

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CEP TELEFONU RADYASYONUNDA MELATONİN KULLANILMASININ
TESTİS DOKUSUNA OLASI KORUYUCU ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem LEBLEBİCİ ALTINDAĞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU

ANKARA
Temmuz 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**CEP TELEFONU RADYASYONUNDA MELATONİN KULLANILMASININ
TESTİS DOKUSUNA OLASI KORUYUCU ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özlem LEBLEBİCİ ALTINDAĞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE
01/2012-65 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Temmuz 2013

Kabul ve Onay

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

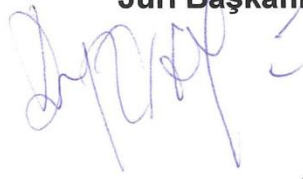
**Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi :18/07/ 2013

Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

İmza

**Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANDOĞLU

İmza

Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU

İmza

Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Resimler, Grafikler	iv
Şekiller, Tablolar	vii
Semboller ve Kısaltmalar	ix

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Testis'in Gelişimi	5
2.1.1. Testisler'in İnışı	7
2.2. Testis Anatomisi	8
2.2.1. Testis'in Damarları	10
2.2.2. Lenf Dolaşımı	11
2.2.3. Testis'in Sinirleri	11
2.3. Testis'in Histolojisi	11
2.3.1. Seminifer Tübüller	13
2.3.1.1. Sertoli Hücreleri	14
2.3.1.2. Spermatogenik Hücreler	17
2.3.1.2.1. Spermatogonyumlar	18
2.3.1.2.2. Spermatositler	19
2.3.1.2.3. Spermatitler	20
2.3.1.2.4. Spermiyum (Spermatozoa)	22
2.3.2. İnterstisyel Doku	24
2.3.2.1. Leydig Hücreleri	24
2.3.3. Kan-Testis Bariyeri	25
2.4. Testis Fizyolojisi	26
2.5. Melatonin	32
2.6. Mobil Telefon Teknolojisi	37

2.6.1. Mobil Telefon Tarihçesi	37
2.6.2. Mobil Telefon Sistemlerinin Çalışması	37
2.6.3. Radyasyon ve Türleri	39
2.6.4. Elektromanyetik Alan (EMA)	40
2.6.5. Özgül Soğurulma Hızı, SAR (Specific Absorption Rate)	42
2.6.6. Cep Telefonunun Oluşturduğu EMA'nın Canlılar Üzerindeki Etkileri	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	46
3.2. Deneyin Yapılması	46
3.3. Işık Mikroskopik Yöntem	48
3.3.1. Hematoksilen – Eozin Boyama Yöntemi	49
3.3.2. Masson Trikrom Boyama Yöntemi	50
3.3.3. Periodik Asit Schiff (PAS)	51
3.4. İstatistiksel Yöntem	53
4. BULGULAR	54
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	54
4.2. İstatistiksel Bulgular	56
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ	100
7. ÖZET	101
8. SUMMARY	104
9. KAYNAKLAR	107
10. EKLER	120
11. TEŞEKKÜR	121
12. ÖZGEÇMİŞ	122

RESİMLER, GRAFİKLER

Resimler

Resim 1: Kontrol grubuna ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; eozinofilik sitoplazmalı spermatogonyumlar (★), iri spermatosit I 'ler (⇒), spermatidler (➔), lümende spermium 'lar (◆) açık renk çekirdekli ve sitoplazmalı Sertoli hücreleri (✦), interstisyel bağ doku (➤) ve Leydig hücreleri (⇔) dikkati çekiyor (Hematoksilen-Eozin x400).

Resim 2: Melatonin grubuna ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇒), Spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidler (➔), Sertoli hücreleri (✦), interstisyel bağ doku (➤), ve damarlar (●) ilgiyi çekiyor (Hematoksilen-Eozin x400).

Resim 3: Radyasyon grubuna ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidler (➔), Sertoli hücreleri (✦), yer yer ödemli görünüm (❖) ve ayrılmalar (◆) belirgin (Hematoksilen-Eozin x400).

Resim 4: Radyasyon ve Melatonin uygulanan gruba ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇒), spermatidler (➔) ve olgun spermiumlar (◆) ilgiyi çekiyor (Hematoksilen-Eozin x400).

Resim 5: Kontrol grubuna ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), iri spermatosit I 'ler (⇒), lümende spermium 'lar (◆) açık renk çekirdekli ve sitoplazmalı Sertoli hücreleri (✦), interstisyel bağ doku (➤) ve Leydig hücreleri (⇔) dikkati çekiyor (Masson trikrom x400).

Resim 6: Melatonin grubuna ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; Spermatogonyumlar (★), spermatosit I 'ler (⇒), interstisyel bağ doku (➤), Leydig hücreleri (⇒) ve damarlar (●) belirgin (Masson trikrom x400).

Resim 7: Radyasyon grubuna ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇒), interstisyel bağ doku (➤) ve damarlar (●) izleniyor (Masson trikrom x400).

Resim 8: Radyasyon ve Melatonin uygulanan gruba ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇒), Leydig hücreleri (⇒) ve damarlar (●) ilgiyi çekiyor (Masson trikrom x400).

Resim 9: Kontrol grubuna ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; spermatogonyumlar (★), iri spermatosit I 'ler (⇒), Sertoli hücreleri (✚) (B x1000) ve bazal membran (▲) belirgin olarak ayırt ediliyor (Periyodik asit- Schiff ayırıcı A x400, B x1000).

Resim 10: Melatonin grubuna ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; spermatosit I 'ler (⇒) (A x400), bazal membran (▲), Leydig hücreleri (⇒), damarlar (●) (B x1000) belirgin olarak izleniyor (Periyodik asit- Schiff ayırıcı A x400, B x1000).

Resim 11: Radyasyon grubuna ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; interstisyel bağ doku (➤), Leydig hücreleri (⇒) (A x400 (B x1000) ve bazal membran (▲) dikkati çekiyor (Periyodik asit- Schiff ayırıcı A x400, B x1000).

Resim 12: Radyasyon ve Melatonin uygulanan gruba ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler ($\Rightarrow$)(B x1000) ,bazal membran ($\blacktriangle$),damarlar ($\bullet$) (A x400) ilgiyi çekiyor(Periyodik asit- Schiff ayıracıA x400, B x1000).

Grafikler

Grafikler

Grafik 1: Gruplar arasında Wistar albino cinsi erkek sıçan ağırlıklarının ortalaması

Grafik 2: Gruplar arasında sağ ve sol testis dokusu ağırlıklarının istatistiksel değerlendirmesi

Grafik 3: Gruplar arasında epitel doku çap ortalamalarının istatistiksel değerlendirmesi

Grafik 4: Gruplar arasında seminifer tübül çap ortalamalarının istatistiksel değerlendirmesi

Grafik 5: Gruplar arasında bazal membran kalınlık ölçümlerinin istatistiksel değerlendirmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1: EMA uygulama düzeneği

TABLolar

Tablo 1: Wistar albino cinsi erkek sıçanların vücut ağırlıklarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 2: Wistar albino cinsi erkek sıçanların sağ ve sol testis dokusu ağırlıklarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 3: Gruplar arasında epitel doku çap ortalamalarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 4: Gruplar arasında epitel doku çap ortalamalarının Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 5: Gruplar arasında seminifer tübül çapı ortalamalarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 6: Gruplar arasında seminifer tübül çapı ölçümlerinin Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 7: Gruplar arasında bazal membran kalınlık ölçümlerinin Kruskal-Wallis Test yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Tablo 8: Gruplar arasında bazal membran kalınlık ölçümlerinin Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

3G: Üçüncü Nesil

5HTP: 5-hidroksitriptofan

6-OHMS: 6 Hidroksimelatonin Sülfat

a: Arter

aa: Arteriol

ABP: Androjen bağlayıcı Protein

aMTbs: Metaboliti Sülfatoksi Melatonin

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CAI: Katalaz

c-AMP: Cyclic adenosine monophosphate

EM: Elektromanyetik

EMA: Elektromanyetik Alan

EMR: Elektro Manyetik Radyasyon

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GHz: Gigahertz

gl: Glandula

Gn-RH: Gonadotropin Serbestletici Hormonu

GSH: Glutatyon

GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz

GSM : Global System for Mobile Communications

GÜDAM: Gazi Üni. Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi

H.E: Hematoksilen-Eozin

HIOMT: Hidroksiindol-O-Metiltransferaz

Hz: Hertz

IEEE: Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü

kHz: Kilohertz

LH: Lüteinleştirici Hormon

M.T: Masson Trikrom

m: Musculus

MAM: Mobil Anahtarlama Merkezleri

MDA: Malondialdehit

MEL: Melatonin

MHz: Megahertz

mRNA: Mitokondriyal Ribonükleik Asit

n: Nervus

NAT: N-Asetiltransferaz

NO: Nitrik oksit

PAS: Periyodit Asit Scift

PBS: Phosphate Buffer Serum

PKC: Protein Kinaz C

RF: Radyo Frekans

SAR: Spesifik Absorbsiyon Oranı

SOD: Süperoksit Dismutaz

TSH: Troid Stimule Edici Hormon

UV: Ultra Viyole

v: Ven

vv: Venül

1. GİRİŞ

Bulunduğumuz ortamda çevre, gürültü ve elektromanyetik kirlilik gibi sorunlar yaşamı olumsuz etkilemektedir. Son yıllarda cep telefonu kullanımındaki artış beraberinde, yeni baz istasyonlarının kurulması ve planlanmasını gündeme getirmiştir. Doğada sanayinin gelişmesiyle ortaya çıkan çevre kirliliğinin bir diğer boyutu da elektromanyetik kirliliktir. Radyofrekans (RF) ve mikrodalga radyasyonu elektromanyetik kirliliğe neden olmaktadır.

Elektromanyetik kirlilik; yaşadığımız alanda elektrik akımı taşıyan kablolar, radyo frekans dalgaları yayan radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları ve baz istasyonları, yüksek gerilim hatları, trafolar, mikrodalga yayan ev aletleri vb.nin yarattığı elektromanyetik alan (EMA) tarafından oluşturulur. Elektrikli aletler çalışırken geçen akıma bağlı olarak oluşan EMA, bunlardan uzaklaşmakla azalmaktadır.

Radyofrekans (RF) enerji bir tür iyonize olmayan radyasyondur. Cep telefonları tarafından salınan elektromanyetik radyasyonu kapsar ancak atom ve molekülleri iyonize edecek kadar güçlü değildir. Cep telefonları mikrodalga alanda düşük düzeylerde RF yayarlar. Yüksek düzeydeki RF insan sağlığını (dokuları ısıtmak yoluyla) tehdit ederken düşük RF ısınmaya neden olmaz ve sağlık açısından bilinen bir yan etkisi olmadığı ileri sürülmektedir.

Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü taneciklerin, güç etkisinde kaldığı boşluk olup atomların içindeki elektronların çekirdek çevresinde ve kendi ekseninde dönmeleri sonucu oluşur. Manyetik alan doğrudan gözle görülemeyen ya da kolayca hissedilemeyen ancak sonuçları görülebilen veya hissedilebilen bir olgudur.

Günümüzde kullanılan birçok elektronik alet bazı elektromanyetik dalgalar üretmekte ve böylece elektromanyetik alanlar oluşturmaktadır. Dolayısıyla elektronik sistemlerin yoğunluğu dikkate alınırsa günlük yaşam aslında bu manyetik alanlar içinde sürdürülmektedir. Yoğun bir şekilde etkin kalınan bu elektromanyetik dalgalar ve bununla ilgili olarak cep telefonlarının biyolojik etkileri son zamanlarda bilimsel çalışmalara konu olmaya başlamıştır.

EMA kaynakları arasında, özellikle cep telefonları ve cep telefonu baz istasyonları bulunmaktadır. Günümüzde telefon ile iletişim, kablolu ve kablosuz olarak iki şekilde yapılmaktadır. Kablosuz iletişim aletleri, sağladığı kolaylıklar ve hizmetler nedeniyle kablolu olanlara karşın daha çok yeğlenmektedir. Kablosuz cep telefonlarının kullanım kolaylığı olsa da ortama yaydığı elektromanyetik alanlar yoluyla canlıları olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Cep telefonlarının üretimi 1980'li yıllarda başlamıştır ve ilk üretilenler birinci nesil analog telefonlardır. 1990'lı yıllarda üretilen dijital telefonlar ise ikinci nesli oluşturmaktadır. 21. yüzyılın başlarında ise üçüncü nesil telefonlar üretilmeye başlanmıştır.

Radyo dalgalarının iletişimi temeline dayanan cep telefonlarının elektromanyetik spektrum (EMS) radyofrekansı yaklaşık 900 MHz -2100 MHz (Megahertz) arasındadır. Birinci nesil analog telefon sistemlerinin EMS radyofrekansı 450 MHz-900 MHz arasında iken, ikinci nesil dijital telefonlar 900 MHz-1800 MHz arasında, üçüncü nesil cep telefonları ise 2100 MHz'dir. Cep telefonlarının yaydığı radyofrekans dalgalarının hücresel ve moleküler düzeyde birçok zararlı etkiye neden olabileceği düşünülmektedir.

Daha çok birinci ve ikinci nesil cep telefonlarının oluşturduğu manyetik alanın canlılar üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler konusunda yapılan çalışmalarda cep telefonunun genetik yapı, sinir sistemi ve kardiyak işlevler üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmiştir.

Biyolojik sistemlerde prooksidan/antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan oksidatif stres, birçok patolojik durumla ilişkilendirilmektedir. Organizma, prooksidan etki gösteren serbest radikallerin hasarına karşı, antioksidan ajanlarla kendinisavunmaktadır. Epifiz bezinin esas salgısı olan melatoninin (MEL) endokrin ve sirkadiyen ritm üzerine bilinen etkilerinden başka, in vivo ve in vitro antioksidan etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir. Hatta, antioksidanlar içerisinde, MEL'in en güçlü radikal tutucu olduğu öne sürüldüğünden, MEL'e olan ilgi giderek artmakta ve antioksidan özelliği gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Melatoninin çok toksik olan hidroksil radikalini, peroksi nitrit anyonu ve peroksil radikalini yakaladığı bilinmektedir. Ayrıca ikincil olarak superoksit anyon radikalini tuttuğu da saptanmıştır. Bunlara ek olarak süperoksit dismutas enzimi için mRNA düzeyini uyarmakta ve glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenazı aktive etmektedir. Melatoninin in vivo ve in vitro deneyleri lipit peroksidasyonu ve ekirdek DNA'nın oksidatif hasarını azalttığını göstermiştir. Bu etkiler melatoninin farmakolojik olarak kullanılması ile önemli derecede antioksidan özellikte olduğunu göstermektedir.

Bulgulardan yola çıkarak çalışmamızda elektromanyetik alana kronik etkin kalmanın testis dokusunda oluşturabileceği yapısal değişimler ve bunlara melatoninin koruyucu etkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu erekte hematoksilen – eozin ile boyanan lamlarda testiste yapısal değişimler incelendi, ayrıca seminifer tübül çapı ve epitel kalınlığı

ölçülerek istatistiksel değerdendirmeler yapıldı. Masson trikrom boyama yöntemi ile testis interstisyel alanı incelendi. Son olarak PAS yöntemi ile de bazal membran kalınlığı ölçüldü. Tüm veriler gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerdendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testis'in Gelişimi

Gonadlar; karın arka duvarını döşeyen mezotel, altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu) ve ilkel cins hücrelerinden köken alarak gelişirler.^{2,3}

Gonadlar embriyonal gelişimin 5.haftasında, mezonefrik böbreğin medialinde, mezotelde bir kalınlaşma halinde izlenirler. Mezodermal epitel (kölom epiteli) ve altındaki mezenşim yoğunlaşır ve mezonefroz'un medialinde genital şişkinlik yada gonadal sırtlar biçimlenir. Gelişimin 6.haftasına değin bu şişkinlikler içinde germ hücreleri bulunmaz. 6.haftada her iki cinste de yapı aynı olduğunda bu devredeki gonad, farklanmamış gonad olarak isimlendirilir.^{1,2,3,4} Farklanmamış gonad dışta korteks ve içte medulla'dan oluşmaktadır. Embriyo XY seks kromozomu içeriyorsa, medulla testise farklanır, korteks bazı kalıntı yapılar dışında geriler, dejenere olur.²

İlkel germ hücreleri; gelişimin 4.haftasında vitellus kesesinin allantois'e yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirirler. Dorsal mezenter boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek 5.haftanın başında ilkel gonadlara ulaşır ve 6.haftada da genital şişkinliklere yerleşirler.^{1,3} Bu hücreler genital şişkinliklere ulaşamadıklarında gonadlar gelişemez. İlkel germ hücrelerinin gonadların testis'e farklanmasında indükleyici etkisi vardır.¹

İlkel germ hücrelerinin gonadlara ulaşmasından hemen önce ve ulaşması sırasında genital şişkinliklerin epiteli çoğalır, epitel hücreleri

altlarındaki mezenşimin içine uzanırlar ve ilkel cinsiyet kordonları denilen düzensiz yapılar oluştururlar.^{1,2,3,21} İlkel cinsiyet kordonları yüzey epiteli ile ilişkidir ve ilkel gonadlar dışta korteks, içte medulla bölgelerinden oluşur.^{1,2,3,21}

Embriyo erkekse, ilkel germ hücrelerinin cinsiyet kromozomları XY'dir. Testis belirleyici faktörü kodlayan Y kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan SRY geninin etkisiyle, ilkel cinsiyet kordonları testis yada meduller kordonları oluşturmak için, çoğalmayı sürdürüp medullanın derinliklerine doğru ilerlerler. Testis kordonları gonadın hilus bölgesinde dallanıp anastomoz yaparak rete testisi oluşturur. Gelişimin daha ileri evresinde testis kordonları, tunika albuginea denilen sıkı bağ dokusu ile yüzey epitelinden ayrılır.^{1,2,21}

Gelişimin 4. ayında testis kordonları at nalı biçimini alır.^{1,21} Bu evrede testis kordonları, ilkel üreme hücrelerinden köken alan spermatogonyumları ve gonadın yüzey epiteli olan kölomik epiteliden gelişen Sertoli hücrelerini içerir.^{1,18,19,21}

Gonadal şişkinliklerin özgün mezenşiminden köken alan interstisyel Leydig hücreleri testis kordonlarının arasında bulunur ve bu kordonların farklanmaya başlamasından hemen sonra gelişirler. Gebeliğin 8.haftasında, Leydig hücreleri testosteron üretmeye başlar.¹

Puberteye değin solid halde kalan testis kordonlarının lümenleri pubertede açılarak seminifer tübüleri oluştururlar. Seminifer tübüller kanalize olur olmaz rete testis tübüleriyle birleşir ve duktuli efferenteslere açılırlar. Bunlar da tek bir kanal olan duktus deferens ile birleşir.¹

Seminifer tübül duvarında testis'in yüzey epitelinden gelişen ve destek hücresi olan Sertoli hücreleri ile ilkel germ hücrelerinden farklanan spermatogonyumlar bulunur.²

Gelişimin ilerlemesi ile testis, mezonefrozdan ayrılır ve kendi mezenteri olan mezor şiyum ile asılı durur. Testis gelişiminin son aşamasında, yüzey epiteli yassıla ır ve mezoteli oluşturur.^{2,21}

2.1.1. Testisler'in İni i

Testisler 2. ayın sonunda ürogenital mezenter ile karın arka duvarına tutulu durumdadır. Mezonefrozun gerilemesiyle, bu ba lar gonadın mezenteri haline gelir. Mezenterin kaudali gelişerek kaudal genital ligament adını alır.^{1,21} Testisin kaudal kutbundaki bu ligament, gubernakulum olarak bilinir ve hücre dışı matriksten zengin, yoğun mezen şimal bir yapıdır.^{1,2,19,20,21}

Gubernakulum, prosesus vaginalis'in inguinal kanalları oluşturması sırasında ona  n karın duvarı boyunca bir yol oluşturur. Prosesus vaginalis bir periton çıkıntısıdır ve gubernakulum'un  n tarafında gelişir, gubernakulumdan önce karın duvarı katmanlarının uzantılarını taşır. Bu uzantılar da inguinal kanal duvarlarını yaparlar. Erkeklerde bu katmanlar aynı zamanda spermatik kordon ve testis'in yüzeyel katmanlarını oluştururlar. Gubernakulum aynı zamanda testis'i skrotum'a ba lar ve testis'in skrotum'a ini inde rehberlik yapar. Gubernakulum daha sonra kaudalde, labioskrotal  i kinliklerin i  yüzeylerine yapı ır. Testislerin inguinal kanallardan skrotum'a ini i genellikle iki üç gün sürer. Testisler periton ve prosesus vaginalis dışından geçerler.^{1,2,4,6}

Testis'in inişini denetleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak karın içi göçün gubernakulum'un karın dışı parçasının uzamasıyla gerçekleştiği, organların büyümesinin karın içi basıncını arttırarak inguinal kanaldan geçişi sağladığı ve gubernakulum'un karın dışı kısmının gerilemesinde testis'in skrotum içine doğru olan inişini tamamlamasını sağladığı zannedilmektedir.¹ Ayrıca testislerin inguinal kanallar boyunca skrotum'a inmelerinin fötal testislerce üretilen androjenlerce denetlendiği kabul edilmektedir.² Normalde testisler gelişimin yaklaşık 12. haftasında inguinal bölgeye gelmekte, inguinal kanaldan 28.haftada geçmekte ve 32.hafta da skrotum'a inmektedirler.^{1,4}

Yeni doğanların %97'den fazlasında her iki testis de skrotum içerisinde bulunur. Doğumdan sonra ilk üç ay içerisinde inmemiş testislerin çoğu skrotum'a iner. Bir yaşından sonra testislerin kendiliğinden skrotum'a inişleri gözlenmez. Doğumdan sonra testislerden birisi ya da her ikisinin pelvis boşluğunda ya da inguinal kanal içinde yerleşik kalma durumlarına "kriptorşidizm" adı verilir. Her iki testis de karın boşluğunda ya da onun dışında kalmış ise, organlar olgunlaşamaz ve yaygın olarak kısırlık gözlenir.² Kriptorşidizm'in kesin nedeni bilinmemekle birlikte, fötal testislerce üretilen androjenlerin eksikliği önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir.²

2.2. Testis Anatomisi

Testisler iki uyluk arasında deri ve fibromuskuler bir torba olan skrotum içinde yerleşik, birbirinden septum scroti ile ayrılmış, oval şekilli bir çift organdır.¹³ Yaklaşık 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm eninde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 g ağırlığındadırlar.^{4,7,9,12,21,22,23,24,25,26,27}

Her bir testisin iki kenarı (margo anterior ve posterior), iki yüzü (facies lateralis ve medialis) ve iki ucu (extremitas superior ve inferior) bulunur.^{6,13,15}

Testisler, funiculus spermaticus aracılığıyla skrotum içinde asılıdır.^{12,24} Sol funiculus spermaticus daha uzundur. Bu nedenle sol testis, sağdakinden biraz daha aşağı yerleşimlidir.^{7,10,12,21,22,25} Funiculus spermaticus'u içten dışa doğru fascia spermatica interna, m.cremaster ile fascia cremasterica ve fascia spermatica externa sarar.⁴⁹ Testislerin scrotum içindeki duruşları boyuna koşut olmayıp, organın uzun eksenini yukarıdan aşağı ve önden arkaya eğiktir.⁷

Testis dıştan içe; tunica vaginalis, tunica albuginea ve tunica vaskulosa olarak üç kılıf ile sarılıdır.^{6,7,23,25}

Tunica vaginalis, skrotumun iç yüzünü döşeyen lamina parietalis (periorchium) ve testisin üzerini örten lamina visseralis (epiorchium) katmanlarından oluşur.⁴⁹ Tunica vaginalis fetal yaşamda testislerin karın boşluğundan skrotuma inerken sürükledikleri periton katmanıdır.^{9,1}

Tunica albuginea testisi dıştan saran, mavimsi beyaz renkli, sıkı bağ dokusundan yapılı bir katmandır. Burada bağ dokusu lif demetleri, farklı yönlerde uzanarak birbirlerinin içine girerler.^{4,9,21,22,23} Tunica albuginea testisin arka yüzünden kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur.^{4,9,21,23,25} Mediastinum testiste, testise ait damarlar ve sinirler ile rete testis bulunur.^{22,23}

Tunica vasculosa, tunica albuginea'nın iç yüzünde bulunan damar ağı katmanıdır. Damarlar arasında gevşek bağ dokusu bulunur. Tunica vasculosa, tunica albuginea'nın iç yüzünü ve tubullerin arasını döşer. Böylece testis içindeki tüm lobuli testisler bu dokuyla sarılmış olur. Her bir testiste sayıları 250-400 arasında değişen lobuli testislerin büyüklükleri bulundukları bölgeye göre değişir.^{4,9,7,10,21,23,25} Ortada bulunan lobuliler kenardakilere karşın daha büyük ve uzundur. Her bir lopçuk içinde 1-4 kadar kıvrıntılı tübül bulunur. Bunlara seminifer tübül (tubuli kontorti seminiferi) denir.^{4,9,10,14,19,23,25} Seminifer tübüller 30-80cm uzunluğunda ve 150-250µm çapındadır.^{14,19,29} Lopçukların mediastinuma bakan tepe kısmında tüpler düzleşerek tubuli seminiferi rektleri oluştururlar. Tubuli rektler mediastinum da birbirleriyle anastomozlaşarak testis ağını (rete testis) yaparlar. Rete testis mediastinum testisin üst bölümünde duktuli efferenteslere açılır. Bu kanallar testisin arka kenarının üst kısmında tunika albuginea'yı delerek organı terk eder.^{4,7,23}

2.2.1. Testis'in Damarları

Testis; aorta abdominalis'in bir dalı olan a.testicularis'lerce kanlandırılır. Uzun ve ince aa.testiculares, aorta abdominalis'in anterolateral yüzünden a.renalis'in hemen altından çıkar. Eğik bir uzanıyla retroperitoneal bölgeye (peritoneum'un dışı ve arkası) geçerek üreter ve aa.iliacae externae'nin alt bölümünü çaprazlayarak, anulus inguinalis profundus'a ulaşır. Aa.Testiculares, anulus inguinalis profundus'lardan kanala girip burada ilerler. Sonra anulus inguinalis superficialis'ler aracılığıyla kanaldan çıkıp testisleri beslemek için funiculus spermaticus'a girer. A. testicularis veya dallarından biri a.ductus deferentis ile anastomoz yapar.^{4,8,10,12}

Testislerin venöz kanı v.cava inferior'e dökülür. Vv. testiculares, testis ile epididymis'ten çıkar ve venöz bir ağ olan plexus pampiniformis'i oluşturmak için birleşirler. 8-12 venden oluşan plexus pampiniformis, funiculus spermaticus içinde ductus deferens'in önünde a.testicularis'i sarar. Plexus pampiniformis, testis'in ısı düzenleyici sisteminin bir bölümü olarak bezi sabit ısıda tutar. Sol v.testicularis plexus pampiniformis'ten çıkar ve sol v.renalis'e dökülür; sağ v.testicularis'in kökeni benzerdir ancak v.cava inferior'a açılır.^{8,12}

2.2.2. Lenf Dolaşımı

Lenf damarları, yüzeysel ve derin olarak iki grupta izlenir. Yüzeysel lenf damarları tunika vaginalis'in yüzeyinde, derin lenf damarları ise testis ve epididimis'in içinde uzanır ve funiculus spermaticus ile birlikte karın boşluğuna girerler.^{23,28} Sonuçta nodi aortici laterales ve nodi preaortici'ye açılırlar.^{9,28}

2.2.3. Testis'in Sinirleri

Testis otonom sinirlerle sinirlendirilir.^{12,25} Testis'in otonom sinirleri, a.testicularis'in çevresindeki plexus testicularis'ten gelir. Plexus testicularis içerisinde n. vagus'tan gelen parasempatik lifler, medulla spinalis'in T 10-11. segmentlerinden gelen sempatik ve viseral afferent lifler bulunur.²

2.3. Testis'in Histolojisi

Erkek üreme sistemi; iki adet testis, testis içi genital kanallar (tubuli rekti, rete testis, duktuli efferentes), testis dışı genital kanallar

(duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatorius, uretra), yardımcı bezler (vesikula seminalis, prostat, gl.bulbouretralis) ve penisten oluşmaktadır.^{21,18,25,26,14,29,15,16,31,32,33}

Testisler, skrotum içinde funikulus spermaticus ile asılı duran, septum skroti ile ayrılmış bir çift organdır.^{18,19,14,29,16,30,31,32,33}

Testisler, erkek üreme hücresi olan spermiyumların üretimiyle yükümlüdür. Ayrıca erkek seks hormonu olan testosteron'un sentezini, depolanmasını ve salınmasını sağlarlar.^{14,15,16,17} Testisler, bileşik tubüler bez yapısındadır. Ekzokrin ve endokrin salgı işlevleri vardır.^{21,14,15,16,30,31,32,33,35,36}

Her bir testis düz kas hücreleri kapsayan sıkı bağ dokusundan yapılı bir kılıf olan tunika albuginea ile sarılır. Bu kılıfı, testisin ön ve yan yüzlerinde ki peritondan köken alan, seröz bir kese olan, çift yapraklı tunika vaginalis örter.^{14,16,32} Tunika vaginalisin dış yaprağı skrotum duvarı, iç yaprağı tunika albuginea ile değinmektedir.^{13,14,15}

Tunika albuginea testisi koruyan bir kılıf olması yanında içerdiği lifler ve düz kas hücrelerinin kasılması sonucu oluşturdukları basınçla seminifer tübüllerde oluşan spermiyumların, taşıyıcı kanallara yönelmesini sağlar.^{14,16,30,32,}

Tunika albuginea dinamik bir kapsül olup, periyodik kasılma erkindedir.³⁰ Bu kapsülün iç kısmı damardan zengin gevşek bağ dokusu yapısındaki tunika vaskulozadır. Tunika vaskuloza, organın içine doğru uzanır ve testisin intersitisyel dokusunu oluşturur.^{14,16,19,30,32} Tunika albuginea, testisin arka yüzeyi boyunca organın parankiması içine

sokularak mediastinum testisi yapar.^{14,15,16,19,31,32,33} Kan ve lenf damarları ile boşaltım kanalları mediastinumdan organa girer ve çıkar.¹⁹

Her bir testis kapsülden ışınsal olarak çıkan sıkı bağ doku bölmeleri (septula testis) ile yaklaşık 250 kadar lopçuğa (lobuli testis) bölünmüştür.^{14,15,16,18,31,32,33} Lopçukların tabanları testisin dış yüzüne tepeleri ise mediastinum'a bakar.^{14,16,32} Septalar tam olmadığından piramit şekilli lopçuklar birbiriyle ilişkilidir.^{15,32} Her bir lopçuk seminifer tübül denilen, kör uçla başlayıp sayıları 1-4 arasında değişen kıvrıntılı tübülleri içerir.^{14,15,16,18,19,32}

Seminifer tübüller, lobüllerin mediastium testis'e bakan bölgesinde birleşerek, kısa, dar, düz seyirli kanalcıklar olan tubuli rekti'yi oluştururlar.^{19,29,16,32} Testis içi boşaltım kanallarından biri olan tubuli rekti; seminifer tübülleri, mediastinum içinde bulunan ve anastomozlaşmış bir kanal sistemi olan rete testis'e bağlar.^{19,14,15,16,32} Rete testis'ten 12-15 kadar duktuli efferentes çıkar ve tunika albuginea'yı delerek testis dışına çıkar. İleri derecede kıvrıntılı olan bu kanallar birbirleriyle birleşir ve duktus epididimis'i oluştururlar.^{14,15,16,31,32}

2.3.1. Seminifer Tübüller

Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermiyumları üretirler ve erişkindeki yapım hızı yaklaşık 2×10^8 'dir. Her testiste yaklaşık 250-1000 seminifer tübül bulunur ve bir testisteki tübüllerin toplam uzunluğu yaklaşık 250 metredir. Seminifer tübüller 30-70 cm uzunluğunda, 150-200 mikrometre genişliğinde çok kıvrıntılı kanallardır.¹³

Seminifer tübüller, fibröz bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal membran ve çok katlı seminifer epitelden (germinal epitel-epithelium spermatogenicum) oluşur. Seminifer epitel dıştan, tunika vaskuloza'dan köken alan bol damar ve sinir ağlarından zengin tunika propria (lamina propria) denilen fibröz bağ doku katmanıylasarılıdır.^{14,37} Tunika propria, fibroblast hücre katmanları ve bu katmanlar arasında bulunan tip 1 kollajen liflerden oluşur.^{14,29,32}

Bazal membrana yakın bulunan ve düz kas hücre özelliği gösteren tabaka (stratum myoideum) miyoid hücrelerden (myofibroblastus) oluşur. Bunun dışı fibröz bağ dokusu (stratum fibrosum) yapısındadır. Miyoid hücreler, hareketsiz spermiyumları rete testis'e ilerleten ritmik kasılma erkiyle yükümlüdür. Spermiyumlar epididimal kanaldan geçtikten sonra ileri hareket etme yetilerini kazanırlar.^{13,14,15,18}

Seminifer tübüller'de iki tip hücre bulunur;

1-Spermatogenik hücreler(Cellulae spermatogenicae)

2-Sertoli yada destek hücreleri (epitheliocytus sustentans)

Spermatogenik seri hücreleri, çeşitli olgunlaşma aşamalarında bulunan hücreler olup, bazal lamina ve tübül lümeni arasını dolduracak şekilde 4- 8 kat halinde düzenlenmişlerdir.^{15,16,31,32}

2.3.1.1. Sertoli Hücreleri

Sertoli hücreleri, spermatogenik serideki hücreleri saran uzun, piramidal şekilli, apikal ve yan yüz farklanmaları içeren hücrelerdir. Tabanları bazal membrana otururken, apikal bölgeleri seminifer tübülün lümenine uzanır.^{18,19,14,15} Sertoli hücrelerinin üst ve yan yüz hücre

zarlarının sınırları düzensizdir. Gelişmekte olan spermatogenik hücreler bu düzensiz aralıklardan lümene ulaşırlar.¹⁸

Sertoli hücrelerinde çekirdek genelde bazalde yerleşik, büyük, oval ya da üçgen biçimli ve ökromatiktir.^{19,14,29,31,33,37,16,32} Çok sayıda girintiler içeren çekirdekte; ortada yerleşik, büyük, belirgin bir çekirdekçik bulunur.^{19,14,15,31} Elektron mikroskobunda sitoplazmada mikrotübüller ve ara filamanlardan oluşan bir hücre iskeletinin yanında, çok sayıda granülsüz endoplazmik retikulum, az sayıda granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, bol miktarda mitokondriyon, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, lipid damlacıkları, lipofuskin içeren lizozomlar ve glikojen bulunur.^{18,19,14,15,31,32,61} Ayrıca sitoplazmada protein yapıda oldukları düşünülen Charcot-Böttcher kristaloidleri denilen inklüzyon cisimcikleri vardır.^{19,14,31,37} Bu ince ve mekik şeklindeki kristaloidler 10-25 µm uzunluğunda ve yaklaşık 1 µm genişliğindedir. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda içeriğinde 15nm uzunluğunda olan, düzenli ve sık yerleşmiş filamentler bulundurduğu görülmüştür ancak bu kristaloidlerin işlevi ve kimyasal bileşimleri henüz bilinmemektedir.^{14,16,19}

Sertoli hücreleri bölünmezler.^{19,20} Tübüller arası boşluk ve tübül lümeni arasında köprü hücreler olarak görev yaparlar.¹⁸ Kötü koşullara ve yaralanmalara karşı spermatogenik hücrelerden daha dayanıklıdır.¹³

Puberteye değin seminifer epitelde hakim olan hücre tipidir. Puberteden sonra germ hücrelerinin çoğalmasıyla, seminifer tübülleri döşeyen hücrelerin yaklaşık %10'unu oluştururlar. Daha ileri yaştaki erkeklerde spermatogenik hücre topluluğu azaldığında, Sertoli hücreleri yeniden epitelin esas yapısı haline gelir.^{18,20}

Yan yana bulunan Sertoli hücrelerinin alt yan yüzlerinde (bazolateral) engelleyici özellikte sıkı bağlantı birimleri bulunur.^{13,15} Seminifer tübüller, bazal ve adluminal olarak iki bölmeye ayrılır.^{18,19,14,29,37,38} Sıkı bağlantının alt kısmında yer alan bazal bölge dardır ve lümene yakın olan adluminal bölgeyi çevreler.¹⁴ Bazal bölgede spermatogonyumlar, genç primer spermatositler, adluminal bölge içinde ise olgun primer spermatositler, sekonder spermatositler ve spermatidler bulunmaktadır.^{19,29} Spermatogenezis sırasında spermatogenik hücreler Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan geçerek lümene yakın (adluminal) bölüme çıkarlar. Burada spermatogenezisin daha ileri aşamalarını geçirirler. Sertoli hücreleri arasındaki bağlantı birimleri kan-testis bariyerini oluştururlar.¹³

Spermiyumlara değişmekte olan spermatidler başlarını Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma çıkıntıları arasına sokarak gelişirler. Bu evrede kuyrukları lümene uzanır. Spermiyumlar olgunlaşınca Sertoli hücrelerinden ayrılıp lümeninde serbestleşirler (spermiasyon). Sertoli hücrelerinin yan yüzlerinde oluklu bağlantılar da bulunur. Bunlar da iyonik ve kimyasal alışverişi sağlarlar.¹³

Sertoli hücrelerinin işlevleri:

- 1)Gelişmekte olan spermatogenik hücrelerin desteklenmesi, korunması ve beslenmesini sağlamak,
- 2)Spermiyogenezisin aşamasında spermatidlerden geri kalan sitoplazmik artıkları lizozomlar aracılığı ile fagosit etmek ve sindirmek,
- 3)Olgun spermatidlerin aktin aracılı kasılmalarla, spermiasyon sürecinde, seminifer tübül lümenine salınımını kolaylaştırmak,

4)Seminifer tübül lümenine proteinler ve iyonlardan zengin bir sıvı salgılamak,

5) Follikül uyarıcı hormon (FSH) uyarımıyla, androjen bağlayıcı protein(ABP) sentezlemek. Bu protein, seminifer tübül içinde spermatogenezis için gerekli olan testosteronun yoğunlaşmasını sağlar.

6)Hipofiz bezi  n lobundan FSH sentez ve salınmasını önleyen; inhibin ve aktivin adı verilen peptidleri salgılamak,

7)M ller kanallarının gelişimini baskılayan hormonu üretmek. Bu hormon embriyonik gelişim sırasında, erkek f tusta M ller (Paramезonefrik) kanalların gerilemesini sağlar.^{19,37}

2.3.1.2. Spermatogenik Hücreler

Seminifer tübül duvarını döşeyen epitelde çoğunluğu oluşturan hücrelerdir. Spermatogonyumların, olgun üreme hücresi olan spermiyum halini alıncaya kadar geçirdiği üretim süreci olan spermatogenezisin tüm evreleri, spermatogenik hücre katmanlarında geçer. Spermatogenezis, spermiyum üretim sürecidir. Hücreler olgunlařtıķķa t p kenarından lümene doğru yer değiştirirler. Hücrelerin en genci bazal laminanın hemen üzerine yerleşiktir. Bunlar lümene yaklařtıķķa olgunlaşırlar ve lümende spermiumlar bulunur.^{13,15,20}

Spermatogenezis, hormonal olarak denetlenir ve hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH'nın testis üzerindeki etkisine bağlıdır.^{19,15} FSH (folikül uyarıcı hormon) spermatogenik hücreleri uyararak spermatogenezis'in düzenlenmesini sağlarken, LH (luteinize edici hormon) Leydig hücrelerince testosteron salgılanmasını denetler.^{19,16,32} Testosteron hormonu spermatogenik seri hücrelerinin gelişimi için gereklidir.¹⁵

Puberteyle birlikte, spermatogenik hücrelerden spermiyumların farklanması başlar.^{1,2,19} Spermatogenezis ileri yaşlarda belirgin olarak azalır ancak yaşam boyu sürer.⁴⁰ Testiste günlük ortalama 300 milyon spermiyum üretilir.^{19,31} İnsanlarda spermatogonyumdan spermiyum oluşumu yaklaşık 64 gün sürer.^{1,15} Spermatogenezis, tüm seminifer tübüller de ya da her seminifer tübül içinde aynı anda olaylanmaz. Bu nedenle, bir tübül kesitinin farklı alanlarında ve farklı tübül kesitlerinde, spermatogenezisin farklı aşamaları izlenebilir.¹⁵

Seminifer tübül duvarındaki spermatogenik seri hücreleri incelendiğinde bazaldan lümene doğru dört hücre tipi ayırt edilmektedir.^{13,15} Bunlar spermatogonyum, spermatosit, spermatid ve spermiyum olarak sıralanabilir.^{18,14,16,32}

2.3.1.2.1. Spermatogonyumlar

Spermatogonyumlar; yaklaşık 12 µm çapında ve bazal laminanın hemen üstünde yer alan diğer seri hücrelerine karşın daha küçük hücrelerdir.¹⁵ Bazal bölümde bazal lamina ile doğrudan ilişkide olan hücrelerdir. Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların altında yerleşim gösterdikleri için kan-testis bariyerinin dışında yer alırlar.³⁷

Diploid sayıda kromozom taşırlar.^{14,20} Puberte ile birlikte, testosteron hormonunun etkisiyle mitoz bölünme ile çoğalmaya başlarlar.¹⁴

Yapısal olarak üç esas spermatogonyum tipi gözlenir :

1.Koyu A tipi spermatogonyumlar: 12 µm çapında, küçük ve kubbe şeklinde hücrelerdir. Çekirdek oval ve heterokromatiktir. Seminifer

epitelin kök hücreleridir. Hücre döngüsüne girmezler, depo hücrelerdir. Mitozla bölünerek yeni koyu ve açık A tipi spermatogonyumları yaparlar.^{14,19}

2.Açık A tipi spermatogonyumlar: Oval şekilli, açık boyanan ökromatik çekirdeğe sahip hücrelerdir.^{19,29} Çekirdekçikler çok belirgindir. Mitokondriyonlar, az sayıda Golgi kompleksi, birkaç granüllü endoplazmik retikulum tubulusu ve ribozomlar kapsarlar. Testosteron hormonu etkisiyle mitozla bölünürler ve B tipi spermatogonyumları oluştururlar. Bu hücreler B tipine dönüşmeden önce sırasıyla A1, A2, A3, A4 ve daha sonra ara spermatogonyumları yaparlar.^{14,19}

3.B tipi spermatogonyumlar: Merkezi yerleşimli çekirdekçik ve büyük yoğunlaşmış kümeler oluşturan kromatin içeren çekirdeğe sahip hücrelerdir.^{19,29} B tipi spermatogonyumlar, primer spermatositleri oluştururlar.^{14,19}

2.3.1.2.2. Spermatositler

Primer spermatositler spermatogenik serinin en iri ve en çok görülen hücreleridir.^{2,18,14,15}

B tipi spermatogonyumlar mitoz ile bölünerek, primer spermatositleri oluştururlar. Böylece spermatositogenezis tamamlanır ve mayoz bölünme başlar. Primer spermatositler 18µm büyüklüğündedirler ve veziküler görünümlü belirgin bir çekirdek içerirler. Primer spermatositler başlangıçta 46 kromozom ve 2n DNA'ya sahiptirler.^{15,18,19} Kısa sürede I .mayoz bölünmenin profaz evresine girerler ve DNA'larını 4n'e çıkarırlar.^{15,18,19} Profaz evresi yaklaşık 3hafta (22gün) sürer. Leptoten

evresinde, kromozomlar uzun silindirik iplikçikler olarak izlenirler. Zigotende homolog kromozomlar yan yana gelir. Pakiten evresinde, kısa, kalın ve belirgin hale gelen kromozomlar dört kromatitden oluşan tetratları yaparlar. Diploten'de homolog kromozomlar arasında krossing over denilen gen alışverişi gerçekleşir. Profaz aşamasından sonra çekirdek zarı ortadan kalkar ve homolog kromozomlar metafaz I'de ekvatoryal düzlemde dizilirler. Anafaz I'de kutuplara çekilen ve birbirinden ayrılan iki kromatitli kromozomlar kutuplara çekilir. Telofaz I'de iki adet sekonder spermatosit oluşur. Sekonder spermatositler hemen adluminal bölgeye doğru yer değiştirirler. Oluşan sekonder spermatositler küçük hücrelerdir ve yeniden DNA eşleşmesi olmadan doğrudan II. mayoz bölünmeye girdiklerinden, seminifer epitelde sık izlenemezler. Yaşam süreleri ortalama 8 saattir.^{14,15,18,19} Sekonder spermatositteki kromatitler, bölünme sonunda ayrılarak her biri bir spermatite gider. Sonuçta n kromozomlu 4 adet spermatit oluşur.^{15,18}

2.3.1.2.3. Spermatitler

Spermatitler yaklaşık 8 µm çapında, küçük, yuvarlak şekilli hücrelerdir. Sitoplazmalarında mitokondriyonlar, çekirdeğin yakınında yer alan iyi gelişmiş Golgi kompleksi, bir çift sentriyol, serbest ribozomlar, granülsüz ve granüllü endoplazmik retikulum tubulusları içerirler.^{14,15} Spermiyumlara dönüşme süreci boyunca spermatitler, bol hidrolitik enzim depolar ve organellerini azaltırlar, sitoplazmalarının bir kısmı atılır ve filagellum ve ilgili yapılar şekillenir.¹⁴

Spermatitler gelişim aşamalarını Sertoli hücrlerinin apikal sitoplazma katlantılarında tamamlarlar. Bu aşamaya spermiyogenezis denir.³⁷

Spermiyogenezisde, önce yuvarlak şekilli spermatitler uzayarak uzamış spermatikleri yaparlar. Bu süreçte akrozom oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar, kuyruk gelişir, sitoplazmanın büyük bölümü uzaklaştırılır.^{15,37} Memelilerde spermatitten spermiyum oluşması dört aşamada gerçekleşir:

a)Golgi Evresi:Granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen ve döllenme için gerekli olan hidrolitik enzimler, Golgi kompleksinde PAS-pozitif yapıdaki proakrozomal granüller şeklinde biçimlenir. Bunlar çekirdeğe yakın yerleşim gösteren akrozomal vezikül içinde yoğunlaşır. Sentriyoller, akrozomal vezikülün şekillendiği çekirdek bölgesinin aksi kutbuna göç ederek spermiyumun kuyruğunun biçimlenmesini başlatır. Filagellar aksonem oluşur. Bu arada çekirdek yoğunluğu da artar.^{14,15,37}

b)Başlık (Kep) Evresi: Akrozomal vezikül büyüyerek çekirdeğin ön yarısına kadar yayılır ve çekirdek zarına tutunan bir başlık oluşturur. Akrozomal başlığın altında yer alan çekirdek zarında delikler ortadan kalkar ve zar kalınlaşır. Çekirdek içeriği yoğunlaşır.^{19,29}

c) Akrozomal Evre: Bu evrede, hücrenin akrozomu içeren ön bölümü seminifer tübülün bazaline bakar. Kromatini yoğunlaşan çekirdek yassılaşır. Sitoplazmadaki mikrotübüller düzenlenerek silindir biçimini alırlar ve çekirdeği çevreleyen manşet oluşur.^{19,29} Sentriyollerden hücre yüzeyine dik duranı, spermiyumun kuyruğunu yapacak bir filajellum oluşturur. Diğeri, kuyruğun başlangıç çevresinde bir kuşak oluşturacak şekilde göç eder. Aynı sürede sitoplazma filajellum çevresinde hareket edip onu sarar. Mitokondriyonlar kuyruğun başlangıç bölümü çevresinde spiral olarak yerleşip spermiyumun gövdesini yaparlar. Spermiyumun

kuyruğu motor bir işleve sahiptir. Mitokondriyonlar bunun için gerekli olan enerjiyi sağlar.¹³

Akrozom; hyaluronidaz, nöraminidaz, asit fosfataz, proteaz gibi hidrolitik enzimler içerir. Bu nedenle özelleşmiş lizozom işlevine sahiptir.^{15,16}

d)Olgunlaşma (Matürasyon) Evresi: Spermiyum olgunlaşıp kuyruklu hale gelince olgunlaşma sürecini tamamladığı Sertoli hücrelerinden ayrılır ve lümende serbestleşir. Lümene ulaşan spermiyumlar henüz döllenmeyi gerçekleştirecek yetenekte değildir. Hareket edemezler. Spermiyumlar hareket yeteneğini duktus epididimis'te kazanırlar.¹⁴ Sitoplazma artıkları Sertoli hücrelerince fagositte edilir.^{13,15}

2.3.1.2.4. Spermiyum (Spermatozoa)

İnsan spermiyumunun boyu yaklaşık 60 µm'dir.^{19,16,31} Çekirdek ile akrozomu içeren baş ve uzun bir kuyruk olarak iki ana bölümden oluşur.³⁴ Kuyruk; boyun, orta parça, esas parça ve son parçayı içerir.^{19,14,29,34}

a)Baş (Caput): DNA ve haploit kromozomları kapsar. Baş, akrozomla sarılmış çekirdekten oluşur.¹⁸ Akrozom; zar ile sarılı glikoprotein yapısında içeriğe sahiptir.^{18,19,14,30} Yaklaşık olarak uzunluğu 4-5 µm, genişliği 3 µm, kalınlığı 1 µm'dir.^{19,14} Çekirdek yassılaştırmış şekillidir. Kromatin kapsamı yoğundur.^{18,32} Akrozom lizozomlarda bulunan hidrolitik enzimler (proteazlar, asit fosfatazlar, hyaluronidaz, akrosin, nöraminidazlar) içerir.^{18,19,14}

Akrozomal enzimler oositi saran korona radiata ve zona pellusida'ya spermiyum girişini kolaylaştırmak için döllenme anında salınır.¹⁸ Spermiyumlar bir oositle karşılaştığında, akrozomun dış zarı birçok bölgede spermiyumun hücre zarı ile kaynaşarak akrozomal enzimlerin hücre dışına salınmasını sağlar. Bu işlem akrozomal tepkime olarak tanımlanır.^{19,14,15}

b)Kuyruk: Spermiyumda kuyruk; boyun, orta parça, esas parça ve son parça olarak dört kısımdan oluşur.^{19,14,34} Boyun yaklaşık 5 µm uzunluğunda başı kuyruğa bağlayan dar bir parçadır. Proksimal sentriyol çekirdeğe tutunmuş olarak bulunur. Distal sentriyol ise, spermiyum kuyruğunun merkezi parçası olan aksonemin kaynağını oluşturur.¹⁸

Kuyruğun orta parçası yaklaşık 5 µm uzunluğundadır. Boyun ile esas parça arasında uzanır.^{14,18,19} Aksonemin çevresinde 9 adet tek kalın dış lifler, bunun da dışında kuyruğa enerji sağlamak ereğiyle, spiral şekilde dış lifleri saran uzunlamasına mitokondriyonlar yer alır.¹⁸ Dokuz tek, kalın lifler kuyruk sonuna doğru incelerek kaybolur.^{14,18,19}

Esas parça yaklaşık 45 µm uzunluğunda, kuyruğun en uzun parçasıdır. Annulus adı verilen mitokondriyon sarmalının son bölümünün altında yoğun bir halka olan son halkadan başlar, mitokondriyon sarmalı içermez. Esas parça; 7 dış kalın lifle sarılı, aksonem ve bunları çevreleyen fibröz bir kılıftan oluşur.^{18,14} Dış kalın lifler ve fibröz kılıf, spermiyumun öne hareketi sırasında mikrotübüler kayma ve kıvrılma için sağlam bir iskelet oluştururlar.^{14,18,19}

Son parça yaklaşık 5µm uzunluğundadır. Dış yoğun lifler ve fibröz kılıfın erken sonlanması nedeniyle sadece plazma zarı ile sarılmış aksonemi içerir ve kuyruğun en kısa parçasıdır.^{14,18,19}

2.3.2. İnterstisyel Doku

Testisin interstisyel dokusu, androjen üretimi için önemlidir. Testislerde seminifer tübüller arasındaki boşluklar bağ dokusu, sinirler, pencerele kapillerler ve lenf damarlarıyla doludur. Bağ dokusu değişik tipte hücreler içerir; bunlar arasında fibroblastlar, farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Ergenlikte (puberte) diğer bir tip hücre daha işlevsel olarak belirgin hale gelir. Bunlar, yuvarlak ya da çokgen şekilli, çekirdeği merkezde yerleşik ve küçük lipid damlacıklarından zengin eozonofilik sitoplazmalı interstisyel ya da Leydig hücreleridir. Leydig hücreleri steroid hormon salgılayan hücrelerin genel yapısal özelliklerini sergilerler.¹⁵

2.3.2.1. Leydig Hücreleri

Yaklaşık 15-20µm çapında, poligonal şekilli, merkezi yerleşimli bir çekirdek ve bir, iki çekirdekçiğe sahip hücrelerdir.^{14,15,16} Çekirdek ökromatiktir.¹⁶ Leydig hücreleri steroid salgı yapan hücrelerin genel yapısal özelliklerini gösterirler.^{15,16} Eozinofilik sitoplazmalarında tübüler kristal mitokondriyonlar, bol granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, lizozomlar ve çok sayıda lipid damlacıkları bulunur.^{19,14,16,31,34}

Testesteron hormonu sentezi tamamlandıktan hemen sonra salgılandığı için salgı vezikülleri izlenemez.^{14,43}

Leydig hücreleri sekonder seks özelliklerinin gelişmesiyle yükümlü erkeklik hormonu olan testosteron'u üretirler. Testosteron hormon sentezi mitokondriyon ve granülsüz endoplazmik retikulumda bulunan enzimlerce gerçekleştirilir.¹⁵

Leydig hücre sitoplazmalarında, işlevleri bilinmeyen Reinke kristalleri denilen kristalize proteinler de görülür.^{19,14,16,31,34} Leydig hücreleri, yaş ilerledikçe artan lipofuskin pigmenti içerirler.^{16,31} Testosteron hormonu doğrudan kana verilir.³⁴

2.3.3. Kan-Testis Bariyeri

Bu bariyerin elemanları hücreler, immünosupresif moleküller ve bazı tam tanımlanmamış genetik faktörlerdir. Bunların tümünün birlikte katkıları sonucu, seminifer tubüller içerisinde ayrı özel bir tolerans oluşturulmuş olur.⁴⁴

Kan-testis bariyerinde iki hücre grubu bulunur. Bunlar peritubüler miyoid hücreler ve Sertoli hücreleridir. Bariyerin oluşturulmasında yapısal olarak esas öneme sahip olan hücre Sertoli hücreleri ve bunların aralarında yaptıkları özelleşmiş bağlantı birimleridir. Sıkı bağlantı birimleri epitel hücreleri arasında vücudun en sıkı bölgelerini oluştururlar ve kan-testis bariyerinde çok önemli rol üstlenirler.⁴⁴

Spermatogonyumların farklılaşması spermiyumlara özgü proteinlerin ortaya çıkmasına yol açar. Seksüel olgunlaşmanın, immünolojik yeteneğin gelişmesinden daha sonra oluşması sonucu, farklılaşmakta olan spermiyumlar yabancı olarak algılanmaktadır. Bu durum, germ hücrelerinin ölümüne neden olabilecek bir immün yanıtı

uyarmaktadır. Kan–testis bariyeri, gelişen spermiyumlar ve immün sistem arasında oluşabilecek herhangi bir etkileşimi ortadan kaldırmaya yönelik yapılanmıştır. Bu bariyer seminifer tübüllere immünoglobulinlerin geçişini önler ve bu nedenle serumlarında çok yüksek düzeylerde sperm antikorları bulunan hastalarda herhangi bir döllenme bozukluğu görülmemektedir.^{18,19,37}

Spermatosit ve spermatidler, bariyerin üzerinde, Sertoli hücrelerinin yan ve üst kenarlarındaki derin girintilerde yerleşmişlerdir. Spermatidlerin kuyrukları geliştikçe, Sertoli hücrelerinin üst uçlarından çıkan filajellumlar saçaklar halinde görülürler. Sertoli hücrelerinin yan yüzlerinde bulunan oluklu bağlantılar (gap junction) ile hücrelerin iyon ve kimyasal alışverişi sağlanır.¹⁵

2.4. Testis Fizyolojisi

Testisler, erkek seks hormonları olan testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion gibi androjenleri salgılar. Testosteron, diğer androjenlere karşın daha fazla miktarda bulunduğundan en önemli testis hormonu olarak kabul edilir. Ancak, testosteronun çoğu olmasa bile büyük bir kısmı, hedef dokularda daha aktif olan dihidrotestosterona dönüşür.⁴⁰

Testosteron:

Testosteron salgılanması luteinize edici hormonun (LH) denetimi altındadır. LH'nın Leydig hücrelerini uyarması cAMP yoluyla olur. cAMP kolesterol esterden kolesterol şekillenmesini artırır, protein kinaz'ın aktive edilmesi ile de kolesterol, pregnenolon'a dönüştürülür.

Kolesterolden pregnenolon sentezi mitokondriyonlarda olur, pregnenolon mitokondriyonları terk eder ve mikrozomal enzimler aracılığı ile progesteron'a çevrilir. Leydig hücrelerinin endoplazmik retikulumunda progesteron önce androstenedion'a, bu da testosteron'a dönüştürülür.⁴⁵

Testosteron, steroid yapıda olup testiste üretilen başlıca hormondur ve Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenir.^{15,16,20,26,40,45,46}

Ayrıca progesteron yoluyla 17- hidroksiprogesterondan da sentezlenir, ancak insanlarda bu yoldan sentezi azdır.^{45,46} Testosteron, seminifer tübüller arasında interstisyel alanlarda bulunan Leydig hücrelerinden salınır. Leydig hücreleri testislerin testosteron salgılamadığı çocukluk evresinde hemen hemen hiç görülmezler. Bunun yanında, yeni doğan erkek çocukta yaşamın ilk birkaç ayında ve puberte sonrası erişkin dönemde bol miktarda testosteron salgırlarlar.⁴⁰

Testosteron Metabolizması:

Plazmadaki testosteron'un %68' i albumin'e, %30'u cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin'e olarak %98' i proteine bağlıdır.^{27,46} Bağlı hormonun dolaşım sisteminde kalış süresi 30 dakika ya da 1 saat bazen de daha uzun olabilir. Bu süre sonunda, testosteron ya dokularda fikse olur ya da inaktif ürünlere dönüşerek vücuttan atılır. Dokulara fikse olan testosteronun çoğunluğu hücre içinde dihidrotestosterona dönüşür. Bu olayın gerçekleştiği hedef organları ise erişkinlerde, özellikle prostat bezi, erkek fütusta dış genital organlardır.⁴⁰

Testosteronun İşlevleri:

Testosteron genel olarak, vücutta ki belirgin erkek özelliklerinin oluşumuyla yükümlüdür. Normal erişkin erkekteki testosteron'un salgılanma hızı, 4-9 mg/gün'dür.⁴⁶ Fötal yaşam sürecinde, testisler plasentada üretilen gonadotropik hormonla uyarılarak, orta düzeyde testosteron salgılar.⁴⁰ Üretilen androjenlerin varlığı erkek üreme organlarının embriyonik farklılaşması için gereklidir.^{15,20} Bu hormon fötal gelişim evresinde ve doğumdan sonra 10 ya da daha çok haftalar süresince vücutta bulunur. Sonra, çocukluk çağında yaklaşık 10-13 yaşlarına değin testosteron üretilmez. Daha sonra, puberte de hipofiz bezi ön lobundan salgılanan gonadotropik hormonlarının uyarısıyla testosteron yapımı hızla artar. 50 yaşından sonra ise hızla düşer, 80 yaşında en üst düzeyin %20-50'sine iner.⁴⁰

Doğum öncesi evrede testosteron mezonefrik kanalları uyararak erkek genital kanalların oluşumunu sağlarken yine bu evrede dihidrotestosteron da erkek dış genital organlarının (penis, skrotum) ve ayrıca prostat'ın gelişimini uyarmaktadır.¹

Testosteron hormonu 5 α -redüktaz enzimi aracılığı ile dihidrotestosteron'a dönüştürülür.⁴⁶ Dihidrotestosteron, dış genital organların gelişiminin uyarılmasında son derece önemli bir etkiye sahiptir.¹ Erkek tipi kıl dağılımından yine dihidrotestosteron yükümlüdür.^{45,46}

Puberte sonrasında, testosteron salgısının yeniden başlaması ile penis, skrotum ve testislerde 20 yaşından önce yaklaşık sekiz kat kadar büyüme görülür. Bununla birlikte, testosteron ikincil seks özelliklerini geliştirir. Bu pubertede başlar ve olgunluk evresinin sonuna değin sürer.⁴⁰

Testosteron; protein sentezini artırır, yıkımını azaltır; büyüme hızını etkiler. Kemik büyümesini sağlayan epifiz plağına etki ederek, bunun kapanmasıyla boy uzamasını sonlandırır. Parakrin etki ile testosteron Sertoli hücrelerinde spermatogenezisi sürdürür.^{45,46}

Ayrıca testosteron; vücut kıllarının büyümesine neden olur. Başın tepe kısmında saçların büyümesini yavaşlatır. Ses kalınlaşması; sakal, bıyık çıkması ve tüm vücutta derinin kalınlaşması ve deri altı dokusunun güçlenmesini sağlar. Yüksek dozda testosteron bazal metabolizma hızını %15 kadar artırabilmektedir.⁴⁰

Testosteron Etkisinin Hücre içi Düzenegİ:

Testosteronun esas etkisi, hedef hücrelerde protein yapım hızını arttırmaktır. Testosteron, salgılandıktan birkaç dakika sonra hücre içine girer, hücre içinde 5 α -redüktaz enziminin etkisiyle dehidrotestosterona dönüşür ve sitoplazmik “reseptör proteinine” bağlanır. Reseptör-hormon kompleksi daha sonra çekirdeğe girer ve çekirdekdeki bir proteinle bağlanarak DNA-RNA transkripsiyon işlemini uyarır. Otuz dakika içinde, RNA polimeraz aktifleşir ve prostat hücrelerinde RNA yoğunluğu artmaya başlar. Bunu, hücresel protein artışı izler.⁴⁰

İnsanda, farklı genlerle kodlanan iki tip 5 α -redüktaz vardır. Tip 1 5 α -redüktaz, deride bulunur ve kafa derisindeki baskın enzimdir. Tip 2 5 α -redüktaz ise, üreme organlarının derisinde, prostat ve diğer üreme organlarında yer almaktadır.⁴⁶

Testosteron-reseptör bileşkesi, Wolf kanal yapılarının olgunlaşmasından ve gelişimde erkeğe ait üreme organlarının oluşmasıyla

yükümlüdür. Erkeğe ait dış üreme organlarının oluşması için dihidrotestosteron-reseptör bileşkesi gereklidir. Dihidrotestosteron reseptör bileşkesi, pubertedeki prostat ve olasılıkla da, penis büyümesinden birinci derecede sorumludur; yüzdeki kıllanma, saç çizgisindeki temporal gerileme de bu bileşkenin etkisi ile olaylanır. Kas kitlesindeki artış ile erkekte cinsel dürtü ve libidonun gelişmesi ise, birincil olarak testosteron'a bağlıdır.⁴⁵

Testosteronun Yıkımı ve Atılması:

Dokularda fikse olmayan testosteron, karaciğerde başlıca androsteron ve dehidroepiandrosterona dönüşür. Aynı anda, her iki yapı glukuronid ya da sülfatlarla birleşerek bağlı hale getirilir. Bunlar da, safra içinde sindirim kanalından ya da idrarla böbreklerden atılırlar.⁴⁰

Östrojen salgılanması:

Testis dokusunda östrojen hormonunun Sertoli hücrelerinden salgılandığı bildirilmektedir.⁴⁷ Yetişkin erkeklerin plazmasındaki östradiol'ün %80'inden ve östron'un %95'inden fazlası, dolaşımdaki testosteron ve androstenedionun aromatzasyonu ile oluşur, geri kalanı ise testis kökenlidir. Testosteron ve androstenedion, aromatozların etkisi ile sırasıyla östrodiol ve östron'a dönüşür. Dolayısıyla erkeklerde dolaşan androjenlerin aromatzasyonu, östrojen oluşumu için asıl yoldur. Testis kökenli venöz kandaki östradiol'ün bir kısmı Leydig hücrelerinden gelir, bir kısmı da androjenlerin Sertoli hücrelerinde aromatzasyonu ile oluşur.^{46,47} Erkeklerde plazma östradiol düzeyi yaklaşık 2ng/dl, toplam yapım hızı 0.05 mg/gün'dür.⁴⁶ Aromatozlar, en fazla yağ dokusunda ayrıca beyin, deri, karaciğer ve meme dokusunda bulunan membrana bağlı

enzimlerdir.⁴⁸ Testislerden salgılanan östrojen'in spermatogenezis üzerindeki etkisi henüz tam açıklanmamıştır.⁴⁷

Hipotalamus ve Hipofiz Bezi Ön Lobundan Salgılanan Hormonlar:

Her iki cinste de cinsel işlevlerin denetimi hipotalamustan gonadotropin serbestletici hormon (Gn-RH) salgısı ile başlar. Bu hormon, hipofiz bezi ön lobunu uyararak gonadotropik hormonlar denilen iki hormonun salgılanmasına neden olur. Bunlar; Luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH)dur. LH, testislerden testosteron salgılanması için başlıca uyarandır. FSH ise, özellikle spermatogenezini uyarır.⁴⁰

GnRH'nın LH ve FSH salgısını Artırıcı Etkisi

GnRH 10 amino asitli bir peptit olup, hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunur. Bu nöronların sonlanmaları başlıca, hipotalamusun medyan eminens bölgesinde gerçekleşir.⁴⁰ GnRH aralıklı olarak 1-3 saatte bir, birkaç dakika süreyle salgılanır. Hormonun uyarıcılık şiddeti salgılama döngülerinin sıklığı ve her bir döngüde salgılanan GnRH'nin düzeyinden etkilenir.⁴⁰

LH ve FSH, glikoprotein yapısında hormonlardır. LH ve FSH testislerdeki hedef dokular üzerinde siklik adenozin monofostat ikinci haberci sistemini uyarır. Bu sistem daha sonra hedef hücrelerdeki özgül enzim sistemlerinin aktive olmasını sağlar.⁴⁰

Testosteron Yapımının LH ile Düzenlenmesi

Testislerin interstisyel Leydig hücrelerinden testosteron salgılanması, yalnızca hipofiz bezinden salgılanan LH'nin uyarısı ile gerçekleşir. Salgılanan testosteron miktarı, uyarıcı LH miktarıyla yaklaşık doğru orantılıdır.⁴⁰

FSH ve LH salgısının Testosteron Tarafından Baskılanması-
Testosteron salgısının negatif Geribildirimle Denetimi:

LH uyarısı ile testislerden salgılanan testosteron hormonu, hipofiz bezi ön lobundan LH salgısını baskılar. Bu baskılamanın büyük kısmı, testosteronun doğrudan hipotalamusa etkisi sonucu, GnRH salgısının azaltılmasına bağlıdır. Bu da daha sonra, hipofizden LH ve FSH salgısını azaltır. LH'nin azalması da testislerin testosteron salgısında düşüşe neden olur. Böylece, testosteron salgısının çok fazla olması halinde, doğrudan negatif geri bildirim etkiyle hipotalamus ve hipofiz bezi ön lobu salgısı azaltılarak testosteron salınımı baskılanır ve hormon düzeyi normale getirilir. Buna karşıt olarak, testosteronun çok az olması halinde hipotalamustan yüksek düzeyde GnRH salgılanır. Hipofiz bezi ön lobundan LH ve FSH salgısı artar ve testiküler testosteron salınımı yükselir.⁴⁰

2.5. Melatonin

1958'de Aeron B.Lerner tarafından tanımlanan Melatonin N asetil-5-metoksitriptamin yapısında olup başlıca epifiz bezi olmak üzere diğer birçok dokuda üretilen bir hormondur.⁵¹ Epifiz bezi, insan vücudundaki en küçük endokrin bezdir. Ortalama 100-150 mg ağırlığında,

5-10 mm boyunda ve 3-5 mm genişliğindedir. Memelilerde epifiz bezi elektriksel uyarıları hormonal uyarılara dönüştüren bir nörendokrin dönüştürücü işlevi görür.⁵²

Epifiz bezinin parankiması pinealositler ve glia hücrelerinden oluşur. Nöroepitelial hücreler olan pinealositler, hafif bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir; belirgin çekirdekçikler içeren çekirdekleri büyük, düzensiz ya da birkaç lopludur. Sitoplazmik uzantıları olan pinealositler, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum, mikrotübüller, lipit damlacıkları, mitokondriyonlar ve çok sayıda Golgi kompleksi içerirler.⁵³

Melatonin epifiz bezi dışında retina, bağırsak, eritrosit, lökosit, Harderian bez ve bir çok dokuda gösterilmiştir. Aynı zamanda, oksijen radikallerinin oluşumuna etkin kalan organlar da (karaciğer, akciğer, deri ve beyin) düşük düzeyde hücre içi melatonin oluştururlar.^{54,61}

Melatonin sentezleyen retina ve Harderian bezlerinde de üretim günlük ritim gösterir. Retinanın yüksek miktarda melatonin sentezleme yeteneği olmasına karşın retinadaki hızlı katabolizma nedeniyle plazma yoğunluğuna çok fazla katkıda bulunamaz.⁵⁵

Melatonin Biyosentezi ve Metabolizması

Melatonin epifiz bezinde triptofan aminoasidinin bir ürünü olarak ortaya çıkar. Pinealositler melatonin biyosentezinde en önemli kaynaklardır. Bunun için öncelikle triptofan aminoasidinin dolaşımından hücre içine alınması gerekmektedir. Pinealositler içerisindeki triptofan'ı, triptofan 5-hidroksilaz enzimi 5-hidroksitriptofan (5HTP)'a çevirir. 5-Hidroksitriptofan ise 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz (5HTP-

dekarboksilaz) enzimiyle 5-hidroksitriptamin (serotonin= 5HT)'e dönüşür. Daha sonra serotonin de N-asetiltransferaz (NAT) enzimiyle N-asetilserotonin'e çevrilir. En sonunda N-asetilserotonin'de, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimi tarafından melatonine dönüştürülür.^{57,61}

Norepinefrin, pinealosit membranındaki B-adrenerjik reseptörlere bağlanır. B-adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile hücre içinde önce adenilat siklaz aktive olur ve cAMP artar. Daha sonra NAT ve dolayısıyla melatonin sentezi yükselir. Işığa çıkmakla, cAMP ve NAT düzeylerinde hızlı bir azalma gözlenir.^{57,61}

Melatonin sentezlendikten sonra depolanmadan kana geçer ve tüm biyolojik sıvılara (kan, BOS, tükürük, idrar, sperma, lenf, amniyotik sıvı, ovaryum folliküler sıvısı, safra) ve dokulara (siyatik sinir, retina gibi) dağılır.⁶¹

Melatoninin yarılanma süresi 44-57 dakika arasındadır. Başlıca karaciğerde ve ikinci derecede böbreklerde metabolize olur. Mikrozomal enzimler karaciğer hücrelerinde melatonin 6-hidroksimelatonine dönüştürür. 6-hidroksimelatonin, sülfat ya da daha az olarak glukoronik aside bağlanarak idrarla atılır. Aynı şekilde metabolize olmayan melatonin ve metabolitleri de idrarla dışarı verilir. Melatonin idrardaki başlıca metaboliti, 6-sulfatoksimelatonin'dir. Ayrıca, melatonin oluşumunda öncül madde olan N-asetil serotonin de bir melatonin metabolitidir. Melatoninin kendi prekürsörüne dönüşmesi, melatonin sentezinin karmaşık bir geri bildirim düzeneğiyle denetlendiğini göstermektedir.⁶¹

Salgılamanın Düzenlenmesi

Melatonin sentezinin gündüz-gece ritmi vardır. Karanlıkta en üst düzeylere ulaşır ve bu nedenle karanlık hormonu adı verilmiştir.⁵⁰ Epifiz bezi içerisinde, postganglionik sempatik sinir uçlarındaki en önemli transmitter norepinefrindir. Gün boyunca ve ışıktaki norepinefrin salınımını durdurur, karanlıkta ise başlatır.⁶¹

İnsan ve bugüne değin incelenen diğer türlerde melatonin sentez salınımı günün karanlık evresinde artar, aydınlık saatlerinde düşük bir düzeyde sürdürülür. Salgılamadaki bu dikkat çekici diüurnal değişkenlik epifiz bezini sinirlendiren postgangliyonik sempatik sinirlerden (nevri conarii) salınan noradrenalinle sağlanır.⁴⁶

Melatonin düzeyinin yüksek kalma süresi de karanlığa bağlıdır. Bu süre yaz aylarına kış aylarından daha uzundur.⁶¹ Melatonin ışığa bağlı doğrudan etkilere aracılık etmenin yanı sıra ışık-karanlık döngüsüne bağlı mevsimsel ve sirkadiyen ritimleri düzenler.⁵⁵

Melatonin Üretimi:

Serum melatonin düzeyi yaşa göre büyük değişkenlik gösterir. Üç aydan küçük çocuklarda melatonin salınım çok azdır. Yaşla birlikte salınım artar ve sirkadyem ritim kazanır. Serum düzeyi 1-3 yaşlarında gece en yüksektir(325 pg/ml veya 1400 pmol/L). Daha sonra yavaş yavaş düşer. Genç erişkinlerde gündüz ve gece doruk değerleri 10 ve 60 pg/ml (40-260 pmol/L) dir. Yaşlanma ile melatonin sentezinde azalma görülür.⁵⁹

İnsanda, melatonin salgılanması genellikle 21:00- 22:00 saatleri arasında başlar ve en yüksek yoğunluk düzeyine 24:00-04:00 saatleri arasında ulaşır. Bazal düzeyine 7:00-9:00 saatlerinde düşer.⁶¹

Melatonin epifiz bezinin parankim hücrelerince sentezlenir. Kan ve beyin-omurilik sıvısına salınır. Biri yüksek çekicilikli ML 1 noktası, diğer düşük çekicilikli ML 2 noktası olarak iki adet melatonini bağlayan nokta tanımlanmıştır. ML 1 almacının Mel 1a ve Mel 1b gibi iki alttipi vardır. Bu almaçların tümü G proteinlerine kenetlenmiş olup ML 1 almaçları adenil siklazı baskılamakta, ML 2 almaçları fosfoinositid hidrolizini uyarmaktadır. Ancak, bunların işlevleri henüz tam olarak bilinmemektedir.⁴⁶

Melatonin Biyolojik Etkileri:

Melatoninin birçok biyolojik olayla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında sirkadyen ritim, duygu durumu, cinsel olgunlaşma, üreme, kanser, vücut ısının düzenlenmesi, uyku ve yaşlanma sayılabilir.⁶⁰

Melatoninin kesin olarak bilinen etkileri: (1) günlük sirkadiyen ritmi düzenlemesi ve (2) serbest radikalleri tutucu etkisidir.⁵⁰

Melatoninin pek çok türde acıkma, ısı düzenlemesi ve kış uykusunu da düzenlediği gösterilmiştir. Bazı türlerde melatonin sinyali mevsimsel değişikliklere neden olurken, bazı türlerde ise yıllık ritimler endojendir ve melatonin salınımıyla dış ortam değişiklikleri ile senkronize edilir.⁵⁵

2.6. Mobil Telefon Teknolojisi

2.6.1. Mobil Telefon Tarihçesi

Telefon, ilk olarak 1876 yılında Alexander Graham Bell tarafından bulunmuştur. 1973 yılında Motorola firmasında çalışan Martin Cooper ilk kez elde taşınabilir telefonu tasarlamıştır.⁵⁶ Ürettiği kablosuz cep telefonu ile ilk görüşmeyi 3 nisan 1973 tarihinde yaparak tarihe geçen Cooper'in ilk Motorola cep telefonu 850 gram ağırlığında, 25 cm yüksekliğinde, 8 cm derinliğinde ve 4 cm genişliğindedir. Şu anda üretilen ve avuç içinde kaybolacak kadar küçük cep telefonlarıyla karşılaştırıldığında daha çok bir tuğlayı andıran ilk cep telefonu üretildiği dönem için bir devrim niteliği taşımaktadır.⁵⁸ On yıl sonra Motorola firması tarafından bu ürün piyasaya uyarlanarak Motorola DynaTAC 8000X adıyla satışa sunulmuştur.⁵⁶ Bunu izleyen 7 yıl içinde ABD' de elde taşınabilir telefon kullanıcı sayısı 1.000.000'u aşmıştır.⁶²

2.6.2. Mobil Telefon Sistemlerinin Çalışması

Cep telefonları yan yana dursalar bile birbirleriyle doğrudan iletişim kuramazlar. Aralarında ki iletişim yüksek yerlere yerleştirilmiş baz istasyonları aracılığı ile sağlanmaktadır. Mobil telefon sistemlerinde, haberleşmenin yapılacağı kısım hücre denilen küçük alanlara bölünmüştür. Her hücrenin merkezinde bir baz istasyonu bulunur. Mobil telefonlar haberleşmelerini baz istasyonu üzerinden yaparlar. Baz istasyonları birbirlerine bir ağ yapısı şeklinde bağlanırlar. Bunlar, Mobil Anahtarlama Merkezleriyle (MAM) ve bu merkezlerde birbirleriyle ya kablo ya da yönlü radyolinklerle birbirleriyle ilişkidir. Mobil telefonlarla baz istasyonları arasındaki iletişim, elektromanyetik dalgalar yoluyla

gerçekleştirilmektedir. Hücresel yapı nedeniyle aynı anda daha çok kullanıcı haberleşebilmektedir.

Baz istasyonlarının neden olduğu toplam elektromanyetik enerji sabit bir değerde değildir; kullanıcı yoğunluğuna göre değişir. Hücredeki mobil telefon sayısı ve aynı anda yapılan görüşme sayısı arttıkça, baz istasyonu anteninden yayılan elektromanyetik enerji de artar. Mobil telefon, arama sırasında en yüksek çıkış gücü ile baz istasyonuna ulaşmaya çalışır. Baz istasyonu ile bağlantı kurulduktan sonra çıkış gücü haberleşme sağlanabilecek en ekonomik düzeye düşer.⁶³

GSM hücrelerinin planlanması yerleşim bölgelerinin özelliklerine göre yapılmaktadır. GSM hücresel sisteminde kapsama alanına göre üç tip hücre vardır: makro hücre, mikro hücre, piko hücre.⁶³

Türkiye’de de kullanılan GSM900 sistemi için makro hücreler, yerleşimin seyrek olduğu bölgelerde 25-35 km yarıçapında bir alana hizmet verebilirler. Ancak bina, ağaç ve tepe gibi engellerin çok olduğu yerleşim yerlerinde oluşturulan makro hücrelerin yarıçapları daha küçük olur. Makro hücrelerde GSM900 baz istasyonu antenlerinin çıkış güçleri 40-60 Watt olabilir. Mikro hücreler, genellikle yerleşimin yoğun olduğu ve makro hücresel kapsamayı geliştirici ve tamamlayıcı olarak kurulan sistemlerdir. Mikro hücreler havaalanı, büyük alışveriş merkezleri gibi yerlerde kurulur. Birkaç yüz metrelik yarıçapı olan alanları kapsar ve çıkış güçleri makro hücrelere karşın düşüktür. Piko hücreler ise daha çok bina içi haberleşmelerde kullanılır ve birkaç watt çıkış gücündedir.⁶³

Türkiye’de kullanılan hücresel haberleşme sistemleri GSM900 ve DCS1800’dür. GSM900’ün çalışma frekans bandı 880-960

MHz, DCS1800'ün frekans bandı ise 1710-1880 MHz'dir.⁶³ Üçüncü nesil telefonlarda (3G) ise 2000-2100 MHz kullanılmaktadır.

2.6.3. Radyasyon ve Türleri

Radyasyon, madde içine işleyebilen ışınlar için kullanılan bir deyimdir. Bir atom çekirdeğinin kararsız durumdan daha kararlı bir hale geçerken elektromanyetik dalga ya da parçacık şeklinde enerji yayılmasına radyasyon (ışınım) denir.⁷²

Elektromanyetik radyasyonların dalga boylarına, frekanslarına ve enerjilerine bağlı olarak; radyo dalgaları, mikrodalgalar, infrared ışınları, görünür ışık, ultraviyole ışınları, x-ışınları, gama-ışınları ve kozmik ışınlar gibi türleri bulunmaktadır.⁷³

Başlıca radyasyon türleri; iyonlaştırıcı radyasyon ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak iki grupta toplanabilir.^{66,72,73}

İyonlaştırıcı radyasyon; madde içerisinde geçerken enerjisini ortama aktarmak yoluyla, ortamdaki atomları doğrudan veya dolaylı olarak iyonlaştıran radyasyon türüdür. Örneğin; x ve gama-ışınları ile α , β ve nötron parçacıklarının yayılması gibi.^{66,72,73} Yüksek enerjili iyonlaştırıcı elektromanyetik dalgalar, DNA ve genetik materyali kapsayan biyolojik dokuda hasara yol açabilirler. Atom bağlarını kopararak da hücrelerdeki moleküllerin parçalanmasına neden olurlar. Bu etkinin olabilmesi için dokunun x-ışınları ve gama ışınları gibi yüksek enerjili fotonlarla etkileşmesi gerekir.⁷²

Yeteri kadar enerjiye sahip olamadıkları için radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızıl ötesi ışık, mor ötesi ışık (ultraviyole) ve görünür ışık **iyonlaştırıcı olmayan radyasyon** olarak isimlendirilirler. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon nükleer radyasyon değildir.^{66,72,73}

İyonlaştırıcı özelliğe sahip olmayan; sabit telekomünikasyon cihazları olan baz istasyonları, cep telefonları, radyo ve televizyon vericileri ile elektrik iletim hatları, trafo merkezleri ve elektrikli ev aletlerinden (mikrodalga fırınlar, tıraş makinesi, saç kurutma makinesi vb.) kaynaklanan radyasyon ise, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak ifade edilen elektromanyetik radyasyon grubunda yer alır. Elektrik enerjisi ileten ya da enerjiyle çalışan her türlü araç ve gereç, çalışma durumunda çevresinde bir elektromanyetik alan oluşturmaktadır.⁶⁶

Yapılan araştırmalar sonucu iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kaynaklarının yarattığı manyetik alanın, çevre ve insan sağlığı üzerindeki etkisinin, kaynakların yoğunluğuna ve frekanslarına bağlı olarak değişiklik gösterdiği anlaşılmıştır.⁶⁶

2.6.4. Elektromanyetik Alan (EMA)

Elektromanyetik alanlar; mikrodalgaları da içererek 0 Hz ile 300 GHz arasında frekansa sahip statik alanları, dalga boyu çok uzun alanları ve Radyofrekans alanlarını kapsarlar.⁶⁶

Elektromanyetik alanların iki bileşeni vardır: Bunlar elektrik alan ve manyetik alandır.^{66,69} Elektrik ve manyetik enerjinin bir arada bulunduğu ortama elektromanyetik alan (EMA) denir. EMA'lar, her an her yerdedir.⁷¹ Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü taneciklerin, güç

etkisinde kaldığı boşluk olup atomların içindeki elektronların çekirdek çevresinde ve kendi ekseninde dönmeleri sonucu oluşur. Manyetik alan doğrudan gözle görülemeyen ya da kolayca hissedilemeyen ancak sonuçları görülebilen veya hissedilebilen bir olgudur.^{66,69}

Elektrik alanların şiddeti metre başına düşen gerilim (Volt/metre) ile ölçülürken, manyetik alanın ölçü birimi Tesla'dır. Yaygın olarak kullanılan bir diğer birim ise Gauss'tur.⁶⁶ Bir manyetik alanın yoğunluğu, onu üreten gerilime göre artar ve akım arttıkça manyetik alan büyür.⁷⁰

Günlük yaşamda etkin kalınan, iyonlaştırıcı olmayan elektromanyetik dalgaların etkisiyle canlılarda ısı ve ısı olmayan etkiler oluşabilir. Isıl etkiler, insan vücudunca soğurulan elektromanyetik enerjinin ısıya dönüşmesi ve vücut sıcaklığını artırması olarak tanımlanır. Bu sıcaklık artışı, ısıнын kan dolaşımı ile atılarak dengelenmesine değin sürer. Cep telefonları gibi RF kaynaklarının neden olabileceği sıcaklık artışının gerçekte çok düşük olduğu ve büyük olasılıkla vücudun normal düzenekleri ile kolayca etkisizleştirilebildiği öne sürülmektedir.⁶⁶ Isıl olmayan etkilere bağlı olarak RF dalgalarının etkili olduğu iddia edilen bozukluklar ve hastalıklar arasında da beyin aktivitelerinde değişiklikler, uyku ve dikkat bozuklukları, baş ağrıları bulunmaktadır. Ancak bu etkiler çok yüksek deneysel dozlar ve sürelerde geçerli olabilir. Yüksek enerjili iyonlaştırıcı elektromanyetik dalgalar, DNA ve genetik yapıyı kapsayan biyolojik dokuda hasara yol açabilen moleküler değişikliklere neden olabilir. Bu etkileşmenin olabilmesi için dokunun x ve γ -ışınları gibi yüksek enerjili fotonlarla etkileşmesi gerekir.⁷⁴

Hücresel Mobil iletişim sisteminde telefonlarla sistem arasındaki haberleşme, hücrelerde 'radyofrekans'lar ile sağlanmaktadır.

Konuşma ve haberleşme bilgisi bu radyofrekanslar ile taşınır. Baz istasyonlarından yapılan bu radyo yayınları hücre kapsama alanını oluşturmaktadır.⁶⁶ Frekans, elektromanyetik dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısı yani elektromanyetik dalgaların yinelenme sıklığıdır ve birimi Hertz (Hz)' dir.⁶³ 1 Hz saniyede bir salınım; 1 kilohertz (kHz) saniyede 103 Hz; 1 MHz saniyede 106 Hz; 1 gigahertz (GHz) saniyede bir milyar Hz ya da 109 Hz' dir. Elektromanyetik dalgaların bir salınımda aldıkları yola dalga boyu denir.⁶⁵

Tüm cisimler elektriksel iletkenliklerine bağlı olarak elektromanyetik dalgaları yansıtmaya ya da geçirme özelliğine sahiptir. Elektromanyetik dalgalar binaların içine girebilirler. Bina duvarından geçerken havada yayılmalarına göre enerjilerinin daha büyük bir kısmını yitirip zayıflayarak ilerlerler. Bir noktadaki elektromanyetik enerji miktarı, kaynağından olan uzaklığa, kaynağın etkin çıkış gücüne ve yayılım ortamına bağlıdır.⁶⁵

Elektromanyetik alanlar doğal olarak oluşmakla birlikte yapay bir kaynaktan da çıkabilirler. EMA, her elektrik akımı sırasında oluşabilir. Buzdolabı, saç kurutma makinesi ve bilgisayar gibi günlük yaşamda kullanılan elektrikli aletler fişe takıldığında yapay kaynaklardan EMA oluşturulmuş olur. Bunların yanında doğal EMA'lar da vardır. Yıldırım ve güneşten gelen ışık da doğal EMA verilebilecek örneklerdendir.⁷¹

2.6.5. Özgül Soğurulma Hızı, SAR (Specific Absorption Rate)

Özgül Soğurma Hızı; SAR, elektromanyetik enerjinin vücut dokularınca soğurulma hızıdır. Birimi W/kg'dır.⁶⁴ 100KHz ve 10GHz arasındaki elektromanyetik dalga, alan etkinliğini ölçmede kullanılır.⁶⁶ Bugüne değin yapılan araştırmalar, insan vücudunun bir derecelik sıcaklık

artışını düzenleyemediğini ve sorunlar oluşturduğunu göstermektedir. İnsan vücudunda bir derecelik sıcaklık artışı için bir kilogram doku başına 4 W güç soğurulması gerekmektedir. İnsanların genel yaşam alanlarında bu değerin 50'de biri olan 0.08 W/kg SAR sınırı olarak kabul edilmiştir.⁶⁴

Özgül Soğurma hızının doğrudan ölçülmesi hemen hemen olanaksızdır. Bu nedenle sınır değerlerin belirlenmesinde kolay ölçülebilen ve gözlemlenebilen değerler kullanılmaktadır. Bunlar elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğudur.^{64,66}

Bir noktadaki elektromanyetik enerji miktarı, kaynağından olan uzaklığa, kaynağın etkin çıkış gücüne ve yayılma ortamına bağlıdır. Cep telefonlarının ve baz istasyonlarının yapımı ve kullanımı, bunlardan yayılan elektromanyetik dalgaların 30 dakika süresince vücut sıcaklığını 1°C'nin üstüne çıkarmamalıdır.⁶³

Aynı model ve marka cep telefonu için iki farklı laboratuvar da birbirinin iki üç katı farklı SAR değerleri ölçülebilmektedir. Farklı SAR ölçümleri; kullanılan fantomlardan, laboratuvar ortamının kendisinden, ölçü adımlarının farklılıklarından, vb. kaynaklanabilmektedir. Laboratuvarlarda SAR ölçmelerini belli bir standarda sokabilmek ereğiyle elektrik, elektronik ve bilgisayar mühendislerinin uluslararası meslek örgütü ve bilimsel kurumu olan Elektrik ve Elektronik Mühendisleri Enstitüsü (IEEE) , SAR ölçme yöntemleri üzerindeki çalışmalarını henüz tamamlayabilmiş değildir.^{66,67,68}

2.6.6. Cep Telefonunun Oluşturduğu EMA'nın Canlılar Üzerindeki Etkileri

Cep telefonlarına, elektromanyetik dalga yayan, bir tür taşınabilir “radyo verici ve alıcısı” gözüyle bakılabilir. Elektromanyetik dalgalar, doğal ve insan yapımı kaynaklarca yayılmakta ve yaşamımızda önemli bir rol oynamaktadır. Radyo frekansı (RF) bölgesinde (3kHz-300 GHz) yer alan elektromanyetik dalgalar iletişimde, radyo ve televizyon yayınlarında kullanılmaktadır. Teknolojideki gelişmelerin bir sonucu olarak da elektromanyetik dalgaların kullanımı her geçen gün artmakta ve günlük yaşamda doğada bulunanın çok üstündeki düzeylerde elektromanyetik dalgalara etkin kalınmaktadır.^{63,74} Kulağımıza dayadığımız cep telefonunun yada baz istasyonundan kaynaklanan elektromanyetik alanın vücudumuzdaki dokulara çarptığında, bunların bir miktarı, elektromanyetik alanın şiddetine ve dokunun özelliklerine bağlı olarak, hücrelerdeki bazı moleküllere enerjilerini aktararak az yada çok etkilerler.^{63,74}

Elektromanyetik alanın kronik ve akut etkisi vardır.^{66,72} Akut etkileri; mide bulantısı, baş dönmesi, dilde metalik bir tat, yorgunluk, halsizlik, gözü kapatınca ışıklı hayal görme, gece uykusuzlukları, gündüz uykulu dolaşım gibi kısa zamanda hissedilen etkilerdir.^{66,72,75}

Kronik etkilerin ise; insan ve diğer canlılara zararlı olduğu anlaşılmıştır. EM ısıması etkisinde kalan canlılar, EM enerjisini soğurmaktadır. Soğurulan EM enerjisi vücutta ısınmaya yol açmakta ve bazı organlardaki elektrik akımlarının değişmesine neden olmaktadır. EM ışıınım ayrıca doku hücrelerinin kimyasal yapısını da bozmaktadır. EM ışıınım kimyasal etkileri hücrelerdeki büyük moleküllerin bozulmasına, hücre zarlarının birbirine yapışmasına, hücre iyon dengesinin bozulmasına, sinir sisteminin etkilenmesine, beyinin elektriksel işaretinin

değişmesine, uykusuzluğa, baş ağrısına, baş dönmesine neden olabilir. EM ışınımının soğurulmasının, baş ağrısı, hafıza yitimi, sinir sistemi bozuklukları, dolaşım sistemi bozuklukları, bağışıklık sisteminin zayıflaması, karmaşık rüyaların görülmesi gibi hasarlara yol açtığı da bilinmektedir. EM enerji soğurulmasının göze, üreme organlarına, sinir sistemine, dolaşım sistemine de olumsuz etkileri vardır.^{72,75}

Hücre çoğalması ve farklılaşma, krossing over gibi kritik olaylar sıklıkla gerçekleştiği için özellikle dişi ve erkek üreme sistemlerinin çok düşük frekanslı manyetik alanların hedefleri arasında oldukları ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar arasında henüz uyum bulunmamaktadır.⁷²

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Çalışmada, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)' den sağlanan ortalama 200-250 g ağırlığında 24 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı.

Deney süresince laboratuvarın sıcaklığı ortalama $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatılma sağlandı. Hayvanlara içme suyu olarak çeşme suyu verildi. Tüm denekler standart yem ile sınırsız beslendi.

Denekler 4 gruba ayrıldılar;

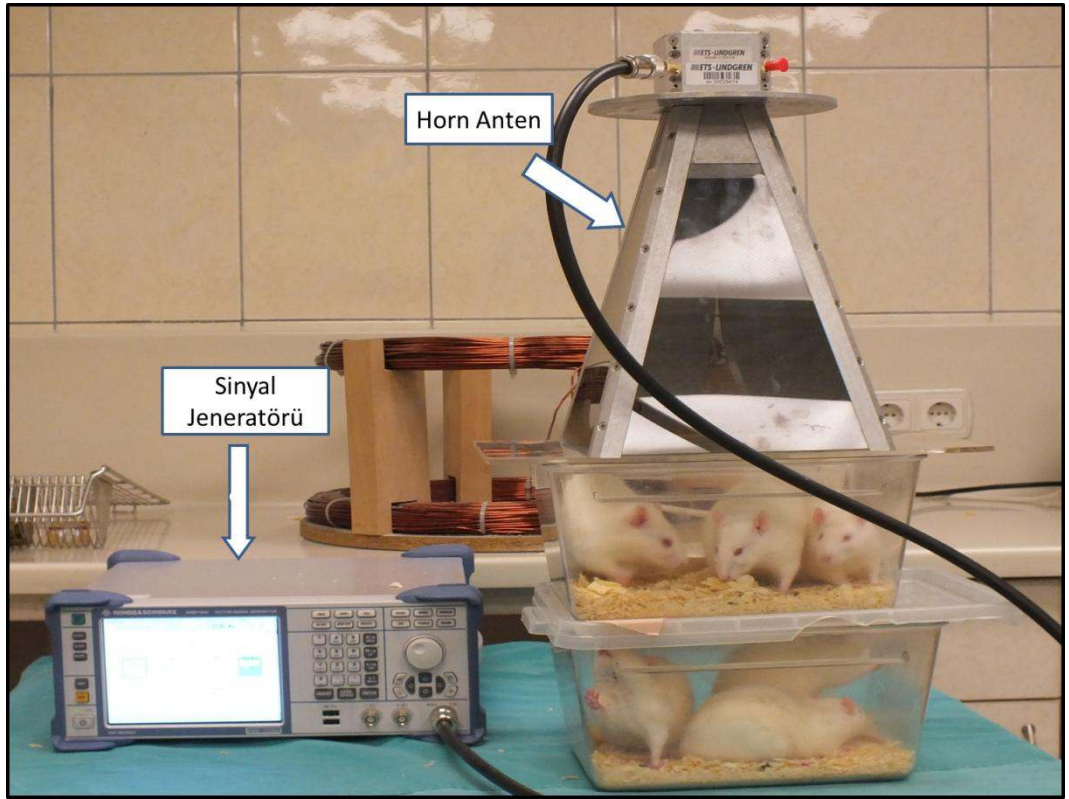
1. Grup: Kontrol grubu (n=6)
2. Grup: Melatonin uygulanan sham kontrol grubu (n=6)
3. Grup: Cep telefonu radyasyonuna etkin bırakılan grup (n=6)
4. Grup: Cep telefonu radyasyonu + Melatonin uygulanan grup (n=6)

3.2 Deneyin Yapılması

Radyasyon uygulaması;

Çalışmamızda EMA kaynağı olarak SAR değeri 0.24 kg/W 2100 MHz' de çalışan EMA jeneratörü (Rohde & Schwartz vektör sinyal

jeneratörü, R&S, SMBV100A, Germany) kullanılmıştır. Uygulamalar horn antenle (ETS Lindgren, Model 3164-03, Frekans aralığı: 400 MHz-6 GHz, USA) yapılmıştır. Çalışma öncesi EMA jeneratörü ölçümleri EMA probu (Marda-EMR 300, Tip 8.3 probu, Germany) ile gerçekleştirilmiştir. İçine üçer adet sıçanın konulduğu iki adet pleksiglas kafes üstüste konularak horn antenin altına konulmuştur.



Şekil 1:EMA Uygulama Düzeneği

Melatonin hazırlanması:

100mg melatonin, 100 µl (%100 saf) alkol içerisinde çözülmüş, üzerine 9900 µl PBS (pH = 7.4 olmalı) eklenmiştir. Elde edilen çözünmüş melatoninden 10mg/kg dozunda olacak şekilde subkutan enjeksiyon yapılmıştır.

1.Grup normal kontrol grubu olup, hiçbir uygulama yapılmamıştır. İkinci gruba 3 ay süresince, her gün aynı saatte 10mg/kg melatonin derialtı uygulanmıştır. Üçüncü grup ise 3 ay süresince, her gün aynı saatte 2100MHz radyasyona 30 dakika etkin bırakılmıştır. Dördüncü gruba ise radyasyon uygulamasından 40 dakika önce 10mg/kg melatonin uygulanmış ve 30dakika radyasyon verilmiştir. Çalışma süresince deneklerin vücut ağırlıkları her gün ölçülerek kaydedilmiştir.

Üç aylık süre bitiminde yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerden testis dokusu alınmış, ağırlıkları ölçülmüş ve histolojik takip yöntemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlanmıştır. Alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin, Masson trikrom ve PAS (periodik asit schiff) boyları yapılmış ve ışık mikroskobunda resimlendirilmiştir.

3.3. Işık Mikroskobik Yöntem

Tüm testis doku örnekleri ışık mikroskobik inceleme için ilk olarak % 10 ' luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işleminden sonra doku örnekleri kasetlere konularak akar su altında 24 saat süresince yıkandı. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan derecelerde alkol serilerinden (%70, %80, %90, %100) geçirildiler. Sonrasında dokular parlatılmaları ereğiyle ksilol serilerinden geçirildi ve ardından erimiş parafine gömüldüler. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4-5 mikron kalınlığındaki kesitler Hematoksilen- Eozin, Masson trikrom ve Periodik Asit Schiff (PAS) ile boyandı. Kesitler Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında değerlendirildi ve fotoğraflandı.

3.3.1.Hematoksilen – Eozin Boyama Yöntemi

Boya Solüsyonlarının Hazırlanması :

1- Harris Hematoksilen Solüsyonu

Hematoksilen 1 g

Alkol 10 ml

Potasyum alum (alüminyum potasyum sülfat) 20 g

Distile su 200 ml

Merküri oksit 0.5 g

Glasiyal asetik asit 8 ml

2- Eozin Solüsyonu

Eozin 1 g

Distile su 100 ml

1küçük kristal timol

Boyama Yöntemi :

Deney gruplarından alınan kesitler 70°C etüvde 30 dakika bekletildikten sonra, 2x15 dakika ksilole alınarak parafinden arındırılmaları sağlandı. Daha sonra lamalar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip (%100, %96, %80, %70, %50) havada kurutuldu. 10 dakika akar suda yıkandıktan sonra, Harris Hematoksilen’de 10-15 dakika boyandı ve lamalar 10 dakika akar suda yıkandı. % 70 alkol + 2 – 3 damla glasiyel asedik asit karışımına batırılıp tekrar 10 dakika akar suda yıkandı. Lamalar 5-10 dakika Eozin de bekletilip 10 dakika daha akar suda yıkandıktan sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%50, %70, %80, %96, %100), 2x15 dakika ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

3.3.2.Masson Trikrom Boyama Yöntemi

Boya Solüsyonlarının Hazırlanması :

1- Asit Fuksin - Oranj G Solüsyonu

Asit fuksin 0.7 g
Oranj G 0.3 g
Distile su 200 cc
Timol 0.13 g
Asetik asit 2 cc

2- Light green Solüsyonu

Light green 2 g
Distile su 100 cc
Asetik asit 2 cc

3- Fosfotungustik Asit Solüsyonu

Fosfotungustik asit 3 g
Distile su 100 cc

4- Asetik Asit Solüsyonu

Distile su 100 cc
Asetik asit 2 cc

5- Weigert'in Hematoksilen Solüsyonu

Solüsyon A

Hematoksilen kristali 1 g
% 95 Alkol 100 cc

Solüsyon B

Distile su 90 cc

Demir 3 klorür	1 g
Hidroklorik asit	1 cc

Boyama Yöntemi:

Deney gruplarına ait testis bloklarından lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 2 saat bekletildikten sonra, 2x5 dakika ksilole alınarak deparifizasyonları sağlandı. 2x3 dakika absolu alkolden geçirildikten sonra sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirildi. Suda yıkandıktan sonra Weigert'in Hematoksileninde 8 dakika boyanan lamlar 5 dakika akar suda yıkandı. Sonrasında 1 dakika asit fuksin ile boyandıktan sonra yeniden yıkanan lamlar fosfotungustik asitte 10-15 dakika dekolore edildi. Suda 10 dakika yıkandıktan sonra, 1 dakika light green ile boyandı ve boyanın fazlasının akar su da yıkanarak akması sağlandı. Sonrasında %2' lik asetik asitte 1-5 dakika bekletilen lamlar suda yıkandıktan sonra artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek ksilole alındı ve entellan ile kapatıldı.

3.3.3. Periodik Asit Schiff (PAS)

Boya Solüsyonlarının Hazırlanması:

1- Periodik asit solüsyonu

%0.5 sulu periyodik asit çözeltisi

2- Schiff solüsyonu

Bazik fuksin 1g

Sodyum metabisülfid 1.9 g

N/1 hidroklorik asit 15 ml

Distile su 85 ml
Aktif kömür 0.5 g

Bazik fuksin ve sodyum metabisülfite, asit ve su karışımında çözüldü. 2 saat süresince karıştırıldı ve aktif kömür eklenerek 1-2 dakika çalkalanıp süzüldü.

3- Sülfüroz asit

%10 sulu sodyum metabisülfite çözeltisi 6 ml

N/1 hidroklorik asit 5 ml

Distile su 100 ml

N/1 hidroklorik asit = 4.2 ml hidroklorik asit 50 ml'ye tamamlandı.

Boyama Yöntemi :

Deney gruplarına ait testis bloklarından lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 2 saat bekletildikten sonra, 10 dakika ksilole alınarak deparafinizasyonları sağlandı. 10 dakika absolu alkolde bekletildikten sonra 10 dakika da %96 alkolde tutuldu. Süre bitiminde 10 dakika distile suda yıkandı. Periodik asitte 2 dakika boyanan lamlar 5 dakika akar suda, arkasından 2 dakikada distile suda yıkandı. Sonrasında 15 dakika Schiff ile boyandıktan sonra 2x3 dakika sülfüroz asitte bekletildi. Akar suda 5-10 dakika yıkandıktan sonra, 5 dakika %96 alkolde, 5 dakikada absolu alkolde bekletildi. Son olarak da 10dakika ksilole alındıktan sonra kapatıldı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme yapabilmek erkiyle her denekten hematoksilen – eozin ile boyanan kesitlerden ratgele seçilen altı alanda ve her tübül için altı noktadan seminifer tübül çapları ve seminifer epitel kalınlığı ölçüldü. Bazal membran kalınlıkları ise PAS ile hazırlanan lamlardan aynı yöntem ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Işık Mikroskopik Bulgular

Hematoksilen Eozin Bulguları:

Kontrol grubuna ait testis dokusunda seminifer tübüller arada intersitisyel bağ dokusu, damarlar ve gruplar halinde Leydig hücreleri dikkati çekiyordu. Leydig hücre topluluklarında hücre çekirdeklerinin heterokromatik olduğu ayırt edilirken, sitoplazmanın eozonofilik olduğu belirlendi. Seminifer tübüllerde bazalde yerleşik yoğun, oval çekirdekli eozonofilik sitoplazmalı spermatogonyumlar, bir üst sırada iri spermatosit l'ler, daha orta katlarda spermatidler ve lümende spermiyumlar dikkati çekiyordu. Yine bazalden apikale doğru uzanan piramidal şekilli açık renk çekirdekli ve sitoplazmalı Sertoli hücreleri izleniyordu. Lümende spermiyumlar belirgindi.

Melatonin uygulanan gruba ait testis doku kesitlerinde interstisyel bağ doku, Leydig hücre grupları ve damarlar belirgindi. Seminifer tübüllerde spermatogenik hücre serisi normal yapıda izlenirken spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidlerin lümene doğru yayıldığı yuvarlak ve uzamış şekilli oldukları ilgiyi çekiyordu. Sertoli hücreleri ve onun apikal sitoplazma katlantılarında spermiyogenez aşamasını geçiren spermatid belirgin belirgindi.

Radyasyon uygulanan grupta ara bağ doku normaldi. Leydig hücreleri özgün yapılarıyla dikkati çekiyordu. Bu gruba ait seminifer tübüllerde düzenli yapının bozulduğu yer yer ödemsiz görünüm ve ayrışmalar dikkati çekiyordu. Sertoli hücreleri ve onun apikal sitoplazma

katlantılarında spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidler yine belirgin olarak görünüyordu. Ancak belirgin ödeme karşı spermatogenik epitel boyunun oldukça kısa olduğu da ilgiyi çekiyordu. Lümente olgun spermiyumlar son derece azdı. Ara bağ doku normaldi. Leydig hücreleri özgün yapılarıyla izleniyordu.

Radyasyon + melatonin uygulaması yapılan grupta seminifer tübül yapısının radyasyon grubuna karşı oldukça korunduğu dikkati çekiyordu. Epitel boyu kontrole benzer görünümdeydi. Yine lümente olgun spermiyumların olduğu ayırt ediliyordu.

Masson Trikrom Boya Uygulamasına Ait Bulgular:

Kontrol grubunda üçlü boya uygulanmış testis dokusunda izlenen tüm veriler Hematoksilen Eozin ile boyanmış testis dokusu örneklerine eşleşti. Tüm spermatogenik seri belirgin olarak ayırt ediliyordu. Yine lümente olgun spermiyumlar belirgindi.

Melatonin uygulanan grupta da yapı Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerdeki gibiydi. Ara bağ dokusunda damarlar ve Leydig hücreleri boyaya özgü daha belirgin olarak izleniyordu.

Radyasyon uygulanan grupta seminifer tübülleri oluşturan hücrelerdeki tüm yapısal değişimler ve epitel boyunun kısalması belirgindi.

Radyasyon +melatonin uygulanan grupta da tüplerdeki dejenerasyonun azaldığı dikkat çekti.

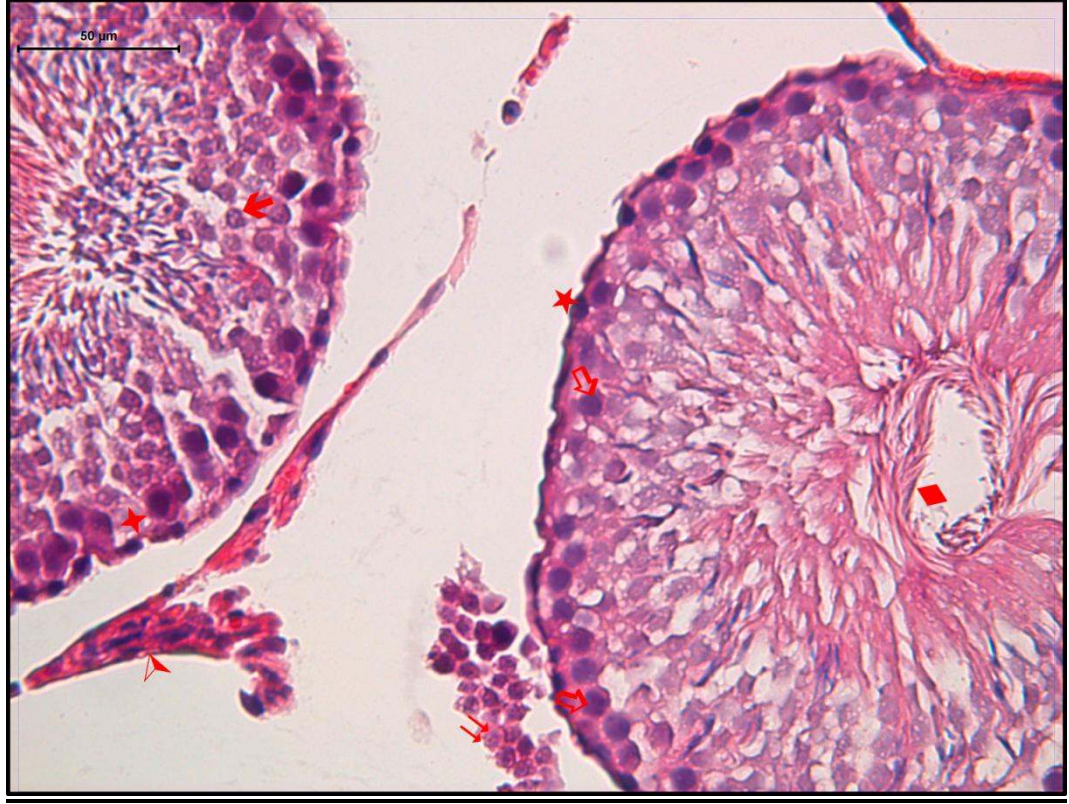
PAS Boyaması Bulguları:

Pas ile boyanmış kesitlerde kontrol grubunda bazal membranın belirgin olarak ayırt ediliyordu. Melatonin uygulanan grupta da görünüm eşdeşti. Radyasyon uygulanan grupta seminifer tüplerin şekillerinin bozulmasına koşut olarak bazal membranın kıvrıntılı seyir gösterdiği yer yer kalınlaştığı dikkati çekti. Radyasyon + melatonin uygulanan grupta ise bazal membranın yer yer kalınlığını koruduğu izlenirken yapının oldukça normal olduğu ayırt ediliyordu.

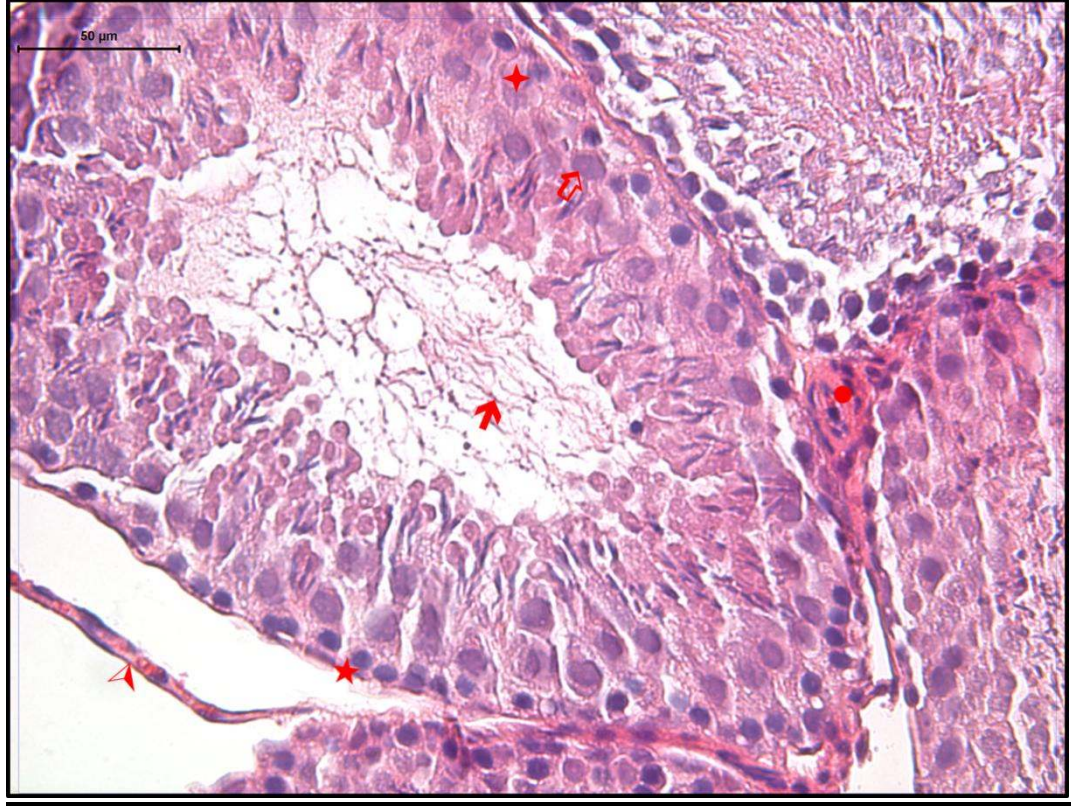
4.2. İstatistik Bulgular

Çalışmamızda 90 gün boyunca ağırlıkları aralıksız olarak ölçülen Wistar albino cinsi sıçanların vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p=0,649>0,05$). Doksan gün sonunda yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerimizden alınan sağ ve sol testis dokularının ağırlıkları Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirildi ve gruplar arasında fark olmadığı görüldü ($p=0,082>0,05$). Gruplar arasında epitel doku çap ortalamaları istatistiksel olarak değerlendirildi ve epitel dokunun çapları bakımından gruplarda fark görüldü. Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için Duncan yöntemi kullanıldı. Farklılığın radyasyon grubu tarafından meydana geldiği ve radyasyon grubunun epitel doku çapının daha dar olduğu izlendi. Seminifer tübül çapı ölçümlerinin Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ise; $p=0,006<0,05$ olduğundan seminifer tübülün çapları bakımından gruplar arasında fark görüldü. Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için; Duncan çoklu karşılaştırma testi yapıldı ve farklılığın radyasyon grubunda olduğu sonucuna varıldı. Radyasyon grubuna bakıldığında seminifer tübül çaplarının daha geniş olduğu saptandı. Kruskal-Wallis testine göre $p=0,000<0,05$ olduğundan bazal membran

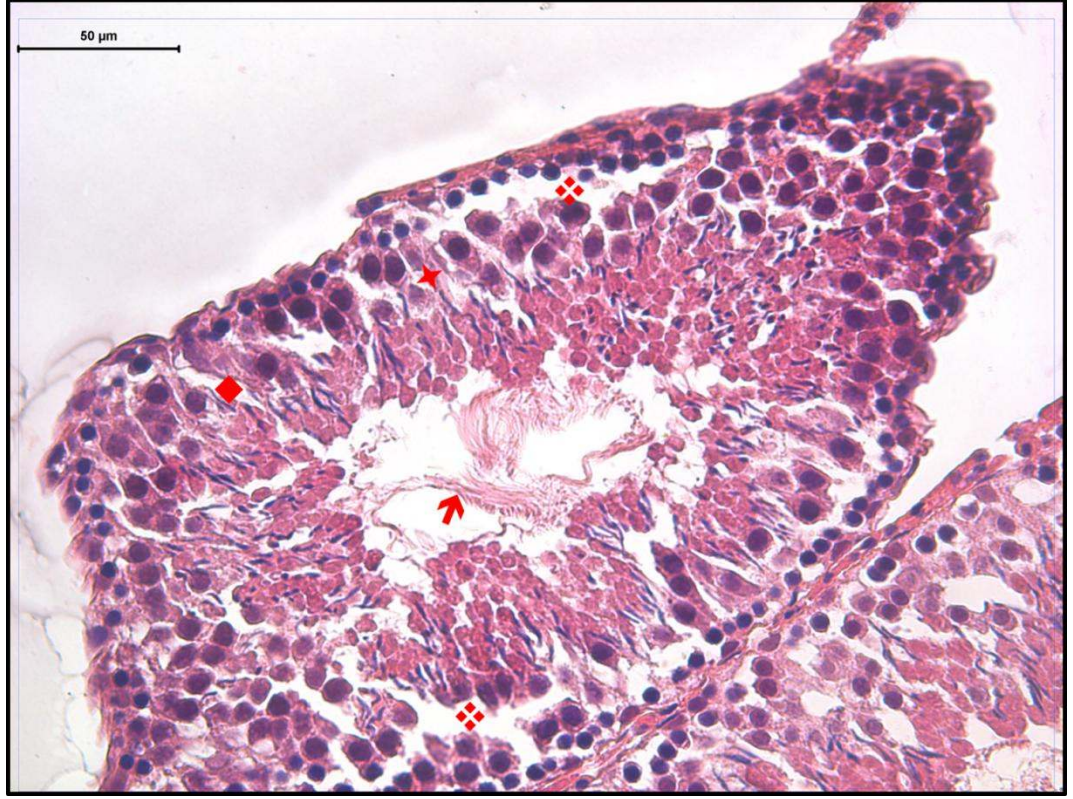
kalınlığı bakımından gruplarda fark görüldü. Anova yöntemiyle bu farkın radyasyon ve melatonin+radyasyon grubunda olduğu izlendi. Farklığın görüldüğü radyasyon grubunda bazal membranın daha kalın olduğu saptandı.



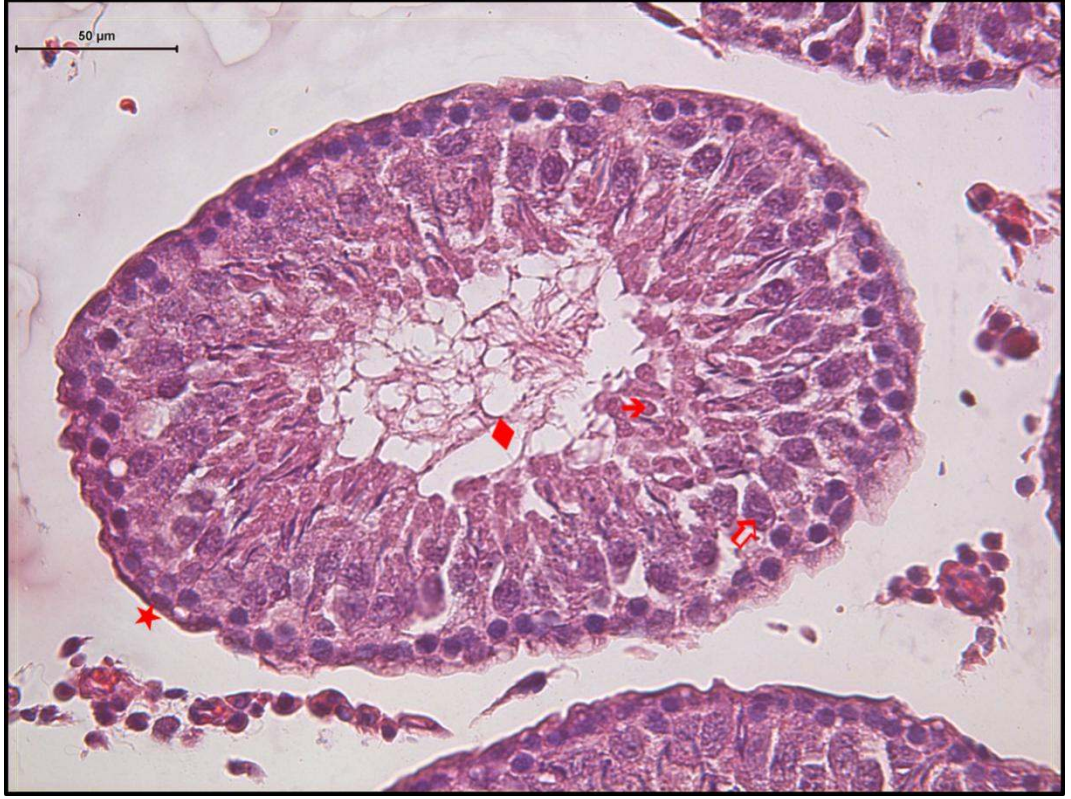
Resim 1: Kontrol grubuna ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; eozinofilik sitoplazmalı spermatogonyumlar (★), iri spermatosit I 'ler (⇨), spermatidler (➔), lümende spermium 'lar (◆) açık renk çekirdekli ve sitoplazmalı Sertoli hücreleri (+), interstisyel bağ doku (➤) ve Leydig hücreleri (➔) dikkati çekiyor (Hematoksilen-Eozin x400).



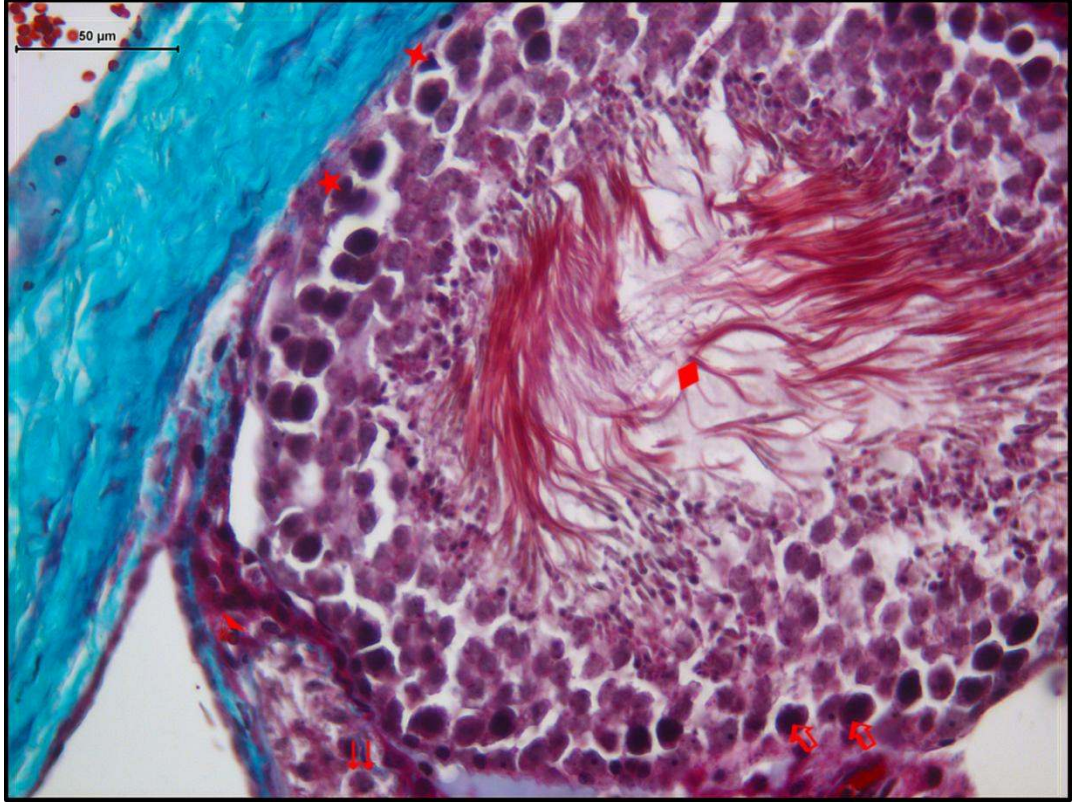
Resim 2: Melatonin grubuna ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★),spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇨), Spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidler(➔), Sertoli hücreleri (✦), interstisyel bağ doku (➤), ve damarlar (●) ilgiyi çekiyor(Hematoksilen-Eozin x400).



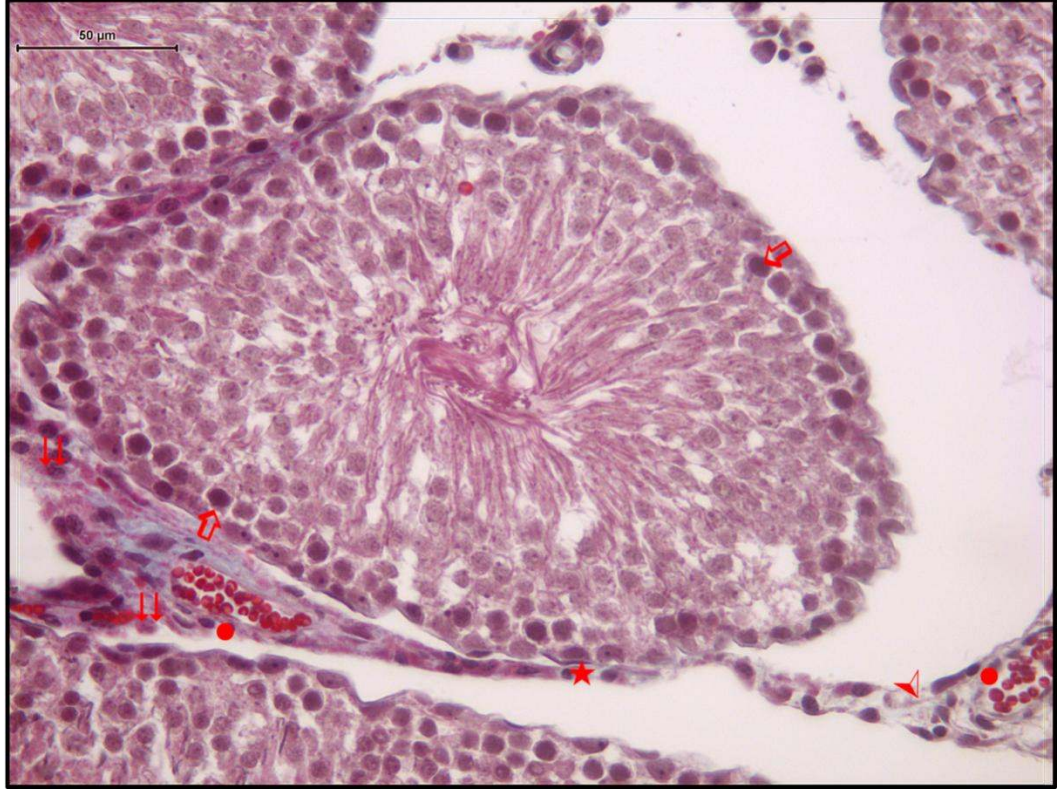
Resim 3: Radyasyon grubuna ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; spermiyogenez aşamasınıgeçiren spermatidler (→), Sertoli hücreleri (★),yer yer ödemsi görünüm (❖) ve ayrılmalar (◆) belirgin (Hematoksilen-Eozin x400).



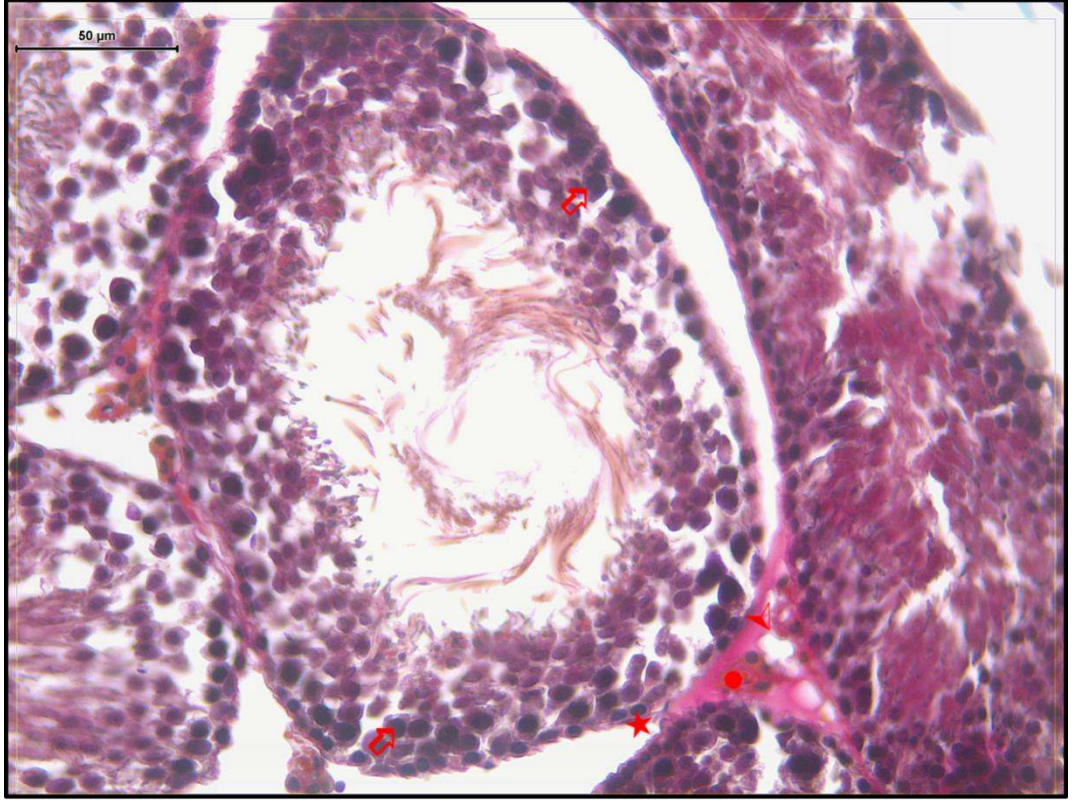
Resim 4 : Radyasyon ve Melatonin uygulanan gruba ait testis dokusunda Hematoksilen Eozin ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇔), spermatidler (→) ve olgun spermiumlar (◆) ilgiyi çekiyor (Hematoksilen-Eozin x400).



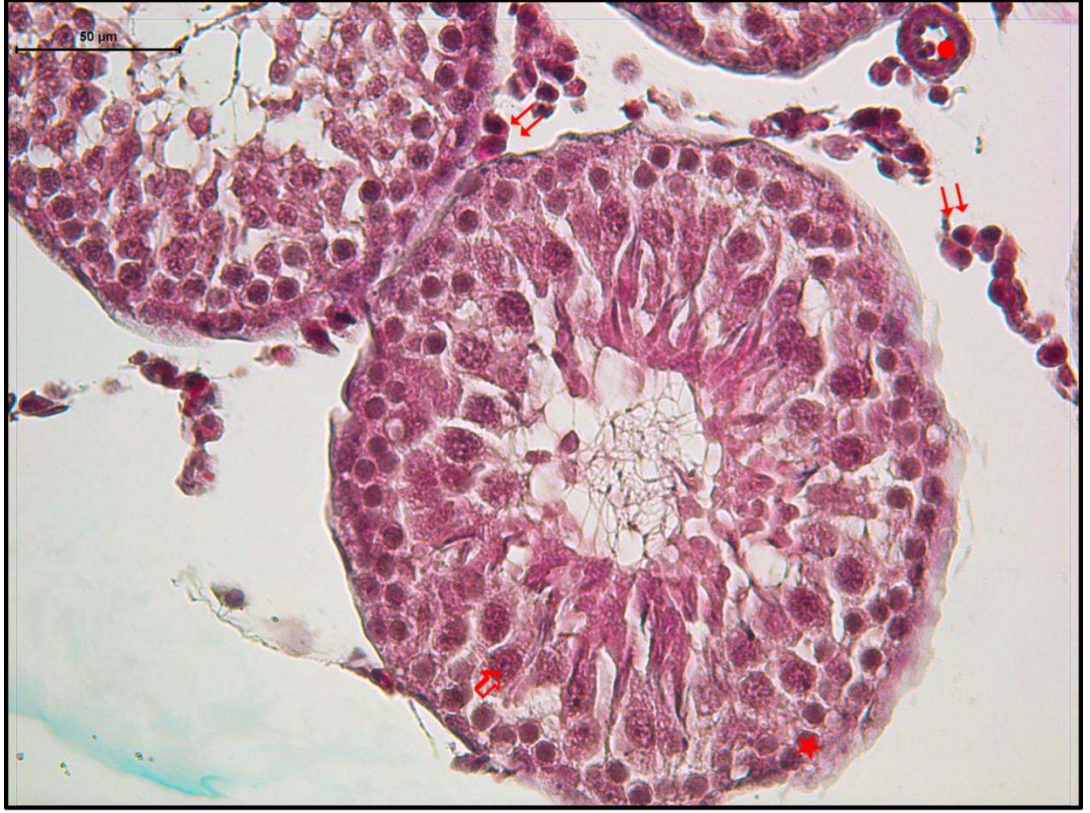
Resim 5: Kontrol grubuna ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★), iri spermatosit I 'ler (⇒), lümende spermium 'lar (◆) açık renk çekirdekli ve sitoplazmalı Sertoli hücreleri (+), interstisyel bağ doku (>) ve Leydig hücreleri (⇔) dikkati çekiyor (Masson trikrom x400).



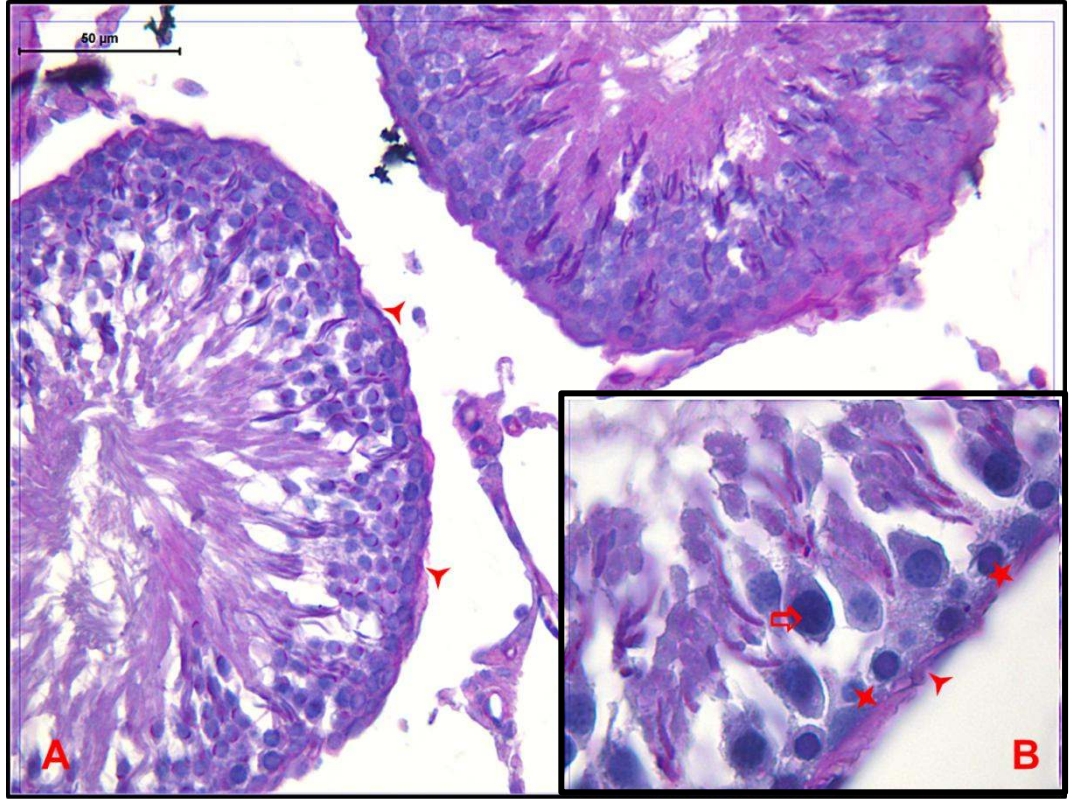
Resim 6: Melatonin grubuna ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; Spermatogonyumlar (★), spermatosit I 'ler (⇨), interstisyel bağ doku (➤), Leydig hücreleri (⇩) ve damarlar (●) belirgin (Masson trikrom x400).



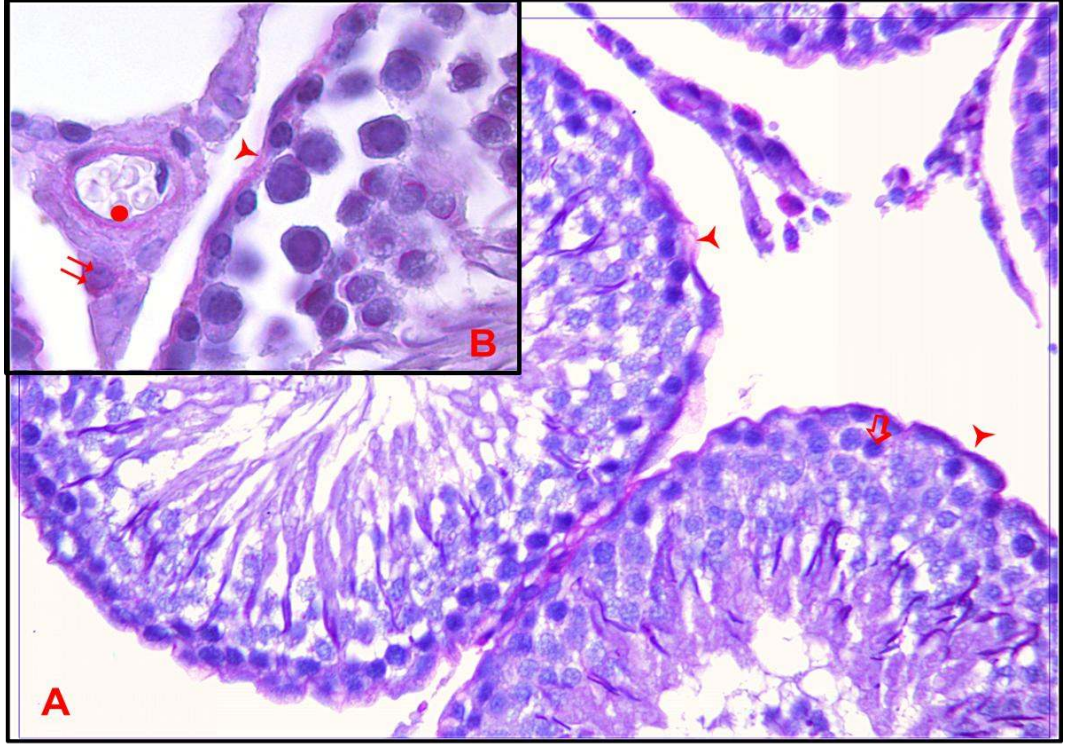
Resim 7:Radyasyon grubuna ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde; spermatogonyumlar (★),spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇒),interstisyel bağ doku (➤) ve damarlar (●) izleniyor (Masson trikrom x400).



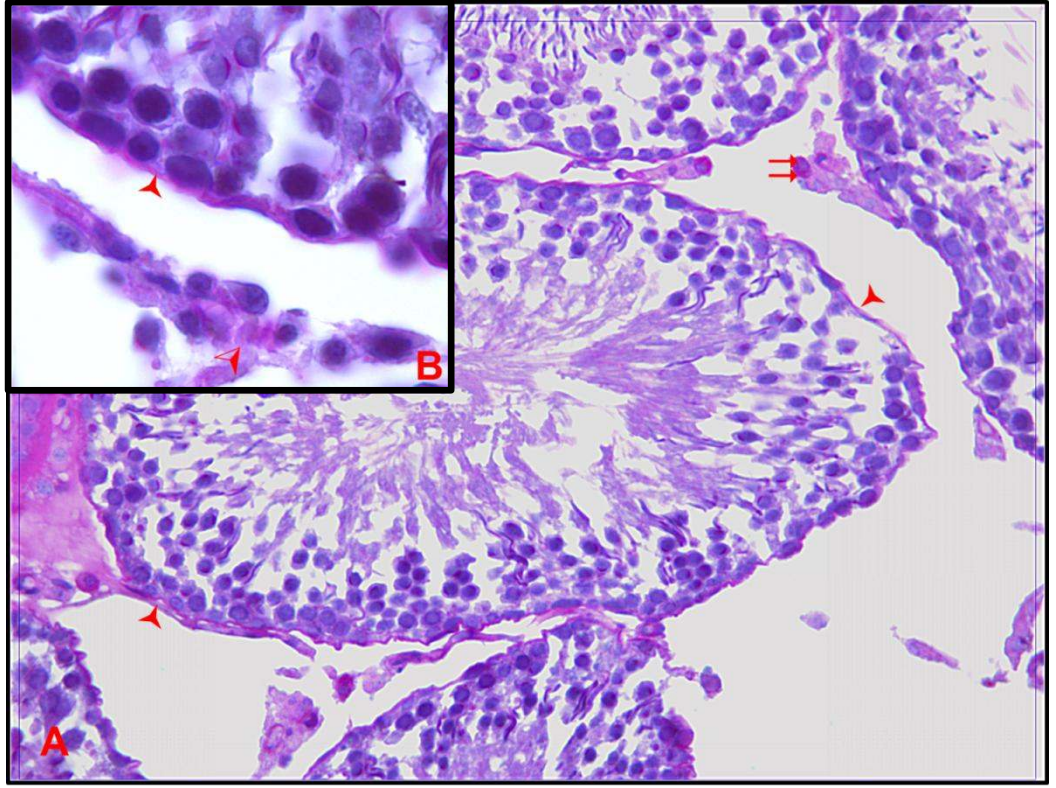
Resim 8:Radyasyon ve Melatonin uygulanan gruba ait testis dokusunda üçlü boya ile boyanmış kesitlerde;spermatogonyumlar (★), spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇔), Leydig hücreleri (→) ve damarlar (●)ilgiyi çekiyor(Masson trikrom x400).



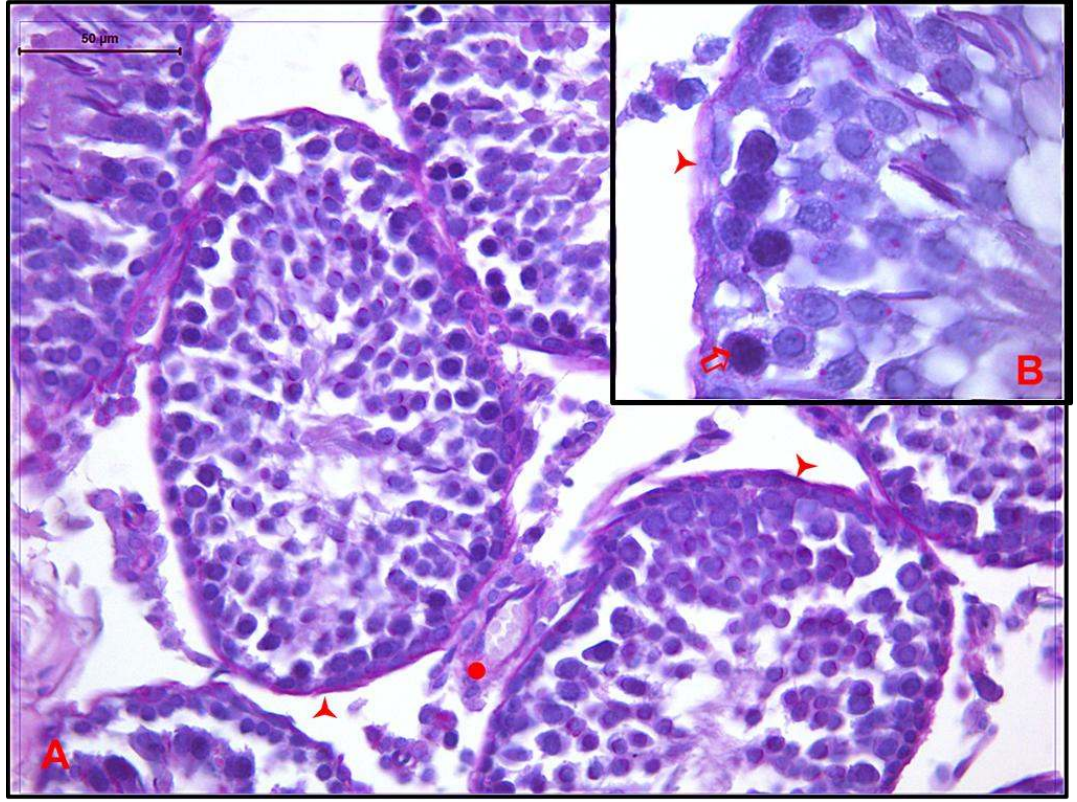
Resim 9: Kontrol grubuna ait testis dokusunda PAS ile işaretilenmiş kesitlerde; spermatogonyumlar (★), iri spermatosit I 'ler (⇨), Sertoli hücreleri (✦)(B x1000) ve bazal membran(▲) belirgin olarak ayırt ediliyor(Periyodik asit- Schiff ayırıcıA x400,B x1000).



Resim 10: Melatonin grubuna ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; spermatosit I 'ler ($\Rightarrow$) (A x400), bazal membran ($\blacktriangle$), Leydig hücreleri ($\Rightarrow$), damarlar ($\bullet$) (B x1000) belirgin olarak izleniyor (Periyodik asit- Schiff ayırıcıA x400, B x1000).



Resim 11:Radyasyon grubuna ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; interstisyel bağ doku (➤), Leydig hücreleri (⇨)(A x400 (B x1000) ve bazal membran (➤)dikkati çekiyor (Periyodik asit- Schiff ayıracıA x400, B x1000).



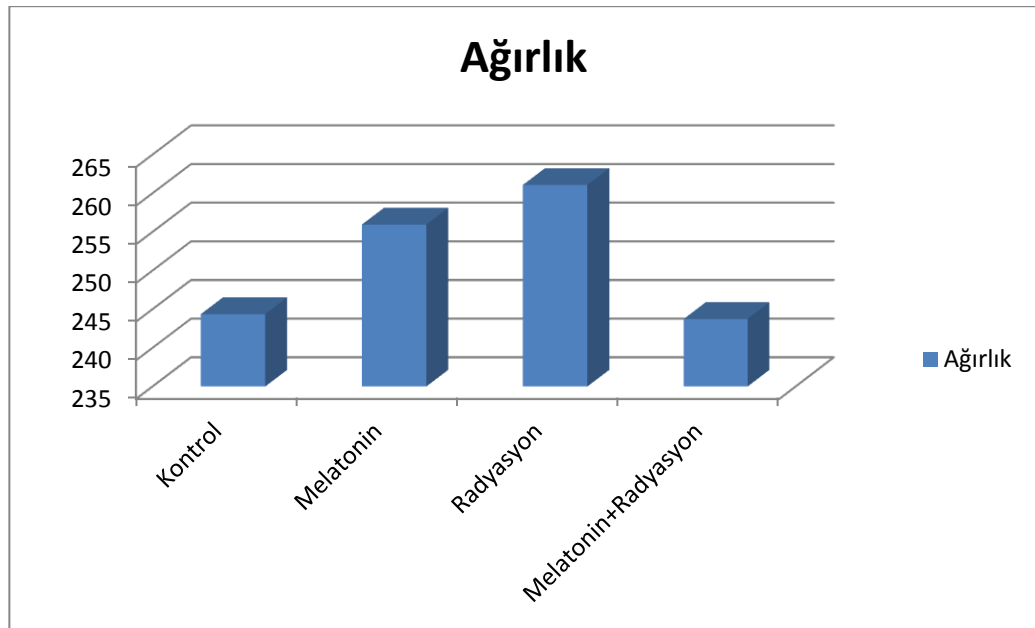
Resim 12:Radyasyon ve Melatonin uygulanan gruba ait testis dokusunda PAS ile işaretlenmiş kesitlerde; spermatogenik epitelde spermatosit I 'ler (⇒)(B x1000) ,bazal membran (▲),damarlar (●) (A x400) ilgiyi çekiyor(Periyodik asit- Schiff ayıracıA x400, B x1000).

ANOVA

Ağırlık

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1336,293	3	445,431	,558	,649
Within Groups	15969,089	20	798,454		
Total	17305,382	23			

Tablo 1: Wistar albino cinsi erkek sıçanların vücut ağırlıklarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

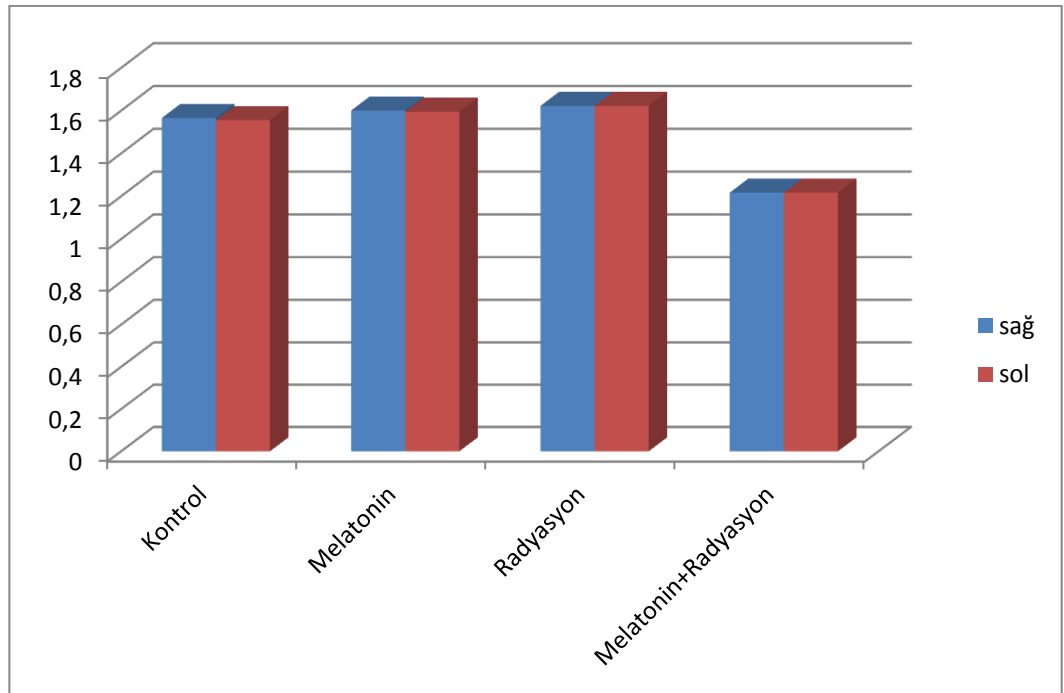


Grafik 1: Gruplar arasında Wistar albino cinsi erkek sıçanların ağırlıklarının istatistiksel olarak grafiği

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
sağ	Between Groups	,656	3	,219	2,585	,082
	Within Groups	1,692	20	,085		
	Total	2,348	23			
sol	Between Groups	,643	3	,214	3,176	,047
	Within Groups	1,349	20	,067		
	Total	1,991	23			

Tablo 2: Wistar albino cinsi erkek sıçanların sağ ve sol testis dokusu ağırlıklarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi



Grafik 2: Gruplar arasında sağ ve sol testis dokusu ağırlıklarının istatistiksel olarak grafiği

ANOVA

EpitelOlcum

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	956,186	3	318,729	14,170	,000
Within Groups	449,873	20	22,494		
Total	1406,059	23			

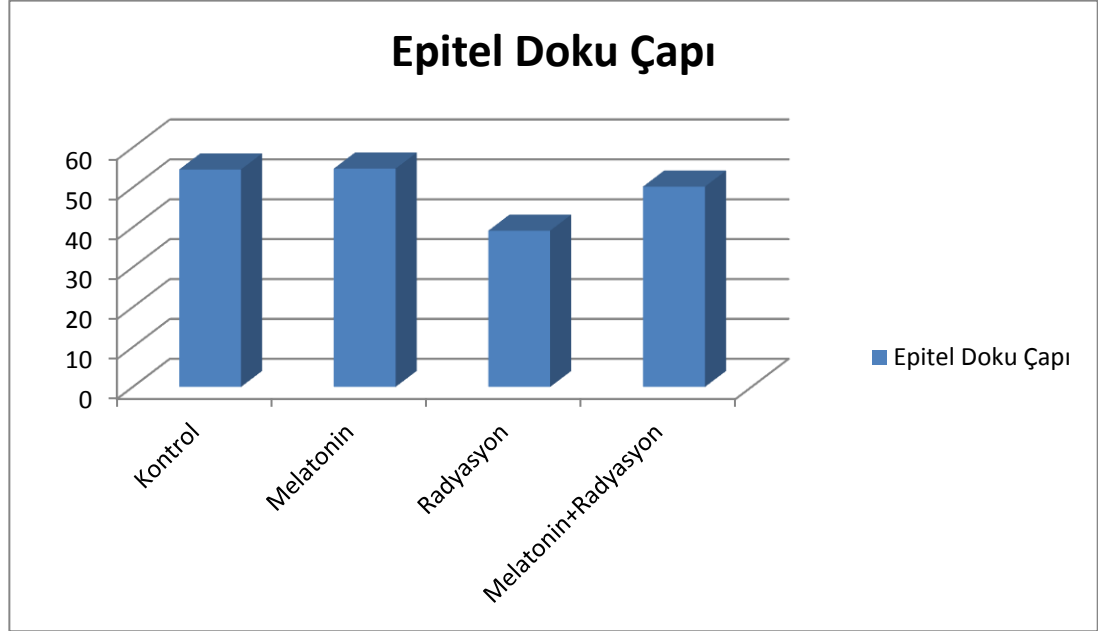
Tablo 3: Gruplar arasında epitel doku çap ortalamalarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

EpitelOlcum

Duncan^a

Grup	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Radyasyon	6	39,1767	
Melatonin+Radyasyon	6		50,2267
Kontrol	6		54,5100
Melatonin	6		54,7217
Sig.		1,000	,135

Tablo 4: Gruplar arasında epitel doku çap ortalamalarının Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi



Grafik 3: Gruplar arasında epitel doku çap ortalamalarının istatistiksel olarak grafiği

ANOVA

SeminiferTubulunCapOlcumu

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5656,845	3	1885,615	5,615	,006
Within Groups	6715,877	20	335,794		
Total	12372,722	23			

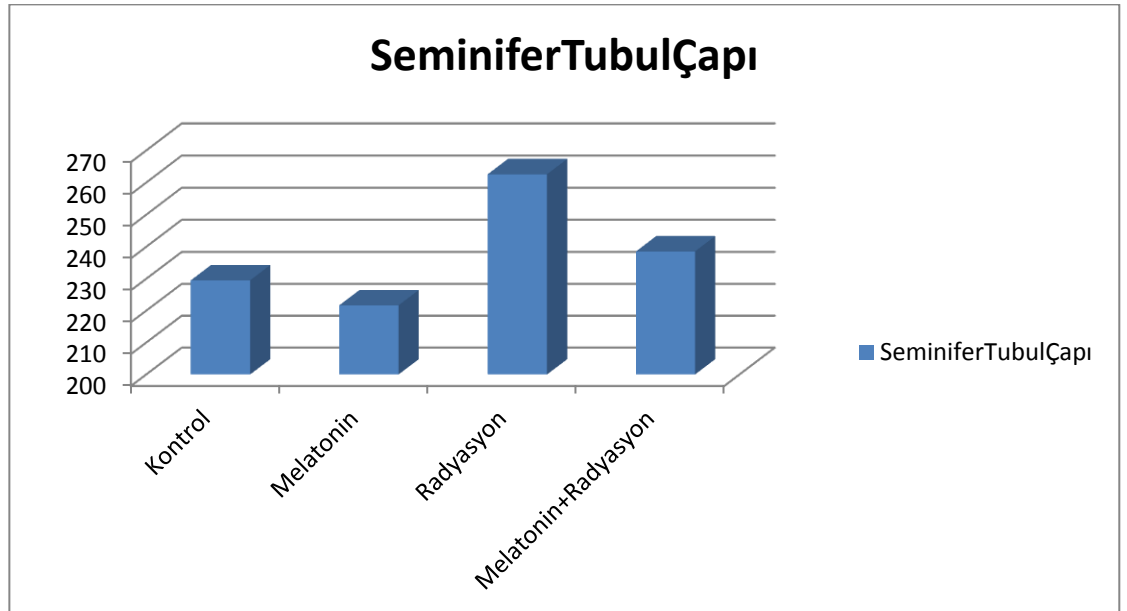
Tablo 5: Gruplar arasında seminifer tübül çapı ortalamalarının Anova yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

SeminiferTubulunCapOlcumu

Duncan^a

Grup	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Melatonin	6	221,6817	262,5817
Kontrol	6	229,5167	
Melatonin+Radyasyon	6	238,5700	
Radyasyon	6		
Sig.		,146	1,000

Tablo 6: Gruplar arasında seminifer túbül çapı ölçümlerinin Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi



Grafik 4: Gruplar arasında seminifer túbül çapı ortalamalarının istatistiksel olarak grafiği

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	BazalMembran
Chi-Square	19,867
df	3
Asymp. Sig.	,000

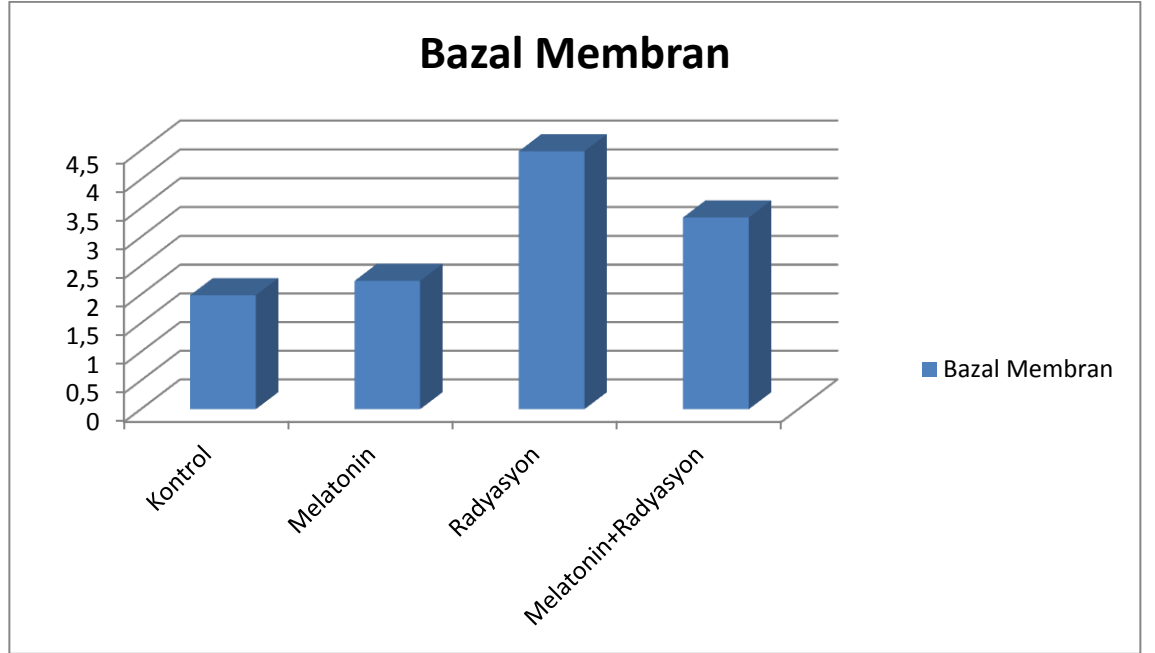
Tablo 7: Gruplar arasında bazal membran kalınlık ölçümlerinin Kruskal-Wallis Test yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi

BazalMembran

Duncan^a

Grup	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Kontrol	6	1,9883		
Melatonin	6	2,2383		
Melatonin+Radyasyon	6		3,3400	
Radyasyon	6			4,4867
Sig.		,125	1,000	1,000

Tablo 8: Gruplar arasında bazal membran kalınlık ölçümlerinin Duncan yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmesi



Grafik 5: Gruplar arasında bazal membran kalınlık ölçümlerinin istatistiksel olarak grafiği

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, elektromanyetik alanların (EMA) insan sağlığına zararlı etkilerinin olup olmadığı çok fazla tartışma konusu olmuştur. Cep telefonları ve baz istasyonlarından yayılan radyofrekans dalgaları giderek artan ölçüde geniş kitleleri ilgilendirmektedir. İnsanlığın hizmetinde kullanılan bu aletlerin yararlarının yanında zararlı etkileri de ortaya çıkmaktadır. Elektromanyetik (EM) dalga üreten cep telefonları ve baz istasyonlarının insanlar üzerine olan etkileri frekans ve güçlerine bağlıdır.

Analog telefonlar 800-900 MHz arasındaki frekanslarda, dijital telefonlar 1850-1990 MHz arasındaki frekanslarda çalışırken üçüncü nesil telefonlar (3G) için 2000-2100 MHz arasındaki frekans kullanılmaktadır.

EM dalgaların dokular üzerinde iki esas etkisi bulunmaktadır. Bunlardan ilki termal, diğeri kimyasal etkilerdir. Yüksek frekanslı EM dalgalar ısıya koşt hasar verirken, düşük frekanslı olanların uzun süre alınmasıyla dokularda kimyasal değışim nedeniyle zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır.

RF-EMR'nin sağlık durumuna etkileri üzerindeki incelemeler, ağırlıklı olarak cep telefonları ve akıllı telefonlarda oluşan teknolojilerin kullanımındaki hızlı gelişmelerin ardından yavaş bir şekilde ilerlemektedir.¹⁰³

2003 yılında Dağdaş ve arkadaşları çalışmalarında Nokia 6110 cep telefonunu kullanmışlar ve çalışma sonunda, sperm sayısında, yapısında, seminifer tübül çaplarında, malondialdehit yoğunluklarında

gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Fosfolipitlerdeki yağ asidi yerleşimi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. p53 immünreaktivitesi de tüm gruplarda negatif bulunmuştur.⁷⁹

Aynı araştırmacılar sıçanları 10 ay süresince bir GSM simülatörü tarafından üretilen 900 MHz RF dalgalarına haftada 7 gün ve günde 2 saat olacak şekilde etkin bırakmışlardır. Sıçan testislerinde spermatogonyumlarda apoptozis ve aktif kaspaz-3 immünreaktivitesini incelemişlerdir. Sonuç olarak gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Uzun dönem cep telefonunun ürettiği RF dalgalarına etkin kalmanın sıçanlarda spermiyogenezisde bir apoptozis belirlenmemiştir.⁷⁸

Mailankot ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 28 gün süresince günde 1 saat mobil telefon kökenli RF-EMR'a etkin bırakmışlar ve sonuç da fasiyal ısı ve toplam spermiyum sayısının da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Hareketli spermiyum sayısı ve glutatyon içeriği incelendiğinde deney grubunda kontrol grubuna karşın, önemli bir azalma saptanmıştır. Oksidatif hasar yönünden araştırıldığında deney grubunda testis ve epididimiste endojen MDA düzeyinde artış belirlenmiştir.⁷⁶

Salama ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında deney hayvanı olarak tavşanları kullanmışlardır. Denekleri 12 hafta süresince günde 8 saat 900 MHz EMA'ya etkin bırakıp semen örneklerini incelemişlerdir. Deneyin 10. haftasında fruktoz yoğunluğunda ve hareketli spermiyum sayısında anlamlı bir düşüş saptamışlardır.⁸⁶

Biz de çalışmamızda sıçanlara 90 gün süresince, günde 30 dakika 2100 MHz frekans değerinde uyguladığımız radyasyon sonucunda,

kaynak verileriyle uyumlu olarak seminifer tübüllerin lümenindeki olgun spermium miktarının göreceli azaldığını gözlemledik. Bu bulgu radyasyonun spermatogenezis üzerinde olumsuz etki yapmış olabileceği şeklinde yorumlandı.

Aynı araştırmacılar, 2010 yılında yaptıkları çalışmada ise denekleri 12 hafta süresince günlük 8 saat 800 MHz EMA'na sahip cep telefonlarının bekleme konumunda iken yayımladıkları radyo frekansa etkin bırakmışlardır. Uygulamanın 6. haftasında spermiyum yoğunluğuunda düşüşün başladığını ve 8. haftada ise bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı hale geldiğini belirlemişlerdir. Histolojik olarak değerlendirildiğinde seminifer tübül lümeni çapında azalma gözlemlenmiştir.⁷⁷

Bizim  alışmamızda da Salama ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer olarak 12 hafta süresince radyasyon uygulaması yapılmış, ancak ayrıcalı olarak daha yüksek düzeyde, günlük daha az sürede uygulama gerçekleştirilmiştir. 12 hafta sonunda alınan testis dokusu histolojik incelemelerinde radyasyon uygulanan gruba ait seminifer tübüllerde düzenli yapının bozulduğu yer yer ödemli görünüm ve ayrışmalar ilgiyi çekti. Seminifer tübülü oluşturan hücrelerin tümünde dejenerasyon ve epitel boyunun kısalması belirgindi. Epitel boyunun kısalması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Kesari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada günde 2 saat 5 hafta süresince SAR değer 0.9 W/kg olan cep telefonuna etkin bırakmış bireylerde insan spermiyumunun baş, boyun ve kuyruk bölgelerinde bulunan spermiyumun hareketi ve akrozomal tepkimesiyle ilişkilendirilen protein kinaz (PKC)'nin önemli derecede arttığını gözlemlemişlerdir.⁸⁵

Aynı araştırmacılar 2010 yılında yaptıkları çalışmalarında cep telefonuna etkin bırakılma sonucunda serbest radikallerin oluştuğunu ve bunların döllemeyi etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca deney grubunda malondialdehid düzeyinde artış, DNA histon kinaz'ında belirgin derecede azalma saptamışlardır. Antioksidan enzimlerden olan glutatyon peroksidaz ve süper oksitdismutaz enziminin azaldığını, katalaz enziminin arttığı belirlemişlerdir.⁸¹

Meo ve arkadaşları, çalışmalarında sıçanları 3 ay süresince gruplara ayırarak günde 30 ve 60 dakika olacak şekilde cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. Deney sonucunda günde 60 dakika cep telefonu radyasyonuna etkin kalan grupta hipospermatogenezis ve testis gelişim arresti gözlenmiştir. 3 ay süresince günde 30 dk cep telefonu radyasyonuna etkin kalan grupta ise anormal bir bulgu saptanmamıştır.⁸⁸

Yan ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada 3588i Nokia markalı telefonu kullanılmıştır (800 MHz frekans). Deney süresince sıçanlar 18 hafta günde 2 kez 3 saatlik süreyle 800 MHz elektro manyetik alana etkin bırakılmışlardır. Deney sonucunda gruplar arasında fasial ve rektal sıcaklık yönünden fark gözlenmemiştir. Sperm hareketliliği incelemelerinde ise deney grubunda spermiyumların çoğunun öldüğü belirlenmiştir. Deney grubunda canlı sperm yüzdesinde kontrol grubuna karşın ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir. Testiste, toplam spermiyum sayımı sonunda gruplar arasında fark saptanmamıştır. Moleküler çalışmada CAD-1 ve ICAM-1 hücre yüzey adhezyon proteinleri incelenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir.⁸⁰

Koyu ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 4 hafta süresince haftada 5 gün ve günde 30 dakika 900 MHz dalga frekansında EMA'a etkin bırakılmışlardır. Çalışmanın sonucunda; EMA grubunun

kortizol düzeylerinin kontrol grubuna karşı anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenirken, EMA grubunun testosteron düzeyi ise kontrol grubuna karşı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.⁹⁰

Koyu ve arkadaşları bir diğer çalışmalarında sıçanlar üzerinde 1800 MHz EMA'nı dört hafta süresince haftada 5 gün ve günde 30 dakika olarak uygulamışlardır. Sonuç olarak, cep telefonlarından yayılan 1800 MHz EMA'nın sıçanlarda T3, T4 ve kortizol hormonlarını anlamlı şekilde arttırdığını ancak TSH ve testosteron hormon düzeylerini değiştirmedini bildirmişlerdir.⁹⁹

Koyu ve arkadaşlarının bulgularına koşut olarak bu çalışmada da yapılan histolojik incelemelerde, radyasyon uygulanan grupta testosteron üreten Leydig hücrelerinde morfolojik bir değişiklik izlenmedi. Bu hücrelerin görünümü kontrol grubuna benzerdi.

Lee ve arkadaşları 2010 yılında cep telefonlarının testis yapısına olası etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar 12 hafta süresince 848.5 MHz RF'e etkin bırakılmıştır. Çalışma sonucunda vücut, testis ve epididimis ağırlığında, rektal ısıda, seminifer tübül çapında, toplam spermiyum sayısında, P53, malondialdehit, bcl-2, caspase 3 ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.⁸²

Bizim çalışmamızda da 12 hafta süresince günde 30 dakika 2100 MHz radyasyona etkin bırakılan sıçanlarda süre sonunda total vücut ağırlığı ve testis ağırlığı incelendiğinde, Lee ve Ribeiro'nun çalışmalarından ayrıcalık olarak hem total vücut hem de testis ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Bu bulgu radyasyonun neden olduğu ödeme bağlı olarak değerlendirilmiştir. Seminifer tübül çapı değerlendirildiğinde ise yine Lee ve arkadaşlarının

bulgularından ayrıcalı olarak radyasyon uygulanan grupta seminifer tübül çapının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Tübül çapının artması seminifer epitel hücrelerindeki ve hücrelerarası bölgedeki yoğun ödeme bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Ribeiro ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 11 hafta süresince, günde 1 saat 1.835-1.850 MHz aralığında cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. Deneyin sonucunda, rektal ısıda, toplam vücut ağırlığında, testis ve epididimis ağırlıklarında, lipit peroksidasyon ve total testosteron düzeylerinde, epididimal spermiyum sayılarında gruplar arasında fark gözlenmemiştir.⁸⁴

 nsan sağlığı üzerine cep telefonlarından yayılan elektro manyetik radyasyonun(EMR) etkileri hakkındaki endişe gün geçtikçe artmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte insan spermiyum değerleri üzerine cep telefonu kullanımının olası sonuçlarına yönelik yeteri kadar araştırma yapılmamıştır.⁸³

Bundan yola çıkarak Eroğlu ve arkadaşları çalışmalarını insanlar üzerinde yapmışlardır. Deneklerden alınan semen örnekleri 2 eşit parçaya bölünmüş ve örneklerin biri aktive olmuş 900 MHz cep telefonundan yayılan EMR'a etkin bırakılmıştır. Çalışmanın sonunda hızlı ileri hareketli ve yavaş ileri hareketli spermiyum yüzdesinde anlamlı bir azalış görülürken, hareketsiz sperm yüzdesinde de anlamlı bir artış saptanmıştır. Spermiyum yoğunluğunda ise 2 grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.⁸³

2012 yılında Vignera ve arkadaşları deney hayvanlarında ve insanlarda erkek üreme fonksiyonu üzerinde RF-EMR'nin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Sonuç olarak cep telefonu kullanan erkekte

spermiyum yoğunluğunda azalma, azalmış hareketlilik, normal yapı ve azalmış yaşama erki görülürken RF-EMR'ye doğrudan etkin kalan insan spermiyumlarında azalmış hareketliliğin, morfometrik anormalitelerin ve artmış oksidatif stresin varlığını ortaya koymuşlardır. Bu anormalilerin cep telefonu kullanım süresi ile doğrudan ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁰¹

2007 yılında Wdowiak ve arkadaşları, çalışmalarını insanlar üzerinde yapmışlardır. Çalışmaları sonucunda; deneklerde cep telefonu kullanmayanlar grubunda %65.7 oranında, ara sıra cep telefonu kullananlar grubunda %51.6, sürekli cep telefonu kullananlar grubunda ise %35,4 oranında normal spermiyogram belirlenmiştir. Spermiyum hücre yapısı incelendiğinde ise sürekli cep telefonu kullananlar grubunda %16.7, ara sıra cep telefonu kullananlarda %27.4, cep telefonu kullanmayanlarda %55 oranında normal yapıda spermiyum bulunduğunu bildirmişlerdir.⁸⁷

2009 yılında cep telefonu mikrodalgalarının ovaryumlar üzerine toksik etkisi üzerine yapılmış bir çalışmada gebe sıçanlar bütün gebelik süresince kafes altına yerleştirilmiş cep telefonuna etkin bırakılmıştır. Her 12 saatte bir 15 dk konuşma konumuna getirilen telefon 11 saat 45 dk süresince bekleme konumunda bırakılmıştır. Doğum sonrası 21. günde dişi sıçan yavrularının sağ ovaryumları alınıp hacimleri ölçülüp follikül sayısı sayıldığında çalışma grubundaki yavrularda follikül sayısının azaldığı izlenirken, hacimlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.⁸⁹

Devrim ve arkadaşları, sıçanlarda böbrek, kalp, karaciğer ve kan ve ovaryum dokularında Elektromanyetik Radyasyon (EMR) kullanımının olası etkilerine karşı vitamin C'nin koruyucu rolünü araştırmışlardır. EMR grubu 900 MHz frekansa etkin bırakılmıştır. Böbrek dokusunda, XO ve ADA erkleri kontrol grubuna oranla cep telefonu grubunda azalırken, MDA düzeyinin ve CAi erkinin belirgin olarak arttığı

saptanmıştır. Kalp dokusunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında cep telefonu grubunda MDA düzeyinin, ADA ve XO erklerinin azaldığı belirlenmiştir. Karaciğer dokularında ise enzim erkleri ve MDA düzeyleri yönünden EMR ve kontrol grubu arasında farklılık izlenmemiştir. Ovaryum dokularında ise sadece XO erki, EMR grubunda daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak; cep telefonunca üretilen EMR'nin, sıçanlarda eritrositlerde ve böbrek dokularında peroksidasyona ve oksidatif strese neden olduğunu bildirilmiştir. Eritrositlerde vitamin C'nin oksidatif strese karşı kısmen koruma sağladığı belirtilmiştir.¹⁰²

Güney ve arkadaşları çalışmalarında 900 MHz mobil telefon kökenli EMR karşı endometrial hasarı ve endometrial doku üzerinde antioksidan özellikli C ve E vitaminin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sıçanlara 900 MHz EMR, 30 gün süresince günde 30 dk uygulanmıştır. Endometrial doku MDA ve NO düzeyleri EMR etkin bırakılan grup kontrol grubuna karşın daha yüksek bulunmuştur. Vitamin E ve C uygulanmış grupta ise EMR grubuyla karşılaştırıldığında MDA ve NO düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir. EMR grubunda kontrol grubuna karşın endometrial dokuda antioksidan enzim erklerinde düşüş izlenmiştir. Vitamin E ve C uygulanmış grubun EMR uygulanmış gruba karşın belirgin derecede antioksidan enzim erklerinin arttığını gözlemlemişlerdir.⁹³

Epifiz bezinin başlıca salgısı olan melatoninin endokrin ve sirkadiyen ritim üzerine bilinen etkilerinden ayrıcalı olarak, in vivo ve in vitro antioksidan etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir. Melatonin antioksidanlar içerisinde, en güçlü radikal tutucu olduğu öne sürülmektedir. Bu da melatonine ilgiyi arttırmaktadır. Melatonin tüm hücre ve hücre içi yapılara kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu da serbest radikallere ulaşp zararsız hale getirebilmesi için önemli bir özelliktir.

Melatonin vücut sıvılarındaki düzeyi gece üst düzeyde artarken, gündüz düşmektedir. Yüksek yayılım yeteneği ve lipofilik yapısı nedeniyle üst düzey bir antioksidandır. Çok yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımda bile toksik bir etkisi yoktur, bu nedenle diğer antioksidanlara karşın yeğlenmektedir.

Melatonin; böbrek, deri, retina, beyin, karaciğer hücreleri ve insan spermiyumunda lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan olarak bilinmektedir.^{92,96,97,98}

Bu çalışmalardan birinde Öktem ve arkadaşları 900 MHz EMR'na karşı sıçanlarda böbrek dokusunda melatoninin olası koruyucu rolünü fizyolojik yöntemlerle araştırmışlardır. Sonuç olarak; EMR'ye etkin bırakılan grupta doku MDA düzeyi ve idrar NAG erkinin kontrol grubuna karşın daha yüksek olduğu izlenmiştir. Cep telefonu radyasyonuna etkin bırakılan grupta ise böbrek dokusunda antioksidan enzimlerin (SOD, CAi, GSH-Px) erklerinde belirgin azalma saptanmıştır. Melatonin uygulanan grupta da antioksidan enzimlerin erklerinde artış, MDA düzeyinde ve idrar NAG yetisinde azalma görülmüştür.⁹⁶

Benzer bir çalışmada Özgüner ve arkadaşları mobil telefondan yayılan 900 MHz EMR'nın böbrek tübüllerinde oluşturabileceği hasara karşı melatoninin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak melatonin'in süperosit dismutaz (SOD), katalaz (CAi) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) değerlerinde belirgin bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır. EMR'a etkin kalmış sıçanlarda ise idrar NAG ve renal MDA'nın arttığını gözlemlemişlerdir. Bunun sonucunda da melatoninin oksidatif stresi azaltma yoluyla renal tubüler hasarı önleyebileceğini bildirmişlerdir.⁹⁷

Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında 900 MHz elektro manyetik dalgaların deri üzerindeki etkilerini ve buna melatoninin koruyucu rolünü araştırmışlardır. EMA'na etkin kalan grupta stratum korneum katmanında kalınlaşma, epidermis atrofisi, papillamatozis, bazal hücre çoğalması, artmış granüler hücre katmanı, dermiste kapiller proliferasyon, kollajen doku dağılımında bozulma, kollajen liflerde ayrılma kontrol grubuna karşın tüm deneklerde izlenmiştir. Artmış granüler hücre katmanı dışında bu değişikliklerin büyük bölümünün melatonin uygulanmasıyla durdurabildiği bildirilmiştir.⁹⁸

Bir diğer çalışmalarında da araştırmacılar; sıçan retinası üzerinde yaptıkları çalışmalarında 60 gün süresince cep telefonundan yayılan 900 MHz EMR'a etkin kalındığında melatoninin koruyucu rolünü araştırmışlardır. Sonuç olarak EMR'ye etkin kalan grupta MDA ve NO düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. EMR+Mel grubunda ise, EMR grubuna karşın MDA ve NO düzeylerinin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır. Uzun dönem cep telefonundan yayılan 900 MHz'e etkin kalma sonrası melatoninin retinal oksidatif stresi azalttığı görülmüştür.⁹⁵

Epifiz hormonu olan melatonin düzeyini yansıtan idrar metaboliti olan 6-OHMS (6- hidroksimelatonininsülfat) ile günde 25 dakika üzerinde cep telefon kullanımı arasında bir bağlantı olduğunu ve 25 dk üzerinde cep telefonu kullanımında idrarda 6-OHMS düzeyinde düşüş olduğunu Burch ve arkadaşları çalışmalarında göstermişlerdir.⁹²

Koyu ve arkadaşları 2005 yılında sıçanların serum nokturnal melatonin düzeyleri üzerinde 900 MHz ve 1800 MHz Elektromanyetik alana (EMA) etkilerini incelemişlerdir. 900 MHz ve 1800 MHz EMF 4 hafta süresince haftada 5 gün, günde 30 dk süre ile uygulanmıştır.

İmmüno serolojik olarak ölçülen melatonin yoğunluklarında her iki grupta da kontrol grubuna karşı istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiştir.¹⁰⁰

Andrew ve arkadaşları 2006 yılında insanlar üzerinde de yatmadan önce cep telefonundan yayılan dalgalara etkin kalındığında epifiz bezinden salgılanan melatonin hormonunun sentezinin değişip değişmediğini araştırmışlardır. Sonuç olarak gece süresince melatonin üretiminin, üriner melatonin metaboliti sülfatoksi melatonin (aMTbs) ile ölçüldüğünde sentezinin bozulmadığını belirlemişlerdir.⁹⁴

Bizim çalışmamızda da melatoninin gece sentezlendiği göz önünde bulundurularak uygulama endojen melatoninin de aktif olacağı zaman dili olan akşam vakitlerinde yapılmıştır. Bu şekilde Andrew ve arkadaşlarının bulguları doğrultusunda radyasyonun melatonin hormon sentezini etkilemediği düşünülerek, endojen melatoninin etkisinden de yararlanılması hedeflenmiştir.

2100 MHz cep telefonu radyasyonunun 12 haftalık, günde 30 dakika uygulamasında melatoninin olası koruyucu etkisinin incelendiği çalışmamızın sonucunda seminifer tübüllerde spermatogenik hücre serisinin korunduğu izlenirken Sertoli hücreleri ve onun apikal katlantılarında spermiyogenezis aşamasını geçiren spermatidler belirgin olarak görüldü. PAS ile yapılan boyamalar sonucunda bazal membran kalınlığı değerlendirildiğinde, radyasyon uygulamasında bazal membran düzeninin bozulduğu, yer yer belirgin kalınlaşmaların olduğu izlenirken, melatoninin koruyucu özellik gösterdiği ilgiyi çekti.

Aynı araştırmacılar sıçanları 10 ay süresince bir GSM simülatörü tarafından üretilen 900 MHz RF dalgalarına haftada 7 gün ve

günde 2 saat olacak şekilde etkin bırakmışlardır. Sıçan testislerinde spermatogoniyumlarda apoptozis ve aktif kaspaz-3 immünreaktivitesini incelemişlerdir. Sonuç olarak gruplar arasında herhangi bir istatistiksel Çalışmamızda yüksek teknolojili ve günümüzde yaygın kullanılan cep telefonu radyasyonuna denk olarak uyguladığımız radyasyonun testiste özellikle seminifer epitelde kısaltmaya neden olduğu belirlenirken, bu bulgu radyasyonun spermatogenezisi bozduğu şeklinde yorumlandı. Bu grupta tübülde gözlenen ödem de bulgularımızı destekler nitelikteydi. Seminifer tübülde gözlenen ödemin bir sonucu olarak yapılan ölçümlerde tübül çaplarının genişlediği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bazal membran kalınlığının ise radyasyon uygulaması ile arttığı saptandı. Radyasyon uygulaması sonucu interstisyel alanda herhangi bir dejeneratif değişiklik izlenmedi. Melatonin uygulamasının ise tüm belirtilen dejeneratif etkilerin oluşumunu engelleyen koruyucu özellik gösterdiği belirlendi.

Sonuç olarak yüksek doz cep telefonu radyasyonunun testis histolojik yapısına, özellikle spermatogenezis ve spermiyogenezis düzeyinde etkili olduğu belirlenirken, melatoninin koruyucu özellik gösterdiği kanısına varıldı. Son yıllarda, elektromanyetik alanların (EMA) insan sağlığına zararlı etkilerinin olup olmadığı çok fazla tartışma konusu olmuştur. Cep telefonları ve baz istasyonlarından yayılan radyofrekans dalgaları giderek artan ölçüde geniş kitleleri ilgilendirmektedir. İnsanlığın hizmetinde kullanılan bu aletlerin yararlarının yanında zararlı etkileri de ortaya çıkmaktadır. Elektromanyetik (EM) dalga üreten cep telefonları ve baz istasyonlarının insanlar üzerine olan etkileri frekans ve güçlerine bağlıdır.

Analog telefonlar 800-900 MHz arasındaki frekanslarda, dijital telefonlar 1850-1990 MHz arasındaki frekanslarda çalışırken üçüncü

nesil telefonlar (3G) için 2000-2100 MHz arasındaki frekans kullanılmaktadır.

EM dalgaların dokular üzerinde iki esas etkisi bulunmaktadır. Bunlardan ilki termal, diğeri kimyasal etkilerdir. Yüksek frekanslı EM dalgalar ısıya koşut hasar verirken, düşük frekanslı olanların uzun süre alınmasıyla dokularda kimyasal değışim nedeniyle zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır.

RF-EMR'nin sağık durumuna etkileri üzerindeki incelemeler, ağırlıklı olarak cep telefonları ve akıllı telefonlarda oluşun teknolojilerin kullanımındaki hızlı gelişmelerin ardından yavaş bir şekilde ilerlemektedir.¹⁰³

2003 yılında Dağdaş ve arkadaşları çalışmalarında Nokia 6110 cep telefonunu kullanmışlar ve çalışma sonunda, sperm sayısında, yapısında, seminifer túbül çaplarında, malondialdehit yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir. Fosfolipitlerdeki yağ asidi yerleşimi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark izlememişlerdir. p53 immünreaktivitesi de tüm gruplarda negatif bulunmuştur.⁷⁹

Aynı araştırmacılar sıçanları 10 ay süresince bir GSM similatörü tarafından üretilen 900 MHz RF dalgalarına haftada 7 gün ve 2 saat olacak şekilde etkin bırakmışlardır. Sıçan testislerinde spermatogonyumlarda apoptozis ve aktif kaspaz-3 immünreaktivitesini incelemişlerdir. Sonuç olarak gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır. Uzun dönem cep telefonunun ürettiğı RF dalgalarına etkin kalmanın sıçanlarda spermiyogenezisde bir apoptozis belirlenmemiştir.⁷⁸

Mailankot ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 28 gün süresince günde 1 saat mobil telefon kökenli RF-EMR'a etkin bırakmışlar ve sonuç da fasiyal ısı ve toplam spermiyum sayısının da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Hareketli spermiyum sayısı ve glutatyon içeriği incelendiğinde deney grubunda kontrol grubuna karşın, önemli bir azalma saptanmıştır. Oksidatif hasar yönünden araştırıldığında deney grubunda testis ve epididimiste endojen MDA düzeyinde artış belirlenmiştir.⁷⁶

Salama ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında deney hayvanı olarak tavşanları kullanmışlardır. Denekleri 12 hafta süresince günde 8 saat 900 MHz EMA'ya etkin bırakıp semen örneklerini incelemişlerdir. Deneyin 10.haftasında fruktoz yoğunluğunda ve hareketli spermiyum sayısında anlamlı bir düşüş saptamışlardır.⁸⁶

Biz de çalışmamızda sıçanlara 90 gün süresince, günde 30 dakika 2100 MHz frekans değerinde uyguladığımız radyasyon sonucunda, literatür ile uyumlu olarak seminifer tübüllerin lümenindeki olgun spermium miktarının göreceli azaldığını gözlemledik. Bu bulgu radyasyonun spermatogenez üzerinde olumsuz etki yapmış olabileceği şeklinde yorumlandı.

Aynı araştırmacılar, 2010 yılında yaptıkları çalışmada ise denekleri 12 hafta süresince günlük 8 saat 800 MHz EMA'na sahip cep telefonlarının bekleme konumunda iken yayımladıkları radyo frekansa etkin bırakmışlardır. Uygulamanın 6. haftasında spermiyum yoğunluğunda düşüşün başladığını ve 8. haftada ise bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı hale geldiğini belirlemişlerdir. Histolojik olarak değerlendirildiğinde seminifer tübül lümeni çapında azalma gözlemlenmiştir.⁷⁷

Bizim çalışmamızda da Salama ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer olarak 12 hafta süresince radyasyon uygulaması yapılmış, ancak farklı olarak daha yüksek düzeyde, günlük daha az sürede uygulama gerçekleştirilmiştir. 12 hafta sonunda alınan testis dokusu histolojik incelemelerinde radyasyon uygulanan gruba ait seminifer tübüllerde düzenli yapının bozulduğu yer yer ödemli görünüm ve ayrışmalar ilgiyi çekti. Seminifer tübülü oluşturan hücrelerin tümünde dejenerasyon ve epitel boyunun kısalması belirgindi. Epitel boyunun kısalması istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

Kesari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada günde 2 saat 5 hafta süresince SAR değeri 0.9 W/kg olan cep telefonuna etkin bırakmış bireylerde insan spermiyumunun baş, boyun ve kuyruk bölgelerinde bulunan spermiyumun hareketi ve akrozomal tepkimesiyle ilişkilendirilen protein kinaz (PKC)'nin önemli derecede arttığını gözlemlemişlerdir.⁸⁵

Aynı araştırmacılar 2010 yılında yaptıkları çalışmalarında cep telefonuna etkin bırakılma sonucunda serbest radikallerin oluştuğunu ve bunların döllenmeyi etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca deney grubunda malondialdehid düzeyinde artış, DNA histon kinaz'ında belirgin derecede azalma saptamışlardır. Antioksidan enzimlerden olan glutatyon peroksidaz ve süper oksitdismutaz enziminin azaldığını, katalaz enziminin arttığı belirlemişlerdir.⁸¹

Meo ve arkadaşları, çalışmalarında sıçanları 3 ay süresince gruplara ayırarak günde 30 ve 60 dakika olacak şekilde cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. Deney sonucunda günde 60 dakika cep telefonu radyasyonuna etkin kalan grupta hipospermatogenezis ve testis gelişim arresti gözlenmiştir. 3 ay süresince günde 30 dk cep telefonu radyasyonuna etkin kalan grupta ise anormal bir bulgu saptanmamıştır.⁸⁸

Yan ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada 3588i Nokia markalı telefonu kullanılmıştır (800 MHz frekans). Deney süresince sıçanlar 18 hafta günde 2 kez 3 saatlik süreyle 800 MHz elektro manyetik alana etkin bırakılmışlardır. Deney sonucunda gruplar arasında fasial ve rektal sıcaklık yönünden fark gözlenmemiştir. Sperm hareketliliği incelemelerinde ise deney grubunda spermiyumların çoğunun öldüğü belirlenmiştir. Deney grubunda canlı sperm yüzdesinde kontrol grubuna karşın ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir. Testiste, toplam spermiyum sayımı sonunda gruplar arasında fark saptanmamıştır. Moleküler çalışmada CAD-1 ve ICAM-1 hücre yüzey adhezyon proteinleri incelenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir.⁸⁰

Koyu ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 4 hafta süresince haftada 5 gün ve günde 30 dakika 900 MHz dalga frekansında EMA'a etkin bırakılmışlardır. Çalışmanın sonucunda; EMA grubunun kortizol düzeylerinin kontrol grubuna karşı anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenirken, EMA grubunun testosteron düzeyi ise kontrol grubuna karşın anlamlı olarak düşük bulunmuştur.⁹⁰

Koyu ve arkadaşları bir diğer çalışmalarında sıçanlar üzerinde 1800 MHz EMA'nı dört hafta süresince haftada 5 gün ve günde 30 dakika olarak uygulamışlardır. Sonuç olarak, cep telefonlarından yayılan 1800 MHz EMA'nın sıçanlarda T3, T4 ve kortizol hormonlarını anlamlı şekilde arttırdığını ancak TSH ve testosteron hormon düzeylerini değiştirmedini bildirmişlerdir.⁹⁹

Koyu ve arkadaşlarının bulgularına koşut olarak bu çalışmada da yapılan histolojik incelemelerde, radyasyon uygulanan grupta testosteron üreten Leydig hücrelerinde morfolojik bir değişiklik izlenmedi. Bu hücrelerin görünümü kontrol grubuna benzerdi.

Lee ve arkadaşları 2010 yılında cep telefonlarının testis yapısına olası etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar 12 hafta süresince 848.5 MHz RF'e etkin bırakılmıştır. Çalışma sonucunda vücut, testis ve epididimis ağırlığında, rektal ısıda, seminifer tübül çapında, toplam spermiyum sayısında, P53, malondialdehit, bcl-2, caspase 3 ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.⁸²

Bizim çalışmamızda da 12 hafta süresince günde 30 dakika 2100 MHz radyasyona etkin bırakılan sıçanlarda süre sonunda total vücut ağırlığı ve testis ağırlığı incelendiğinde, Lee ve Ribeiro'nun çalışmalarından ayrıcalı olarak hem total vücut hem de testis ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir. Bu bulgu radyasyonun neden olduğu ödeme bağılı olarak değerlendirilmiştir. Seminifer tübül çapı değerlendirildiğinde ise yine Lee ve arkadaşlarının bulgularından ayrıcalı olarak radyasyon uygulanan grupta seminifer tübül çapının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. Tübül çapının artması seminifer epitel hücrelerindeki ve hücrelerarası bölgedeki yoğun ödeme bağılı olarak değerlendirilmiştir.

Ribeiro ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 11 hafta süresince, günde 1 saat 1.835-1.850 MHz aralığında cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. Deneyin sonucunda, rektal ısıda, toplam vücut ağırlığında, testis ve epididimis ağırlıklarında, lipit peroksidasyon ve total testosteron düzeylerinde, epididimal spermiyum sayılarında gruplar arasında fark gözlenmemiştir.⁸⁴

İnsan sağlığı üzerine cep telefonlarından yayılan elektro manyetik radyasyonun(EMR) etkileri hakkındaki endişe gün geçtikçe artmayı sürdürmektedir. Bununla birlikte insan spermiyum değerleri

üzerine cep telefonu kullanımının olası sonuçlarına yönelik yeteri kadar araştırma yapılmamıştır.⁸³

Bundan yola çıkarak Eroğlu ve arkadaşları çalışmalarını insanlar üzerinde yapmışlardır. Deneklerden alınan semen örnekleri 2 eşit parçaya bölünmüş ve örneklerin biri aktive olmuş 900 MHz cep telefonundan yayılan EMR'a etkin bırakılmıştır. Çalışmanın sonunda hızlı ileri hareketli ve yavaş ileri hareketli spermiyum yüzdesinde anlamlı bir azalış görülürken, hareketsiz sperm yüzdesinde de anlamlı bir artış saptanmıştır. Spermiyum yoğunluğunda ise 2 grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.⁸³

2012 yılında Vignera ve arkadaşları deney hayvanlarında ve insanlarda erkek üreme fonksiyonu üzerinde RF-EMR'nin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Sonuç olarak cep telefonu kullanan erkekte spermiyum yoğunluğunda azalma, azalmış hareketlilik, normal yapı ve azalmış yaşama erki görülürken RF-EMR'ye doğrudan etkin kalan insan spermiyumlarında azalmış hareketliliğin, morfometrik anormalitelerin ve artmış oksidatif stresin varlığını ortaya koymuşlardır. Bu anormalilerin cep telefonu kullanım süresi ile doğrudan ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁰¹

2007 yılında Wdowiak ve arkadaşları, çalışmalarını insanlar üzerinde yapmışlardır. Çalışmaları sonucunda; deneklerde cep telefonu kullanmayanlar grubunda %65.7 oranında, ara sıra cep telefonu kullananlar grubunda %51.6, sürekli cep telefonu kullananlar grubunda ise %35,4 oranında normal spermiyogram belirlenmiştir. Spermiyum hücre yapısı incelendiğinde ise sürekli cep telefonu kullananlar grubunda %16.7, ara sıra cep telefonu kullananlarda %27.4, cep telefonu kullanmayanlarda %55 oranında normal yapıda spermiyum bulunduğunu bildirmişlerdir.⁸⁷

2009 yılında cep telefonu mikrodalgalarının ovaryumlar üzerine toksik etkisi üzerine yapılmış bir çalışmada gebe sıçanlar bütün gebelik süresince kafes altına yerleştirilmiş cep telefonuna etkin bırakılmıştır. Her 12 saatte bir 15 dk konuşma konumuna getirilen telefon 11 saat 45 dk süresince bekleme konumunda bırakılmıştır. Doğum sonrası 21. günde dişi sıçan yavrularının sağ ovaryumları alınıp hacimleri ölçülüp follikül sayısı sayıldığında çalışma grubundaki yavrularda follikül sayısının azaldığı izlenirken, hacimlerinde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.⁸⁹

Devrim ve arkadaşları, sıçanlarda böbrek, kalp, karaciğer ve kan ve ovaryum dokularında Elektromanyetik Radyasyon (EMR) kullanımının olası etkilerine karşı vitamin C'nin koruyucu rolünü araştırmışlardır. EMR grubu 900 MHz frekansa etkin bırakılmıştır. Böbrek dokusunda, XO ve ADA erkleri kontrol grubuna oranla cep telefonu grubunda azalırken, MDA düzeyinin ve CAi erkinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Kalp dokusunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında cep telefonu grubunda MDA düzeyinin, ADA ve XO erklerinin azaldığı belirlenmiştir. Karaciğer dokularında ise enzim erkleri ve MDA düzeyleri yönünden EMR ve kontrol grubu arasında farklılık izlenmemiştir. Ovaryum dokularında ise sadece XO erki, EMR grubunda daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak; cep telefonunca üretilen EMR'nin, sıçanlarda eritrositlerde ve böbrek dokularında peroksidasyona ve oksidatif strese neden olduğunu bildirilmiştir. Eritrositlerde vitamin C'nin oksidatif strese karşı kısmen koruma sağladığı belirtilmiştir.¹⁰²

Güney ve arkadaşları çalışmalarında 900 MHz mobil telefon kökenli EMR karşı endometrial hasarı ve endometrial doku üzerinde antioksidan özellikli C ve E vitaminin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sıçanlara 900 MHz EMR, 30 gün süresince günde 30 dk uygulanmıştır. Endometrial doku MDA ve NO düzeyleri EMR etkin bırakılan grup kontrol

grubuna karşın daha yüksek bulunmuştur. Vitamin E ve C uygulanmış grupta ise EMR grubuyla karşılaştırıldığında MDA ve NO düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir. EMR grubunda kontrol grubuna karşın endometrial dokuda antioksidan enzim erklerinde düşüş izlenmiştir. Vitamin E ve C uygulanmış grubun EMR uygulanmış gruba karşın belirgin derecede antioksidan enzim erklerinin arttığını gözlemlemişlerdir.⁹³

Epifiz bezinin başlıca salgısı olan melatoninin endokrin ve sirkadiyen ritim üzerine bilinen etkilerinden ayrıcalı olarak, in vivo ve in vitro antioksidan etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir. Melatonin antioksidanlar içerisinde, en güçlü radikal tutucu olduğu öne sürülmektedir. Bu da melatonine ilgiyi arttırmaktadır. Melatonin tüm hücre ve hücre içi yapılara kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu da serbest radikallere ulaşıp zararsız hale getirebilmesi için önemli bir özelliktir.

Melatonin vücut sıvılarındaki düzeyi gece üst düzeyde artarken, gündüz düşmektedir. Yüksek yayılım yeteneği ve lipofilik yapısı nedeniyle üst düzey bir antioksidandır. Çok yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımda bile toksik bir etkisi yoktur, bu nedenle diğer antioksidanlara karşın yeğlenmektedir.

Melatonin; böbrek, deri, retina, beyin, karaciğer hücreleri ve insan spermiyumunda lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan olarak bilinmektedir.^{92,96,97,98}

Bu çalışmalardan birinde ktem ve arkadaşları 900 MHz EMR'na karşı sıçanlarda böbrek dokusunda melatoninin olası koruyucu rolünü fizyolojik yöntemlerle araştırmışlardır. Sonuç olarak; EMR'ye etkin bırakılan grupta doku MDA düzeyi ve idrar NAG erkinin kontrol grubuna karşın daha yüksek olduğu izlenmiştir. Cep telefonu radyasyonuna etkin

bırakılan grupta ise böbrek dokusunda antioksidan enzimlerin (SOD, CAi, GSH-Px) erklerinde belirgin azalma saptanmıştır. Melatonin uygulanan grupta da antioksidan enzimlerin erklerinde artış, MDA düzeyinde ve idrar NAG yetisinde azalma görülmüştür.⁹⁶

Benzer bir çalışmada Özgüner ve arkadaşları mobil telefondan yayılan 900 MHz EMR'nin böbrek tübüllerinde oluşturabileceği hasara karşı melatoninin koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak melatonin'in süperosit dismutaz (SOD), katalaz (CAi) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) değerlerinde belirgin bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır. EMR'a etkin kalmış sıçanlarda ise idrar NAG ve renal MDA'nın arttığını gözlemlemişlerdir. Bunun sonucunda da melatoninin oksidatif stresi azaltma yoluyla renal tubüler hasarı önleyebileceğini bildirmişlerdir.⁹⁷

Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında 900 MHz elektro manyetik dalgaların deri üzerindeki etkilerini ve buna melatoninin koruyucu rolünü araştırmışlardır. EMA'na etkin kalan grupta stratum korneum katmanında kalınlaşma, epidermis atrofisi, papillamatozis, bazal hücre çoğalması, artmış granüler hücre katmanı, dermiste kapiller proliferasyon, kollajen doku dağılımında bozulma, kollajen liflerde ayrılma kontrol grubuna karşın tüm deneklerde izlenmiştir. Artmış granüler hücre katmanı dışında bu değişikliklerin büyük bölümünün melatonin uygulanmasıyla durdurabildiği bildirilmiştir.⁹⁸

Bir diğer çalışmalarında da araştırmacılar; sıçan retinası üzerinde yaptıkları çalışmalarında 60 gün süresince cep telefonundan yayılan 900 MHz EMR'a etkin kalındığında melatoninin koruyucu rolünü araştırmışlardır. Sonuç olarak EMR'ye etkin kalan grupta MDA ve NO düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. EMR+Mel

grubunda ise, EMR grubuna karşın MDA ve NO düzeylerinin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır. Uzun dönem cep telefonundan yayılan 900 MHz'e etkin kalma sonrası melatoninin retinal oksidatif stresi azalttığı görölmüştür.⁹⁵

Epifiz hormonu olan melatonin düzeyini yansıtan idrar metaboliti olan 6-OHMS (6- hidroksimelatonininsülfat) ile günde 25 dakika üzerinde cep telefon kullanımı arasında bir bağlantı olduğunu ve 25 dk üzerinde cep telefonu kullanımında idrarda 6-OHMS düzeyinde düşüş olduğunu Burch ve arkadaşları çalışmalarında göstermişlerdir.⁹²

Koyu ve arkadaşları 2005 yılında sıçanların serum nokturnal melatonin düzeyleri üzerinde 900 MHz ve 1800 MHz Elektromanyetik alana (EMA) etkilerini incelemişlerdir. 900 MHz ve 1800 MHz EMF 4 hafta süresince haftada 5 gün, günde 30 dk süre ile uygulanmıştır. İmmünoserolojik olarak ölçülen melatonin yoğunluklarında her iki grupta da kontrol grubuna karşın istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlememiştir.¹⁰⁰

Andrew ve arkadaşları 2006 yılında insanlar üzerinde de yatmadan önce cep telefonundan yayılan dalgalara etkin kalındığında epifiz bezinden salgılanan melatonin hormonunun sentezinin değişip değişmediğini araştırmışlardır. Sonuç olarak gece süresince melatonin üretiminin, üriner melatonin metaboliti sülfatoksi melatonin (aMTbs) ile ölçüldüğünde sentezinin bozulmadığını belirlemişlerdir.⁹⁴

Bizim çalışmamızda da melatoninin gece sentezlendiği göz önünde bulundurularak uygulama endojen melatoninin de aktif olacağı zaman dili olan akşam vakitlerinde yapılmıştır. Bu şekilde Andrew ve arkadaşlarının bulguları doğrultusunda radyasyonun melatonin hormon

sentezini etkilemediği düşünülerek, endojen melatoninin etkisinden de yararlanılması hedeflenmiştir.

2100 MHz cep telefonu radyasyonunun 12 haftalık, günde 30 dakika uygulamasında melatoninin olası koruyucu etkisinin incelendiği çalışmamızın sonucunda seminifer tübüllerde spermatogenik hücre serisinin korunduğu izlenirken Sertoli hücreleri ve onun apikal katlantılarında spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidler belirgin olarak görüldü. PAS ile yapılan boyamalar sonucunda bazal membran kalınlığı değerlendirildiğinde, radyasyon uygulamasında bazal membran düzeninin bozulduğu, yer yer belirgin kalınlaşmaların olduğu izlenirken, melatoninin koruyucu özellik gösterdiği ilgiyi çekti.

6. SONUÇ

Çalışmamızda yüksek teknolojili ve günümüzde yaygın kullanılan cep telefonu radyasyonuna denk olarak uyguladığımız radyasyonun testiste özellikle seminifer epitel boyunda kısaltmaya neden olduğu belirlendi. Bu radyasyonun spermatogenezisi bozmuş olabileceği yönünde yorumlandı. Bu grupta yapılan ölçümlerde seminifer tübül çaplarının genişlediği de saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu çap genişlemesi tübüllerdeki ödemin bir sonucu olarak yorumlandı. Bazal membran kalınlığının ise radyasyon uygulaması ile arttığı gözlemlendi. Radyasyon uygulaması sonucu interstisyel alanda herhangi bir yozlaşma belirtisi izlenmedi. Melatonin uygulaması ise tüm yapısal değişimlerin oluşumunu engelleyen koruyucu etki gösterdi.

Sonuç olarak yüksek doz cep telefonu radyasyonunun testis histolojik yapısına, özellikle spermatogenezis ve spermiyogenezis düzeyinde etkili olduğu belirlenirken, melatoninin koruyucu özellik gösterdiği kanısına varıldı.

7. ÖZET

CEP TELEFONU RADYASYONUNDA MELATONİN KULLANILMASININ TESTİS DOKUSUNA OLASI KORUYUCU ETKİSİ

Bulunduğumuz ortamda çevre, gürültü ve elektromanyetik kirlilik gibi sorunlar yaşamı olumsuz etkilemektedir. Son yıllarda cep telefonu kullanımındaki artış beraberinde, yeni baz istasyonlarının kurulmasını gündeme getirmiştir. Yaşadığımız alanda elektrik akımı taşıyan kablolar, radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları ve baz istasyonları, yüksek gerilim hatları, trafolar, mikrodalga yayan ev aletlerinin yarattığı elektromanyetik alan, elektromanyetik kirliliği oluşturmaktadır. EMA kaynakları arasında, özellikle cep telefonları ve baz istasyonları bulunmaktadır. 21. yüzyılın başlarında ise günümüzde yaygın olarak kullanılan üçüncü nesil telefonlar üretilmeye başlanmıştır. Yoğun bir şekilde etkin kalınan bu elektromanyetik dalgalar ve bununla ilgili olarak cep telefonlarının biyolojik etkileri son zamanlarda bilimsel çalışmalara konu olmaya başlamıştır.

Biyolojik sistemlerde prooksidan/antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan oksidatif stres, birçok patolojik durumla ilişkilendirilmektedir. Epifiz bezinin esas salgısı olan melatoninin antioksidanlar içerisinde en güçlü radikal tutucu olduğu öne sürüldüğünden, MEL'e olan ilgi artmakta ve antioksidan özelliği gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, elektromanyetik alana kronik etkin kalmanın testis dokusunda oluşturabileceği yapısal değişimler ve bunlara melatoninin koruyucu etkisinin incelenmesini sağlamaktır.

Çalışmamızda 24 Wistar albino cinsi erkek sıçan 4 eşit gruba ayrıldı. 90 günlük deney süresince; kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmaz iken, 2.gruba her gün deri altımelatoninuygulaması, 3.gruba her gün30 dakika 2100 MHz radyasyonuygulaması, 4.gruba ise radyasyon uygulamasından 40dk önce deri altı melatonin ve 30 dakika radyasyon uygulaması yapıldı. Çalışma süresince deneklerin vücut ağırlıkları her gün ölçülerek kaydedildi. Deney bitiminde yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerden testis dokusu alındı, ağırlıkları ölçüldü ve histolojik izleme yöntemlerinden geçirildi. Değerlendirme için alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin, Masson trikrom ve PAS boyaları uygulandı ve ışık mikroskobunda resimleri çekildi.

Yapılan değerlendirmede; Hematoksilen – Eozin ile yapılan boyama sonucunda, kontrol grubuna ait testis dokusunda normal testis dokusu yapısı gözlenirken, melatonin uygulanan grupta kontrol grubuyla benzer yapıların yanında, spermiyogenez aşamasını geçiren spermatidlerin lümene doğru yayıldığı, bunların yuvarlak ve uzamış şekilli oldukları ilgiyi çekti. Radyasyon uygulanan grupta ise seminifer tübüllerde düzenli yapının bozulduğu yer yer ödemsiz görünüm ve ayrışmalar dikkati çekti. Belirgin ödeme karşı spermatogenik epitel boyunun oldukça kısa olduğu da ayırtedildi. Lümende olgun spermiyumlar son derece azdı. Radyasyon+melatonin uygulaması yapılan grupta seminifer tübül yapısının radyasyon grubuna karşı korunduğu; epitel boyunun kontrole benzer görünümde olduğu görüldü. Masson trikrom boyası bulgularında ise; kontrol ve melatonin grubundaki bulgular Hematoksilen-Eozin boyamasındaki testis dokusu örneklerine eşleşti. Radyasyon uygulanan grupta seminifer tübülleri oluşturan hücrelerdeki tüm yapısal değişimler ve epitel boyunun kısalması belirgindi. Radyasyon +melatonin uygulanan grupta da tüplerdeki dejenerasyonun azaldığı dikkat çekti.İstatistiksel olarak da; radyasyon uygulanan grupta seminifer tübül çapının genişlediği ve epitel boyunun azaldığı belirlendi.

PAS boyaması bulguları değerlendirildiğinde; kontrol ve melatonin grubunda bazal membran belirgin olarak ayırt ediliyordu. Radyasyon uygulanan grupta seminifer tüplerin şekillerinin bozulmasına koşut olarak bazal membranın kıvrıntılı seyir gösterdiği yer yer kalınlaştığı dikkati çekti. Radyasyon+ melatonin uygulanan grupta ise bazal membranın yer yer kalınlığını koruduğu izlenirken yapının oldukça normal olduğu ayırt ediliyordu. İstatistiksel olarak da, radyasyon ve radyasyon+ melatonin gruplarında bazal lamina kalınlığının arttığı belirlendi. Işık mikroskopik ve istatistiksel bulgular birbirlerini destekliyordu.

Sonuç olarak yüksek doz cep telefonu radyasyonunun testis histolojik yapısına, özellikle spermatogenezis ve spermiyogenezis düzeyinde etkili olduğu belirlenirken, melatoninin koruyucu özellik gösterdiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler : Cep telefonu, Radyasyon, Melatonin, Testis

8. SUMMARY

POSSIBLE PROTECTIVE EFFECT OF MELATONIN PILLS AT CELL PHONE RADIATION EFFECT ON TESTICULAR TISSUE

Problems such as environment, noise, and electromagnetic pollution affect the life negatively in the current environment. In recent years, increase in using cell phone brought forward to establish new base stations as well. Wires carrying electrical current, radio and television transmitters, cell phones and base stations, high-voltage lines, transformers, electromagnetic area caused by household appliances emitting microwave cause electromagnetic pollution in living area. Base stations and cell phones in particular are found among EMA sources. In the early 21st century, third-generation cell phone to be produced which are used today commonly. These electromagnetic waves that are exposed intensively and to the extent that, biological effects of cell phones were started to be subject for scientific studies recently.

Oxidative stress occurring by impairment of pro-oxidant/anti-oxidant in biological systems is associated with a lot of pathologic situation. Because melatonin that is the main secretion of pineal body is propounded to be the most potent radical scavenger among anti-oxidants, the interest in MEL increases and its anti-oxidant characteristic gains importance day by day.

The aim of this study is to achieve the structural changes that may be caused by chronically exposure to electromagnetic area in testicular tissue and the protective effect of melatonin on these effects.

In our study, 24 male Wistar albino rats were divided into 4 equal groups. Throughout 90-day experiment, there has been no application to control group, while subcutaneous daily melatonin was enjected to the 2nd group, 2100-MHz radiation for 30 minutes in every day was to the 3rd group, subcutaneous melatonin enjection was applied 40 minutes before radiation and then radiation was applied for 30 minutes to the 4th group. During the study, body weights of subjects were measured and recorded every day. At the end of the experiment, testicular tissue was taken from subjects which was sacrificed under high-dose anesthesia, their weights were measured, and histological monitoring methods were applied. Hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, and PAS stains were applied to slices received for assessment and their photos were taken under light microscope.

After hematoxylin-eosin staining it was seen that, normal testicular tissue structure is observed in control group and also similar findings was observed in melatonin applied group. But it was interesting that spermatids passing the stage of spermiogenesis spread toward lumen and these were to be round and to have elongated-form. In group where radiation was applied, impairment of the regular structure in seminiferous ducts and partly edematous appearance and disintegrations were noted. However, spermatogenic epithelial neck against prominent edema was distinguished to be short. Mature spermiums in lumen were highly low. In group where radiation + melatonin were applied, seminiferous duct structure was seen to be protected against radiation group and epithelial neck appeared similar to control group.

In findings from Masson's trichrome stain, findings in control and melatonin groups matched with testicular tissue samplings in staining with Hematoxylin-Eosin. In group where radiation was applied, all

structural changes in cells forming seminiferous ducts and shortening in epithelial neck were prominent. In group where radiation + melatonin were applied, degeneration in ducts was noted to reduce. Statistically also, diameter of seminiferous duct was determined to enlarge in group where radiation was applied and epithelial neck was to reduce.

When findings of staining with PAS were assessed, basal membrane in control and melatonin groups was being distinguished prominently. In parallel to impairment of shapes of seminiferous ducts in group where radiation was applied, basal membrane was noted to cruise tortuously and to thicken partly. In group where radiation+ melatonin were applied, basal membrane was monitored to protect its thickness partly, while the structure was distinguished to be quite normal. Statistically also, thickness of basal lamina was identified to increase in groups of radiation and radiation + melatonin. Light microscopic and statistical findings were supporting each other.

In conclusion, it was on the opinion that high-dose cell phone radiation effects on histological structure of testis and especially level of spermatogenesis and spermiogenesis, while melatonin demonstrates protective effect.

Key Words : Mobile Phone, Radiation, Melatonin, Testes

9. KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çev), 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.

2. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Çev), 6.Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.

3. Coşgun A, Aras D, editörler. Anatomi-Histoloji-Embriyoloji. Nobel Tıp Kitabevi; 1998.

4. Ozan H. Ozan Anatomi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.

5. Ekinici S, Hatiboğlu GH. Tıbbi Terminoloji. 1.Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2005.

6. Hatiboğlu MT, Turgut HB. Anatomi ve Histoloji Terimleri Söyleyiş ve Yazım Kılavuzu. 1.Baskı. Ankara: SBAD Yayınları; 1996.

7. Yücel HA. Erkek Genital Sistemi. İçinde: Gökmen Gövsa F,editör. Sistemik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.

8. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji (İnsan Biyolojisi). 1.Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2001.

9. Cumhuriyet M, Yener N, Tuncel M, editörler. Temel Anatomi. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 2001.

10. Snell RS. Klinik Anatomi. Yıldırım M (Çeviri Editörü), 6.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004.

11. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomi. Yıldırım M (Çeviri Editörü).İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007.

12. Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi. Şahinoğlu K (Çeviri Editörü), 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.

13. Erdoğan D, Görgün M, Hatipoğlu T, Ilgaz C. Özel Histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2007.

14. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. Third Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007.

15. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S (Çeviri Editörleri). 10. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.

16. Erdoğan D, Hatipoğlu MT, Görgün M, Ilgaz C. Genel Histoloji. 3. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2008.

17. Akay MT. Genel Histoloji. 5. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2001.

18. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş. Demir R (Çeviri editörü). Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.

19. Ross MH, Pawlina W. Histology- A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology. 5.Baskı. Philadelphia: Lippincott W&W; 2006.

20. Straus III JF, Barbieri RL. Yen ve Jaffe Üreme Endokrinolojisi. Günalp S (Çeviri Editörü). 5. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.

21. Usta A. Leptinin Yenidoğan Sıçanların Testis Germ Hücrelerine Etkisinin Işık Mikroskopi Düzeyinde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı 2005.

22. Hatipoğlu MT, Hatipoğlu HG. Yüksekokullar Anatomi Ders Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Selvi Yayınevi; 2006.

23. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.

24. Moore KL, Agur AML. Temel Klinik Anatomi. Elhan A (Çeviri Editörü), 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.

25. Yıldırım M. İnsan Anatomisi Cilt 2. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.

26. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2006.

27. J Bullock, Boyle J, Wang MB. Fizyoloji. Hariri N (Çeviri Editörü), 2. Baskı. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri; 1994.

28. Sancak B, Cumhuriyet M, editörler. Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar. 2. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş.-METU Press; 2002.

29. Henrikson RC, Kaye GI, Mazurkiewicz JE. NMS Histology. 1. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.

30. Young B, Heath JW. Wheater's functional histology. 4. Baskı. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.

31. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's essential histology. Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviri Editörleri). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.

32. Erkoçak A. Özel Histoloji. 4. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi; 1982.

33. Akkoç Özgüden CG. Postnatal Gelişme Dönemlerinde Capsaicin Uygulanan Fare Testislerinde Transforming Growth Factor β 'nin İmmunohistokimyasal Ekspresyonu. Doktora Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2007.

34. Bloom DW, Fawcett RP. Bloom & Fawcett's Histology. 2. Baskı. London: Arnold; 2002.

35. Bozdoğan Ö. Fizyoloji. 2. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004.

36. Yaman K. Fizyoloji. 3. Baskı. Bursa: VİPAŞ; 1999.

37. Gubari S. Karbosulfanla Kontamine Besin Alımının Sıçan Testisi Üzerine Kronik Etkilerinin İnce Yapı Düzeyinde Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı; 2008.

38. Cumbul A. Deneysel Vazektominin Farklı Süreler Sonrasında Erişkin Sıçan Testisinde Oluşturduğu Morfolojik Değişikliklerin Stereolojik Yöntemlerle İncelenmesi. Doktora Tezi. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2008.

39. Akdeniz E. Testiste Spermatogenik Hücrelerde $\beta 1$ İntegrinler ve Fibronektin Dağılımı. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2004.

40. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B (Çeviri Editörleri), 11. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.

41. Klug WS, Cummings MR. Genetik Kavramlar. Öner C (Çeviri Editörü), 2.Türkçe Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2003.

42. Karol S, Ayvalı C, Suludere Z. Hücre Biyolojisi. 4. Baskı. Ankara: Öğün Matbaacılık; 2000.

43. Akay MT. Sitoloji. 4. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004.

44. Kaan Aydos. Androloji, Erkek Sağlığı, Üreme Sağlığı & Cinsel Fonksiyon Bozuklukları. www.androloji.info/immuntolerans.php.

45. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 15. Baskı. Ankara: Meteksan; 2004.

46. Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyoloji Bilimler Derneği (Çev). 20.Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.

47. Yaman K. Fizyoloji. 3. Baskı. Bursa: VİPAŞ; 1999.

48. J Bullock, Boyle J, Wang MB. Fizyoloji. Hariri N (Çeviri Editörü), 2.Baskı. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri; 1994.

49. Ozan H. Ozan Anatomi. Ankara: Klinisyen Tıp Kitabevleri; 2005.

50. Ackermann U. Pdq Fizyoloji. Arican İ (Çeviri Editörü), İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005.

51. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. İsolation of melatonin, a pineal factor that lighten melanocytes. J Am Chem Soc,1958.

52. Yıldırım M. Temel İnsan Anatomisi. 1. Baskı. İstanbul. Beta Basım Yayın Dağıtım, 1990.

53. Williams Pl. Gray's Anatomy. 38. Ed.1995.

54. Tosini G, Menaker M. The clock in the mouse retina: Melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. Brain Research, 1998.

55. Vanecek J: Cellular mechanisms of melatonin action, Physiol Rev, 78, 687-721, 1998.

56. http://en.wikipedia.org/wiki/Motorola_DynaTAC

57. Keleştimur H. İnsanda Pineal Bezin Fonksiyonları. Fırat Üniv. Sağlık Bil. Dergisi, 1996.

58. <http://sedatkalayci.blogcu.com/cep-telefonunun-tarihcesi/3048516>

59. Horne JA, Ostberg O. Individual differences in human circadian rhythms. Biol psychol. 1997.

60. Epstein FH, Brzezinski A. Melatonin in humans. New England J Med. 336:186-195; 1997.

61. Pekmez H. Melatonin Hormonunun Miyometriyum Kasılması Üzerindeki Etkileri. Doktora tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı 2004.

62. <http://inventors.about.com/library/weekly/aa070899.htm>

63. Dural, G. Ruacan, Ş. “Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı, Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları”, Tübitak Bilten, Ankara, 4-21 (2001).

64. Şeker S, Çerezci O. “Radyasyon Kuşatması”, Boğaziçi Üniversitesi Yayını, İstanbul, 2000.

65. Koç A. Antioksidanların Cep Telefonu ile Oluşturulmuş Testiküler Apoptosis ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı; 2008.

66. Çoruh D. Cep Telefonu Kullanımının İn Vitro Düzeyde Bazı Semen Parametrelerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Konya: Selçuk

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2010.

67. Sevgi L, Elektromanyetik uyumluluk elektromanyetik kirlilik. 2000. Erişim tarihi 12 Kasım 2009. [URL:http://www3.dogus.edu.tr/lsevgi/LSevgi/EMC_YAZI/emc_emo.pdf](http://www3.dogus.edu.tr/lsevgi/LSevgi/EMC_YAZI/emc_emo.pdf).

68. Ermol C. 900 ve 1800 MHz Mobil Telefonların Oluşturduğu Elektromanyetik Alanın Tendon İyileşmesine Etkisi: Ratlarda Deneysel Çalışma. Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi Uzmanlık Tezi. 2008, 89-110.

69. Bold A, Toros H, Şen O. Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi. III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu:236-561, 2003, İTÜ İstanbul.

70. Gürlek N. Cep Telefonunun Oluşturduğu Manyetik Alanın In Vitro Embriyo Gelişimi Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Ana Bilim Dalı; 2009.

71. <http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagr/p/ogrsmpzsnm13/13.P12.pdf>

72. Çeliközlü S. Cep Telefonunun Oluşturduğu Manyetik Alanın Şıçanlarda Bazı Kan Parametreleri ile Beyin Histolojisine Etkileri ve Lycopersicon Esculentum'un bu Etkiler Üzerindeki Rolü. Doktora Tezi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2010.

73. Rumevleklioğlu Y. Cep Telefonunun Karaciğer Gelişimi Üzerine Teratojenik Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Gaziantep: Gaziantep

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı;2007.

74.Okçu Yaykaşlı E. Cep Telefonu Radyasyonunun Sıçan (Wistar Albino) Karaciğer Dokusundaki Oksidant / Antioksidant Dengesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2006.

75. NRPB, Advise on limiting exposure to electromagnetic fields (0-300 GHz), DocNRPB, 2004, 15, 1-35.

76. Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. Clinics (Sao Paulo). 2009; 64:561-5.

77. Salama N, Kishimoto T, Kanayama HO. Effects of exposure to a mobile phone on testicular function and structure in adult rabbit. Int J Androl. 2010; 33:88-94

78. Dasdag S., Akdag M.Z, Ulukaya E, Uzunlar AK, Yegin D. Mobile Phone Exposure Does Not Induce Apoptosis on Spermatogenesis in Rats. Received for publication March 15, 2007; accepted June 13, 2007 (ARCMED-D-07-00116).

79. Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. Bioelectromagnetics. 2003; 24:182-8.

80. Yan JG, Agresti M, Bruce T, Yan YH, Granlund A, Matloub HS. Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. *Fertil Steril*. 2007; 88:957.

81. Kesari KK, Kumar S, Behari J. Effects of radiofrequency electromagnetic wave exposure from cellular phones on the reproductive pattern in male Wistar rats. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011; 164:546-59.

82. Lee HJ, Pack JK, Kim TH, Kim N, Choi SY, Lee JS, Kim SH, Lee YS. The lack of histological changes of CDMA cellular phone-based radio frequency on rat testis. *Bioelectromagnetics*. 2010; 31:528-34.

83. Erogul O, Oztas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, Irkilata HC, Irmak MK, Peker AF. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res*. 2006; 37:840-3.

84. Ribeiro EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L. Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. *J Urol*. 2007; 177:395-9.

85. Kesari KK, Kumar S, Behari J. Mobile phone usage and male infertility in Wistar rats. *Indian J Exp Biol*. 2010; 48:987-92.

86. Salama N, Kishimoto T, Kanayama HO, Kagawa S. The mobile phone decreases fructose but not citrate in rabbit semen: a longitudinal study. *Syst Biol Reprod Med*. 2009; 55:181-7.

87. Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. *Ann Agric Environ Med.* 2007; 14:169-72.

88. Meo SA, Arif M, Rashied S, Khan MM, Vohra MS, Usmani AM, Imran MB, Al-Dress AM. Hypospermatogenesis and spermatozoa maturation arrest in rats induced by mobile phone radiation. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011; 21(5):262-5.

89. Gul A, Çelebi H, Uğraş S. The effects of microwave emitted by cellular phones on ovarian follicles in rats. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280:729-733.

90. Koyu A, Cesur G, Özgüner F, Elmas O. Cep telefonlarından yayılan 900 MHz elektromanyetik alanın serum kortizol ve testosteron hormonu üzerine etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2005;12/52-56.

91. Makker K, Varghese A, Desai N R, Mouradi R, Agarwal A. Cell phones: modern man's nemesis? *Reproductive BioMedicine Online.* 2009;148-157.

92. Fejes I, Zavaczki Z, Koloszar S, Szöllösi J, Daru J, Kovacs L, Pal A. Hypothesis: safety of using mobile phones on male fertility. *Archives of Andrology.* 2007; 53:105-106.

93. Guney M, Ozguner F, Oral B, Karahan N, Mungan T. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and axidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C. *Toxicology and Industrial Health.* 2007; 23:411-420.

94. Wood A E, Loughran S P, Stough C. Does evening exposure to mobile phone radiation affect subsequent melatonin production? *Int. J Radiat. Biol.* 2006; 82:69-76.

95. Ozguner F, Bardak Y, Çömlekci S. Protective effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester against retinal oxidative stress in long-term use of mobile phone: A comparative study. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2006; 282:83-88.

96. Öktem F, Özgüner F, Mollaoglu H, Koyu, Uz E. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Archives of Medical Research.* 2005; 36:350-355.

97. Özgüner F, Öktem F, Armagan A, Yilmaz R, Koyu A, Demirel R, Vural H, Uz E. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on mobile phone-induced renal impairment in rat. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2005; 276:31-37.

98. Özgüner F, Aydın G, Mollaoğlu H, Gökalp O, Koyu A, Cesur G. Prevention of mobile phone induced skin tissue changes by melatonin in rat: an experimental study. *Toxicology and Industrial Health.* 2004; 20:133-139.

99. Koyu A, Gökalp O, Özgüner F, Cesur G, Mollaoğlu H, Özer K, Çalışkan S. Subkronik 1800MHz elektromanyetik alan uygulamasının TSH, T₃, T₄, kortizol ve testosteron hormon düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi.* 2005; 15 (3).

100. Koyu A, Ozguner F, Cesur G, Gokalp O, Mollaoğlu H, Çalışkan S, Delibaş N. No effects of 900 MHz and 1800 MHz

electromagnetic field emitted from cellular phone on nocturnal serum melatonin levels in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2005; 21:27-31.

101. Vignera S, Condorelli R A, Vicari E, D'agata R, Calogero A E. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction : a review of the Literature. *Journal of Andrology*. 2012; 33:3.

102. Devrim E, Ergüder İ, Kılıçoğlu B, Yaykaşlı E, Çetin R, Durak İ. Effects of electromagnetic radiation use on oxidant/ antioksidant status and DNA turn-over enzyme activities in erythrocytes and heart, kidney, liver, and ovary tissues from rats: possible protective role of vitamin C. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2008; 18:679-683.

103. Merhi Z. Challenging cell phone impact on reproduction: A review. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29:293-297.

10. EKLER



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 96-
KONU :

05.05/2011

Sayın

Doç.Dr.Ciğdem ELMAS
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

"Diyabetik ve normal, genç ve yaşlı gebe sıçanlarda çeşitli dokuların farklı histolojik yöntemlerle incelenmesi" başlıklı araştırma önerimiz Başkanlığınız evrak kayıtlarına 19.04.2011 tarih ve 62 nolu kayıt numarasıyla giriş yapmıştır.

Nursel GÜNER

11. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman yardımcı olan, tezimin tamamlanmasında büyük desteklerini gördüğüm çokdeğerli hocam Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere;Eğitimime başladığım ilk günden itibaren ve tez çalışmalarımın başlangıcından sonuna kadar her aşamasında, bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyerek, her konuda yol gösteren, bana çok şey kattığını düşündüğüm,benim için özel bir yeri olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU 'na;beni bilgi ve tecrübeleri ile aydınlatan ve eğitmenlik yapan değerli hocalarım Prof. Dr. Celal ILGAZ'a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL'a, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU'na ve Doç. Dr. Çiğdem ELMAS'a; deneylerimin bütün aşamalarında büyükyardım ve ilgisini gördüğüm; Arş. Gör. Güleser GÖKTAŞ'a birçok fedakarlıklarla beni yalnız bırakmayan, her zaman güler yüzleri ve yardımları ile yanımda hissettiğim; Arş. Gör. Gülce Naz SARAÇ 'a, Arş. Gör. C.Merve Seymen 'e ve Arş. Gör. Özen AKARCA'ya ve birlikte eğitim gördüğüm sevgili arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım ve yüksek lisans eğitimim süresince maddi manevi hiç bir desteğini esirgemeyen ve her zaman sonsuz desteği ile yanımda olan en büyük şansım annem Nuray LEBLEBİCİ ve babam Hasan LEBLEBİCİ'ye; çoğu zaman uykuya yenik düşse de desteğini ve sevgisini eksik etmeyen hayat arkadaşım Rıdvan Güçlü ALTINDAĞ'a ve o kadar yoğunluğun, deneylerin, çalışmaların arasında bana en büyük desteği veren ve beni yalnız bırakmayan küçük kızımıza teşekkür ederim.

Özlem LEBLEBİCİ ALTINDAĞ

Temmuz 2013-ANKARA

12. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kastamonu’da doğdum. İlkokulu Kastamonu’da ortaokulu ve liseyi Ankara’da tamamladım. 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Laboratuvar bölümüne girdim ve 2004 yılında mezun oldum. 2005 yılında Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji bölümüne başladım ve 2009 yılında mezun oldum. 2010 yılında Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitime başladım. 2005 yılından beri de Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde Sağlık Teknikeri olarak çalışmaktayım. Evliyim.