fizyopatolojisi taklit edilen tip 2 diyabette sıçan testislerinde tubüler atrofi geliştiği ve bu atrofünün, deneyel tip 1 diyabette daha belirgin olduğu izlendi.

Anahtar Kelimeler: Deneyel diyabet, Sıçan, Testis, Işık mikroskop

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:173-178

Summary

Purpose: The purpose of this study was to examine and evaluate the alterations in rat testes histology following streptozotocin (STZ)-induced and fructose-induced experimental diabetes.

Material and methods: Fifteen male Sprague-Dawley adult rats were divided into three groups. One has been fed by normal rat diet and tap water (control group, n=5), second has been given one dose of 45mg/kg STZ intraperitoneally (i.p) and fed by normal rat diet (STZ group, n=5) and tap water, third has been fed by normal rat diet and tap water containing 10 % D-Fructose (fructose group, n=5) for 8 weeks. At the end of 8 weeks, their right testes were examined by light microscope.

Results: In both STZ and fructose groups rat testes were found affected. There were germ cell depletion, tubular atrophy and thickening of blood vessel walls in both groups. Tubular atrophy was more severe in STZ group. In STZ group there were multinucleated giant cells in tubules, vacuolization in cytoplasm of Sertoli cells and inflammatory cell infiltration in interstitial tissue.

Conclusion: We concluded that both STZ and fructose induced experimental diabetes lead to testicular atrophy in rats and this atrophy is more prominent in STZ group.

Key Words: Experimental diabetes, Rat, Testis, Light microscope

T Klin J Med Sci 2002, 22:173-178

Diyabet, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukla seyreden kronik bir hastalıktır. Dünya nüfusunün yaklaşık %3'ünü etkilemektedir. Hastalığın en önemli bulgusu hiperglisemidir. Yüksek düzeylerdeki glukoz organizmada proteinlerle birleşerek kimyasal olarak geri dönüşebilen glikolizasyon ürünlerine dönüşür ve bu dönüşüm kan glukoz düzeyi ile doğru orantılı olarak artar. Glukozun kan damarlarının duvarlarında veya interstisyel dokularda kollajenle ve diğer uzun ömürlü proteinlerle oluşturduğu glikolizasyon, bir seri kimyasal tepkime sonrasında geri dönüşümü olmayan glikolizasyon son ürünlerine dönüşür.

Hiperglisemi sürdükçe bu birikim artar. Glikolizasyon son ürünleri diyabette oluşan mikroanjyopati, retinopati, nefropati, nöropati gibi ciddi komplikasyonların oluşmasında önemli rol oynamaktadır (1).

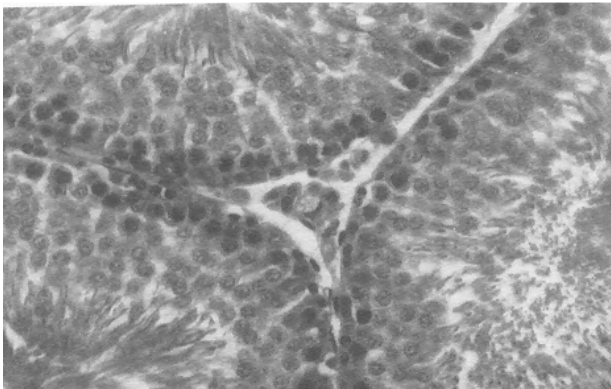
Diyabetin, gonadal fonksiyonları etkileyerek, düşük testosteron düzeyleri, testiküler disfonksiyon ve yetersiz spermatogenez oluşturduğu insanlarda ve deney hayvanlarında gösterilmiştir (2-6). Diyabete bağlı olarak testislerde, tunika albugineada, seminifer tubüllerde, interstisyel bağ dokusu içinde ve Leydig hücrelerinde histolojik değişiklikler izlenmektedir (4,7).

Deney hayvanlarına genellikle çeşitli kimyasal ilaçlar (streptozotosin-STZ, alloxan vs) verilerek, deneysel tip 1 diyabet (insüline bağımlı diyabet) oluşturulmaktadır (6). Tip 2 diyabetin (insüline bağımlı olmayan diyabet) ise fizyopatolojisi taklit edilebilmektedir. Yüksek fruktoz içeren diyetler sıçanlarda, glukoz toleransını ve insülininin karaciğer ile periferik dokulardaki fonksiyonunu bozmaktadır (8). Böylece tip 2 diyabette izlenen insülin rezistansı gelişmektedir. İnsülin rezistansına bağlı olarak hiperinsülinemi gelişmesinin yanısıra yüksek miktarda fruktoz verilen sıçanlarda ayrıca hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrigliseridemi de oluşmaktadır (9).

Diyabette testiste oluşan histopatolojik değişiklikler ortaya konulmuş olmakla birlikte değişikliklerin nasıl oluştuğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Klinikte tip 1 ve tip 2 diyabetin oluşum mekanizmaları, kan glukoz ve insülin değerleri birbirlerinden farklılık göstermektedir. Bu nedenle testislerde meydana getirebilecekleri histolojik değişikliklerin de farklı olması olasıdır. Bu çalışmanın amacı, deneysel tip 1 diyabet oluşturulan ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinin taklit edildiği sıçanların testislerinde oluşabilecek değişikliklerin saptanması ve bunların karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod

Çalışmada başlangıç ağırlıkları 200-250 g arasında olan 15 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinden sağlandı. Deney süresince barınma ve beslenmeleri aynı merkezde yapıldı. Denekler üç gruba ayrıldı. Bu üç grup sırasıyla; kontrol (n=5), deneysel tip 1 diyabet (streptozotosin STZ grubu, n=5) ve fizyopatolojisi taklit edilen tip 2 diyabet (fruktoz grubu, n=5) olarak belirlendi. Deneysel tip 1 diyabet oluşturulmadan önce sıçanlar 12 saat aç bırakıldı.



Şekil 1. Kontrol grubu sıçanda normal görünümde seminifer tubüller ve interstisyel doku. H-E, X132.

Daha sonra tek doz 45 mg/kg STZ serum fizyolojik (SF) içinde intraperitoneal (i.p.) olarak verildi (6). Uygulamadan dört saat sonra deneklerin yiyecekleri tekrar verildi. Üç gün sonra, 6 saatlik açlık sonrası kuyruk ucundan alınan kapiller kanda el glukometresi (Glucometer Elite-Bayer) ile kan glukoz değerleri ölçüldü. 270 mg/dl ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildiler. Uygun kan şekeri düzeyine ulaşan sıçanlar 8 hafta boyunca normal hazır sıçan yemi ve içme suyu ile beslendiler. Fruktoz grubundaki sıçanlar ise içme sularına %10 D-Fruktoz katılarak beslendiler (10). 8 haftanın sonunda kan şekeri 150 mg/dl ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildiler.

8 hafta sonunda üretan (1.2-1.4g/kg) anestezisi altında sıçanların sağ testisleri alınarak Bouin solüsyonu içinde tespit edildi. Alışıl gelmiş doku takibi sonrasında parafine gömülen dokulardan alınan 5µ'lık kesitler, hematoxilen eozin (H-E) ve periyodik-asit Schiff + hematoxilen (PAS+H) yöntemleri ile boyandı (11). Boyanan kesitler Olympus BH2 araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

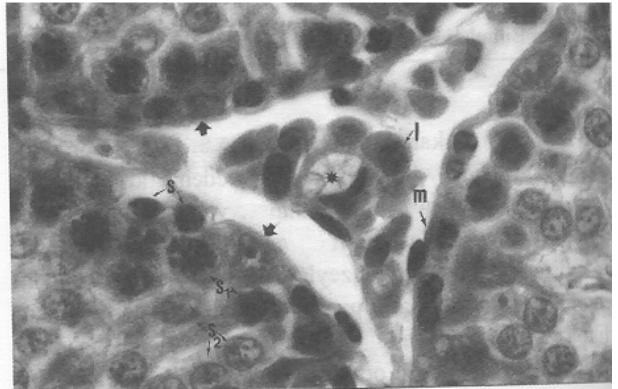
Bulgular

Kontrol grubu

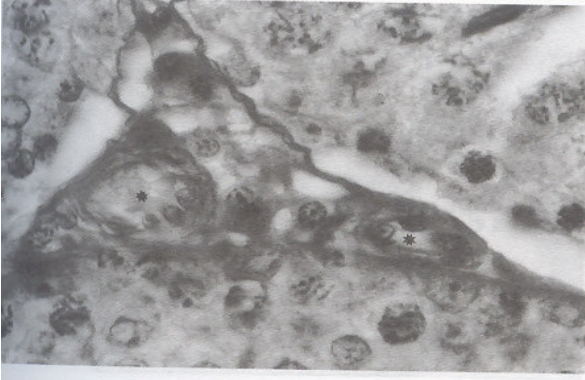
Testisler, dıştan bağ dokusundan tunika albuginea ile sarılıydı. Seminifer tubüller değişik çaptaydı. Aralarında interstisyel bağ dokusu yaygındı (Şekil 1). Seminifer tubüllerin çevresinde miyoid hücreler ayırıldıyordu. Seminifer tubüllerde bazal membran üzerinde Sertoli hücreleri ile spermatogenik seri hücreleri görüldü. İnterstisyel doku içinde kapiller damarlar ve eozinofilik sitoplazmalı Leydig hücreleri izlendi (Şekil 2,3).

STZ grubu

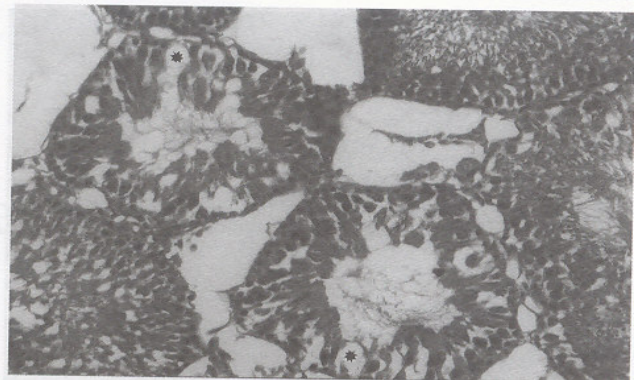
Bu grupta incelenen tüm testis kesitlerinde, normal seminifer tubüller yanında, hücresel yapının bozulduğu



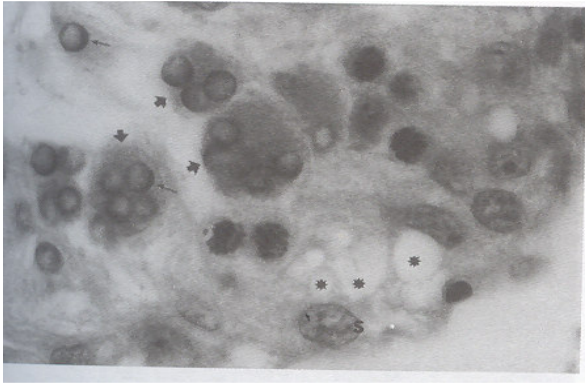
Şekil 2. Kontrol grubu sıçanda seminifer tubüllerde Sertoli hücreleri (kalın ok), spermatogonyum (s), primer spermatosit (s₁), spermatit (s₂), miyoid hücreler (m); tubüller arasındaki interstisyel bağ dokusu içinde kapiller damar (●) ve Leydig hücreleri (l). H-E, X330.



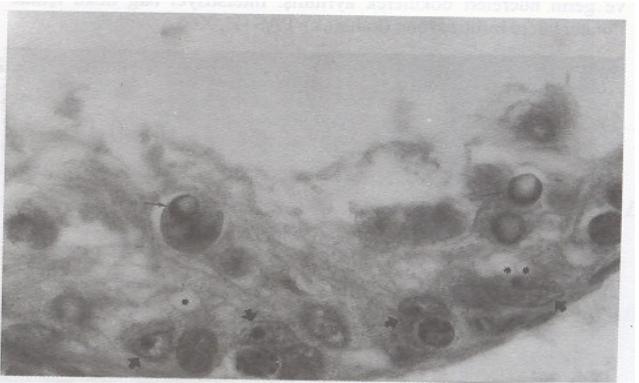
Şekil 3. Kontrol grubu sıçanda testis interstisyel bağ dokusunda kan damarları (●). PAS+H, X330.



Şekil 4. STZ grubu sıçanda testis seminifer tubüllerde birbirlerinden yer yer ayrılan hücreler ve aralarında oluşan ödematöz boşluklar (●). H-E, X66.



Şekil 5. STZ grubu sıçanda seminifer tubüllerde eozinofilik sitoplazmalı, çok çekirdekli dev hücreler (kalın ok), bu hücrelerin çekirdeklerinde kromatin yapısının hilal şeklindeki görünümü (ince ok), Sertoli hücrelerinin (s) sitoplazmalarındaki vakuoller (●). H-E, X330.



Şekil 6. STZ grubu sıçanda seminifer tubüllerde germ hücrelerinin dökülmesi sonucu tubüle hakim olan Sertoli hücrelerinin çekirdekleri (kalın ok) ve vakuolleşme (●) gösteren sitoplazmaları. H-E, X330.

tubüller ve atrofik tubüller bir arada izlendi. Bazı tubüllerde, Sertoli hücreleri ile spermatogenik seri hücrelerinin tubül duvarında var olduğu ancak bunların birbirlerinden ayrıldıkları belirlendi (Şekil 4). Bazı tubüllerde ise Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarında vakuolleşme izlenirken, spermatogenik seri hücrelerinin büyük oranda kaybolduğu görüldü. Bu tubüllerde çok çekirdekli dev hücreler izlendi. Bu dev hücrelerin eozinofilik sitoplazmaları ve 2-5 arasında değişen sayıda çekirdekleri vardı. Çekirdek kromatininin apoptotik hücrelerde olduğu gibi yoğunlaştığı, belirgin olarak çekirdek membranının iç yüzüne yerleşerek hilal görünümü oluşturduğu izlendi (Şekil 5). Bu tip tubüllerin duvarları neredeyse sadece Sertoli hücrelerinden oluşmuş gibi görünüyordu (Şekil 6). Tam olarak atrofiye gitmiş olan tubüllerde ise bazal membranın bütünlüğü korunduğu halde hücrelerin membrandan ayrıldığı izlendi. Bu tip tubüllerin lümenlerinde dökülmüş hücreler vardı. İnterstisyel doku içinde ise yer yer iltihabi hücre

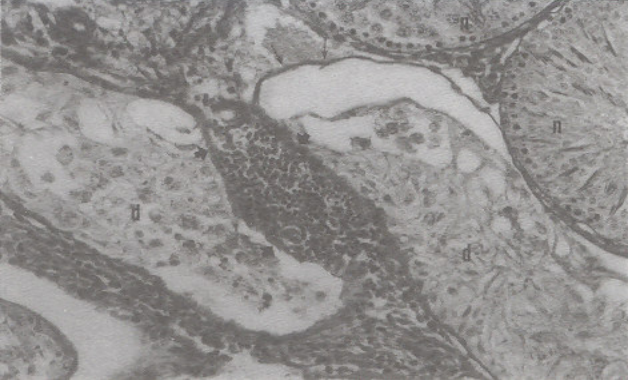
infiltrasyonları gözlemlendi (Şekil 7). Yine interstisyel doku içindeki damar duvarlarının kalınlaştığı belirlendi (Şekil 8). Bazı atrofik tubüllerde ise eozinofilik madde birikimi gözleniyordu (Şekil 9). Leydig hücrelerinde ise histolojik bir değişiklik izlenmedi.

Fruktoz grubu

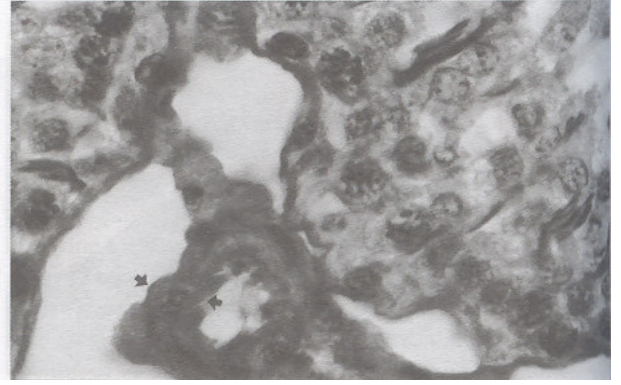
Bu grubun testislerinde tubüllerde atrofik değişiklikler STZ grubuna göre daha hafifti. Bazı tubüllerde hücrelerin birbirlerinden ayrıldıkları, kopmalar gösterdikleri izlendi (Şekil 10). Kuvvetli atrofi gösteren tubüller ise enderdi. İnterstisyel bağ dokuda ise duvarları kalınlaşmış kapiller damarlar çevresinde normal görünümde Leydig hücreleri izlendi (Şekil 11) .

Tartışma

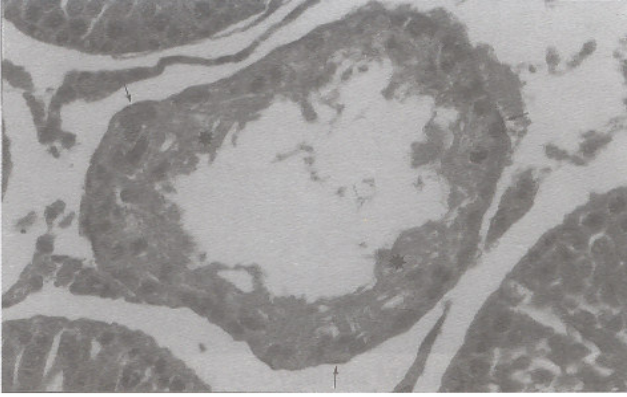
Çalışmamızda STZ ve fruktoz gruplarında, seminifer tubüllerdeki spermatogenik seri hücrelerinde ve Sertoli hücrelerinde değişik derecelerde kayıp ve tubüler atrofi izledik. STZ grubunda testiküler atrofi daha şiddetliydi.



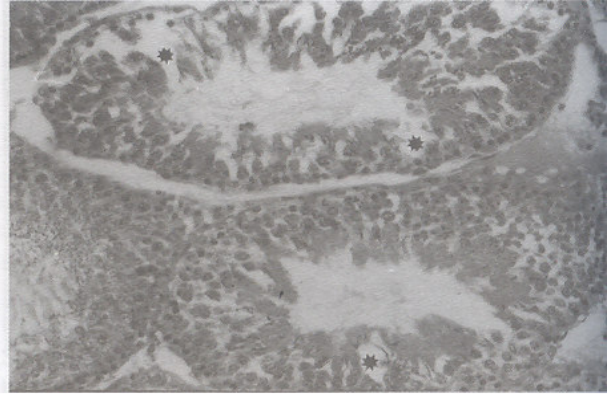
Şekil 7. STZ grubu siçanda normal histolojik görünümde seminifer tubüller (n) arasında dejenere tubüller (d). Dejenere tubüllerin bazal membranı (ince ok) bütünlüğünü korumasına rağmen Sertoli hücreleri ve germ hücreleri dökülerek ayrılmış. İnterstisyel bağ doku içinde iltihabi hücre infiltrasyonu (kalın ok). PAS+H, X66.



Şekil 8. STZ grubu siçan testisinde interstisyel dokuda duvarı kalınlaşmış arteriol (kalın ok). PAS+H, X330.

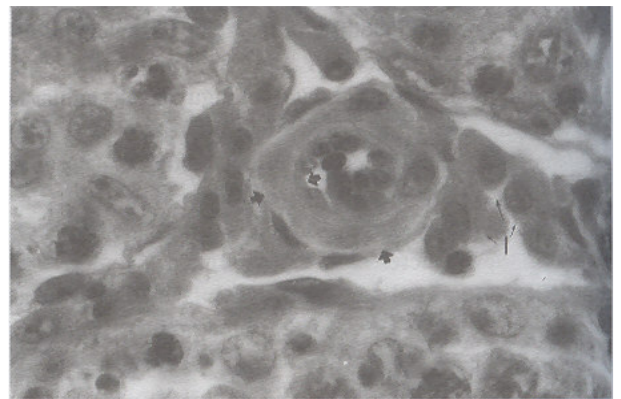


Şekil 9. STZ gurubu siçanda atrofik seminifer tubül. Bazal membran ve miyoid hücreler (ok) normal histolojik görünümde. Tubül içindeki germ hücreleri büyük oranda kaybedilmiş ve eozinofilik madde birikimi (●) izleniyor. H-E, X132.



Şekil 10. Fruktoz grubu siçan seminifer tubüllerinde birbirinden ayrılan germ hücreleri yer yer dökülme gösteriyor (●). H-E, X66.

Cameron ve ark insanlarda (4) , Murray ve ark. (13), Wright ve ark (14) spontan diyabetik BB Wistar siçanlarda, Anderson ve Thlivers (15), Cai ve ark (3) STZ ile oluşturulmuş deneysel diyabette testiste tubüler atrofi izlemişlerdir. İnsülinin testosteron salınımını hormonal olarak düzenlediği, kan insülin düzeyinin azalmasının testosteron düzeyinin düşmesine neden olduğu, insanlarda ve deney hayvanlarında gösterilmiştir (16-18). İnsülinin testosterona etkisi, LH ve FSH salgılanmasını baskılayarak olmaktadır (3). Testosteron, Leydig hücreleri tarafından sentezlenerek salgılanır. LH, Leydig hücrelerinin reseptörlerine bağlanır ve bu salgılanmayı uyarır. Testosteron hem Sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının gerçekleşebilmesi için, hem de spermatogenezin oluşabilmesi için gereklidir. Sertoli hücrelerinden FSH stimülasyonu ile salgılanan androjen bağlayıcı protein, seminifer tubüllerde testosteronun tutulmasını sağlar(19). Testosteron düzeyinin düşmesi diyabette izlediğimiz testiküler atrofiyi açıklamaktadır.



Şekil 11. Fruktoz grubu siçanda testis interstisyel dokuda duvarı kalınlaşmış arteriol (kalın ok) ve normal görünümde Leydig hücreleri (1). H-E, X330.

Tip 2 diyabette ise kan insülin düzeyleri genellikle normal veya artmış (1) olduğu halde, testosteron seviyesinde azalma yine izlenmektedir (16) Cameron ve

ark (4) insanlarda testosteron seviyelerindeki azalmayı ve testiküler atrofiyi, interstisyel doku içindeki kan damarlarının duvar kalınlaşması ile kapiller fonksiyonun bozulması ve bunların sonucunda Leydig hücrelerinin disfonksiyonuna bağlamışlardır. Biz de çalışmamızda STZ ve fruktoz gruplarında interstisyel damarların duvarlarında kalınlaşma izledik.

Leydig hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunun, STZ'nin doğrudan toksik etkisi sonucu oluşabileceği üzerinde de durulmuştur. Ancak STZ uygulanmayan, spontan diyabetik sıçanlarda da Leydig hücre disfonksiyonu geliştiği izlenmiştir (14). Ayrıca, STZ ile diyabetik yapılmış sıçanlara dışarıdan insülin verildiğinde testosteron düzeylerinde artış saptanmıştır (7).

Seminifer tubüller içine yerleşmiş olan Sertoli hücreleri ve spermatogenik seri hücrelerinin beslenmesi interstisyel bağ doku içindeki kan damarlarından difüzyonla olmaktadır. Bu kan damarları sadece Leydig hücrelerinin beslenmesi için değil, tubülün beslenmesi açısından da önemlidir. İnterstisyel kan damarlarındaki kalınlaşmaların, tubül beslenmesini azaltarak tubüler atrofiye neden olabileceği de bildirilmiştir (4). Kaya (20) çalışmasında testis arterlerini bağlayarak seminifer tubülleri ultrastrüktürel olarak incelemiş ve tubül hücrelerinde dejenerasyon gözlemiştir. Kaya'nın (20) çalışmasında ilk ve en çok etkilenen hücre Sertoli hücresi olmuştur. Sertoli hücresi testis arterininin 15 dakika bağlanması ile ultrastrüktürel değişikliklere uğrarken, spermatogenik seri hücreleri yaklaşık 90 dakika sonra etkilenme göstermişlerdir. Kaya (20) çalışmasında spermatogenik seri hücre dejenerasyonunu Sertoli hücrelerinin ölümüne bağlamıştır. Sertoli hücrelerinin akut iskemiyeye çok duyarlı olduklarını izlemiştir. Deneysel diyabet çalışmalarında interstisyel damar duvarlarındaki kalınlaşmanın seminifer tubüllerde kronik iskemiyeye neden olması olasıdır. Bizim çalışmamızda tubüllerin bir kısmında spermatogenik seri hücrelerinin önemli bir kısmı dejenere olduğu halde Sertoli hücreleri tubül bazal laminasına oturmuş ve sağlam hücreler olarak izleniyordu. Bu bilgiler ışığı altında diyabette izlenen testis atrofisinde testosteron eksikliğinin, arteriyel beslenme bozukluğundan daha ön planda olduğunu söyleyebiliriz. Sertoli hücrelerinin akut arteriyel beslenme bozukluğuna, spermatogenik seri hücrelerinin testosteron eksikliğine daha duyarlı olabileceği düşünülebilir.

Cameron ve ark (4) insanlarda diyabete bağlı seminifer tubül bazal membranında kalınlaşma tespit etmişlerdir. Kan damar duvarlarındaki kalınlaşma ile zaten bozulmuş olan tubül beslenmesinin, tubül bazal membran kalınlaşması ile daha da bozularak spermatogenezi olumsuz yönde etkileyeceğini belirtmişlerdir. Bazal membran kalınlaşması testosteron difüzyonunu da engelleyebilir. Biz çalışmamızda tubül bazal membranında ışık mikroskopik seviyede fark edilebilen bir kalınlaşma izlemedik.

Çalışmamızda bazı seminifer tubüllerde çok çekirdekli dev hücreler izledik. Bu hücreler, tubüler atrofiye neden olan sistemik, toksik, enfeksiyöz ajanlarla, iskemiyeye ve kriptomitizmde gösterilmiştir (20-24). Nasıl oluştukları tam olarak bilinmemekle birlikte, spermatidlerin birbirleriyle birleşmeleri sonucu oluştuklarına inanılmaktadır (20). Çalışmamızda bu dev hücrelerin çekirdek kromatinlerini, çekirdek membranının iç yüzünde hilal görünümü verecek şekilde yerleşmiş olarak izledik. Bu görünüm apoptotik hücrelerde izlenen kromatin yapısına uymaktadır (12). Son yıllarda yapılan çalışmalar gerek spontan gerekse gonadotropik hormon yetersizliği, ısı artışı gibi durumlarda sıçan testislerinde görülen spermatogenik seri hücre ölümlerinin apoptozis olduğu yönündedir (25). Testislerde bu hücrelerde apoptozis deneysel diyabette de gösterilmiştir (3).

Çalışmamızda fruktoz grubundaki testiküler atrofi, STZ grubundaki kadar şiddetli değildi. Ancak interstisyel damar duvar kalınlaşması izlendi. Kan damarlarında her iki grupta benzer kalınlaşma olduğu halde, testiküler atrofinin STZ grubunda daha belirgin olması Leydig hücre disfonksiyonunun sadece damar duvar kalınlaşmasına bağlı değil aynı zamanda insülin seviyesindeki düşmenin hormonal olarak da testosteronu baskılamasına bağlı olabilir. Ayrıca STZ grubunda kan glukoz seviyelerinin fruktoz grubuna göre daha yüksek olması, atrofinin şiddetini artırmış olabilir.

İnsanlarda tip 2 diyabette izlenen testiküler atrofinin daha iyi anlaşılabilmesi için, deney hayvanlarında daha ayrıntılı incelemeler yapılması gereklidir. Ancak unutulmaması gereken bir başka nokta, tip 2 diyabetin insanlarda genellikle ileri yaşlarda başladığı ve yaşa bağlı iskemik ve hormonal değişikliklerin tip 2 diyabetin testislerde oluşturacağı atrofiyi arttırabileceğidir.

KAYNAKLAR

1. Crawford JM, Cotran RS. The Pancreas. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T.eds. Pathologic Basis of Disease. USA: W.B. Saunders Company. 1999: 913-20.
2. Steger RW, Rabe MB. The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. Proc Soc Exp Biol Med 1997; 214(1):1-11.
3. Cai L, Chen S, Evans T, Deng DX, Mukherjee K, Chakrabarti S. Apoptotic germ-cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. Urol Res 2000; 28:342-47.
4. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. Anat Rec 1985;213:53-62.
5. Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, Hermans MP, De Hertough R, De Nayer, Buysschaert M. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. Diabetes Metab 2001;27(3):329-36.
6. Sanguinetti RE, Ogawa K, Kurohmaru M, Hayashi Y. Ultrastructural changes in mouse Leydig cells after streptozotocin administration. Exp Anim 1995;44(1):71-3.
7. Anderson JE, Thliveris JA. Morphometry and cytochemistry of Leydig cells in experimental diabetes. Am J Anat 1987;180(1):41-8.

8. Thresher JS, Podolin DA, Wei Y, Mazzeo RS, Pagliassotti MJ. Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000;279:R1334-40.
9. Chen CC, Wang HJ, Shih HC, Sheen LY, Chang CT, Chen RH, Wang TY. Comparison of the metabolic effects of metformin and troglitazone on fructose-induced insulin resistance in male Sprague-Dawley rats. *J Formos Med Assoc.* 2001; 100(3):176-80.
10. Richey JM, Si X, Halter JB, Webb RC. Fructose perfusion in rat mesenteric arteries impairs endothelium-dependent vasodilatation. *Life Sci* 1998;62(4):PL55-62.
11. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. *Laboratory Methods in Histotechnology.* Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1992:53,151.
12. Wyllie AH, Duvall E. Cell Death. In: McGee JO'D, Isaacson PG, Wright N eds. *Oxford Textbook of Pathology.* USA: Oxford University Press. 1992: 142-145.
13. Murray FT, Cameron DF, Orth JM. Gonadal dysfunction in the spontaneously diabetic BB rat. *Metabolism* 1983;32(7 Suppl 1):141-7.
14. Wright JR, Yates AJ, Sharma HM, Shim C, Tigner RL, Thibert P. Testicular atrophy in the spontaneously diabetic BB Wistar rat. *Am J Pathol* 1982;108:72-9.
15. Anderson JE, Thliveris JA. Testicular histology in streptozotocin-induced diabetes. *Anat Rec* 1986;214:378-82.
16. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged man. *Diabetes Care* 2000;23:490-4.
17. Bucholtz DC, Chiesa A, Pappano WN, Nagatani S, Tsukamura H, Maeda KI, Foster DL. Regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion by insulin in the diabetic male lamb. *Biol Reprod* 2000;62(5):1248-55.
18. Sudha S, Valli G, Julie PM, Arunakaran J, Govindarajulu P, Balasubramanian K. Influence of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the pituitary-testicular axis during sexual maturation in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108(1):14-20.
19. Carlson B. *Human Embryology & Developmental Biology.* USA: Mosby Inc 1999:20,21.
20. Kaya M. Sertoli cells and various types of multinucleates in rat seminiferous tubules following temporary ligation of the testicular artery. *J Anat* 1986;144:15-29.
21. Leon MD, Chiauzzi VA, Calvo JC, Charreau EH, Chemes HE. Acute hCG administration induces seminiferous tubule damage in the adult rat. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1987;37(2):277-88.
22. Cernochova D, Kamarad V. Toxic effect of lead of mice testicles after its administration with drinking water. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 1992;133:9-13.
23. Torgersen HM, Rován E, Steiner M, Frick J, Adam H. BCG-induced orchitis: structural changes during the degeneration of seminiferous tubules of rats and rabbits. *Urol Res* 1982;10(2):97-104.
24. Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y, Ishigooka M, Uchida K, Doi K. In vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy for evaluation of testicular function in cryptorchid rats. *J Urol* 1995;154(4):1557-9.
25. Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. *Rev Reprod* 1999;4(1):38-47.

Geliş Tarihi: 07.09.2001

Yazışma Adresi: Dr. Feral ÖZTÜRK
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji Embriyoloji AD,
44069, MALATYA