



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**900 MHZ ELEKTROMANYETİK ALANIN
ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARIN TESTİS
MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Cansu ÖZYILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ersan ODACI

TRABZON-2014



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİSTOLOJİ - EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**900 MHZ ELEKTROMANYETİK ALANIN
ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARIN TESTİS
MORFOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Cansu ÖZYILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Ersan ODACI

TRABZON-2014

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Cansu Özyılmaz' ın hazırladığı “900 MHz Elektromanyetik Alanın Erişkin Erkek Sıçanların Testis Morfolojisi Üzerine Etkisi” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Ersan ODACI

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ersan ODACI

Prof. Dr. Engin YENİLMEZ

Yrd. Doç. Dr. Mukadder OKUYAN

Tarih: .../.../2014

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

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

12.06.2014

Cansu ÖZYILMAZ

İTHAF

Yüksek lisans tezimi tüm hayatım boyunca beni destekleyen, daima önümü aydınlatıp yönümü bulmamı sağlayan ve maddi, manevi hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayattaki en önemli varlığım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim süresince akademik olarak yetişmemde büyük emekleri olan, öğrencileri olma şansı bulduğum engin bilgi ve tecrübeleriyle gerek bilimsel gerekse sosyal olarak çok şeyler öğrendiğim, zor anlarımda yanımda olan, beni her an destekleyen ve doğruya yönlendiren, bilimsel gelişimimde en büyük role sahip değerli ve saygıdeğer danışman hocam KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ersan ODACI' ya, yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocam KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin YENİLMEZ' e, eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, her zaman desteği ve güler yüzü ile yanımda olan sevgili hocam KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Esin YULUĞ' a, deney aşamasına katkıda bulunan ve desteğini esirgemeyen değerli hocam KTÜ Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Haydar KAYA' ya, tezimin istatistik çalışmasında büyük emeği geçen KTÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM' a, çalışmamın her aşamasında yanımda olan, labortuar bilgilerini esirgmeden bana sunan doktora öğrencileri Ayşe İKİNCİ ve Hatice HANCI' ya, tez çalışmamın fotoğraf çekimlerini gerçekleştiren iş arkadaşım Bio. Özkan YILDIRIM' a ve en önemlisi hayatımın bütün evrelerinde bana olan güvenlerini, desteklerini ve inançlarını benden esirgemeyen, her zaman yanımda olup, almış olduğum tüm kararlarımın arkasında duran, yaşamlarını çocukları üzerine kuran aileme, nişanlıma ve tez çalışmamı 2010.114.001.9 no' lu proje olarak destekleyen KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi' ne sonsuz saygılarımı sunar teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

KABUL ve ONAY

BEYAN

İTHAF

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

vii

TABLolar DİZİNİ

x

ŞEKİLLER DİZİNİ

xi

RESİMLER DİZİNİ

xii

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xiii

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

5

4.1. İnsan Testis Embriyolojisi

5

4.2. Sıçan Testis Embriyolojisi

6

4.3. İnsan Testis Anatomisi

8

4.4. İnsan Testis Histolojisi

9

4.4.1. Seminifer Tübüller

10

4.4.2. Seminifer Epitel

10

4.4.2.1. Sertoli Hücresi

11

4.4.2.2. Spermatogenik Hücreler

12

4.4.3. Spermatogenez

13

4.4.4. Seminifer Epitelyum Siklusu

15

4.4.5. İnterstisyel Alan ve Leydig Hücreleri

16

4.5. Apoptoz

18

4.6. Elektromanyetik Alan

20

4.6.1. Yük ve Alan Kavramı

20

4.6.2. Elektrik Alan

20

4.6.3. Manyetik Alan

21

4.6.4.	Elektromanyetik Alan	21
4.6.5.	Frekans, Dalga Boyu, Anten	22
4.6.6.	Elektromanyetik Dalgalar ve Spektrum	22
4.6.7.	Radyasyonun Sınıflandırılması	22
4.6.8.	Özgül Soğurma Hızı (SAR)	23
4.6.9.	Cep Telefonları	25
4.6.10.	Elektromanyetik Alanın Biyolojik Etkileri	26
5.	GEREÇ ve YÖNTEM	29
5.1.	DeneySEL Çalışma Planı	29
5.1.1.	Etik Kurul Onayı ve Deney Hayvanlarının Temini	29
5.1.2.	Sıçanların Çalışma Süresince Bakımı ve Laboratuvar Şartları	29
5.1.3.	Çalışma Grupları	31
5.1.4.	Deney Düzenegi ve EMA etkisinin Oluşturulması	32
5.1.5.	Testis Dokularının Elde Edilmesi	38
5.1.6.	Bouin Tespit Solüsyonunun Hazırlanışı	39
5.1.7.	Işık Mikroskopik İnceleme için Dokuların Hazırlanması	39
5.1.8.	Kesitlerin Alınması ve Hematoksilen Eozin Boyama Yöntemi	39
5.2.	İmmünohistokimyasal İşlemler	41
5.2.1.	TUNEL Boyama	41
5.3.	Testis Hasarının Değerlendirilmesi için Skorlama Yöntemi	42
5.4.	İstatistiksel Analizler	42
6.	BULGULAR	43
6.1.	Sağ ve Sol Testis Ağırlıklarına ait Bulgular	43
6.2.	Morfometrik Bulgular	43
6.2.1.	Seminifer Tübül Çapı ve Germinal Epitel Kalınlığına ait Bulgular	43
6.2.2.	Johnsen Skorlama Sonuçları	44
6.3.	Histopatolojik Değerlendirmeler	44
7.	TARTIŞMA	50
8.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	56
9.	KAYNAKLAR	57
10.	ETİK KURUL ONAYI	70

11. ÖZGEÇMİŞ

71

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1.	Türkiye’ de Kontrolsüz Etkilenme için Belirlenen Sınır Değerler (900 MHz için)	25
Tablo 2.	Çalışma Grupları ve Özellikleri	31
Tablo 3.	Fanus Boşken Fanusun Altından ve İçinden, Fanus Doluyken Fanusun Altından ve İçinden Belirlenen Konumlardaki Ölçüm Sonuçları	35
Tablo 4.	Johnsen Skorlama Sistemi	42
Tablo 5.	Deney Gruplarının Testis Ağırlığına ait Ortalama ve Standart Sapmalar	43
Tablo 6.	Deney Gruplarına ait Morfometrik Ölçümlerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri	43
Tablo 7.	Çalışma Gruplarına ait Johnsen Skorlama Sistemi Değerlendirme Sonuçları (p<0.05).	44
Tablo 8.	Deney Gruplarına ait Apoptotik İndeks Değerlendirme Sonuçları	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.	Elektromanyetik Alan Fanusunun Ölçüleri ve Ölçüm Noktaları.	34
Şekil 2.	Fanus Boşken (Fanus Altı) Elektrik Alan Şiddetinin x-y Düzlemindeki Dağılımı	36
Şekil 3.	Fanus Boşken (Fanus İçi) Elektrik Alan Şiddetinin x-y Düzlemindeki Dağılımı	36
Şekil 4.	Sıçanlar Fanusun İçindeyken (Fanus Altı) Elektrik Alan Şiddetinin Zaman Üzerinden Ortalama Değerinin Konumsal Dağılımı	37
Şekil 5.	Sıçanlar Fanusun İçindeyken (Fanus İçi) Elektrik Alan Şiddetinin Zaman Üzerinden Ortalama Değerinin Konumsal Dağılımı	37

RESİMLER DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Seminifer Tübülün Genel Histolojik Yapısı. İnterstisyel Alan (★), Leydig Hücresi (➡), Spermatogonyum (↓), Spermatozoonlar (▲) (H&E, X400).	13
Resim 2. A ve B, Deney Hayvanlarının Barınmasında Kullanılan Tip III Kafesler.	30
Resim 3. Elektromanyetik Dalga Düzeneği (Kafes Boş), (↓) Güç Kaynağı; (▼), Osilator; (➡), Fanus).	33
Resim 4. Elektromanyetik Alan Etkisindeki Sıçanlar.	33
Resim 5. Testislerin Çıkarılması (A, B, C). Testisin Makroskopik Görünümü (D).	38
Resim 6. Kontrol Grubuna ait Testis Dokusu. Kontrol Grubuna ait Normal Yapıdaki Testis Dokusunda Seminifer Tübüller (★) ve Aralarındaki İnterstisyel Doku (▲) Görülmektedir (H&E, X200).	45
Resim 7. Sham Grubuna ait Testis Dokusu. Genel Olarak Normal Yapıda Seminifer Tübüller (★) Dikkat Çekmektedir (H&E, X200).	45
Resim 8. EMA Grubuna ait Testis Dokusu. Olgunlaşmamış Germ Hücrelerinin Lümene Dökülmesi (➡) ve İnterstisyel Alanda Ödem (★) Görülmektedir (H&E, X400).	46
Resim 9. EMA Grubuna ait Testis Dokusu. SeminiferTübülde Vakuoller (★) ve Lümene Dökülen Olgunlaşmamış Germ Hücreleri (←) ve Ödem (▲) Dikkat Çekmektedir (H&E, X400).	46
Resim 10. Kontrol Grubuna ait Testis Dokusunda Gözlenen TUNEL (+) Hücreler (▲) (TUNEL, X400).	48
Resim 11. Sham Grubuna ait Testis Dokusunda Gözlenen TUNEL (+) Hücreler (←) (TUNEL, X400).	48
Resim 12. EMA Grubuna ait Testis Dokusunda Gözlenen TUNEL (+) Hücreler (➡) (TUNEL, X400).	49

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AI	: Apoptotik İndeks
A/m	: Amper/metre (Manyetik alan şiddet birimi)
AMH	: Antimüllerian hormon
AP	: Apürinidik/apirimidinik bölge
BEM	: Biyoelektromanyetik
BS	: Buffer Solution
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EM	: Elektromanyetik
EMA	: Elektromanyetik alan
EMR	: Elektromanyetik radyasyon
ETSI	: Avrupa Telekomünikasyon Standartları Enstitüsü
FCC	: Federal Communication Commission
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GHz	: Gigahertz
GSM	: Groupe Speciale Mobile
Gy	: Gray
Hz	: Hertz
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
ICNIRP	: Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi
INIRC	: International Non-Ionizing Radiation Committee
IRPA	: International Radiation Protection Agency
kHz	: Kilohertz
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
LH	: Luteinizan hormon
MHz	: Megahertz
PAS	: Periyodik asit schifs

Rad	: Radiation Absorbed Dose
RF	: Radyo Frekansı
SAR	: Özgül Soğurma Hızı
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SRY	: Cinsiyet belirleyici bölge Y
TdT	: Terminal deoxynucleotidy transferase
TSH	: Tiroid simule edici hormon
UHF	: Ultra High Frequency
UV	: Ultraviyole ışın
V/m	: Volt/metre (Elektrik alan şiddet birimi)
W/m²	: Watt/metrekare (Güç yoğunluğu birimi)
W/kg	: Watt/kilogram

Simgeler

Cm	: Santimetre
E	: Elektrik Alan
ε	: Elektriksel geçirgenlik
f	: Frekans
γ	: Gamma
gr	: Gram
I	: Elektromanyetik Dalga Şiddeti
Kg	: Kilogram
λ	: Dalga boyu
m²	: Metrekare
mG	: miliGauss
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mT	: Militesla
mW	: Miliwatt
μm	: Mikrometre
μT	: MikroTesla

- ρ** : Doku yoğunluğu sembolü
 σ : İletkenlik birimi
T : Tesla
W : Watt
V : Dalganın ortalama hızı
& : Ve

Formüller

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

1. ÖZET

900 MHz Elektromanyetik Alanın Erişkin Erkek Sıçanların Testis Morfolojisi Üzerine Etkisi

Bu çalışmada, 900 MHz elektromanyetik alanın (EMA) erişkin erkek sıçan testisi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 24 adet erişkin erkek *Sprague dawley* tipi sıçan, her grupta eşit sayıda olmak üzere üç gruba ayrıldı. Birinci grup (kontrol grubu) sıçanlara herhangi bir işlem uygulanmadı. İkinci grup (sham grubu) sıçanlar, deney süresi boyunca (30 gün), her gün bir saat süreyle EMA etkisine maruz bırakılmadan EMA fanusu içinde tutuldu. Üçüncü grup (EMA grubu) sıçanlar ise deney süresi boyunca her gün bir saat süreyle 900 MHz'lik EMA etkisine maruz bırakıldı. Deney süresinin bitiminde tüm hayvanlar sakrifiye edilerek testisleri alındı. Testis doku örnekleri ışık mikroskobunda histopatolojik olarak değerlendirildi. Testisteki apoptozisi değerlendirmek için TUNEL tekniği kullanıldı.

Sham grubunun testis dokusunun histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, seminifer tübül yapılarının normal görünümlü olduğu ve bazı seminifer tübüllerin bazal membranlarında yer yer açılmalar olduğu gözlemlendi. Aynı grubun morfometrik ölçümlerinde, seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. EMA grubu testislerinde ise, intertübüler alanda ödem, seminifer tübül lümeninde germinal epitel hücreleri, seminifer tübül epitelinde yer yer açılma ve vakuoller izlendi. EMA grubunun morfometrik ölçümlerinde ise seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında kontrol ve sham gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlemlendi. TUNEL tekniğiyle değerlendirilen apoptotik indeks'in, sham grubunun kontrol grubuna göre, EMA grubunun ise kontrol ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi.

Çalışma sonuçları, 30 gün boyunca bir saat uygulanan 900 MHz EMA'nın erişkin sıçan testisini olumsuz etkilediği ve testis morfolojisinde dbozukluklar oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Testis, Elektromanyetik Alan, Seminifer tübül, Apoptoz, Sıçan

2. SUMMARY

The Effect of 900 MHz Electromagnetic Field on Testis Morphology of Mature Male Rat

The aim of this study was to investigate the effect of exposure to a 900 MHz electromagnetic field (EMF) on the mature male rat testis.

Twenty-four male *Sprague dawley* rats were divided into 3 equal groups. No procedure was performed in Group 1 (control group). Group 2 (sham group) was kept in a Plexiglas jar for 1 hour at the same time every day for 30 days but was not exposed to EMF. Group 3 (EMF group) was exposed to a 900 MHz EMF in the Plexiglas jar for 1 hour at the same time every day for 30 days. All animals were sacrificed and their testicles extracted at the end of the experimental period. Testicular tissue samples were evaluated histopathologically under light microscope. The TUNEL technique was used to determine apoptosis.

Histopathologically, testicular tissue in the sham group exhibited normally seminiferous tubule structures, edema in some parts of the intertubular space and dehiscence in some parts of the basal membrane of seminiferous tubules. The diameter of seminiferous tubules and thickness of germinal epithelium were both smaller than in the control group. In the EMF group, testicular tissue exhibited edema in the intertubular space, germinal epithelial cells in the lumen and dehiscence in some parts and vacuoles of the basal membrane of seminiferous tubules. The diameter of seminiferous tubules and thickness of germinal epithelium were both smaller than those in the control and sham groups. Apoptotic index assessed using the TUNEL method was significantly higher in the EMF group than in the control and sham groups.

Our data indicate that exposure to a 900 MHz EMF for 1 hour every day for 30 days adversely affected the male rat testicle and caused disorders in testicular morphology.

Key Words: Testicle, Electromagnetic field, Seminiferous tubule, Apoptosis, Rat

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Modern teknolojinin ilerlemesiyle birlikte güvenli sanılarak kullanılan birçok cihaz, insanları manyetik alan etkisine maruz bırakmaktadır (1). Dünya 25 μ T ve 65 μ T arasındaki statik manyetik alan ile çevrilidir ve gerçekte manyetik alan doğal yaşamımızın bir parçasıdır. Ancak dünya'yı çevreleyen bu statik manyetik alana ek olarak, insan yapımı modern teknolojik cihazların oluşturduğu manyetik alan da yeryüzündeki canlıları birçok yönden etkilemektedir (2). Artık gündelik hayatımızın vazgeçilmezleri haline gelen ve elektromanyetik alan (EMA) oluşturan cep telefonu, radyo, televizyon, mikrodalga gibi cihazlar, oluşturdukları EMA ile "EMA kirliliği" oluşturur (3).

Son yıllarda özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde iletişim amacıyla yaygın olarak kullanılan cep telefonları ve cep telefonlarının kullanım alanlarının genişletilmesi için yerleşim yerlerine yakın kurulan baz istasyonlarının yaydığı EMA'nın, canlı dokular ve bu dokuların fizyolojileri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Çalışma sonuçlarında cep telefonunun yaydığı EMA'nın önemli sağlık sorunlarına yol açabileceği belirtilmektedir (4). Bu nedenle birçok bilim insanı bu konu üzerine yoğunlaşarak EMA etkisine maruz kalmanın oluşturabileceği biyolojik etkilerin sonuçlarını araştırmaktadırlar.

EMA'lar farklı frekans ve güçlerine bağlı olarak ısı ve ısı olmayan yollarla hücre ve dokuları etkiler. Çok düşük frekanslı EMA'ların oluşturduğu; baş ağrıları, göz yanmaları, baş dönmeleri, yorgunluk, halsizlik gibi biyolojik etkiler ısı olmayan yollarla oluşur. Canlılardaki moleküler ve kimyasal bağlara, genetik materyale (DNA), hücre morfolojisine, çoğalma, apoptozis, membran yapı ve fonksiyonlarına, vücut savunma sistemlerine yaptığı ve uzun sürede ortaya çıkabilen etkiler ise yüksek frekanslı EMA'ların oluşturduğu ısı olmayan yollarla oluşan etkilerdir (3, 5, 6, 7).

Biyolojik etkilerin oluşması EMA'nın şiddetine, frekansına, vücut ölçülerine, vücudun elektriksel özelliklerine, EMA'nın mesafesi ve en çok da etki süresine bağlıdır (3). Yapılan araştırmalarda, DNA hasarına bağlı kanser oluşumları, Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz gibi sinir sistemi hastalıkları, hormon ve enzim sistemlerinin değişmesi, teratojenik etki ve spermatozoid kromozomlarında bazı anomali oluşumları gibi biyolojik etkilerin oluştuğu gözlemlenmiştir (8, 9, 10, 11, 12, 13).

EMA' nın oldukça fazla etkilediği düşünölen erkek üreme dokularındaki çalışmalarda, testis – vücut ağırlığındaki değişiklikler, apoptozis ve germ hücreleri oluşumunda farklılıklar belirlenmiştir (14, 15, 16).

Bu konuyla ilgili çalışmalar incelendiğinde erişkin erkek sıçanlara uzun süreli (30 gün / bir saat) uygulanan 900 megahertz (MHz) EMA' nın testis üzerine etkisinin incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda histopatolojik ve morfometrik teknikler kullanılarak 30 gün boyunca günde bir saat olmak üzere uygulanan 900 MHz EMA' nın erişkin sıçan testisindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Erkek üreme sistemi; iki testis, genital kanallar, eşey bezleri ve penisten oluşur (17). Erkek genital organları iç ve dış genital organlar olmak üzere iki gruba ayrılır. Dış genital organları skrotum ve penis, iç genital organları ise; testis, duktus deferens, eklenti bezleri (prostat, bulboüretal bez, vezikula seminalis) oluşturur (18, 19). Erkek üreme sisteminin görevi; spermatozoonların yapımı, erkek seks hormonlarının üretimi ve salınımı ile erkek gametlerinin dişi üreme sistemine aktarılmasıdır (17).

4.1. İnsan Testis Embriyolojisi

Embriyonun genetik cinsiyeti, oositi döleyen sperm türüne bağlı olarak fertilizasyon sırasında belirlenir (20). Gonadların erkek ya da dişi olarak farklılaşması XX, XY kromozom kompleksine bağlı olarak değişir ve gebeliğin 7. haftasına kadar gonadlar erkeğe veya dişiye ait morfolojik özelliklere sahip değildirler. Bu evredeki gonadlara farklılaşmamış gonad adı verilmektedir (20, 21).

Gonadlar (testis ve over) bir çift uzunlamasına gonadal sırt şeklinde ortaya çıkarlar. İnsan embriyosunda primordial gonadın mezenşimal kısmı, embriyonun 10-12. dorsal segmentleri arasında gelişme gösterir. Primordial germ hücreleri epiblasttan köken alır ve primitif çizgi boyunca göç ederler. Gelişimin üçüncü haftasında ise allantoise yakın bir yerde yolk kesesinin duvarında endoderm hücrelerinin arasında belirirler. Germ hücreleri, dördüncü haftada ameboid hareket ederek son bağırsağın mezenterinin dorsali boyunca ilerleyerek beşinci haftanın başında primitif gonadlara ulaşırlar. Altıncı haftada ise genital sırtlara ulaşmış olurlar. Böylece farklılaşmamış olan fetal gonadlar gebeliğin altıncı haftasında ortaya çıkmış olur (20, 21). Henüz farklılaşmamış gonadlar dış kısımda korteks, iç kısımda ise medulladan oluşurlar. Embriyo genetik olarak erkekse, primordial germ hücreleri XY kromozom yapısına sahiptir ve farklılaşmamış gonadın korteksi gerileyerek medulla kısmı ilerde testise dönüşür (21).

İnsanlarda 23 çift kromozomun son çifti olan cinsiyet kromozomları, erkeklerde XY, kadınlarda XX biçimindedir. X kromozomu, Y kromozomundan daha büyük olup daha fazla genetik bilgi içermektedir. Bu sebepten dolayı kadınlar, erkeklerin sahip olduğu kadar genetik bilgiyi tek bir X kromozomunda bulundurmaktadır (22).

Cinsiyet farklanması, bazıları otozomal olan çok sayıda genin rol aldığı oldukça karmaşık bir süreçtir ve Y kromozomunun kısa kolu üzerinde bulunan SRY (Y kromozomundaki seks belirleyici bölge) geni, testis gelişiminde esas kabul edilir (21, 22). Memelilerde embriyogenez sırasında Y kromozomu üzerinde bulunan testis belirleyici gen (SRY) testislerin gonadlara farklılaşmasından sorumludur. Fakat embriyonun erkek karakter özelliklerinin gelişimi, hormon ve embriyonun içerdiği genetik bilgiyle kontrol edilir. Gebeliğin altıncı haftasına kadar başkalaşım geçirmeden kalan gonadlar, altıncı ve yedinci haftalarda SRY geninin etkisiyle birlikte testis yönünde değişim göstermeye başlarlar (22, 23, 24, 25).

XY kromozomlarını içeren embriyo, Y kromozomu üzerindeki testis belirleyici faktör etkisiyle birlikte, primitif germ kordonları, testis veya medullar kordonları oluşturmak üzere çoğalıp, gonadın medulla bölgesine doğru ilerlerler. Bu kordonlar, gonadın hilusunda, minik ince hücre sıraları halinde bir ağ şekline dönüşerek rete testisi oluştururlar. Gelişimin ileri evrelerinde testis kordonları, tunika albuginea adı verilen yoğun fibröz bir bağ dokusu tabakası sayesinde yüzey epiteli ile ayrılırlar. Testis kordonları puberteye kadar kapalı halde durur ve bu dönemde lümen oluşarak seminifer tübüller belirmeye başlar. Seminifer tübüller rete testis tübüleriyle birleşerek duktuli efferenteslere girerler. Bu duktuslar, rete testisle Wolf kanalını birbirine bağlarlar (20, 21, 26).

Gonadal sırtın orijinal mezenşiminden köken alan leydig hücreleri, testis kordonlarının arasında bulunur ve bu kordonların farklılaşmaya başlamasından hemen sonra gelişmeye başlarlar. Sekizinci haftaya kadar gelişen sertoli hücreleri, dokuzuncu haftalarda müller kanalının gerilemesini sağlayan antimülleriyan hormon (AMH) salgılar. sekizinci haftada leydig hücreleri testosteron salgılamaya başlarlar. Testisler ve skrotum dahil erkek dış genital yapılar ise bu olaydan sonra 10- 15. haftalar arasında oluşur (20, 22).

4.2. Sıçan Testis Embriyolojisi

Tüm memelilerde olduğu gibi insan ve sıçanlarda da embriyonik süreç, gelişim günleri dışında benzerlik göstermektedir (27). Embriyonik testis gelişimini bir dizi faktör kontrol etmekle birlikte, testiküler gelişim hücre farklılaşması, göçü, proliferasyonu ve apoptozis içeren olaylardan oluşur. Embriyonik gelişim süreci

boyunca; primordial germ hücreleri gastrulasyon aşamasındaki embriyonun epiblastlarından köken almaktadırlar (28, 29). Sıçanlarda genital sırt, embriyonik 10. gün civarında mezonefrozun ventromedial yüzeyi üzerinde şekillenir. Bu evrede erkek ve dişi genital sırtlar, morfolojik veya fonksiyonel olarak bir farklılık göstermezler ve bu öncü hücreleri içeren yapılar farklılaşarak erkeklerde sertoli hücreleri, dişilerde Granüloza hücrelerini oluştururlar (23, 30).

Erkek ve dişi sıçan gonadları, embriyonik dönemin 13. gününde morfolojik olarak farklılaşmamış gonadlar olarak tanımlanırlar. Primordial germ hücreleri, embriyonik sürecin 11. gününde son barsak ve dorsal mezenterden göç ederek genital sırtların olduğu bölgeye gelirler, erkek fetuslarda cinsiyet kordonlarının merkezine yerleşirler ve daha sonra seminifer tübülleri meydana getirirler. Seminifer kordonlar içerisinde bulunan germ hücreleri, morfolojik olarak primordial germ hücrelerinden farklılaşırlar ve prospermatogonyum veya gonosit adını alırlar. Sıçanlarda erkek gonadların ilk morfolojik değişimi embriyonik sürecin 13.5-14.5 günleri arasında testiküler kordonların oluşumu ile başlar. Testiküler kordonlarda germ hücreleri sertoli hücreleri ile daha sonra da peritubular myoid hücreler ile sarılırlar. Sertoli hücrelerinin proliferasyonu postnatal 21. güne kadar devam eder. Gonositlerin proliferasyonu ise embriyonik sürecin 17.5 gününe kadar olup, geç embriyonik dönemde çoğalması durur ve doğuma kadar sessiz bir döneme girerler (29). Embriyo gelişiminin 16. gününde testis taslakları ve genital sırt açıkça belirginleşir. Gonad taslakları kısalıp kalınlaşarak gelişir ve gubernakulum da bu sırada erkek embriyolarda artık görünür hale gelir. Testiküler inişin 16-21 günler arasını içeren ilk aşamasında testis, kranio-lateral ve dorsalden, kaudo-medial ventrale doğru hareket eder ve bu aşamada gubernakulum aktif rolü bulunur. Testiküler inişin ikinci aşaması ise, embriyonik 22. ve postnatal 1.5. günleri arasında meydana gelir (31). Sıçanlarda, fetal ve yetişkin leydig hücreleri olmak üzere iki tip leydig hücresi görülmektedir (27). Sertoli hücrelerinin farklılaşmasından 24 saat sonra steroid bakımdan aktif fetal leydig hücreleri gözlemlenebilir. Aktif leydig hücreleri testosteron salgılayarak erkek ürogenital sistemin farklılaşmasını sağlar. 12.5-15.5 günleri arasında fetal leydig hücreleri sayı bakımından oldukça artış göstermelerine rağmen, bu süre içerisinde fetal leydig hücreler mitotik olarak aktif değildirler (24).

4.3. İnsan Testis Anatomisi

Testisler erkeklerde spermin yapıldığı temel üreme organı olup, skrotum adı verilen deri bir torba içerisinde bulunur. Bir çift olan testisler elips şeklinde olup skrotum içerisinde oblik pozisyonda durur. Testislerin üst ucu öne ve dışa, alt ucu ise arkaya ve öne doğru bakar pozisyonundadır. Testislerin boyutları kişiye özgü olmakla birlikte her biri yaklaşık olarak 10-14 gr ağırlığında olup, 4-5 cm boyunda, 2-3 cm genişlik ve kalınlıktadır. Testislerin sol taraftaki sağ testise göre genellikle 1 cm daha aşağıda bulunur (18, 19, 32).

Testislerin üst ucunda (superior) appendiks testis adı verilen küçük ve yassı bir yapı bulunur. Paramezonefrik kanalın üst ucunun kalıntısı olan bu yapı, kadınlarda tuba uterinanın abdominal ucuna karşılık gelmektedir. Testislerin arka kenarının dış kısmı boyunca epididimis yer almaktadır. Funikulus spermaticus da epididimisin medialinde ve arka kenarda (margo posterior) bulunmaktadır. Testislerin ön kenarı, her iki yüzü ve uçları visseral periton (epiorşium) ile örtülmüştür. Periton ise arka kenarın sadece lateral kısmını örtmektedir (18).

Testisler, erkek embriyonun karın boşluğu içerisinde, fascia transversalis ile periton arasında gelişir. Ancak doğumdan önce inguinal kanal boyunca ilerleyerek skrotuma inerler (18, 19). Karın boşluğundan skrotuma geçiş yolu olan inguinal kanal, fetal hayatta testisten skrotumun iç yüzüne uzanan ve gubernakulum testis adı verilen fibröz bir yapı ile belirlenmektedir. Fetal gelişimin daha sonraki dönemlerinde peritonun parmak şeklindeki uzantısı olan prosesus vajinalis, gubernakulum testisi izleyerek karın ön duvarından geçer ve skrotuma ulaşır. Dolayısıyla, prosesus vajinalis, testislerin karın boşluğundan skrotuma inişine öncülük etmektedir. Prosesus vajinalis, bu geçiş sırasında karın ön duvarı tabakalarını da beraberinde sürükler. Normal durumda testisler, doğumdan hemen önce bu yolu takip ederek inguinal kanaldan geçer ve skrotuma iner. Prosesus vajinalis ise doğumdan kısa bir süre sonra kapanır. Bu nedenle testisin etrafında, tunika vajinalis testis adı verilen prosesus vajinalisin kalıntısı olan bir tabaka kalır (18).

Tunika vajinalis testisin lamina visseralis (epiorşium) ve lamina parietalis (periorşium) olmak üzere iki yaprağı vardır. Lamina visseralis, sadece testisin ön kenarını ve iki yüzünü örterken, arka kenarın medial ve lateral taraflarında ise kendi

üstüne kıvrılarak lamina parietalis ile devam eder. Lamina parietalis ise testisin alt kısmından üst kısmına doğru uzanır. Tunika vajinalis testisin iç tarafında da, testisleri saran iki tabaka bulunur. Bunlar; tunika vajinalis testisten derine doğru tunika albuginea ve tunika vaskuloza olarak sıralanır (18).

Tunika albuginea, testisleri örten kalın, fibröz bir tabakadır. Elastikiyeti özelliği olmayan bu tabaka, arka kenardan testis içine sokulur ve mediastium testis adı verilen vertikal bir bölme oluşturur. Mediastium testisin ön ve yan kısmından septula testis adı verilen uzantılar çıkar. Bu uzantılar testis parankiminden geçerek tunika albugineanın iç yüzüne ulaşır ve böylece testis koni biçiminde lobuluslara bölünmüş olur. Testis parankimini ise lobuli testis içerisinde bulunan ve kıvrımlı şekliyle dolayı tubuli seminiferi kontorti denilen kanalcıklar oluşturur. Her bir testis kanalcığı, tubuli seminiferi rekti adı verilen düz bir kanalcıkla uzanır. Bütün lobuluslardan gelen bu kanalcıklar mediastiuma sokulur ve burada rete testis adı verilen ağı oluşturur. Lobuli testislerde yapılan spermiler, rete testisten duktuli efferentes testis adı verilen kanallar aracılığıyla epididimise ulaşır. Her bir testisin arka tarafından çıkan küçük venler ise birleşerek plexus pampiniformis adı verilen venöz ağı oluştururlar (18).

4.4. İnsan Testis Histolojisi

Erkek üreme sisteminin temel parçası olan testisin iki yönlü görevi hormon ve spermatozoon üretmektir (33). Testisler androjenlerin ana kaynağı olmakla birlikte, androjen aktivitesi için de bir hedef rolündedir (34). Her testis oval yapısıyla kendine ev sahipliği yapan skrotum içerisinde bulunur (17). Her testis, dışta tunika albuginea denilen kalın bir bağ dokusu kılıf, içte ise tunika vaskuloza denilen damar yönünden zengin gevşek bir bağ dokusundan oluşur. Tunika albuginea, testisin arka bölümünde kalınlaşarak mediastium testis denilen yapıyı oluşturur. Buradan bezin içine giren ve septum denilen fibröz uzantılar, bezi testis lopçukları denilen yaklaşık 250 adet piramidal bölmeye ayırır. Her lobülde gevşek bağ dokusuyla sarılı bir ile dört arasında değişen seminifer tübül yer alır. Seminifer tübüller, çevrelerindeki interstisyel (ara) bağ doku, gevşek bağ dokusu hücreleri, kümeler halinde yerleşmiş leydig hücreleri ve kan damarlarını içerir. Leydig hücreleri, testisin endokrin hücreleridir ve kan dolaşımına erkek seks hormonu olan testosteronu salgılar. Seminifer tübüller ise erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretmekle görevlidir (33, 35, 36).

4.4.1. Seminifer Tübüller

Seminifer tübüller testis kesitlerinde enine, uzunlamasına ve oblik olarak gözlenen uzun ve kıvrımlı tübüllerdir (36, 37). Her testiste yaklaşık 250-1000 adet seminifer tübül bulunur. Her tübül, oldukça karmaşık yapıya çok katlı bir epitelle döşenmiş olup, çapları yaklaşık 150-250 µm ve boyları 30-70 cm' dir. Tübüller kıvrımlı bir yapıya sahip olup, uçlarına doğru lümeni daralarak tubuli rekti denilen düz tübüller ile segmentler halinde devam ederken kangallar şeklinde uzanır. Bu düz tübüller, seminifer tübülleri, rete testis denilen epitel ile dōşeli kanalların oluşturduğu bir labirente bağlar. Anastomoz yapan rete testis kanalları, yaklaşık olarak 10-20 adet boşaltım kanalı (duktuli efferentes) ile epididimin baş kısmına bağlanmaktadır (33).

Seminifer tübüller fibröz bir bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal (seminifer) epitelten oluşur. Germinal epitel, sperm üretimini sağlayan spermatojenik hücreler ile gelişmekte olan sperm hücrelerinin beslenmelerinden sorumlu olup, bölünme yetenekleri bulunmayan destek yani sertoli hücrelerinden oluşur (20, 33, 36).

Seminifer tübülü saran fibröz yapıdaki tunika propria birkaç fibroblast katmanından oluşur. Bazal laminaya yapışık olan en içteki katmanda düz kas özellikleri de gösteren yassılaştırmış miyoid hücreleri bulunur. Sıçanlarda ise uzamış çekirdekli miyoid hücreleri tek tabaka görülür. Seminifer tübüllerin arasındaki boşluğun büyük bir bölümünü interstisyel (leydig) hücreler doldurur. Bu alanda leydig hücreleri dışında, küçük kan damarları, makrofajlar ve lenfatikler de bulunmaktadır (33, 37).

4.4.2. Seminifer Epitel

Seminifer epitelde iki tip hücre bulunur; bunlar sertoli ya da destek hücreleri ile spermatogenez serisini oluşturan hücrelerdir. Spermatogenez serisinin hücreleri dört-sekiz tabaka halinde düzenlenmiş olup, işlevleri spermatozoonları üretmektir. Spermatozoon üretimi, spermatogenez olarak adlandırılır. Bu süreç mitoz ve mayoz hücre bölünmelerini içerir ve sonunda hücreler spermatozoidlere farklılaşır ve bu aşama da spermiyogenez olarak adlandırılır (33). İnsanlarda seminifer tübüller sıçanlara göre daha küçük olmasına rağmen, seminifer epitel insanlarda daha kalındır (38).

4.4.2.1. Sertoli Hücresi

Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerin hücresel yapısının %10-15' ini oluşturup, testislerin işlevi açısından oldukça önemli hücrelerdir (20, 33). Bu hücreler, spermatogenez serisindeki hücreleri saran uzun, piramidal hücrelerdir. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya tutunur, tepe kısımları ise çoğunlukla seminifer tübülün lümenine uzanır. Sertoli hücreleri; sınırları iyi belirlenemeyen, çok sayıda düz endoplazma retikulumuna ve az sayıda granüler endoplazma retikulumuna sahip, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve çok sayıda mitokondri ile lizozomlar içeren hücrelerdir. Sertoli hücreleri bölünme yeteneğine sahip olmayan, ancak herhangi bir hasarda kendini yenileyecek bir yapıya sahip olan hücrelerdir. Çekirdekleri düzensiz şekilli ve oldukça küçümlü olup, belirgin çekirdekçik ve az miktarda heterokromatin bulundurur (20, 33, 39). Çoğu hayvan türünde görülmeyip insanlarda da ender olarak, çekirdek yakınında yer alan protein yapısında olduklarına inanılan kristalloid cisimcikler olan Charcot–Böttcher kristali de görülebilir (40, 41). Yan yana bulunan sertoli hücreleri, hücrenin alt yan yüzlerinde engelleyici sıkı bağlantılarla birbirine tutunarak kan-testis bariyerini meydana getirirler. Spermatogonyumlar, bu bariyerin altında yer alan bazal bölmede yerleşmişlerdir. Spermatogenez sırasında spermatogonyumların bölünmesi sonucunda oluşan bazı hücreler, bu bağlantı noktalarından geçerek bariyerin üzerinde yer alan adluminal bölmeye ulaşırlar. Spermatozidler ve spermatidler, bariyerin üzerinde sertoli hücrelerinin yan ve üst kenarlarında bulunan derin girintilerde yerleşik halde bulunurlar. Spermatozidler kamçı kuyrukları geliştikçe, sertoli hücrelerinin üst uçlarından çıkan saçaklar halinde görülürler (33).

Sertoli hücreleri gap bağlantıları ile birbirleriyle ilişkidirler. Bu bağlantılar aracılığıyla hücrelerin kimyasal ve iyonik alışverişi de sağlanır. Bu olay, seminifer epitelyum döngüsünde önemli yer tutmaktadır (33). Sertoli hücreleri testis içerisinde birçok önemli göreve sahiptir. Bu görevleri şu şekilde özetleyebiliriz (17, 33, 36, 40, 41, 42, 43):

1. Gelişen sperm hücrelerinin (spermatid) fiziksel destek, korunma ve beslenmesini sağlamak.
2. Spermatozid gelişimi (spermiyogenez) sırasında meydana gelen sitoplazma artıkları da denilen rezidual cisimcikleri, lizozomları ile fagosite etmek.

3. Seminifer lümen içerisine olgunlaşmış spermin aktin tarafından yapılan kasılmalarla atılmasını sağlamak.

4. Sertoli hücreleri, spermatogenez için gerekli olan testosteronun yoğunlaştırılmasını da sağlar. Bunu da testosterona bağlanarak konsantrasyonunu arttıracak olan androjen bağlayıcı proteini üretilip salgılayarak yapar.

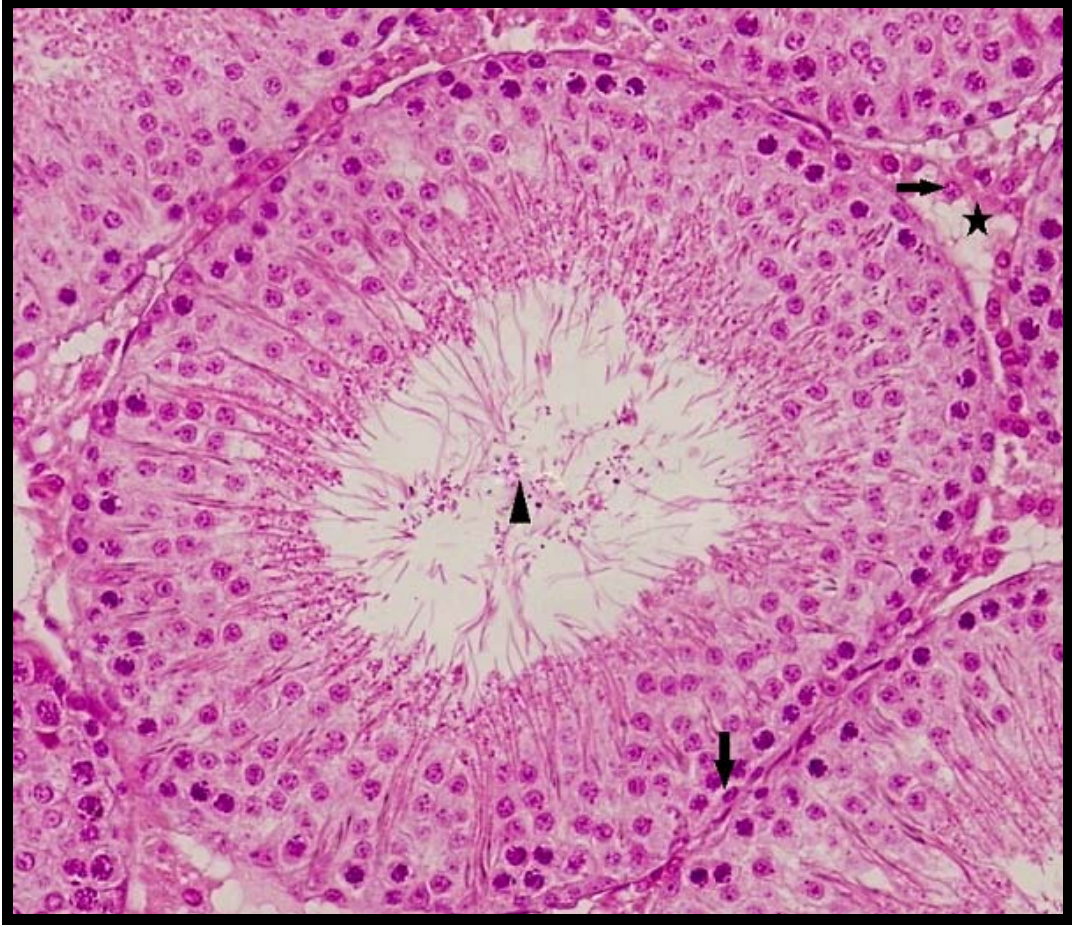
5. Spermin boşaltım kanalları içerisinde taşınması ve beslenmesi için gerekli olan fruktozca zengin olan testiküler sıvıyı salgılamak.

6. Hipofiz bezinden, folikül uyarıcı hormon olan FSH' ın salınımını önleyen inhibin B hormonunu salgılamak.

7. Dişi ve erkek üreme organlarının gelişimi sırasındaki müller kanallarının gerilemesini sağlayan, glikoprotein yapısındaki Anti Müllerian Hormon üretmek ve salgılamak. Bu hormon, erkek fetusta, müller kanallarının gerilemesini sağlar. Testosteron ise Wolf (mezonefrik) kanallarından köken alan yapıların gelişmesini sağlar.

4.4.2.2. Spermatogenik Hücreler

Spermatogenik hücreler düzenli olarak bölünerek olgun spermelere farklılaşan hücreler olup, dört-sekiz katlı tabaka içeren seminifer tübülü döşeyen çok katlı epiteli oluştururlar. Bu hücreler bazalden lümene doğru; spermatogonyumlar, spermatositler, spermatidler ve spermatozoonlar olarak dizilirler (Resim 1) (40, 41, 44). Bu hücreler aynı hücre tipleri olup, gelişim süreçleri içinde sürekli bir değişim göstermektedirler (27).



Resim 1. Seminifer Tübülün Genel Histolojik Yapısı. İnterstisyel Alan (★), Leydig Hücresi (→), Spermatogonyum (↓), Spermatozoonlar (▲) (H&E, X400).

4.4.3. Spermatogenez

Spermatogenez, seminifer tübüllerde gerçekleşen, aktif seksüel yaşam boyunca ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısı sonucu oluşan ve oldukça karmaşık ve uzun olan spermatozoon üretim sürecidir. İnsan spermatogenezi pubertede başlar ve ileri yaşlarda belirgin şekilde azalarak yaşam boyunca devam eder (22, 33, 45).

Spermatogenezin ilk evresi olan spermatositogenezde, sertoli hücreleri arasında yerleşen spermatogonyum hücreleri mitoz bölünmeler geçirerek spermatositleri meydana getirirler. İkinci evre olan mayoz evresinde ise spermatositler mayoz bölünme geçirerek kromozom sayılarını yarıya indirirler ve böylece spermatidleri oluştururlar. Son evre olan spermiyogenezde ise spermatidler bir seri değişim geçirerek spermatozoonlara dönüşürler (21, 45, 46, 47).

Spermatogenez sürecinin ilk hücresi olan spermatogonyumlar, yaklaşık 12 µm çapında, seminifer tübülün bazal membranının hemen üstünde yer alan üreme hücreleridir. Pubertede spermatogonyum hücreleri mitoz bölünmeyle çoğalmaya başlarlar ve yeni hücreler oluştururlar. Yeni oluşan hücrelerden koyu boyanan tip A spermatogonyum hücreleri, hücre döngüsüne girmeden mitoz bölünmeyle oval çekirdekli yeni A tipi spermatogonyumları oluştururlar. Açık boyanan tip A spermatogonyumlar ise hücre döngüsüne girerek B tipi spermatogonyumları oluştururlar. B tipi spermatogonyumlar ise primer spermatositleri oluşturacak olan öncül hücrelerdir (17, 33, 36, 47, 48).

Primer spermatositler, mitoz bölünmeyle oluşmuş insanlarda 46 kromozom (44+XY) içeren diploid hücrelerdir. Oluştuktan hemen sonra primer spermatositler, I. mayoz bölünmenin yaklaşık 22 gün süren profaz aşamasına girerler. Primer spermatositler, spermatogenez serisinin en büyük hücreleridir. I. mayoz bölünmenin tamamlanmasıyla primer spermatositler sekonder spermatositleri oluştururlar. Sekonder spermatositler 23 kromozoma sahip (22+X veya 22+Y) haploid hücrelerdir (21, 22, 33). A tipi spermatogonyumların kök hücre topluluğundan ayrılmasından spermatidlerin oluşumuna kadar geçen süre boyunca sitoplazma bölünmesi tam anlamıyla tamamlanmamış olduğundan, ardışık hücre jenerasyonları sitoplazmik köprülerle birbirine bağlı durumdadır. Ayrıca, spermatogonyum ve spermatidler gelişim süreçleri boyunca sertoli hücreleri arasında gömülü durumdadırlar. Böylece sertoli hücreleri germ hücrelerini destekler, korur, beslenmelerine ve spermatozoonların olgunlaşım serbest kalmalarına yardımcı olur (21).

Spermatidler 7-8 µm çapında, yoğunlaşmış kromatin bölgeleri içeren nükleusları ile ayırt edilebilen hücrelerdir. Seminifer tübüllerde, lümen yakınında yerleşmişlerdir ve sertoli hücreleri ile bağlantılı bir halde bulunurlar. Spermatidler, oldukça karmaşık bir süreç olan spermiyogenez sürecinden geçerek seminifer tübül lümenine bırakılan olgunlaşmış spermatozoon haline gelirler. Spermiyogenez süreci dört evreye ayrılır (33, 46):

1. Golgi Evresi: Spermatid sitoplazması; çekirdeğe yakın bulunan belirgin bir Golgi kompleksi, mitokondri, bir çift sentriyol, serbest ribozomlar ve düz endoplazmik retikulum tübüllerinden oluşur. Proakrozomal granüller denilen PAS pozitif olan küçük

granüller Golgi kompleksinde birikip birleşerek, zarla çevrili bir akrozom vezikülünün içerisinde yer alan tek bir akrozom granülünü oluştururlar. Sentriyoller de, oluşan akrozomun karşı tarafında hücre yüzeyine yakın bir konuma yerleşirler. Kamçı aksonemi oluşmaya başlar, sentriyoller yeniden çekirdeğe doğru göç ederken hareket ettikçe aksonem bileşenleri çevresine sarılır.

2. Şapka Evresi: Akrozomal vezikül ve granül, yoğunlaşan çekirdeğin ön yarısını kaplayacak şekilde yayılarak akrozom adını alır. Akrozom, nöraminidaz, hiyalüronidaz, asit fosfataz ve tripsin benzeri proteaz gibi bazı hidrolitik enzimleri sayesinde, oositleri çevreleyen korona radiata hücrelerini birbirinden ayırır ve zona pellusidayı sindirir.

3. Akrozomal Evre: Bu evrede spermatid seminifer tübül tabanına doğru yönelir ve aksonem lümenine doğru uzanır. Çekirdek de uzayıp yoğunlaşır. Aynı zamanda sentriyollerden biri gelişerek kamçıyı meydana getirir. Mitokondriler de kamçının proksimal kısmı etrafında toplanarak orta parça denilen kalınlaşmış bölgeyi meydana getirir. Bu bölge spermatozoon hareketinin enerji kaynağını oluşturur.

4. Olgunlaşma Evresi: Spermatozoon olgunlaşıp kuyruklu hale gelince geride kalan sitoplazmik parçalar sertoli hücreleri tarafından fagositozla ortadan kaldırılır. Böylece spermatozoonlar seminifer tübülün lümenine bırakılırlar.

4.4.4. Seminifer Epitelyum Siklusu

Seminifer epitelyum siklusu, germinal epitelde belli bir hücre evresinin ardışık iki görünümü arasında oluşan maturasyon değişiklikleri dizisi olarak tanımlanır (49). İnsanda ve sıçanda bu süreç ana hatlarıyla benzerlik içerse de bazı farklılıkları barındırır. İnsanda her spermatogenez siklusu yaklaşık olarak 16 gün civarında sürer ve dört siklustan sonra spermatogenez sonlanmış olur (49). Sıçanlarda ise spermatogenez 15. günde başlamasına rağmen sperm üretimi 45 günde başlar ve her siklus yaklaşık olarak 12.9 gün sürer (46, 50). Sıçanlarda spermatogenez süreci yaklaşık olarak 53 gün sürerken, bu süreç insanlarda 74 gün civarındadır (51).

Seminifer epitelyum siklusu, germ hücrelerinin seminifer epiteldeki pozisyonları ile morfoloji ve sitolojilerini içeren sekiz evreye ayrılır (52). Birinci evrede seminifer lümeninde spermatozoon görülmez, spermatositlerin çekirdekleri uzamaya başlar. İkinci evre spermatosit çekirdeklerinin uzamaya başlaması ve uzamanın sonlanması sürecidir.

Üçüncü evrede uzamış çekirdeğe sahip spermatositler ilk mayoz bölünmeye başlar. Dördüncü evrede I. ve II. mayoz bölünmeler tamamlanır. Beşinci evrede ise ikinci mayoz bölünmenin sonunda yuvarlak spermatidler ve ilk B tipi spermatogonyumlar görülür. Altıncı evrede, uzamış spermatidler yığın halinde seminifer tübül lümenine doğru göç ederler. Yedinci evre ise tüm uzamış spermatidlerin seminifer tübül lümenine göç edene kadar olan süreleridir. Sekizinci ve son evre ise uzamış spermatidlerin lümenine dizilme ve lümeden kaybolma sürecidir.

4.4.5. İnterstisyel Alan ve Leydig Hücreleri

Testislerdeki interstisyel doku, androjen üretimi için önemli bir yapıdır. Testislerdeki bu interstisyel alanda; bağ dokusu, sinirler, pencere kapillerler ve lenf damarları bulunur. Bağ dokusu, değişik tipte hücreler içermektedir. Bunlar arasında fibroblastlar, farklılaşmamış bağ dokusu hücreleri, mast hücreleri ve makrofajlar bulunmaktadır (33). Bağ dokusunda pubertede, yuvarlak ya da çokgen şekilli, çekirdeği merkezde ve küçük lipid damlacıklarınca zengin, eozinofilik sitoplazması bulunan, leydig hücreleri denilen yeni hücreler işlevsel olarak belirgin hale gelir ve bu hücreler steroid salgılayan hücre özelliklerini gösterir (33, 35). Sıçanlarda ise leydig hücreleri, düzensiz poligonal biçimli, eozinofilik sitoplazmalı, büyük ve kromatince fakir çekirdekli, bir-iki çekirdekçikli ve çekirdeği ekzantrik yerleşimli hücreler şeklinde görülür (35). Bu hücreler, mitokondriyumlarında ve düz endoplazmik retikulumlarında bulunan enzimler ile erkeklik hormonu olan testosteronu üretmektedirler. Testosteron spermatogenez, embriyonal ve fetal yaşam sırasındaki cinsiyet farklılaşması ve gonadotropin salgısının kontrolünün yanında, nöroendokrin göreviyle de metabolik olayları kontrol etmede yardımcı olur (33, 53). Testislerden az miktarda salgılanan ve testosteronun metaboliti olan dihidrotestosteron, bazı dokularda testosteronun enzimatik dönüştürümü ile üretilmektedir. Ergenlikte ve erişkinde vücuttaki çoğu organ ve dokuda etki gösterir (33).

İnsanlarda hamilelik sırasında plasentadan üretilen gonadotropik hormon, anne kanından fetusa geçer ve androjenik hormonları üreten fetal testis interstisyel hücreleri uyarır. Bu hormonların varlığı erkek genital organlarının embriyonik farklılaşması için gereklidir. İnterstisyel hücreler hamileliğin dördüncü ayına kadar farklılaşmış olarak kalır ve sonra testosteron sentezindeki azalmayla birlikte gerilerler. Gebeliğin geri kalan

kısımında ise hipofizden salgılanan Luteinizan hormon (LH) uyarısıyla testosteron sentezini yeniden yapmaya başladıkları puberte öncesi döneme kadar sessiz kalırlar (33, 53).

Erişkin insan ve sıçan testisinde, ftal ve yetişkin leydig hücreleri olarak tanımlanan iki farklı jenerasyon vardır. Bu iki tip hücre morfolojik ve biyokimyasal olarak bazı farklılıklar içerse de androjen üretimi gibi aynı görevi yaparlar (27, 54). Fötal leydig hücreler sıçanlarda gestasyonun 15.5. gününde testosteron üretmeye başlarlar ve en yüksek seviyeye 19. günde ulaşırlar (54, 55). İnsanlarda ise embriyonik farklılaşma, ftal leydig hücrelerin testosteron salgısıyla gebeliğın yedinci haftasında başlar. Gebelikte en yüksek ftal leydig hücre sayısı 13-16. haftalar arasında görülür (53). Fötal leydig hücreleri tarafından yapılan testosteron salınımı, erkek rgenital sisteminin oluşması ve testislerin skrotuma inişi için gerekli olan insülin benzeri büyüme faktörü-3 sentezi için gereklidir. Morfolojik olarak mezenşimal hücrelerden farklı olan leydig hücrelerinin sayısı artarken, mezenşimal hücre sayısının azalması, leydig hücrelerinin mezenşimal hücrelerin farklılaşmasıyla oluştuğunu gösterir (54).

Yetişkin leydig hücreleri, ftal leydig hücrelerinden farklı olarak puberte döneminde oluşur ve testosteronun gerekli olduğu spermatogenez ve diğerk olaylar için testosteron üretir. Yetişkin leydig hücreleri gelişimsel olarak dört ayrı evre geçirirler. Bunlar; kök leydig hücreleri, progenitör leydig hücreleri, olgunlaşmamış leydig hücreleri ve yetişkin leydig hücreleridir. Kök leydig hücreleri farklılaşmamış, kendini yenileme ve farklılaşabilme özelliğinde olan hücrelerdir. Progenitör leydig hücreleri ise kök leydig hücrelerin farklılaşmasıyla oluşurlar. Bu hücreler küçük ve iğsi yapıda olan hücrelerdir. Az sayıda düz endoplazmik retikulum içerir ve az miktarda testosteron salgırlar. Olgunlaşmamış leydig hücreleri ise progenitör leydig hücrelerinden oluşurlar. Yuvarlak yapıda hücreleri, bol endoplazmik retikulumları ve küçük lipid damlacıkları içeren hücrelerdir. Bir miktar testosteron salgısı yaparlar. Yetişkin leydig hücreleri ise çok yüksek seviyede testosteron üreten, fazla miktarda endoplazmik retikulum ve birkaç küçük yağ damlacığı içeren hücrelerdir (54).

4.5. Apoptoz

Apoptozis, organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlayan veya hasar gören hücrelerin, organizmaya zarar vermeden ortadan kaldırılmasını sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölümüdür (6, 56, 57, 58, 59). Bu ölüm şekli fizyolojik şartlarda meydana geldiğinden fizyolojik ölüm olarak adlandırılır (60). Fizyolojik ölüm uzun yıllardır bilinmesine rağmen, apoptosis terimi ilk kez 1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie adlarındaki patologlar tarafından kullanılmıştır. 1983 yılında Duke ve arkadaşları, jel elektroforezi ile apoptozda endonükleazların aktive olarak DNA kırıklarına neden olduğunu göstermiştir (56).

Apoptozis, hücre içinden veya dışından gelen ölüm sinyalleri ile başlar. Bu sinyaller iki ana apoptotik yolu; hücre dışı/hücre ölüm reseptörü ve hücre içi/mitokondriyal yolu aktive ederler (56, 59). Apoptoz sırasında bir grup proteaz harekete geçerek, DNA kırılmasına, hücre büzülmesine ve hücre yüzeyinde çıkıntılar olmasına neden olur. Apoptotik hücreler, apoptotik cisimlere ayrılarak fagositler ve çevre hücreler tarafından dokudan uzaklaştırılırlar (56). Apoptoz, birçok biyolojik süreçte görülmektedir. Bunlar; embriyonal ve fetal gelişim, rejenerasyon ve tamir olayları, hücrel homeostazın sağlanması, organ büyüklüklerinin korunması ile immün reaksiyonları gibi olaylardır (45, 56).

Apoptozis, hücre içinden veya hücre dışından kaynaklanan nedenlerle indüklenebilir. Hücre dışından kaynaklanan etkiler, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerini granzim/perforin sistemi yoluyla etki ederler. Hücre içinden kaynaklanan nedenler ise esas olarak mitokondrinin aktivasyonuna neden olurlar. Mitokondri, dış etkenlerle de aktive olabildiğinden apoptozun gelişmesinde merkezi bir role sahiptir (45).

Hücrenin apoptoza gidebilmesi için öncelikle ilgili genetik mekanizmayı harekete geçirecek bir sinyal alması gerekir. Bu sinyal hücre içinden veya dışından gelebilir. İç ve dış sinyallerle hücre içerisindeki bir grup proteaz aktive edilir. Bu proteazlara kaspaz adı verilir. İnsan hücrelerinde 10' dan fazla kaspaz mevcuttur. Ölüm reseptörleri adaptör proteinler aracılığıyla, iç sinyaller ise mitokondri aracılığıyla başlatıcı kaspazları aktive eder. Aktive olan kaspazlar da, zincirleme olarak diğer kaspazları aktive ederler. İç sinyallerle oluşan apoptozda mitokondri önemli rol oynamaktadır. Sinyaller dış

mitokondri zarında geçirgenliği arttırırlar. Bu geçirgenliği bazı proteinler ayarlamaktadır. Bunların en önemlisi antiapoptotik protein olan bcl-2 grubu proteinleridir. Bcl-2 proteini, mitokondri dış zarında apoptoz proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf 1)' e tutunmuş halde bulunur. Hücrenin içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller Apaf 1' in mitokondriden ayrılmasına neden olur. Bu ayrılma ise dış mitokondri zarının geçirgenliğini arttırır. Geçirgenliğin artması, mitokondrinin iç ve dış zarı arasında bulunan sitokrom c'nin sitozole çıkmasına ve sitokrom c' nin Apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşmesine neden olur. Oluşan bu yapıya Apoptozom denilir ve Apoptozom, sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3' ü aktive ederek apoptoza neden olur (56, 57, 59).

Hücrede iç veya dış nedenlerle DNA hasarı oluştuğunda aktive olan bazı genler, hücrenin apoptoza gitmesine neden olabilir. Bu nedenlerden en önemlisi p 53 genidir. P 53 geni DNA tamiri yapan proteinlerin transkripsiyonunu sağlar. Bu proteinler DNA hasarını tamir edebilirse hücre siklusundaki blok kalkar. Eğer tamirde başarılı olamazsa p 53 geni, bcl-2 grubu proteinlerinden proapoptotik olan bax proteinini aktive ederek mitokondri aracılığıyla hücrenin ölümünü sağlar. Böylece DNA hasarlı hücre ortadan kaldırılmış olur (56).

Apoptotik hücrede bazı biyokimyasal ve morfolojik değişimler meydana gelir. Bunlar; DNA kırıklarının oluşması, hücre iskeletinin yıkılması, hücre membran değişiklikleri, hücrelerin su kaybederek büzüşmesi, kromatinin çekirdek membranına yakın kısımlarının yoğunlaşması, çekirdeğin hücre gibi büzüşmesi gibi değişikliklerdir. Apoptotik cisimler çevredeki parankim hücreleri ve fagositler tarafından fagosit edilerek dokudan temizlenirler (56, 60).

Apoptozisin saptanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Apoptotik hücre morfolojisini belirlemek için ışık, faz kontrast, elektron, floresan, lazerli konfokal mikroskopları kullanılırken; DNA kırıklarının belirlenmesinde Anneksin-V, TUNEL, jel elektroforezi, M-30, Kaspaz-3, Akım Sitometri, ELISA ve DNA Mikroarray gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (61).

4.6. Elektromanyetik Alan

4.6.1. Yük ve Alan Kavramı

Yük kavramı, bir cismin üzerinde biriken elektrik yükleri tarafından belirlenen nicelik olarak tanımlanmaktadır. Yükü elektron ve protonlar taşımaktadır. Eğer bir cisme yüklü deniliyorsa, sayıca birinin diğerinden daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Yükler arası etkileşim yüklerin cinslerine bağlıdır. Proton artı, elektron eksi yüklü olarak kabul edilir ve aynı işaretli yükler birbirini iterken farklı işaretli olanlar birbirini çeker (3, 27).

Alan kavramı ise, yükler tarafından kendi etraflarında oluşan, yüklerin karakterine, yük ile aradaki mesafeye ve yüklerin hareketine bağlı olarak değişiklik gösteren, yüklerin birbirlerine olan etkileri ile bu etkilerin yönünü açıklamak için kullanılan bir kavramdır. Alanın, enerji ve momentum taşıyabilme özelliği, alanın da madde ve enerji kadar gerçek olduğunu gösterir. Madde ve enerji arasındaki ilişki, madde ve alan arasında da bulunur. Alan kavramlarından en önemli olanları, elektrik alan, manyetik alan ve bu iki alanın birleştirilmesiyle oluşan EMA' dır (3, 62, 63).

4.6.2. Elektrik Alan

Elektrik yükü, maddenin ana niteliklerinden biridir ve elektronların bir yerden bir yere göçmesi veya birikmesi, elektriksel olguların temelini oluşturmaktadır. Bu olguda etkili olan diğer bir parçacık ise protondur (3). Elektrik alan ise birim yüke etki eden kuvvet olup bu kuvvet E vektörü ile gösterilir ve bir yöne sahiptir. Eksi yük için elektrik alan vektörü E radyal olarak eksi yüke doğru yönelmiştir. Artı yük için ise radyal olarak yükten dışarı doğru yönelmiştir (62, 64, 65).

Elektrik alan vektörü, elektrik alan çizgilerini meydana getirir ve çizgilerin nereden nereye gittiğini belirtir. İki zıt kutuplu yük için elektrik alan çizgileri, artı kutuptan çıkıp eksi kutupta son bulurlar ve birbirlerini kesmezler. Aynı kutuplu yüklerden çıkan çizgiler birbirlerini kesmeyecek biçimde birbirlerini bükerek ve sonsuzda son bulurlar. Elektrik alanların şiddeti metre başına düşen gerilim (Volt/metre) ile ölçülür. Elektrik alan şiddeti, kaynaktan uzaklaştıkça hızla azalır (15, 66).

4.6.3. Manyetik Alan

Manyetik alan, hareketli ve elektrik yüklü zerrelerin güç etkisinde kaldığı boşluk olup, atomların içindeki elektronların çekirdek etrafında ve kendi ekseninde dönmeleri sonucu oluşur. Manyetik alan doğrudan gözle görülemeyen veya kolayca hissedilemeyen fakat sonuçları görülebilen veya hissedilebilen bir olgudur. Manyetik alan da elektrik alan gibi vektörel bir niceliktir. Manyetik alan vektörü B ile gösterilir ve bu vektörün yönü yüklerin hareket yönüne diktir. Manyetik alan vektörü, elektrik alan vektörünün aksine bir yükte başlayıp diğer bir yükte sonlanmazlar. Tersine alan çizgileri kendi üzerine kapanan eğriler oluştururlar ve birbirlerini kesmezler. Manyetik alanın ölçü birimi Tesla (T)' dir. Yaygın olarak kullanılan bir başka birim ise Gauss' tur ve mG (miligauss) ile gösterilir (3, 15, 67).

Manyetik alan çizgilerinin sıklığı, akım geçen telden radial uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır. Bilimsel olarak kabul edilen sağ el kuralında, sağ el başparmağımızı akım yönünde tutup diğer parmaklarımızı tel etrafına doladığımızda manyetik alan vektör yönünü buluruz (63). Manyetik alan her ortamda vardır ve akım geçiren her şey manyetik akım oluşturur. Mıknatıslar ve hatta dünyanın akışkan olan iç kesimleri de manyetik alan oluşturur (15, 67).

4.6.4. Elektromanyetik Alan

Elektrik ve manyetik alanın temeli yüklere bağlıdır. Yüklü parçacıklar hareketsiz ise sadece elektrik alan oluştururlar. Manyetik alan ise yükler hareket ediyorsa elektrik alanıyla birlikte oluşur. Faraday ve Maxwell, bu olayın yüklerin gözlemciye göre hareketinden kaynaklandığını ve zamana bağlı olarak değişen elektrik alanının bir manyetik alan oluşturabileceğini ve aynı şekilde manyetik alanın da elektrik alan oluşturabileceğini bulmuşlardır. Elektromanyetik alan, elektrik alan ve manyetik alan bileşenlerinin birleşmesi sonucu oluşur. Bir elektrik alanından elektrik akımı geçerse manyetik alan, ikisi bir araya gelince ise EMA oluşur. Canlı ve cansız tüm varlık ve maddelerin, zayıf veya güçlü bir manyetik alanı bulunur (3, 15, 62, 63).

4.6.5. Frekans, Dalga Boyu, Anten

Elektromanyetik dalgaların bir saniyede yaptığı salınım sayısına frekans (f) denir. Frekansın birimi Hertz (Hz)' dir. 1 Hz saniyede bir salınım; 1 kHz (kilohertz) saniyede 1000 Hz; 1 MHz (megahertz) saniyede bir milyon Hz; 1 GHz (gigahertz) saniyede bir milyar Hz ya da 10^9 Hz' dir.

Birim yüzeyden geçen ortalama güç ise EM dalga şiddeti olarak adlandırılırlar ve şiddet (I) ile gösterilir. Elektromanyetik dalganın bir salınımında aldığı yola dalga boyu (λ) denir. Birimi metre (m)' dir. Dalganın ortalama hızı ise (v) ile gösterilir. Elektromanyetik dalgalar ilerledikleri ortamda engelle karşılaşılır ve buna rağmen hareketlerine devam etme eğilimindedirler. Elektromanyetik dalgalar bu engellerle karşılaşınca yansıma, kırınım, kırılma ve saçılma gibi etkileşimlerle durum değiştirirler (3, 15).

Çeşitli frekanslardaki EM dalgalar, boşluğun bir transmisyon ortamı olarak kullanılmasıyla haberleşme imkanı sağlamaktadır. Elektromanyetik dalgaların boşluğa aktarılması gerekmektedir. Bu aktarma olayına ise ışımaya adı verilmektedir. Anten ise ışımaya görevi yaparak, elektrik sinyallerini (voltaj ve akım) EM dalgalara ya da EM dalgaları elektrik sinyallerine dönüştürmek için kullanılan araçtır (66, 68).

4.6.6. Elektromanyetik Dalgalar ve Spektrum

Elektromanyetik radyasyon (EMR), boşlukta dalgalar halinde yayılırlar ve herhangi bir ortama ihtiyaçları yoktur. Her tür dalganın bir frekansı ve dalga boyu vardır. Tüm EM dalgalar boşlukta aynı hızda yayılırlar ve bu hız ışık hızına eşit olup saniyede 300 000 km' dir (7, 61). Elektromanyetik dalgalar, frekanslarına göre özel isimlerle anılan gruplara ayrılırlar. Buna EM spektrum (tayf) denir. Bu gruplar içinde frekans sınırları kesin bir biçimde belirlenmemiş olup, bu grupların dalga boyları da farklılık göstermektedir (45).

4.6.7. Radyasyonun Sınıflandırılması

Radyasyon, enerjinin bir ortamda dalga veya tanecik şeklinde yayılmasıdır, EMR ise EM dalganın herhangi bir ortamda yayılmasıdır. Radyasyon, iyonize radyasyon ve iyonize olmayan radyasyon olarak iki grupta incelenir (3, 7, 15).

İyonlaştırıcı radyasyon, madde içerisinde geçerken enerjisini ortama aktarmak yoluyla, ortamdaki atomları doğrudan veya dolaylı olarak iyonlaştıran radyasyon türüdür. Dalga boyu küçüldüğünde EMR, madde ile karşılaştırıldığında bir enerji kümesi gibi davranır. Bu enerji kümelerine “foton” ya da “kuantum” adı verilir. Bu tipteki EMR x ve γ (gamma) ışınlarıdır. Enerjileri çok yüksek olan bu ışınlar moleküllere çarptığında onları iyonlaştırarak molekül yapısını bozar. Bu nedenle bu ışınlar “iyonize elektromanyetik radyasyon” olarak adlandırılırlar (7, 15, 66).

Radyasyonun enerji birimi Rad’dır. Bir Rad (Radiation absorbed dose) bir maddenin bir gramlık dokusunun absorbe ettiği enerjidir. Vücudun tamamının radyasyona maruz kaldığı durumlarda 0–125 Rad arası dozlar çok az bulguya neden olurken, 125–250 Rad arası dozlar düzeltilebilir bulgulara, 250–400 Rad arası dozlar düzeltilemeyen bulgulara ve bazen ölüme, 500 Rad dozu % 50 oranında ölüme, 700 Rad dozu ise % 100 ölüme sebep olmaktadır. Mutasyon yapabilen radyasyon dozu ise 5-150 Rad olarak kabul edilmektedir (61). İyonize olmayan radyasyonlar ise EMR olarak bilinirler ve yeterince enerjileri olmadığı için ortamdaki atomları iyonlaştıramazlar, düşük frekanslıdır. Mobil iletişim sistemlerinin neden oldukları radyasyon, iyonize olmayan radyasyon içerisinde yer almaktadır (7, 45, 63).

İnsan vücudu yüksek frekans alanlarına duyarlıdır. Vücut tarafından emilen enerji ısıya dönüşür. Yüksek frekans alan tüm vücut veya belli bir bölgede ısı oluşur. Isı vücut içerisinde oluştuğu için, ısı algılayıcı olan deri tarafından algılanmaz. Bu sebeple vücut sıcaklığı kontrol sistemi etkilenir ve bu etki de frekansa bağlıdır. Bu zararlı etkileri azaltmak için EM ışınımının belirli bir değerde olmasını öngören standartlar geliştirilmiştir (3, 15).

4.6.8. Özgül Soğurma Hızı (SAR)

Özgül soğurma hızı (SAR), EM enerjinin vücut dokuları tarafından soğrulma hızıdır ve birimi W/kg ’ dır. Şimdiye kadar ki çalışmalar, insan vücudunun $1\text{ }^{\circ}C$ sıcaklık artışını tolere edemeyip bazı sorunlar yarattığını göstermiştir. İnsan vücudundaki $1\text{ }^{\circ}C$ sıcaklık artışı için bir kilogram doku başına 4 W güç soğrulması gerekir. İnsanların genel yaşam alanlarında bu değer $50'$ de $1'$ i olan 0.08 W/kg sınır değer olarak kabul edilmektedir. SAR’ ın direkt ölçülmesi mümkün değildir. Bu nedenle sınır değerlerin belirlenmesinde kolay ölçülebilen ya da gözlenebilen parametreler kullanılmaktadır ve

bu parametreler, elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğudur. Bir noktadaki EM enerji miktarı, kaynaktan olan uzaklığa, kaynağın çıkış gücüne ve yayılım ortamına bağlıdır (3, 15, 66, 69).

Dokularda soğrulmaya dokunun iletkenliği sebep olur ve σ (S/m) sembolü ile gösterilir. Elektrik alan şiddeti E (V/m) olan bir ortamda iletkenliği σ , yoğunluğu ρ (kg/m^3) olan ve V hacmindeki bir dokuda absorbe edilen SAR değeri şu şekilde hesaplanır (3).

$$SAR = \iiint_v \frac{\sigma E^2}{\rho} dV \quad \left[\frac{W}{kg} \right]$$

Özgül Soğurma hızı değerinin bulunması için, dokunun içindeki elektrik alan şiddetinin ölçülmesi gerekmektedir. Halbuki canlılarda bu işlem ancak tıbbi deneklerle mümkün olmaktadır. Bu nedenle SAR ölçülmesi ya insanın EM özelliklerine yakın tuzlu su, ya değişik kimyasal jellerden yapılmış robotlar üzerinde yapılır ya da bu amaçla güçlü sayısal teknikler kullanılarak bilgisayar simülasyonlarından faydalanılır (3).

Soğurulan enerji miktarı radyasyona maruz kalan biyolojik doku ya da organın boyutlarına bağlıdır. Bir insanı bütün olarak düşündüğümüzde, 1.74 m boyunda ve 70 kg ağırlığında standart bir kişi eğer topraklanmışsa, yaklaşık olarak 70 MHz civarında bir frekansta enerji soğrulma rezonans frekansına sahiptir. 1.74 cm' den daha kısa boylu insanlar ve çocuklar için enerji soğrulma rezonansı 100 MHz' i aşarken, daha uzun boylu insanlar için ise bu frekans 70 MHz' in altındadır (45).

Elektromanyetik etkileşim, kaynak ile canlı doku arasında gerçekleşir ve bu etkileşimi inceleyen bilim dalına Biyoelektromanyetik (BEM) adı verilmiştir (3). İnsan sağlığı ile ilgili EMA ile ilgili limitleri belirleyen uluslararası kuruluşlardan en önemli iki tanesi; International Non-Ionising Radiation Committee (INIRC) ve International Radiation Protection Association (IRPA)' dur. Bu kuruluşlar temel ve türetilmiş olmak üzere iki tip limit belirlemişlerdir (15, 70). Temel limit olarak "ortalama insanda vücut sıcaklığını 1 °C arttıracak EM enerji soğrulmasının zararlı olduğu" düşüncesinden yola çıkılmıştır ve bunun sonucu olarak, ortalama kan dolaşımında 4 W/kg değeri bulunmuştur. Bu da kilogram başına dokuların absorbe edeceği en yüksek gücün 4 W olduğu anlamına gelmektedir. ICNIRP (Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan

Radyasyondan Korunma Komitesi) iş yerleri için 10 kat, genel yerler için 50 kat olmak üzere güvenlik payları alınarak temel limitler belirlenmiştir. Bunun için de SAR kavramı kullanılmaktadır. Temel limitlerden yola çıkılarak türetilen limitler ise frekansa göre ortamdaki en yüksek alan şiddetini belirlemektedir. BEM limitleri ise tartışmalıdır. Sadece dokulardaki ısı etkileri göz önüne alınır. INIRC ve IRPA uluslararası kuruluşları da ısı etki cinsinden limitlerin ölçümünün yeterli olacağını belirtmişlerdir (3, 62, 66, 70, 71, 72).

Kontrollü ve kontrolsüz etkilenme için sınır değerler belirlenirken, mesleği gereği EMA etkisinde kalanların konuyla ilgili bilgilendirilmiş ve gerekli önlemleri almış oldukları varsayımı yapılarak, genel yaşam alanlarında insanların kendi bilgi ve kontrolleri dışındaki etkilenmeleri düşünülerek kontrolsüz alanlar için sınır değerlere ek olarak beş kat koruma faktörü eklenmiştir. GSM 900 sistemleri için sınır değerler Tablo 1’de gösterilmiştir (3, 66).

Tablo 1. Türkiye’de Kontrolsüz Etkilenme için Belirlenen Sınır Değerler (900 MHz için)

ICNIRP	Tek bir cihaz için sınır değeri	Ortamin sınır değeri
Elektrik alan şiddeti	10.23 V/m	41.25 V/m
Manyetik alan şiddeti	0.027 A/m	0.111 A/m
Güç yoğunluğu	0.28 W/m ²	4.5 W/m ²

ICNIRP: Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi

4.6.9. Cep Telefonları

Cep telefonları arasındaki iletişim genellikle yüksek yerlere yerleştirilen baz istasyonları denilen sistemler aracılığıyla sağlanmaktadır. Baz istasyonları, hücreli haberleşme sistemlerinde merkezi istasyon olarak görev yaparlar ve baz istasyonları olmadan cep telefonları iletişim sağlayamazlar. Baz istasyonları alıcı ve verici antenli sistemlerden oluşmaktadır. Cep telefonları 800-2200 MHz arasındaki radyo frekansları kullanarak çalışmaktadır. Türkiye’de kullanılan hücreli haberleşme sistemlerinden olan GSM 900’ün çalışma frekans aralığı 880-960 MHz, DCS1800’ün frekans aralığı ise 1710-1880 MHz’dir (7, 73).

Cep telefonları ile baz istasyonları arasındaki iletişim EM dalgalar yoluyla gerçekleşmektedir. Hücresel yapı sayesinde aynı anda birçok kullanıcı haberleşebilir. Baz istasyonlarının neden olduğu toplam EM enerjinin sabit bir değeri yoktur. Bu enerji kullanıcı yoğunluğuna göre değişmektedir. Elektromanyetik radyasyonun ısıtma yönünden insan vücudunda en etkili olduğu bölgeler başka bölgelerden farklı olarak fazla ısıyı dağıtacak kan akışı olmamasından dolayı gözler ve testislerdir. Ancak mobil telefon ve baz istasyonları antenleri tarafından yayılan güç, bu tür bir ısınmaya neden olmayacak kadar düşüktür. Avrupa ülkelerinde GSM baz istasyonlarının kuruluşlarına yönelik standartlar ETSI (European Telecommunication Standardization Institute), Amerika Birleşik Devletleri'nde FCC (Federal Communication Commission) tarafından belirlenmektedir (7, 66, 74, 75).

4.6.10. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Etkileri

Elektromanyetik alanın canlılar üzerindeki etkisi biyolojik etki veya yan etki olarak ortaya çıkabilir. Biyolojik etki, sistemde EM dalgalara maruz kalma sonucunda belirlenebilir veya dikkate değer fiziksel değişiklikler olduğunda görülebilir. Yan etki ise biyolojik etkinin, vücudun etkiyi tolere edemediği durumlarda oluşur ve zararlı etkilere yol açar (3).

Elektromanyetik dalgaların termal ve termal olmayan ya da kimyasal etki olmak üzere iki tip etkisi bulunur. Termal etkiler, cismin EM dalga ile etkileşiminde artan moleküler hareket ve sürtünmeden kaynaklanır. Biyolojik ortamda ısı artışı oluşur. Kimyasal etkiler ise tehlike sınırının altındaki düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır. Uygun şartlarda organizmanın özelliklerine bağlı olarak; termal olmayan etkiler termal etkilerden daha aktif olabilirler. Uzun süreli düşük dozlara maruz kalmak, kısa süreli yüksek dozlara maruz kalmaktan daha riskli olarak kabul edilmektedir (45).

Elektromanyetik dalgaların oluşturduğu biyolojik etkilerin canlı organizma üzerinde güvenli bir sınırdaki kalması için, insan hücre ve dokularını temsil eden matematiksel modeller ile çalışmalar yapılmaktadır. Zayıf manyetik alanın insan sağlığına zararlı olup olmadığı günümüzde hala tartışma konusudur. Bu zayıf EMA'nın hemen gözle görülebilecek bir zararı yoktur. Fakat hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde zayıf manyetik alanın hormon ve enzim seviyesini değiştirmek, dokulardaki

kimyasalların hareketini engellemek gibi biyolojik etkilere neden olduğu gözlemlenmiştir (3, 15, 70, 76).

İnsan yapımı kuvvetli manyetik alan kaynaklarından oluşan hastalıklar günümüzde oldukça fazla araştırmaya konu olmuştur. Yapılan araştırmalarda özellikle çocuklarda görülen kanser ve lösemilerle yerleşim yerlerine yakın inşa edilen yüksek gerilim hatlarının etkisi olduğu ortaya konmuştur (77, 78, 79). Cep telefonlarının zararları üzerine yapılan birçok çalışma vardır. Bazı çalışmalarda, vücudun savunma mekanizmasını devre dışı bıraktığına; yorgunluk, baş ağrısı, yüksek tansiyon ve dikkat dağınıklarına neden olup, Alzheimer gibi hastalıkların oluşma riskini arttırdığına dair sonuçlar elde edilmiştir (15, 80, 81).

Termal olmayan etkiler, organizma içindeki molekül ve atomları etkileyerek yapısını bozmaktadır (82, 83, 84). Bu etkiler genel olarak hücre tamir mekanizmaları ile düzeltilir. Ancak düzeltilmenin mümkün olmadığı durumlarda da hücre ölümleri veya kanser gibi ciddi rahatsızlıklara neden olabileceği gözlemlenmiştir (82, 85, 86, 87).

Düşük şiddetteki EM dalgalara maruz kalmanın, biyomoleküllerin sentezi, kanser oluşumu, hücre membranının kalsiyum giriş çıkışı ve bağlanması ile ilgili olaylarda, lenfosit membran potansiyellerinde bozulma ve hücre sayılarında azalmasında etkili olduğu gözlemlenmiştir (82, 88, 89). Vijayalaxmi ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada günde dört saat/47 gün 2450 MHz' lik bir EMA uygulanan gönüllü insanlarda lenfosit düzeyinde artış gözlenmiştir (90).

Yapılan bazı başka çalışmalar ise 300 MHz 180 dakika / 48 gün EMA' nın tiroid hormon seviyesini arttırdığını, TSH miktarını düşürdüğünü, 36 gün 360 dakika 2.86 GHz EMA' nın LH miktarını arttırdığını, 2.45 GHz beş dakika / altı gün EMA' nın adrenal bezin ağırlığını arttırdığını, üç ay her gün birer saat cep telefonu düzeyinde EMA' nın ise serum testosteron miktarını azalttığını ortaya koymuştur (91, 92, 93, 94). Bazı araştırmacılar manyetik alanın embriyogenezis ve teratogenezis oluşumunda, merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarının, immünolojik sistemlerin bozulmasında, hücresel büyüme ve farklılaşma, özellikle kanserleşmede rol oynayabileceğini ifade etmektedirler (95).

Elektromanyetik alanın üreme sistemi üzerine olan etkileri son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Örneğin; Elbetieha ve ark. yaptıkları çalışmalarında, 50 Hz ve 25 μ T

90 gün uygulanan EMA' nın fertilizasyonda azalmaya neden olduğunu gözlemlemişlerdir (96). Yapılan diğer çalışmalarda ise 60 Hz EMA uygulanan sıçanlarda germ ve spermatogenik hücre sayısında azalma ve apoptozisin tetiklenebileceği rapor edilmiştir (14, 97). Li ve ark. ise üç ay boyunca 1.6 mG manyetik alana maruz kalan gönüllülerin sperm hareketliliği ve morfolojilerinin anormalleştiğini dolayısıyla sperm kalitesinin azaldığını belirtmişlerdir (67). Bazı araştırmacılar ise testiste meydana gelen hormonal değişikliklerin etkileri ile kısırlık oranlarının artabileceğini (98, 99), fetal kayıp ve embriyobik dönemde gelişimsel bozukluklar olabileceğini bildirmişlerdir (100).

İnsan periferel kan lenfositleri ile yapılan başka bir çalışmada ise 2450 MHz EM dalgalarının mikronukleus oluşumunda ve kromozom hatalarının sıklığında büyük oranda artışa sebep olduğu belirtilmiştir (101). Başka bir çalışmada ise HL-60 ve HL-60R hücre soylarında 60 Hz EMA' nın DNA tamir oranını azalttığı, Raji hücre soyunda ise herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (102). Baş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise 900 MHz EMA' ya maruz kalan 16 haftalık dişi sıçanlarda hipokampusu ait cornu ammonisdeki piramidal hücre sayısında azalma olduğu rapor edilmiştir (103). Cep telefonlarının yaydığı EM dalgaların beyinde yapabileceği ön görülen bir konu da bellek ile ilgili bozukluklardır (104). Berman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise 2450 MHz EMA' ya maruz kalan farelerin yavrularında ağırlık azalması olduğu belirtilmiştir (105).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Deneysel Çalışma Planı

5.1.1. Etik Kurul Onayı ve Deney Hayvanlarının Temini

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi (KTÜ), Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya bu süreçten sonra başlandı (Tarih: 01.11.2012, Sayı: 1). Çalışmada kullanılan sıçanlar KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Çalışmada, 250-300 gr ağırlığında *Sprague dawley* cinsi 24 adet erişkin erkek sıçan kullanıldı. Çalışma süresince sıçanların bakımı, beslenmesi, barınması ve deney süresince takibi için KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde bulunan odalar kullanıldı. Çalışmada kullanılan sıçanların tamamı Cerrahi Araştırma Merkezi'nden sağlandığı için, deney sırasında sıçanlarda çevresel değişikliklerden kaynaklanan stres veya uyum problemi yaşanmadı.

5.1.2. Sıçanların Çalışma Süresince Bakımı ve Laboratuvar Şartları

Sıçanlar çalışma süresince, her zamanki beslenme ve barınma koşullarında bulundular. Deney süresi boyunca laboratuvardaki sıcaklık ortalama 22 ± 2 °C, nisbi nem ortalama 50 ± 5 olarak tutuldu. Sıçanların bulunduğu ortama 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatma koşulları sağlandı. Sıçanlara içme suyu olarak, cerrahi araştırma merkezinde normal şartlarda da kullanılan çeşme suyu verildi ve standart sıçan yemi ile beslendi, herhangi ilave bir besin kullanılmadı. Çalışma süresince sıçanların barınmasında standart Tip III kafesler kullanıldı (Resim 2).



Resim 2. A ve B, Deney Hayvanlarının Barınmasında Kullanılan Tip III Kafesler

5.1.3. Çalışma Grupları

Çalışma üç gruptan oluşturuldu ve her bir grupta eşit sayıda olacak şekilde sıçanlar rastgele olarak gruplara ayrıldı. Grupların özellikleri ve çalışma sırasında gruplardaki sıçanlara uygulanan işlemler Tablo 2’ de verilmiştir.

1. Grup: Kontrol grubu sıçanlar (n=8): Bu gruptaki sıçanlara herhangi bir uygulama yapılmayıp çalışma süresince kendi kafeslerinde serbestçe beslenmeleri sağlandı.

2. Grup: Sham grubu sıçanlar (n=7): Bu grup sıçanlar 30 gün boyunca her gün aynı saatte (13.00-14.00), bir saat süreyle EMA etkisi almadan, EMA fanusu içerisinde tutuldu. Deneye sekiz sıçanla başlandı. Deneyin 28. günü sham grubuna ait bir sıçan öldü ve deneye yedi sıçan ile devam edildi.

3. Grup: EMA grubu sıçanlar (n=8): Bu gruptaki sıçanlar ise 30 gün boyunca her gün aynı saatte (14.00-15.00) EMA fanusu içine alınıp, bir saat süreyle 900 MHz’ lik EMA etkisine maruz bırakıldı.

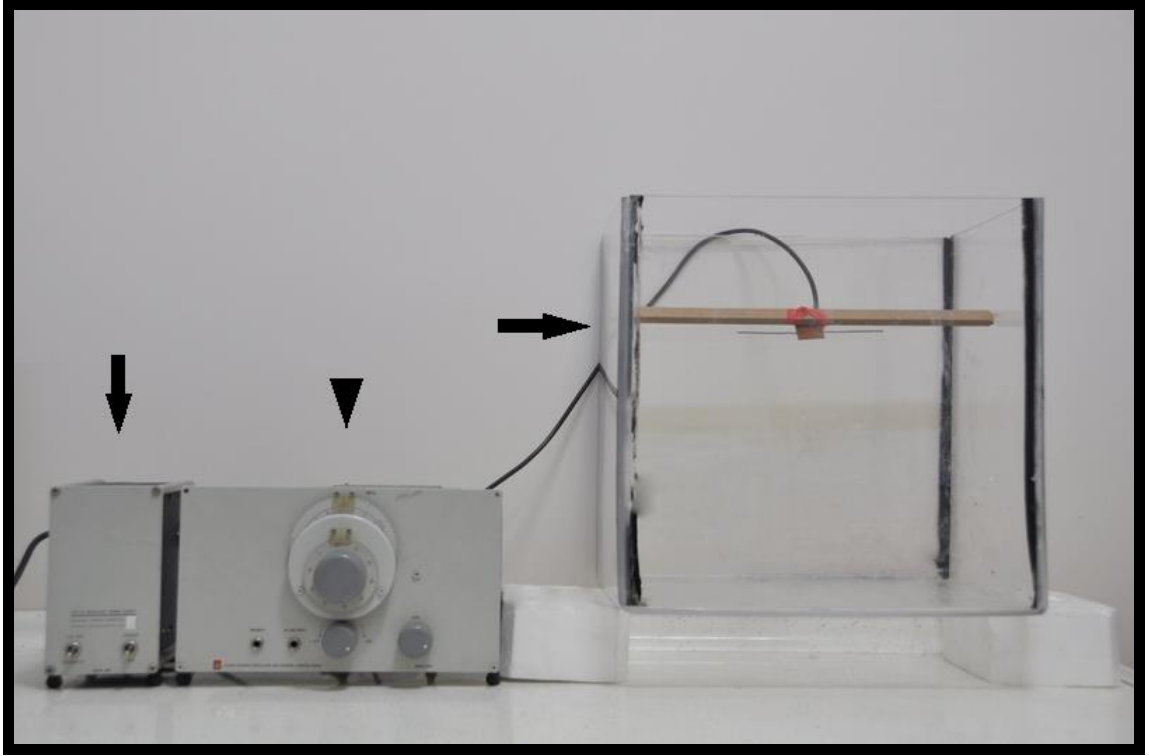
Tablo 2. Çalışma Grupları ve Özellikleri

Gruplar	Uygulama	Denek sayısı
1. Grup (Kontrol grubu)	Herhangi bir uygulama yapılmadı	8
2. Grup (Sham grubu)	30 gün boyunca 1 saat fanusta bekletildi	8 (28. günden sonra 7)
3. Grup (EMA grubu)	30 gün boyunca 1 saat 900 MHz EMA etkisine maruz bırakıldı	8

Çalışmanın deney aşaması ve dokuların elde edilmesi işlemlerinin tümü KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi’nde özel olarak hazırlanmış hayvan takip ve cerrahi müdahale odalarında gerçekleştirildi. Uygulamalar her gün aynı saatler arasında (saat 13.00-14.00 ve 14.00-15.00 arasında) yapıldı. Deney süresinin bitiminde (30 gün sonunda) sıçanlar dekapitasyon yöntemi ile kurban edildi.

5.1.4. Deney Düzeneği ve EMA etkisinin Oluşturulması

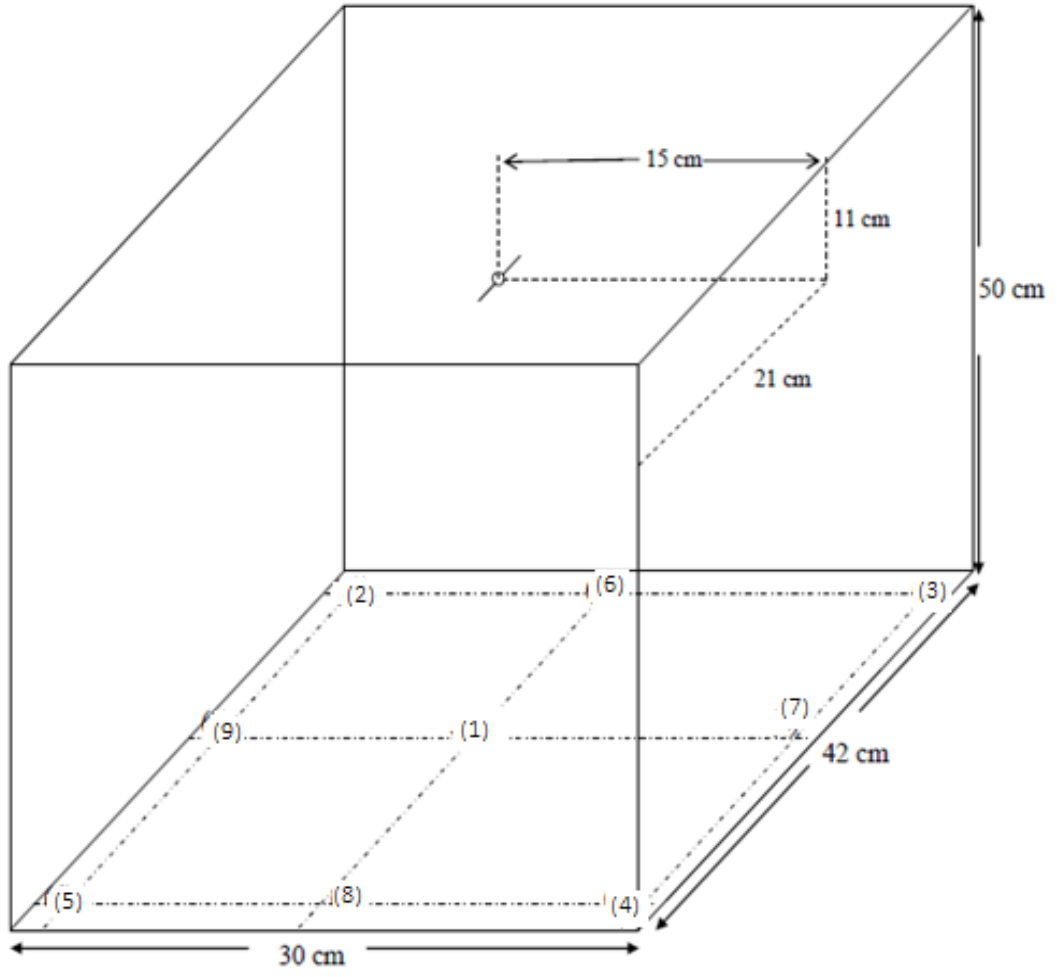
Elektromanyetik alan etkisinin oluşturulması için daha önce Anabilim Dalımızda yapılan çalışmalarda kullanılan EMA etkisini oluşturma düzeneği kullanıldı (27). EMA uygulaması şu şekilde yapıldı; 900 MHz frekanslı EMA oluşturulması için, çıkış gücü yaklaşık 300 mW ve frekansı 900 MHz' e ayarlı bir UHF (Ultra High Frequency) osilatörü kullanıldı. Osilatör ıkışı bir koaksiyel kablo yardımıyla 1 mm çapa sahip bakır bir çubuktan yapılmış yarım-dalga dipol antenine bağlandı. Anten, pleksiglas malzemeden yapılmış fanusun açık yüzeyinden yaklaşık 7 cm içeriye, orta bölgesine yerleştirildi (Resim 3). Sıçanlar bu fanus içerisine konularak bir saat süreyle 900 MHz' lik EMA' ya maruz bırakıldı (Resim 4). Fanusun alt yüzeyinden, sıçanlar fanusun içindeyken ve fanus boş durumdayken elektrik alan şiddeti ölçüldü. Bu ölçümler 100 kHz-2.5 GHz ölçme aralığına sahip olan geniş bantlı bir alan ölçer cihazıyla (Chauvin-Arnoux) yapıldı. Ölçüm düzeneği ve bu düzenekte elektrik alan şiddeti ölçümlerinin yapıldığı noktalar şekil 1' de verilmiştir. Fanus boşken ve sıçanlar fanus içindeyken, fanusun altından ve fanusun içinden belirlenen konumlardaki ölçüm sonuçları, sırasıyla, şekil 2, şekil 3, şekil 4 ve şekil 5' de verilmiştir. Bu şekillerde ölçüm noktaları dışındaki ara değerler enterpolasyon yapılarak belirlendi. Bu ölçümler, sıçanlar fanus içindeyken ve değilken, fanus içinde sıçanların bulunduğu bölgede elektrik alanının nasıl bir dağılım göstereceğini belirlemek amacıyla yapıldı (27).



Resim 3. Elektromanyetik Dalga Düzenegi (Kafes Boş), (↓)Güç Kaynağı; (▼) , Osilator; (→), Fanus)



Resim 4. Elektromanyetik Alan Etkisindeki Sıçanlar

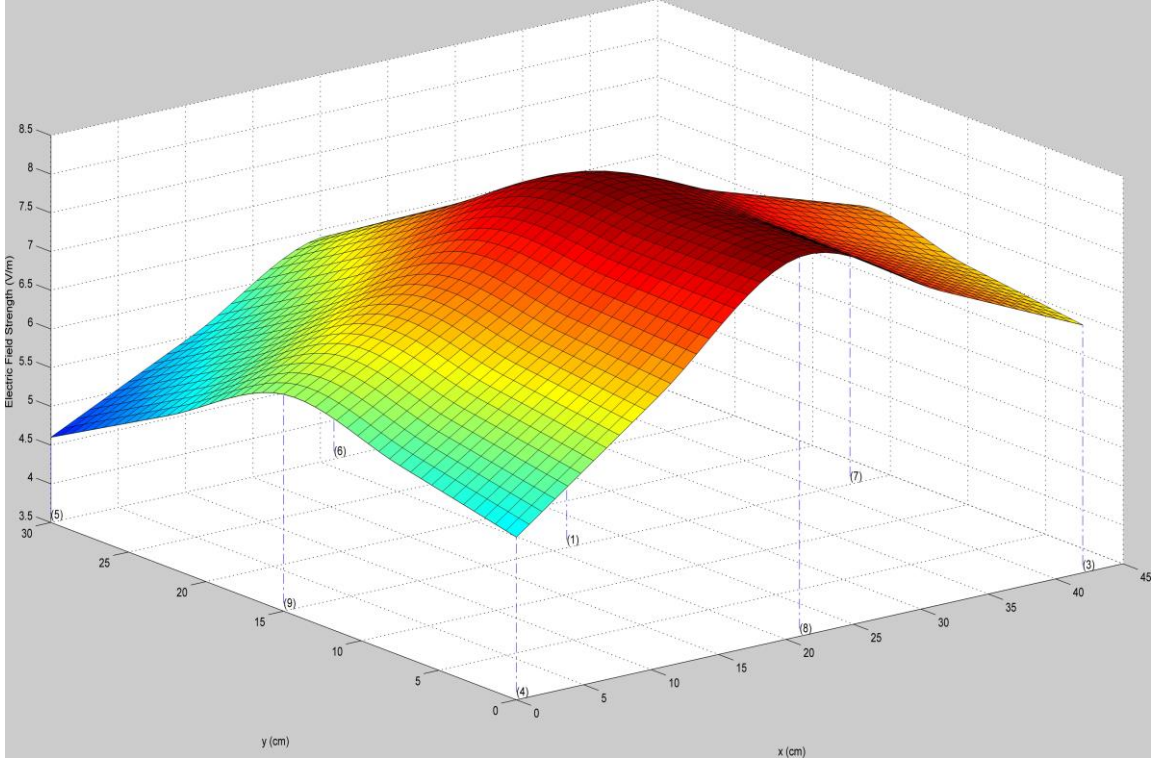


Şekil 1. Elektromanyetik Alan Fanusunun Ölçüleri ve Ölçüm Noktaları

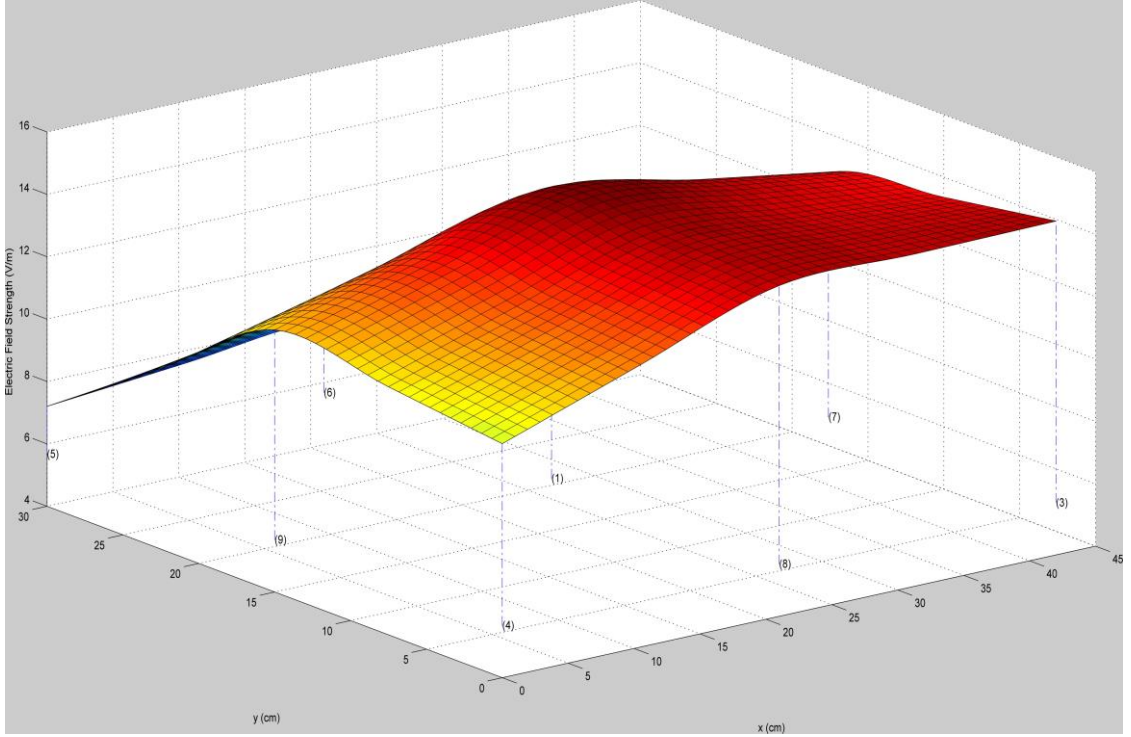
Tablo 3’ de şekil 2 ve şekil 3’ de fanus boşken fanusun altından ve fanusun içinden yapılan ölçümlere göre elektrik alan şiddetinin dağılımı verilmiştir.

Tablo 3. Fanus Boşken Fanusun Altından ve İçinden, Fanus Doluyken Fanusun Altından ve İçinden Belirlenen Konumlardaki Ölçüm Sonuçları

Alan değerleri (V/m)				
	Fanus Boş		Fanus Dolu	
Konum	Fanusun Altı	Fanusun İçi	Fanusun Altı	Fanusun İçi
1	5.6	11.5	3.57	11.78
2	8.4	14.6	4.45	17.28
3	6.7	14.7	4.38	13.14
4	7.1	13.5	3.14	14.74
5	4	6.3	3.21	7.67
6	6.4	8	6	12.14
7	4.6	7.2	4.27	11.88
8	6.3	12.4	3.74	14.64
9	8.3	15	5.01	23.15
Ortalama	6.37	11.46	4.19	14.04

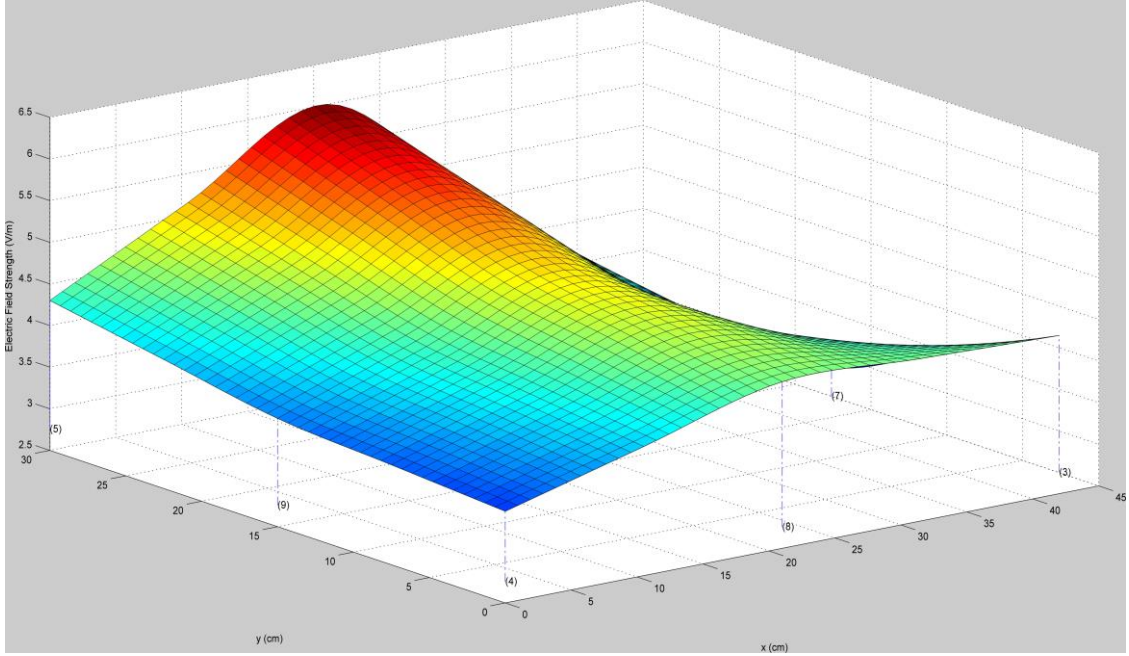


Şekil 2. Fanus Boşken (Fanus Altı) Elektrik Alan Şiddetinin x-y Düzlemindeki Dağılımı

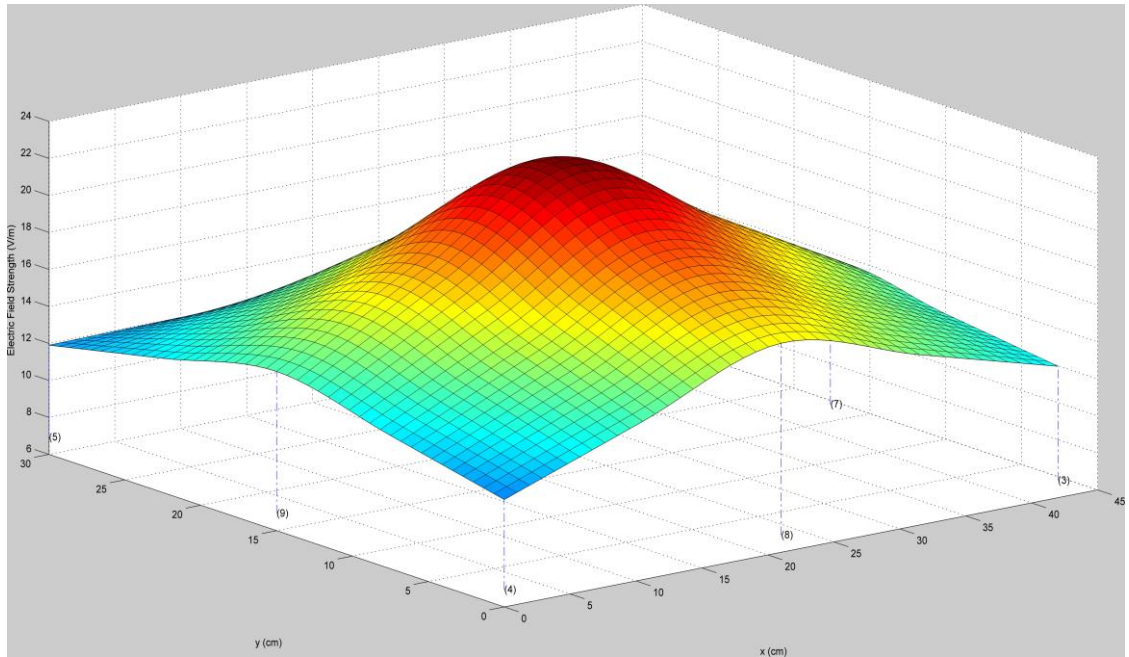


Şekil 3. Fanus Boşken (Fanus İçi) Elektrik Alan Şiddetinin x-y Düzlemindeki Dağılımı

Şekil 4' de ve Şekil 5' de, sıçanların fanus içindeki hareket durumları ve kimi noktalarda kümelenmeleri gözlenerek belirli bir zaman aralığında elde edilen ölçüm sonuçlarının (Tablo 3) ortalama değerlerinin konumsal dağılımı verilmiştir.



Şekil 4. Sıçanlar Fanusun İçindeyken (Fanus Altı) Elektrik Alan Şiddetinin Zaman Üzerinden Ortalama Değerinin Konumsal Dağılım

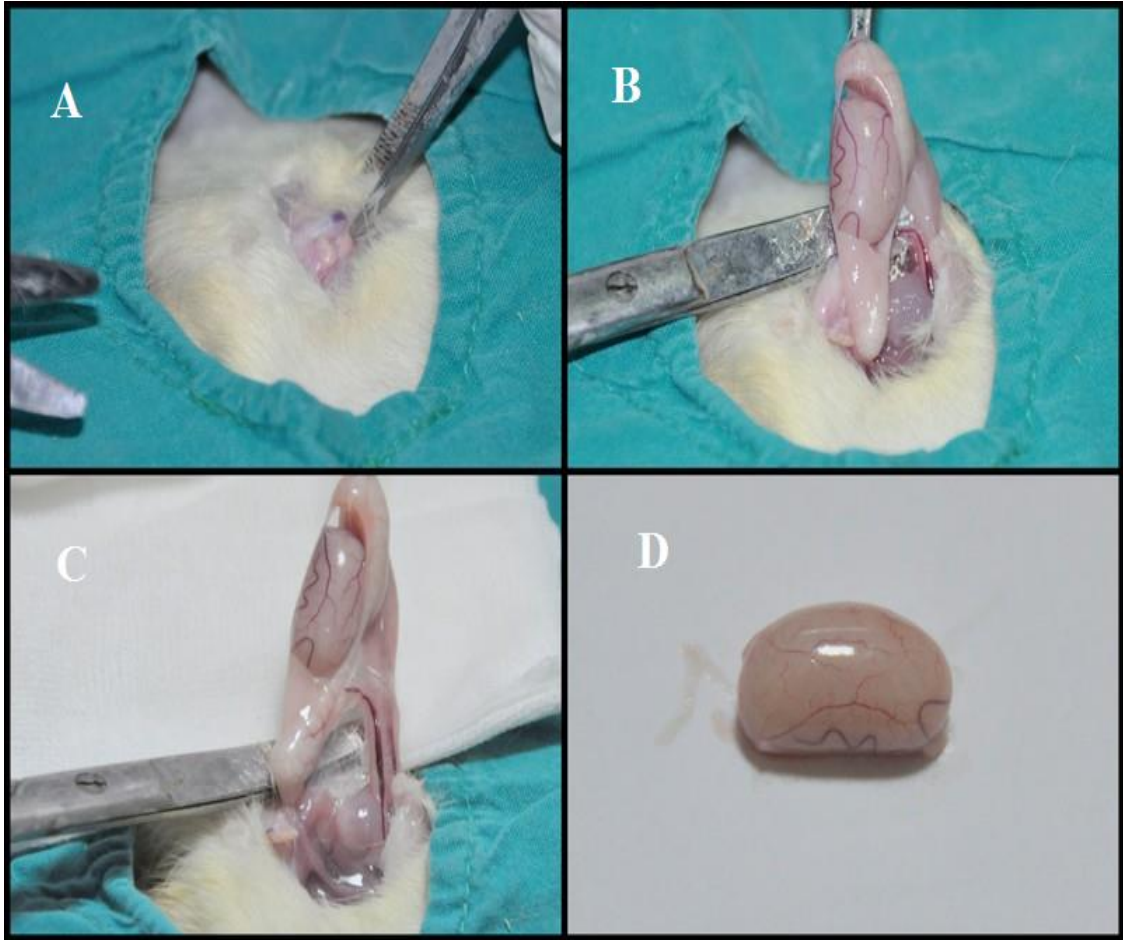


Şekil 5. Sıçanlar Fanusun İçindeyken (Fanus İçi) Elektrik Alan Şiddetinin Zaman Üzerinden Ortalama Değerinin Konumsal Dağılımı

Şekil 2 ve Şekil 3’ de verilen dağılımlardan, fanus boşken ölçülen elektrik alan şiddetinin konumsal ortalaması fanus altında 6.37 V/m ve içinde 11.46 V/m iken, Şekil 4 ve Şekil 5’ de verilen dağılımlardan, sıçanlar fanus içinde olduklarında ölçülen elektrik alan şiddeti fanus altında 4.19 V/m ve içinde ise 14.04 V/m olarak belirlenmiştir.

5.1.5. Testis Dokularının Elde Edilmesi

Tüm sıçanlar deney süresinin bitiminde (30 gün sonunda) anestezi altındayken dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edilerek steril şartlar altında testisler çıkarıldı (Resim 5). Trimlenerek etrafındaki dokularından iyice temizlenen testisler hassas terazide tartıldı. Veriler alındıktan sonra, sağ testisler vertikal olarak ikiye bölündü ve testislerin yarısı histolojik incelemeler için Bouin solüsyonu tespitine alındı.



Resim 5. Testislerin Çıkarılması (A, B, C). Testisin Makroskopik Görünümü (D).

5.1.6. Bouin Tespit Solüsyonunun Hazırlanışı

Testis dokusunun tespitinde kullanılacak Bouin solüsyonu şu şekilde hazırlandı. İlk önce 75 ml doymuş pikrik asit çözeltisi 75 ml formaldehit (% 37) ile karıştırıldı. Sonra üzerine yavaşça 5ml glasiyal asetik asit eklenerek tekrar karıştırıldı (106).

5.1.7. Işık Mikroskopik İnceleme için Dokuların Hazırlanması

Dokuların takibi, kesit alma ve boyama işlemleri KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Burada, Bouin solüsyonuna alınan testis dokuları üç gün ışık almayan kuru ve oda sıcaklığındaki ortamda saklandı. Daha sonra aşağıdaki gibi sırası, süresi ve dereceleri verilen alkollerden ve ksilen basamaklarından geçirilerek parafin bloklar haline getirildi.

1. % 70' lik alkol 1 gün
2. % 90' lık alkol 1 gün
3. % 96' lık alkol 1 gün
4. % 100' lük alkol 1 gün
5. % 100' lük alkol 1 saat
6. Ksilen 2 kez 5 dakika
7. Eritilmiş parafin içerisinde 58 °C etüvde 3 kez, 15 dakika bekletme ve sonra etüv içerisinde 2 saat inkübasyon.
8. Parafinde bloklama.

5.1.8. Kesitlerin Alınması ve Hematoksilen Eozin Boyama Yöntemi

Öncelikle tam otomatik mikrotom (LEICA RM 2255, US) yardımıyla dokuya ulaşana kadar 20 µm' lik kesitlerle parafin bloklar trimlendi ve dokuya varınca dokudan 5 µm' lik ince kesitler alındı. Kesitler 45 °C' de benmari içindeki sıcak su üzerinde kırışıkların açılması için bekletilerek lam üzerine alındı. Lam üzerine alınan dokular Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanması için zembile yerleştirilerek parafinin erimesi için bir saat 58 °C etüvde bekletildi ve sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirildi.

1. Ksilen 5 dakika
2. Ksilen 5 dakika
3. % 100' lük alkol 5 dakika
4. % 96' lık alkol 5 dakika
5. % 70' lik alkol 5 dakika
6. Distile su 2-3 dakika
7. Hematoksilen 35 saniye
8. Musluk suyu 5 dakika
9. Asit alkol 1 kez batırılıp çıkarıldı
10. Distile su 1 dakika
11. Amonyaklı su 10 saniye
12. Distile su 1 dakika
13. Eozin 30 saniye
14. Distile su 1 dakika
15. % 70' lik alkol 5 dakika
16. % 96' lık alkol 5 dakika
17. % 100' lük alkol 5 dakika
18. Ksilen 5 dakika
19. Ksilen 5 dakika
20. Entellan ile kapatıldı.

Entellan ile kapatılan kesitler kuruduktan sonra H&E ile boyanıp incelemeye hazır hale getirildi; preparatlarda seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığı ölçüldü. Ölçümler KTÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Stereoloji Laboratuvarında bulunan Olympus DP 71 (Japan) kameralı ışık mikroskopunda (Olympus, BX51, Japan) Analysis 5 Research (Olympus Soft Imaging Solution, Germany) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Yine aynı mikroskopta seminifer tübüldeki spermatogenetik hücreler ve interstisyel alanlar incelendi; mikroskobik resimler çekildi ve çekilen fotoğraflar bilgisayara kaydedildi.

5.2. İmmünohistokimyasal İşlemler

Çalışmada yer alan kontrol, sham ve EMA grubuna ait sıçanların testis dokularındaki apopitozis değerlendirilmesi için TUNEL tekniği kullanıldı. Bu teknikle seminifer tübülün germinal hücrelerinde DNA fragmentasyonu belirlendi. Homojen boyanmış kahverengi nukleuslu TUNEL (+) hücreler apopitotik hücre olarak değerlendirildi. Her testiste 10 seminifer tübüldeki TUNEL (+) hücre sayısı ve toplam hücre sayısına bakılıp Apopitotik % (apopitotik indeks=AI) hesaplandı (107). Bu hesaplama aşağıdaki şekilde formülize edilebilir.

$$AI = \text{TUNEL (+) hücre sayısı} / \text{toplam hücre sayısı} \times 100$$

5.2.1. TUNEL Boyama

TUNEL boyama için In situ cell death detection kit, AP kullanıldı [(11 684 809 910 Roche (Mannheim, Germany)]. Bu boyama için lam üzerine alınan 5 µm' lik kesitler bir saat boyunca 60 °C' lik etüvde deparafinize edildi aşağıdaki işlemlerden geçirildi.

1. 3 kez 5 dakika ksilende inkübasyon (oda ısısı)
2. % 100 etanol 2 kez 5 dakika
3. % 95 etanol 2 kez 5 dakika
4. % 70 etanol 2 kez 5 dakika
5. Distile su ile yıkama
6. 20 µg/ml Proteinase K 15 dakika (oda ısısı)
7. PBS (phosphate buffer solution)' de yıkama
8. % 3 H₂O₂' de 15 dakika bekletme
9. Distile su ile yıkama
10. PBS' de 2 kez 5 dakika bekletme
11. Large Volume UV (ultraviyole ışın) blok 10 dakika bekletme (oda ısısı)
12. 75 µg Terminal deoxinucleotidyl Transferase (TdT) ve 50 µl TdT/dUTP karışımı ile dokular kaplama ve 37 °C' lik etüvde 1.5 saat nemli ortamda bekletme
13. PBS' de yıkama
14. 100 µl converter peroksidaz ile dokuyu kapatacak şekilde kaplama ve 37 °C' lik etüvde 1.5 saat inkübasyon

15. PBS' de 3 kez 5 dakika yıkama
16. 100 µl DAP ile 5 dakika karanlıkta oda ısısında beklet
17. Distile suda 1 kez 2 kez yıkama
18. H&E ile 15 saniye boyama ve çeşme suyu ile yıkama
19. % 70' lik etanol' de 2 kez 5 dakika bekletme
20. % 95 etanol' de 2 kez 5 dakika bekletme
21. % 100 etanol' de 2 kez 5 dakika bekletme
22. Ksilen' de 2 kez 5 dakika bekletme
23. Kurutulup kapatma

5.3. Testis Hasarının Değerlendirilmesi için Skorlama Yöntemi

Testis dokusundaki histopatolojik hasar değerlendirilmesi için Johnsen Skorlama Sistemi (Tablo 4) kullanıldı (74). Skorlama H&E boyalı kesitlerde yapıldı.

Tablo 4. Johnsen Skorlama Sistemi

Johnsen Skorlama Sistemi	
10	Olgun sperm hücreleri ile tanımlanmış spermatogenez
9	Düzensiz bir epitelyum ile birlikte bir miktar sperm hücresi
8	Birkaç sperm hücresi (<5-10)
7	Sperm hücreleri yok, spermatid var
6	Sperm hücreleri yok, birkaç spermatid var (<5-10)
5	Sperm hücreleri ya da spermatid yok, spermatosit var
4	Sperm hücreleri ya da spermatid yok, birkaç spermatosit var (<5)
3	Sadece spermatogonyum var
2	Sadece sertoli hücreleri var
1	Tübüllerde hiç hücre yok

5.4. İstatistiksel Analizler

Sayısal verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.1, SSPS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Her bir gruba ait sayısal veriler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi ve Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi) ile karşılaştırıldı ve karşılaştırmalarda $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Sağ ve Sol Testis Ağırlıklarına ait Bulgular

Deney gruplarına ait sıçanların testis ağırlıklarının karşılaştırılması Tablo 5’ de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda EMA, sham ve kontrol grubunun testis ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p<0.05$).

Tablo 5. Deney Gruplarının Testis Ağırlığına ait Ortalama ve Standart Sapmalar

Gruplar	Testis Ağırlıkları (gr)*	
	Sağ Testis	Sol Testis
Kontrol grubu (n: 8)	1.5125 ± 2.4025	1.6250 ± 2.7935
Sham grubu (n: 7)	1.3571 ± 2.3821	1.4142 ± 2.1259
EMA grubu (n: 8)	1.4625 ± 2.2525	1.4125 ± 2.0967

*: EMA, sham ve kontrol grubu testis ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p<0.05$).

6.2. Morfometrik Bulgular

6.2.1. Seminifer Tübül Çapı ve Germinal Epitel Kalınlığına ait Bulgular

Deney gruplarına ait seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığına ait ölçüm sonuçları Tablo 6’ da verilmiştir. Hesaplanan istatistiksel sonuçlarda EMA grubu ile sham ve kontrol grubu arasında, seminifer tübül çapı ve seminifer epitel kalınlığında anlamlı derecede azalma meydana geldiği gözlemlendi.

Tablo 6. Deney Gruplarına ait Morfometrik Ölçümlerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Gruplar	Seminifer Tübül Çapı (μm)	Germinal Epitel Kalınlığı (μm)
Kontrol grubu (n: 8)	313.2875 ± 27.96572	91.6713 ± 11.98245
Sham grubu (n: 7)	295.2067 ± 11.27181	85.5271 ± 11.42852
EMA grubu (n: 8)	261.9600* ± 21.60142	79.8325** ± 2.65266

*: EMA grubundaki değerler, sham ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldı ($p<0.05$).

** : EMA grubundaki değerler, sham ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldı ($p<0.05$).

6.2.2. Johnsen Skorlama Sonuçları

Deney gruplarının testis hasar değerlendirme Johnsen Skorlama Sistemi ile belirlendi. Sonuçlar Tablo 7’ de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre EMA grubunun sham ve kontrol grupları arasında ($p<0.05$) ve sham grubu ile kontrol grubu arasında ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar EMA grubundaki testis hasarının sham ve kontrol grubuna göre arttığını; sham grubundaki hasarın da kontrol grubuna göre arttığını göstermektedir.

Tablo 7. Çalışma Gruplarına ait Johnsen Skorlama Sistemi Değerlendirme Sonuçları ($p<0.05$).

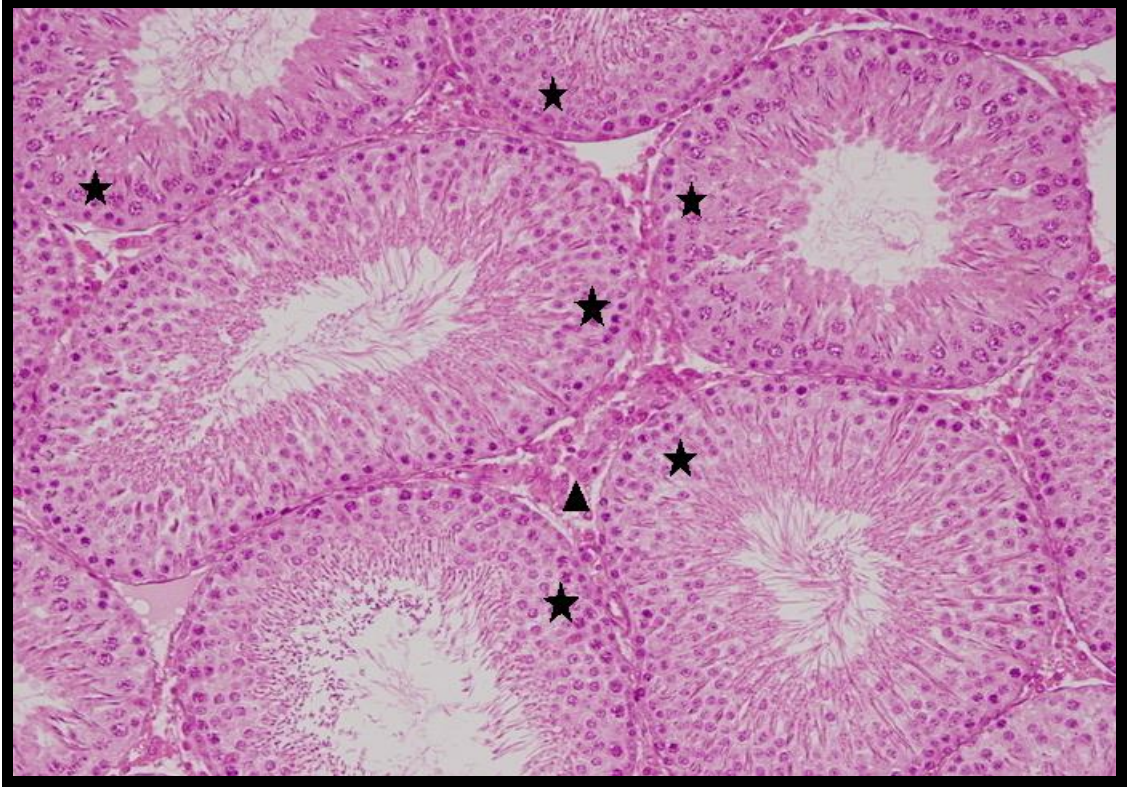
Gruplar	Johnsen Skorlama Sonuçları
Kontrol grubu (n: 8)	9 ± 0.21381
Sham grubu (n: 7)	$8.14 \pm 0.34572^*$
EMA grubu (n: 8)	$6.98 \pm 0.40861^{**}$

*: Sham grubundaki hasar kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttı ($p<0.05$).

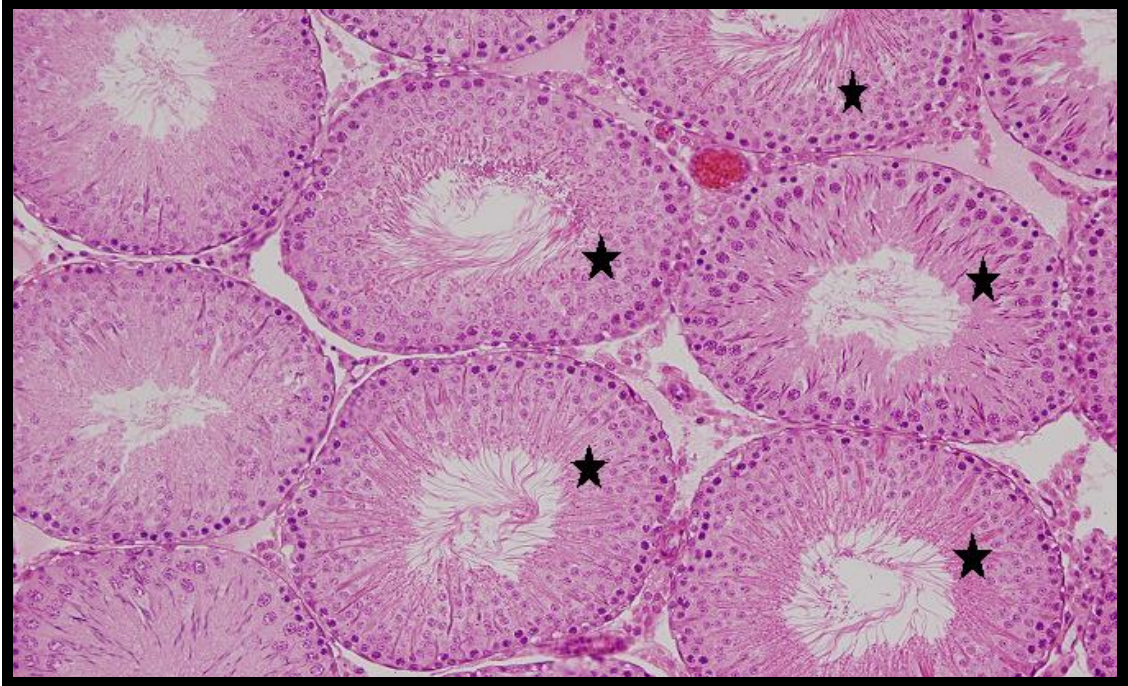
** : EMA grubundaki hasar sham ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttı ($p<0.05$).

6.3. Histopatolojik Değerlendirmeler

Testis dokusunun histopatolojik incelenmesinde; kontrol grubuna ait testis kesitlerinde, normal yapıda seminifer tübüller, interstisyel dokuda Leydig hücreleri ve spermatogenik seriye ait hücreler gözlemlendi. Seminifer tübül lümeninde spermatozoonlar mevcut idi ve herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Resim 6). Sham grubunda ise seminifer tübül yapıları normal görünümündeydi. Leydig hücreleri normal morfolojik yapıda izlendi. Bazı seminifer tübüllerin bazal membranlarında yer yer açılmalar mevcut idi (Resim 7). EMA grubuna ait testis kesitlerinde ise intertübüler alanda ödem ve seminifer tübül lümeninde germinal epitel hücreleri izlendi (Resim 8). Seminifer tübül epitelinde ve bazal membranında yer yer açılmalar ve vakuoller gözlemlendi (Resim 9).



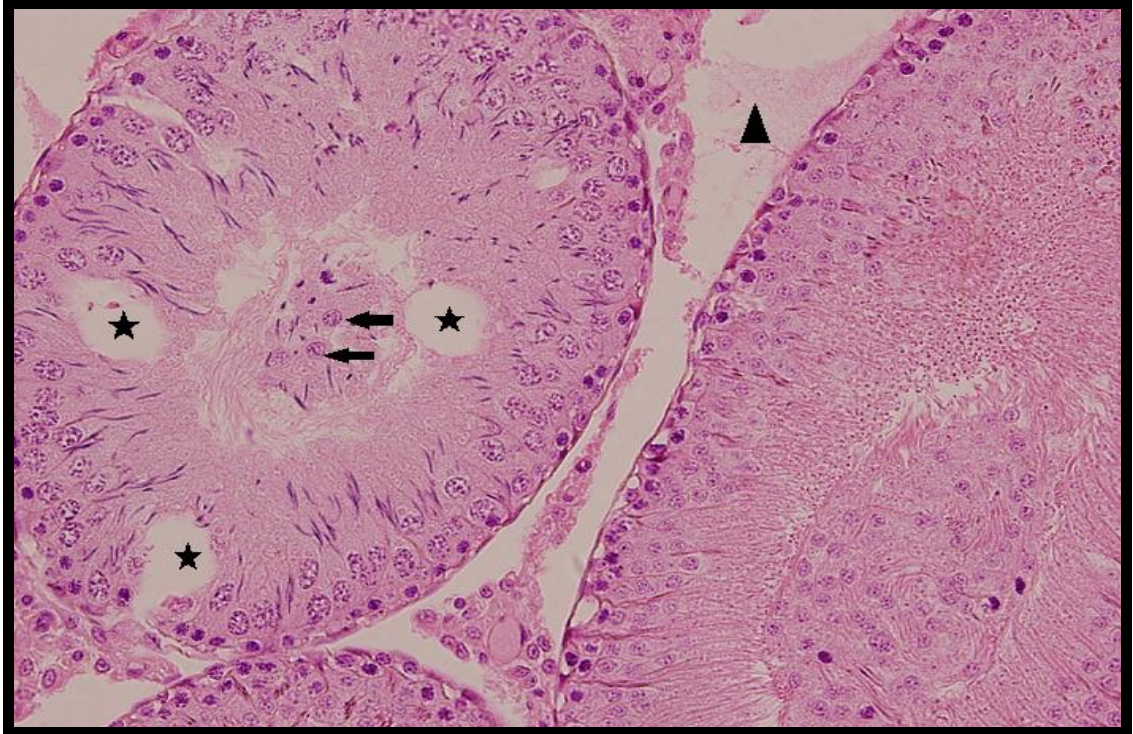
Resim 6. Kontrol Grubuna ait Testis Dokusu. Kontrol Grubuna ait Normal Yapıdaki Testis Dokusunda Seminifer Tübüller (★) ve Aralarındaki İnterstisyel Doku (▲) Görülmektedir (H&E, X200).



Resim 7. Sham Grubuna ait Testis Dokusu. Genel Olarak Normal Yapıda Seminifer Tübüller (★) Dikkat Çekmektedir (H&E, X200).



Resim 8. EMA Grubuna ait Testis Dokusu. Olgunlaşmamış Germ Hücrelerinin Lümeneye Dökülmesi (**➔**) ve İnterstisyel Alanda Ödem (**★**) Görülmektedir (H&E, X400).



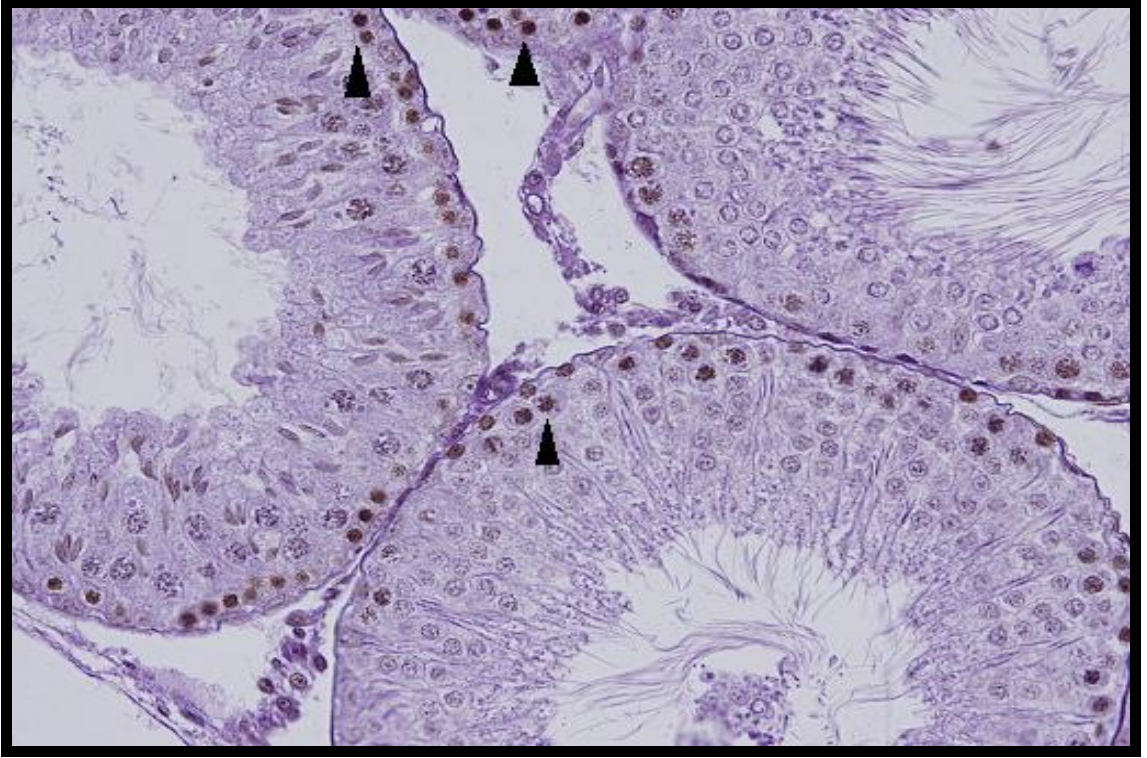
Resim 9. EMA Grubuna ait Testis Dokusu. Seminifer Tübülde Vakuoller (**★**) ve Lümeneye Dökülen Olgunlaşmamış Germ Hücreleri (**➔**) ve Ödem (**▲**) Dikkat Çekmektedir (H&E, X400).

Deney grupları testis dokularında TUNEL tekniği ile değerlendirilen AI Tablo 8, Resim 10, 11 ve 12’ de verildi ve bu değerlendirmeye göre; AI değerinin sham grubunun kontrol grubuna göre ($p<0.05$) ve EMA grubu AI değerinin de kontrol ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı görüldü ($p<0.05$). Kontrol grubuna ait testis dokularında apopitozis özellikle spermatogonyumlarda izlendi. Sham grubunda spermatogonyuamların yanı sıra kısmen diğer spermatogenik hücrelerde de apopitozis gözlendi. EMA grubunda ise apopitotik germinal hücreler oldukça fazla izlendi. Spermatogonyuamlar yanında diğer spermatogenik hücrelerde ve seminifer tübül lümeninde izlenen germinal epitel hücrelerinde de apopitozis gözlendi.

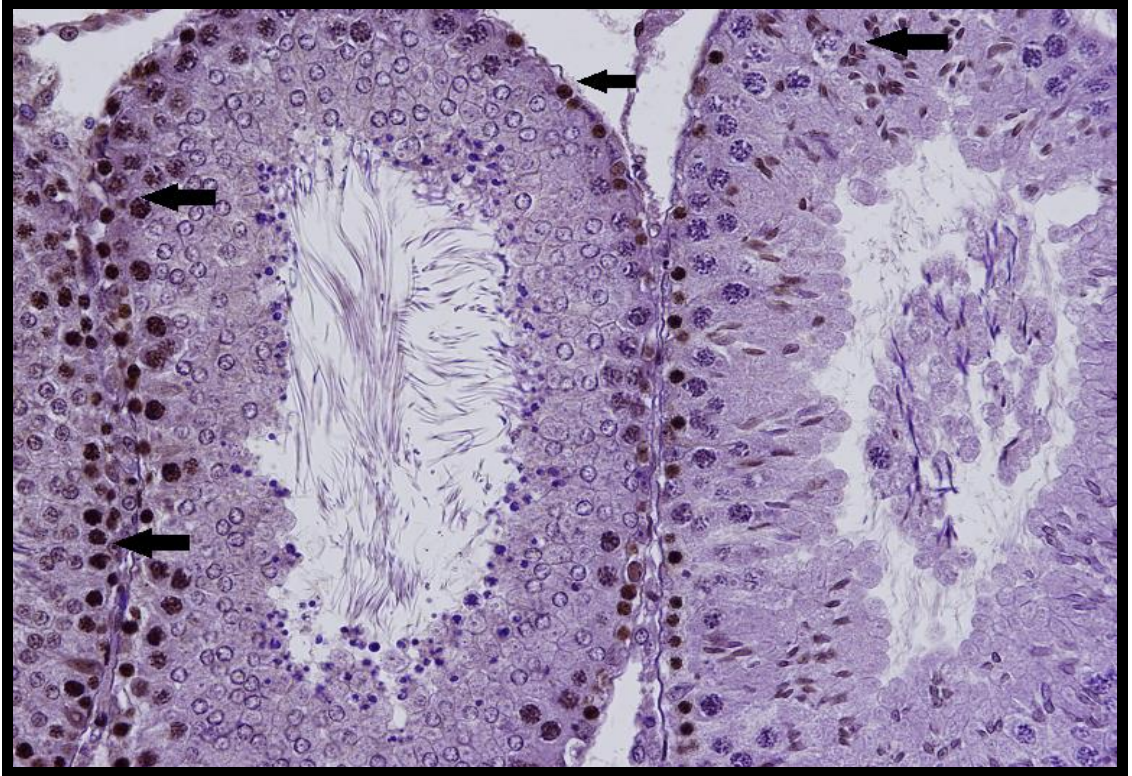
Tabo 8. Çalışma Gruplarına ait Apopitotik İndeks Değerlendirme Sonuçları

Gruplar	Apopitotik İndeks (%)
Kontrol grubu (n: 8)	10.3113 \pm 3.74331
Sham grubu (n: 7)	11.0037 \pm 1.70008
EMA grubu (n: 8)	24.5538* \pm 3.69488

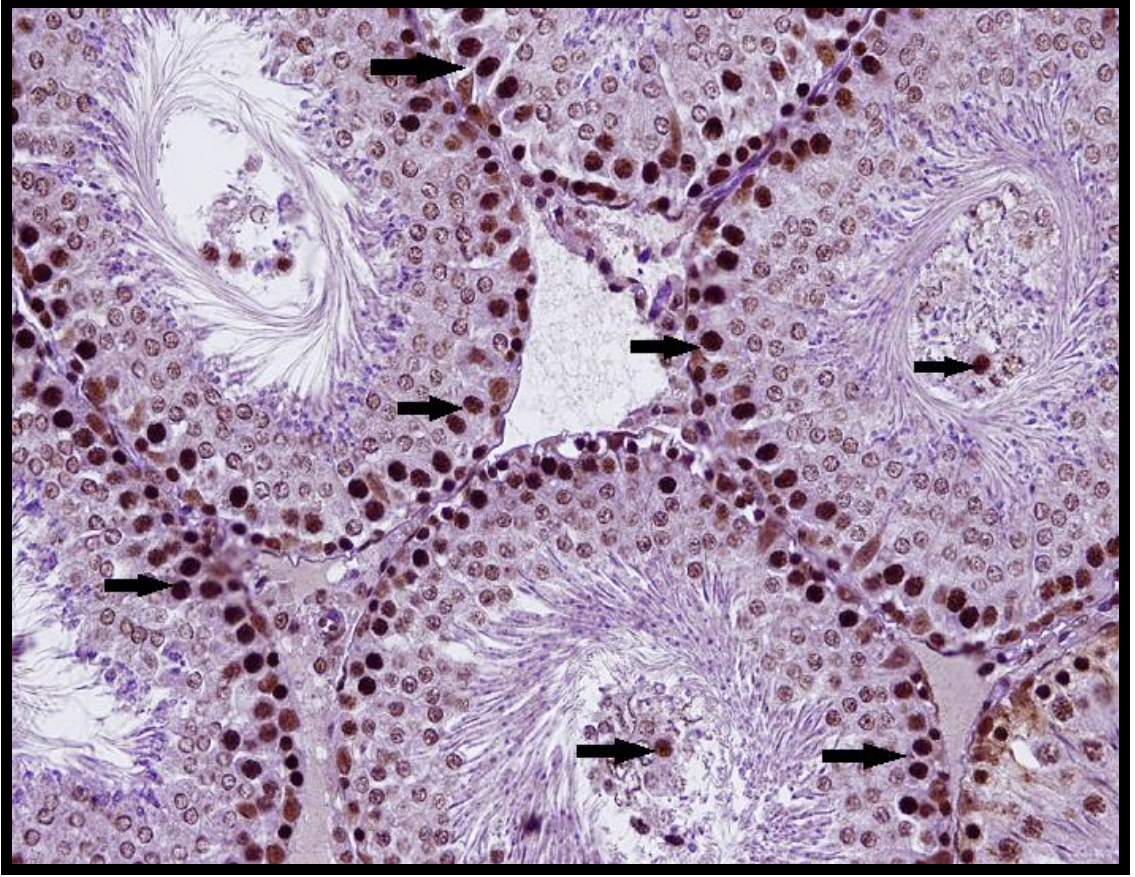
*: EMA, sham ve kontrol gruplarındaki değerler birbirlerine göre anlamlı bir şekilde arttı ($p<0.05$).



Resim 10. Kontrol Grubuna ait Testis Dokusunda Gözlenen TUNEL (+) Hücreler (▲)
(TUNEL, X400).



Resim 11. Sham Grubuna ait Testis Dokusunda Gözlenen TUNEL (+) Hücreler (←)
(TUNEL, X400).



Resim 12. EMA Grubuna ait Testis Dokusunda Gözlenen TUNEL (+) Hücreler (**➡**) (TUNEL, X400).

7. TARTIŞMA

Elektromanyetik dalgalar, birçok doğal ve insan yapımı kaynaklar tarafından yayılmaktadır. Teknolojideki gelişmelerin bir sonucu olarak da EM dalgaların kullanımı devamlı artmakta ve bunun sonucunda da günlük yaşantıda doğada bulunanın çok üstünde EMA' ya maruz kalınmaktadır. Son yıllarda özellikle cep telefonlarının kullanımı ve dolayısıyla EMA' ya maruz kalma arttığından canlılarda oluşabilecek olası etkileri hem merak edilmekte hem de endişelerin artmasına neden olmaktadır. Cep telefonları ve baz istasyonları tarafından yayılan EMA' nın insan sağlığı üzerine olan etkileri ciddi bilimsel tartışma konularındandır ve insanlar için zararlı olup olmadığına dair bir fikir birliği yoktur (66, 108).

EMA etkisinde kalan canlılar EM enerjiyi soğururlar ve bu enerji vücutta ısınmaya neden olur. Bu ısı aynı zamanda doku hücrelerinin kimyasal yapısını da bozabilmektedir. EMA' nın kimyasal etkileri hücredeki büyük moleküllerin bozulmasına, hücre zarlarının birbirine yapışmasına, hücre iyon dengesinin bozulmasına, sinir sisteminin etkilenmesine, beynin elektriksel işaretinin değişmesine, uykusuzluğa, baş ağrılarına, hafıza kaybına, bağışıklık sisteminin bozulmasına, kansere ve beyin tümörlerine neden olabilir (15, 109, 110, 111, 112, 113).

Elektromanyetik alanların biyolojik etkilerinin araştırılması günümüzde hala tartışılarak devam etmektedir. Yapılan pek çok çalışmada EMA' nın spermatogenez sürecinin aksamasına, sperm kalitesinde bozulmaya, germinal epitelyum hücrelerinin dejenerasyonuna, testosteron seviyesinin azalmasına ve dolayısıyla infertiliteye, sıçanlarda erken doğumlara ve testiküler biyopsi skorunda azalmaya neden olduğu rapor etmişlerdir (67, 74, 96, 114, 115, 116, 117, 118). Bazı çalışmalarda ise bu çalışmaların aksine erkek fertilitesi konusunda EMA' nın olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı veya EMA etkisinin EMA şiddetine, maruz kalma süresine, dalga boyuna, EMA' ya olan uzaklığına bağlı olduğu belirtilmektedir (119, 120, 121, 122, 123, 124, 125).

Çalışmamızda EMA, sham ve kontrol grubunun testis ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar EMA' ya maruz kalan sıçanların testis dokularında istatistiksel açıdan anlamlı sayılacak ciddi bir ağırlık kaybını meydana getirmediğini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalar da bulgularımızı destekler niteliktedir. Örneğin Imai ve arkadaşlarının

yapmış olduğu bir çalışmada hergün günde beş saat, beş hafta boyunca EMA' ya maruz kalan sıçanlarda testis ağırlığında anlamlı herhangi bir farklılık tespit edememişler (126). Ozguner ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada EMA' ya maruz bırakılan sıçanların testis ağırlığında herhangi bir farklılık saptayamamıştır (115).

Çalışmamızda erişkin erkek sıçanlara uygulanan 900 MHz EMA' nın testis seminifer tübüllerinde bazı hasarlar oluşturduğu görülmüştür. Işık mikroskobu düzeyinde yaptığımız değerlendirmelerde seminifer tübül lümeninde germinal epitel hücreleri, seminifer tübül germinal epitelinde düzensizlikler, vakuoller ve yer yer açılmalar izlendi. Bu hasarların seminifer tübül epitelinde gerçekleşen spermatogenik döngünün bozulmasına neden olabileceği düşüncesindeyiz. Çünkü konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da seminifer tübül epitelinde hasarlar ve spermatogenik döngüde aksamalar saptanmıştır (127, 128). Bu çalışmalarda elde edilen veriler çalışma bulgularımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda erişkin erkek sıçanlara uygulanan 900 MHz EMA' nın testis dokusundaki etkisinin morfolometrik değerlendirmesi amacıyla seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığı olld. Bulgularımıza göre EMA maruziyeti sonucunda EMA grubunun sham ve kontrol gruplarına göre, sham grubunun da kontrol grubuna göre seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında anlamlı derecede azalma görüldü. Ozguner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (115). Dasdag ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise 890-915 MHz arasında bir değerde çalışan cep telefonun oluşturduğu EMA' ya bir ay boyunca günde 20 dakika maruz kalan sıçanların testislerinde seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında kontrol ve deney grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (121).

Saunders ve Kowalczuk fare testisi zerine 2.45 GHz mikrodalga uygulamasının etkisini araştırdıkları çalışmada erkek C3H fındık faresine bir anechoic chamber içinde 2.45 GHz mikrodalga uygulamışlardır. Çalışmanın uygulama süreleri 260 dakika olarak belirlenmiştir ve testisteki doz oranları da 66 W/kg-1 ile 7 W/kg-1 arasında değiştirilmiştir. Araştırcılar uygulamadan altı gün sonra yaptıkları değerlendirmeler sonucunda X işınına duyarlı hücreler (tip B spermatogonyumlar) ile ısıya duyarlı hücrelerde (erken primer spermatositler, geç primer ve sekonder spermatositler) ve

sperm miktarında anlamlı etkiler görmediklerini rapor etmişlerdir (129). Bu araştırmacılar yaptıkları başka bir çalışmada C3H fındık farelerine günde altı saat ve sekiz hafta toplam 120 saat olacak şekilde 2.45 GHz frekanslı mikrodalga radyasyonu uygulamışlar ve çalışmada zararlı biyolojik etkilerin eşik değeri olarak kabul edilen 4 W/kg SAR değeri kullanmışlardır. Sonuç olarak da, 2.45 GHz frekanslı mikrodalga radyasyonu, erkek fındık farelerinin testis germ hücrelerinde mutajenik yanıtı indüklediğine dair bir sonucun olmadığı saptanmıştır (130). Moon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, 2450 MHz frekansta 1.4 W/kg SAR değerinde sekiz haftalık uygulama sonucunda, seminifer tübül çapı, spermatid, sertoli ve spermatogonyum hücrelerinde, Johnsen skorlamada, epididimal sperm sayısı ve sperm motilitesinde anlamlı bir fark tespit edilememiştir (131). Yine Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, sıçanlara 12 hafta boyunca 45 dakika uygulanıp 15 dakika ara verilen iki periyodu kapsayan 848.5 MHz ve 2 W/kg'lık SAR içeren RF uygulaması sonucunda, spermatogenez sürecinde anlamlı kabul edilebilecek bir sonuç gözlenmemiştir (132).

Normal doku gelişiminde ve doku hemeostazında önemli olan ve kontrollü hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozis, normal gelişim sürecinde çeşitli kimyasallara, sıcaklığa, stres veya radyasyona bağlı olarak indüklenebilir. Bu bağlamda yapılan bazı çalışmalar, EMA'nın DNA hasarına, apoptozise ve dolayısıyla testis hasarına yol açtığını göstermiştir (133). Çalışmamızda testiste EMA kaynaklı apoptozisin olup olmadığını değerlendirmek ve DNA fragmentasyonunu belirlemek amacıyla TUNEL tekniğini kullandık. Kim ve arkadaşları 60 MHz'lik EMA'ya maruz kalmanın özellikle TUNEL (+) spermatogonyumlarda sayıca anlamlı bir artışa neden olduğunu belirtmişlerdir (97). Bizim çalışmamızda da 900 MHz'lik EMA etkisine maruz kalan grupta TUNEL tekniğine göre spermatogenik hücrelerdeki AI'nın, kontrol ve sham grubuna göre, sham grubunun ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmüştür. TUNEL (+) hücre tutulumunun da diğer spermatogenetik hücrelerle birlikte en çok spermatogonyumlarda meydana geldiği görülmüştür. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, radyasyon uygulanmayan 250 gr ağırlığındaki kontrol grubu sıçanlarda normal yapıdaki seminifer tübüllerde spermatogonyum ve spermatositlerde düşük oranlarda gözlenen apoptoz, spontan apoptoz olarak değerlendirilip bu grupta ortalama AI oranı % 1.8 olarak belirlenmiştir. 2 Gy radyasyon uygulanan deney grubu sıçanlarda ise spermatogonyum ve

spermatositlerde yoğun apoptotik yanıtlar gözlenmiştir ve ortalama AI oranı % 42 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın bu bulgusu, bu çalışma sonuçları ile örtüşmektedir (134, 135). Yapılan farklı çalışmalar da radyasyonun neden olduğu apoptozun primer olarak spermatogonyumlarda, erken ve geç evre spermatositlerde ve spermatidlerde meydana geldiğini göstermektedir (136, 137). Bu sonuçlara göre EMA etkisinden kaynaklanan germinal hücre hasarında, hasarlı hücreleri belirlemek için TUNEL tekniğinin kullanımının uygun olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca, bu sonuçları yorumladığımızda EMA maruziyetinde büyük oranda spermatogonyumlar etkilendiğinden seminifer tübüllerdeki diğer spermatogenetik hücrelerin gelişim safhasının başındaki olumsuz etkiden dolayı telafisi zor bir etki meydana geldiği söylenebilir.

Fahim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, testiküler sıcaklığın 15 dakika için 45 °C' ye, beş dakika için 65 °C' ye yükseldiği şiddette 2450 MHz mikrodalga radyasyonu farelere uygulamıştır. Her iki uygulama da en azından 10 ay infertiliteye neden olmuş, bununla birlikte 5 dakikalık 39 °C testiküler sıcaklık artışına neden olan düşük şiddetteki mikrodalga radyasyon uygulaması ise yaklaşık iki hafta kadar süren ve uygulama yapılan hayvanların %30' unda oluşan bir steriliteye neden olmuştur. Akut testiküler sıcaklığın 39 °C' ye yükselmesi ile birlikte görülen kısa süreli sterilite, spermatogenik hücre popülasyonlarında telafisi olmayacak fonksiyonel bir değişiklik olmadığını göstermiştir (138). Yine yapılan farklı bir çalışmada da, 2.45 GHz mikrodalga ile ratların skrotal bölgesinin ısıtılması ve daha sonra 36, 38, 40 ve 42 °C' lik sıcak su immersiyonu ile karşılaştırıldığında her bir sıcaklıkta karşılaştırılabilir tahribat olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak kronik düşük düzeydeki uygulamaların küçük hayvanların testislerinde ölçülebilir sıcaklık artışı olmadan spermatogenez ve üreme fonksiyonlarında bozulmalara neden olabileceği sonuçları elde edilmiştir (139).

Memeli germ hücreleri üzerine RF radyasyonunun direkt nontermal etkisini araştırmak için Cleary ve arkadaşları in vitro metodlar uygulamıştır. Bu araştırmacılar fare spermatozoonlarına izotermal koşullar (37 ± 0.2 °C) altında sıfır ile 90 W/kg SAR aralığında 27 ve 2450 MHz sürekli RF radyasyonu bir saat in vitro olarak uygulamıştır. 50 W/kg veya daha büyük düzeyde yapılan her iki frekanstaki RF radyasyon uygulaması, ışınlanmış epididimal spermin in vitro olarak fare ovumunu fertilize etme yeteneğinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar oluşturmuştur ($P < 0.05$). Özgül

soğurma hızının (SAR) bu aralığının üzerindeki 27 ve 2450 MHz frekanslı RF radyasyonunun etkilerinde belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Radyo frekans radyasyonu spermatozoon morfolojisi ve kapasitasyonunda dikkate değer etkiler oluşturmamış ve in vitro fertilizasyondaki azalma, indirekt ısı etkisinden daha çok spermatozoon üzerine RF radyasyonunun direkt etkisine bağlanmıştır. Bu sonuca ulaşmada spermin RF uygulaması boyunca ısınmadığı gerçeği ve fare spermatozoonlarının ısıya dayanıklılık çalışmalarının sonuçları baz alınmıştır (140).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, iki hafta boyunca günde 12 saat uygulanan 900 MHz' lik mikrodalga radyasyonunun sıçanlarda testiküler değişimi, epididimal ağırlık ve morfolojisi, sperm konsantrasyonu ve malformasyonu ile serum testosteron seviyesi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, vücut ağırlığı, sperm konsantrasyonu ve sperm malformasyonunda anlamlı derecede azalma gözlenirken, serum testosteron seviyesinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (141). Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise sıçanlara 24 saat 8 Gy' lik gama ışını uygulanmış ve testiküler dokudaki değişiklikler gözlenmiştir. Deney sonucunda ise sertoli hücreleri ile spermatogenik seriye ait hücrelerin, istatistiksel olarak anlamlı değişik oranlarda hasara uğradıkları gözlenmiştir (142).

Jiang ve arkadaşları ise günde 15 dakika dört gün boyunca uygulanan gama radyasyonunun testis ağırlığı, morfolojisi, sperm sayısı ve hareketliliğindeki değişimler ile apoptotik indeksdeki değişimi araştırmışlardır. Sonuç olarak ise deney gruplarında kontrol grubuna göre, testis ağırlığında, sperm sayısında ve sperm hareketliliğinde anlamlı bir azalma, testis morfolojisinde bozulma ve apoptotik indekte istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir (143). Bu çalışmanın sonuçları testis ağırlığı bulgumuz haricinde diğer bulgularımızı destekler niteliktedir.

In vivo olarak rat epididimisindeki spermatozoonlara mikrodalga ışınlanmasının etkisini araştıran Limin ve arkadaşları ise, 300-450 gr ağırlığındaki farelerin unilateral epididimisine 2450 MHz mikrodalga radyasyonu 30 dakika uygulamışlardır. Çalışma sonucunda epididimise uygulanan mikrodalga uygulamasının sperm olgunlaşma işlemini ve sperm depolama ortamını değiştirebildiği ileri sürülmüştür (144).

Tüm bu çalışmalar ve çalışma bulgularımıza göre EMA' nın testis dokusu üzerine patolojik etkisinin yadsınamayacağını söylemek mümkündür. Çalışmamızda 900 MHz

EMA etkisi oluşturduk çünkü Türkiye’ de kullanılan hücresel haberleşme sistemlerinden olan GSM 900’ n çalışma frekans aralığı 880-960 MHz, DCS 1800’ n frekans aralığı ise 1710-1880 MHz’ dir. Biz de bu bağlamda çalışmamızda sıanlarımızı ülkemizde yaygın olarak kullanılan GSM 900 sisteminin çalıştığı frekans aralığında olan 900 MHz EMA’ ya maruz bıraktık. Çalışmamızda, EMA frekansını sabit tuttuk ve amacımızı 30 gün / bir saat süreli 900 MHz’ lik EMA’ nın erişkin sıçan testisinde meydana getirdiği etkiyi araştırmak olarak belirledik. Sonuç olarak çalışmamızın, erişkin sıçanlara 30 gün / bir saat uygulanan 900 MHz EMA’ nın testis dokusunda hasarlara neden olduğu ve testis morfolojisini bozduğu söylenebilir.

8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

900 MHz EMA' nın erişkin erkek sıçanların testis morfolojisi üzerine etkisini araştırdığımız deneysel çalışmamız sonucunda 900 MHz EMA;

1. Testis ağırlığında anlamlı herhangi bir değişime neden olmamaktadır.
2. Seminifer tübül bazal membranında açılmalara neden olmaktadır.
3. Seminifer tübül çapı ve germinal epitel kalınlığında azalmaya neden olmaktadır.
4. Seminifer tübül lümenine germinal epitel hücrelerinin dökülmesine neden olmaktadır.
5. Seminifer tübül epitelinde vakuollere neden olmaktadır.
6. İntertübüler alanda ödeme neden olmaktadır.

Bu sonuçlar göz önüne alınarak çalışmamızın 900 MHz' lik EMA' nın olumsuz etkilerinin azaltılması, üreme fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerinin önlenmesi, şirketlerin daha az EMA yayan mobil telefonlar üretilmesine sevk edilmesi, mobil telefon kullanımı konusunda alternatif öneriler getirilmesi ve dolayısıyla topluma daha sağlıklı yaşam koşulları sunulabilmesi konusunda çeşitli katkılarının olabileceği kanaatindeyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Elbetieha A, Al-Akhras MA, Darmani H (2002). Long-term exposure of male and female mice to 50 Hz magnetic field: Effect on fertility. *Bioelectromagnetics* 23: 168-172
2. Fychting M, Ahlbom A, Kheifets L (2005). EMF and Health. *Annu Rev. Public Health* 26: 165-189.
3. Ermol C (2008). 900 ve 1800 MHz Mobil Telefonların Oluşturduğu Elektromanyetik Alanın Tendon İyileşmesine Etkisi: Ratlarda Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Isparta.
4. Koyu A, Cesur G, Ozguner 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).
5. Marinelli F, La Sala D, Ciccio G, Cattini L, Trimarchi C, Putti S, Zamparelli A, Giuliani L, Tomassetti G, Cinti C (2004). Exposure to 900 MHz electromagnetic field induces an unbalance between pro-apoptotic and pro-survival signals in T-lymphoblastoid leukemia CCRF-CEM cells. *J. Cell Physiol* 198: 324–332.
6. Zhao TY, Zou SP, Knapp PE (2007). Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes. *Neurosci Lett* 412: 34–38.
7. Aydoğan FC (2008). Diz Ekleminde Kondral Defekt İyileşmesine, Elektromanyetik Alanın Etkileri: Sıçanlarda Deneysel Çalışma. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Isparta.
8. Manikowska E, Luciani JM, Servantie B, Czerski P, Obernovitch J, Stahl A (1979). Effect of 9.4 GHz microwave exposure on meiosis. *Experientia* 35: 388-390.
9. Riva Sanseverino E, Vannini A, Castellacci P (1992). Therapeutic effects of pulsed magnetic fields on joint diseases. *Panminerva Medico* 34: 187-196.
10. Zecca L, Mantegazza C, Margonato V, Cerretelli P, Caniatti M, Piva F, Dondi D, Hagino N (1998). Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: III. 50 Hz Electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 19: 57-66.

11. Feychting M, Ahlbom A (1994). Magnetic fields, leukemia, and central nervous system tumors in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 5: 501-509.
12. Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, Erkinjuntti T, Wikstrom J, Henderson VW, Buckwalter G, Bowman JD, Lee PJ (1995). Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 142: 515-524.
13. Şekerci S, Çerezci O (1997). Çevremizdeki radyasyon ve korunma. Boğaziçi Yayınları, İstanbul.
14. Lee JS, Ahn SS, Jung KC, Kim YW, Lee SK (2004). Effects of 60 Hz electromagnetic field exposure on testicular germ cell apoptosis in mice. *Asian J Androl* 6: 29-34.
15. Taktak F, Tiryakioğlu İ, Yılmaz İ (2005). GPS' de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağlığına etkilerinin irdelenmesi. Harita ve Kadastro Mühendisleri Odası, II. Mühendislik Ölçümleri Sempozyumu, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul 23-25 Kasım 2005, 641-648.
16. Saad El-Din AA, Abd El-Motaal NA, Abd El-Hamid HF, El-Akid YF (2006). Evaluation structural changes of extremely low frequency elektromagnetic fields on brain and testes of adult mal a mice. *The Egyptian Journal of Hospital Med* 24: 460-476.
17. Gartner LP, Hiat JL (2000). *Color Atlas of Histology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.
18. Sancak B, Akşit D, Cumhuri M, İlgi S, Kural E, Taner D, Başar R, Önderoğlu S, Tuncel M, Taşçıoğlu B, Yener N, Durgun B, Çelik H, Atasever A, Sargon MF, Sürücü HS, Erbil M, Aldul M, Özkul E (2002). *Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar* (Ed. Sancak B, Cumhuri M). İkinci baskı. Orta Doğu Teknik Üniversitesi Vakfı, Metu Press, Ankara.
19. Sarsılmaz M (2000). *Anatomi*. Nobel Kitabevi, Ankara.
20. Aydın ÇY (2005). *DeneySEL Testis Torsiyonunda Doku Hasarının Önlenmesinde N-Asetilsisteinin Rolü*. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne.

21. Sadler TW (2011). Langman Medical Embryology. Langman Tıbbi Embriyoloji. 11th ed. Çeviren: Başaklar AC, Palme Yayıncılık, Ankara, 246-261.
22. Tağa S (2008). Çukurova Bölgesindeki İnfertil Erkeklerde Y Kromozomu (AZF genleri) Mikrodelesyonlarının Saptanması. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı, Adana.
23. Kashimada K, Koopman P (2010). Sry: The master switch in mammalian sex determination. *Development* 137: 3921-3930.
24. Barsoum BI, Yao HH (2010). Fötal Leydig cells: Progenitor cell review maintenance and differentiation. *J Androl* 31: 11-15.
25. Sekido R, Lowell-Badge R (2013). Genetic Control of Testis Development. *Sex Dev* 7: 21-32.
26. Padmini PM, Rao BN (2012). Prenatal histogenesis of human fötal testis. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences* 2: 112-116.
27. Hancı H (2013). Prenatal Dönemde Uygulanan Elektromanyetik Alanın Yavru Sıçanların Testisi Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Trabzon.
28. Hughes IA, Acerinin CL (2008). Factors controlling testis descent. *European Journal of Endocrinology* 159: 75-82.
29. Ersoy Çanilloğlu Y, Ercan F (2011). In Utero Etanol Uygulamasının Sıçan Testis Morfolojisi Üzerine Etkileri. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt2, 1: 10-16.
30. Warr N, Greenfield A (2012). The molecular and cellular basis of gonadal sex reversal in mice and humans. *WIREs Dev Biol* 1: 557-559.
31. Fiegel HC, Rolle U, Metzger R, Gayer C, Till H, Kluth D (2010). The testicular descent in the rat: a scanning electron microscopic study. *Pediatr Surg Int* 26: 643-647.
32. Yıldırım M (1997). İnsan Anatomisi Sistemik Bilgiler TUS Çalışma Soruları ve Yanıtları Seçilmiş Resimler Kısa Sözlük. Üçüncü baskı. Nobel Tıp Kitabevleri.
33. Junqueira LC, Carneiro J (2009). Basic Histology, text & atlas. Temel Histoloji Text & Atlas. 11 th ed. Çeviren: Solakoğlu S, Aytekin Y, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 418-433.

34. Verhoeven G, Willems A, Denoet E, Swinnen JV, De Gendt K (2009). Androgens and spermatogenesis: lessons from transgenic mouse models. *Phil Trans R Soc B* 365: 1537-1556.
35. Karan M, Timurkaan S, Aydın A (2006). Erişkin sincaplarda (*Sciurus vulgaris*) testislerin ışık mikroskopik yapısı. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 20: 185-187.
36. Eroschenko VP (2011). diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. diFiore Histoloji Atlası Fonksiyonel İlişkileriyle. Onuncu baskı. Çeviren: Demir R, Palme Yayıncılık, Ankara, 351-374.
37. Khaki AA, Tubbs RS, Shoja MM, Rad JS, Farahani RM, Zarrintan S, Nag TC (2006). The effects of an electromagnetic field on the boundary tissue of the seminiferous tubules of the rat: a light and transmission electron microscope study. *Folia Morphol* 65: 188-194.
38. Johnsen L, Petty CS, Neaves WB (1980). A comparative study of daily sperm production and testicular composition in human and rats. *Biology of Reproduction* 22: 1233-1243.
39. Skakkebek NE, Heller CG (1973). Quantification of human seminiferous epithelium I. histological studies in twenty one fertile men with normal chromosome complements. *J Repord Fert* 32: 379-389.
40. Gubari S (2008). Karbosulfanla Kontamine Besin Almanın Sıçan Testisi Üzerine Kronik Etkilerinin İnce Yapı Düzeyinde Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana.
41. Farsak F (2011). Medulla Spinalis Yaralanmasının Testis İnce Yapısına Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana.
42. Magre S, Jost A (1984). Dissociation between testicular organogenesis and endocrine cytodifferentiation of Sertoli cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 7831-7834.
43. Griswold MD (1995). Interactions between germ cells and sertoli cells in the testis. *Biology of Reproduction* 52: 211-216.

44. Silva AS, Villasenor RMV, Marquez SR, Gonzales MH, Jaime HB, Garcia XG, Montiel JLC (2013). Testosterone levels and development of the penile spines and testicular tissue during the postnatal growth in Wistar Rats. *Advances in Sexual Medicine* 3: 1-9.
45. Saygın M (2009). 2450 MHz Dalga Frekanslı Elektromanyetik Alanın Sıçanların Testislerinde Oluşturduğu Fizyopatolojik ve Yapısal Değişikliklerin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta.
46. Johnsen L, Varner DD, Roberts ME, Smith TL, Keillor GE, Scrutchfield WL (2000). Efficiency of spermatogenesis: a comparative approach. *Animal Reproduction Science* 60-61: 471-480.
47. Hess RA, De Franca LR (2008). Spermatogenesis and Cycle of the Seminiferous Epithelium. *Molecular Mechanism in Spermatogenesis* (Ed. Cheng Y), Landes Bioscience and Springer Science Business Media, 1-15.
48. DymM, Fawcett DW (1971). Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intersellular bridges in the mammalian testis. *Biology of Reproduction* 4: 195-215.
49. Ünlükal N (2011). Profenofos ve MCPA' nın Testise Etkilerinin Ultrastrüktürel Düzeyde İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
50. Ozlem Nisbet H, Nisbet C, Akar A, Cevik M, Onder Karayigit M (2012). Effects of exposure to electromagnetic field (1.8/0.9 GHz) on testicular function and structure in growing rats. *Research in Veterinary Science* 93: 1001-1005.
51. Sengupta P (2011). A Scientific Review of Age Determination for a Laboratory Rat: How Old is in Comparison With Human Age? *Biomedicine International* 2: 81-89.
52. Swierstra EE, Gebauer MR, Pickett BW (1974). Reproductive Physiology of the Stallion I. Spermatogenesis and testis composition. *J Reprod Fert* 40: 113-123.
53. Svechnikov K, Landreh L, Weisser J, Izzo G, Colon E, Svechnikova I, Söder O (2010). Origin, development and regulation of human leydig cells. *Horm Res Paediatr* 73: 93-101.
54. Chen H, Ge RS, Zirkin BR (2009). Leydig cells: From stem cells to aging. *Molecular and Cellular Endocrinology* 306: 9-16.

55. Huo S, Xu Z, Zhang X, Zhang J, Cui S (2010). Testicular denervation in prepuberty rat inhibits seminiferous tubule development and spermatogenesis. *Journal of Reproduction and Development* 56: 370-378.
56. Öztürk F (2002). Apoptoz. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 9: 143-148.
57. Mak T (2003). The E. Donnal Thomas Lecture Apoptosis: This death that makes life live. *Biology of Blood and Marrow Trnsplantation* 9: 483-488.
58. Altunbaş K, Özden Akkaya Ö, Yağcı A, Öznurlu Y (2009). Horozların Testislerinde Yaşlanmaya Bağlı Olarak Şekillenen Apoptozisin Belirlenmesi. *Kocatepe Vet J* 2: 7-11.
59. Saygin M, Caliskan S, Karahan N, Koyu A, Gumral N, Uguz AC (2011). Testicular apoptosis and histopathological changes induced by a 2.45 GHz electromagnetic field. *Toxicol Ind Health* 27: 455-463.
60. Chavdoula ED, Panagopoulos DJ, Margaritis LH (2010). Comparison of biological effects between continuous and intermittent exposure to GSM 900 MHz mobile phone radiation: Detection of apoptotic cell death features. *Mutation Research* 700: 51-61.
61. Taşpınar T (2008). GSM 900 ve 1800 MHz Telefonların Oluşturduğu Manyetik Alanın Hematolojik Parametreler ve Kemik İliği Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.
62. International Commission an Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP): Guidelines for Limiting Exposure to Time-Varying Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields (1998). *Health Phys* 74: 494-522.
63. Hayt HW, Buck JA (2006). *Engeneering Electromagnetics*. seventh ed. Mc Graw Hill Higher Education, Boston.
64. Purcell EM (1974). *Electric and Magnetism*. Elektrik ve Magnetizma. Çeviren: Nasuhoğlu R. Berkeley Fizik Programı, cilt 2, Karadeniz Teknik Üniversitesi Yayını: 190-234.
65. Seybold JS (2005). *Introduction to RF propagation*. Wiley Interscience, Canada, 14-24.
66. TÜBİTAK Bülten (2001). Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları.

67. Li DK, Yan B, Li Z, Gao E, Miiiao M, Gong D, Weng XP, Ferber JR, Yuan W (2010). Exposure to magnetic fields and the risk of poor sperm quality. *Reproductive Toxicology* 29: 86-92.
68. Bayrakçı E (2000). *Elektromanyetik Alan Teorisi*. Birsen Yayınevi, İstanbul.
69. Sevgi L (2000). TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası Bilgi Belge Merkezi. *Elektromanyetik Kirlilik, Türkiye’ de Durum ve Öneriler*. Cumhuriyet Bilim ve Teknik 695: 1-7.
70. Bold A, Toros H, Şen O (2003). Manyetik Alanın İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkisi. III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, İTÜ, İstanbul, 19-21 Mart, 62-68.
71. IEEE-SA Standarts Board (1999). *IEEE Standart for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3kHz to 300 GHz*.
72. Cleveland RF, Ulcek JL (1999). *Questions and Answers about Biological Effects and Potential Hazards of Radiofrequency Electromagnetic Fields*. Oet Bulletin 56. Fourth ed. Office of Engeneering and Technology Federal Communications Commission, Washington, 2-36.
73. Lin JC. *Biological aspects of mobile communication fields*. Department of Electrical Engeneering and Computer Science, University of Illinois at Chicago.
74. Dasdag S, Ketani MA, Akdag Z, Ersay AR, Sari I, Demirtas OC, Celik MS (1998). Whole-body microwave exposure emmitted by cellular phones and testicular function of rats. *Urol Res* 27: 219-223.
75. Afacan E (2013). *GSM Sistemleri*. Gazi Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, Ankara, 1-95.
76. Sabuncu H (2009). *Elektromanyetik Radyasyonlar ve Elektromanyetik Alanlar ile İlgili Tanımlar*. Politeknik: 1-4.
77. Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW (1997). Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 147: 631-640.
78. Adey WR, Byus CV, Cain CD, Higgins RJ, Jones RA, Kean CL, Kuster N, MacMurray A, Stagg RB, Zimmerman G, Phillips JL, Haggren W (1999). Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fisher 344 rats chronically exposed to 836 MHz modulated microwaves. *Radiat Res* 152: 293-302.

79. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A, International Committee for Non-Ionizing Radiation Protection (2004). Standing Committee on Epidemiology. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health* 112: 1741-1754.
80. Cakir DU, Yokus B, Akdag MZ, Sert C, Mete N (2009). Alterations of hematological variations in rats exposed to extremely low frequency magnetic fields (50 Hz). *Arch Med Res* 40: 352-356.
81. Banaceur S, Banasr S, Sakly M, Abdelmelek H (2013). Whole body exposure to 2.4 GHz WIFI signals: effects on cognitive impairment in adult triple transgenic mouse models of Alzheimer's disease (3xTg-AD). *Behav Brain Res* 240: 197-201.
82. Garaj-Vrhovac V, Fucic A, Horvat D (1992). The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutat Res* 281: 181-186.
83. Penafiel LM, Litovitz T, Krause D, Desta A, Mullins JM (1997). Role of modulation on the effect of microwaves on ornithine decarboxylase activity in L929 cells. *Bioelectromagnetics* 18: 132-141.
84. Israel M, Zaryabova V, Ivanova M (2013). Electromagnetic field occupational exposure: non-thermal vs. thermal effects. *Electromagn Biol Med* 32: 145-154.
85. Lary JM, Conover DL, Foley ED, Hanser PL (1983). Teratogenic effects of 27.12 MHz radiofrequency radiation in rats. *Bioelectromagnetics* 4: 249-255.
86. Moulder JE, Foster KR (1995). Biological effects of power frequency fields as they relate to carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 209: 309-324.
87. Wertheimer N, Savitz DA, Leeper E (1995). Childhood cancer in relation to indicators of magnetic fields from ground current sources. *Bioelectromagnetics* 16: 86-96.
88. Allis JW, Sinha Robinson BL (1987). Temperature specific inhibition of human red cell Na⁺/K⁺ ATP ase by 2.450 MHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 8: 203-212.
89. Mega Tiber P, İnhan Garip A (2008). Çok düşük frekanslı elektromanyetik alanların lenfositlerin membran potansiyellerine etkisi. *Marmara Med J* 2: 238-246.

90. Vijayalaxmi, Leal BZ, Szilagyi M, Prihoda TJ, Meltz ML (2000). Primary DNA damage in human blood lymphocytes exposed in vitro to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Radial Res* 153: 479-486.
91. Berman E, Carter HB, House D (1982). Observations of Syrian hamster fetuses after exposure to 2450 MHz microwaves *J Microw Power* 17: 107-112.
92. Lotz WG, Podgorski RP (1982). Temperature and adrenocortical responses in rhesus monkeys exposed to microwaves. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 53: 1565-1571.
93. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng TC, Peters JM (1991). Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 134: 923-937.
94. Meo SA, Al-Drees AM, Husain S, Khan MM, Imran MB (2010). Effects of mobile phone radiation on serum testosterone in Wistar albino rats. *Saudi Med J* 31: 869-873.
95. Zmyslony M, Jajte JM (1998). The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields. *Med Pr* 49: 177-186.
96. Al-Akhras MA, Elbetieha A, Hasan MK, Al-Omari I, Darmani H, Albiss B (2001). Effects of extremely low frequency magnetic field on fertility of adult male and female rats. *Bioelectromagnetics* 22: 340-344.
97. Kim YW, Kim SH, Lee JS, Kim YJ, Lee SK, Seo JN, Jung KC, Kim N, Gim YM (2009). Effects of 60 Hz 14 μ T magnetic field on the apoptosis of testicular cell in mice. *Bioelectromagnetics* 30: 66-72.
98. Fejes I, Zavaczki Z, Szöllosi J, Koloszar S, Daru J, Kovacs L, Pal A (2005). Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl* 51: 385-393.
99. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J (2008). Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending clinic: an observational study. *Fertil Steril* 89: 124-128.
100. Heynick LN, Merritt JH (2003). Radiofrequency fields and teratogenesis. *Bioelectromagnetics* 6: 174-186.
101. Maes A, Verschaeve L, Arroyo A, De Wagter C, Vercruyssen L (1993). In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14: 459-501.

102. Robinson JG, Pendleton AR, Monson KO, Murray BK, O'Neiii KL (2002). Decreased DNA repair rates and protection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 23: 106-112.
103. Bas O, Odaci E, Kaplan S, Acer N, Ucok K, Colakoglu S (2009). 900 MHz electromagnetic fields exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Research* 1265: 178-185.
104. Krause CM, Haarala C, Sillanmaki L, Koivisto M, Alanko K, Revonsuo A, Laine M, Hamalainen H (2004). Effects of electromagnetic field emmited by cellular phones on the EEG during an auditory memory task: a double blind replication study. *Bipelectromagnetics* 25: 33-40.
105. Berman E, Carter HB, House D (1982). Reduced weight in mice offspring after in utero exposure to 2450 MHz (CW) microwaves. *Bioelectromagnetics* 3: 285-291.
106. Demir R, Yilmazer S, Öztürk M, Üstünel İ, Demir N, Korgun ET, Akkoyunlu G (2001). *Histolojik Boyama Teknikleri*. Palme Yayıncılık, Ankara, 9-10.
107. Potten CS, 1996. What is an apoptotic index measuring? A commentary. *Br J Cancer* 11: 1743-8.
108. Pourslis AF (2009). Reproductive and developmental effects of EMF in vertebrate animal models. *Pathophysiology* 16: 179-189.
109. Şekerci S, Çerezci O (1991). *Elektromagnetik Alanların Biyolojik Etkileri Güvenlik Standartları ve Korunma Yöntemleri*. Boğaziçi Üniversitesi Matbaası, 26-42.
110. Mann K, Röschke J (1996). Effects of pulsed high frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology* 33: 41-47.
111. Krause CM, Sillanmaki L, Koivisto M, Haggvist A, Saarela C, Revonsuo A, Laine M, Hamalainen H (2000). Effects of electromagnetic field emmited by cellular phones on the EEG during a memory task. *Neuroreport* 11: 761-764.
112. Hutter HP, Moshammer H, Wallner P, Kundi M (2006). Subjective symptoms, sleeping problems, and cognitive performance in subjects living near mobile phone base stations. *Occup Environ Med* 63: 307-313.
113. Khan MM (2008). Adverse effects of excessive mobile phone use. *Int J Occup Med Environ Health* 21: 289-293.
114. Svedenstal BM, Johanson KJ (1995). Föetal loss in mice exposed to magnetic fields during early pregnancy. *Bioelectromagnetics* 16: 284-289.

115. Ozguner M, Koyu A, Cesur G, Ural M, Ozguner F, Gokcimen A, Delibas N (2005). Biological and morphological effect on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. *Saudi Med J* 26: 405-410.
116. Zhou W, Wang XB, Yang JQ, Liu Y, Zhang GB (2005). Influence of electromagnetic irradiation on P450 scc mRNA expression in rat testis tissue and protective effect of the shield. *Zhonghua Nan Ke Xue* 11: 269-271.
117. Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R (2009). Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8 GHz) mobile phone induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. *Clinics* 64: 561-565.
118. Kumar S, Behari J, Sisodia R (2013). Influence of electromagnetic field on reproductive system of male rats. *Int J Radiat Biol* 89: 147-154.
119. Margonato V, Nicolini P, Conti R, Zecca L, Veicsteinas A, Cerretelli P (1995). Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: II. 50 Hz magnetic field. *Bioelectromagnetics* 16: 343-355.
120. Cecconi S, Gualtieri G, Di Bartolomeo A, Troiani G, Cifone MG, Canipari R (2000). Evaluation of the effects of extremely low frequency electromagnetic fields on mammalian follicle development. *Human Reproduction* 15: 2319-2325.
121. Dasdag S, Akdag MZ, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Celik MS (2003). Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics* 24: 182-188.
122. Kim SH, Lee HJ, Choi SY, Gimm YM, Pack JK, Choi HD, Lee YS (2006). Toxicity bioassay in *Sprague dawley* rats exposed to 20 kHz triangular magnetic field for 90 days. *Bioelectromagnetics* 27: 105-111.
123. Çelik S, Arıdoğan IA, İzol V, Erdoğan S, Polat S, Doran Ş (2012). An evaluation of the effects of long term cell phone use on the testes via light and electron microscope analysis. *Urology* 79: 346-350.
124. Gye MC, Park CJ (2012). Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system. *Clin Exp Reprod Med* 39: 1-9.
125. Trosic I, Matausic-Pisl M, Pavicic I, Marjanovic AM (2013). Histological and cytological examination of rat reproductive tissue after short time intermittent radiofrequency exposure. *Arh Hig Rada Toksikol* 64: 513-519.

126. Imai N, Kawabe M, Hikage T, Takahashi S, Shirai T (2011). Effects on rat testis of 1.95-GHz W-CDMA for IMT-2000 cellular phones. *Syst Biol Reprod Med* 57: 204-209.
127. Meo SA, Arif M, Rashied S, Khan MM, Vohra MS, Usmani AM, Imran MB, Al-Drees AM (2011). Hypospermatogenesis and spermatozoon maturation arrest in rats induced by mobile phone radiation. *J Coll Physicians Surg Pak* 21: 262-265.
128. Al-Damegh MA (2012). Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidants vitamins C and E. *Clinics* 67: 785-792
129. Saunders RD, Kowalczyk CI (1981). The effect of acute far field exposure at 2.45 GHz on the mouse testis. *Int. J. Radiat. Biol.* 39: 587–596.
130. Saunders RD, Kowalczyk CI, Beechey CV, Dunford R (1988). Studies of the induction of dominant lethals and translocations in male mice after chronic exposure to microwave radiation. *Int J Radiat Biol* 53: 983–992.
131. Moon KH, Shin HJ, Ahn HS, Kim YJ, Shin SO, Yun SM, Hwang YD (2007). Long-term exposure of rats to 2.45 GHz electromagnetic field: Effects on reproductive function. *Korean J Urol* 48: 1308–1314.
132. Lee HJ, Park HJ, Kim TH, Kim N, Choi SY, Lee JS, Kim SH, Lee YS (2010). The lack of histological changes of CDMA cellular phone-based radiofrequency on rat testis. *Bioelectromagnetics* 31: 528-534.
133. Kumar S, Kumar Kesari K, Behari J (2011). The therapeutic effect of a pulsed electromagnetic field on the reproductive patterns of male Wistar rats exposed to a 2.45-GHz microwave field. *Clinics* 66: 1237-1245.
134. Yin Y, Hawkins KL, Dewolf WC, Morgentaler A (1997). Heat stress causes testicular germ cell apoptosis in adult mice. *Journal of Andrology* 18: 159-165.
135. Karakoyun ÖÇ, Aras A, Tuğan D, Hekimgil M, Yalman D, Esassolak M, Haydaroglu A (2004). Sıçan germ hücrelerinde radyasyona bağlı apoptoz ve amifostin ile ilişkisi. *T Klin Tıp Bilimleri* 24: 142–146.
136. Beumer TL, Roepers LH, Gademan SU, Lock MTW, Tycho KB, Kal HB, Rooij DG (2000). Apoptosis regulation in the testis: Involvement of Bcl-2 Family members. *Mol Repr Development* 56: 353–359.

137. Görür S, Helli A, Orhan İ (2003). Testis torsiyonu patofizyolojisi ve tedavisinde yenilikler. *İnfertilite Derleme*, 219–224.
138. Fahim MS, Failim Z, Der R, Hail DG, Harman J, Heat in male contraception (hot water 60 °C, infrared, microwave and ultrasound) (1975). *Contraception* 11: 549–562.
139. Elder JA, Czerski PA, Stuchly MA, Mild KH, Sheppard AR (1989). *Radiofrequency Radiationin: Nonionizing Radiation Protection*. 2nd ed. Suess MJ, Bemvcll-Morison, DA. WHO, Copenhagen 25: 117–173.
140. Cleary SF, Liu LM, Graham R, East J (1989). In vitro fertilization of mouse ova by spermatozoon Exposed Isothermally to Radio-frequency Radiation. *Bioelectromagnetics* 10: 361–369.
141. Wang FJ, Wang W, Li R, Song B, Zhang YH, Zhou YX (2013). Morinda officialis how extract improves microwave-induced reproductive impairment in male rats. *Zhonghua Nan Ke Xue* 19: 340-345.
142. Wang R, Wang L, Zhang ZX (2012). Protective effects of puerarin on 60Co-gamma-induced acute injury of sertoli cells of testis in mice. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 32: 385-389.
143. Jiang Z, Xu B, Yang M, Li Z, Zhang Y, Jiang D (2013). Protection by hydrogen against gamma ray-induced testicular damage in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 112: 186-191.
144. Limin Y, Zigiang L, Bangliang Y (1988). Effect of microwave irradiation on spermatozoon of rat epididymis in vivo. *J West China Univ Med Sci* 19: 257-260.

10. ETİK KURUL ONAYI

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



KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmanın Adı : “900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Erişkin Erkek Sıçanların Testis Morfolojisi Üzerine Etkisi”
Çalışmacılar : Prof.Dr.Ersan ODACI, Yük.Lis.Öğr.Cansu ÖZYILMAZ, Y.Doç.Dr.Haydar KAYA
Anabilim Dalı : Histoloji ve Embriyoloji ABD.

Etik Kurul Dosya No	Etik Kurul Toplantı Tarihi	Etik Kurul Toplantı No	Etik Kurul Karar No
2012/33	30.10.2012	2012/24	1

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu'nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN'ın başkanlığında “900 Megahertz Elektromanyetik Alanın Erişkin Erkek Sıçanların Testis Morfolojisi Üzerine Etkisi” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (30.10.2012)

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No :
Soyadı, Adı : ÖZYILMAZ, C
Uyruğu : TC
Doğum tarihi ve yeri : 07/04/1988-Trabzon
Medeni hali : Bekar
Telefon :
Faks :
E-Posta : cansuoozyilmaz@gmail.com
Yazışma adresi : KTÜ Histoloji - Embriyoloji Anabilim Dalı

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	KTÜ Histoloji - Embriyoloji Anabilim Dalı	2014
Lisans	KTÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2011
Lise	Trabzon Lisesi	2005

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Biyolog	KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tüp Bebek Merkezi	2012-Halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

YAYINLAR/BİLDİRİLER

ÖDÜLLER/ TEŞVİKLER/ BURSLAR

KTÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Bölüm 2.si

HOBİLER