



**KRONİK CEP TELEFONU RADYASYONU VE KORUMA AMAÇLI
UYGULANAN MELATONİN'İN SEMEN MORFOLOJİSİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Meltem ÖZGEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2015

**KRONİK CEP TELEFONU RADYASYONU VE KORUMA AMAÇLI
UYGULANAN MELATONİN'İN SEMEN MORFOLOJİSİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Meltem ÖZGEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
HİSTOLOJİ EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2015

Meltem ÖZGEN tarafından hazırlanan “Kronik Cep Telefonu radyasyonu ve Koruma Amaçlı Uygulanan Melatonin’in Semen Morfolojisi Üzerine Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU
Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Başkan : Prof. Dr. Çiğdem ELMAS
Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Üye : Doç. Dr. Şevin GÜNEY
Fizyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversite

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Meltem ÖZGEN
15/01/2015

KRONİK CEP TELEFONU RADYASYONU VE KORUMA AMAÇLI UYGULANAN MELATONİN'İN SEMEN MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Meltem ÖZGEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2015

ÖZET

Üçüncü nesil cep telefonlarının yaydıkları radyofrekans dalgalarının sıçan spermleri üzerindeki olası etkilerinin ve güçlü radikal tutucu özelliği bilinen melatonin' in bu etkiler üzerindeki koruyucu özelliğinin incelenmesi amaçlandı. 24 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmazken, 2. gruba deri altı melatonin uygulaması, 3. gruba 30 dk 2100 MHz radyasyon uygulaması, 4. gruba ise radyasyon uygulamasından 40 dk önce deri altı melatonin ve ardından 30 dk radyasyon uygulaması 90 gün boyunca yapıldı. Deney bitiminde yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerin sol kaudal epididimis ve duktus deferens dokuları Pure Sperm Wash (Nidacon) solüsyonuna alındı ve steril iğne uçları ile ayrıştırılarak spermlerin solüsyona geçmesi sağlandı. Makler Counting Chamber ile spermiogram ve uygulanan Spermac boyası sonucunda morfolojik analiz için sayımlar yapıldı, baş bölgesinde ARC ölçümü yapılarak tüm bu sayım ve ölçümler için istatistiksel veriler oluşturuldu. Yapılan ışık mikroskopik değerlendirmelerde; toplam spermiyum sayısı, toplam hareketli spermiyum sayısı ve ileri hareketli spermiyum sayısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diğer gruplarda azalma gösterdiği ancak bu azalmanın sadece radyasyon ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda anlamlı olduğu görüldü. Normal yapıdaki sperm sayısının kontrol grubuna göre radyasyon ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği belirlendi. ARC ölçümünde radyasyon ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre açısız olarak anlamlı bir artış saptandı. EM bulguları değerlendirildiğinde; melatonin uygulanan grupta kontrol grubuna benzer şekilde spermiyum baş, boyun ve kuyruk bölgelerindeki yapıların normal düzenini koruduğu dikkati çekti. Radyasyon grubunda akrozomda deforme alanlar, zar bütünlüğünün yer yer bozulması ve akrozom çekirdek içeriğinde ayrışmalar, kuyruk uç bölümüne yakın alanlarda hem aksonem yapısının hem de dış yoğun fibrillerin yer yer bozulduğu dikkati çekti. Radyasyon+melatonin grubunda akrozom ve çekirdek normal yapıdayken, zarın yer yer ayrıştığı izlendi. Sonuç olarak; melatonin' in cep telefonu radyasyonunu önleme açısından kullanılabilir bir antioksidan olabileceği ancak tüm anomalileri engelleme konusunda yeterli olmadığı kanısına varıldı.

Bilim Kodu :
Anahtar Kelimeler : Radyasyon, Melatonin, Spermiyum
Sayfa Adedi : 87
Danışman : Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU

EFFECT OF CHRONICAL MOBILE PHONE RADIATION AND MELATONIN FOR PROTECTION PURPOSES ON SEMEN MORPHOLOGY

(M. Sc. Thesis)

Meltem ÖZGEN

GAZİ UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

January 2015

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the potential effects of the radio frequency waves emitted by third generation mobile phones on rat spermatozoa and the preventive effect of melatonin known to be a strong binding radical on these effects. 24 Wistar albino male rats were assembled into 4 equal groups. The control group was not exposed to radiation. The second group was exposed to melatonin subcutaneously. The third group was exposed to 2100 MHz radiation for 30 minutes. The fourth group was exposed to melatonin subcutaneously 40 minutes before the exposure to radiation for 30 minutes. All the groups were treated for 90 days respectively. By the end of the experiment, left caudal epididymis and ductus deferens tissues of the rats sacrificed in high dose anesthesia were moved into Pure Sperm Wash (Nidacon) solution. The tissues were dissected and the spermatozoa were transferred into the solution. The spermatozoa were counted for the morphological analysis following the spermogram with Makler Counting Chamber and the application of Spermac stain. Furthermore, ARC measurement was performed for the heads of the spermatozoa. All the countings and measurements were evaluated statistically. The light microscobic evaluations showed that the number of total spermatozoa, total motile spermatozoa and forward motile spermatozoa were decreased in the four groups compared to the control group. However, this reduction was statistically significant only in the radiation and radiation+melatonin treated groups. The number of spermatozoa with normal morphology was also decreased significantly in the radiation and the radiation+melatonin treated groups. ARC measurements of the radiation and the radiation+melatonin treated groups showed a significant angular increase compared to the control group. Evaluations of the findings obtained from the electron microscopy showed that the structures in the heads, the necks and the tails of the spermatozoa in the melatonin treated group protected their normal pattern as the control group. The deformed regions in the acrosomes, derangement in some parts of the membranes, fission of the nucleus content of acrosomes and degenerations in outer dense fibers were seen in the radiation treated group. The radiation+maletonin treated group had the acrosome and the nucleus with normal morphology; however, there were some separations in the membrane. In conclusion, melatonin is an antioxidant that could be used potentially for inhibiting mobile phone radiation, but it is not sufficient to prevent all the abnormalities.

Science Code :
Key Words : Radiation, Melatonin, Spermiyum
Page Number : 87
Supervisor : Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN' a, eğitimime başladığım ilk günden itibaren ve tez çalışmalarımın başlangıcından sonuna kadar her aşamasında, bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyerek, her konuda yol gösteren, çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU' na; öğretmenlik yapan değerli hocalarım, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Çiğdem ELMAS' a, Prof. Dr. M.Tahir HATİPOĞLU' na, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU' na, ve Dr. Güleser GÖKTAŞ'a; teşekkür ediyorum. Deneylerimin bütün aşamalarında büyük yardım ve ilgisini gördüğüm; Uzm.Dr. İskender KAPLANOĞLU' na, Arş. Gör. C.Merve Seymen' e, Arş. Gör. Gülce Naz SARAÇ' a, Arş. Gör. Özen AKARCA' ya ve tüm desteklerinden dolayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalında görev yapan diğer araştırma görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyerek, zor zamanlarımda yanımda olan Dr. Esmâ SÖYLEMEZ'e ve Embriyolog Neslihan COŞKUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren, koşulsuz sevip her zaman yanımda olan ve benden her türlü desteğini eksik etmeyen canım annem Esna ÖZGEN'e, canım babam Musa ÖZGEN'e, sevgili abim Emrah ÖZGEN'e, sevgili yengem İnci ÖZGEN'e ve varlığıyla, gülümsemesiyle hayatımın en güzel rengi olan canım yeğenim Dicle Derin ÖZGEN'e sonsuz teşekkürlerimle..

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	ix
RESİMLERİN LİSTESİ.....	x
GRAFİKLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Testis'in Gelişimi	5
2.1.1. Spermatogenez	6
2.2. Testis Anatomisi.....	7
2.2.1. Testis'in damarları, lenf dolaşımı ve sınırları	9
2.3. Testis'in Histolojisi	9
2.3.1. Seminifer tübüller.....	11
2.3.2 İnterstisyel Doku ve Leydig hücreleri (interstitium testis ve Endocrinocytus interstitialis.....	18
2.4. Testis Fizyolojisi	19
2.5. Melatonin	21
2.6. Elektromanyetik Alan (EMA).....	25
2.7. Özgül Soğurma Hızı, SAR (Specific Absorption Rate).....	26
2.8. EMA Sağlık Etkilerine İlişkin Tarihsel Gelişim ve Genel Bilgi.....	27
2.9. Radyasyon ve Türleri	29
2.10. Mobil Telefon Teknolojisi	30
2.10.1. Mobil telefon tarihçesi	30
2.10.2. Hücresel ağ haberleşme sistemi.....	31
2.10.3. Cep telefonu nesilleri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	35
3.2. Deneyin Yapılması.....	35
3.3. Spermac Boyama (FertilPro) Yöntemi.....	37
3.4. Elektron Mikroskopik Yöntem	37
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	39
4. BULGULAR	41
4.1. Işık Mikroskopik Bulgular	41
4.2 Elektron Mikroskopik Bulgular	43
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ	71
KAYNAKLAR.....	73
EKLER	85
EK- 1. Etik Kurul Onayı	86
ÖZGEÇMİŞ.....	87

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Leydig hücrelerinden testosteron sentezi	20
Şekil 3.2. EMA uygulama düzeneği.....	36

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Normal sperm yapısı. Çekirdek (►), akrozom (›), kuyruk (Δ), boyun (→) (Spermac x 1000).....	44
Resim 4.2. Baş anomali gösteren sperm yapısı. Baş (Δ) (Spermac x 1000).	45
Resim 4.3. Baş anomali gösteren sperm yapısı. Baş (Δ) (Spermac x 1000).	46
Resim 4.4. Boyun anomali gösteren sperm. Boyun (→) (Spermac x 1000).	47
Resim 4.5. Boyun anomali gösteren sperm. Boyun (→) (Spermac x 1000).	48
Resim 4.6. Kuyruk anomali gösteren sperm. Kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).....	49
Resim 4.7. Kuyruk anomali gösteren sperm. Kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).....	50
Resim 4.8. Kuyruk anomali gösteren sperm. Kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).....	51
Resim 4.9. Akrozom anomali gösteren sperm. Akrozom (›) (Spermac x 1000).	52
Resim 4.10. Akrozom anomali gösteren sperm. Akrozom (›) (Spermac x 1000).	53
Resim 4.11. Spermde stoplazmik droplet yapıları. Stoplazmik droplet (››) (Spermac x 1000).....	54
Resim 4.12. Çoklu anomali gösteren sperm. Baş (Δ) , boyun (→), kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).....	55
Resim 4.13. Manşet perinükleer halka ile çekirdek arka bölümü arası mesafe (ARC) ölçümü (Spermac x 1000).....	56
Resim 4.14. Kontrol grubuna ait elektron mikroskopik resimlerde akrozom (A), çekirdek (↔), aksonem (), mitokondriyon (›››), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (◇) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).....	57
Resim 4.15. Melatonin uygulanan gruba ait elektron mikroskopik resimlerde akrozom (A), çekirdek (↔), aksonem (), mitokondriyon (›››), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (◇) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).....	58
Resim 4.16. Radyasyon uygulanan gruba ait elektron mikroskopik resimlerde akrozom (A), çekirdek (↔), aksonem (), mitokondriyon (›››), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (◇) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).....	59
Resim 4.17. Radyasyon+Melatonin uygulanan gruba ait elektron mikroskopik resimlerde akrozom (A), çekirdek (↔), aksonem (), mitokondriyon (›››), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (◇) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).....	60

GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 4.1. Gruplar arası normal yapıda olan ve anomali gösteren sperm sayılarına ait verilerin hata çubukları ile betimleyici istatistikleri.	61
Grafik 4.2. Gruplar arası ARC ölçümüne ait verilerin hata çubukları ile betimleyici istatistikleri.....	61
Grafik 4.3. Gruplar arası spermiyograma ait verilerin hata çubukları ile betimleyici istatistikleri.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

Hz

Hertz

kHz

Kilohertz

MHz

Megahertz

GHz

Gigahertz

Kısaltmalar

Açıklamalar

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

Gn-RH

Gonadotropin Serbestletici Hormonu

GSH

Glutasyon

GSH-Px

Glutasyon Peroksidaz

GSM

Global System for Mobile Communications

GÜDAM

Gazi Üni. Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi

Kısaltmalar**Açıklamalar****HIOMT**

Hidroksiindol-O-Metiltransferaz

LH

Lüteinleştirici Hormon

MAM

Mobil Anahtarlama Merkezleri

MDA

Malondialdehit

MEL

Melatonin

mRNA

MitokondriyalRibonükleik Asit

NAT

N-Asetiltransferaz

NO

Nitrik oksit

PBS

Phosphate Buffer Serum

RF

Radyo Frekans

SAR

Spesifik Absorbsiyon Oranı

SOD

Süperoksit Dismutaz

UV

Ultra Viyole

v

Ven

vv

Venül

1. GİRİŞ

Günümüzde gelişen teknolojiye koşut bulunduğumuz ortamda gürültü ve elektromanyetik kirlilik gibi yaşantımızı olumsuz etkileyen sorunlarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu da son yıllarda bilim dünyasında ve toplumda kuşku uyandıran ve araştırılması gereken konu haline gelmiştir. Elektromanyetik dalga bir radyofrekans kaynağından üretilen ve boşlukta yayılan bir alandır. Günlük yaşantımızda kullandığımız elektronik aletler Elektromanyetik alan (EMA) oluşturmaktadır [1].

Cep telefonları 20. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanarak, hızla yayılmış ve giderek yaşamımızın bir parçası haline gelmiştir. Özellikle de 1990'lı yılların başından bu yana gelişen ve hızla yaygınlaşan cep telefonları ve baz istasyonlarının insan sağlığı üzerinde bazı olumsuz etkiler oluşturma olasılığı bilim dünyasında çok sayıda tartışmalara ve halen süregelen çok sayıda çalışmanın yapılmasına neden olmuştur [2, 3].

Cep telefonu, bir radyo verici ve alıcısının tek bir elektronik alet üzerinde birleştirilmiş şeklidir ve baz istasyonu ile EMD üreterek bağlantı kurmaktadır. 2013 verilerine göre dünyada ~ 6,8 milyar ve Türkiye'de ~ 67 milyon cep telefonu abonesi bulunmaktadır [4].

Radyofrekans (RF) enerji bir tür iyonize olmayan radyasyondur. Cep telefonlarınca salınan elektromanyetik radyasyonu kapsar, atom ve molekülleri iyonize edecek değin güçlü değildir. Cep telefonları mikrodalga alanda düşük düzeylerde RF yayarlar. Yüksek düzeylerdeki RF insan sağlığını dokuları ısıtarak etkilerken düşük düzeydekiler ısınmaya neden olmaz ve sağlık yönünden bilinen bir yan etkisi yoktur [5].

1990'lı yıllarda GSM operatörleri sadece 900 megahertz (MHz) radyofrekans (RF) dalgaları ile yayın yapmakta iken yıllar içinde bu konuda beklentilerin artması ile 1800 MHz RF dalgaları kullanılmıştır. Günümüzde radyofrekans dalga şiddeti 2100 MHz değerine ulaşmıştır [6].

Cep telefonları çeşitli frekansta radyo dalgaları kullanarak ses ve yazılı mesajlar ile görüntüleri iletirler. Telefonun açılma, bekleme, çaldırma, konuşma ve kapatılma aşamalarında EM sinyaller gönderirler. Cep telefonlarından yayılan bu sinyaller bekleme konumunda normal olarak herhangi bir güç taşımazlar. Konuşma konumuna geçildiğinde

elektromanyetik alanın gücü artar. Bu EM alanın sinirsel işlevlere, kan-beyin bariyerine, davranış ve bilince, kalp damar sistemine, endokrin, bağışıklık ve üreme sistemine etki ettiği ve vücutta bazı fizyolojik değişikliklere neden olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır [7-10].

Ülkemizde 2001 yılında cep telefonu kullanıcı sayısı 19,5 milyonken, teknolojinin hızla gelişmesiyle bu sayı 2011 yılında 65,3 milyonu bulmuştur [6]. Cep telefonu kullanımındaki büyük artışla birlikte, radyofrekans, elektromanyetik dalgaların yayılımı artmış, insan sağlığı üzerine tehlike oluşturabileceği kuşkuları ortaya çıkmıştır. Cep telefonuyla yapılan çalışmalar, cep telefonu kullanımıyla; infertilitenin önemli kriterleri olan spermium sayısı, hareketi, canlılığı ve yapısı arasında bir bağlantı olabileceğini göstermiştir [11,12].

Prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin prooksidanlar tarafına bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Organizma serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidan yıkıma karşı antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma düzenekleri geliştirmiştir. En iyi bilinen antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve A, C, E vitaminleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda melatonin'in de güçlü antioksidan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir [13].

Epifiz bezin salgısı olan melatonin'in sirkadiyen ritmin, uyku, üreme, ruhsal durum ve davranışın düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Değişik serbest radikalleri detoksifiye etmede oldukça etkili antioksidan etkiye sahiptir. Melatonin'in en önemli özelliklerinden biri lipofilik olmasıdır. Bu özelliğiyle hücrenin hemen hemen tüm organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir. Böylece çok geniş bir dağılımla antioksidan erk göstermektedir [14].

Melatonin'in antioksidanlar içerisinde en güçlü radikal tutucu olduğu ileri sürülmekte, bu nedenle de ilgi giderek artmakta ve antioksidan özelliği gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada kaynak verilerinden yola çıkarak elektromanyetik alana kronik etkin kalmanın sıçan spermiumlarında oluşturabileceği yapısal değişimler ve bunlara melatonin'in koruyuculuğunun incelenmesi amaçlandı. Bu erek doğrultusunda her denekten elde edilen spermium örnekleri Makler Counting Chamber ile sayıldı ve örneklere yapısal analiz için

Spermac Boyası uygulandı. Spermiumların ince yapı düzeyinde incelenilmesi ereği ile de elektron mikroskopik olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testis'in Gelişimi

Testisler paraksiyel mezoderm ile lateral plağı geçici bir süre birbirine bağlayan ara (intermediyer) mezodermden gelişirler [15, 16].

Embriyonun cinsiyeti genetik olarak döllenme sırasında belirlenmişse de, erkek ve dişi yapısal özellikler, embriyonel gelişimin 7. haftasından sonra gözlenebilir. Her iki cinste de gonadların görünümü benzerlik gösterdiği için bu evreye seksüel gelişimin farklanmamış evresi, bu evredeki gonadlara da farklanmamış gonadlar ismi verilir [15-17, 21].

Testisler, karın arka duvarını döşeyen mezotel, altında bulunan mezenşim (embriyonik bağ dokusu) ve ilkel germ hücreleri (ilkel cins hücreleri) olarak 3 kaynaktan köken alır [15, 17].

Gonadlar, embriyonik evrenin 5. haftasında, mezonefrik böbreğin medialinde, mezotelin kalınlaşmasıyla gelişmeye başlar. Mezodermal epitel (kölom epiteli) ve altındaki mezenşimin yoğunlaşması ile mezonefrozun medialinde genital ya da gonadal kabartılar biçimlenir. Gelişimin 6. haftasına değin genital kabartılarda germ hücresi bulunmaz. Her iki cinste de bu haftada farklanmamış gonadlar aynı yapıdadır.

Farklanmamış gonad dışta korteks, içte medulla katmanlarından oluşur. Embriyo XX cinsiyet kromozomu içeriyorsa, farklanmamış gonadın korteksi ovaryuma farklılaşır, medullası geriler. Embriyo XY cinsiyet kromozomu içeriyorsa, medulla testise farklılaşır ve korteks bazı kalıntı yapılar dışında geriler [15-19].

Epiblasttan köken alan ilkel germ hücreleri gelişimin 4. haftasının başında vitellüs kesesinin allantoise yakın duvarındaki endoderm hücreleri arasında belirirler. İlkel germ hücreleri yuvarlak ve büyük bir çekirdek, belirgin bir ya da birkaç çekirdekçik içerir. Sitoplazmalarında alkalin fosfataz erki yüksektir. Bol glikojen ve lipid damlacıkları kapsarlar. 4. haftada sonbağırsağın arka mezenteri boyunca amebot hareketlerle ilerleyerek 5. haftanın başında ilkel gonadlara ulaşır 6. haftada da genital kabartılara yerleşirler. İlkel germ hücreleri genital kabartılara ulaşamazlarsa gonadlar gelişemez. İlkel gonadların testise farklanmasında ilkel germ hücrelerinin uyarıcı etkisi vardır [15, 16, 19, 20]. İlkel germ

hücrelerinin göçü ve çoğalması bir tirozin kinaz olan c-kit reseptörü ile hücre membran ligandı olan kök hücre faktörünün etkileşimine bağlıdır [21].

İlkel germ hücrelerinin gonadlara göçünden önce ve ulaştıkları anda genital kabartılardaki kölom epiteli çoğalır, mezenşim içine gömülür ve ilkel cinsiyet kordonları denilen parmak şeklinde düzensiz kolonlar oluştururlar. Bunlar yüzey epiteline bağlıdır [16].

İlkel cinsiyet kordonları testis belirleyici faktörü (TDF) kodlayan Y kromozomu üzerindeki SRY geninin etkisiyle testis kordonlarını oluşturmak için çoğalır. Testis kordonları gonadların hilusuna doğru dallanıp anastomoz yaparak rete testisi oluştururlar. Testis kordonları ile yüzey epiteli arasındaki ilişki tunika albuginea denilen yoğun fibröz bağ dokusu katmanının oluşmasıyla kesilir [15, 16, 21].

Gelişimin 4. ayında testis kordonları at nalı şeklini alır, iki uçları birleşir ve tubuli rekti denilen ince bir kanal biçimlenir. Tubuli rektiller rete testislere açılırlar [17]. Testis kordonları, ilkel germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden gelişen Sertoli hücrelerinden (destek hücreleri) oluşur. Testis kordonları arasında gonadal kabartıların mezenşiminden köken alan Leydig hücreleri bulunur. Bunlar gelişimin 8. haftasında testosteron hormonu salgılamaya başlarlar. Erkek genital kanalları ve dış genital organlar bu hormon etkisiyle şekillenirler [16].

Puberteye değin testis kordonları kapalı (solid) haldedir. Puberte ile birlikte kordonların lümenleri açılır ve seminifer tübüller biçimlenir. Kanalize olan seminifer tübüller rete testis tübülleriyle birleşir duktuli rekti ve duktuli efferenteslere açılırlar. Bunlar da tek bir kanal olan duktus epididimis ile duktus deferensle birleşirler [15, 16].

Seminifer tübül duvarı 2 tip hücreden oluşmaktadır; bunlar destek hücreleri olan ve testisin yüzey epitelinden farklı olan Sertoli hücresi ile ilkel üreme hücrelerinden gelişen spermatogonyumlardır [15].

2.1.1. Spermatogenezis

Pubertede başlayan spermatogenezis, spermatogonyumların spermium haline dönüşmesini sağlayan olayların tümünü kapsayan süreçtir. Puberteden hemen önce, seks kordonlarının kapalı olan lümenleri açılır ve seminifer tübüller oluşur. Eş zamanlı olarak ilkel germ

hücreleri de spermatogonyal kök hücelere farklırlar. Bu kök hücre topluluğundan düzenli aralıklarla ayrılan hücreler tip A spermatogonyumları oluştururlar. Spermatogonyumlar mitoz bölünmelerle hücre kümeleri biçimlendirirler. Son bölünme sonucu oluşan hücreler tip B spermatogonyumlardır. Tip B spermatogonyumların bölünmesiyle de primer spermatositler oluşur. Primer spermatosit oldukça uzun süren bir profaz evresinin ardından I. Mayoz bölünmenin hızla tamamlanmasıyla sekonder spermatositlere dönüşür. Bu hücrelerden de II. Mayoz bölünme sonucunda 23 haploid kromozom içeren spermatidler oluşur [16].

Spermatogenezis hipofiz bezinden salgılanan luteinize hormonla (LH) denetlenir. LH Leydig hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanır, bu hücrelerden testosteron hormon salgılanmasını sağlar. Testosteron hormonu Sertoli hücrelerine bağlanarak spermatogenezisi uyarır. Spermatogenezin gerçekleşmesinde follikül uyarıcı hormonun (FSH) varlığına da gereksinim bulunmaktadır. Bu hormonun Sertoli hücrelerine bağlanması testiküler sıvı yapımını ve hücre içi androjen reseptör proteinlerinin sentezini uyarır [16].

2.2. Testis Anatomisi

Testisler (orchis, didymis, erbez), Funiculus spermaticus'a asılı olarak skrotum içinde yerleşmiş, androjenlerin sentezi ve erkek üreme hücrelerinin (sperm) yapımıyla yükümlü, oval şekilli bir çift erkek üreme organdır. Her biri yaklaşık 10-14 gr ağırlığında, 4,5-5 cm uzunluğunda ve 2,5 cm çapındadır [22-24, 27, 32].

Testisler, skrotum içerisinde fibromusküler sap olan funiculus spermaticus ile asılı olarak bulunurlar. Funiculus spermaticus'ta; ductus deferens, a. ductus deferentis, plexus ductus deferentis, a. testikularis, plexus testikularis, plexus pampiniformis, a.cremasterica, n. genitofemoralis'in ramus genitalis'i ve lenf damarları bulunur [24, 29-31]. Skrotum ısı düzenlenmesiyle yükümlü kıvrımlı bir deri kesesidir. Skrotum'un iç yüzü septum scroti ile iki ayrı bölüme ayrılır ve testisler bu boşluklarda bulunur. Testislerin skrotum içinde bulunmasıyla vücut sıcaklığından 2-3°C düşük ısıda olmaları sağlanır. Spermatogenezis için gerekli olan sıcaklık 34°C'dir [21, 34]. Skrotum sıcakta gevşer ve sarkar. Soğukta ise, büzüşerek toplanır. Bu düz kas liflerinin (m. dartos) kasılmasıyla gerçekleşir [26, 28].

Her bir testis'in margo anterior ve margo posterior denilen iki kenarı, facies medialis ve facies lateralis denilen iki yüzü, extremitas superior ve extremitas inferior olarak iki ucu bulunmaktadır [24, 25, 27, 29].

Testisler ftal yaşamda karın boşluğu arka duvarında retroperitoneal olarak gelişirler. Doğumdan önce canalis inguinalis'ten geçerek skrotum içine inerler. Testisler bu iniş sırasında karın boşluğunda kendilerini saran periton kesesini de (prosesus vaginalis) birlikte taşırlar. Doğumdan sonra periton boşluğu ile ilişkisini kesen processus vaginalis, tunica vaginalis ismini alır. Testisler, tunica vaginalis'in de içinde bulunduğu dıştan içe doğru üç katman ile çevrelenmiştir. Bunlar; tunica vaginalis, tunica albuginea ve tunica vaskulosa'dır [24, 25, 27, 29, 33].

Tunica vaginalis; skrotum'un iç yüzünü döşeyen lamina pariyetalis (periorchium) ve testisi saran lamina visseralis (epiorchium) olarak iki katman içerir. Bu iki tabaka arasında bulunan boşluğa vaginalis boşluğu denir ve boşlukta az miktarda seröz sıvı bulunur [27, 30, 32].

Tunica albuginea, testisleri örten mavimsi beyaz renkte, kalın, fibröz kapsüldür. Bu kat testisin arka kenarından içeri doğru mediastinum testis (Highmore korpusu) devam eder [30]. Mediastinum testis, testis'in damar ve sinirlerinin giriş çıkış yaptığı bölgedir. Mediastinum testisten çıkan uzantılara septula testis ismi verilir. Bu uzantılar testis parankiminden geçerek tunica albuginea'nın iç yüzüne ulaşır ve testisi lobuli testis denilen 250-300 kadar lopçuğa ayırırlar. lobüller mediastinuma doğru daralırlar. Her bir lobuli testiste tubuli seminiferi kontorti ve tubuli seminiferi rekti'ler yerleşiktir. Tubuli seminiferi kontortileri saran bağ dokusu içerisinde bol miktarda kan ve lenf damarları, sinirler ve Leydig hücreleri (intersitisyel hücreler) bulunur. Tubuli seminiferi kontorti (seminifer tübül) duvar yapısı, Sertoli hücreleri ve spermatojenik hücreleri kapsar [24, 25, 30, 33, 34].

Tubuli seminiferi kontortiler, mediastinum'a girerken birleşerek tubuli seminiferi rektileri oluştururlar. Sayıları 20-30 kadardır. Bu kanallar da mediastinum testise girer ve burada rete testis denilen bir ağı yaparlar. Rete testisten 10-12 tane duktuli efferentes adı verilen küçük kanallar çıkar. Duktuli efferentesler de tunica albugineadan geçerek epididimise girerler. Tunica vaskuloza, tunica albuginea'nın iç yüzünü örten ve testis'in damar ağından oluşan katmandır [29].

2.2.1. Testis'in damarları, lenf dolaşımı ve sinirleri

Testislerin damarları a.testicularis ve v. testicularis'tir. Testisler; aorta abdominalis'ten ayrılan a. testikularis'lerce kanlandırılır. Bu arter ilk gelişme yeri olan bel bölgesinde, aorta abdominalis'ten çıkar ve aşağıya testislere doğru uzanır. Arterler, testis'e geldikten sonra septalar aracılığıyla interstisyumda dağılırlar. A. testikularis, funiculus spermaticus ile birlikte testis'in arka kenarından (margo posterior) organ içerisine girerek mediastinum testis'te birçok dala ayrılır [26, 28, 30, 33]. Testislerin venöz kanı v. cava inferior'e boşalır. Vv. testiculares, testis ile epididimis'ten çıkar ve venöz bir ağ olan plexus pampiniformis'i oluşturmak için birleşir. 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 [26, 33, 35].

Testis'in lenf damarları, yüzeysel ve derin olarak iki gruptur. 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 [22, 24, 25, 27, 31, 32].

Testislerin sinirlendirilmesi otonom sinirlerle gerçekleştirilir. Testis'in otonom sinirleri, a. testikularis'in çevresindeki plexus testikularis'ten gelir. Plexus testikularis; 10. kafa çifti n. vagus'tan gelen parasempatik lifleri, medulla spinalis'in T 10-11. segmentlerinden gelen sempatik ve visseral afferent lifleri içerir [24, 33].

2.3. Testis'in Histolojisi

Erkek genital sistemi; skrotum içinde funiculus spermaticus ile asılı duran ve birbirinden septum scroti ile ayrılmış bir çift testis, testis içi genital kanallar (tubuli rekti, rete testis, duktuli efferentes), genital boşaltım kanallar (duktus epididimis, duktus [vas] deferens, duktus ejakulatorius, uretra), yardımcı genital bezler (vezikula seminalis, prostat, bulbouretal bez) ve penis'ten oluşur [21, 36, 37, 41].

Testisler, ekzokrin ve endokrin işlevleri olan birleşik tübüler bezlerdir. Ekzokrin işlevini; puberteyle birlikte spermiyumları üreterek, endokrin işlevini de Testosteron hormonunun

sentezini, depolanmasını ve salınmasını yaparak yerine getirir [21]. İnsanlarda her bir testis yaklaşık 10-15 gram ağırlığındadır [16]. Sıçanlarda ise testis ağırlığı vücut ağırlığının % 1'i kadardır [47].

Olgun testisin arka yüzü epididimis ile ilişkidir. Testis ve epididimis skrotal kese içerisinde vas deferens, spermatik arter, venöz ve lenfatik pleksusları içeren spermatik kordon ile asılıdır [21].

İnsanda her bir testis yaklaşık olarak gebeliğin 26. haftasında, karın boşluğunun arka duvarından aşağıya, skrotum'a iner [38, 50, 51]. Bu olaya testislerin inişi denir. Sıçanlarda bu olay doğum sonrası 30-40. günlerde olur [47]. Testislerin inişinde, testis'in alt kutbuyla skrotum'u birleştiren, testis'in inişini yönlendiren ve testosteron hormonu etkisiyle kısalabilen bir ligament olan gubernakulum önemli rol oynar. Testisler skrotum'a, karın boşluğuyla skrotum arasında yer alan kanalis inguinalis' ten geçerek inerler. Normalde testisler gelişimin yaklaşık 12. haftasında inguinal bölgeye gelirler, inguinal kanaldan 28. haftada geçerler ve 32. haftada skrotum'a inerler [16, 19]. Bazen bu iniş bazı koşullarda tamamlanamaz ve testislerden biri yada her ikisi de skrotuma inemez. Bu olaya kriptorşidizm ya da inmemiş testis denir. Bu olayda testisler ya karın boşluğunda ya da inguinal kanalda kalırlar. Kriptorşidizm'in kesin nedeni bilinmemekle birlikte, fetal testislerce üretilen androjenlerin eksikliği önemli bir faktör olarak benimsenmektedir [33].

Testisler, skrotum içerisinde dıştan içe 3 katmandan oluşan bir kapsülle sarılıdır. [37, 38, 46]. Tunika vaginalis, periton kökenli, çift yapraklı zardır. Dışta pariyetal, içte visseral katmanlardan oluşur. Visseral kat tunika albuginea'ya yapışıktır. Pariyetal tabaka skrotumun iç yüzüne dayanır. Tunika albuginea, düzensiz yerleşmiş kollajen demetler içeren, yoğun fibroelastik bağ dokusu arasında az sayıda düz kas lifleri kapsayan kalın bir katmandır. Tunika vaskuloza, tunika albuginea'nın daha derin kısmıdır ve gevşek yapıdadır [21, 37, 38, 41].

Tunika albuginea rete testis'in bulunduğu arka bölgede kalınlaşır ve mediastinum testis'i yapar. Kan ve lenf damarları, mediastinum testis'ten girerler. Boşaltım kanalları ise aynı bölgeden çıkar. Buradan testisin içerisine doğru uzanan fibröz bağ doku bölmeleri, testisi 250-300 adet piramidal biçimli lobüllere (lobuli testis) ayırır. Her lobülde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 seminifer tübül bulunur. [19, 39, 41, 42, 44, 45].

2.3.1. Seminifer tübüller

Spermiumların  retim yerleridir. Yaklaşık 150-200  m genişliğinde, 30-70 cm uzunluğunda kıvrıntılı t b llerdir. Her testiste yaklaşık 250-1000 seminifer tübül bulunur. Seminifer tübüller k r bir uğla başlar ve mediastinumuna doğru birbirlerine yaklaşarak kısa bir boşaltım kanalı olan tubuli rekti seminiferleri yaparlar. Bu düz tübüller seminifer tübülleri rete testis'e bağlar. Anastomoz yapan rete testis kanalları, yaklaşık 10-20 adet duktuli efferentes ile epididimis'in baş kısmına bağlanır [30, 37, 38, 41, 42, 44, 45].

Seminifer tübüller fibröz bir bağdokusu kılıfı, belirgin bir bazal membran ve çok katlı seminifer epitelden oluşur. Seminifer epitel dıştan, tunika vaskuloza'dan köken alan bol damar ve sinir ağlarından zengin tunika propria (lamina propria) denilen fibröz bağ doku katmanıyla sarılıdır. Burada fibroblastlar ve Tip I kollajen lifler gözlemlenir.

Lamina propria ile seminifer tübül epiteli birbirinden, oldukça iyi gelişmiş bir bazal lamina (membrana bazalis) ile ayrılmıştır.  nsanda birkaç kat kemirgenlerde ise tek kattan oluşan, bazal laminaya birleşik en iteki kat (stratum myoideum) miyoid hücrelerden oluşur. Miyoid hücreler (myofibroblastus), hareketsiz spermiumları ve sertoli hücrelerince salgılanan sıvıları rete testise iletir ritmik kasılma erkiyle yükümlüdür. Spermiumlar ileri hareket yetilerini epididimis'te kazanırlar [21, 37, 38, 39, 45, 51].

Seminifer tübüller'de iki tip hücre bulunur;

1-Spermatogenik hücreler (Cellulae spermatogenicae)

2-Sertoli yada destek hücreleri (epitheliocytus sustentans) [37, 41]

Sertoli hücreleri (Epitheliocytus Sustentans)

Sertoli hücreleri ilk kez 1865 yılında, İtalyan fizyolog ve histolog Enrico Sertoli tarafından tanımlanmıştır. Sertoli hücreleri (destek hücreleri), bazal laminadan seminifer tübül lümenine doğru uzanan, içerdikleri lateral ve apikal uzantılar ile kendisine bitişik olan spermatogenik hücreleri saran yüksek boylu prizmatik şekilli hücrelerdir. Sertoli hücreleri puberteye değin seminifer epitelin baskın hücre tipidir. Puberteden sonra seminifer tübülleri döşeyen hücrelerin yaklaşık %10'unu kapsarlar. Yaşlanmaya koşut spermatogenik

hücrelerin sayısı azalırken Sertoli hücreleri yeniden seminifer epitelde baskın hücre tipine dönüşür. Sertoli hücreleri puberteden sonra mitoz ile bölünmezler [21, 37, 38, 41].

Sertoli hücreleri tübüller arası boşluk ve seminifer tübül lümeni arasında köprü hücreler olarak işlev görürler. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya oturur, apikal uçları ise seminifer tübül lümenine bakar. Sayıları spermatogenik hücelere karşın daha azdır. Kötü koşullara ve yaralanmalara karşı spermatogenik hücelerden daha dayanıklıdırlar [21, 38, 41].

Sertoli hücreleri bazalde yerleşik, iri, oval, ya da üçgen biçimli ve ökromatik çekirdek içerirler [23, 27, 30, 31]. Çekirdekçik belirgin ve merkezde yerleşiktir [37, 38, 41].

Işık mikroskobunda, spermatogenik seri hücrelerini çevreleyen çok sayıda yan uzantı nedeniyle Sertoli hücrelerinin sınırları iyi belirlenemez ve soluk renkli görülürler. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerin çok sayıda granülsüz endoplazmik retikulum (SER) tubulusları, az miktarda granüllü endoplazmik retikulum (GER) sisternaları, iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi, çok sayıda yuvarlak ve uzun mitokondriyonlar, primer ve sekonder lizozomlar, çok sayıda mikrotübül, lipid damlacıkları, kesecikler, glikojen granülleri ve zengin bir hücre iskeleti (vimentin, aktin, mikrotübüller) içerdiği gösterilmiştir [21, 37, 38, 44, 46]. Sertoli hücrelerinin bazal sitoplazmalarında protein yapısında kristalloid cisimcikler olan Charcot-Böttcher inkluzyonları görülebilir. Uzunluğu 10-25 µm, genişliği 1 µm olan ince, ağ şeklindeki bu kristalloidler alışlagelmiş histolojik preparatlarda görülebilir. Geçirgen elektron mikroskobunda bu yapılar 15 nm çapında yoğun, düz, birbirine koşut filamanlardan oluşan düzensiz yığınlar şeklinde görülür ve işlevleri bilinmemektedir [37, 41].

Sertoli hücrelerinin alt yan yüzleri (bazolateral) birbirleriyle sıkı bağlantılar kurarak kan-testis bariyerini oluştururlar. Bu bağlantı birimleri, seminifer epiteli bazal ve adluminal bölmelere ayırır. Bazal membranla zonula okludensler arasındaki alana bazal bölüm, sıkı bağlantılardan başlayarak tübül lümeni tarafındaki alana ise adluminal bölüm denir. Spermatogonyumlar ve genç primer spermatositler bazal bölümde yer alır.

Olgun primer spermatositler, sekonder spermatositler ve spermatidler ise adluminal bölgede yerleşiktir. Kan testis bariyeri proteinler ve antikorların, gelişmekte olan spermatogenik hücelere ulaşmasını engeller [21,37, 40, 43].

Spermatogenezis sırasında spermatogenik hüceler bu bağlantılarla bazal bölümden adluminal bölüme geçerler. Spermiyumlara değişmekte olan spermatidler, başlarını Sertoli hücelerinin apikal sitoplazma katlantılarına sokarak gelişirler. Bu evrede kuyukları lümende yüzer. Spermiyumlar olgunlaşınca Sertoli hücelerinden ayrılıp lümende serbestleşirler. Sertoli hücelerinin yan yüzlerinde ayrıca oluklu bağlantılar da bulunur, bunlar da iyonik ve kimyasal geçişimini sağlarlar [36, 38].

Sıçanlarda Sertoli hücelerinin çoğalması fetal yaşamın 16. gününde başlar ve doğuma iki gün kala en üst düzeye ulaşır. Doğum sırasında sıçan testisinde yaklaşık bir milyon Sertoli hücresi bulunur ve çoğalma öncesine karşın yavaşlarsa da sürer. Doğum sonrası 15. günde Sertoli hücresi sayısı en üst düzeye (40 milyon) ulaşır. Daha sonra çoğalma duraklar, farklılaşma başlar ve Sertoli hücre sayısı erişkin evresi süresince sabit kalır. Sertoli hücelerinin çoğalması, çoğalma sonrası ve olgunlaşması erişkin sıçanlarda eksiksiz bir spermatogenezis oluşumu için vazgeçilmezdir [51, 52].

Sertoli hücelerinin spermatogenik hücelerin desteklenmesi, korunması, beslenmesi ve spermiyogenezis sonucunda oluşan artıkların ürünlerin fagosite edilmesi gibi işlevleri vardır. Olgun spermiyumların aktin aracılı kasılmalarla seminifer tübül lümenine salınımını, FSH ve testosteron hormon denetimiyle androjen bağlayıcı protein (ABP) salgılanmasını, hipofiz ön lobundan inhibin salınımını, Anti-müllerian hormonu sentezini, testiküler transferinin sentezini ve salgılanmasını sağlarlar [37, 41].

Spermatogenik hüceler

Seminifer tübül duvarını döşeyen epitelde çoğunluğu oluşturan hücelerdir. Düzenli olarak bölünerek ve olgun spermiyumlara farklılaşırlar. Spermatogonyumların, olgun üreme hücresi olan spermiyum (spermatozoon) halini alıncaya değin geçirdiği çoğalma, büyüme, olgunlaşma ve farklılaşma evreleri spermatogenezis olarak isimlendirilir. Bu sıçanlarda testisin her gramından günlük 10^7 olgun spermiyumun üretildiği oldukça düzenli bir süreçtir [49, 51]. Spermatogenezisin tüm evreleri spermatogenik hücre katmanlarında geçer.

Hücreler olgunlaştıkça bazalden lümene yaklaşırlar. Spermatogenik hücreler ilkelden gelişmişe doğru spermatogonyum, spermatosit, spermatid ve spermiyumlardır [21, 36, 37, 38, 48].

Puberteyle birlikte, spermatogenik hücrelerden spermiyumların farklanması başlar [15, 16, 41]. Spermatogenezis ileri yaşlarda belirgin olarak azalır ancak yaşam boyu sürer. Testiste günlük ortalama 300 milyon spermiyum üretilir [41, 44]. İnsanlarda spermatogonyumdan spermiyum oluşumu yaklaşık 64 gün sürer [15, 38, 44].

Spermatogenezis; spermatositogenezis, mayoz bölünme ve spermiyogenezis olarak 3 aşamaya ayrılır. Spermatogonyumlardan primer spermatositlerin oluşumuna değin geçen evreye spermatositogenezis denir. Bu evrede mitoz bölünme görülür. Mayoz bölünme evresi primer spermatositlerin oluşmasıyla başlar spermatid oluşumuyla sonlanır. Primer spermatositler I. mayoz bölünmeyle kromozom sayılarını yarıya indirirler ve sekonder spermatositleri oluştururlar. Sekonder spermatositler de II. mayoz bölünmeyle spermatidleri yaparlar. Spermatidlerden spermiyum oluşana kadar geçen sürece de spermiyogenezis denir [38, 41, 50].

Spermatogonyum (spermatogonium)

Spermatogonyumlar, bazal laminanın üzerine yerleşik diploid kromozomlu hücrelerdir. İnsanda yaklaşık 12µm çapındadırlar ve spermatogenezis sürecinin ilk hücreleridir. Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantı birimlerinin altında yer aldığından kan-testis bariyerinin dışında bulunurlar [37, 38, 48].

Spermatogonyumlar oldukça küçük ve yuvarlak şekilli hücrelerdir. Çekirdekleri soluk boyanır. Pubertenin başlaması ile birlikte, testosteronun etkisiyle bu hücreler mitoz bölünmeyle çoğalmaya başlarlar ve yeni hücreler oluşur [21].

Spermatogonyumlar çekirdeklerinin biçimi, büyüklüğü, kromatin dağılımı ve histokimyasal özelliklerine göre 3'e ayrılırlar. Çekirdekleri 46 kromozom içerir [38, 43].

1. Koyu A tipi spermatogonyumlar: Küçük ve kubbe şeklinde hücrelerdir. Çekirdek oval şekilli ve heterokromatiktir. Seminifer epitelin kök hücreleridir. Radyasyon ve kanser kemoterapisine dirençlidirler. Hücre döngüsüne girmezler ve depo hücrelerdir. Puberteden

başlayarak mitotik hücre bölünmeleri geçirerek, yeni koyu ve açık A tipi spermatogonyumları yaparlar [37, 41].

2. Açık A tipi spermatogonyumlar: Oval şekilli ökromatik çekirdekli hücrelerdir. Çekirdekçikler çok belirgindir. Mitoz bölünme geçirerek sayılarını arttırmaları ve B tipi spermatogonyumları oluştururlar. Bu hücreler B tipine dönüşmeden önce sırasıyla A1, A2, A3, A4 ve daha sonra ara spermatogonyumları yaparlar [37, 41]

3. B tipi spermatogonyumlar: Çekirdek iridir, yoğunlaşmış kromatin kümeleri kapsar, çekirdekçik ortada yerleşmiştir. B tipi spermatogonyumlar ardı ardına mitoz bölünmeler geçirerek primer spermatositleri oluştururlar [37, 38, 41].

Spermatositler

Primer spermatositler B tipi spermatogonyumların bölünmeleriyle oluşurlar. Primer spermatositler 18 μm büyüklüğündedirler ve veziküler görünümlü bir çekirdek içerirler. Primer spermatositler başlangıçta 46 kromozom ve $2n$ DNA kapsarlar. Mayoz bölünmenin profaz evresine giren primer spermatositler DNA'larını $4n$ 'ye çıkarırlar. Bu bölünmenin profaz aşaması 22 gün sürer. Bu nedenle kesitlerde görülen spermatositlerin çoğu bu aşamadır. Profaza giren hücreler leptoten, zigoten, pakiten, ve diploten evrelerinden geçerek diakinez aşamasına ulaşırlar. Leptoten evresinde, kromozomlar uzun silindirik iplikçikler olarak izlenir. Zigotende homolog kromozomlar yan yana gelir. Pakiten evresinde, kısa, kalın ve belirgin hale gelen kromozomlar dört kromatitden oluşan tetratları yaparlar. Diploten aşamasında homolog kromozomlar arasında crossing over denilen gen alışverişi gerçekleşir. Profaz aşamasından sonra çekirdek zarı ortadan kalkar ve homolog kromozomlar metafaz I evresinde ekvatoryal düzlemde dizilirler. Anafaz I'de birbirinden ayrılan iki kromatitli kromozomlar kutuplara çekilirler. Telofaz I'de iki adet sekonder spermatosit oluşur. Sekonder spermatositler hemen adluminal bölgeye doğru yer değiştirirler. Oylam olarak daha küçük olan sekonder spermatositler 23 kromozom ve $2n$ DNA kapsarlar [38, 41, 43, 21, 50].

Sekonder spermatositler çok hızlı bir şekilde dinlenme aşaması ve belirgin bir DNA sentezi olmayan ikinci mayoz bölünmeye giderler. Sekonder spermatositler kısa süre içerisinde ikinci mayoz bölünmeye girdiklerinden kesitlerde ayırt edilmeleri oldukça güçtür [21, 41].

İkinci mayoz bölünmenin ardından her bir hücredeki DNA miktarı yarıya iner ve haploid sayıda kromozom taşıyan spermatidler (spermatidium) oluşur. Birinci mayoz bölünmenin sonunda primer spermatositin $4n$ DNA miktarı sekonder spermatositte $2n$ 'ye düşer. İkinci mayoz bölünme sonucunda $2n$ DNA miktarı, $1n$ 'ye düşer. Spermatositler, Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların hemen üzerinde, seminifer tübülün adluminal bölümünde yer alırlar. Böylece, mayoz bölünmeler kan-testis bariyerinin içinde gerçekleşir [21].

Spermatidler

Spermatidler, yaklaşık 7-8 μm çapında, küçük ve yuvarlak şekilli hücrelerdir. Haploit sayıda kromozom taşıyan spermatidler, yoğunlaşmış kromatin bölgeleri içeren çekirdekleri ile ayırt edilirler. Seminifer tübül lümenine yakın adluminal bölgede yerleşmişlerdir. Çok sayıda granüllü endoplazmik retikulum, mitokondriyonlar, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, serbest ribozomlar ve bir çift sentriyol içerirler [21, 37, 38].

Spermatidler bölünme sürecine girmez, şekil değişikliğine uğrayarak spermiyumlara dönüşürler [38]. Spermatidler gelişim aşamalarını Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma katlantılarında tamamlarlar. Spermatidin şekil değiştirerek özelleşmiş hücreler olan spermiyumlara dönüşmesi sürecine spermiyogenezis denir. Spermiyogenezis aşamalarında, akrozom (acrosoma) oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar, kuyruk gelişir ve fazla sitoplazma atılır. Spermiyogenezis; Golgi, şapka (kep), akrozom ve olgunlaşma evreleri olarak 4 aşamada olaylanır.

1. Golgi Evresi: Granüllü endoplazmik retikulumda üretilen ve döllenme için gerekli olan hidrolitik enzimler, spermatidin Golgi kompleksinde PAS pozitif özellikteki proakrozomal granüller şeklinde birikir. Glikoproteinden zengin bu proakrozom granülleri birleşir ve zarla çevrili akrozomal vezikülü oluşturur. Akrozomun olduğu bölgenin karşı tarafında yer alan sentriyoller hücre yüzeyine yakın bir konuma gelirler. Flajellar aksonemin oluşmasını sağlar [36-39, 41, 42].

2. Şapka Evresi: Akrozomal vezikül , yoğunlaşan çekirdeğin ön yarısını kaplayacak şekilde yayılır ve çekirdek zarına tutunan bir şapka oluşturur. Akrozomal şapkanın altında bulunan çekirdek kılıfı deliklerini yitirir ve kalınlaşır. Çekirdek içeriği yoğunlaşır [21,35, 41,43].

3. Akrozomal Evre: Çekirdeğin ön yarısına değin yayılan akrozomal vezikül artık akrozom ismini alır. Akrozom; hiyaluridaz, nöraminidaz, asit fosfataz, proteaz gibi hidrolitik enzimler içerir. Spermiumlar bu enzimler sayesinde ovumla karşılaştığında, plazma membranı ile kaynaşır. Bu döllenmenin ilk aşamasıdır. Bu evrede, hücrenin akrozomu içeren ön bölümü seminifer tübülün bazaline bakar. Çekirdek uzar ve yoğunlaşır. Çekirdeğin uzaması ve yoğunlaşması, mikrotübüllerden oluşan silindir benzeri bir yapıyla kolaylaştırılır. Bu yapıya manşet denir. Sentriyollerden hücre yüzeyine dik duranı, spermiumun kuyruğunu yapacak bir flajellum oluşturur. Diğer, kuyruğun başlangıç çevresinde bir kuşak oluşturacak şekilde göç eder. Aynı sürede sitoplazma flajellum çevresinde hareket edip onu sarar. Mitokondriyonlar kuyruğun başlangıç bölümü çevresinde spiral olarak yerleşip spermiumun gövdesini yaparlar. Mitokondriyonlar hareket için gerekli olan enerjiyi sağlarlar [35, 37, 41, 42].

4. Olgunlaşma (Matürasyon) Evresi: Spermatidlerden spermium gelişirken açığa çıkan sitoplazma artıkları Sertoli hücrelerince fagosite edilir. Oluşan olgun spermiumlar Sertoli hücrelerinden ayrılır ve seminifer tübül lümenine salınır. Lümene ulaşan spermiumlar henüz döllenmeyi gerçekleştirecek yetenekte değildirler. Hareket edemezler. Spermiumlar hareket yeteneğini duktus epididimis'te kazanırlar [35, 37, 41].

Spermiumlar (spermatozoa)

Gelişimini tamamlamış cins hücreleridir. Ortalama 60-65 µm uzunluğunda olan olgun spermium, baş ve kuyruk olarak iki esas bölümden oluşur.

1. Baş (caput): Akrozomla sarılmış çekirdekten oluşan, yaklaşık 4,5-5 µm uzunluğunda, 3 µm genişliğinde ve 1 µm kalınlığındaki bölümdür. Çekirdek yassılaştırmış biçimlidir ve yoğun bir boyanır. Çekirdeğin ön yarısını akrozom örter. Akrozom, lizozomlarda da bulunan hidrolitik enzimler (proteazlar, asit fosfatazlar, hiyaluridaz, akrosin, nöraminidazlar) içerir. Akrozomal enzimler oositi saran korona radyata ve zona pellusida'ya spermium girişini kolaylaştırmak için döllenme anında salınırlar [21, 37, 38, 41, 43, 45].

2. Kuyruk: Spermiumda kuyruk; boyun, orta , esas ve son parçalardan oluşur. Boyun yaklaşık 5 µm uzunluğunda, baş ile kuyruk orta bölgesi arasında yer alır. Çekirdeğe

tutunmuş proksimal sentriyol ve aksoneme kaynaklık eden distal sentriyolu bulunduran dar bir parçadır.

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

45 µm uzunluğunda olan esas parça Annulus adı verilen mitokondriyon sarmalının son bölümünün altında yoğun bir halka olan son halkadan başlar, mitokondriyon sarmalı içermez. Yedi dış yoğun lifle sarılı aksonem ve fibröz bir kılıftan oluşur. Dış yoğun lifler ve fibröz kılıf, spermiyumun öne hareketi sırasında mikrotübüler kayma ve kıvrılma için sağlam bir iskelet oluşturur.

Son parça yaklaşık 5 µm uzunluğundadır. Dış yoğun lifler ve fibröz kılıfın erken sonlanması nedeniyle sadece aksonem içeren, kuyruğun en kısa parçasıdır. Aksonem ortada iki tek çevrede 9 çift yapıda mikrotübülleri kapsar [21, 37, 38, 41].

2.3.2 İnterstisyel Doku ve Leydig hücreleri (interstitium testis ve Endocrinocytus interstitialis

Seminifer tübüllerin arasını dolduran interstisyel bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sınırlardan zengin gevşek bağ dokusudur. Erişkin erkeklerde interstisyel dokusunun %35'i bağ dokusu ve %12'si Leydig hücrelerinden oluşur. Bağ dokusu içinde fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri , lenfositler ve farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri bulunur. Bunlara ek olarak pubertede Leydig hücreleri işlevsel olarak belirgin hale gelir.

Leydig Hücreleri (İntersitisyel Hücreler)

İlk kez 1850 yılında Franz Leydig tarafından tanımlanmıştır. Yuvarlak ya da çok köşeli, yaklaşık 15µm çapında, merkezi yerleşimli bir çekirdek ve bir, iki çekirdekçik içeren hücrelerdir [43, 44]. Leydig hücreleri iyi gelişmiş granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları, tübüler kristal mitokondriyonlar, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, lizozomlar ve yaş ilerledikçe artan lipofuskin pigment granüllerini kapsarlar. Bu hücrelerin

sitoplazmalarında kristalize yapıdaki proteinler olan Reinke kristalleri de bulunur. Bu oluşumlar puberte ile birlikte görülmeye başlar ve sayıları yaşa koşut artar [41, 44, 46].

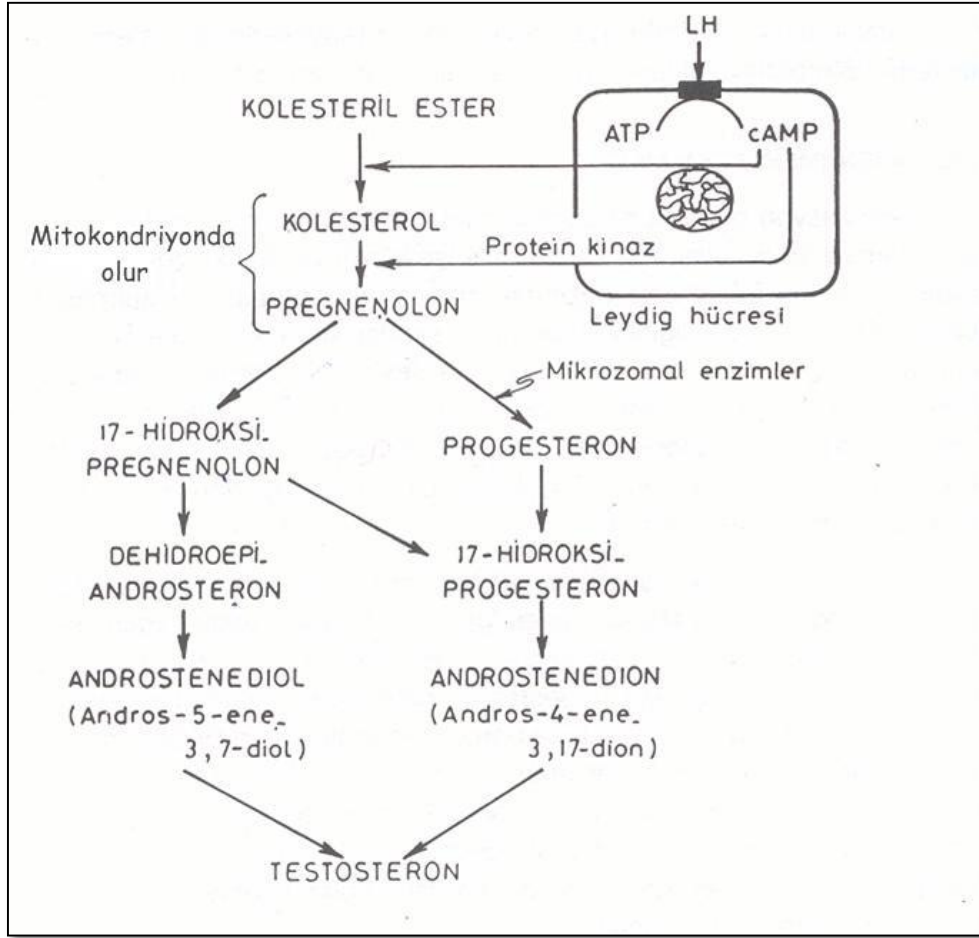
Leydig hücreleri kümeler halinde bulunurlar. Çevresinde bol miktarda kapiller, lenf damarı ve sinirler yer alır. Leydig hücreleri erkekte ikincil seks özelliklerinin gelişmesiyle yükümlü hormon olan testosteronun üretiminden sorumludur. Testosteron hormon sentezi mitokondriyonlarda ve granülsüz endoplazmik retikulumda bulunan enzimlerce gerçekleştirilir [38, 44].

2.4.Testis Fizyolojisi

Testis dokusu ekzokrin ve endokrin işlevleri yerine getirir. Ekzokrin işlevi seminifer tübüllerde spermiyogenezis ile spermiyumları üretmektir. Endokrin işlevi ise androjenler olarak bilinen erkeklik hormonlarını salgılamaktır [54].

Testislerin esas hormonu Hipofiz bezi ön lobundan salgılanan LH'nin etkisi ile Leydig hücrelerinden üretilen testosterondur. Bu hormon testis'in Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenir. LH'nin Leydig hücrelerini uarması cAMP yoluyla olur. cAMP kolesteril 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 (Şekil 2.1). Leydig hücrelerinin granülsüz endoplazmik retikulumunda progesteron önce androstenedion'a, bu da testosteron'a dönüştürülür [54, 55, 57].

Testosteron hormonunun esas etki yeri olan prostat ve diğer birkaç dokuda testosteron, 5 α -redüktaz enzimi aracılığı ile dihidrotestosteron'a çevrilir. Dihidrotestosteron, dış genital organların gelişiminin uyarılmasında son derece önemli bir etkiye sahiptir [21, 53, 58, 56].



Şekil 2.1. Leydig hücrelerinden testosteron sentezi

Doğum öncesi evrede testosteron hormonu mezonefrik kanalları uyararak erkek genital kanalların oluşumunu sağlarken yine bu evrede dihidrotestosteron da erkek dış genital organlarının (penis, skrotum) ve ayrıca prostat'ın gelişimini sağlamaktadır [39]. Ergenlik evresinde penis boyunun ve eninin büyümesi; seminal vezikül, prostat ve bulbouretral bezlerin büyümesi ve salgı oluşturmaları; ses kalınlaşması; sakal, bıyık çıkması; pubik kıllanma ve genel olarak vücudun kıllanması; karşı cinse ilgi duyma; vücut biçiminde erkeğe özgü geniş omuz, dar kalça, kuvvetli kas gelişmesi gibi ikincil seks özelliklerinin gelişmesi testosteron hormonuna bağlıdır. Erkek tipi kıl dağılımından ise dihidrotestosteron yükümlüdür. Testosteron hormonu ayrıca protein sentezini artırır, yıkımını azaltır; büyüme hızını etkiler. Kemik büyümesini sağlayan epifiz kısmına etki ederek büyümesini durdurur. Ayrıca parakrin etki ile testosteron hormonu Sertoli hücrelerinde spermatogenezisi sürdürür [53-55].

Hipotalamus'un arkuat çekirdeği, hipotalamo-hipofizeal portalkana GnRH (gonadotropin salıcı hormon) salgılar. GnRH ise hipofiz bezi ön lobunu FSH (follikül uyarıcı hormon) ve LH (lüteinleştirici hormon) salgılaması yönünde uyarır [70]. LH Leydig hücrelerinden androjen salgılanmasını sağlar. Salgılanan testosteron hormonu belirli bir düzeyin üstüne çıktığında negatif geri bildirim düzeneğiyle hipotalamustan GnRH ve hipofiz bezinden LH salınımını baskılar. FSH ise Sertoli hücrelerinde bulunan reseptörleri aracılığıyla, Sertoli hücrelerinden inhibin ve aktivin gibi glikoprotein yapısındaki hormonların salgılanmasını sağlar. FSH, özellikle spermatogenezi uyarır. İnhibin hipofiz bezi ön lobundan FSH salınımını baskımlarken aktivin FSH salınımını uyarır. Ayrıca embriyonal gelişim sırasında Müller kanallarının gerilemesini sağlayan Müller Kanalı Baskılayıcı madde de Sertoli hücrelerinden salgılanır [21, 41, 51, 59].

2.5. Melatonin

1958 yılında Aeron B. Lerner tarafından tanımlanan melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), başlıca epifiz bezi olarak diğler birçok dokuda üretilen, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immunité gibi birçok biyolojik işlevin düzenlenmesinde rol oynayan 232 molekül ağırlıklı bir hormondur. Sığır epifiz bez ekstrelerinin, kurbağa deri rengini açtığını gözleyen Lerner, melanin granüllerinin bir araya topladığını belirlemiş ve ekstrelerden izole ettiğı bu maddeye melatonin ismini vermiştir [60-63].

Epifiz bezi parankimasında pinealositler ve glia hücreleri olarak 2 hücre tipi bulunur. Pinealositler, parankimal hücrelerin çoğunluğunu oluştururlar ve melatonin'in üretimiyle yükümlüdürler. Hücre sitoplazmaları hafif bazofilik boyanır, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları, mikrotübüller, yağ damlacıkları, mitokondriyonlar ve çok sayıda Golgi kompleksi içerirler. Glia hücreleri ise az sayıdadır ve destekleyici işlevleri vardır [41, 46, 64].

Melatonin'in epifiz bezi dışında retina, eritrosit, bağırsak, lökosit, harderian bezi ve birçok dokuda varlığı gösterilmiştir. Retinanın yüksek miktarda melatonin sentezleme yeteneğı olmasına karşın retinadaki hızlı katabolizma nedeniyle plazma yoğunluğuna çok fazla katkıda bulunamaz [65-67].

Melatonin Biyosentezi ve Metabolizması

Pinealositler içerisinde gerçekleşecek olan melatonin sentezi için triptofan aminoasiti gereklidir. Dolaşımdan hücre içerisine alınan triptofan, öncelikle triptofan 5-hidroksilaz enzimince 5-hidroksitriptofan'a, 5-hidroksitriptofan ise L-aromatik aminoasit dekarboksilaz (dopa dekarboksilaz) ile 5-hidroksitriptamin'e (serotonin) dönüştürülür. Serotonin de N-asetiltransferaz (NAT) ile N-asetilserotonin'e ve son olarak N-asetilserotonin, hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enzimince melatonin'e dönüştürülmektedir [61, 63, 68].

Karanlıkta epifiz bezi parankimasında postganglionik sempatik sinir uçlarından nöroepinefrin salınımı başlar. 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 [61, 63, 68].

Melatonin üretildikten sonra depolanmaz. Üretilen melatonin doğrudan kan dolaşımına ulaşır ve vücutta tüm biyolojik sıvılara ve dokulara dağılır. Yapılan analizlerde, birçok vücut sıvısı ve dokularında (beyin omurilik sıvısı, tükürük, lenf, amniotik sıvı, idrar, sperma, retina ve siyatik sinir) melatonin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca melatonin anneden fötüse plasenta yolu ile, yeni doğanlarda ise sütle geçmektedir [65, 69, 70].

Melatonin hormonunun dolaşımdaki yarılama süresi 10-40 dakika arasındadır. Başlıca karaciğerde ve böbreklerde metabolize olur. Karaciğerde melatonin mikrozomal enzimlerince 6-hidroksimelatonin'e dönüşür. Bu madde sülfat yada daha az olarak glukuronik aside bağlanır ve idrarla atılır. Melatoninin idrardaki başlıca metaboliti, 6-sulfatoksimelatonin'dir [60, 65].

Melatonin hormonunun işlevleri

Endokrin İşlevlerin Düzenlenmesi

Melatonin, hipotalamus-hipofiz-gonad sistemi üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir [61, 68, 69]. Bu hormon, hipotalamus düzeyinde GnRH üretimini doğrudan hipofiz bezinde de LH salınımını baskılar. Melatonin antigonadal etkisini üreme sistemindeki reseptörlere bağlanarak gösterir. Leydig hücrelerinde melatonin' in bağlandığı reseptörler bulunmaktadır

ve Leydig hücrelerinde testosteron sentezini inhibe ettiği bildirilmiştir. Melatonin ayrıca endorfin gibi GnRH salgılanmasını azaltan opioid maddelerin salgılanmasını da arttırmaktadır [68, 71].

Melatonin gonodotropik hormonlar dışında hipofiz bezi hormonlarının salgılanması üzerinde de etki gösterir. Prolaktin salgılanmasındaki artış, MSH (melanosit uyaran hormon) salgılanmasının baskılanması, vazopressin'in günlük salgılanma ritminin ve erkeklerde bazal GH (Growth hormon) salgılanmasının arttırılması bu etkiler den bazılarıdır [65, 68, 70].

Melatonin böbreküstü bezi işlevleri üzerinde de baskılayıcı etki göstererek glukokortikoid ve mineralokortikoid salgılanmasını azaltmaktadır [72].

İmmun İşlevlerin Uyarılması

Melatonin sentezinin engellenmesiyle humoral ve hücrel immün tepkimelerde azalma gözlenir. Melatonin, immunomodülatör, timotropik ve anti-stres erki gibi sahip olduğu işlevlerini hipotalamusta TRH (thyrotropin-serbestleştirici hormon)'nin sentezi ve salgılanmasını etkileyerek ortaya koyar [68, 73].

Uyku Ritminin Düzenlenmesi

Melatonin hormonunun gece boyunca düşük düzeyde salgılanması uyku süresinin azalmasına neden olurken, fazla miktarda salgılandığında uyku isteği sürer. Yapılan çalışmalarda dışarıdan verilen melatonin hormonunun uyku süresini uzattığı bildirilmiştir [69]. Bir araştırmada melatonin hormonunun lösemiye engellediği ve bu nedenle çocukların özellikle karanlık ortamda uyutulmasının önemli olduğu vurgulanmıştır [74].

Motor Erk Üzerine Etkisi

Sıçanlarda yüksek dozda uygulanan melatonin sonucunda, ataksi, motor inkoordinasyon ve motor erkte yitim ve kaslarda gevşeme izlendiği bildirilmiştir [69].

Antioksidan Etki

Melatonin hormonunun güçlü bir antioksidan erke sahip olduğu yapılan *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarla ortaya konulmuştur. Melatonin, suda ve yağda çözünebilir özellikte olduğundan vücudun her hücresine geçebilir. Bu nedenle melatonin, vitamin ve mineral antioksidanlara karşı daha fazla etkilidir. Dejeneratif ve proliferatif değişikliklere neden olan hastalıklara karşı çekirdek DNA'sını, membran lipidlerini ve sitozolik proteinleri korur. Ayrıca melatonin mitokondriyonlara girerek onları oksidasyon hasarına karşı korumaktadır [61]. Apoptotik sürecin başlamasında mitokondriyal oksidasyon önemli role sahiptir. Melatonin hormonu bunu engellemektedir [74]. Melatonin güçlü antioksidan etkisi dışında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini de uyarır [71, 75].

Melatonin'in toksik ilaçlara, bakteriyel toksinlere şiztosomiaya, ağır metallerle etkin kalmaya karşı koruyucu etkileri bulunmasının yanı sıra, Alzheimer, tardive diskinezisi, demir ve eritropoetin alımı, ultraviyole (UV) radyasyonun neden olduğu deri eritemine karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir [75].

Melatonin'in bazı prooksidan enzimleri baskılayarak serbest radikal oluşumunu azalttığı ve bu yolla antioksidan sistemi desteklediği Beyer ve Reiter'in çalışmalarında öne sürülmüştür [76].

Melatonin üretimi

Epifiz bezinde melatonin yapılması ve salınımı karanlık ile uyarılır, ışık ile baskılanır. Karanlığın baskılanması ile fotoreseptörler hipotalamustaki suprakliyazmatik çekirdeği uyarır. Suprakliyazmatik çekirdek memelilerde biyolojik sirkadiyen saattir. Uyarılar buradan torasik spinal kordun intermediolateral kolonuna, buradan da superior servikal gangliona ulaşır, daha sonra postganglionik sinirlerle epifiz bezine iletilir. Bez içindeki postganglionik sinir uçlarından salınan norepinefrin ile pinealosit membranındaki $\alpha 1$ ve $\beta 1$ adrenerjik reseptörleri uyarılarak hücre içi cAMP yapımı artar. Bu da melatonin yapım hızını düzenleyen N-asetiltransferaz erkini artırır, sonuçta serotoninden melatonin sentezi ve salgılanması artar. Melatonin sentezinde önemli rol oynayan AANAT ve HIOMT enzim erkleri gece daha yüksektir [77].

Serum melatonin düzeyi yaşla büyük değişkenlik gösterir. Üç aydan küçük çocuklarda melatonin hormon salınımı çok azdır. Yaşla birlikte salınım artar ve sirkadiyen ritim kazanır. Serum düzeyi 1-3 yaşlarında gece en yüksektir (325 pg/ml veya 1400 pmol/L). Daha sonra yavaş bir şekilde düşer. Genç erişkinlerde gündüz ve gece doruk değerleri 10 ve 60 pg/ml (40-260 pmol/L) dir. Yaşlanma ile melatonin sentezinde azalma görülür [78].

İnsanda, melatonin hormon salgılanması genelde 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 [65].

2.6. Elektromanyetik Alan (EMA)

Elektromanyetik dalga, uzayda ya da maddesel bir ortamda yayılan elektrik ve manyetik alan dalgalarının ortak adıdır. Elektromanyetik dalgalar; mikrodalgaları da içerecek 0 Hz ile 300 GHz arasında frekansı kapsayan statik alanları, dalga boyu çok uzun bölgeleri ve radyofrekans alanları içerir. Elektromanyetik dalgalar (EMD) dalga boyları, frekansları ve enerjilerine bağlı olarak; radyo ve mikrodalgalar, infrared, görünür ışık, ultraviyole, x, gama ile kozmik ışınlar gibi türleri kapsarlar [79, 80, 81, 82].

Elektromanyetik alanların elektrik alan ve manyetik alan olarak iki bileşeni vardır [83, 84]. Elektrik ve manyetik enerjinin bir arada bulunduğu ortama elektromanyetik alan (EMA) denir. EMA'lar her an her yerdedir. EMA, her elektrik akımı sırasında oluşabilir. Buzdolabı, saç kurutma makinesi ve bilgisayar gibi günlük yaşamda kullanılan elektrikli aletler fiş takıldığında yapay kaynaklardan EMA oluşturulmuş olunur. Yıldırım ve güneşten gelen ışık da doğal EMA yaratırlar [85].

Elektrik ve manyetik alanın kökenleri yüklere bağlıdır. Yüklü parçacıklar hareket etmiyorsa orada sadece elektrik alan oluşur. Yüklü parçacıklar hareket ediyorsa elektrik alanla birlikte manyetik alan da şekillenir. Faraday ve Maxwell, bu olguların yüklerin gözlemciye göre hareketinden kaynaklandığını ve zamana koşut olarak değişen elektrik alanının bir manyetik alan oluşturabileceğini, aynı şekilde manyetik alanının da elektrik alan oluşturabileceğini ortaya koymuşlardır [86-88].

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 [79, 83].

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 [79].

EMD boşlukta yayılma erkine sahiptir. Bu tür dalgalar dalga boyları ve frekansları ile belirlenir. Tüm EMD'ler, boşlukta aynı hızla yayılır. Bu hız ışık hızına eşit olup saniyede 300.000 km'dir [82]. Elektromanyetik dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısına yani kendilerini yineleme sıklığına frekans (f) denir. Frekansın birimi Hertz (Hz)'dir. 1 Hz saniyede bir salınım; 1 kHz ya da kilohertz saniyede 1000 Hz; 1 MHz ya da megahertz saniyede bir milyon Hz; 1 GHz ya da gigahertz saniyede bir milyar Hz ya da 10⁹ Hz'dir [89, 90].

Elektromanyetik dalgaların bir salınımında aldıkları yola dalga boyu (λ) denir. Dalga boyunun birimi mesafe birimleridir [89, 90].

Tüm cisimler elektriksel iletkenliklerine koşut olarak elektromanyetik dalgaları yansıtma ya da geçirme özelliğine sahiptir. Elektromanyetik dalgalar binaların içine girebilir. 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 [90].

2.7. Özgül Soğurma Hızı, SAR (Specific Absorption Rate)

Özgül Soğurma Hızı; SAR, elektromanyetik enerjinin vücut dokularınca soğurulma hızıdır. Cep telefonlarından kaynaklanan radyasyon etkileri, Özgül Soğurma Oranı (SAR) değeri ile belirlenmektedir. Birimi W/kg'dır. 100 KHz ve 10 GHz arasındaki elektromanyetik dalga, alan etkinliğini ölçmede kullanılır. İnsan vücudunda bir derecelik sıcaklık artışı için bir kilogram doku başına 4 W güç soğurulması gerekmektedir.

İnsanların genel yaşam alanlarında bu değerın 50'de biri olan 0.08 W/kg SAR sınırı olarak kabul edilmiştir [79, 81, 84].

Cep telefonlarının ve baz istasyonlarının yapımı ve kullanımı, bunlardan yayılan elektromanyetik dalgaların 30 dakika süresince vücut sıcaklığını 1°C'nin üstüne çıkarmamalıdır [91]. Canlı dokularda emilen enerji miktarından çok, enerjinin emilim hızı (oranı) önemlidir [92].

Son yıllarda yapılan SAR ölçümleri arasında önemli farklılıklar gözlenmektedir. Günümüzde sık kullanılan cep telefonları çevremizde elektromanyetik dalgalar yaymaktadır. Cep telefonlarının elektromanyetik etkisine etkin kalan insanların yaşadığı elektromanyetik enerji vücutta ısı ve ısı olmayan etkilere neden olur.

Isıl etkiler, vücutta yutulan elektromanyetik enerjinin ısıya dönüşmesi ve vücut sıcaklığını arttırması olarak tanımlanır. Bu sıcaklık artışı, ısının kan dolaşımı ile atılarak dengelenmesine değin sürer. Cep telefonları gibi RF (Radyo Frekans) kaynaklarının neden olabileceği sıcaklık artışı gerçekte çok düşüktür ve büyük olasılıkla vücudun normal mekanizmaları ile kolayca etkisizleştirilebilir. Cep telefonu ile beyinde oluşabilecek sıcaklık artışı ortalama 0,1°C kadardır. Isıl olmayan etkilere bağlı olarak RF dalgalarının etkili olduğu iddia edilen bozukluklar ve hastalıklar arasında, beyin aktivitelerinde değişiklikler, uyku ve dikkat bozuklukları, baş ağrıları bulunmaktadır. Bu etkiler ancak 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 [79, 93, 91].

2.8. EMA Sağlık Etkilerine İlişkin Tarihsel Gelişim ve Genel Bilgi

Cep telefonu kullanımının artmasıyla birlikte, bunların neden olduğu biyolojik etkilerinin araştırılması da önem kazanmıştır.

İlk kez 1972 yılında Rusya'da halsizlik ve baş ağrısı yakınmalarının EMA ile ilişkili ortaya konulmuştur [94].

1979'da Epidemiyolog Wertheimer ve Fizikçi Lieper (1979) tarafından lösemi başta olmak üzere çocukluk dönemi kanserlerinin, içinden yüksek elektrik akımı geçen elektrik tellerinin

eve yakınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bundan sonra EMA'nın zararlı sağlık etkileri ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır [95, 96].

1982'de ABD'de 1950-1979 yılları arasında ölen işçilerin ölüm nedenleri araştırılmış ve EMA'ya etkin kalan 19 işçiden 11'inin ölüm nedeninin lösemi olduğu belirlenmiştir [95, 96].

1986'da İsveç'te EMA'ya etkin kalan sıçan fetuslarının, etkin kalmayanlara karşın daha fazla doğumsal anomaliye sahip olduğu ortaya konulmuştur [95, 96].

1988'de ABD'de haftada 20 saatten fazla bilgisayar karşısında çalışan kadınlarda düşük riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir [95, 96].

1989'da ABD'de kablo döşeme işinde çalışan işçilerde tüm kanser risklerinin arttığı saptanmıştır [95, 96].

1990'da Epidemiyolog Savitz, elektrikli battaniye kullanan gebe kadınların çocuklarında, kullanmayanlara karşın kanser riskinde %30 artış olduğunu göstermiştir [95, 96].

Elektromanyetik dalgalar, doğal ve insan yapımı kaynaklarca yayılmakta ve yaşamımızda önemli bir rol oynamaktadır. Radyo frekansı (RF) bölgesinde (3 kHz-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 [73, 83]. Kulağımıza dayadığımız cep telefonunun ya da 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 ya da çok etkilerler [73, 83].

EM ışıması etkisinde kalan canlılar, EM enerjisini soğurmaktadır. Soğurulan EM enerjisi vücutta ısınmaya neden olmakta ve bazı organlardaki elektrik akımlarının değişmesine yol açmaktadır. EM ışıının ayrıca doku hücrelerinin kimyasal yapısını da bozmaktadır. Bunların kimyasal etkileri hücrelerdeki büyük moleküllerin bozulmasına, hücre zarlarının birbirine yapışmasına, hücre iyon dengesinin değişimine, sinir sisteminin etkilenmesine, beyinin

elektiriksel işaretinin değişmesine, uykusuzluğa, baş ağrısına, baş dönmesine neden olabilir. EM işnımının soğurulmasının, baş ağrısı, bellek yitimi, sinir ve dolaşım sistemi bozuklukları, bağışıklık sisteminin zayıflaması, karmaşık rüyaların görülmesi gibi hasarlara yol ağtığı da bilinmektedir. EM enerji soğurulmasının göze, üreme organlarına, sinir ve dolaşım sistemine de olumsuz etkileri vardır [97].

Cep telefonlarının erkek infertilitesi üzerine etkileri ile ilgili yapılan araştırmalarda, cep telefonlarından yayılan RF dalgaların geniş bir ağılımda ve derecelerde üreme sistemi üzerinde etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu dalgaların termal ve elektromanyetik dalgaya özgü etkileriyle üreme sistemindeki etkileşimi geręekleřmektedir.

Semen değerleri incelenen çalışmalardan bazılarında spermiyum yoğunluğunun azaldığı belirlenirken, spermiyum sayısı, yapısı, hareketliliği gibi diğer özelliklerde de değişimler saptanmıştır [98]. Cep telefonuyla yapılan çalışmalar, cep telefonu kullanımıyla, infertilite arasında bir bağlantı olabileceğini göstermektedir.

2.9. Radyasyon ve Türleri

Bir elementin özelliklerini taşıyan en küçük öğesi atomdur. Pozitif yüklü atom çekirdekleri negatif yüklü elektronlarla birlikte nötr olan atomları oluşturmaktadır. Bir atom çekirdeğinin kararsız durumdan daha kararlı bir duruma geerirken elektromanyetik dalga ya da parçacık Şeklinde enerji yayılmasına radyasyon (ışıma) denir [97, 99].

Radyasyon, madde içine işleyebilen ve madde içerisinde soğrulup taşınabilen enerji olarak ifade edilebilir. Radyo ve tv iletişimini olanaklı kılan radyo dalgaları, mikro dalgalar, ultraviyole işınları, tıpta ve endüstride kullanılan X işınları radyasyon türleridir [97, 99].

Başlıca radyasyon türleri; iyonlaştırıcı radyasyon ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak iki grupta toplanabilir. İyonlaştırıcı radyasyon; madde içerisinden geerirken enerjisini ortama aktararak, ortamdaki atomları doğrudan ya da dolaylı yollarla iyonlaştıran radyasyon türüdür. X ve gama işınları ile α , β ve nötron parçacıklarının yayılması buna örnektir [79, 99]. Mor tesi ve gama işınları ile alfa, beta ve nötron parçacıklarının yayılması gibi özellikle yüksek frekanslarda, EM enerji bir dalga gibi değil de bir tanecik (foton) gibi davranır. Her taneciğin nasıl bir biyolojik etki yapacağı fotonun taşıdığı enerjiye bağlıdır. Çok yüksek frekanslarda,

UV ve X-ışını, EM foton kimyasal bağları kırarak kadar enerjiye sahiptir. Bağların kırılması olayı iyonlaşma olarak adlandırılır [100].

İyonizan radyasyon, genetik materyali kapsayan biyolojik dokularda atom bağlarını kopararak hücrelerdeki moleküllerin parçalanmasına neden olup hasara yol açabilir [97]. Radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızıl ötesi ışık, mor ötesi ışık (ultraviyole) ve görünür ışık yeteri kadar enerjiye sahip olmadıklarından iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak isimlendirilirler. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon nükleer radyasyon değildir [79, 97, 99]. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun vücut içerisindeki kimyasal bağları koparacak güçte enerjisi olmadığından iyonlaştırıcı radyasyon ile arasında herhangi bir benzerlik bulunmamaktadır [100].

İyonlaştırıcı özelliğe sahip olmayan; sabit telekomünikasyon aletleri 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 [79, 80].

2.10. Mobil Telefon Teknolojisi

2.10.1. Mobil telefon tarihçesi

Telefon, ilk olarak 1876'da Alexander Graham Bell tarafından bulunmuştur. Bell telefonun patentini almış ve 1877 yılında Bell Telephone Company'i kurmuştur. 1973 yılında Motorola firmasında çalışan Martin Cooper ilk elde taşınabilir telefonu tasarlamıştır. Ürettiği kablosuz cep telefonuyla 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 genişliğindeydi. 10 yıl sonra Motorola firmasınca bu ürün Motorola DynaTAC 8000X adıyla satışa sunulmuştur. 7 yıl içinde ABD' de elde taşınabilir telefon kullanıcı sayısı 1 milyona ulaşmıştır [86].

2.10.2. Hücresel ağ haberleşme sistemi

Cep telefonları düşük güçlü RF sinyalleri gönderen ve alan aletlerdir. Elektromanyetik dalga spektrumu içinde radyo dalgaları grubunda yer alır. Günümüzde kullanılan cep telefonları 800-1900 MHz frekans aralığında çalışmaktadır. Cep telefonları acil haberleşme aletlerine karşı düşük (1 Wattan daha az), telsiz telefonlara karşı yüksek güçle çalışır. Cep telefonu operatörleri tipik olarak 0,25 W güçte işletilir [98].

Mobil (gezgin) telefon sistemlerinde, haberleşmenin yapılacağı alan hücre adı verilen küçük alanlara bölünmüştür. Her hücrenin merkezinde bir baz istasyonu bulunur. Mobil telefonlar haberleşmelerini baz istasyonu üzerinden yaparlar. Baz istasyonları birbirlerine bir ağ yapısı şeklinde bağlıdır. Herhangi bir mobil telefondan gelen çağrı isteğinin ilgili kullanıcıya ulaştırılması bu ağ yapısınca gerçekleştirilir.

Baz istasyonları, Mobil Anahtarlama Merkezleriyle (MAM) ve Mobil Anahtarlama Merkezleri birbirleriyle ya kablo ya da yönlü radyolinklerle bağlıdır. Mobil telefonlarla baz istasyonları arasındaki iletişim, elektromanyetik dalgalar yoluyla gerçekleştirilir. Hücresel yapısıyla aynı anda daha çok kullanıcı haberleşebilir [101].

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 [79]. 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 iner. Mobil telefon ile baz istasyonu arasındaki uzaklık arttıkça daha yüksek çıkış güçlerinde haberleşme yapılması gerekir [91, 101].

Baz istasyonu konuşmayı sabit bir kablo üzerinden ya da yönlendirilmiş elektromanyetik dalga demeti halinde (yönlü radyolinklerde) Hareketli Anahtarlama Merkezlerine ulaştırır. Konuşma oradan, “Cep telefon sistem sunucusunun” ana bilgisayarına iletilir. Bu bilgisayar, tüm cep telefonları, nerede olduklarını bildiğinden, konuşmayı alıcı cep telefonunun bulunduğu en yakın baz istasyonuna yollar. Bu şekilde alıcının cep telefonuna ulaşır. Karşılıklı konuşmalar aynı yoldan gidip gelir [102].

GSM hücrelerinin planlanması yerleşim bölgelerinin özelliklerine göre yapılır. GSM hücresel sisteminde kapsama alanına göre üç tip hücre bulunur: makro, mikro ve piko hücreler [91].

Türkiye’de de kullanılan GSM900 sistemi için makro hücreler, yerleşimin seyrek olduğu bölgelerde 25-35 km yarıçapında bir alana hizmet verebilirler. Bina, ağaç ve tepe gibi engellerin çok olduğu yerleşim yerlerinde oluşturulan makro hücrelerin yarıçapları daha küçüktür. Makro hücrelerde GSM900 baz istasyonu antenlerinin çıkış güçleri 40-60 Watt olabilir. Mikro hücreler, genelde yerleşimin yoğun olduğu ve makro hücresel kapsamayı geliştirici ve tamamlayıcı olarak kurulan sistemlerdir. Mikro hücreler havalanı, büyük alışveriş merkezleri gibi yerlerde kurulur. Birkaç yüz metrelik yarıçapı olan alanları kapsar ve çıkış güçleri makro hücrelere karşın düşüktür (GSM900 için 5-10 Watt civarında). Piko hücreler ise daha çok bina içi haberleşmelerde kullanılır ve birkaç watt çıkış gücündedirler [91].

2.10.3. Cep telefonu nesilleri

Cep telefonları ilk ortaya çıktığında sistem analog bilgi taşıyan radyo dalgalarıyla çalışmaktaydı. Birinci nesil sistemler, adından da anlaşılacağı gibi telsiz haberleşmesinin bulunuşundan 1980’li yılların ortasına kadar geliştirilmiş olan ilk önce analog teknolojiye dayalı sistemlerin uygulamaya konulduğu, 1990’lı yıllarda ise ilk sayısal sistemlerin tasarlanarak mevcut analog gezgin telefon sistemlerini tamamlayıcı özellikte kullanıcılarına değişik seçenekleri sunabilmek ereğiyle işletmeye alındığı sistemlerdir. Bu 1G (Birinci Kuşak) denilen sistemde ses bildiğimiz ahizeli telefonlarla aynı biçimde iletiliyordu. 1G cep telefonlarında aranılan telefon numarası çevirme de yine eski telefonlara benzer bir sistem ile yapılmaktaydı [103].

1G sistemi içerdiği sakıncalar ve ses özelliklerinin düşük olması nedeniyle kısa sürede kullanımdan kaldırılarak şimdi çoğu ülkede kullanılan 2G sistemine geçilmiştir. İkinci nesil sistemler, sayısal haberleşme teknolojisinin kullanıldığı telsiz haberleşme sistemleridir. 2G sisteminde sesi de içererek tüm işlemler sayısal (dijital) dönüşüm yapılmış sinyallerle yapılır. İkinci nesil sistemler telsiz sistemler ve hücresel sistemler olarak iki esas gruba ayrılmaktadır. Gezgin iletişim teknolojisi adına yapılan en büyük atılım hücresel sistemlerin ortaya çıkarılmasıdır. Analog sistemlerden sonra ortaya çıkan digital sistemler ikinci nesil (2G)

olarak adlandırılır. Üç adet önde gelen ikinci nesil hücreli cep telefonu standardı bulunmaktadır. Bunlar: GSM (Global System for Mobile), CDMA (Code Division Multiple Access), ve D-AMPS (Dijital-Advanced Mobile Phone Service)'dir. Bu üç rakip standart arasında en yaygın GSM' dir. GSM, yaklaşık %60 pazar payı içerir. GSM sistemi, 1982 yılında CEPT (European Conference of Postal and Telecommunications Administrations) tarafından, Avrupa'daki sivil el ve araç telefonu kullanıcılarını tek sistem altında toplamak amacıyla geliştirilmesine karar verilen hücreli ve sayısal bir sistemdir [103].

Üçüncü nesil (3G) gezgin iletişim sisteminde ise hızlı veri iletimi ve gelişmiş çoklu ortam özellikleri bulunmaktadır. 3G gezgin iletişim teknolojisine yönelik standartlar, ITU (International Telecommunication Union – Uluslararası Telekomünikasyon Birliği) tarafından geliştirilmekte olup, topluca IMT–2000 olarak adlandırılmaktadır. "IMT", "Uluslararası Gezgin İletişim" i (International Mobile Telecommunication); "2000" ise hem bu alanda geliştirilmiş ilk deneme sistemleri için belirlenmiş tarihi, hem de bu standartlardaki sistemlerin çalışacağı öngörülen 2000 MHz civarındaki frekans bölgesini simgelemektedir. 3G teknolojisi ile kullanıcıya hareket halinde iken sesin yanı sıra veri, resim, grafik ve benzeri bilgiler 2 Mbit/s hızına varan yüksek hızlarda, diğer bir deyişle "geniş bantta" iletilebilecektir. Günümüzde kullanılmakta olan GSM standartlarındaki sistemler ise, ancak 9,6 ile 384 Kbit/s arasındaki hızlarda bilgi aktarımına olanak vermektedir [104].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)' nden sağlanan ortalama 200-250 gr ağırlığında 24 adet Wistar albino cinsi erkek sıçan kullanıldı.

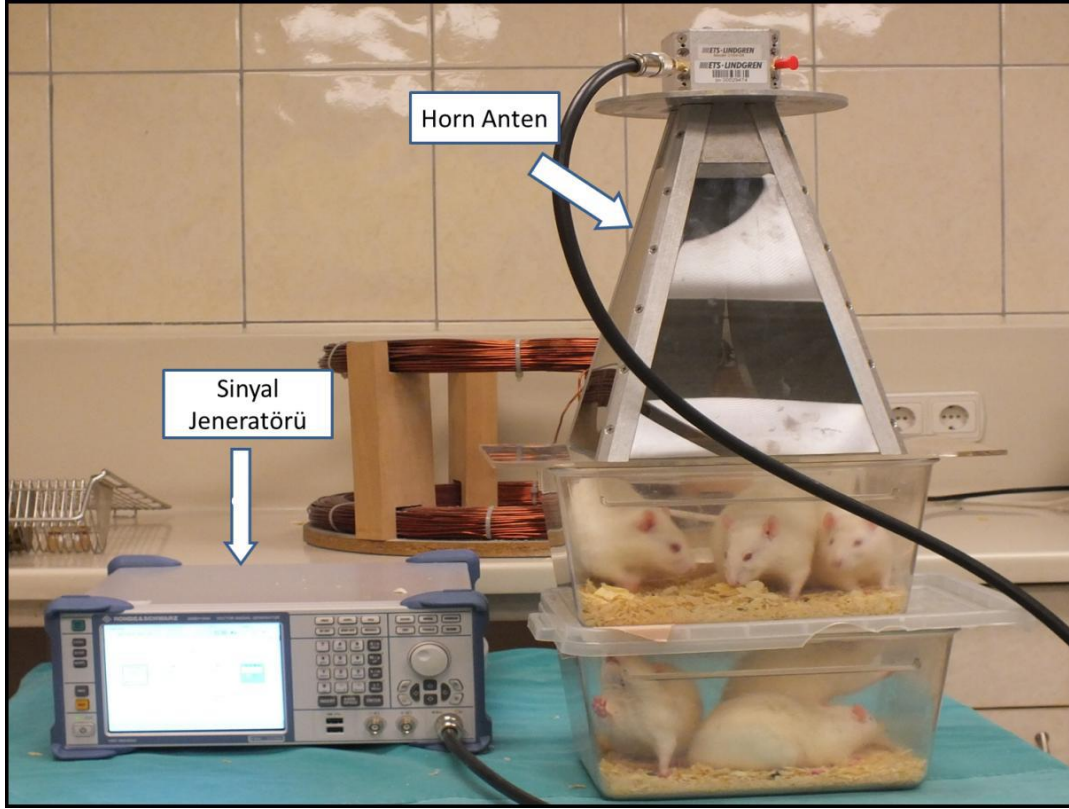
Denekler laboratuvar ortamında 25 ± 2 °C' lik sıcaklıkta 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde tutuldular. Tüm deneklerin su ve besine serbestçe erişimi sağlandı.

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

Çalışmamızda EMA kaynağı olarak SAR değeri 0,24 kg/W 2100 MHz' de çalışan EMA jeneratörü (Rohde & Schwartz vektör sinyal jeneratörü, R&S, SMBV100A, Almanya) kullanıldı. Uygulamalar horn antenle (ETS Lindgren, Model 3164-03, Frekans Aralığı: 400 MHz-6 GHz, USA) yapıldı. Çalışma öncesi EMA jeneratörü ölçümleri EMA probu (Marda-EMR 300, Tip 8.3 probu, Almanya) ile gerçekleştirildi. İçlerine üçer adet sıçanın konulduğu iki adet pleksiglas kafes üst üste konularak horn antenin altına yerleştirildi.



Şekil 3.2.EMA uygulama düzeneği

Melatonin'in hazırlanışı:

100 mg melatonin, 100 μ l %100 saf alkol içerisinde çözülüp üzerine 9900 μ l PBS (pH=7.4) eklendi. Elde edilen çözülmüş melatoninden 10 mg/kg dozunda olacak şekilde derialtı enjeksiyon yapıldı.

Birinci grup normal kontrol grubu olup, hiçbir uygulama yapılmadı. İkinci gruba 3 ay süresince, her gün aynı saatte 10mg/kg melatonin uygulandı. Üçüncü grup ise 3 ay süresince her gün aynı saatte 2100 MHz radyasyona 30 dakika etkin bırakıldı. Dördüncü gruba ise radyasyon uygulamasından 40 dakika önce 10 mg/kg melatonin verilip sonrasında radyasyon uygulandı. Çalışma süresince deneklerin vücut ağırlıkları her gün ölçülerek kaydedildi.

3 ay süren deney bitiminde yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerin sol kaudal epididimis ve duktus deferens dokuları 24 saat süresince 370C' de tutulan saf sperm yıkama (Nidacon) solüsyonuna alındı ve steril iğne uçları ile ayrıştırılarak spermiyumların solüsyona

geçmesi sağlandı. Spermiyumlar Makler Counting Chamber ile sayılarak hareketlilikleri değerlendirildi ve yapısal inceleme için Spermac Boyası (FertiPro) ile boyandı.

3.3. Spermac Boyama (FertilPro) Yöntemi

Sperm yayma boyası için FertilPro Spermac boya kiti kullanıldı (Lot: FP12S05, Referans No: SPS050). Lama yayılan semen örneği 5 dakika havada kurutuldu. Sonrasında 5 dk süresince formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işlemi tamamlandıktan sonra 7×1 distile suya batırılarak fazla tespit maddesinin uzaklaştırılması sağlandı. Boyama için öncelikle A solüsyonuna 7 kez daldırılan lamalar, 1 dk boya içinde bekletildi. Süre bitiminde 7×2 kez distile suda yıkama yapıldı. Daha sonra aynı işlemler B ve C solüsyonları için de gerçekleştirildi. Boyama bitiminde lamalar immersiyon yağı yardımı ile ışık mikroskopunda ×100 objektifi ile değerlendirilerek uygun alanlardan resimlendirildi.

3.4. Elektron Mikroskopik Yöntem

Sorenson 'un fosfat tampon çözeltisi:

Sol. A: Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4) 0.908 g

Distile su 100 ml

Sol. B: Sodyum fosfat dibazik ($Na_2HPO_4 \cdot 4.2H_2O$) 1.188 g

Distile su 100 ml

18.2 ml Sol. A + 81.8 ml Sol. B=100ml (pH: 7.4)

Gluteraldehit tespiti:

9.2 cc Sorenson fosfat tamponu+ 0.8 cc Gluteraldehit=10 cc

Semen bu çözeltide 30 dakika bekletildikten sonra 1200 rpm'de 2 kez 10'ar dakika santrifüj edildi. Bu şekilde spermiyumların çökmesi sağlandı. Daha sonra altta kalan pellet petri kabı içerisinde % 1'lik sıvı agar'a gömüldü ve donmaları için oda ısısında 20 dakika bekletildi. Sonrasında 1 mm³'lük parçalar kesildi ve bir saat daha gluteraldehit çözeltisinde bekletilerek ilk tespitleri tamamlandı.

Osmiyum Tetroksit tespiti:

Osmiyum tetroksit (OsO_4) 0.1 g

Distile su 5 cc

1 kısım Sorenson fosfat tamponu + 1 kısım osmiyum tetroksit

Hücreler bu şekilde hazırlanmış %1' lik osmiyum tetroksit çözeltisinde 1 saat etkin bırakıldı.

Böylece tespit ve boyanmaları sağlanmış oldu.

Dehidratasyon ve blok oluşturulması:

Hücreler osmiyumla ikinci kez tespit edildikten sonra, doku içindeki fazla suyun uzaklaştırılması için, artan derecelerdeki alkol serilerinden geçirildi.

%50'lik alkol	10 dakika
%60'lık alkol	10 dakika
%70'lık alkol	10 dakika
Uranil asetat	30 dakika (1 g uranil asetat+50 ml %80'lik alkol karışımı hazırlandıktan sonra süzülerek 10 dakika bekletildi.)
%80' lik alkol	2 kez yıkandı ve 10 dakika bekletildi.
%90'lık alkol	10 dakika
%96'lık alkol	10 dakika
%100'lük alkol	15 dakika
Propilen oksit	30 dakika
Propilen oksit +1. gömme materyali	30 dakika

1. Gömme materyali (Araldit CY 212 10 cc + DDSA 10 cc): 1 gece.
2. Gömme materyali (Araldit CY 212 10 cc + DDSA 10 cc + BDMA 0.4 cc + Dibütil fitalat 1 cc): 2 saat oda ısısı.

3. Gömme materyali: 2 saat 40°C etüv.

Daha sonra hücreler, içinde aynı gömme materyali bulunan 00 numara jelatin kapsüle gömüldü. Blok içindeki havanın çıkması için 1 saat oda ısısında bekletilen hücreler, polimerizasyon için 24 saat 45 °C’de, 48 saat 60 °C’de etüvde bekletildiler. Süre sonunda etüv kapatılarak dokular etüv içinde kendi hallerinde soğumaya bırakıldı.

Hazırlanan bloklardan LKB Leica ultramikrotom ile formvar kaplı bakır gridler üzerine 0.2-0.5 µ’luk ince kesitleri alındı. Kontrast sağlamak ereğiyle alınan kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss EVO LS 10+ED Geçirgen Elektron Mikroskopta (TEM) değerlendirilerek fotoğraflandı.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme yapabilmek erkiyle tüm kontrol grupları ve deney gruplarının vücut ağırlıkları, deney başlangıcından sonuna dek her gün ölçüldü. Verilerin analizi Windows için SPSS 18.0 paket programında yapıldı. Gruplar arasındaki vücut ağırlıklarının verileri karşılaştırılarak, sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (25-75) yüzde olarak gösterildi. Her denekten elde edilen spermiyum örneklere tüm gruplar arasında karşılaştırma yapabilmek ereği ile; Makler Counting Chamber ile sayılarak spermiogram (spermiyum testi) için istatistiksel veriler oluşturuldu. Morfolojik analiz için uygulanan Spermac Boyası sonucunda normal yapıda olan ve anomali gösteren spermiyumlar sayıldı, spermiyumlara ait manşet perinükleer halkası ile çekirdek arka bölümü arası mesafe lm (ARC lm) yapılarak bu sayım ve ölçümler için de istatistiksel veriler oluşturuldu. Veriler istatistiksel olarak SPSS programında ANOVA test yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş ve anlamlılık değeri = $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Işık Mikroskopik Bulgular

Spermac ile boyanan yayma incelemelerinde normal yapıya sahip spermiyumlar ile değişik anomalili spermiyumlar gözlendi. Normal spermiyumlar kanca şeklindeki başları, dış bükey bölgede yerleşmiş akrozomları ve merkezde yerleşim gösteren çekirdekleri ile izlenirken; boyun ve kuyruk bölgesi de normal görünümdeydi. Yapısal düzenlenim olarak kuyruğun uca doğru incelendiği dikkati çekti (Resim 4.1).

Spermiyumlarda anomaliler; baş, boyun, kuyruk, akrozom ve içerdikleri sitoplazmik artıklara (sitoplazmik droplet) göre değerlendirildi.

Bir grup spermiyumda, spermiyumların başlarının küçük olduğu, bazılarında ise kanca şeklindeki baş bölgesinin normal yapıdan farklı kıvrım gösterdiği ilgiyi çekti (Resim 4.2, 4.3).

Boyun anomalisi gösteren spermiyumların bir grubunda boyun bölgesinin kontrol grubuna karşın göreceli olarak ince olduğu, diğer bir grup boyun anomalisine sahip spermiyumların ise boyunda kıvrım olduğu ayırd edildi (Resim 4.4, 4.5).

Yapılan ışık mikroskopik incelemelerde farklı kuyruk anomalisine sahip spermiyumların varlığı belirlendi; bir grup spermiyumda kuyruğun distal parçasının koptuğu (Resim 4.6), bazılarında kuyruğun belli segmentlerde incelendiği ve sadece hücre zarından ibaret bir görünüme sahip olduğu ilgiyi çekerken (Resim 4.7); bir grup spermiyumda ise kuyruğun distal kısmının ayrıldığı ya da koptuğu; geri kalan proksimal kısmın ise kıvrıldığı izlendi (Resim 4.8).

Akrozom anomalisi gösteren spermiyumlarda anomali, değişik derecelerdeydi. Bir grup spermiyumda boyuna uzak bölgede akrozom belirgin olarak izlenirken, boyna yaklaştıkça gittikçe azaldığı ve ince bir hat aldığı dikkati çekti (Resim 4.9). Bir grup spermiyumda ise başın boyna uzak yarımında akrozom belirgin olarak izlenirken, boyna yakın kısmında tamamen ortadan kalktığı saptandı (Resim 4.10).

Bazı spermiyumlarda spermiyumda ise, kuyruğun değişik bölgelerinde stoplazmik dropletin varlığı dikkat çekiciydi (Resim 4.11).

Bir grup spermiyumda ise, tek tek bahsedilen anomalilerin dışında çoklu anomalilerin birlikte olduğu dikkat çekti. Bu tür spermiyumlarda baş, boyun ve kuyruk anomalilerinin birlikte olduğu ayırd edildi (Resim 4.12).

Gruplara göre yapılan değerlendirmelerde ise normal yapıdaki spermiyum sayısının kontrol grubuna göre radyasyon grubunda istatistiksel olarak belirgin bir azalma gösterdiği, radyasyon+melatonin uygulanan grupta ise normal spermiyum oranının radyasyon grubuna karşın artmış olduğu ancak kontrol grubu sayısına ulaşmadığı istatistiksel olarak belirlendi. Anomali gösteren spermiyumların ise radyasyon uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeylere arttığı dikkat çekti. Ancak radyasyon grubunda en fazla anomalinin akrozomda olduğu istatistiksel olarak saptandı. Bunu izleyerek tüm anomaliler içerisinde kuyruk, baş, stoplazmik droplet ve en az boyun anomalisi olduğu ayırd edildi. Koruma amaçlı uygulanan melatonin' in ise akrozomda izlenen anomaliyi belirgin olarak engellediği ortaya konuldu ve bu bulgu istatistiksel olarak da pekiştirildi ($p<0,05$) (Grafik 4.1).

ARC ölçüm bulguları

Manşet perinükleer halka ile çekirdek arka bölümü arası uzaklık ölçümünde (ARC Ölçümü) radyasyon ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda kontrol grubuna karşın istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenirken, melatonin uygulanan grupta anlamlı bir açısız artış saptanmadı ($p<0,05$) (Grafik 4.2, Resim 4.13).

Spermiogram bulguları

Makler Counting Chamber ile gruplar arasında toplam spermiyum, toplam hareketli spermiyum, ileri hareketli spermiyum, yerinde hareketli spermiyum ve immotil spermiyum sayıları değerlendirildi.

Toplam spermiyum sayısı, toplam hareketli spermiyum sayısı ve ileri hareketli spermiyum sayısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diğer gruplarda azalma gösterdiği ancak bu azalmanın sadece radyasyon ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda anlamlı olduğu görüldü. Yerinde hareketli spermiyum sayısında; radyasyon uygulanan grupta, kontrol

grubuna göre azalma gözlenirken; melatonin ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda yine kontrol grubuna karşın artış olduğu belirlendi. İmmotil sperm sayısının, kontrol grubuna göre radyasyon ve radyasyon+ melatonin uygulanan gruplarda arttığı, sadece melatonin uygulaması yapılan grupta azaldığı gözlenirken, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p<0,05$) (Grafik 4.3).

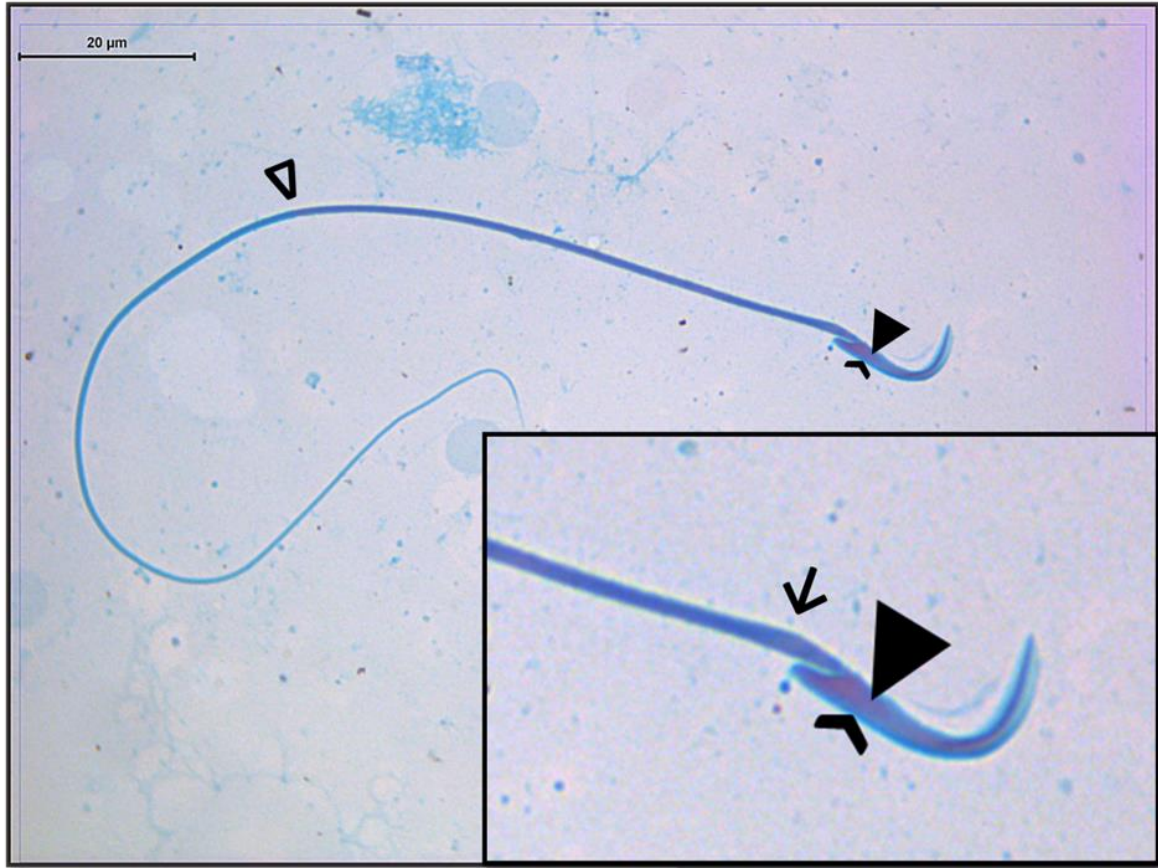
4.2 Elektron Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubunda spermiyumlarda baş bölümünde çekirdek ve akrozom normal yoğun yapıları ile izlendi. Kuyrukta, kuyruk zarının dış yoğun fibrillerinin belirgin olduğu ve kuyruk devamınca dış yoğun fibrillerinin sayıca azaldığı ilgiyi çekti. Boyun bölümüne yakın mitokondriyal kılıfın da normal yapıda olduğu ayırd edildi (Resim 4.14).

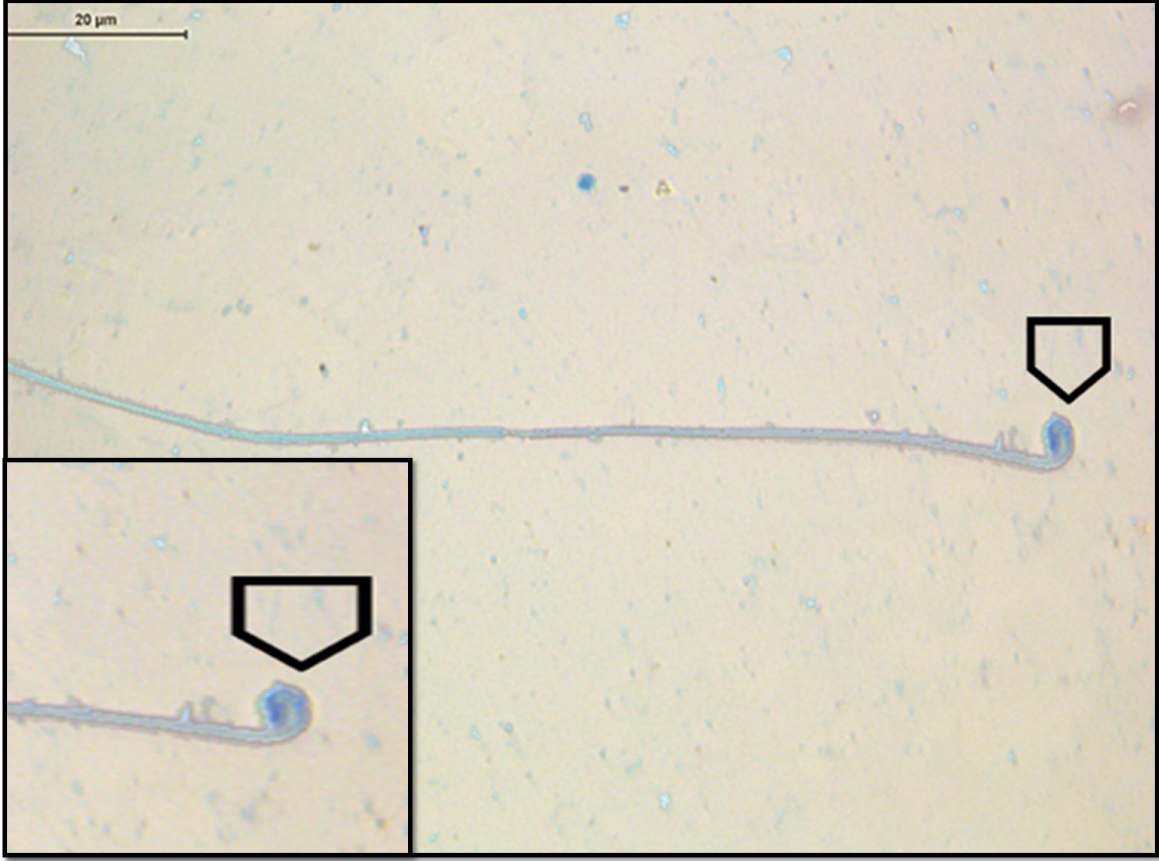
Melatonin uygulanan grupta da elektron mikroskopik bulguları kontrol grubu bulgularına benzer olacak şekilde baş, boyun ve kuyruk bölgelerindeki yapıların normal düzenini koruduğu dikkati çekti (Resim 4.15).

Radyasyon grubunda akrozomda deforme alanlar, zar bütünlüğünün yer yer bozulması ve akrozom çekirdek içeriğinde ayrışmalar belirgindi. Boyun bölgesinde mitokondriyal halka, dış yoğun fibriller ve aksonem yapısı normal izlenirken, uç bölüme yakın alanlarda hem aksonem yapısının hem de dış yoğun fibrillerin yer yer bozulduğu dikkat çekti (Resim 4.16).

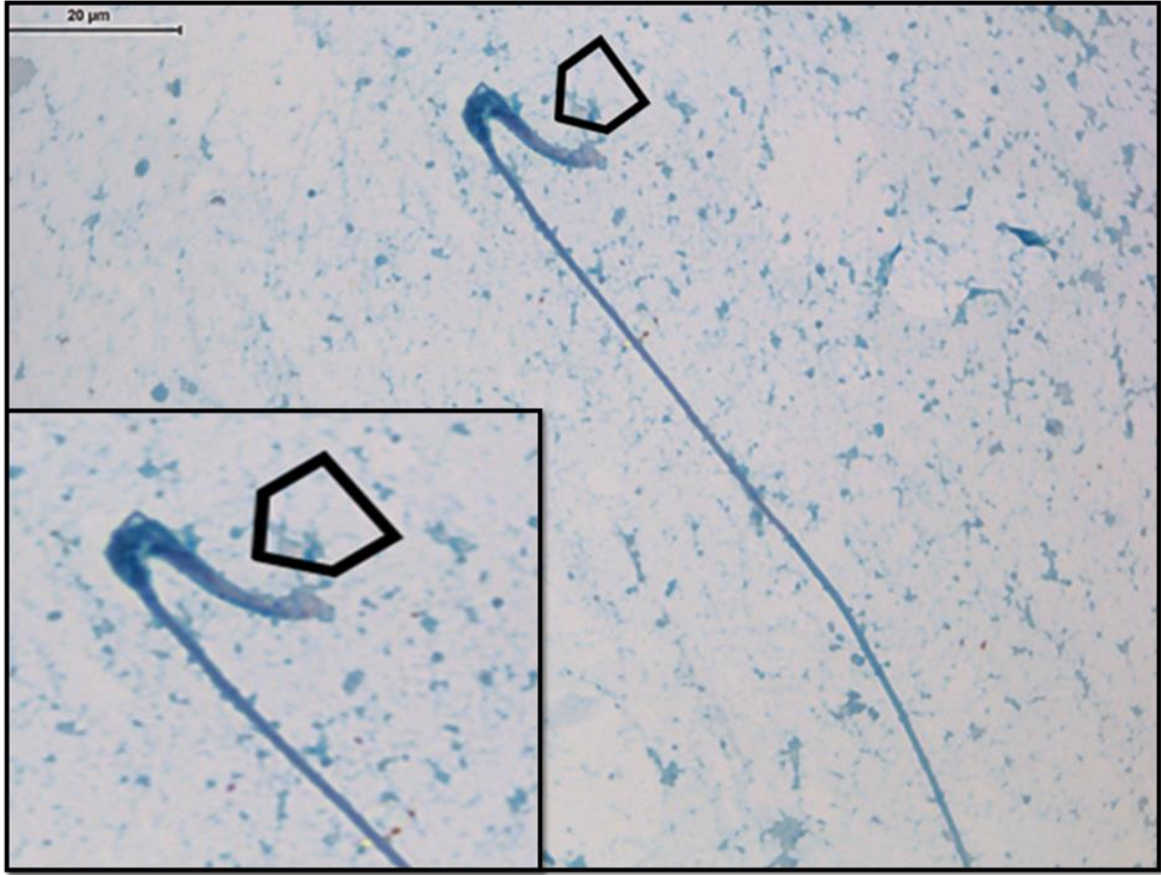
Radyasyon+melatonin grubunda akrozom ve çekirdek normal yapıdayken, zarın yer yer ayrıştığı dikkati çekti, boyun bölümünde fibriller yapıda belirgin bir yapısal değişim ilgiyi çekmedi (Resim 4.17).



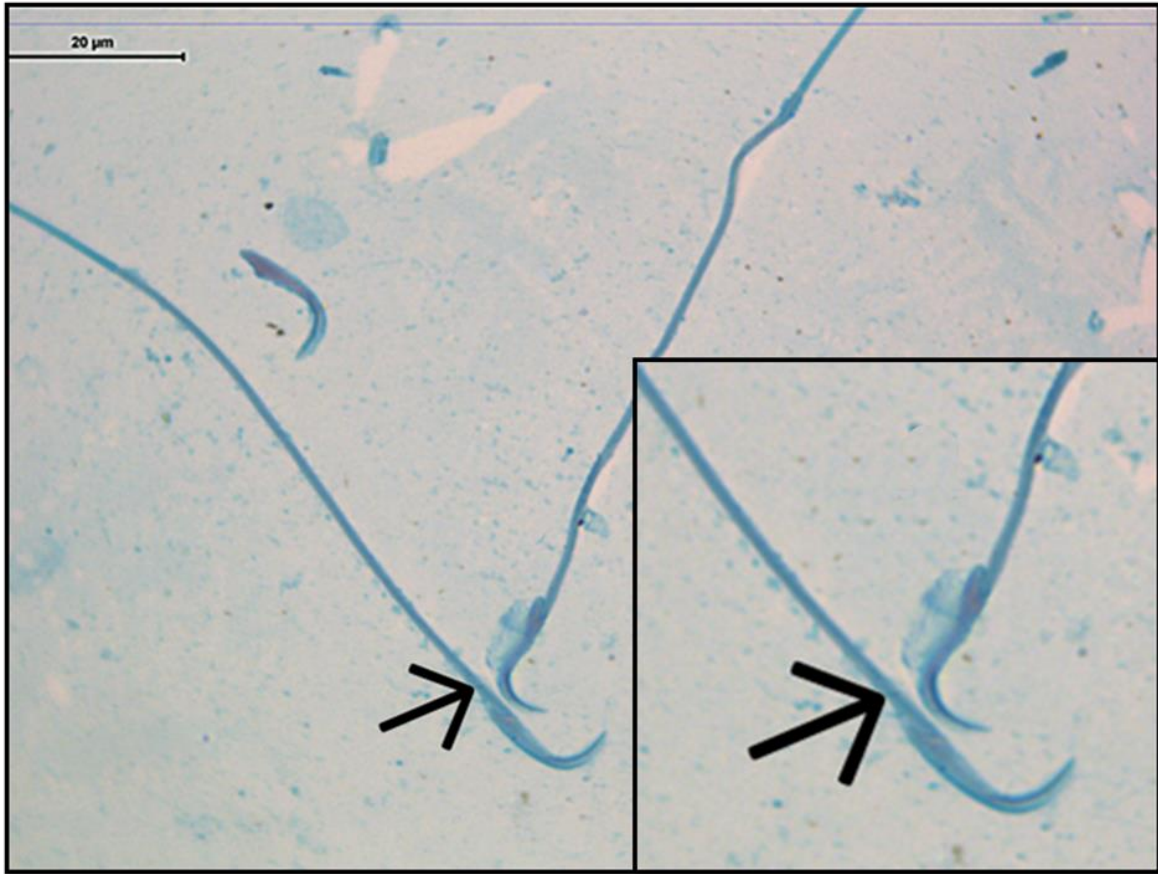
Resim 4.1. Normal sperm yapısı. Çekirdek (►), akrozom (▷), kuyruk (Δ), boyun (→) (Spermac x 1000).



Resim 4.2. Baş anomali gösteren sperm yapısı. Baş (△) (Spermac x 1000).



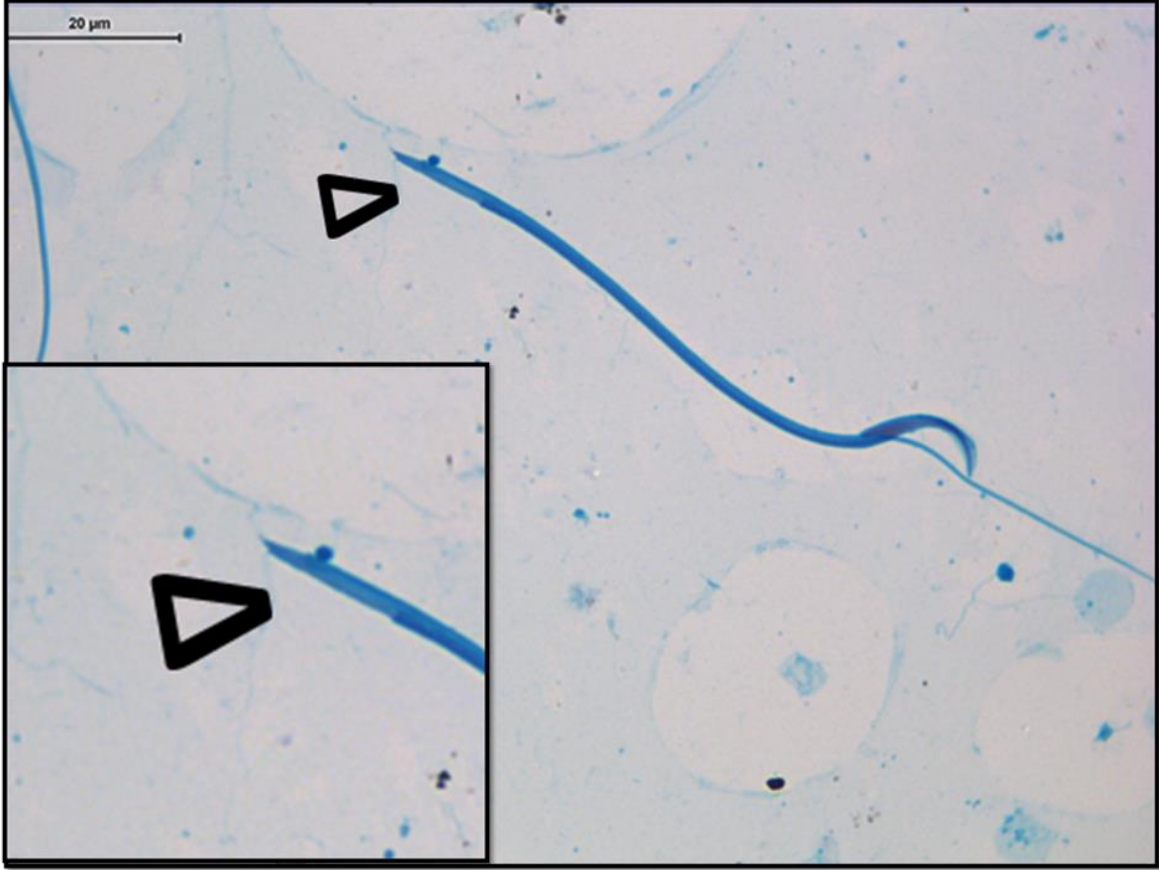
Resim 4.3. Baş anomali gösteren sperm yapısı. Baş (Δ) (Spermac x 1000).



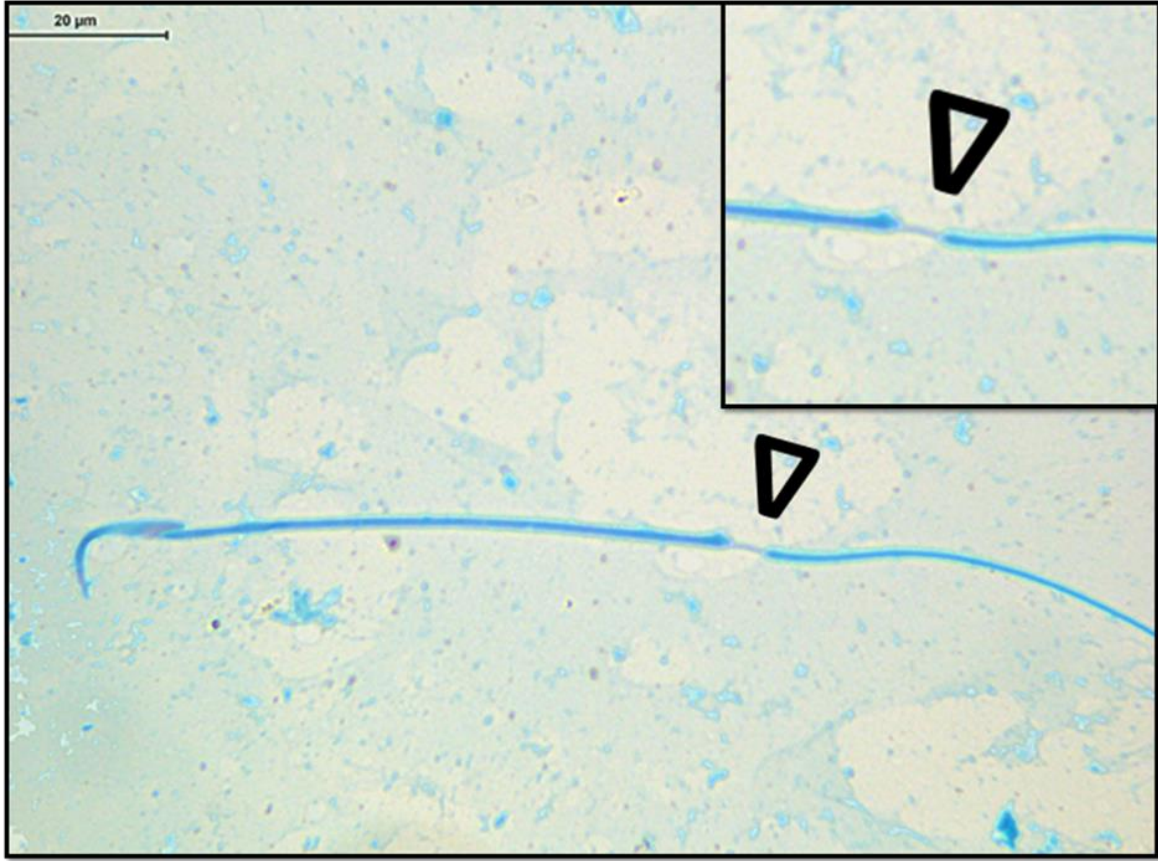
Resim 4.4. Boyun anomalisi gösteren spermler. Boyun (→) (Spermac x 1000).



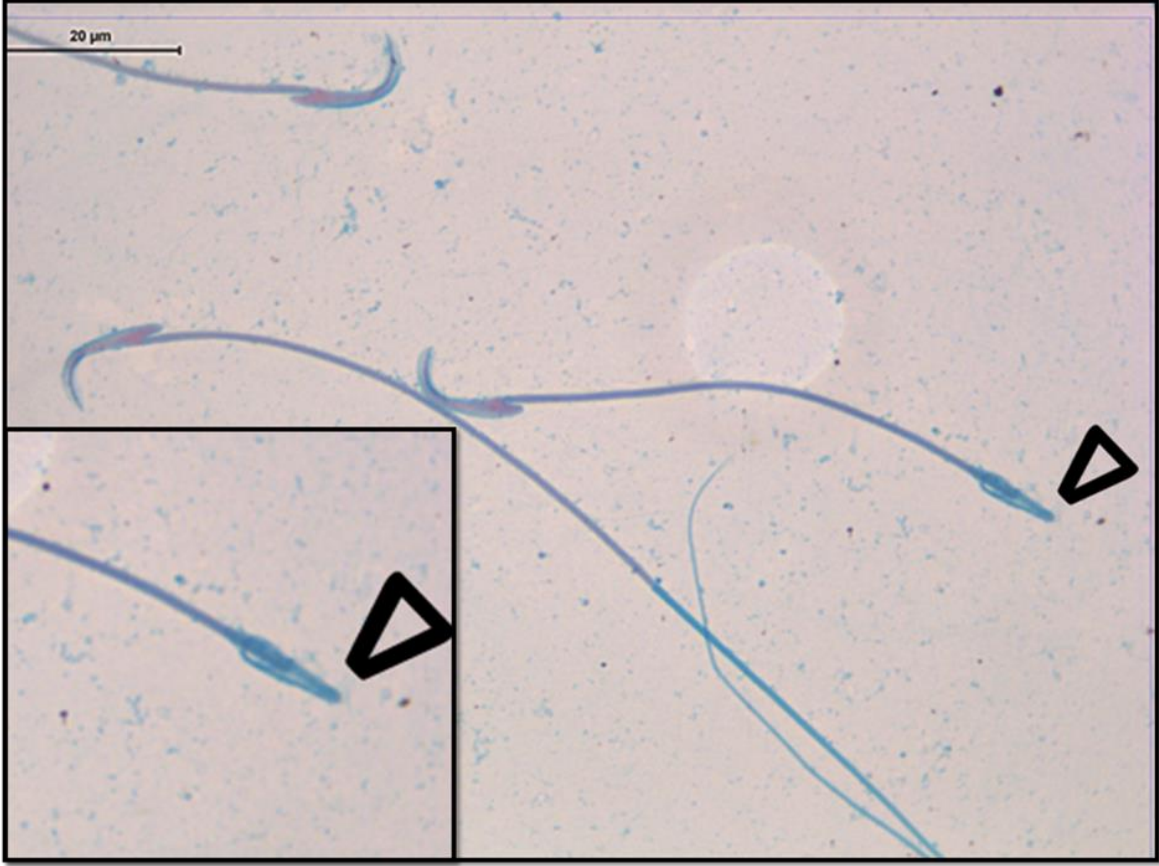
Resim 4.5. Boyun anomalisi gösteren spermler. Boyun (→) (Spermac x 1000).



Resim 4.6. Kuyruk anomalisi gösteren spermler. Kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).



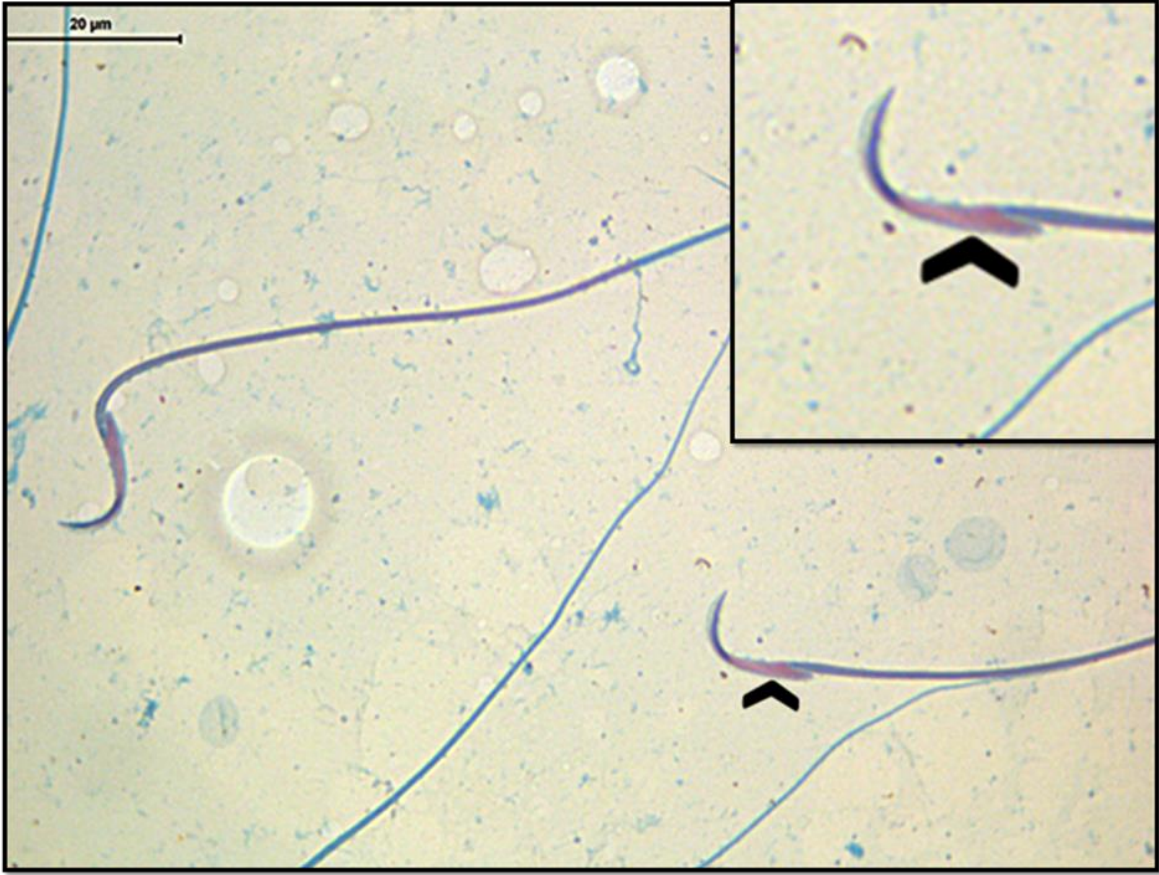
Resim 4.7. Kuyruk anomalisi gösteren spermler. Kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).



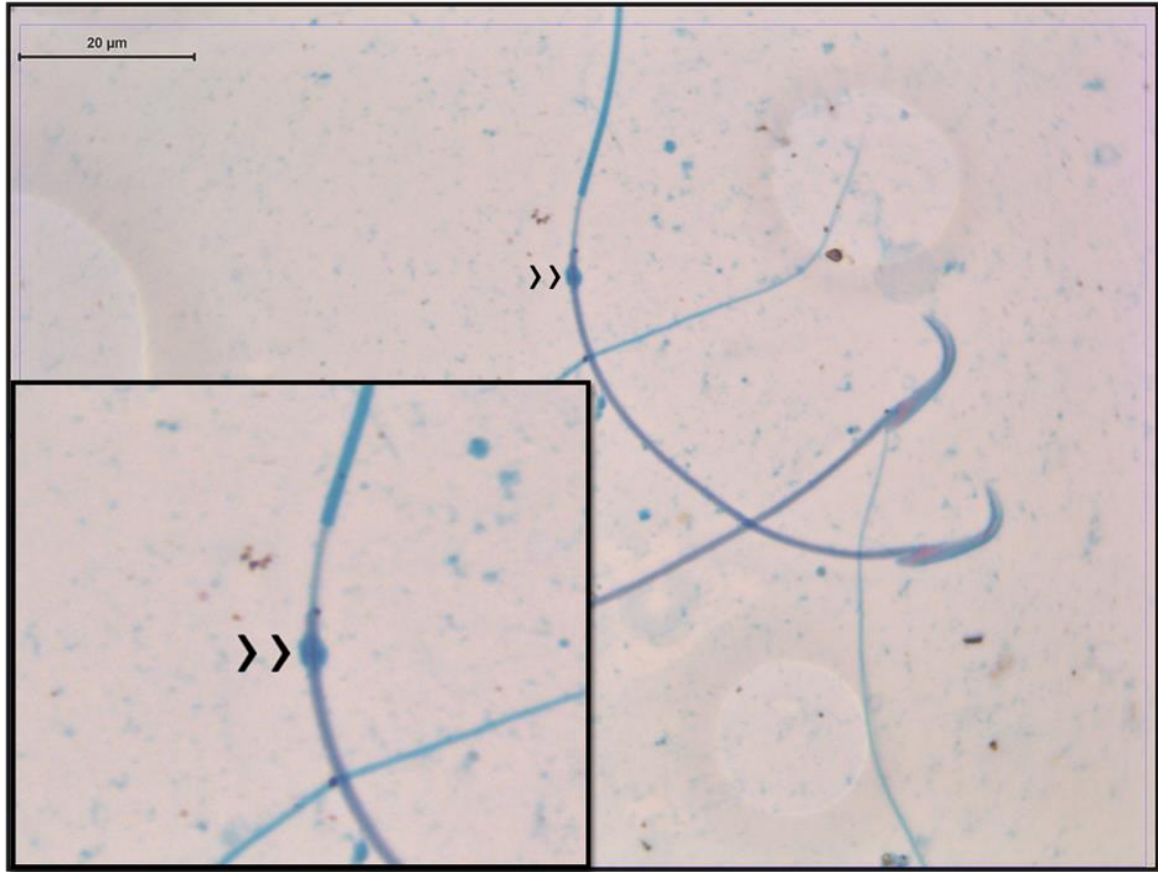
Resim 4.8. Kuyruk anomalisi gösteren spermler. Kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).



Resim 4.9. Akrozom anomalisi gösteren spermiler. Akrozom (>) (Spermac x 1000).



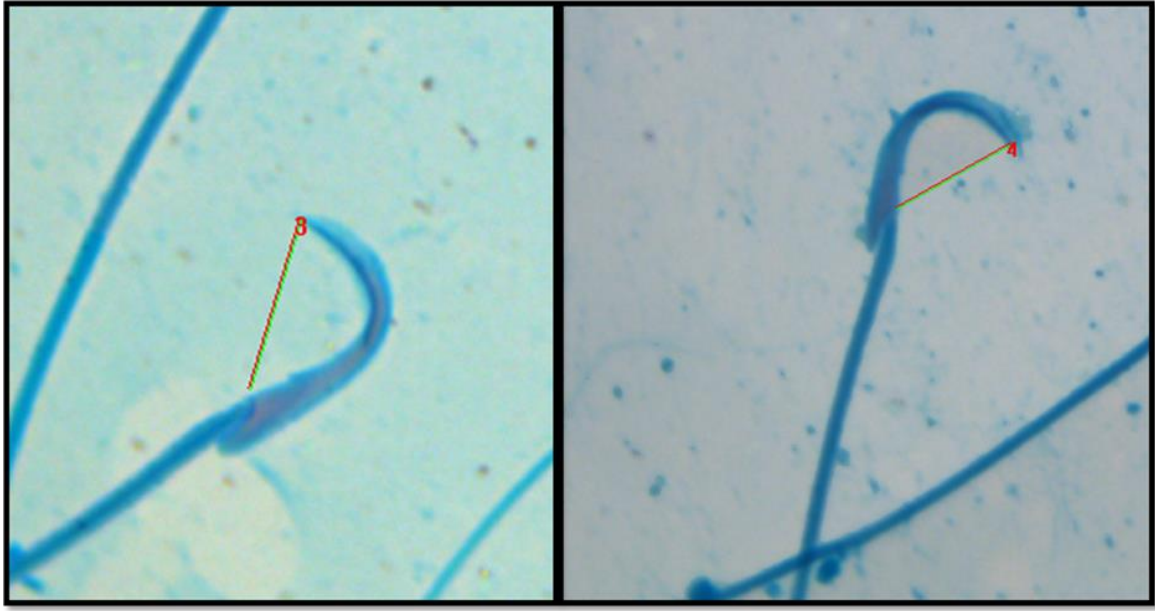
Resim 4.10. Akrozom anomalisi gösteren spermler. Akrozom (>) (Spermac x 1000).



Resim 4.11. Spermelerde stoplazmik droplet yapıları. Stoplazmik droplet (») (Spermac x 1000).



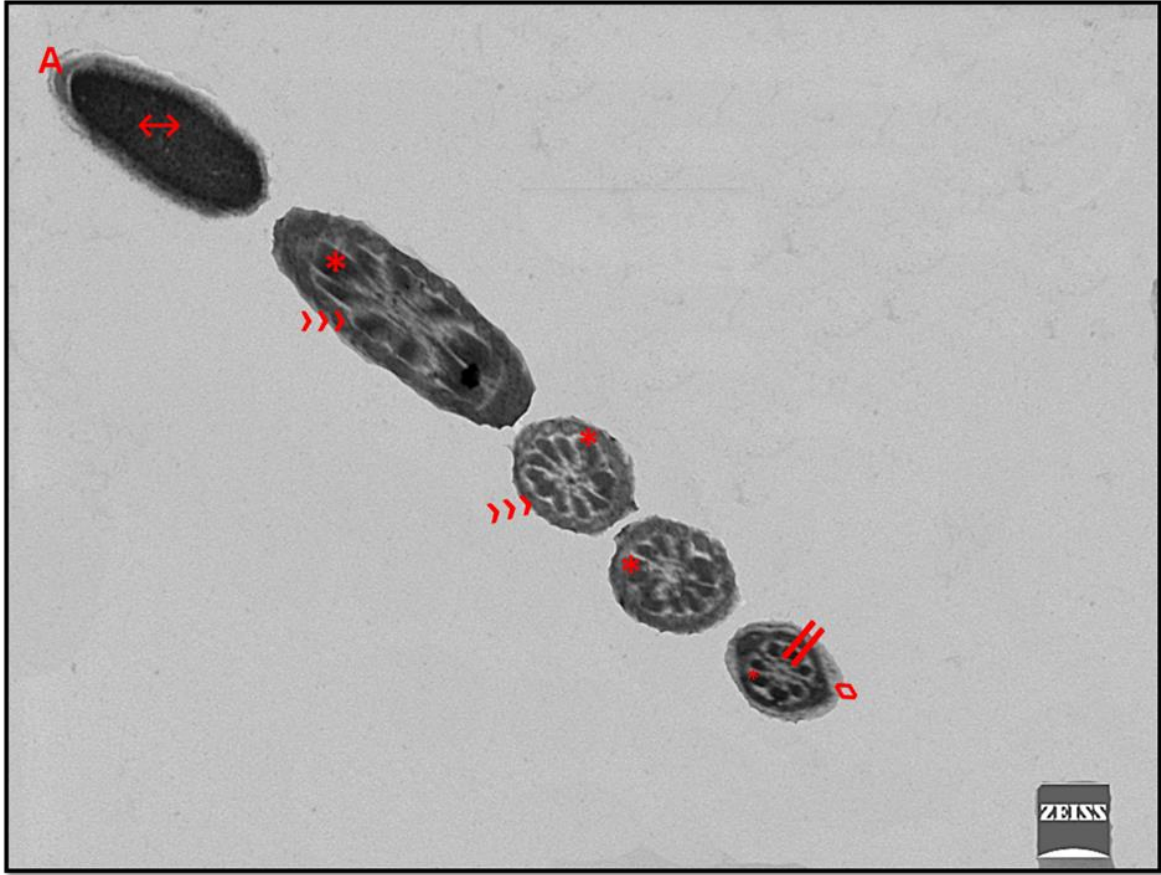
Resim 4.12. Çoklu anomali gösteren spermiler. Baş (Δ), boyun (\rightarrow), kuyruk (Δ) (Spermac x 1000).



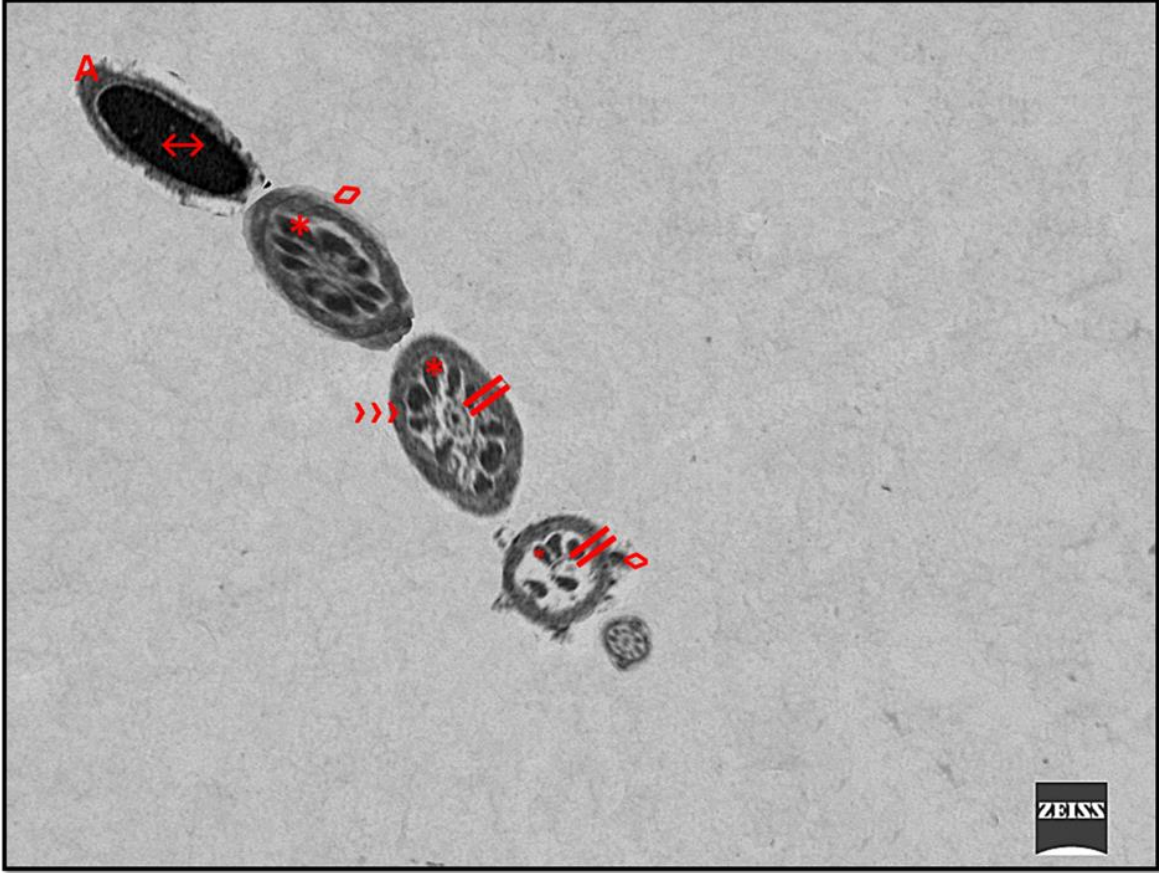
Resim 4.13. Manşet perinükleer halka ile çekirdek arka bölümü arası mesafe (ARC) ölçümü (Spermac x 1000).



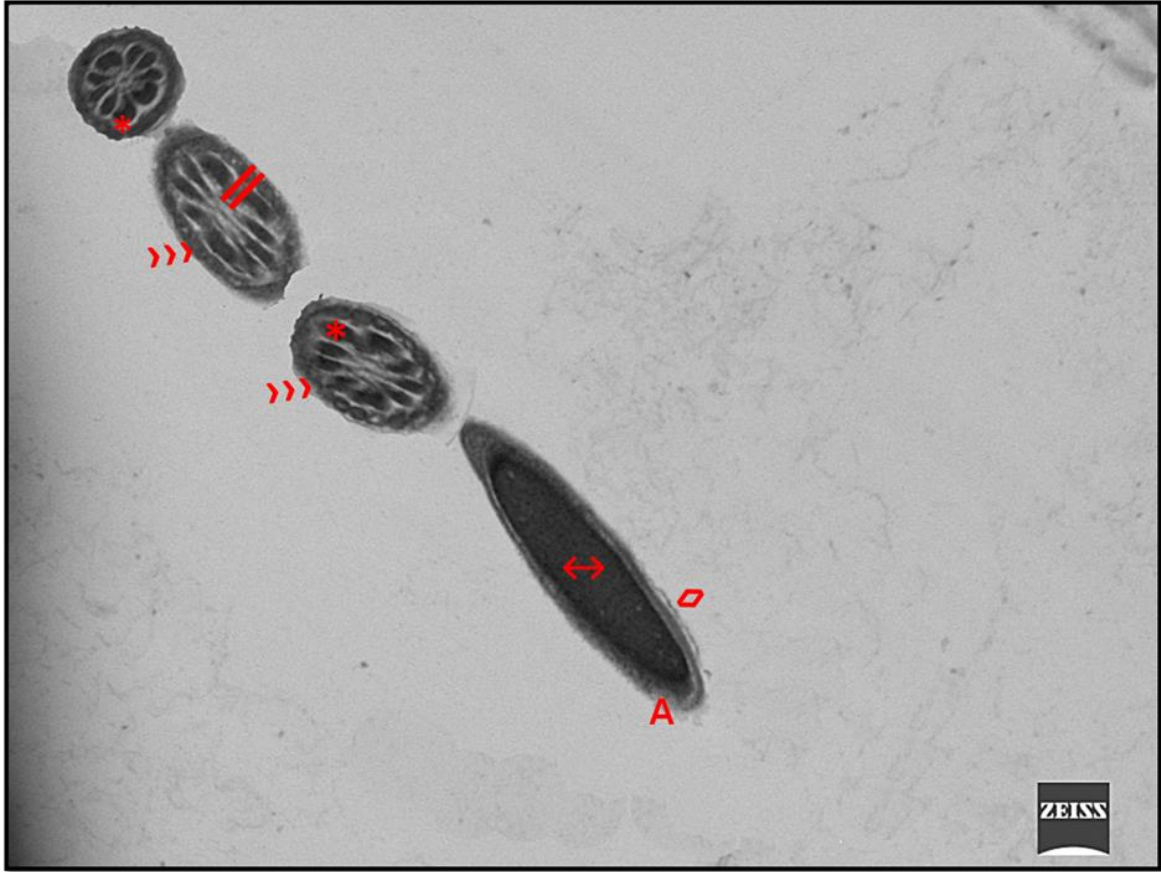
Resim 4.14. Kontrol grubuna ait elektron mikroskobik resimlerde akrozom (A), çekirdek (\leftrightarrow), aksonem (I), mitokondriyon (\ggg), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (\diamond) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).



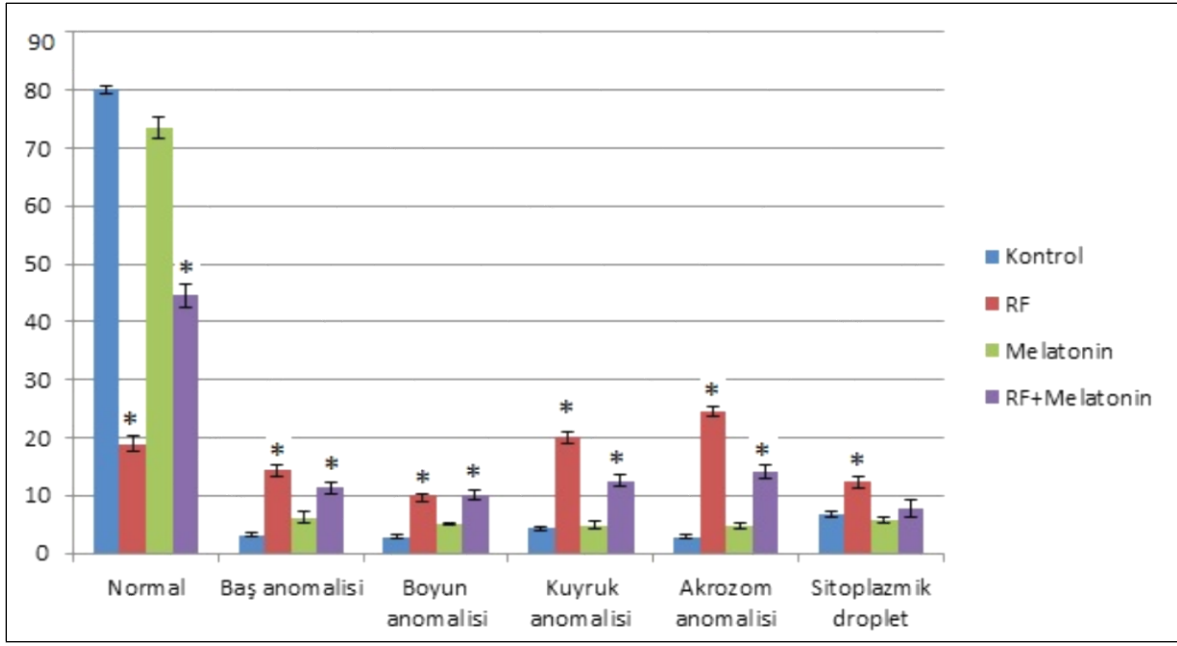
Resim 4.15. Melatonin uygulanan gruba ait elektron mikroskobik resimlerde akrozom (A), çekirdek (↔), aksonem (||), mitokondriyon (»»), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (◇) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).



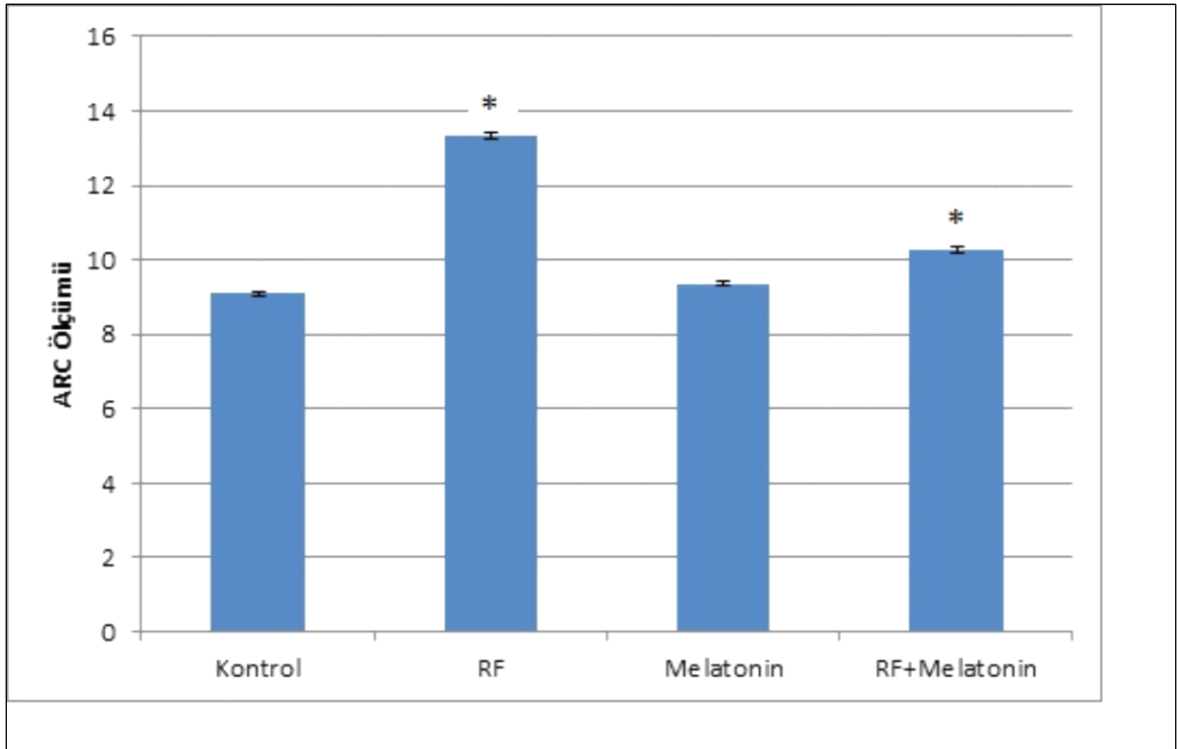
Resim 4.16. Radyasyon uygulanan gruba ait elektron mikroskopik resimlerde akrozom (A), çekirdek (↔), aksonem (|), mitokondriyon (⇔), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (◇) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).



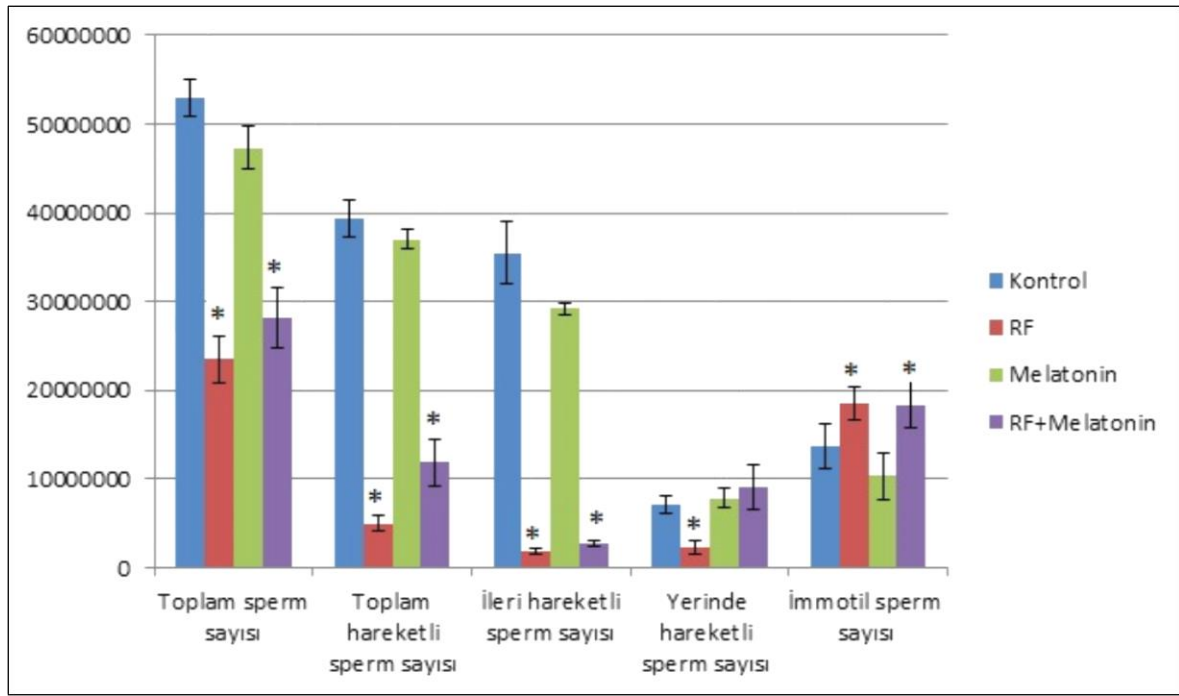
Resim 4.17. Radyasyon+Melatonin uygulanan gruba ait elektron mikroskopik resimlerde akrozom (A), çekirdek (\leftrightarrow), aksonem (|), mitokondriyon (\gg), dış yoğun fibril (*) ve hücre zarı (\diamond) yapıları (Uranil asetat-Kurşun sitrat x30.14).



Grafik 4.1. Gruplar arası normal yapıda olan ve anomali gösteren sperm sayılarına ait verilerin hata çubukları ile betimleyici istatistikleri.



Grafik 4.2. Gruplar arası ARC ölçümüne ait verilerin hata çubukları ile betimleyici istatistikleri.



Grafik 4.3. Gruplar arası spermiyograma ait verilerin hata çubukları ile betimleyici istatistikleri.

5. TARTIŞMA

Günümüzde teknolojinin hızla ilerlemesi ve gelişmesi elektromanyetik alanların yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu durum elektromanyetik kirliliği gündeme getirmiştir.

Radyofrekans (RF) yayan kaynakların günlük yaşamda birçok alanda kullanılması nedeniyle tüm dünyada insan organizması ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon- elektromanyetik kirlilik arasındaki ilişkiler ve etkilenmelerle ilgili çalışmalar 1990 lı yıllardan günümüze değin süregelmiştir.

Elektromanyetik dalga yayan aletlerin kullanımlarının yaygınlaşması cep telefonlarının sağlık risklerinin araştırılmasını tetiklemiştir. Cep telefonu basitçe bir radyo vericisi ve alıcısının birlikte tek bir araç üzerinde birleştirilmiş şekli olarak düşünülebilir. Cep telefonu yer istasyonu ile elektromanyetik dalgalar üreterek bağlantı kurmaktadır.

Analog telefonlar 800-900 MHz, dijital telefonlar 1850-1990 MHz arasındaki frekanslarda çalışırken teknolojinin hızla ilerlemesiyle yaşamımıza giren üçüncü nesil telefonlar (3G) 2000-2100 MHz frekans aralığında çalışmaktadır.

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

Elektromanyetik radyasyonun ısıtma yönünden insan vücudunda en etkili olduğu bölgeler diğerlerinden ayrıcalık olarak fazla ısıyı düzenleyemeyecek kan dolaşımı nedeniyle gözler ve testislerdir. Spermatogenezisin gerçekleşebilmesi için testiküler sıcaklık rektal ısıdan 2-3 °C az olmalıdır. Bu nedenle cep telefonu kullanım süresinin yanında vücudun neresinde taşındığı da önemlidir.

Cep telefonu kullanımı radyofrekans elektromanyetik dalgaların olumsuz etkilerine karşın giderek artmaktadır. Bu konuda en korkulanı, cep telefonlarının testiküler işleve hasar vererek spermiyum parametrelerini ve döllenmeyi olumsuz etkilemesidir.

2007 yılında Yan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sıçanları 18 hafta süresince günde 3 saat 800 MHz elektromanyetik alana etkin bırakmışlardır. Çalışmada 3588i Nokia markalı telefon kullanılmıştır. Spermiyum hareketliliği incelendiğinde, deney grubunda

spermiyumların çoğunun öldüğü gözlenmiştir. Testiste toplam spermiyum sayımında ise her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Deney grubunda canlı spermiyum yüzdesinde (%44.88) kontrol grubuna (%70) karşın belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Moleküler çalışmada CAD-1 ve ICAM-1 hücre yüzey adhezyon molekülleri incelenmiş ve gruplar arasında tutulum yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Deney sonunda gruplar arasında fasial ve rektal sıcaklık bakımından bir fark gözlenmemiştir [105].

Mailankot ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 28 gün, günde 1 saat mobil telefonda yayılan 0.9/1.8 GHz RF-EMR' ye etkin bırakmışlardır. Toplam spermiyum sayısı ve fasiyal ısı yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hareketli spermiyum sayısı ve serbest radikallere karşı vücudun antioksidan savunma düzeneğinde rol oynayan glutasyon içeriği incelendiğinde deney grubunda belirgin bir azalma saptanmıştır. Oksidatif stres yönünden incelendiğinde deney grubunda MDA düzeyinde artış belirlenmiştir [106].

Biz de çalışmamızda sıçanlara 90 gün süresince, günde 30 dakika, 2100 MHz frekans değerinde uyguladığımız radyasyon sonucunda, kaynak verileriyle uyumlu olarak toplam spermiyum sayısı ve toplam hareketli spermiyum sayısının azaldığını yapılan spermogram sonucunda istatistiksel olarak tespit ettik. İmmotil sperm sayısında, kontrol grubuna göre radyasyon (RF) ve radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda artış görülürken, sadece melatonin uygulaması yapılan grupta azalma olduğu ancak bu azalmanın anlamlı olmadığını belirledik.

Toplam spermiyum sayısı, hareketliliği, canlı spermiyum oranı, testis'in endokrin işlevi, normal ve anormal spermiyum miktarı döllemeyi etkileyen öğelerdir. Radyasyonun spermiyum miktarına etkisi kadar yapısı da önemlidir.

Kowalczuk ve arkadaşları spermiyum miktarı ve anomalitesini araştırmak ereğiyle erkek fındık farelerin vücutlarının arka yarısına 2.45 GHz, 44 W/kg SAR' lık mikrodalga radyasyonu 30 dakika süreyle uygulamışlar, radyasyonun anormal spermiyum miktarını arttırdığını ve yapısını değiştirdiğini rapor etmişlerdir [107].

Akdağ ve arkadaşları 9450 MHz mikrodalga ışınlamasından sonra farelerin testislerinde histopatolojik yozlaşmalar gözlemiş ve buna koşut olarak uzun süreli mikrodalga uygulamasının farelerin epididimal spermiyum sayısı, yapısı, testis ile epididimis ağırlıklarını etkilediğini ve bu belirtilerin uygulama süresine koşut arttığını ortaya koymuşlardır [108].

Salama ve arkadaşları tavşanlar ile yaptıkları çalışmada denekleri 12 hafta süresince günlük 8 saat 800 Mhz EMA' ya etkin bırakmışlardır. Çalışmanın sonucunda toplam spermiyum sayısı ve hareketliliğinin sırasıyla uygulamanın 8. ve 10. haftasında düştüğünü bildirmişlerdir. Deney ve kontrol grubu arasında spermiyum yapısı, canlı oran, spermiyum DNA hasarı ve testosteron hormon düzeyi yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histolojik incelemelerde ise seminifer tübül lümeni çapında azalma saptanmıştır [109].

Aitken ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fareleri 7 gün süresince 12 saat 900Mhz RF-EMR ' ye (SAR 90Mw/kg) etkin bırakmışlardır. DNA içeriğini ayrıntılı inceleyen araştırmacılar mitokondriyal genom ve nüklear genomun b-globulin lokusunda istatistiksel olarak anlamlı hasarlanmalar rapor etmişlerdir. Radyasyona etkin bırakılmış deneklerde spermiyum sayısı, yapısı, canlılığı yönünden ise belirgin bir etkilenme bildirilmemiştir [110].

2003 yılında Daşdağ ve arkadaşları Nokia 6110 cep telefonunu kullanmışlardır. Sıçanlar 1 ay süresince her gün 20 dk 890-915 MHz RF dalgalarına etkin bırakılmıştır. Çalışma sonunda, epididimal spermiyum sayı ve yapısında, seminifer tübül çaplarında, malondialdehit yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlememiştirlerdir. P53 immünreaktivitesi tüm gruplarda negatif bulunmuştur [111]. Bu araştırmacılar diğer bir çalışmada, bir GSM uyarıcısınca üretilen 900 MHz RF dalgalarına 10 ay süresince her gün 2 saat etkin bırakılan sıçan testislerinde spermatogonyumlarda apoptozis ve aktif Caspase-3 immünreaktivitesini incelemişlerdir. Sonuç olarak gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır ve cep telefonunun ürettiği RF dalgalarına etkin kalmanın sıçanlarda spermiogeneziste artmış bir apoptozise neden olmadığı sonucuna varmışlardır [112]. Daşdağ ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada ise sıçanlar 12 ay süresince 24 saat Wİ-Fi tarafından yayılan 2.4 GHz RF radyasyona etkin bırakılmıştır. Spermiyum yoğunluğu ve hareketliliği, testis, prostat, epididimis ağırlıklarında her iki grup arasında bir fark görülmemiştir. Spermiyum yapı değerlendirmesinde ise deney grubunda baş anomali yüzdesinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Ancak toplam yapı değerlendirmesinde anomali yüzdesi yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir [113].

2013 yılında Trosic ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sıçanları 2 hafta süresince günde 1 saat 915 Mhz 0.6 W kg-1 SAR' lık elektromanyetik alana etkin bırakmışlardır. Sonuç olarak, deney ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığı, rektal sıcaklık, toplam spermiyum sayısı, morfolojisi ve hareketliliği açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir [114].

2013 yılında Singhal ve arkadaşları cep telefonu radyasyonunun sıçan spermiyum yapısı üzerine etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar 18 adet sıçanı 1 kontrol ve 2 deney grubu olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Deney gruplarına 2 ay süresince günde 5 saat cep telefonu radyasyonu uygulamışlardır. Cep telefonu, 2. grupta 4.5 saat durağan yarım saatte aktif konuşma konumunda iken 3. grup da 4 saat durağan, 1 saat aktif konuşma konumunda tutulmuştur. Anormal spermiyum oranı deney gruplarında kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunurken, 3. gruptaki anormal spermiyum oranı da 2. gruba oranla yüksek izlenmiştir [115].

Bizim çalışmamızda da 12 hafta süresince, günde 30 dakika, 2100 MHz radyasyona etkin bırakılan sıçanlardan elde edilen spermiyumlar üzerinde yapılan morfolojik incelemelerimiz sonucunda değişik anomalilere sahip spermiyumlar gözlemlendi. Anomali gösteren spermiyumların radyasyon uygulanan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde artış gösterdiği dikkati çekti. Radyasyon grubunda en fazla akrozom anomalisi görüldüğü istatistiksel olarak belirlendi.

Sürekli cep telefonu kullanımının insan semen kalitesi üzerine olumsuz etki yapabileceği öne sürülmektedir ve radyasyonun insan spermiyumu üzerine etkisini araştıran birçok çalışma da yapılmıştır.

Agarwal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, deneklerden aldıkları spermiyum örneklerini, Sony Ericsson W300i markalı, (GSM 850 MHz, maksimum güç < 1W; SAR: 1,46 W/kg) telefonla 2,5 cm uzaklıkta 60 dakika aynı ortamda tutmuşlardır. Spermiyum hareketliliği ve canlılığında azalma, ROS (serbest oksijen radikalleri) düzeyinde artma izlenirken gruplar arasında spermiyum yoğunluğunda fark görülmemiştir [116]. Aynı araştırmacıların bir diğer çalışmalarında ise denekleri cep telefonu kullanım bilgilerine göre 4 gruba ayırmışlardır. Araştırmacılar cep telefonu kullanan deneklerden alınan spermiyum örneklerini Dünya Sağlık Örgütü'nün spermiyum parametrelerine göre değerlendirmişlerdir. Semen analizi sonucunda; spermiyum sayısı, hareketliliği, canlılığı ve normal yapısının artan günlük telefon kullanım sürelerine koşut olarak azaldığı belirtilmiştir [117].

Fejes ve arkadaşları 2004 yılında 13 ay süresince 221 erkekle bir çalışma yapmışlar ve çalışmaya katılan bireyler yoğun bir şekilde cep telefonu kullananlar ve kullanmayanlar olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada araştırmacılar 900-2000 MHz RF aralığında radyasyon yayan cep telefonlarını pantolon ceplerinde ya da bellerindeki taşıyıcılarda taşıyan yoğun

kullanıcılar grubunun spermiyum sayısının diğer gruba karşın %30 oranında azaldığını bildirmişlerdir [118]. Fejes I ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışma sonunda cep telefonu taşıma ve kullanım süresi arttıkça, hızlı ileri hareketli spermiyum sayısında azalma olduğunu gözlemişlerdir [119]. Benzer bir şekilde Davoudi ve arkadaşları günde 6 saat cep telefonu kullanan erkeklerde ileri hızlı hareketli spermiyum oranının %32,3'den %26,1'e gerilediğini bildirmişlerdir [120].

Biz de 90 gün süresince günde 30 dakika 2100 MHz frekans değerinde uyguladığımız radyasyon sonucunda ileri hareketli spermiyum sayısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalma gösterdiğini uygulanan spermioqram testi sonucunda gözlemledik.

Falzone ve arkadaşları çalışmalarında, deneklerden aldıkları spermiyum örneklerini bir saat süresince 900 MHz GSM benzeri, SAR değeri 2,0 W/kg ve 5,7 W/kg olan cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. SAR değeri, 2,0 W/kg uygulamasında mitokondriyon membran erkinde önemli bir fark gözlenmemişken bu parametrenin SAR 5,7 W/kg uygulamasında önemli derecede azaldığı belirlenmiştir [121]. Aynı araştırmacılar 2011 yılında yaptıkları çalışmalarında ise deneklerden aldıkları spermiyum örneklerini, 1 saat süresince SAR değeri 2,0 W/kg olan 900 MHz cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. Deney sonunda cep telefonu radyasyonunun akrozom reaksiyonu oranına bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Morfometrik çalışmalar sonunda, spermiyumların baş bölgesinde ve akrozom yüzdesinde azalma saptamışlardır [122].

De Iuliis ve arkadaşları deneklerden aldıkları spermiyum örneklerini, 16 saat süresince, SAR değeri 0,4-27,5 W/kg olan 1,8 GHz radyofrekans elektromanyetik alana etkin bırakmışlardır. Deney sonucunda, SAR değeri ve etkin bırakılma süresi arttıkça spermiyum hareketliliği ve canlılığının azaldığı, ROS miktarının ve DNA hasarının arttığı gözlenmiştir [123].

Bizim çalışmamızda da 2100 MHz radyasyona etkin bırakılan gruba ait spermiyumlar üzerinde yapılan elektron mikroskopik incelemelerde; akrozomda deforme alanlar, zar bütünlüğünün yer yer bozulması ve akrozom çekirdek içeriğinde ayrışmalar gözlendi.

Cep telefonlarının dokular üzerindeki etkilerini morfometrik olarak inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır.

Imai ve arkadaşları çalışmalarında sıçanların genital olgunluğa ulaştıkları 5. haftada, günde 5 saat, 5 hafta süresince SAR değeri 0,4 ve 0,08 W/kg olan cep telefonu stimülatörünü kullanmışlardır. Deney sonunda vücut ağırlığında, testis, epididimis, seminal vezikül ve prostat ağırlıklarında herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Bunların yanında testiküler ve epididimal spermiyum sayısında, yapı ve hareketliliğinde önemli bir değişim gözlenmemiştir. Ancak SAR değeri 0,4 W/kg uygulaması sonucunda testiküler spermiyum sayısında anlamlı azalma saptanmıştır [124].

Özgüner ve arkadaşları çalışmalarında; Sprague-Dawley tipi sıçanları günde 30 dk haftada 5 gün 4 hafta süresince 900 MHz elektromanyetik alana etkin bırakmışlardır. Sonuç olarak; testis ağırlıklarında anlamlı fark belirlenmemiş ancak seminifer tübül çaplarında ve epitel kalınlığında deney grubunda azalma gözlenmiştir [125].

Ribeiro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçanlar 11 hafta süresince, günde 1 saat 1,835 – 1,850 MHz aralığında cep telefonu radyasyonuna etkin bırakılmıştır. Deney sonunda; rektal ısı, toplam vücut ağırlığı, testis ve epididimis ağırlığı, epididimal spermiyum sayılarında ve toplam testosteron düzeylerinde gruplar arası değişiklik saptanmamıştır. Seminifer tübüllerde önemli histopatolojik değişim belirlenmemiştir. Seminifer tübül çapının, yuvarlak spermatid sayısının, pakiten evre spermatosit sayısının ve Sertoli hücre sayısının deney grubunda azalmadığı izlenmiştir [126].

Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçanlara günde 90 dakika, haftada 5 gün 15'er dakikaya ayrılmış 45 dakikalık evrelerde 12 hafta süresince SAR değeri 2.0 W/kg olan 848.5 MHz radyofrekans uygulayarak cep telefonlarının testis yapısına olası etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonunda vücut, testis ve epididimis ağırlıklarında, rektal ısıda, toplam spermiyum sayısında, seminifer tübül çapında, P53, bcl-2, caspase 3 ekspresyonunda gruplar arası anlamlı bir fark izlenmemiştir [127].

Cep telefonu radyasyonunun hormonlar üzerine etkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Koyu ve arkadaşları 900 MHz elektromanyetik alanın sıçanlarda kortizol ve testosteron hormonları üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Çalışmada sıçanlar 4 hafta süresince haftada 5 gün ve günde 30 dakika 900 MHz dalga frekansında EMA' ya etkin bırakılmıştır. Çalışmanın sonucunda; deney grubunun testosteron düzeyleri kontrol grubuna karşı anlamlı olarak düşük bulunurken, deney grubunun kortizol düzeylerinin kontrol grubuna karşı anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar cep telefonu

RF radyasyonunun nöroendokrin sistem üzerindeki etkilerinin ısı ya da stres kökenli olabileceğini benimsemişlerdir [128].

Sert ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sıçanları 5 hafta süresince günde 3 saat uyguladıkları 0,8 mT ELF manyetik alana etkin bırakmışlardır. Sonuç olarak 0,8 mT ELF manyetik alanın erkek sıçanların epididimal spermium miktarını değiştirmediğini, ancak bazı anormal yapıdaki spermium yüzdelerini ve testosteron hormon düzeyini değiştirdiğini bildirmişlerdir [129].

Daşdağ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada konuşma konumunda olan cep telefonu RF radyasyonuna etkin bırakılan sıçanların testislerinde lümen içi spermiumlarda azalma ve seminifer tübüllerde %50 oranında azalmış spermatogenezis izlemiştir. Sham grubunda ise spermatogenezisin tamamlanmış olduğunu ve lümenin olgun spermiumlarla dolu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca deney grubunda rektal ısının istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar cep telefonu RF radyasyonuna etkin bırakılan sıçanların sadece testislerini değil, beyin, göz, kulaklar, akciğer ve karaciğer, kalp, böbrekler, ince ve kalın barsaklar ile derilerini de incelemişlerdir. Ancak en belirgin etkilenmenin testislerde olduğunu bildirmişlerdir [130].

Epifiz bezince salgılanan melatonin'in güçlü bir antioksidan olduğu ve dokularda lipid peroksidasyon sonucu oluşan oksidatif hasarı önlediği bildirilmektedir. Melatonin antioksidanlar içerisinde, en güçlü radikal tutucu olduğu öne sürülmektedir. Melatonin tüm hücre ve hücre içi yapılara kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu da serbest radikallere ulaşıp zararsız hale getirebilmesi için önemli bir özelliktir [131,132]. Serbest radikaller, hücrenin lipid, protein, DNA, enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki edebilir. Lipitler bunlardan en duyarlı olanlarıdır. Polisantüreyaağ asitlerinin oksidatif yıkımına lipid peroksidasyonu denir ve dokuya çok zararlıdır. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit oluşur (MDA). Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir ve oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılmaktadır [133].

Son zamanlarda, değişik dokular üzerinde yapılmış olan araştırmalarda, melatonin' in antioksidan özelliği vurgulanmış ve melatonin hormonunun oksidatif strese bağlı olarak oluşan doku hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir.

Erol ve ark., sıçan beyin korteksinde gama-radyasyona bağlı olarak gelişen MDA düzeylerindeki artışın, melatonin uygulaması ile azaldığını ve lipid peroksidasyonun önlendiğini göstermişlerdir [134].

Özgüner ve arkadaşları mobil telefondan yayılan 900 MHz EMR' nın böbrek tübüllerinde oluşturabileceği hasara karşı melatonin'in 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' ye etkin kalmış sıçanlarda ise idrar NAG (N- Asetil-Glukozaminidaz) ve renal MDA' nın arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak melatonin'in oksidatif stresi azaltma yoluyla böbrek tubüleri hasarını önleyebileceğini bildirmişlerdir [135].

Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında 900 MHz elektromanyetik dalgaların deri üzerindeki etkilerini ve buna melatonin'in koruyucu rolünü araştırmışlardır. EMA' ya etkin kalan grupta stratum korneum' da kalınlaşma, epidermis atrofisi, papillamatozis, bazal hücre çoğalması, artmış granüler hücre katmanı, dermiste kapiller çoğalma, 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 [136].

Çalışmamızda spermiyumlar üzerinde yapılan elektron mikroskopik incelemeler sonucunda radyasyon grubunda görülen akrozomda deforme alanların ve akrozom çekirdek içeriğinde ayrışmaların uygulanan melatonin ile normal yapısına döndüğü dikkati çekti.

Koyu ve arkadaşları 2005 yılında sıçanların serum nokturnal melatonin düzeyleri üzerine 4 hafta süresince haftada 5 gün, günde 30 dk süre ile uygulanan 900 MHz ve 1800 MHz EMA' nın etkilerini incelemişlerdir. İmmünoerojik olarak ölçülen melatonin yoğunluklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir [137].

Melatonin' in radyasyon üzerindeki olası koruyucu etkilerini incelediğimiz çalışmamızda, melatonin'in hareketli spermiyum sayısında artışa neden olduğu ancak yapılan elektron mikroskopik değerlendirmelerde melatonin'in koruyucu etkisinin hücre zarındaki radyasyona bağlı gerçekleşen bozulmalarda yetersiz kaldığı kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; yapılan spermiyogramda, ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik değerlendirmelerinde cep telefonu radyasyonunun spermiyumlarda dejeneratif değişimlere neden olduğu, koruyucu olarak uygulanan melatonin' in ise, hareketli spermiyum sayısında artışa neden olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan elektron mikroskopik değerlendirmelerde melatonin' in koruyucu etkisinin hücre zarındaki radyasyona bağlı gerçekleşen bozulmalarda yetersiz kaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında melatonin' in cep telefonu radyasyonunu önleme açısından kullanılabilir bir antioksidan olabileceği ancak tüm anomalileri engelleme konusunda yeterli olamadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yağmur F., Bozbıyık A. (2013), Hancı H Elektromanyetik Dalgaların insan Biyokimyası Üzerine Etkileri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*; 13: 297-296.
2. Radyasyon ve Sağlık (1994). *Teknik Rapor No:1 HASAK, Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı*, Ankara.
3. Knaw B. (1998).Radiation, non-ionizing. *Encyclopedia of occupational health and safety*,vol:2, fourth edition, ILO, Geneva.
4. International Telecommunication Union; <http://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Documents/facts/ICTFactsFigures2013.pdf>
5. Çoruh D. (2010). *Cep Telefonu Kullanımının İnvitro Düzeyde Bazı Semen Parametrelerine Etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.
6. Maes, A., Collier, M., Verschaeve, L. (2001). Cytogenetic Effects of 900 MHz (GSM) Microwaves on Human Lymphocytes. *Bioelectromagnetics*, v.22, 91-96.
7. Elder, J., Chou, C. (2003). Audiotory Response to Pulsed Radiofrequency Energy. *Bioelectromagnetics Supplement*, v.6, 162-173.
8. Marino, A., Nilsen, E., Frilot, C. (2003). Nonlinear Changes in Brain Electrical Activity Due to Cell Phone Radiation. *Bioelectromagnetics*, v.24, 339-346.
9. Hossmann, K., Hermann, D. (2002). Effects of Electromagnetic Radiation of Mobile Phones on the Central Nervous System, *Bioelectromagnetics*, v.24, 49-62.
10. Black, D., Heynick, L. (2003). RF Effects on Blood Cells, Cardiac, Endocrine, and Immunological Functions. *Bioelectromagnetics Supplement*, v.6, 187-195.
11. Agarwal, A. (2007), Cell Phones and Male Infertility: Dissecting the Relationship. *Reproductive Biomedicine Online*, Vol 15, No, 3, 266-270 (www.rbmonline.com/Article/2923).

12. Erogul, O., Oztas, E., Yildirim, I. (2006). Effects of Electromagnetic Radiation from a Cellular Phone on Human Sperm Motility: An In Vitro Study. *Archives of Medical Research*, 37, 840-843.
13. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. (1997) . *Experimental Physiology*, 82: 291-295.
14. Seymour, T., Li, S. and Morrissey, M. (1996). Characterization of a natural antioxidant from shrimp shell waste, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44 682–5.
15. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. and Torchia, M.G. (2009). *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects*. (Çev. S. Müftüoğlu, P. Atilla ve F. Kaymaz). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. (Eserin orijinali 1974' te yayımlandı.). 174-180
16. Sadler, T. W. (2011). *Langman Medikal Embriyoloji*. (Çev: Başaklar, A. C.). Ankara: Palme Yayıncılık. (Eserin orijinali 2011'de yayımlandı.). 246-250.
17. Coşgun, A. ve Aras, D. (1998). *Anatomi-Histoloji-Embriyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 230-236.
18. Aytekin, Y. Ve Gürsoy, E. (2000). *Renkli Embriyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1-20.
19. Ozan, H. (2004). *Ozan Anatomi*. (2. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 304-309.
20. Ekinci, S. ve Hatipoğlu, G. H. (2005). *Tıbbi Terminoloji*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi
21. Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş*. (Çev: Demir, R). Ankara: Palme Yayıncılık. 550-553 .
22. Hatipoğlu, M. T., Hatipoğlu, G. (2006). *Yüksekokullar Anatomi Ders Kitabı*. Ankara: Selvi Yayınevi; 200-202.
23. Moore, K.L. and Dalley, A.F. (2007). *Kliniğe Yönelik Anatomi*. (Çev. K. Şahinoğlu). Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. (Eserin orijinali 1999' da yayımlandı.).
24. Yıldırım, M. (2003). *İnsan Anatomisi*. (6.baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2006.

25. Yücel, H.A. (2003). *Erkek Genital Sistemi Sistemik Anatomi*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 549-551.
26. Aktümsek A. (2001). *Anatomi ve Fizyoloji (İnsan Biyolojisi)*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım
27. Cumhuriyet, M., Yener, N., Tuncel, M. (2001). *Temel Anatomi*. (1. baskı).Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 287-291.
28. Özden, M. (2012). *Anatomi ve Fizyoloji*. Ankara: Özkan matbaacılık; 406-409.
29. Arıncı, K. ve Elhan, A. (2006). *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitabevi.
30. Ozan, H. (2006). *Ozan anatomi*. (2. Baskı). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 308-311.
31. Coşgun, A. Ve Aras, D. (1998). *Anatomi-Histoloji-Embriyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp
32. Dere, F. (1994). *Anatomi*. (3.baskı). Adana: Genel Dağıtım; 677-688
33. Moore, K.L. ve Agur A.M.L. (2006). *Temel Klinik Anatomi*. (çev Elhan A). Ankara: Güneş Kitabevi
34. Leonhardt, H.,Kahle, W., Platzer, W. (1986). *Anatomi Atlası Karın ve İç Organlar*. (Çev: Kazancıgil, A., Atay, T.). İstanbul: Arkadaş Tıp Kitapları; 267-277.
35. Drake, R. L. Ve Vogl, W. (2007). *Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi*. (Çev: Yıldırım, M.). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı: Güneş Kitabevi
36. Erdoğan, D., Görgün, M., Hatipoğlu, T. ve Ilgaz, C. (2007). *Özel Histoloji*. (2. Baskı.) Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 156-174.
37. Gartner, L. P., Hiatt, J. L. (2007). *Color Textbook of Histology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 487-500.
38. Junqueira, L.C. and Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji*. (Çev. Y. AYTEKİN ve S. Solakoğlu). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. (Eserin orijinali 2003'te yayımlandı.).

39. Erdoğan, D., Hatipoğlu, M.T., Görgün, M., Ilgaz, C. (2008). *Genel Histoloji*. 3. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2008.
40. Akay, M.T. (2001). *Genel Histoloji*. Ankara: Palme Yayıncılık.
41. Ross, M.H., Romrell, L.J. and Kaye, G.I. (1995). *Histology A text and Atlas*. (3rd edition). Amerika: Williams and Wilkins; 487-645.
42. Henrikson, R.C., Kaye, G.I., Mazurkiewicz, J.E. (1997). *NMS Histology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 651-700.
43. Young, B. (2000). *Heath JW. Wheater's functional histology*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
44. Ovalle, W.K. and Patrick, C.N. (2009). *Netter Temel Histoloji*. (Çev. S. Müftüoğlu, P. Atilla ve F. Kaymaz). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.; 379-395.
45. Erkoçak A. (1982). *Özel Histoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi; 163-191.
46. Fawcett, D.W. (1994). *Histology*. Chapman & Hall; 805-853
47. Çöven, N. (1994). *Prenatal ve postnatal dönemdeki ratlarda testisin histogenezisi üzerinde ışık mikroskopik çalışmalar*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
48. Straus, J.F., Barbieri, R.L. (2006). *Yen ve Jaffe Üreme Endokrinolojisi*. (Çev: Günalp, S.). Ankara: Güneş Kitabevi.
49. Orwiga, K.E., Shinohara, T., Avarbocka, M.R., Brinster, R.L. (2002). *Functional Analysis of Stem Cells in the Adult Rat Testis*. *Biology of Reroduction*: 944-949.
50. Wheater, P.R., Burkitt, H.G., Daniels, V.G. (1987). *Functional Histology*. Edinburgh London Melbourne and New York: 329-336.
51. Gür, F. (2010). *Sıçanlarda, Prepubertal Dönemde Oluşturulan Ebididimal Obstrüksiyonun; Testiste, Androjen Reseptör Dağılımı ve Seminifer Tübül Gelişimine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

52. O'Donnell, L., Robertson, K.M., Jones, M.E., Simpson, E.R., (2001). Estrogen and spermatogenesis. *Endocrine Reviews*: 289-318.
53. Ganong, W.F. (2002). *Tıbbi Fizyoloji*. (Çev: Türk Fizyoloji Bilimler Derneği). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 415-418.
54. Noyan, A. (2011). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. (19. Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık.368-373.
55. Bullock, J., Boyle, J., Wang, M.,(1994). *Fizyoloji*.(Çev: Hariri N). İzmir: Saray Tıp Kitabevi.375.
56. Costanzo, L. S. (2003). *Physiology: Board Review Series*. Philadelphia: Lippincott W&W.268-275.
57. Yaman K. (1999). *Fizyoloji*. Bursa: Vipaş, 478-479.
58. Erbaş, D., Öz, E., Öztürk, G. (1998). *Fizyoloji-Sağlık Meslek Liseleri Ders Kitabı*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 149.
59. Özbey, G. (2006). Erkeklerde hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı (derleme). *Androloji Bülteni* 25: 132-137.
60. Lerner, B. (1958). Isolation of Melatonin, The Pineal Gland Factor that lightnes melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, 80(2), 2587
61. Kus, İ., Sarsılmaz, M. (2002). Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 22, 221-226.
62. Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. *New England Journal of Medicine*, 336: 186-195.
63. Ayar, A., Kutlu, S., Yılmaz, B., Kelestimur, H. (2001). Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinology Letter*; 22: 301-306.
64. Leeson, T.S., Leeson, C.R., Paparo, A.A., (1988). *Text / Atlas of Histology* Philadelphia, WB Saunders Co.594-7.

65. Pekmez, H. (2004). *Melatonin Hormonunun Miyometriyum Kasılması Üzerindeki Etkileri*. Doktora tezi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Elazığ.
66. Arendt, J. (1998). Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod*, 3(1):13-22.
67. Vanecek, J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiological Review*, 78, 687-721.
68. Kelestimur, H. (1996). İnsanda pineal bezin fonksiyonları. *Fırat Üniv Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10, 141-47.
69. Erlich, S.S., Apuzzo, MLJ. (1985). The Pineal Gland: Anatomy, Physiology and Clinical Significance. *Journal of Neurosurgery*; 63: 321-41.
70. Cagnacci, A. (1996). Melatonin in Relation to Physiology in Adult Humans. *Journal of Pineal Research*, 21: 200-13.
71. Kuş, M. (2006). *Sıçanlarda Formaldehit maruziyetiyle testislerde oluşan morfolojik değişiklikler üzerine melatonin hormonunun koruyucu etkisi*. Yüksek lisans tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi (Tıp) Anabilim Dalı, Afyon.
72. Binkley, S. (1988). The Pineal: Endocrine and Nonendocrine Function, New Jersey, *Prentice Hall Endocrinology Series*. 185-91.
73. Oner, H., Kus, I., Oner, J., Ogeturk, M., Ozan, E., Ayar, A. (2004). Possible effects of melatonin on thymus gland after pinealectomy in rats. *Neuroendocrinology Letters* 25, 115-18.
74. Hansen, J.M., Go, Y.M., Jones, D.P. (2006). Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. *Annual Review of Pharmacology Toxicology* 46, 215-34.
75. Reiter, R.J. (2003). Melatonin: clinical relevance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology Metabolism* 17(2):273-285.

76. Reiter, R., Tang, L., Garcia, J. (1997). Pharmacological actions of melatonin on oxygen radical pathophysiology. *Life Science*, 60(25):2255-227
77. Boutin, J.A., Delagrangé, P., Rettori, M.C. (2000). Melatonin: molecular pharmacology and therapeutic applications. *Medicographia*, 22: 72-80.
78. Horne, J.A., Ostberg, O. (1997). Individual differences in human circadian rhythms. *Biological psychology*.
79. Çoruh, D. (2010). Cep Telefonu Kullanımının İn Vitro Düzeyde Bazı Semen Parametrelerine Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya.
80. Hulbert, A.L., Metcalfe, J.C., Hesketh, R. (1998). Biological responses to electromagnetic fields. *The FASEB Journal*, 12:395-420.
81. ÇevreOrman.Gov.Tr, Elektromanyetik Radyasyon Bilgilendirme Çalışması. www.Cevreorman.Gov.Tr/Belgeler/ERadyasyon.Pdf
82. Yağmur, F., Bozbıyık, A., Hancı, D. (2003). Elektromanyetik Dalgaların İnsan Biyokimyası Üzerine Etkileri. *Sted*, 12: 296–97.
83. Bold, A., Toros, H., Şen, O. (2003). Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi. *III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu İTÜ İstanbul*, 236-561.
84. Şeker, S., Çerezci, O. (2000) *Radyasyon Kuşatması*, Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi-matbaası, İstanbul
85. Tatak, F., Tiryakioğlu, İ., Yılmaz, İ. (2005). GPS’de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağlığına etkilerinin irdelenmesi, Harita Kadastro Mühendisleri Odası Mühendislik Ölçmeleri STB Komisyonu, *2.Mühendislik Ölçmeleri Sempozyumu*, 641-648.
86. Erdemli, C. (2013). *Mobil Telefon Radyasyonunun Erkek Genital Kanallarında Oluşturabileceği Yapısal Değişimler*.Yüksek Lisans tezi, Gazi Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
87. Elektromanyetik Alan (2006). *Bilim ve Teknik Dergisi*, 79–81.

88. Halliday, D., Resnick, R. (1991). *Fiziğin Temelleri* (Çev: Yalçın, Cengiz) Arkadaş.
89. Tübitak–bülten, 2001, Elektromanyetik Dalgalar ve insan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları. Tübitak 2001.
90. Koç, A. (2008). *Antioksidanların Cep Telefonu ile Oluşturulmuş Testiküler Apoptozis ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri*. Uzmanlık Tezi, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara.
91. Dural, G. Ruacan, Ş. (2001). Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı, Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları, *Tübitak Bilten*, Ankara, 4-21.
92. Adey, W.R. (1981). Tissue Interactions with Non-Ionizing Electromagnetic Fields. *Physiology Reviews*, 61: 435-513
93. Okçu Yaykaşlı E. (2006). *Cep Telefonu Radyasyonunun Sıçan (Wistar Albino) Karaciğer Dokusundaki Oksidant / Antioksidant Dengesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
94. Grunner, O. (1980). Intermittent electromagnetic fields and their effect on awareness and headache, *Fysiatr Revmatol Vestn*, 58, p:206-215.
95. Vaizoğlu, S.A, (2001), *Yüksek gerilim hatlarına ve diğer faktörlere bağlı düşük frekanslı elektromanyetik kirlilik durumunun ve bazı sağlık etkilerinin belirlenmesi*, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
96. WHO, (1998). Electromagnetic Fields and Public Health, Public Perception of EMF Risks, Fact Sheet 184, WHO, Geneva, Switzerland
97. Çeliközlü, S. (2010). *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, Kütahya.
98. Ahlbom, A., Gren, A., Kheifets, L., Savitz, D., Swerdlow, A. (2004). Epidemiology of Health Effects of Radiofrequency Exposure. *Environ Health Perspect*, 112(17):1741-1754

99. Knaw, B. (1998). Radiation, non-ionizing. *Encyclopedia of occupational health and safety*, vol:2, fourth edition, ILO, Geneva.
100. Moulder, J.E. (1998). *Cellular Phone Antennas and Human Health*.
101. Tübitak–bülten, 2001, Elektromanyetik Dalgalar ve insan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları. Tübitak .
102. Okçu Yaykaşlı E. (2006). *Cep Telefonu Radyasyonunun Sıçan (Wistar Albino) Karaciğer Dokusundaki Oksidant / Antioksidant Dengesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
103. Arslan, S., (2000). *GSM 900 baz istasyon servis sayılarının simülasyon (benzetim) ve amaç programlama tekniklerinin kullanılması*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara
104. Candan, M.M., (2002). *Üçüncü Nesil Mobil Haberleşme sistemleri için Türkiye’de Uygulanacak frekans bandı, Lisans, servisler, Uygulamalar ve Ülkemizdeki Durumu*.Uzmanlık Tezi, Telekomünikasyon Kurumu, Ankara. 127s.
105. Yan, J.G., Agresti, M., Bruce, T., Yan, Y.H., Granlund, A., Matloub, H.S. (2007). Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. *Fertility and Sterility*, 88:957.
106. Mailankot, M., Kunnath, A.P., Jayalekshmi, H., Koduru, B., Valsalan, R. (2009). 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)*, 64:561-5.
107. Kowalczyk, C.I., Saunders, R.D., Stapleton, H.R. (1983). Sperm count and sperm abnormality in male mice after exposure to 2.45 GHz microwave radiation, *Mutation Research*,122(2), 155-61.
108. Akdağ, M.Z., Çelik, M.S., Ketani, A., Nergiz, Y., Deniz, M., Daşdağ, S. (1999). Effect of chronic Low-Intensity Microwave Radiation on Sperm Count, sperm Morphology, and testicular and Epididymal Tissues of Rat. *Electro- and Magnetobiology*, 18:133-141.

109. Salama, N., Kishimoto, T., Kanayama, H.O. (2010). Effects of exposure to a mobile phone on testicular function and structure in adult rabbit. *International Journal of Andrology*, 33:88-94
110. Aitken, J., Bennetts, L.E., Sawyer, D., Wiklendt, A.M., King, B.V. (2005). Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in male germ line. *International Journal of Andrology*, 28:171-179.
111. Dasdag, S., Akdag, M., Aksen, F., Yilmaz, F., Bashan, M., Salih Celik, M. (2003). Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics*, 24:182-8.
112. Dasdag, S., Akdag, M.Z., Ulukaya, E., Uzunlar, A.K., Yegin, D. (2007). Mobile Phone Exposure Does Not Induce Apoptosis on Spermatogenesis in Rats. *Received for publication*.
113. Dasdag, S., Taş, M., Akdag, M.Z., ve Yegin, K. (2013). Effect of long-term exposure of 2.4 GHz radiofrequency radiation emitted from Wi-Fi equipment on testes functions. *Electromagnetic Biology and Medicine, Early Online*.
114. Trosic, I., Matausic, M., Pavicic I., and Marjanovic, M. (2013). Histological and Cytological Examination of Rat Reproductive Tissue After Short-Time Intermittent Radiofrequency Exposure. *Archives Industrial Hygiene and Toxicology*, 64:513-519
115. Singhal, P., Srivastava A. K., Kumar N., Chopra, J., Mahdi, A.A. and Srivastava, A.K. (2013). Effect of Electromagnetic Radiation of Mobile Phone on Sperm Morphology in Albino Rats, *Journal of Biological. Chemistry Research*, 30 (2), 504-509
116. Agarwal, A., Desai, N.R., Makker, K., Varghese, A., Mouradi, R., Sabanegh, E., Sharma, R. (2009). Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertility and Sterility*, 92:1318-25.
117. Agarwal, A., Deepinder, F., Sharma, R.K., Ranga, G., Li, J. (2008). Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. *Fertility and Sterility*, 89:124-8.
118. Fejes, I., Challis, L., Leake, J. (2010). Mobile phones can cut a man's fertility by a third. Erişim adresi URL: <http://www.timesonline.co.uk/tol/news/uk/article450764.ece>
119. Fejes, I., Zavacki, Z., Szollosi, J., Koloszar, S., Daru, J., Kovacs, L., Pal, A. (2005). Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Archives of Andrology*, 51:385-393.

120. Davoudi, M., Brossner, C., Kuber, W. (2002). The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Journal fur Urologie und Urogynakologie*, 19:18-22
121. Falzone, N. Huyser, C., Fourie, F., Toivo, T., Leszczynski, D., Franken, D. (2008). In vitro effect of pulsed 900 MHz GSM radiation on mitochondrial membrane potential and motility of human spermatozoa. *Bioelectromagnetics*, 29:268-76.
122. Falzone, N., Huyser, C., Becker, P., Leszczynski, D., Franken, D.R. (2011). The effect of pulsed 900-MHz GSM mobile phone radiation on the acrosome reaction, head morphometry and zona binding of human spermatozoa. *International Journal of Andrology*, 34:20-6.
123. De Iuliis, G.N., Newey, R.J., King, B.V., Aitken, R.J. (2009). Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *Plos One*. 2009;4:e6446
124. Imai, N., Kawabe, M., Hikage, T., Nojima, T., Takahashi, S., Shirai, T. (2011). Effects on rat testis of 1.95-GHz WCDMA for IMT-2000 cellular phones. *System Biology in Reproductive Medicine*.
125. Ozguner, M., Koyu, A., Cesur, G., Ural, M., Ozguner, F., Gokcimen, A., Delibas, N. (2005). Biological And Morphological Effects On The Reproductive Organ Of Rats After Exposure To Electromagnetic Field. *Saudi Medical Journal.*, 26(3):405-10.
126. Ribeiro, E.P., Rhoden, E.L., Horn, M.M., Rhoden, C., Lima, L.P., Toniolo, L. (2007). Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. *Journal of Urology*, 177:395-9.
127. Lee, H.J., Pack, J.K., Kim, T.H., Kim, N., Choi, S.Y., Lee, J.S., Kim, S.H., Lee, Y.S. (2010). The lack of histological changes of CDMA cellular phone-based radio frequency on rat testis. *Bioelectromagnetics*, 31:528-34.
128. Koyu, A., Cesur, G., Özgüner, F., Elmas, O. (2005). Cep telefonlarından yayılan 900 MHz elektromanyetik alanın serum kortizol ve testosteron hormonu üzerine etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 12/52-56.
129. Sert, C., Akdag, M.Z., Bashan, M., Buyukbayram, H., and Dasdag, S. (2002). ELF magnetic field effects on fatty-acid composition of phospholipid fraction and reproduction of rats testes. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 21:19-29.
130. Dasdag, S., Ketani, M.A., Akdag, Z., Ersay, A.R., Sari, I., Demirtas, O.C. (1999). Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. *Urological Research*, 27(3):219-23.

131. Stastica, P., Ulanski, P., Rosiak, J.M. (1998). Melatonin as a hydroxyl radical scavenger. *Jornal of Pineal Research* 25, 65-66.
132. Zang, L.Y., Cosma, G., Gardner, H., Vallyathan, V. (1998). Scavenging of reactive oxygen species by melatonin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1425, 469-77.
133. Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri Mimoza yayınlar, Konya ,38
134. Erol, F.S., Topsakal, C., Ozveren, M.F. (2004). Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: an experimental study. *Neurosurgery Review* 27, 65-69.
135. Özgüner, F., Öktem, F., Armagan, A., Yilmaz, R., Koyu, A., Demirel, R., Vural, H., Uz, E. (2005). 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*. 276:31-37.
136. Özgüner, F., Aydın, G., Mollaoğlu, H., Gökalp, O., Koyu, A., Cesur, G. (2004). Prevention of mobile phone induced skin tissue changes by melatonin in rat: an experimental study. *Toxicology and Industrial Health*, 20:133-139.
137. Koyu, A., Ozguner, F., Cesur, G., Gokalp, O., Mollaoğlu, H., Caliskan, S., Delibaş, N. (2005). 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*, 21:27-31.

EKLER

EK- 1. Etik Kurul Onayı

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

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 5-984

17.01.2012

KONU :

Sayın

Prof.Dr.Celal ILGAZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Araştırmacı grubu Celal ILGAZ, Deniz ERDOĞAN, Gülnur TAKE KAPLANOĞLU, Bahriye SIRAV, Güleser GÖKTAŞ, Tayfun GÖKTAŞ ve Çiğdem ÖZER'den oluşan, G.Ü.ET-12.002 kod numaralı ve "**Kronik cep telefonu radyasyonu ve koruma amaçlı uygulanan melatoninin erkek ve dişi sıçanlarda çeşitli organlara etkisi**" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-12.002 and entitled "**Chronic Mobile Phone Radiation and Protective Effect of Melatonin in Various Organs of Male and Female Rats**" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZGEN, Meltem
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 24.06.1986, Diyarbakır
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : -
 Faks : -
 e-mail : meltemozgn@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	G.Ü.T.F /Histoloji-Embriyoloji	2015
Lisans	Kırıkkale Üniversitesi/ Biyoloji	2008
Lise	İncirli Lisesi	2003

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
-	-	-

Yabancı Dil

İngilizce

Yayımlar

-

Hobiler

Sinema, yürüyüş, görsel sanatlar



GAZİ GELECEKTİR..