

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

**KRONİK CEP TELEFONU RADYASYONU VE KORUMA AMAÇLI
UYGULANAN MELATONİN' İN DUCTUS EPİDİDİMİS VE DUCTUS
DEFERENS' E ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BETÜL KURTULUŞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Çiğdem Elmas

ANKARA
Şubat 2014

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

**KRONİK CEP TELEFONU RADYASYONU VE KORUMA AMAÇLI
UYGULANAN MELATONİN' İN DUCTUS EPİDİDİMİS VE DUCTUS
DEFERENS' E ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BETÜL KURTULUŞ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Çiğdem Elmas

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

ANKARA
Şubat 2014

Kabul Onay

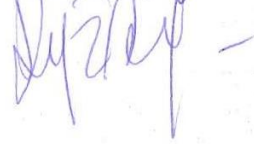
T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

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

Tez Savunma Tarihi : *10.12/2014*

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz.. Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Deniz Erdoğan



İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz.. Üniversitesi
Doc. Dr. Çiğdem Elmas

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gaz.. Üniversitesi
Prof. Dr. Rabeh Gözül



İÇİNDEKİLER

Kabul Onay.....	i
İçindekiler.....	ii
Resimler	v
Grafikler	viii
Şekiller	ix
Semboller Ve Kısaltmalar.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Testis Gelişimi.....	4
2.1.1. Testislerin İnisi	8
2.2. Testis Anatomisi.....	9
2.2.1. Duktus Epididimis Anatomisi.....	10
2.2.2. Duktus Epididimisin Damarlanması	11
2.2.3. Duktus Epididimis Lenf Drenajı	11
2.2.4. Duktus Epididimis Sinirleri	12
2.2.5. Duktus Deferens Anatomisi.....	12
2.2.6. Duktus Deferens Damarlanması	12
2.2.7. Duktus Deferens Lenf Drenajı.....	13
2.2.8. Duktus Deferens Sinirleri	13
2.3. Testis Histolojisi	13
2.3.1. Spermatogenezis	14
2.3.2. Duktus Epididimis Histolojisi	16
2.3.3. Duktus Deferens Histolojisi	18
2.3.4. Duktus Ejakülatoryus	19
2.3.5. Spermatik Kordon	19
2.4. Testis Fizyolojisi.....	19
2.5. Duktus Epididimis Fizyolojisi	21
2.6. Duktus Deferens Fizyolojisi.....	24
2.7. Elektrik Ve Elektrik Alan Vektörü.....	25

2.7.1.	Manyetik Alan	25
2.7.2.	Elektromanyetik Alan	26
2.7.3.	Elektromanyetik Spektrum (Elektromanyetik Tayf)	27
2.7.4.	Frekans ve Dalga Boyu.....	27
2.7.5.	Elektromanyetik Alan Kaynakları	28
2.8.	Radyasyon.....	28
2.8.1.	SAR nedir? SAR değeri önemli midir?	30
2.8.2.	SAR değerinin önemi nedir?	30
2.8.3.	EMA Sağlık Etkilerine İlişkin Tarihsel Gelişim ve Genel Bilgi	31
2.9.	Cep Telefonları	32
2.9.1.	Cep Telefonu Tarihçesi.....	32
2.9.2.	Hücresel Ağ Haberleşme Sistemi	33
2.9.3.	Birinci Nesil (1G) Gezgin İletişim Sistemleri.....	34
2.9.4.	İkinci Nesil (2G)Gezgin İletişim Sistemleri	35
2.9.5.	Üçüncü Nesil (3G) Gezgin İletişim Sistemleri.....	36
2.10.	Antioksidanlar	37
2.10.1.	Antioksidanların Sınıflandırılması.....	38
2.11.	Melatonin	39
2.11.1.	Melatonin' İn Tanımı Ve Tarihçesi.....	39
2.11.2.	Melatonin Biyosentezi	40
2.11.3.	Melatonin Düzeylerinin Yaşa Bağlı Değişimi.....	41
2.11.4.	Melatonin Reseptörleri ve Etki Düzenekleri	42
2.11. 5.	Biyoyararlanım ve Yan Etki	44
2.11.6.	Melatonin Antioksidan Etkileri	44
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1.	Deney Hayvanları ve Gruplandırma.....	47
3.2.	Deneyin Yapılışı.....	47
3.3.	Işık Mikroskopik Yöntem	49
3.3.1.	Hematoksilen – Eozin Boyama Yöntemi	50
3.3.2.	Masson'unÜçlüBoyama Yöntemi	51
3.4.	İstatistiksel Yöntem	51

4.	BULGULAR.....	53
4.1.	Duktus Epididimis Dokusuna Ait Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları:.....	53
4.2.	Duktus Epididimis Dokusuna Ait Masson'un Üçlü Boyama Bulguları.....	53
4.3.	Duktus Deferens Dokusuna Ait Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları.....	54
4.4.	Duktus Deferens Dokusuna Ait Masson'un Üçlü Boyama Bulguları.....	54
4.5.	İstatistiksel Bulgular	71
5.	TARTIŞMA	77
6.	SONUÇ	89
7.	ÖZET	90
8.	SUMMARY	92
9.	KAYNAKLAR	94
10.	EKLER.....	109
11.	TEŞEKKÜR	110
12.	ÖZGEÇMİŞ.....	111

RESİMLER

- Resim 1A,B:** Kontrol grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆), stromadaki kollajen lifler (→), düz kas hücreleri (↔), izleniyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000) 55
- Resim 2A,B:** Radyasyon grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆), kollajen lifler (→) dikkati çekiyordu. (Hematoksilen – Eozin A,B:x1000) 56
- Resim 3A,B:** Melatonin grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆), stromadaki kollajen lifler (→), düz kas hücreleri (↔), gözlemleniyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000) 57
- Resim 4A,B:** Radyasyon + Melatonin grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆) ilgiyi çekiyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000) 58
- Resim 5:** Kontrol grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆),stromadaki kollajen lifler (→) izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemix400) 59
- Resim 6:** Radyasyongrubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; stromadaki damarsal dağılım (★),yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆),stromadaki kollajen lifler (→) dikkati çekiyordu.
(Masson'un üçlü boyama yöntemi x1000) 60
- Resim 7:** Melatoningrubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆), stromadaki kollajen lifler (→),izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400) 61
- Resim 8:** Radyasyon + Melatonin grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde damarsal dağılım (★), yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆) ayırt ediliyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400) 62

- Resim 9A,B:**Kontrol grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (✚) , stereosilyalar (↓),düz kas hücreleri (↔) gözlemleniyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000) 63
- Resim 10A,B:** Radyasyon grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (✚) , stereosilyalar (↓), spermiyum (◆),düz kas hücreleri (↔) izleniyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000) 64
- Resim 11A,B:** Melatonin grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (✚) , stereosilyalar (↓), spermiyum (◆),düz kas hücreleri (↔) izleniyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400Bx1000) 65
- Resim 12A,B:** Radyasyon + Melatonin grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (✚) , stereosilyalar (↓), spermiyum (◆),düz kas hücreleri (↔) izleniyordu.
(Hematoksilen – Eozin Ax400 Bx1000) 66
- Resim 13:** Kontrol grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (✚) , stereosilyalar (↓), spermiyum (◆),bağ dokusu(↗) izleniyordu.
(Masson'un üçlü boyama yöntemi x400) 67
- Resim 14:** Radyasyon gurubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (✚) , stereosilyalar (↓), spermiyum (◆),düz kas hücreleri (↔), bağ dokusu(↗) gözlemleniyordu.
(Masson'un üçlü boyama yöntemi x400) 68

Resim 15: Melatoningrubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde;
yalancı çok katlı prizmatik epitel (✦), stereosilyalar (↓), spermiyum
(◆), düz kas hücreleri (↔), bağ dokusu(↗) izleniyordu. (Masson'un üçlü
boyama yöntemi x400) 69

Resim 16: Radyasyon + Melatonin grubu duktus deferens dokusuna ait
kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (✦), stereosilyalar (↓),
spermiyum (◆), düz kas hücreleri (↔), bağ dokusu(↗) izleniyordu.
(Masson'un üçlü boyama yöntemi x400) 70

GRAFİKLER

Grafik 1: Her gruptaki erkek ağırlıklarının ortalaması yukarıdaki gibidir.	72
Grafik 2: Her gruptaki epididimis ağırlıklarının ortalaması yukarıdaki gibidir. Uygulanan Radyasyon + Melatonin metodu hayvanların ortalama epididimis ağırlıklarını diğerlerine göre daha fazla azaltmıştır. ..	72
Grafik 3: Her gruptaki deferens ağırlıklarının ortalaması yukarıdaki gibidir. Görüldüğü üzere Radyasyon+Melatonin metodu ortalama deferens ağırlıklarını artırmıştır.	73
Grafik 4A: Grupların tüm duvar kalınlıkları ortalamaları yukarıdaki grafikteki gibidir.	73
Grafik 4B: %5 lik hata çubukları ile betimleyici istatistikler yukarıdaki gibidir.	74
Grafik 5A: Grupların epitel boyu ortalamaları yukarıdaki grafikteki gibidir.	74
Grafik 5B: %5 lik hata çubukları ile betimleyici istatistikler yukarıdaki gibidir.	75
Grafik 6A: Grupların tübül çapı ortalamaları yukarıdaki grafikteki gibidir.	75
Grafik 6B: %5 lik hata çubukları ile betimleyici istatistikler yukarıdaki gibidir.	76

ŞEKİLLER

Şekil 1. EMA Uygulama Düzeneği	48
--------------------------------------	----

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

α	: Alfa
β	:Beta
1G	: Birinci Nesil
2G	: İkinci Nesil
3G	: Üçüncü Nesil
6-OHMS	: 6-Hidroksimelatonininsülfat
ABP	: Androjen Bağlayıcı Protein
aMTbs	: Metaboliti sülfatoksi melatonin
CAi	: Katalaz
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
CEPT	: European Conference of Postal and Telecommunications Administrations
CRES	: Cystatin İle İlişkili Epididimise Özgü Protein
D-AMPS	: Dijital-Advanced Mobile Phone Service
DEFB118	: Duktus Epididimis Epitelinde B-Defensin118
E	: Elektrik alan
E2	: Östradiol
EM	: Elektromanyetik
EMA	: Elektromanyetik alan
EMR	: Elektro manyetik radyasyon
FSH	: Follikülleri uyarıcı hormon
PAS	: Periyodik Asit-Shiff
G	: Gauss
GHz	: Gigahertz
GnRH	: Gonadotropin serbestletici hormonu
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSM	: Global system for mobile communications
GÜDAM	: Gazi Üni. Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi

hCG	: İnsan koryonik gonadotropin hormonu
ITU	: International Telecommunication Union - Uluslararası Telekomünikasyon Birliği
IMT	: Uluslararası Gezgin İletişim (International Mobile Telecommunication)
IR	: Kızıl Ötesi Radyasyon (Infrared Radiation)
Hz	: Hertz
Ca	: Kalsiyum
KHz	: Kilohertz
LH	: Luteinize edici hormon
MAM	: Mobil anahtarlama merkezi
MAPK	: Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz A
MDA	: Malondialdehit
MEL	: Melatonin
MHz	: Megahertz
MIF	: Müllerian Baskılayıcı Faktör
MW	: Mikrodalga (Microwave)
NO	: Nitrik oksit
NOS	:Nitrik Oksit Sentaz
NPY	: Nöropeptit Y
PKC	: Protein Kinaz C
RF	: Radyofrekans
SAR	: Spesifik Absorbsiyon Oranı
SOD	: Süperoksit Dismutaz
T	: Tesla
TAC	: ROS- Total Antioksidan Kapasitesi
UMTS	: Universal Mobile Telecommunications System
UV	: Ultra Viyole
γ	: Gamma
v	: Ven

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gelişen teknolojiye koşut bulunduğumuz çevrede gürültü ve elektromanyetik kirlilik gibi yaşamı olumsuz etkileyen sorunlarla karşı karşıya gelinmektedir. Son yıllarda cep telefonu kullanımındaki artış nedeniyle yeni baz istasyonlarının kurulması ve planlanması da artış göstermiştir. Doğada sanayinin gelişmesine koşut ortaya çıkan çevre kirliliğinin bir diğer boyutu ise elektromanyetik kirliliktir. Radyofrekans (RF) ve mikrodalga radyasyonu elektromanyetik kirliliğe neden olmaktadır.

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

İyonize olmayan bir radyasyon türü ise Radyofrekans(RF) ‘dır. Cep telefonlarınca yayılan elektromanyetik radyasyonu kapsar, ancak atom ve molekülleri iyonize edecek değin güçlü değildir. Cep telefonları mikrodalga alanda düşük düzeyde RF yayarlar. Yüksek düzeyde RF insan sağlığını dokuları ısıtmak yoluyla olumsuz etkilerken düşük RF ısınmaya neden olmaz ve sağlık yönünden bilinen bir yan etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir.

Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü taneciklerin, güç etkisine etkin kaldığı boşluktur. Bu alan elektronların çekirdek çevresinde ve kendi yörüngesinde dönmeleriyle oluşur. Manyetik alan doğrudan gözle görülmeyen ya da hissedilmeyen ancak sonuçları görülebilen veya izlenip hissedilebilen bir olgudur.

Günümüzde kullanılan birçok elektronik aletler elektromanyetik dalgalar üretiler elektromanyetik alanlar oluşturur. Bu nedenle elektronik sistemlerin yoğunluğu dikkate alınırsa günlük yaşam bu alanlar içerisinde sürdürölmektedir. Yoğun bir şekilde etkin kalınan bu dalgalar ve bununla ilişkili cep telefonlarının biyolojik etkileri günümüzde bilimsel araştırmalara konu olmuştur.

EMA kaynakları içinde, ilk olarak cep telefonları ve cep telefonu baz istasyonları yer almaktadır. Günümüzde telefon ile iletişim kablolu ve kablosuz olarak yapılmaktadır. Kablosuz iletişim araçları, sağladığı kolaylıklar ve hizmetler nedeniyle ile kablolu olanlara karşı daha çok yeğlenmektedir. Kablosuz cep telefonlarının kullanım kolaylığı bulunsa da ortama yaydıkları elektromanyetik alanlar yoluyla canlıları olumsuz yönde etkilediği düşünölmektedir.

Radyo dalgalarının iletişimi esasına dayalı cep telefonlarının elektromanyetik yayılım frekansı yaklaşık 900 MHz-2100 MHz (Megahertz) arasındadır. Günümüzde kullanımı yaygınlaşan 3. nesil cep telefonlarında bu 2100 MHz' dır. Üçüncü nesil cep telefonlarının yaydıkları radyofrekans dalgaları' nın hücrel ve moleküler düzeyde zararlı etkilere neden olabilecekleri düşünölmektedir.

Genelde birinci ve ikinci nesil cep telefonlarının oluşturduğu manyetik alanın canlılar üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilerle ilgili yapılan çalışmalarda cep telefonunun genetik yapı, sinir sistemi ve kalp işlevleri üzerine olumsuz etkiler oluşturduğu belirtilmiştir.

Biyolojik sistemlerde prooksidan/antioksidan dengenin bozulmasıyla oluşan oksidatif stresin ise birçok patolojik olguya neden olduğu bildirilmektedir. Organizma, prooksidan etki gösteren serbest

radikallerin hasarına karşın kendisini antioksidanlarla korumaktadır. Epifiz bezinin esas salgısı olan melatonin (MEL) endokrin ve sirkadiyen ritim üzerine etkilidir.

Melatonin' in in vivo ve in vitro antioksidan etkileri de bilinmektedir. Antioksidanlar içerisinde, MEL' in gl radikal tutucu etkisi de ortaya konulmuştur. Bu nedenle MEL' e olan ilgi giderek artmakta ve antioksidan özelliği gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Melatonin' in toksik olan hidroksil radikalini, peroksinitrit anyonu ve peroksil radikalini yakaladığı bilinmektedir. Ayrıca superoksit anyon radikalini tuttuğu da belirlenmiştir. Bunlara ek olarak speroksitdismutas enzimi için mRNA düzeyini uyarır ve glutatyonperoksidaz, glutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenazı aktive eder. In vivo ve in vitro deneylerde melatonin lipit peroksidasyonu ve ekirdek DNA' sının oksidatif hasarını azalttığı gözlemlenmiştir. Bunlar melatonin' in antioksidan özelliklerinin göstergesidir.

Kaynak verilerinden yola çıkararak bu çalışmada elektromanyetik alana kronik etkin kalmanın duktus deferens ve duktus epididimis dokusunda oluşturabileceği yapısal değişiklikler ve bunlara melatonin' in koruyucu etkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu erekte Hematoksilen- Eozin ve Mason' un l boyama yöntemleriyle boyanan kesitlerde duktus deferens ve duktus epididimiste yapısal değişimler incelendi. Ayrıca epitel boyu ve duvar kalınlığı ölçülerek istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Tüm veriler gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testis Gelişimi

Cinsiyetin farklanması çok sayıda otozomal genin işlev gördüğü karmaşık bir süreçtir. Seksüel farklanmanın anahtarı kısa kolunda (Y p11) SRY geni (Y kromozomundaki seks belirleyici bölge) taşıyan Y kromozomudur. Bu genin protein ürünü bir transkripsiyon faktörüdür ve cinsiyet organlarının gelişimini belirleyen genleri harekete geçirir. Bu faktörün varlığında fetüsün cinsiyeti erkek tipinde, yokluğunda ise kadın tipinde gelişir.^{1,2,3}

Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti sekonder oositi döleyen spermiyum türüne bağlı olarak döllenme anında belirlenir. XX ya da XY genotiplerinden birini içeren erkek ya da dişi embriyonlar 1-6. haftalar arasında fenotipik olarak ayırt edilemezler; bu evreye, farklanmamış evre, bu evredeki gonadlara da farklanmamış gonad denir. Gonadların erkek ve dişiliğe farklanmaları embriyonal gelişimin 7. haftasında olur ve XX, XY kromozom kompleksine bağlıdır. Fenotipik farklanma 20. haftada tamamlanır.^{1,2,3}

Gonadlar üç kaynaktan köken alarak gelişirler:

1. Karın arka duvarını döşeyen mezotel,
2. Mezotel altındaki mezenşim,
3. İlkel cins hücreleri (primordiyal germ hücreleri).

Gonadlar, ilk kez 5. haftada mezonefrozun mediyalinde, sağ ve solda kölom epitelinin çoğalması ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşan, uzunluğuna gonadal ya da genital kabartılar halinde gelişirler. Kölom epiteli ilkel germ hücrelerini buraya çeken

dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) ailesinden bir kemotaktik faktör salgılar ve bu hücrelerin çoğalmasını uyarır. Kölom epiteli alttaki mezenşime doğru dallanan parmak şekilli epitelyal kordonlar oluşturur. Bunlara ilkel seks kordonları denir. ^{1,2,3}

Farklanmamış gonad dışta korteks, içte medulla katmanlarından yapılıdır. Y kromozomu taşıyan embriyonda farklanmamış gonadın medullası testise farklanırken korteks bazı kalıntı yapılar dışında gerileyerek yozlaşır. Gelişimin 4. haftasında büyük, yuvarlak şekilli ilkel cins hücreleri, allantoise yakın vitellus kesesi duvarı endotel hücreleri arasında görülmeye başlar. Embriyonun katlanmasıyla ilkel cins hücreleri son bağırsağın dorsali boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek 5. haftanın başında ilkel gonadlara ulaşırlar. 6. haftada genital kabartıları kaplarlar. Bu hücreler genital kabartılara ulaşamazlarsa gonadlar gelişemez. ^{1,2,3}

Gonadların ovaryum ya da testise farklanmasında ilkel cins hücrelerinin uyarıcı etkisi vardır. İlkel germ hücrelerinin gonadlara ulaşmasından hemen önce ve o sırada genital kabartı epiteli çoğalır ve alttaki mezenşim içine gömülür. Bunlar burada düzensiz ilkel cinskordonlarını oluştururlar. Erkek ve dişi embriyonlarda bu kordonlar yüzey epiteli ile ilişkilidir. Bu evrede dişi ve erkek gonadlar birbirinden ayırt edilemezler. Erkek ilkel cins kordonları çoğalarak medullanın derinlerine doğru ilerler. Kordonlar burada dallanarak birbirleriyle anastomozlaşırlar ve rete testisi oluştururlar. Seks kordonları fibroz bir kapsül olan tunika albuginea geliştikten sonra yüzey epiteli ile olan bağlantılarını yitirirler. Seks kordonları seminifer ya da testiküler kordonlar olarak isimlendirilir. ^{1,2,3}

6. haftada testis kordonları at nalı şeklini alır. At nalının uçları daha sonra birleşerek tubuli rektleri yaparlar. Testis kordonları bu evrede ilkel germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden köken alan Sertoli ya da destek hücrelerinden oluşur. Gonadal kabartıların mezenşiminden köken alan intersitisyel ya da Leydig hücreleri testis kordonlarının arasında bulunur ve kordonların oluşmasından hemen önce gelişmeye başlarlar. Gebeliğin 8. haftasında Leydig hücreleri testosteron hormonu salgırlar. Testis bundan sonra genital kanal ve dış genital organların gelişimini etkileyecek hale gelmiştir. Puberteye değin kapalı halde kalan testis kordonlarının lümenleri bu evrede açılır ve seminifer tübülleri (tubuli kontorti seminiferi) oluştururlar. Seminifer tübüller kanalize olur olmaz rete testis tübülleri ile birleşir ve duktuli efferenteslere açılırlar. Duktuli efferentesler boşaltım tübülleridir. Duktus epididimis ile rete testisi birbirine bağlarlar. Testisler giderek büyür, gerileyen mezonefrozdaki ayrılır ve mezorşiyum denilen kendi mezenterine asılı halde dururlar. Testis gelişiminin son evresinde yüzey epiteli yassılaşıır ve ergin testisin yüzeyini örten tek sıralı mezoteli oluşturur.^{1,2,3}

Genital Kanalların Gelişimi

Gelişimin 5-6. haftalarında erkek ve dişi embriyonlar iki çift genital kanal içerirler.

Mezonefrik (Wolf) Kanal: Erkek genital sistemin gelişiminde işlev yapar. Her mezonefrik kanalın proksimal kısmı duktus epididimisi oluşturmak için katlanır. Mezonefroz dejenere olduğunda kanal kalıntıları duktus deferens ve ejakülatör kanalı yapar.

Paramezonefrik (Müller) Kanal: Kadın genital sistem gelişiminde işlev alır.^{1,2,3}

Fötal testisler erkeklik hormonu testosteron ve Müller kanalını baskılayan faktör [Müllerian baskılayıcı faktör (MIF)] üretirler. Sertoli hücreleri gelişimin 6-7. haftalarında MIF, Leydig hücreleri ise 8-12. haftalarda testosteron hormonu salgılamaya başlar. İnsan koryonik gonadotropin hormonu (hCG) uyarımıyla üretilen testosteron, mezonefroz kanallarını uyararak, erkek boşaltım yollarını, penisin büyümesini, penil üretranın gelişmesini, skrotal şişkinliklerin birleşmesini, prostat, seminal vezikül ve bulboüretral bezlerin gelişmesini sağlar. MIF ise Müller kanallarının gelişimini baskılar. Mezonefroz gerilirken testislere yakın bazı mezonefroz tübüleri kalır. Bunlara epigenital tübüller denir ve duktuli efferentesleri oluştururlar. Testisin kaudal kutbu boyunca uzanan mezonefroz tübüleri, paragenital tübüller olarak isimlendirilirler ve testislerle bağlantı kurmazlar. Paradidimis denilen kalıntı yapıları oluştururlar. Testosteron hormonu etkisiyle mezonefrik kanalın bir bölümü duktus epididimise dönüşür.^{1,2,3}

Leydig hücrelerince oluşturulan testosteron hormonu hedef dokulardaki hücrelere girip ya öylece kalır ya da 5 α redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür. Testosteron ve dihidrotestosteron hücre içinde bu hormona karşı özel ve yüksek çekiciliği olan bir almaç proteine bağlanır. Bu almaç kompleksi de dokuya özgü transkripsiyon genlerini ve bu genlerin protein ürünlerinin ortaya çıkabilmesi için DNA'ya bağlanır. Testosteron almaç karmaşığı mezonefrik kanalların erkekliğe farklanmasını sağlarken, dihidrotestosteron almaç kompleksi de erkek dış genital organların farklanmasına aracılık eder. Mezonefrik kanalın büyük bir kısmı erkek genital boşaltım yollarını yapar. Mezonefrik kanalın kraniyal ucu geriler ve apendiks epididimis olarak adlandırılan kalıntı yapıyı oluşturur. Geriye kalan mezonefroz kanal parçası duktuli efferenteslerin giriş yerinin hemen altında uzar, son derece kıvrıntılı bir hal alarak duktus epididimisi yapar. Duktus epididimis kuyruğundan seminal vezikül

tomurcuğuna değin mezonefroz kanalı kalın bir kas katmanı kazanarak duktus deferensi oluşturur. ^{1,2,3}

Her duktus deferensin kaudal ucundan yanlara doğru çıkan tomurcuk, seminal vezikl biçimlendirir. Bu bez ile üretra arasındaki mezonefroz kanalı duktus ejaklatoryusu yapar. Üretranın prostatik bölümünden dışa doğru birçok tomurcuklanma oluşup evre mezenşime uzanır. Prostat bezi epiteli bu endodermal epitelden köken alır. evre mezenşimi ise prostatın stroma ve kas liflerine farklanır. Üretranın penil ya da spongiyoz parçasından bir çift tomurcuklanma gelişerek bezelye büyüklüğünde bulboüretral bezleri oluşturur. Bu bezlerin stroma ve düz kas lifleri evre mezenşimden gelişir. ^{1,2,3}

2.1.1. Testislerin İnişi

Testisler ikinci ayın sonunda karın arka duvarına ürogenital mezenterle tutuludur. Mezonefrozun gerilemesiyle bu bağlar gonadın mezenteri haline gelir. Testislerin büyümesi ve mezonefrozun gerilemesiyle testisler posteriyordan kaudale doğru inmeye başlar. ^{1,2,3}

Karın boşluğundan skrotuma geçme gubernakulum testis denilen fibröz bir yapının öncülüğünde olur. Peritonun parmak biçimindeki küçük bir çıkıntısını oluşturan vajinal uzantı, gubernakulum testisi izleyerek karın ön duvarından kese içine ulaşır. Paramezonefrik kanalın gerilemesi sonunda testisler karın boşluğundan derindeki inguinal halkaya doğru hareketlenir. Testislerin skrotuma inişi, testisi aşağıya doğru iten karın içi basınç, genitofemoral sinir ve androjen hormonlarla mekanik etkiler arasındaki etkileşim sonucunda oluşur. ^{1,2,3,4}

2.2.Testis Anatomisi

Testisler, skrotum içinde funikulus spermaticusla asılı bulunan spermiyum üreten bir çift organdır. Yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 3,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 g ağırlığındadırlar. Skrotumun derisi çok incedir ve melanin pigmenti fazlalığı nedeniyle kahverengidir. Az sayıda kıl folikülü ile ter bezleri kapsar. Yağ dokusu azdır. Bu özelliği ısı düzenlenmesinde önemli işlev görür. ^{5,6,7,8,9}

Skrotum ısı normal vücut iç ısısından 3-4 °C düşüktür. Bu farklılığın nedeni cins hücrelerinin gelişmesi için uygun ortamın sağlanmasıdır. Dış ortam sıcaksa dartos kasının etkisiyle deri gevşer ve alanı genişletmek için düzleşir. Dış ortam soğuksa dartos kası kasılarak deriyi büzer. ^{5,6,7,8,9}

Testislerin iki yüzü (facies medialis ve facies lateralis); iki kenarı (margo anterior ve margo posterior); ve iki ucu (extremitas superior ve extremitas inferior) vardır. Üst ucu ve arka kenarı dışında kalan bölümleri serbesttir. ^{5,6,7,8,9}

Testisler dıştan içe tunika vaginalis, tunika albuginea ve tunika vaskulosa ile sarılıdır. Testisler, spermatik kordon ve duktus epididimis dışında tunika vaginalis ile kaplıdır. Arka kenarının yalnızca dışyanı periton ile örtülüdür. Peritonsuz olan iç yan bölümüne duktus epididimis tutunur ve buradan damar, sinirler ve kanalları geçer. Testislerin kapsülüne tunika albuginea denir. Kapsül arkada kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Mediastinum testisten ayrılan septalar testisi yaklaşık 250 kadar lopçuğa (lobuli testis) ayırır. Her bir lopçukta iki ya da daha fazla sayıda seminifer tüp (tubuli seminiferi contorti) bulunur. Mediastinum testise bakan tepe bölümlerinde seminifer tüplerin uzanımları giderek düzleşir, birbirleriyle birleşirler ve sayıları 20-30'a iner. Tubuli

seminiferi recti ismi verilen bu kısa borular mediastinum testisin fibröz dokusu içine girerek arka ve yukarı doğru uzanır. Bu kanallar birbirleriyle ağzlaşarak rete testisi oluştururlar. ^{5,6,7,8,9}

Rete testis mediastinum testisin üst bölümünde kanal biçimine dönüşür. Duktuli efferentes testis denilen bu kanallar testislerin arka kenarının üst bölümünden tunica albugineayı delerek dışarı çıkarlar. Kanallar önce düz ardından kıvrıntılı bir uzanım ile lobuli coni epididymis denilen lopçukları yapar. Her bir lopçuk açıldığında uzunluğu 15-20 cm'yi bulan tek bir kanaldan oluşur. Duktuli efferentesler duktus epididimise açılırlar. ^{5,6,7,8,9}

2.2.1.Duktus Epididimis Anatomisi

Testislerin arka kenarında bulunan 4-6 metre uzunluğundaki kanaldır. Duktus epididimis baş (caput), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) olarak üç bölüme ayrılmıştır. Testislerden çıkan ductuli efferentes testisler epididimisin baş bölgesine girer ve duktus epididimise açılırlar. Bu nedenle baş bölgesi daha kalın ve testise birleşiktir. ^{5,6,7,8,9}

Duktus epididimis, testisin arka kenarında kümeleşerek epididimisin gövde ve kuyruk bölümlerini oluşturur. Epididimis kıvrımlarını birbirine gevşek bağ dokusu bağlar. Baş kısmı testisin üzerinde, gövde ve kuyruk ise arkasında yer alır. Duktus epididimisin baş ve kuyruk bölgeleri peritonla sarılıdır. Gövde ise arkada dar bir şerit biçimindeki bölümü dışında tümüyle peritonla kaplıdır. Duktus epididimis, testisin arka kenarının ortasına bir periton plikası ile bağlıdır. Bu nedenle gövde ve testisler arasında sinus epididimis adı verilen bir çıkmaz oluşur. Bu yapıyı yukarıdan ligamentum epididymis superiorus, aşağıdan ligamentum epididymis inferiorus sınırlar. ^{5,6,7,8,9}

Epididimis'in 3 esas işlevi vardır;

1-Spermiumları ejakülasyona hazırlar ve olgun hale gelene değin depolar.

2-Spermiumların testisten ductus ejakulatoryus'a geçişi için bir kanal işlevi görür.

3-Duvarındaki enine düz kas liflerinin peristaltik kasılmalarıyla olgun spermiumların penise ulaşmasını sağlar.⁸

2.2.2. Duktus Epididimisin Damarlanması

Testisler ve duktus epididimis aortanın dalı olan arteria testicularisten beslenir. Bu arter aorta abdominalisten çıkarak testise gelir. Venöz dönüşü sağlayan damarlar venae testicularislerdir. Sağda venae cava inferiora; solda venae renalise dökülürler. Damarın başlangıcı funiculus spermaticus içindeki plexus pampiniformistir. Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar.^{10,11}

2.2.3. Duktus Epididimis Lenf Drenajı

Lenfleri tunica vaginalisin yüzeyinde ve duktus epididimis ve testisin içinde olarak iki yerde bulunur. Funiculus spermaticus ile birlikte karın boşluğuna girer. V. Testicularisi izleyerek aortanın ön ve yan tarafındaki lenf düğümlerine açılırlar.¹²

2.2.4. Duktus Epididimis Sinirleri

Torakal 10-11'den köken alan sempatik sinirler damarların çevresindeki plexuslar aracılığı ile duktus epididimise gelirler.¹³

2.2.5. Duktus Deferens Anatomisi

Duktus epididimis kuyruk bölümünde kalınlaşarak ductus deferens adını alır. Duktus deferens 40-50 cm uzunluğunda, 2-3 mm çapında, oldukça kalın ancak dar lümenli bir kanaldır. Önce kıvrıntılı ardından düz bir uzanıyla duktus epididimisin arka medialinden yukarı doğru uzanır.^{14,15}

Funiculus spermaticus içinde yukarı ilerler ve inguinal kanaldan geçerek karın boşluğuna girer. Karın boşluğuna girer girmez arteria ve vena epigastrica inferioru üst dış yanından çaprazlar ve Aorta iliaca externanın önünden yukarı doğru uzanır. Ardından aşağıya inerek pelvise girer. Daha sonra üreteri önden çaprazlayarak orta tarafına geçer. Mesanenin fundusu ile vesicula seminalisin üst bölümü arasında orta ve öne doğru uzanır. Buradan itibaren birbirlerine doğru yaklaşarak prostata inerler. Duktus deferensin son bölümü genişleyerek ampulla duktus deferentis adını alır. Burada bulunan küçük girintileri döşeyen epitel, spermiumların hareketini arttıran salgı oluşturur. Duktus deferensin son bölümü daralarak aşağı doğru uzanır. Prostatın tabanı yakınında vesicula seminalis ile dar bir açı oluşturacak biçimde birleşir ve duktus ejakulatoryusu yapar.^{14,15}

2.2.6. Duktus Deferens Damarlanması

Duktus deferens arteria duktus deferentis besler. Kanal boyunca ilerlerken dallara ayrılır ve testis yakınlarında arteria testicularisin dallarıyla ağızlaşır. Ampullası arteria vesicalis inferior ve arteria rectalis

mediadan gelen dallardan beslenir. Duktus deferensin venleri arterleri izler ve aynı adı alırlar. Venleri plexus pampiniformis, plexus prostaticus ve mesane venlerine açılır.¹⁶

2.2.7. Duktus Deferens Lenf Drenajı

Duktus deferens lenfleri prostat ve vesicula seminalis gibi nodi lymphatici iliaci externiye açılır.¹⁷

2.2.8.Duktus Deferens Sinirleri

Duktus deferens plexus hypogastricus inferior tarafından sinirlendirilir.¹⁸

2.3.Testis Histolojisi

Testisler embriyolojik gelişim, cinsel olgunlaşma ve üreme işlevini etkileyen ekzokrin ve endokrin işlevleri olan bir çift organdır. Testislerde üretilen hormonlar erkek fötüsün normal gelişimi için gereklidir.^{18,19,20,21}

Pubertede testislerden salınan testosteron hormonu spermiyum üretiminin başlaması ve ikincil seks özelliklerinin gelişimini sağlar. Erişkinlerde de spermiyum üretiminin sürekliliği, ikincil seks özelliklerinin korunması ve yardımcı bezlerin işlevlerini yerine getirmesi testislere bağlıdır.²²

Testisler skrotum içinde bulunurlar ve, dıştan içe üç katmanla sarılmışlardır; dışta peritondan köken alan tunika vaginalis,

ortada testisleri tümüyle saran kalın, fibröz bir kapsül olan tunika albuginea ve içte tunika vasküloza yer alır. Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testisi yapar. Mediastinum testisten uzanan ince bağ dokusu uzantıları testisi insanda sayıları 250'ye ulaşan lopçuğa (lobuli testis) ayırır. ^{23,24,25,26,27,28}

Her testis lopçuğu kan damarları, sinirler ve intersitisyel hücreleri içeren gevşek bağ dokusu ile sarılı seminifer tübülleri (tubuli seminiferi kontorti, tubulus seminiferi konvolutus) içerir. Seminifer tübüller spermiyumların üretildiği 30-70 cm uzunluğunda 150-200 mikrometre genişliğinde kıvrımlı tübüllerdir. ^{24,25,26,27,28}

Seminifer tübüller lobüllerin apeks bölümlerinde düz kanalcıklar tubuli rekti (tubulus seminifer rectus) ile devam ederler. Düz tübüller mediastinumda bulunan ağızlaşan kanallar olan rete testise açılırlar. Rete testis, duktuli efferentes ile epididimisin baş bölümüne bağlanmıştır. Seminifer tübüller fibröz bağ dokusu kılıfı, bazal lamina ve çok katlı seminifer epitel (epithelium spermatogenicum) den oluşur. ^{24,25,26,27,28}

2.3.1.Spermatogenezis

Spermatogenezis pubertede başlar ve spermatogonyumların spermiyumlara (spermatozoa) dönüşmesini içeren karmaşık bir süreçtir. Spermatogonyumlar hormonların denetiminde bir dizi yapısal değişiklik ve bölünmeler geçirerek olgun spermiyum halini alırlar. Erkek üreme hücreleri doğumda seminifer tübüller içinde Sertoli hücreleri arasında yerleşik büyük ve soluk renkli hücreler olarak görülürler. ^{26,27,28}

Sertoli hücreleri piramidal şekillidir. Apikal sitoplazmalarında girintiler bulunur. Spermatidler spermiyogenezis aşamalarını bu girintilerde

geçirirler. Sertoli hücre çekirdeği üçgen şekillidir. Hücrenin ortasında yerleşiktir ve açık renkte boyanır. Çekirdekçikler iri ve belirgindir. Sitoplazması bol miktarda granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, çok sayıda lizozom, mitokondriyon, glikojen, lipid damlacıkları ve albümin kristalleri içerir. Az miktarda östrojen salgırlar. Sertoli hücrelerinin işlevleri üreme hücrelerini destekleme, koruma, besleme, fagositoz yapma, hormon salgılama ve spermiyumların olgunlaşıp serbest kalmalarına yardımcı olmaktır. ^{26,27,28}

Seminifer epitel çeşitli gelişim evrelerindeki germ hücreleri ile Sertoli hücreleri kapsar. Komşu olan Sertoli hücrelerinin uzantıları arasında bağlantı birimleri bulunur. Sertoli hücreleri bu bölgelerde birbirlerine sıkı sıkıya bağlanıp, tübül içinde bazal ve adlüminal bölümleri oluştururlar. Bazal bölümde spermatogonyumlar, adlüminal bölümde ise, spermatosit, spermatit ve spermiyumlar yer alır. ^{26,27,28}

Spermatogonyumlar ilkel germ hücrelerinin farklanmasıyla oluşurlar. Doğumdan puberteye değin testisteki spermatogonyumlarda ileri farklanma olmaz. Pubertede spermatogonyumlar ardarda mitoz bölünmeler geçirerek sayılarını artırırlar. Spermatogonyumların A ve B olarak iki tipleri vardır. A tipi spermatogonyumlar bölünerek yeni A tipi spermatogonyumları oluştururlar. Bazıları ise B tip spermatogonyumları yaparlar. B tip spermatogonyumlar bölünerek primer spermatositleri oluştururlar. ^{26,27,28}

Adlüminal bölgede yer alan primer spermatositler birinci mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri, bunlar da ikinci mayoz bölünme ile 23 haploid kromozom içeren spermatitleri oluştururlar. Başlangıçta küçük ve oval biçimli hücreler olan spermatitler şekil değişiklikleri ile spermiyumlara farkanırlar. Sertoli hücreleri ile ilişkilerini

yitirip serbest kalan spermiyumlar, seminifer tübüllerin lümenlerinde birikirler. Bu evredeki spermiyumlar, aktif hareket etme ve ovumu dölleme yeteneklerini henüz kazanmamışlardır. Bu  zellikleri, taşıyıcı kanallardan geçmeleri sırasında kazanırlar. ^{26,27,28,29}

Spermatogenezis esas olarak hipofiz bezinden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) tarafından düzenlenir. FSH, Sertoli hücrelerine etki ederek testiküler sıvı oluşumu ve intrasellüler androjen almaç proteinlerinin sentezini sağlayıp spermatogenezisi başlatır. LH'ın testislerdeki hedefi Leydig hücreleridir. Leydig hücreleri LH etkisi ile testosteron hormonu üretilirler. Testosteron hormonu spermatogenezisin sürekliliğini sağlar. Testosteronun spermatogenezisteki etkisi Sertoli hücreleri aracılığıyla olur. Sertoli hücreleri aldıkları uyarı ile spermiyum olgunlaşması için gerekli olan androjen bağlayıcı protein (ABP)'i üretilip seminifer tübüllerin lümenine sagılarlar. ABP  retiminde testosteronun yanında, FSH da işlev görür. ABP'nin işlevi androjenleri bağlayıp, testis sıvısında yedek androjenlerin bulunmasını sağlamaktır. LH, Leydig hücrelerine, testosteronunsentez yolunda kolesterolün pregnenolona dönüşümünü sağlayan kolesterol dezmolaz enziminin sentezini düzenleyerek etki eder. Hormonun Leydig hücreleri üzerindeki bu etkisi, plazma zarındaki LH'a duyarlı almaçlar ve bununla ilişkili adenil siklaz yolağıyla gerçekleşir. Testis sıvısında polipeptit yapısında olan inhibin hormonu da bulunur. Sertoli hücrelerince üretilen inhibin FSH salınmasını baskılar. ^{24,25,26,27,28,29}

2.3.2.Duktus Epididimis Histolojisi

Testislerin arka yüzü boyunca uzanır. 4-6 m uzunluğunda oldukça kıvrıntılı bir kanaldır. Spermiyumlar ileri yetenek hareketlerini burada kazanırlar. Baş (caput), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) olarak üç esas b l m bulunur. Kuyruk duktus deferens ile devam eder. Duvarı

epitel ve kas katmanlarından oluşur. Epitel apikal yüzünde dallanmış, uzun stereosilyalar içeren yalancı çok katlı prizmatiktir.

Epitel stereosilyalı esas, bazal, apikal ve berrak hücreler olarak dört tip hücre içerir. ^{24,25,26,27,28,29}

Duktus epididimis epitelinde β -defensin118 (DEFB118), cystatin ile ilişkili epididimise özgü (CRES) protein, disintegrin, metalloproteinaz (ADAMs) gibi androjenlere bağımlı pek çok protein bulunur. ^{30,31}

Esas hücreler: Bazal laminadan lümene uzanan prizmatik şekilli hücrelerdir. Sertoli hücrelerince ortadan kaldırılamamış olan artık cisimleri ve bozulan spermiyumları fagosite ederler. Apikal bölümlerinde dallanan stereosilyalar bulunur. Çekirdekleri uzunca ve çentiklidir. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş Golgi kompleksi, lizozom ve veziküller kapsarlar. Hücreler baş bölgesinde uzundurlar, kuyruğa doğru giderek kübik şekil alırlar. Glikoproteinden zengin salgı oluştururlar. Endositoz ve pinositozu simgeleyen yapılar içerirler. ^{28,29,30,31}

Bazal hücreler: Bazal laminaya oturan piramidal şekilli hücrelerdir. Esas hücrelerin farksızlığı öncülleri olarak kabul edilirler. ^{28,29,30,31}

Apikal hücreler: Duktus epididimisin baş bölgesinde izlenirler. Sitoplazmaları mitokondriyonlardan zengindir. ^{28,29,30,31}

Berrak hücreler: Duktus epididimisin kuyruk bölgesinde görülürler. Spermiyumlardan sitoplazmik artıkların uzaklaşmasını sağlarlar. ^{28,29,30,31}

Duktus epididimiste ayrıca intraepitelyal lenfositler (halo hücreleri) izlenir. Bunlar epididimis immünolojik engelinin önemli bileşenleridir. ^{32,33,34,35}

Epitel ve bazal laminayı baştan kuyruğa doğru kalınlığı artan iç dairesel düz kas katmanı ve gövdeden başlayan iç ve dış uzunlamasına kas katmanları sarar. Kas katmanları kanal boyunca spermiyumların taşınmasını kolaylaştırmak için peristaltik hareket oluştururlar. ^{33,34,35}

2.3.3.Duktus Deferens Histolojisi

Yaklaşık 40-50 cm. uzunluğunda 2 mm. çapında, geniş lümenli ve çok kalın duvarlı bir kanaldır. Duktus epididimis kuyruğunun ucundan başlar ve prostatik üretraya açılır. Esas işlevi spermiyumların taşınmasını sağlamaktır. Duvarı içten dışa doğru üç katmandan oluşur. ^{19,20,21,22,35}

Tunika mukoza: Stereosilyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ve altında lamina propriyadan oluşur. Tunika mukoza uzunlamasına plikalar kapsar. Lamina propriya elastik liflerden zengindir. Tunika mukoza lümene doğru katlantılar yaptığından lümen düzensiz görülür. ^{24,25,26,27,41,42}

Tunika muskularis: İçte ve dışta uzunlamasına, ortada enine seyreden düz kas katlarından yapılıdır. Düz kaslar kasılarak spermiyumun ileriye iletilmesini sağlarlar. ^{19,20,21,22,35,36}

Tunika adventisya: Damar ve sinirlerden zengin bağ dokusudur. Spermatik kordon duktus deferensin yanı sıra kremaster kası,

spermatik arter ve pampiniform plexus venlerini içermektedir. Duktus deferensin genişlemiş bölümü olan ampulla doğrudan prostat bezine girer. Ampullada epitel kalınlaşır ve kıvrımlar yapar. Lümeni geniştir. Burada spermiyumlar birikir. Ampullanın alt ucuna vesikula seminalisler açılır. Duktus deferens prostata girerek prostatik üretraya ulaşır. Prostata katılan bölüme duktus ejakulatoryus denir. Bu bölüm yalnızca duktus deferens mukozasından oluşur. Mukoza dışında kas katmanı bulunmaz. 19,20,21,22,35,36

2.3.4.Duktus Ejakulatoryus

Basit prizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Duvarında kas katmanı bulunmaz, epiteli fibröz bağ dokusu sarar. 19,20,21,22,35,36

2.3.5.Spermatik Kordon

Testisler, karın duvarından geçip skrotuma inerken duktus deferens, damar, sinir ve lenfatikleri de taşırlar. Bunlar internal inguinal halkadan testisin arka yüzüne değin funikulus spermatikus adı verilen kordon içinde yer alırlar. İnguinal kanalda eğik olan bu yapı kanaldan çıkıp skrotuma uzanır. Kordon içinde arteria testikularis, plexus testikularis, vena testikularis, duktus deferens, arteria duktus deferentis, plexus duktus deferentis, nerves genitofemoralisin genital dalı ve lenf damarları bulunur. Bunları dıştan fascia spermatica interna sarar. 19,20,21,22,35,36

2.4.Testis Fizyolojisi

Testisler endokrin ve ekzokrin işlevlere sahip organlardır. Erkeklik hormonlarını salgılayarak endokrin işlevini, seminifer tübüllerde spermatogenezis ile spermiyumları üreterek ekzokrin işlevini gerçekleştirirler. Genital sistemin denetimi, hipotalamustan salınan

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon'un (GnRH) etkisi ile başlar. Bu hormon, hipofiz bezi ön lobunu uyararak gonadotropik hormonlar olan Luteinizan Hormon (=LH) ve Folikül Uyarıcı Hormon (=FSH) salınımını sağlar. LH, testislerden testosteron salınımını uyarırken, FSH özellikle spermatogenezisi uyarır.^{39,40}

Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenen testosteron hormonu spermatogenezis için önemlidir. Testosteron ayrıca progesteron yoluyla 17-hidroksiprogesterondan da sentezlenir. Ancak insanlarda bu yoldan sentezi oldukça azdır. Leydig hücrelerinin LH ile uyarılması c-AMP yolu ile olur. C-AMP kolestrin esterden kolesterol şekillenmesini sağlar, proein kinazın aktive edilmesi sonucunda da kolesterol, pregnenolona dönüştürülür. Bu şekilde gerçekleşen kolesterolden pregnenolon sentezi mitokondriyonlarda olaylanır. Pregnenolon mitokondriyonlardan ayrılarak mitokondrial enzimlerle progesterona dönüştürülür. Leydig hücrelerinin endoplazmik retikulumunda progesteron önce androstenediona, androstenedion da testosterona dönüştürülür. Bu şekilde oluşturulan testosteron kan damarlarına ve peritübüler dokuya verilir. Kan damarları yardımıyla yardımcı üreme bezlerine ve diğer birçok organa etki ederken, peritübüler dokuya geçen kısım ise FSH'ın etkisi ile Sertoli hücrelerinden salınan androjen bağlayıcı proteine (=ABP) bağlanarak seminifer tübül lümenine ulaşır.

Tübül lümeninde testosteron biriktikçe, spermatogenik hücrelerin çevresinde androjen düzeyi yükselir ve spermatogenezis için gerekli olan testosteron yoğunlaşmış olur.^{39,40,41}

Sertoli hücrelerinden FSH'ın salınımını uyarıcı aktivin ve baskılayan inhibin gibi proteinler de üretilir. Ayrıca embriyonal gelişim sırasında Müller kanallarının gerilemesini sağlayan Müller Kanalı

Baskılayıcı madde de Sertoli hücrelerinden salgılanır. Testosteron hormonu spermatogenezis için gerekli olmanın yanında vücuttaki belirgin erkek cinsiyete ait özelliklerin oluşumundan da sorumludur. Fötal yaşam süresince, testisler plasentadan salınan insan koryonik gonadotropinlerle uyarılarak orta düzeyde testosteron salgırlar. Bu salgılama fötal yaşam süresince ve hatta doğumdan sonraki 10 hafta ya da daha fazla süreyle vücutta bulunur. Daha sonra çocukluk evresinde yaklaşık 10-13 yaşına değin testosteron hormonu üretilmez. Puberteye gelindiğinde hipofiz bezi ön lobundan salınan gonadotropik hormonların uyarısı ile testosteron yapımı hızla artar. Bunun sonucu olarak penis,skrotum ve testislerde 20 yaşına değin yaklaşık sekiz kat kadar büyüme görülür. Buna ek olarak;pubis çevresinde,göbeğe ve daha yukarıya doğru,yüzde,göğüste ve az oranda da sırt bölgesinde kıllanma artar. Seste kalınlaşma görülür. Deri kalınlaşır ve sivilceler oluşabilir. Vücutta protein kas kütlesi,kemik büyümesi ve kalsiyum depolanması artar. Bazal metabolizma hızı çoğalır. Böbrekte sodyum geri emilimi uyarılır. 50 yaşından sonra testosteron yapımı hızla düşmeye başlar. Kanda testosteron düzeyinin artışı negatif geri bildirim ile hipofiz bezi ön lobundan LH salınımının engellenmesi ile düşürülür. ^{39,40,41}

2.5.Duktus Epididimis Fizyolojisi

Testislerde üretilen spermiyumlar duktuli efferenteslerden epididimise taşınırlar. Duktus epididimis spermiyumların olgunlaşması, depolanması, beslenmesi ve taşınması işlevlerini yerine getirir. Ayrıca spermiyogenezis sırasında oluşan artık cisimciklerin ortadan kaldırılmasında da işlev görürler.³⁷

Spermiyumlar, epididimiste olgunlaşarak ileri doğru hareket ve dölleme yeteneği kazanırlar. Duktus epididimis bu sürecin gerçekleşmesi için gerekli sıvı ortamı sağlar. Epididimis epitelini oluşturan

hücre tiplerinin dağılımı türler arasında farklılık gösterir. Testiküler sıvının yaklaşık %90'ı duktuli efferentes ve epididimiste sentezlenir. Emilim ve salgılama alanını artıran stereosilyalı esas hücreler rete testis sıvısının emiliminde ve gliserolfosforil kolin, proteinler, siyalik asit gibi diğer organik bileşenlerin salınımında görevlidir. Bu hücreler aynı zamanda kan epididimis engelini yaparlar. Bu, spermiyum olgunlaşması için uygun bir çevre oluşturur.^{38,39,40,41}

Gliserolfosforilkolin, proteinler, siyalik asit gibi organik bileşenlerin epididimis epitelinden salgılanması ya da kan akımından emilmesi nedeniyle epididimis plazması hiperozmotiktir. Pubertede artan siyalik asit düzeyi ilk spermiyumların epididimise girişiyle düşer. Siyalik asit düzeyinin değişimi spermiyumların yüzeyinde negatif yük artışından sorumludur. Ancak epididimal kanaldan geçiş sırasında kaplanan siyalik asit, toplamın sadece küçük bir parçasıdır. Duktus epididimiste siyalik asit salınımı ve işlevsel bütünlük androjene bağımlıdır.⁴²

Testesteron hormonunun düşük dozu yardımcı bezlerin salgı oluşturması için yeterlidir. Epididimisin salgı oluşturması içinse daha yüksek düzeylere gereksinim vardır. Çevresel dolaşımdan ya da rete testis sıvısından köken alan androjenler almaçları aracılığıyla epididimal hücrelere girerek etkilerini çekirdekte gösterirler. Bu etki siproteron asetat gibi antiandrojenlerce engellenir. Androjenler aynı zamanda protein/glikoprotein gibi mikroçevreye özgü moleküllerin sentezinde ve salgılanmasında düzenleyici olarak rol oynar. Bu proteinler insan spermiyum olgunlaşmasında önemlidir.⁴³

Epididimis, androjenlerin hareketine aracılık eden almaçları taşımaya ek olarak testosteron gibi steroidlerin metabolize edilmesiyle de yükümlüdür. Testosteron hormonunun en önemli metaboliti

dihidrotestosterondur. Antiandrojenler epididimisin androjenleri metabolize etme yeteneğini de engellerler. İnsan spermiyumunu testosteronu aynı zamanda androstenediona da dönüştürür. Estronların bir diğer metabolik ürünü estradiol 17-Betadır. Bunun spermiyum fizyolojisindeki işlevi henüz bilinmemektedir.⁶⁸ Androjenler plazma zarını geçerek sitoplazmada HSP70, 90, 56 ve p23 ile birleşmiş halde bulunan almaçlarınca yakalanır. Almaçlar ligandlarıyla birleşince değişime uğrayarak çekirdeğe girmeye uygun hale gelirler. Almaç-ligand kompleksi hedef DNA dizilerine bağlanarak ilgili genlerin ifadenmesini düzenler. Çekirdeğe girdiklerinde 30-40 dk içinde bazı genlerin transkripsiyonunu uyararak önemli düzeyde protein ifadenmesini sağlarlar. Androjenler aynı zamanda genomik olmayan etkiler içerirler. Bu etkiler mitojen aktive edici protein kinaz A (MAPK) ve protein kinaz A'nın hızlıca uyarılması ya da hücre içi kalsiyum düzeyinin düzenlenmesidir.^{44,45}

Androjenler embriyogenezisde testis gelişimi ve Wolf kanalının epididimis, duktus deferens, seminal vezikül ve ejakulatuvar kanala farkanmasını sağlayarak erkek fenotipinin oluşumundan sorumludur. Leydig hücrelerince üretilen testosteron ve dolaşımda bulunan testosteron Wolf kanalına dolaşımla ya da testiküler sıvı aracılığıyla ulaşır ve Wolf kanalının kalıcılığını sağlar.^{46,47}

Bazal hücreler mikrovilluslar, pinositik veziküller ve endozomlar kapsarlar. Bazal hücrelerin çoğu emilim işlevine katılır ve kanal sıvısının emilmesinden ve sindirilmesinden sonra içlerinde yuvarlak, Periyodik Asit-Shiff (PAS) pozitif artık cisimcikler içerirler. Bazı bazal hücreler ise salgı yapıcı bir etkiye sahiptirler. Çoğu memeli türünde spermiyumların epididimisten geçişi 10-15 gün sürer.^{38,39, 70,47}

Beyinden salgılanan nöropeptit ve nörotransmitterler (dopamin, norepinefrin, asetil kolin, serotonin) hipotalamusta gonadotropin salgılayıcı hormonu (GnRH) uyarır. GnRH hipofiz bezinden glikoprotein yapısında FSH ve LH salgılatır. LH dolaylı olarak spermatogenezisi ve iç kökenli testosteron üretimini uyarır. FSH'nin hedefi ise özgül almaçları olan Sertoli hücreleridir. Bu nedenle testosteron ve FSH, seminifer kanal epiteline etkir. Androjen bağlayıcı protein Sertoli hücre ürünüdür. Testosteron LH'nin birincil baskılayıcısıdır ve potent etkili dihidrotestosterona ya da östradiole (E2) dönüşebilir. Testosteron hipotalamus, östrojen ise hipofiz yolu ile baskılayıcı etki yapar. FSH'nin baskılanması Sertoli hücrelerinden salgılanan bir nonsteroid olan inhibinle sağlanmaktadır.⁴⁸

2.6. Duktus Deferens Fiziyojisi

Duktus deferens, epididimisi ejakulat kanala bağlar. Spermiyumların taşınmasının yanında steroid salgılama, emilim ve fagositoz işlevleri vardır. Kolinerjik sinirler içeren duktus deferensin düz kasları spermatik sıvının prostatik üretraya doğru akmasını sağlar. Ayrıca immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile duktus deferensin aralarında nöropeptit Y (NPY), pankreatik polipeptit, vazoaktif intestinal polipeptit, galanin, kalsitonin gen bağımlı peptit ve arjinin vazopressinin de olduğu pekçok nöropeptidi içerdiği gösterilmiştir. Prostaglandinler duktus deferens epitelinin bazolateral zarında sodyum bikarbonat taşınmasına bağılı olarak anyon salgısını artırır. Bikarbonat iyonu spermiyumun gelişiminde ve döllenme yeteneği kazanmasında işlev görür. Ayrıca epididimis ve duktus deferens epitelinde spermiyum erk ve canlılığını etkiler. Esas hücrelerdeki aquaporin su kanalları lümenden lamina propriaya su taşınımını sağlar. Lümenden suyun emilimi ile spermiyum yoğunluğu artırılır ve lümene salınan maddelerle spermiyumların daha fazla etkileşmesi sağlanır.^{49,50,51}

2.7. Elektrik Ve Elektrik Alan Vektörü

Elektrik yükü; maddenin esas niteliklerinden biridir ve temel parçacıklardan kaynaklanır. Elektronların bir yerden bir yere göçmesi ya da birikmesi elektriksel olguların temelini oluşturur. Bu olguda etkili bir diğer parçacık ise pozitif işaretli olan protondur. Yüklü parçaların yol açtığı fiziksel olguya elektrik denir.^{52,55,76,56}

Elektrik alan vektörü, elektrik alan çizgilerini oluşturur ve çizgilerin nerden nereye gittiğini gösterir. İki zıt kutuplu yük için elektrik alan çizgileri, artıdan çıkıp eksiye son bulur ve birbirlerini kesmezler. Aynı kutuplu yüklerden çıkan çizgiler birbirlerini kesmeyecek şekilde birbirlerini bükerek ve sonsuzda son bulur.^{52,53,54}

2.7.1. Manyetik Alan

Bir gözlemciye göre düzgün, doğrusal (ivmesiz) hareket eden yüklerin (parçacıkların) oluşturduğu bir alandır. Manyetik alan, elektrik alan gibi büyüklüğü ve yönü olan vektörel bir niceliktir. Bu vektör “B” ile gösterilir ve yönü yüklerin hareket yönüne diktir. Manyetik alan vektörü, bir yükte başlayıp diğer yükte sonlanmaz. Elektrik alanın aksine, alan çizgileri kendi üzerine kapanan eğriler oluştururlar.^{52,54,57}

Manyetik alan günlük yaşantımızda her zaman karşımıza çıkar. Akım geçiren her şey manyetik akım oluşturur. Elektriksel ve manyetik alanlar tek başına ve birlikte oluşabilirler; ancak elektrik ve manyetik alanların biyolojik etki biçimleri ve özellikleri birbirinden farklıdır. Elektrik alanlar, iletici bazı maddeler (ağaç, bina, deri vb) ile zayıflatılabilirken; manyetik alanlarda böyle bir durum söz konusu değildir. Ortak özellikleri ise kaynaktan uzaklaştıkça azalmalarıdır (Cowan ve Giddestone, 1995)Elektrik alanlar, elektrik yüklerinin birbirini etkilemesi ile

oluşur. Manyetik alanları ise elektrik akımının akışı oluşturur. Bir lamba fişe sokulduğunda frekans gücünde bir elektriksel alan meydana gelir, lamba yakıldığında ise kordonda akan elektriğe bağlı olarak bir manyetik alan oluşur.

Manyetik alan birimi Tesla (T) ya da Gauss'dur (G). Aşağıda EMABirimleri arası ilişki sunulmuştur.(Prata, 1993; Frank ve Silesin 1998; Fife, 1998, Sanalan, 1999; Australia Public Health and Environmental Service, 2000)

2.7.2.Elektromanyetik Alan

Elektromanyetik dalga, uzayda ya da maddesel bir ortamda yayılan elektrik ve manyetik alan dalgalarının ortak adıdır. Kozmik ışınlar, gamma (γ) ve x ışınları, morötesi, görünür bölge, kırmızı altı (kızıl ötesi), mikrodalga, Radyo Frekans, Düşük Frekans ve Oldukça Düşük Frekanslı alanlar elektromanyetik dalgalarıdır.

Çevremizdeki enerjinin boşlukta elektrik ve manyetik dalgalar şeklinde iletildiği ilk kez Maxwell tarafından matematiksel olarak ifade edilmiştir. Zamanla sinüzoidal olarak değişen, birbirine dik elektrik ve manyetik alanların oluşturduğu düzleme dik doğrultuda belirli bir hızla yayılan elektromanyetik enerjiye elektromanyetik dalga denir. Elektromanyetik alan teorisine göre elektrik ve manyetik alanlar birbirlerinedik düzlemlerde dalga şeklinde salınırlarken, bu düzlemlerin arakesiti boyunca da ışık hızı ile yayılırlar.⁶⁰

Elektromanyetik alanlar atomları oluşturan elektronları, protonları ve nötronları, mikroskobik ve makroskobik cisimleri oluşturan molekülleri bir arada tutar.

2.7.3. Elektromanyetik Spektrum (Elektromanyetik Tayf)

EM dalgaların tümünün frekanslarına, dalga boylarına ya da enerjilerine göre sıralanması EM spektrumu oluşturur. Spektrumda gittikçe artan frekanslarda olmak üzere oldukça Düşük Frekans (Extremely Low Frequency – ELF), Düşük Frekans (Low Frequency - LF) , Radyo Frekans (Radio Frequency - RF), mikrodalga (Microwave - MW), kızıl ötesi radyasyon (Infrared Radiation - IR), görünür ışık (visible light), mor ötesi (Ultra Violet -UV) ışın, X ışını, γ ışını ve kozmik ışınlar yer alır. Her biri spektrumun birer bileşeni olmalarına karşın maddeler ve biyolojik sistemler ile etkileşimleri farklıdır. Bu farklılık ışık hızında hareket etmelerine karşın dalga boylarının dolayısı ile frekans ve enerjilerinin farklı olmasından kaynaklanır. Spektrumun tüm bileşenleri dalga halinde yayılırlar, davranışları elektromanyetik dalga ilkeleriyle açıklanır. Enerjileri ise fotonlar ya da enerji paketleri şeklinde dağılır.

Fotonun enerjisi dalga boyuyla ters orantılıdır yani kısa dalga boylu fotonun enerjisi daha büyüktür. EM spektrumun bileşenlerinin enerjileri 1.2×10^{-11} - 1.2×10^6 eV arasında, çok geniş bir aralıkta değişir⁶³.

Bir dalganın titreşim frekansı (f) ne kadar büyükse dalga o kadar çok enerjiye sahiptir.

2.7.4. Frekans ve Dalga Boyu

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

dalgaların bir salınımda aldıkları yola dalga boyu denir. Dalga boyunun birimi aralık birimleridir.⁶⁵

2.7.5. Elektromanyetik Alan Kaynakları

Doğal Elektromanyetik Kaynaklar

- Güneş
- Bazı uzak yıldızlar
- Atmosferik deşarj (yıldırımlar)

Doğal olmayan Elektromanyetik Kaynaklar

- Elektrik akımı taşıyan yeraltı ve yerüstü elektrik hatları
- Televizyon ve bilgisayarlar
- Elektrikli ev aletleri (Elektrikli süpürge, saç kurutma makinası, traş makinesi, mikser, blender vb.)
- Mikrodalga fırınlar
- Radyo ve TV vericileri
- Telsiz haberleşme sistemleri, walkie talkie,
- Dect, kordonsuz telefonlar
- Gsm baz istasyonları ve cep telefonları

2.8. Radyasyon

Radyasyon, doğal ya da yapay radyoaktif çekirdeklerin kararlı yapıya geçebilmek için dışarı saldıkları hızlı parçacıklar ve elektromanyetik dalga şeklinde taşınan fazla enerjiye denir. Radyasyonu en temel anlamda, yol alan enerji olarak da tanımlamak olasıdır.^{67,68}

Radyasyon, dalga, parçacık ya da foton olarak adlandırılan enerji paketleri ile yayılır.

Parçacık radyasyonu; belli bir kütle ve enerjiye sahip çok hızlı hareket eden minik parçacıkları ifade eder. Bunlar hızla giden mermilere benzerler, ancak gözle görülemeyecek kadar küçüktürler. Alfa (α) ve Beta(β) ışınları bu tür radyasyona örnektir (Önen,1997).⁷¹

Radyasyon, iyonizan ve iyonizan olmayan olarak iki gruba ayrılır:

İyonizan Olmayan Radyasyon

Kütlesiz elektromanyetik dalga şeklinde olan radyasyondur. Radyo dalgaları, mikrodalga, radar, görünür ışık, mor ötesi ışık, enfraruj, ultraviyole ışınlarından oluşur.

İyonizan Radyasyon

Atom ya da moleküllerden elektron koparabilecek kadar güçlü enerji düzeyine sahip radyasyona denir.^{69,70}

İyonizan radyasyon bir ortama ya da biyolojik sisteme girdiğinde ortamdaki atomlara çarparak elektron koparırlar (iyonlaşma) veya çarptıkları atomların elektronlarını koparmasalar bile daha yüksek enerji düzeyine atlatırlar (uyarılma).⁷²

İyonlaşma ve uyarılma olayı iyonlaştırıcı radyasyon enerjisinin ortam tarafından emildiğini gösterir.

İyonizan Radyasyon Tipleri

1. Elektromanyetik Radyasyon: X ışınları ve gamma ışınlarından oluşur.

2. Parçacık Tip Radyasyon: Alfa (α) ve beta (β) parçacıklarıyla, nötron, proton, pimeson ve ağır iyonlardan oluşur.

2.8.1.SAR nedir? SAR değeri önemli midir?

Elektromanyetik spektrumda 10kHz – 300 GHz frekans aralığında çalışansistemlere örnek olarak; radyo, televizyon ve telsiz sistemleri, radar sistemleri, uydu haberleşme sistemleri, mikrodalga fırınlar, tıpta ve sanayide RF frekansında çalışan sistemler ve GSM haberleşme sistemleri verilmektedir. Bu sistemlerin yarattığı elektromanyetik radyasyonun canlı doku ile etkileşiminin ölçüsü olarak “özellik soğurma hızı (SAR)” tanımlanmaktadır. SAR dokularda soğurulan ve ısıya dönüşen güçle ilgilidir. Dünya Sağlık Örgütünce yürütölen Elektromanyetik Alan Projesi'nde cep telefonu SAR değeri için en fazla 0.1 W/kg SAR önerilmektedir. Ülkemizde satılan cep telefonlarının SAR değeri 0.1 ile 1.11 arasında değişmektedir. İnsan yaşamı için önemli olan bu SAR değeri belirten uyarıcı bir öğeninaletler üzerinde olmaması bir soru işaretidir.⁷³

2.8.2. SAR değeriinin önemi nedir?

İnsan sağlığı açısından zararlı olabilecek sınırlamaları belirlemek için “temel limitler” ve “türetilmiş limitler” tanımlanmaktadır. Standartlarda temel limit olarak “ortalama insan vücudunda vücut sıcaklığını bir derece artıracak elektromanyetik enerjinin soğurulmasının zararlı olduğı” tanımından gidilerek 4W/kg değeri sınır değeri olarak kabul edilmiştir. Avrupa ölkelerinde halk için baş bölgesi SAR limiti 2 W/kg iken bu değeri Amerika'da 1,6Watt/Kg olarak benimsenmiştir. Öte yandan kol ve bacak bölgeleri için SAR üst limiti 4 W/kg kabul edilmiştir. Buna göre kilog

başına dokuların soğurabileceği en yüksek güç değeri 4Watt/kg 'dır. İşyerleri için 10 kat, genel meskûn yerler için 50 kat güvenlik payları esas alınarak temel limitler işyerleri için 0,4 W/kg SAR ve halka açık genel yerler için 0,08 W/kg SAR olarak belirlenmiştir. Bu değerler tüm vücut için 6 dklık etkilene süresi için verilen SAR değeridir.⁷³

2.8.3. EMA Sağlık Etkilerine İlişkin Tarihsel Gelişim ve Genel Bilgi

İlk kez 1972 yılında Rusya'da halsizlik, baş ağrısı ile EMA'nın ilişkili olabileceği belirtilmiştir. (Grünner, 1980)

1979 yılında Epidemiyolog Wertheimer ve Fizikçi Lieper (1979) tarafından lösemi başta olmak üzere çocukluk dönemi kanserlerinin, içinden yüksek elektrik akımı geçen elektrik tellerinin eve yakınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

1982'de ABD'de 1950-1979 yılları arasında EMA'ya etkin kalan 19 işçiden 11'inin ölüm nedeninin lösemi olduğu belirlenmiştir.

1986'da İsveç'te EMA'a etkin kalan sıçan fetuslarının, etkilenmeyenlere karşı daha fazla doğumsal anomali içerdiği, ortaya konulmuştur.

1988'de ABD'nde haftada 20 saatten fazla bilgisayar karşısında çalışkan kadınlarda düşük olasılığının 2 kat arttığı gösterilmiştir.

1989'da ABD'de kablo döşeme işinde çalışan işçilerde çeşitli, kanser risklerinin arttığı ortaya konulmuştur.

1990'da Epidemiyolog Savitz, elektrikli battaniye kullanan gebekadınların çocuklarında, kullanmayanlara karşı, kanser riskinde %30 artış olduğunu belirlemiştir. ^{75,76,77}

DSÖ'ye göre (1993, 1999, 2007) elektrostresle ilişkili olabilecek sağlık sorunları şu şekilde sıralandırılmıştır:

Genel yakınmalar	Baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, huzursuzluk, uyku bozuklukları, bulantı
Sinir sistemi etkileri	Santral ve sempatik sinir sisteminde fonksiyonel bozukluklar, konsantrasyon bozukluğu, EEG değişiklikleri, terleme eğilimi, parmaklarda titreme, hipotansiyon
Kalp/Dolaşım sistemi etkileri	Hipotoni/hipertoni, taşikardi, EKG değişiklikleri
Kan sistemine etkileri	Periferik kanda niteliksel ve niceliksel değişiklikler
Reaksiyon zamanı değişiklikler	Uyarıcı etki

2.9.Cep Telefonları

2.9.1. Cep Telefonu Tarihçesi

1872 yılında Alexander Graham Bell ilk gerçek telefon bulmuştur. Bell aletin patentini aldıktan sonra 1877 yılında Bell telefon şirketini kurmuştur. ⁷⁸

Ürettiği kablosuz cep telefonu ile ilk görüşmeyi 3 Nisan 1973 tarihinde yaparaktarihine geçen Cooperin ilk Motorola cep telefonu 850 g ağırlığında, 25 cm yüksekliğinde, 8 cm derinliğinde ve 4 cm genişliğindeydi. Araştırma kuruluşu Gartner Dataquestin araştırmalarına göre sadece geçen sene içerisinde 423 milyon adet cep telefonu satılmış ve dünya üzerindeki cep telefonu kullanıcısı sayısı 1 milyar kişiyi geçmiştir.⁷⁹

2.9.2. Hücresel Ağ Haberleşme Sistemi

Mobil telefon sistemlerinde, haberleşmenin yapılacağı alan hücre denilen küçük alanlara bölünmüştür. Her hücrenin merkezinde bir baz istasyonu bulunur. Mobil telefonlar haberleşmelerini baz istasyonu üzerinden yaparlar. Baz istasyonları birbirlerine bir ağ yapısı şeklinde bağlıdır. Herhangi bir mobil telefondan gelen çağrı isteğinin ilgili kullanıcıya ulaştırılması bu ağ yapısınca gerçekleştirilir. Baz istasyonları, Mobil Anahtarlama Merkezleriyle (MAM) ve Mobil Anahtarlama Merkezleri birbirleriyle ya kablo ya da yönlü radyo ağlarıyla bağlıdır. Mobil telefonlarla baz istasyonları arasındaki iletişim, elektromanyetik dalgalar yoluyla gerçekleştirilmektedir. Hücresel yapı nedeniyle aynı anda daha çok kullanıcı haberleşebilir.⁸⁰

GSM hücrelerinin planlanması yerleşim bölgelerinin özelliklerine göre yapılır. Hücre planlamasını hücrenin şehir içinde ya da şehir dışında olması ve kapsanacak bölgedeki GSM abone sayısı belirler. GSM hücresel sisteminde kapsama alanına göre üç tip hücre vardır. Bunlar: makro, mikro ve piko hücrelerdir.

Türkiye’de de kullanılan GSM900 sistemi için makro hücreler, yerleşimin seyrek olduğu bölgelerde 25-35 km yarıçapında bir alana hizmet verebilir. Ancak bina, ağaç ve tepe gibi engellerin çok olduğu yerleşim yerlerinde oluşturulan makro hücrelerin yarıçapları daha küçük

olur. Makro hücrelerde GSM900 baz istasyonu antenlerinin çıkış güçleri 40-60 Watt olabilir. Mikro hücreler, genellikle yerleşimin yoğun olduğu ve makro hücresel kapsamayı geliştirici ve tamamlayıcı olarak kurulan sistemlerdir. Mikro hücreler havaalanı, büyük alışveriş merkezleri gibi yerlerde kurulur. Birkaç yüz metrelik yarıçapı olan alanları kapsar ve çıkış güçleri makro hücrelere karşın düşüktür (GSM900 için 5-10 Watt civarında). Piko hücreler ise daha çok bina içi haberleşmelerde kullanılır ve birkaç watt çıkış gücündedir.⁸⁰

2.9.3. Birinci Nesil (1G) Gezgin İletişim Sistemleri

Birinci nesil sistemler, adından da anlaşılacağı gibi telsiz haberleşmesinin bulunmasında 1980'li yılların ortasına kadar geliştirilmiş olan ilk önce analog teknolojiye dayalı sistemlerin uygulamaya konulduğu⁸³, 1990'lı yıllarda ise ilk sayısal sistemlerin tasarlanarak mevcut analog gezgin telefon sistemlerini tamamlayıcı özellikte abonelere değişik seçenekleri sunabilmek için işletmeye alındığı sistemlerdir.

Dünya ülkelerindeki uygulamalar incelendiğinde aşağı yukarı her ülkenin değişik standartlarda analog gezgin telefon sistemlerini kullandıkları görülmektedir. (NMT-450, NMT-900, AMPS, TACS ve benzeri sistemler). Analog gezgin telefon sistemlerinin oldukça fazla sayıda olması; farklı ülke politikalarına, üreticilerin çeşitliliğine ve her sistemin ulusal bir sistem olarak uygulanması nedeniyle avantaj-dezavantaj hesaplamalarına ve gerekli teknik olanakların var olup olmamasına bağlı olmasından kaynaklanmıştır.⁸⁴

Birinci nesil sistemler, 1980'li yıllarda mikroişlemci teknolojisinin avantajlarından yararlanarak kullanıcılarına çeşitli servisler sunmuş olsalar da analog yapıları nedeniyle, özellikle veri haberleşmesi ve etkin kanal kullanımı konusunda yetersiz kalmışlardır.⁸³

2.9.4.İkinci Nesil (2G)Gezgin İletişim Sistemleri

İkinci nesil sistemler, sayısal haberleşme teknolojisinin kullanıldığı telsiz haberleşme sistemleridir. Analog bilginin sayısal hale dönüştürülmesi ile birlikte bilgi üzerinde her türlü matematiksel işlem yapılabilmesi olası hale gelmiştir.

İkinci nesil sistemler iki esas gruba ayrılır;

- Telsiz sistemleri
- Hücresel sistemler

Gezgin iletişim teknolojisi adına yapılan en büyük atılım hücresel sistemlerin ortaya çıkarılmasıdır.⁸⁵

Analog sistemlerden sonra ortaya çıkan digital sistemler ikinci nesil (2G) olarak adlandırılmaktadır. Üç adet önde gelen ikinci nesil hücresel cep telefonu standardı bulunmaktadır. Bunlar; GSM (Global Systemfor Mobile), CDMA (Code Division Multiple Access)ve D-AMPS (Dijital-Advanced Mobile Phone Service)'dır. Bu üç rakip standart arasında en yaygını GSM'dir. GSM, yaklaşık %60 pazar payına sahiptir.⁸⁴

GSM sistemi, 1982 yılında CEPT (European Conference of Postal and Telecommunications Administrations) tarafından, Avrupa'daki sivil el ve araç telefonu kullanıcılarını tek sistem altında toplamak ereğiyle geliştirilmesine karar verilen hücresel ve sayısal bir sistemdir.

2.9.5. Üçüncü Nesil (3G) Gezgin İletişim Sistemleri

3G gezgin iletişim teknolojisine yönelik standartlar, ITU (International Telecommunication Union - Uluslararası Telekomünikasyon Birliği) tarafından geliştirilmekte olup, topluca IMT-2000 olarak isimlendirilmektedir. "IMT", "Uluslararası Gezgin İletişim" i (International Mobile Telecommunication); "2000" ise hem bu alanda geliştirilmiş ilk deneme sistemleri için belirlenmiş tarihi, hem de bu 3G teknolojisi ile kullanıcıya hareket halinde iken sesin yanı sıra veri, resim, grafik ve benzeri bilgiler 2 Mbit/s hızına varan yüksek hızlarda, başka bir deyişle "geniş bantta" iletebilecektir. Günümüzde kullanılmakta olan GSM standartlarındaki sistemler ise, ancak 9,6 ile 384 Kbit/s arasındaki hızlarda bilgi aktarımına olanak vermektedir.

İkinci nesil haberleşme sistemleri, ses servisinin yanında faks, veri haberleşmesi, mesaj işlemleri gibi hizmetleri de vermesine karşın, gelişen teknolojiye bağlı olarak artan daha hızlı veri haberleşme talebi ve çoklu ortam uygulamalarına olan eğilim ile birlikte, kullanıcı isteklerini yerine getirmede yetersiz kalmaya başlamanın yanı sıra hiçbirinin haberleşmede bütünüyle küreselleşmeyi sağlayamamış olması üçüncü nesil haberleşme sistemini ortaya çıkarmıştır.⁸⁷

3G teknolojisinin getirileri:

1. Hızlı erişim,
2. Paket anahtarlama ve isteğe bağlı hız,
3. VHE (Virtual Home Environment - Sanal Ev Ortamı)'dır.

2.10. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların oluşturduğu hasarı sınırlandırmak için vücutta antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir tepkimelerini engelleyerek ya da reaktif oksijenleri toplayarak lipid peroksidasyonunu baskırlar. Antioksidanların işlevleri genelde koruma, durdurma ve onarım olarak sınıflandırılabilir.⁴⁴

Antioksidanlar etkilerine göre dört grupta toplanabilir:⁴⁵

1. Toplayıcı etki,
2. Baskılayıcı etki,
3. Zincir kırıcı etki,
4. Onarıcı etki.

Antioksidanların, serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutması ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürmesine “toplayıcı etki”, serbest oksijen radikalleriyle etkileşime girip, onlara bir hidrojen vererek aktivitelerini azaltma ya da inaktif şekle dönüştürmesine “baskılayıcı etki”, serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak tepkime zincirini kıran etkiye “zincir kırıcı etki” ve onarım işlevine de “onarıcı etki” denir.

Antioksidan özelliği bulunan birçok farklı madde vardır. Bu maddelerin bir kısmı besinlerle dışarıdan alınırken, bir bölümünü vücut kendisi, serbest radikallere karşı bir savunma sistemi olarak üretir.⁴⁶

2.10.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Kökenlerine göre:

-Endojen: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, bilirubin, ürik asit, sistein, histidin, albümin, safra asitleri

-Eksojen: Ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz baskılayıcıları, DMSO, lokal anestezikler, rekombinant süperoksit dismutaz

Çözünürlüklerine göre:

- Suda çözünenler: Glutatyon, C vitamini, ürik asit,
- Yağda çözünenler: A vitamini, E vitamini, ubikinonlar.

Yerleşimlerine göre:

- Hücre içinde bulunanlar,
- Plazma ve diğer hücre dışı sıvıda bulunanlar

Yapılarına göre:

-Enzimatik: Sitokrom oksidaz, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S transferaz, hidroperoksidaz.

-Enzimatik olmayan: Glutatyon, askorbik asit, E vitamini, A vitamini, keratinoidler, ubikinonlar, flavanoidler, melatonin, ürik asit, albümin.⁴⁷

2.11. Melatonin

2.11.1.Melatonin' İn Tanımı Ve Tarihçesi

Melatonin, karanlıkta epifiz bezinden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve bağışıklık gibi pek çok biyolojik işlevin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Epifiz bezi, yaklaşık üç yüz yıl önce Fransız filozof Descartes tarafından “ruhun tahtı” olarak tanımlanmış, ancak melatonin'in (MEL) varlığı 1958 yılında dermatolog Lerner tarafından belirlenmiştir. Sığır epifiz bezi ekstrelerinin, kurbağa deri rengini açtığını gözleyen Lerner, melanin granüllerinin agregasyona uğradığını belirlemiş ve ekstrelerden izole ettiği bu maddeye melatonin adını vermiştir.^{89,90}

Melatonin'in bu dönemde tanımı “melanophore contracting hormon” olarak yapılmış ve gerek kurbağa derisindeki melanoforların beyaz görünüşüne neden olduğu için ve gerekse serotonin'den türediği için bu isim verilmiştir.⁹¹

Melatonin, memelilerin başlıca beyinde yarım küreler arasındaki epifiz bezinden ve ayrıca ovaryum, lens ve kemik iliği hücreleri ile safra ve mide-bağırsak sisteminden sentezlenip salgılanan bir hormondur.⁹²

Retinada sentezlenen melatonin retinal pigment epitel fonksiyonunun ve fotoreseptörlerde gece-gündüz değişimine karşı retinanın vereceği yanıtın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Deride; pigment granüllerin değişiminden ve derin dokuların güneşin zararlı radyasyonuna karşı korunmasından sorumlu olan melatonin, mide-bağırsak kanalında enterokromofin hücrelerde sentezlenmekte ve post-prandial olarak dolaşıma salıverilmektedir. Nitekim melatonin' in

postprandiyal plazma düzeyindeki artışlar öğün sonrası hipnotik etkisiyle ilişkisi doğrulamaktadır. Safrada sentezlenen melatonin ise okside kolesterol türevlerine ve safra asidine karşı safra yollarının mukozasını ve epitelini oksitdatif hasara karşı korumaktadır.⁹³

2.11.2. Melatonin Biyosentezi

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) ilk kez sığır epifiz bezi ekstraktlarında melanin granüllerini agrege etme ve kurbağa derisinin rengini açma yeteneği fark edilerek tanımlanmıştır.⁹⁴

Melatonin biyosentezi, kandan beze giren triptofanın, epifiz bezinde triptofan hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmesiyle başlar. Böylece oluşan 5-hidroksi triptofan, L-aromatik aminoasit dekarboksilaz enzimi ile karboksil grubunu yitirir ve sonuçta serotonin (5-hidroksi triptamin) oluşur. Epifiz bezi, serotonin yoğunluğu açısından vücutta en zengin organdır. Serotonin asetilasyonu, N-asetil transferaz aracılığı ile gerçekleşir. Burada Asetil CoA, asetil donörü olarak rol oynar. Oluşan N-asetil serotonin, metil donörü olarak S-adenozilmetionin'in kullandığı ve hidroksi indol-O-metil transferaz'ın katalizlediği son aşamada N-asetil 5-metoksitriptamin; melatonin'e dönüşür ve böylece melatonin biyosentezi tamamlanır.^{95,96}

Bu düzenekte hız kısıtlayıcı enzim aril-alkilamin-N-asetil transferaz(AANAT)'dır. Bu enzim, beta ve alfa-1 adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösteren epinefrinin nokturnal sempatik salgısına yol açar. Bu enzimin negatif geri bildirim düzenekleriyle düzenlenmesinde ise cAMP, ICER, MAP kinaz fosfataz 1 gibi birçok enzim ve proteinin rol aldığı bilinmektedir.⁹⁷

Melatonin salgısı, türlere göre farklılık gösteren sirkadiyen bir ritme sahiptir. Bu farklılık, hormonun gece pikinin olduğu saatler ve

süreleri ile ilişkilidir. Serum melatonin yoğunluğu, geceleri gündüze karşın, 3-10 kat daha yüksektir. Melatonin salgısının sirkadiyen ritmi endojen kökenlidir, bu da uyarılarını suprakiazmatik çekirdekten çıktığının göstergesidir.⁹⁶

Melatonin sentezi ve salgılanması karanlıkta uyarılır, ışık ile baskılanır. Gün ışığının bulunduğu saatlerde, retinadaki fotoreseptör hücreleri hiperpolarizedir; bu da norepinefrin salınmasını baskılar.

Karanlıkla birlikte polarize olan fotoreseptör hücreler norepinefrin salgırlar. Norepinefrin hem triptofanın dolaşımdan beze girişini artırmakta, hem de pinealosit membranındaki beta-1 reseptörleri aracılığıyla membrandaki adenil siklazı aktive ederek, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini yükseltmektedir. cAMP etkisiyle, melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan N-asetil transferaz erki yükselmekte, böylece melatonin sentez ve salgılanması başlamaktadır. Melatonin sentez ve salımı arttıkça hormon, pasif difüzyonla dolaşıma geçer.⁹⁸

2.11.3. Melatonin Düzeylerinin Yaşa Bağlı Değişimi

İnsanda, fetüste melatonin sentezine ilişkin bir bulgu bulunmamaktadır. Koyunlarda yapılan çalışmalarda da fetüste herhangi bir erke rastlanmamıştır. Melatonin anneden fetusa ve süt yoluyla yenidoğana geçebilir ve dolayısıyla fetus ve yeni doğanda sirkadyen ritm bu yolla oluşur. Melatonin yoğunluğu yaşa bağlı değişim gösterir, yeni doğanda salınım çok düşüktür, doğumdan kısa bir süre sonra artarak 1-3 yaş arası pik yapar ve sonra yeniden düşer. Bundan sonra salınım puberte ve adolesan evresinde sirkadyen hale gelir. Yirmili yaşlardan sonra melatonin' in sentez ve salgılanma hızı azalarak 60'lı yaşlarda en düşük düzeylere ulaşır.⁹⁹

2.11.4. Melatonin Reseptörleri ve Etki Düzenekleri

Melatonin suya karşı lipit çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle hücrelere rahatça girebilir. Bu nedenle etkileri sadece membrana yönelik değildir. Sulu ortamda kısmen çözünmesi de hücre içi etkilerinin oluşmasına katkıda bulunur. Son çalışmalar melatonin' in çekirdekte yüksek yoğunlukta bulunduğunu ve melatonin için özgün bağlanma noktalarının olduğunugöstermiştir. Bu bulgulara göre melatonin etkilerinin tiroid ve steroid hormonlara benzer şekilde çekirdekteki moleküler olaylarla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.¹⁰⁰

Melatonin agonisti 2-[I125]iodomelatonin ile yapılan radyoreseptör tayinler ve invitro kantitatif otoradyografi çalışmalarında beyinde ve insan dahil olmak üzere bazı vertebralı türlerde periferik dokularda melatonin reseptörlerinin varlığı ve bu reseptörlerin G-proteinleri ile kenetli olduğu belirtilmiştir.

Melatonin' in ML1 ve ML2 olarak bilinen farklı farmakolojik ailelere ait membran bağımlı iki tip reseptörü tanımlanmıştır. Güçlü melatonin agonisti 2-[125I]iodomelatonin kullanılarak yapılan incelemelerde tavuk ve tavşan retinasında ML1 reseptörlerinin yüksek çekicilikli ($K_d \sim 75 \text{ pM}$) reseptörler olduğu, buna karşılık ML2 reseptörlerinin aynı melatonin eşdeşlerine düşük çekicilik gösterdiği belirlenmiştir.^{101, 102}

ML1 reseptörlerinin 3 alt tipi vardır. Mel1a (Bu reseptörler MT1 reseptörleri olarak da isimlendirilmiştir; K_d ; 20-40 pM), Mel1b (MT2 reseptörleri; K_d ; 160 pM), Mel1c (MT3 reseptörleri; K_d ; 20-60 pM).¹⁰³

ML1 reseptörleri beyincik, hipokampusüde içererek nöronal yerleşim göstermektedir. Ayrıca SCN, hipotalamus, talamus, preoptik alan, retinanın pleksiform tabakası ve beyin korteksinin pek çok bölgesinde ML1

reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Nöronal olmayan ML1 reseptörleri, beyin ve caudal arterlerde, hipofiz bezi pars tuberalisinde, ovaryum, böbrek ve ince bağırsaklarda bulunmuştur. ML2 reseptörlerinin memeli hücrelerinde özgün dağılımı henüz iyi açıklanmamıştır.¹⁰⁴

ML1 reseptörleri böbrek fonksiyonu, uyku, sirkadiyen ritm, üreme ve beyin arter kontraktilesinden sorumludur. Bu reseptörler memeli retinasında Ca^{+2} -bağımlı dopamin salıverilmesi ve retinal fotopigment disklerinin fagositozu gibi ışığa bağımlı olaylarda rol oynar. ML1 reseptör erki (G_i proteinleri aracılığı ile) adenilat siklaz baskılanması ile 3'5' c-AMP düzeyinde düşmeye neden olur. Ayrıca sadece ML1 reseptörlerinin, fosfolipaz erki aracılığı ile araşidonat salıverilmesini uyardığı gösterilmiştir.¹⁰⁵

Düşük çekicilikli ML2 reseptörlerinin de G-proteinleri ile kenetli olduğu ve sinyal iletiminde ML1 reseptörlerine benzer davranışta bulunduğu ileri sürülmektedir. Ancak ML1'lerden farklı olarak ML2 reseptörlerinin uyarılmasının fosfoinozitol (PI) hidrolizi ile kenetli olduğu ve seçici ML2 karşıtı uygulananının bu hidrolizi geri çevirdiği belirtilmiştir.¹⁰⁶

Güçlü α_1 -adrenerjik karşıtı prazosin, ML2 reseptörlerine yüksek çekicilik göstermekte ve melatonin ile oluşan fosfoinositol hidrolizini etkili bir şekilde azaltmaktadır. Ancak seçici olmayan α -adrenerjik karşıtı fentolamin ve nispeten seçici olmayan serotonin karşıtı metizerjid, melatonin ile oluşan fosfoinozitol hidrolizine etkisiz bulunmuştur. ML2 reseptörlerinin fizyolojik önemi tam olarak açıklanmamıştır.¹⁰⁷

2.11. 5.Biyoyararlanım ve Yan Etki

Ağız yoluyla uygulanan melatonin' in biyoyararlanımı değişkenlik gösterir. 1-5 mg oral dozlar alındıktan 1 saat sonra serum melatonin' ini gece ulaşılan plasma düzeyini 10-100 katına çıkarır ve 4-8 saat içinde düşer (Vijayalaxmi et al., 2002). Düşük dozlar (0.1-0.3 mg) gündüz alındığında gece ulaşılan melatonin pik yoğunluğunu verebilir. Amerikada çeşitli "ilaç marketleri"nde melatonin' in 0.2 mg, 0.3 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 5 mg' lık preperatları bulunmaktadır. Ayrıca sıvı şeklinde(1 mg/mL, 1 mg/4 ml) preperatları da bulunmakta olup melatonin preperatları için herhangi ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Endokrin sistemdeki belirgin etkilerine karşın yüksek farmakolojik dozlar serum LH artırabilir ve prolaktinde düşme oluşturabilir. ¹⁰⁸

2.11.6. Melatonin Antioksidan Etkileri

Bazı çalışmalarda melatonin' in antioksidan ve serbest radikal süpürücü etkisinin reseptör aracılı olmadığı ve bu etkilerin fizyolojik yoğunlukların üzerinde olduğu bildirilmektedir. ^{109,110}

Melatonin hidroksil ve peroksil radikallerinin güçlü bir süpürücüsüdür. .OH radikalini nötralize edici etkisi glutatyondan 5 kat ve ROO. İnaktivasyonunda ise E vitamininden 2 kat fazla etkilidir. Ancak melatonin' in peroksil radikali üzerine olan etkisi tartışmalıdır. O bazı araştırmacılar melatonin' in, peroksil radikale karşı süpürücü etkisinin E vitamininden daha düşük olduğunu dolayısı ile lipoperoksil radikale karşı dahaaz nötralize edici etkisinin bulunduğunu belirtmişlerdir. ^{111,112}

Melatonin ayrıca inflamasyon tepkimeleri sırasında makrofajların erki ile oluşan ve toksik bir oksijen türevi olan (HOCl)'e karşı

da süpürücü etki göstermektedir. Ancak melatonin' in H_2O_2 ve O_2 -radikalleri üzerine doğrudan süpürücü etkisi zayıftır.

Melatonin' in, H_2O_2 ile tepkimesi sonucu N1-asetil-N2-formil-5-metoksi knüramin (AFMK) oluştuğu, AFMK nın ise katalazla N1-asetil-5-metoksi knüramine dönüştürüldüğü ve antioksidan etkiye sahip bu metabolitlerin melatonin' in süpürücü etkisini artırdığı bildirilmiştir .¹¹³

Melatonin' in serbest radikaller üzerinde dolaylı etkileri de vardır. Melatonin, hidroperoksitleri metabolize eden GSH-Px enzimini aktive ederek, O_2 - radikalini H_2O_2 'ye kataliz eden SOD erkiniarttırıp oksidatif stres sırasında katalaz aktivitesindeki azalmayı önleyerek ve NO oluşumundan yükümlü nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini baskılayıpantioksidan etki göstermektedir. ^{110, 114, 115}

Antioksidan savunma sistemi ile ilişkili diğer bir enzim sitokrom P450 enzimidir. Bu enzim ksenobiyotik metabolizması aracılığı ile serbest radikal oluşumunu artırır. Melatonin'in P450 erkini azaltarak serbest radikal oluşumunu ve dolayısı ile oksidatif hasarı azalttığı gösterilmiştir .^{114, 115}

Melatonin fizyolojik yoğunluklardabeyincikte NOS erkini baskılayarak nöral ve kardiyovasküler işlevlerin fizyolojik düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu da melatonin' in serbest radikal oluşumunu önleyici etkisine aracılık etmektedir. NO. tek başına bir serbest radikaldir ve O_2 -varlığındaONOO- oluşumunu artırır. Melatonin ile NOS yetisinin baskılanması NO•oluşumunu düşürerek bu yolak üzerinden oksidatif hasarı azaltmaktadır.^{116, 110, 117}

Melatonin' in serbest radikaller üzerindeki süpürücü etkisi onun aynı zamanda güçlü bir antiinflamatuvar ajan olduğunu da açıklamaktadır. İnflamasyonun uyarılmasıyla doku hasarına giden yolak üzerinde çeşitli aşamalarda melatonin ile durdurucu etki bu ajana antiinflamatuvar ve doku koruyucu etki sağlamaktadır.

Çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iskemi/ reperfüzyon gibi) nötrofil aktivasyonunun dokularda neden olduğu oksidan hasarları melatonin anlamlı olarak geri çevirmektedir .^{118,119}

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplandırma

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

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

Denekler 4 gruba ayrıldılar;

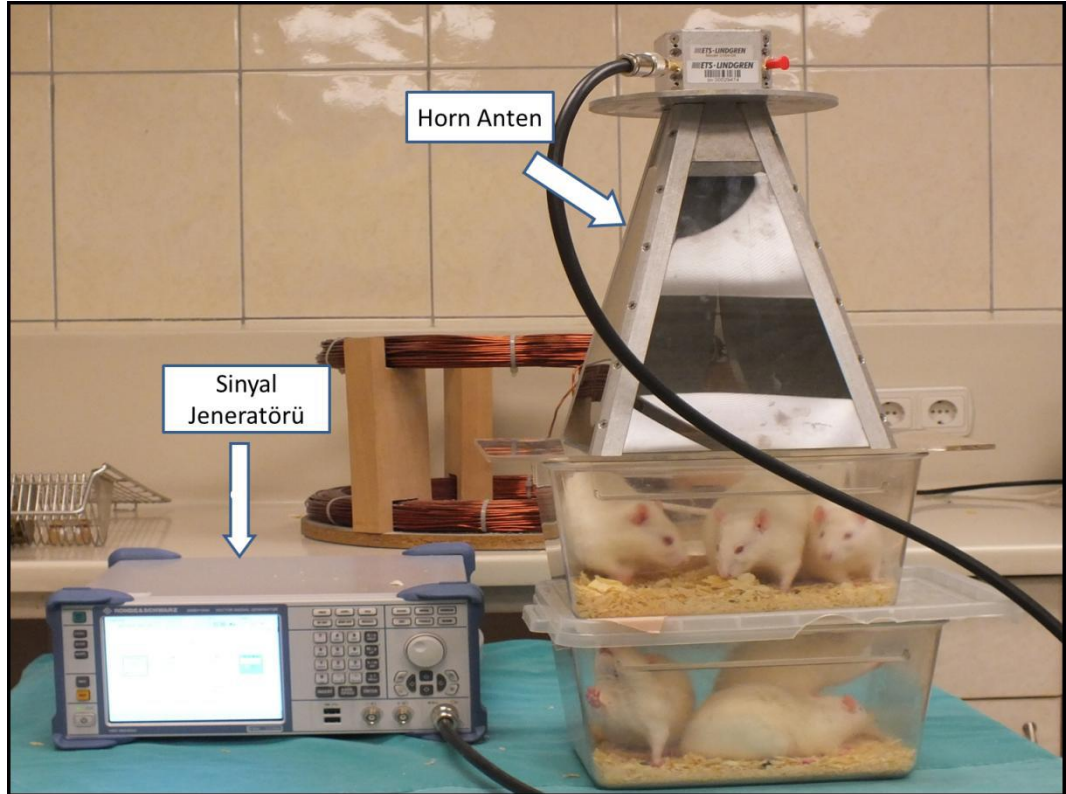
- Grup: Kontrol grubu (n=6)
- Grup: Cep telefonu radyasyonuna etkin bırakılan grup (n=6)
- Grup: Melatonin uygulanan sham kontrol grubu (n=6)
- Grup: Cep telefonu radyasyon + melatonin uygulanan grup (n=6)

3.2. Deneyin Yapılışı

Radyasyon uygulaması:

Çalışmamızda EMA kaynağı olarak SAR değeri 0,24 kg/W 2100 MHz' de çalışan EMA jeneratörü (Rohde & Schwartz vektör sinyal jeneratörü, R&S, SMBV100A, Germany) kullanıldı. Uygulamalar horn antenle (ETS Lindgren, Model 3164-03, Frekans aralığı: 400 MHz-6 GHz, USA) yapıldı. Çalışma öncesi EMA jeneratörü ölçümleri EMA probu (

Marda-EMR 300, Tip 8.3 probu, Germany) ile gerçekleştirildi. İçine er adet sıçanın konulduğu iki adet pleksiglas kafes üstüste yerleştirilerek horn antenin altına konuldu.



şekil 1. EMA Uygulama Düzeneği

Melatonin hazırlanışı:

100mg melatonin, 100 lt (%100 saf) alkol içerisinde çözüldü, üzerine 9900 lt PBS (pH = 7.4 olmalı) eklendi. Elde edilen melatonin 10mg/kg dozunda derialtı uygulandı.

1. Grup normal kontrol grubu olup, hiçbir uygulama yapılmadı. İkinici gruba 3 ay süresince, her gün aynı saatte 2100MHz radyasyona 30 dk süreyle etkin bırakıldı. nc grup ise 3 ay süresince, her gün aynı saatte 10mg/kg melatonin derialtı uygulandı. Dördüncü gruba ise

radasyon uygulamasından 40dk önce 10mg/kg melatonin verildi ve 30dk radyasyon uygulandı. Çalışma süresince deneklerin vücut ağırlıkları her gün ölçülerek kaydedildi.

Üç aylık süre bitiminde yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerden duktus epididimis ve duktus deferens dokuları alındı, ağırlıkları ölçüldü ve histolojik izleme yöntemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin ve Masson'un üçlü boyaması yapıldı ardından ışık mikroskopunda incelenerek resimlendirildi.

3.3. Işık Mikroskopik Yöntem

Tüm duktus epididimis ve duktus deferens doku örnekleri ışık mikroskopik inceleme için ilk olarak % 10' luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Tespit işleminden sonra doku örnekleri kasetlere konularak akar su altında 24 saat süresince yıkandı. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan derecelerde etil alkol serilerinden (%70, %80, %90, %100) geçirildiler. Sonrasında dokular parlatılmaları ereğiyle ksilolden geçirildi ve ardından erimiş parafine gömüldüler. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4-5 mikron kalınlığındaki kesitler Hematoksilen- Eozin ve Masson' un üçlü boyasıyla boyandı. Kesitler Leica DCM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 progında değerlendirildi ve resimleri çekildi.

3.3.1. Hematoksilen – Eozin Boyama Yöntemi

Boya Solüsyonlarının Hazırlanışı :

1- Harris Hematoksilen Solüsyonu

Hematoksilen 1gr

Alkol 10ml

Potasyum alum (alüminyum potasyum sülfat) 20gr

Distile su 200ml

Civa oksit 0.5gr

Glasiyal asetik asit 8ml

2- Eozin Solüsyonu

Eozin 1gr

Distile su 100ml

1 küçük timol kristali

Boyama Yöntemi :

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

3.3.2. Masson'un Üçlü Boyama Yöntemi

Deney gruplarına ait duktus epididimis ve deferens bloklarından lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 60°C etüvde 2 saat bekletildikten sonra, 2x5 dk ksilole alınarak deparifizasyonları sağlandı. 2x3 dk absolu alkolden geçirildikten sonra sırasıyla azalan etil alkol serilerinden geçirildi. Kesitler daha sonra öncelikle Harris hemotoksilene 15 dk etkin bırakıldı. Süre sonunda fazla boyanın arındırılması amacıyla akarsuda 5 dakkika yıkanan kesitlere Bio-optika Masson trikrom (cat: 04-010802, Lot: 0910, Bio-Optica 20134 Milano, ITALY via S. Faustino 58) kiti uygulandı. Bu erekle kesitlere 10 damla pikrik asit alkol solüsyonu (regent C) damlatıldı ve 4 dk bekletildi. Daha sonra, dokular hızlıca (3-4 saniye) distile suda çalkalanarak her bir kesite 10 damla asit fuksin (regent D) damlatılarak yine 4 dk bekletildi. Camlar distile suyla yıkanarak, üzerlerine 10 damla fosfomolibidik asit solüsyonu (regent E) damlatılarak 10 dakkika bekletildi. Yıkama yapılmadan, camlar silkelendi ve 10 damla anilin mavisi (regent F) damlatılarak 5 dk bekletildi. Son olarak, dokular distile suda yıkanarak artan alkol serilerinden geçirildi ve ksilol' de tutularak, entellanla kapatıldı.

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme yapabilmek erkiyle her denekten Hematoksilen – Eozin ve Masson'un üçlü boyaması ile boyanan kesitlerden gelişi güzel seçilen altı alanda epitellerin boyu ve duvar kalınlıkları ölçüldü.

İstatistiksel değerlendirme yapabilmek ereğiyle tüm kontrol grupları ve deney gruplarının vücut ağırlıkları, deney başlangıcından sonuna dek her gün ölçüldü, deney bitiminde ise duktus deferens ve duktus epididimis kuru ağırlıkları ölçülerek kaydedildi. Verilerin analizi

Windows için SPSS 18.0 paket programında yapıldı. Gruplar arasındaki vücut ağırlığı ve duktus deferens ve duktus epididimis kuru ağırlıklarının verileri karşılaştırılarak, sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov, Levene Statistiği ve Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (%100) persentil olarak gösterildi.

Her denekten Hematoksilen – Eozin ile boyanan kesitlerden değişik seçilen altı alanda ve her doku için altı noktadan epitel boyu, tüm duvar kalınlığı ve tübül çapları ölçüldü. Gruplar arasında epitel boyu, tüm duvar kalınlığı ve tübül çaplarının kalınlıkları ortanca değerleri yönünden farkın önemliliği için Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Normalite testinin sonuçlarına göre parametrik (ANOVA, Post hoc: Bonferroni) ya da parametrik olmayan (Kruskal Wallis Varyans Analizi, POST HOC: Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U, Tukey Çoklu Testi) testler uygulandı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Duktus Epididimis Dokusuna Ait Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları:

Kontrol grubuna ait küçük büyültmeli resimlerde epididimis dokusu epitelinin yalancı çok katlı yapısı belirgindi. Lümen spermiyumlarla dolu olarak izleniyordu. Stromada kollajen lifler ve yer yer düz kas hücreleri ilgiyi çekiyordu(Resim 1A,1B).

Radyasyon grubunda epitel ve ara bağ dokusu normal yapıdayken bazı kesitlerde büyük büyültmede lümen içeriğinde azalma, spermiyumun baş bölgeleri ile epitele yönelimi dikkat çekiciydi. Yer yer olgunlaşmamış hücre ve hücrel artıkların varlığı da ayırt ediliyordu (Resim 2A,2B).

Melatonin grubuna ait epididimis kesitlerinde büyük ve küçük büyültmelerde yapının kontrol grubuna eşdeğer olduğu izleniyordu (Resim 3A,3B).

Radyasyon + melatonin uygulanan gruplarda da büyük ve küçük büyültmelerde lümen içeriği yönünden yapının genelde radyasyon grubuna benzer olduğu dikkati çekiyordu (Resim 4A,4B).

4.2. Duktus Epididimis Dokusuna Ait Masson'un Üçlü Boyama Bulguları

Üçlü boyamalarda da tüm bulgular Hematoksilen-Eozin bulguları ile benzerdi. Radyasyon grubunda stromadaki damarsal artış ilgi çekiciydi. Radyasyon + melatonin uygulanan grupta da damarsal dağılımın kontrol grubuna benzediği ayırt ediliyordu (Resim 5,6,7,8).

4.3. Duktus Deferens Dokusuna Ait Hematoksilen-Eozin Boyama Bulguları

Kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda küçük ve büyük büyültmelerde yalancı çok katlı prizmatik epitel ve lümene uzamış stereosilyalar gözlemleniyordu. Lümeninde yer yer spermiyumlar ilgiyi çekiyordu. Kas katmanı gelişkindi (Resim 9A,9B).

Radyasyon uygulanan grupta lümendeki spermiyumların kontrol grubundakilere karşın biraz daha az olduğu dikkati çekerken, epitel ve bağ dokusunda belirgin bir değişim izlenmiyordu (Resim 10A,10B).

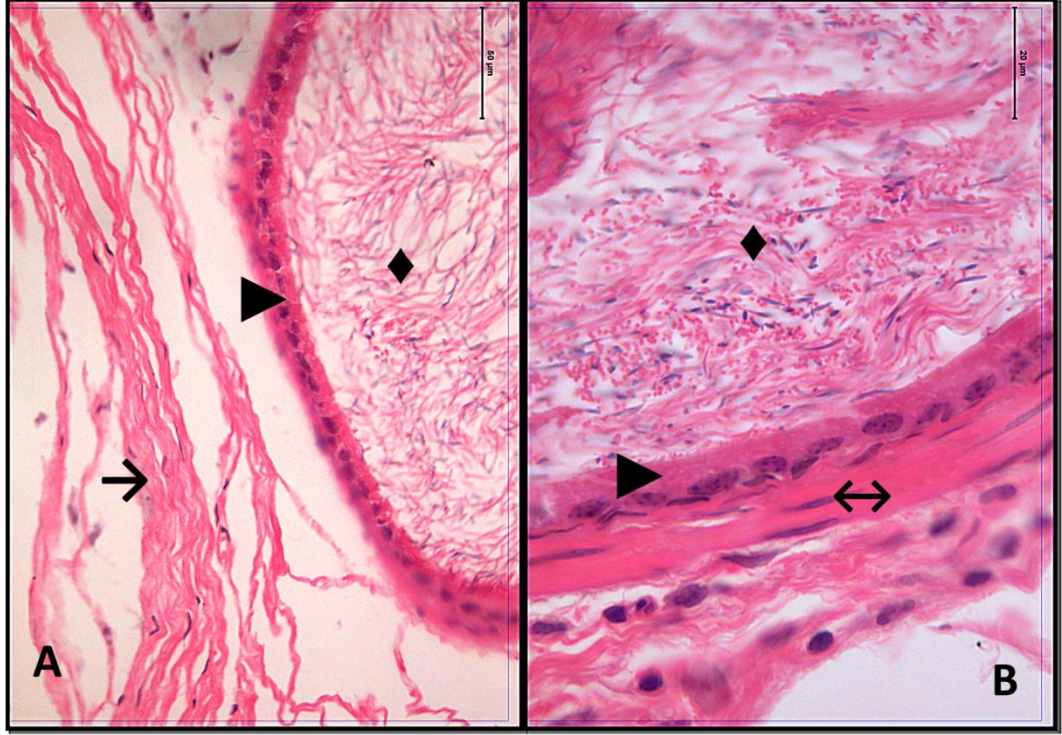
Melatonin grubunda yapı kontrollere eşdeşti (Resim 11A,11B).

Radyasyon + melatonin uygulanan grupta yapının oldukça korunmuş olduğu ancak lümen içeriğinin radyasyon grubuyla benzer olduğu ilgiyi çekiyordu (Resim 12A,12B).

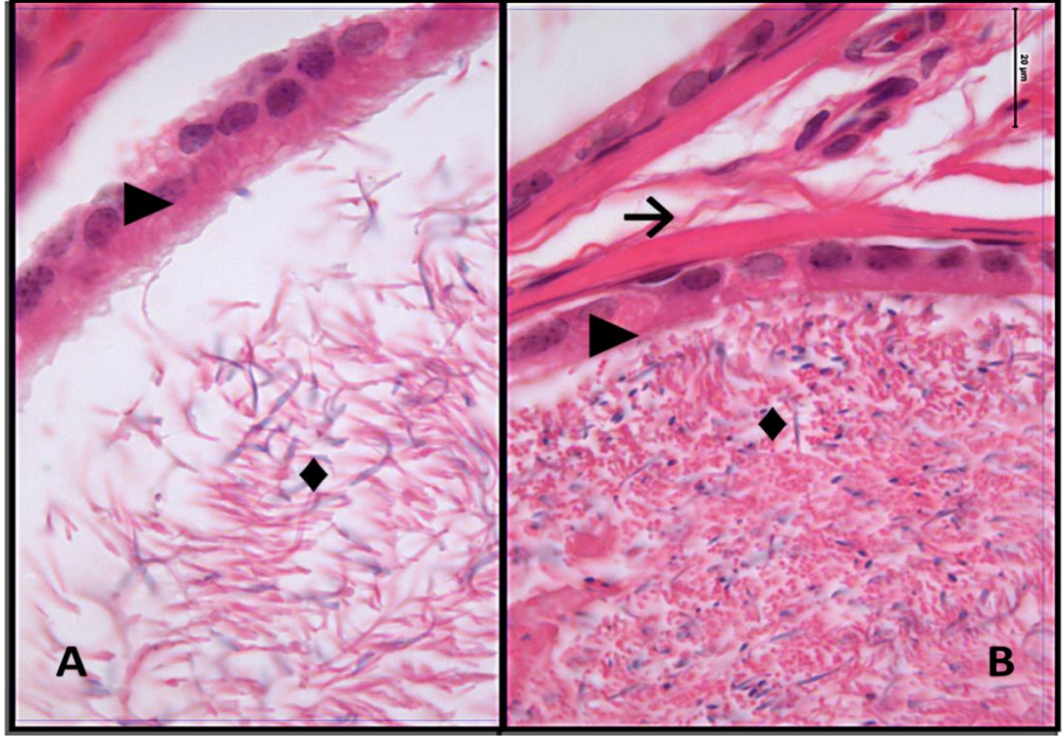
4.4.Duktus Deferens Dokusuna Ait Masson'un Üçlü Boyama Bulguları

Üçlü boyamalarda da yapının Hematoksilen-Eozin bulgularıyla aynı düzeyde olduğu belirgindi. (Resim 13,14,15,16)

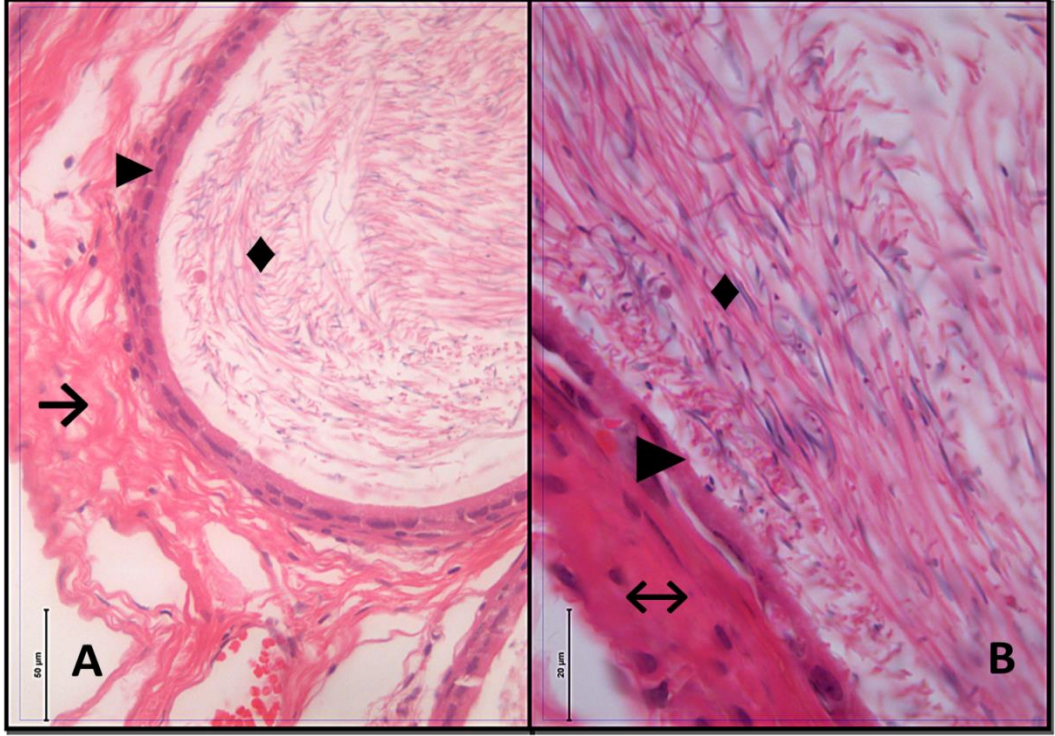
Resimler:



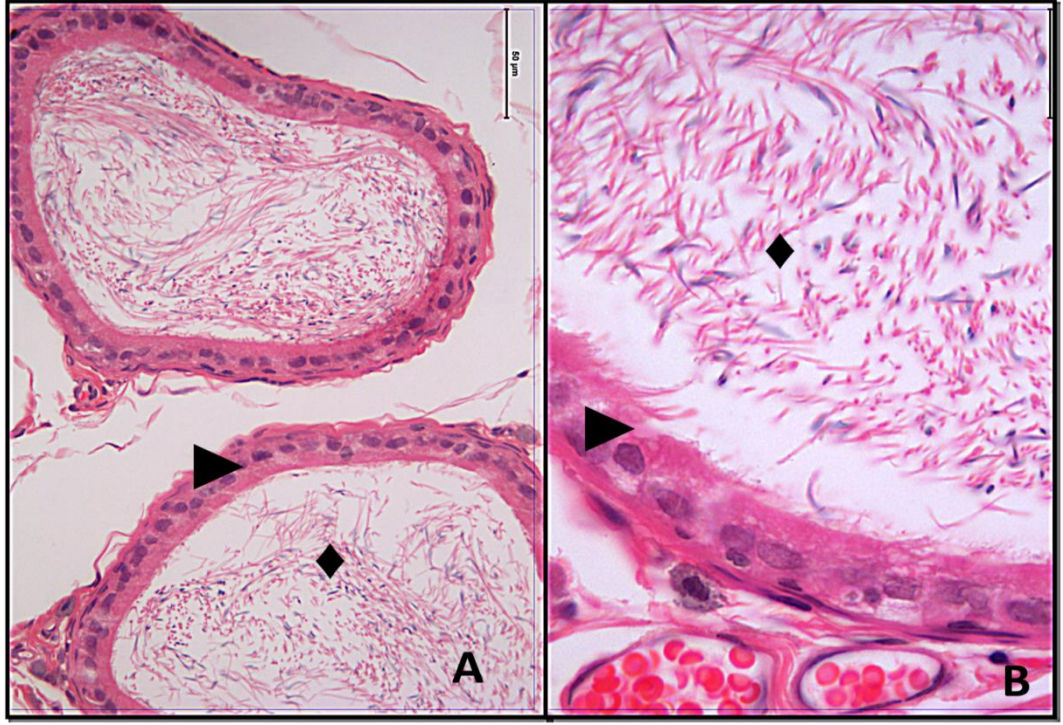
Resim 1A,B:Kontrol grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆), stromadaki kollajen lifler (→), düz kas hücreleri (↔), izleniyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000)



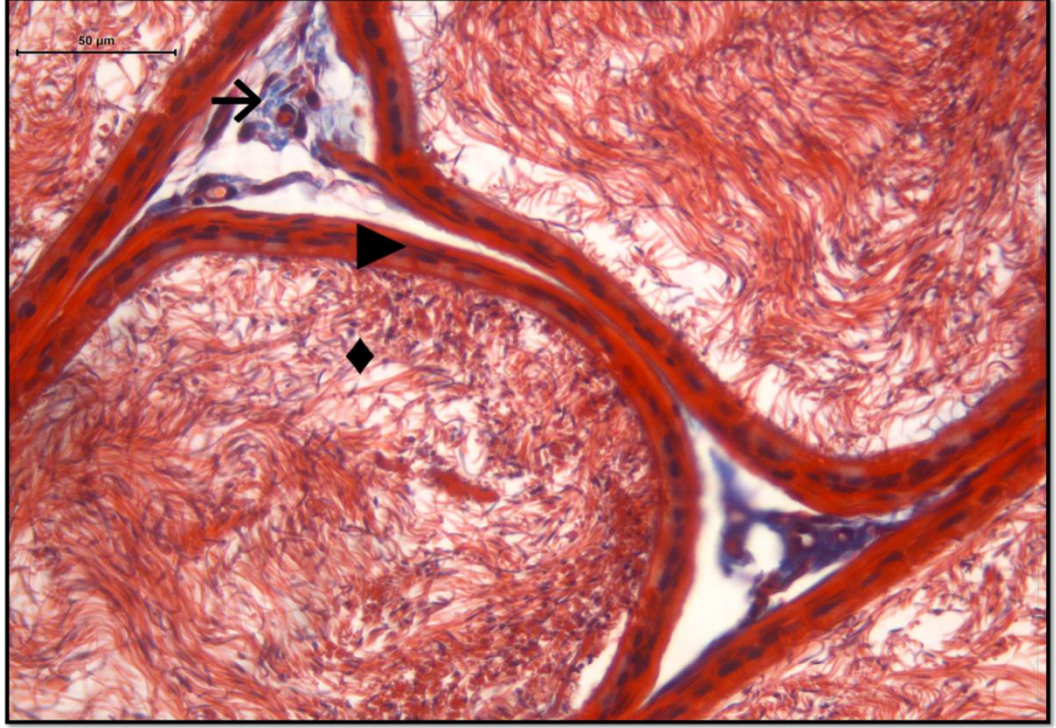
Resim 2A,B: Radyasyon grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆), kollajen lifler (→) dikkati çekiyordu. (Hematoksilen – Eozin A,B:x1000)



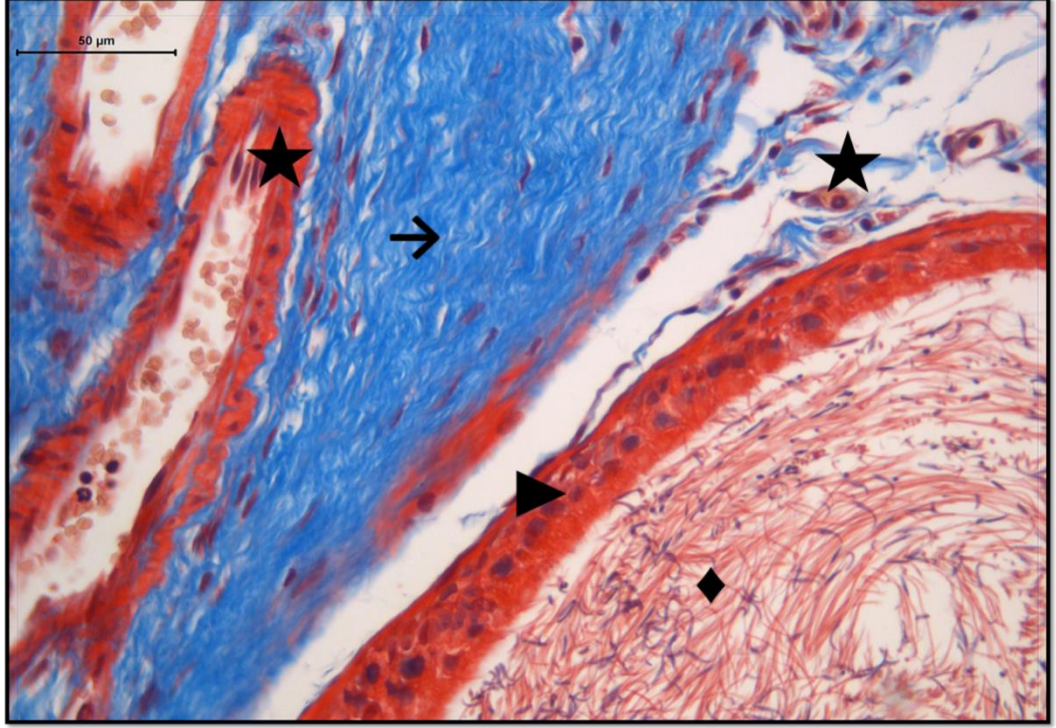
Resim 3A,B: Melatonin grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆), stromadaki kollajen lifler (→), düz kas hücreleri (↔), gözlemleniyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000)



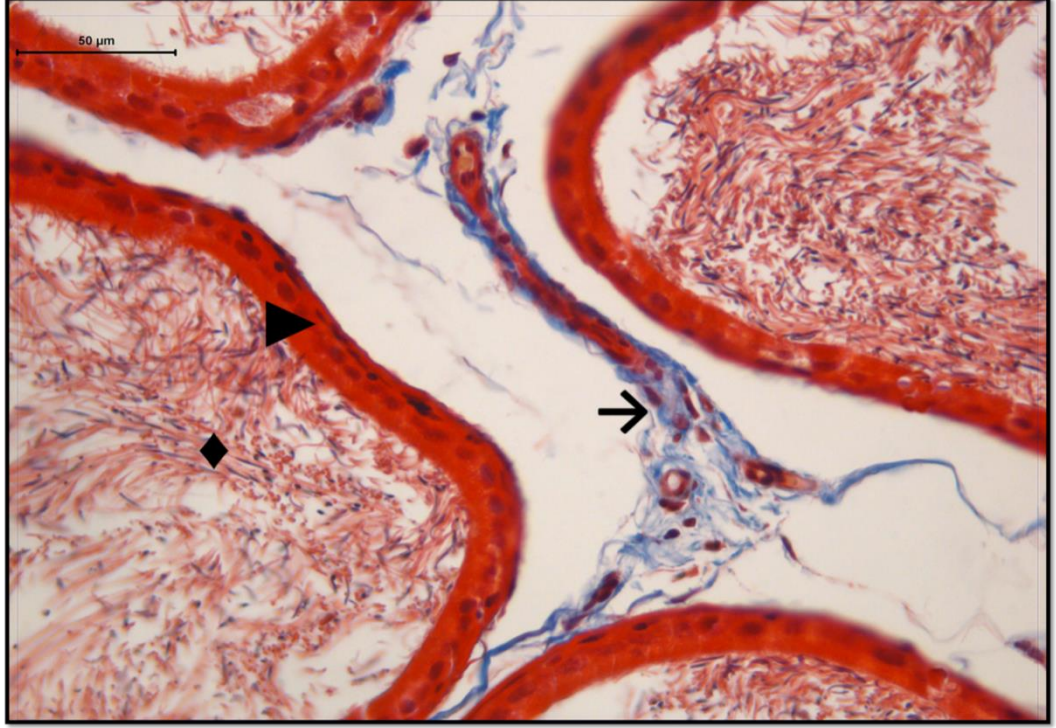
Resim 4A,B: Radyasyon + Melatonin grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆) ilgiyi çekiyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000)



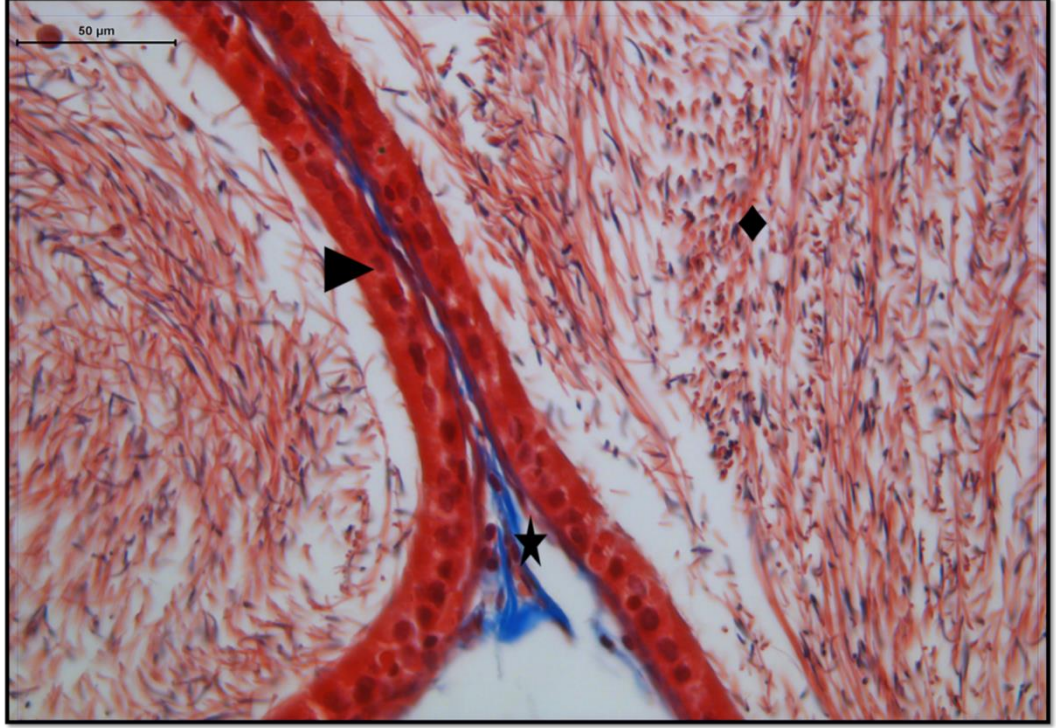
Resim 5: Kontrol grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı epitel (►), spermiyumlar (◆),stromadaki kollajen lifler (→) izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)



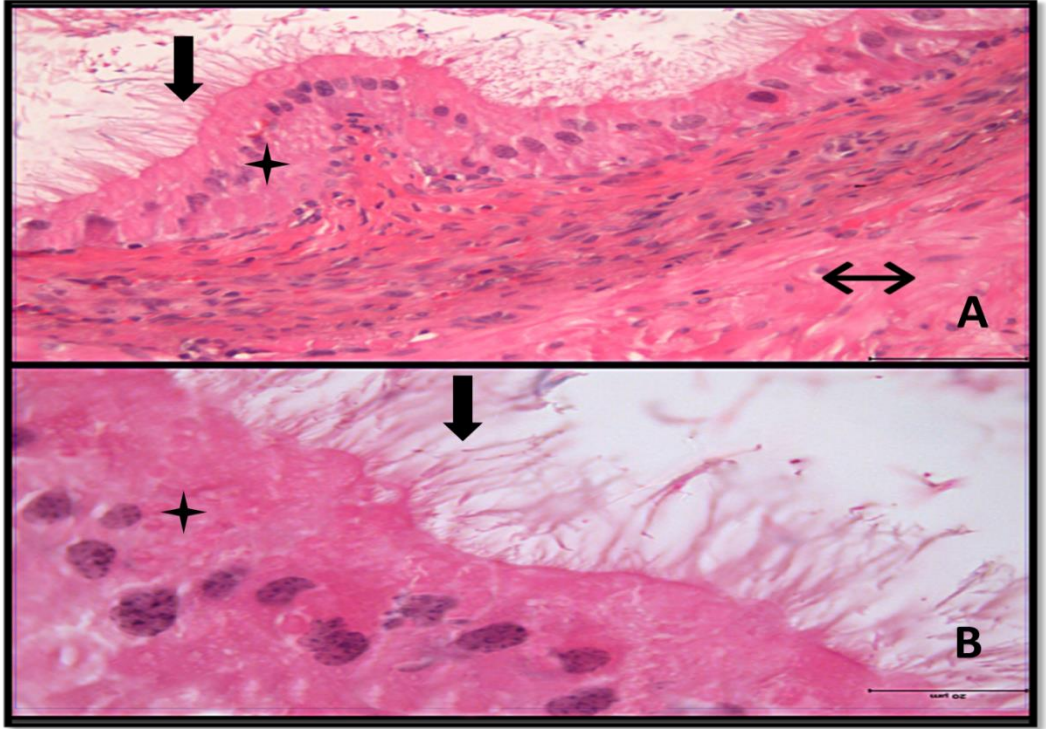
Resim 6: Radyasyongrubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde; stromadaki damarsal dağılım (★),yalancı çok katlı epitel (▸), spermiyumlar (◆),stromadaki kollajen lifler (→) dikkati çekiyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x1000)



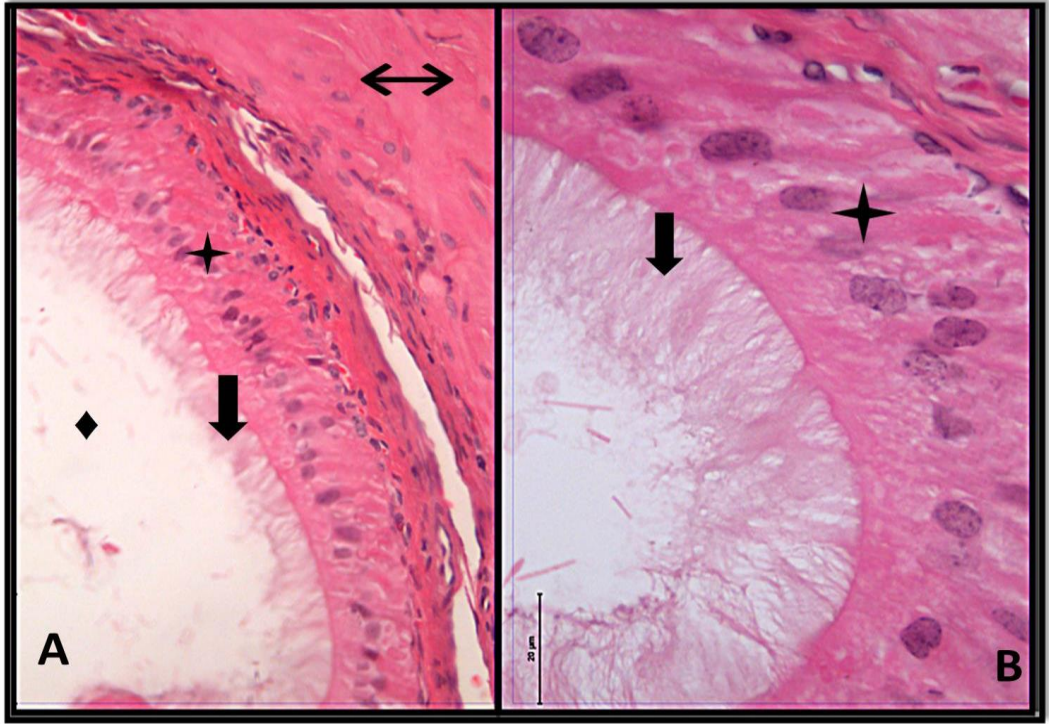
Resim 7: Melatoningrubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆), stromadaki kollajen lifler (→), izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)



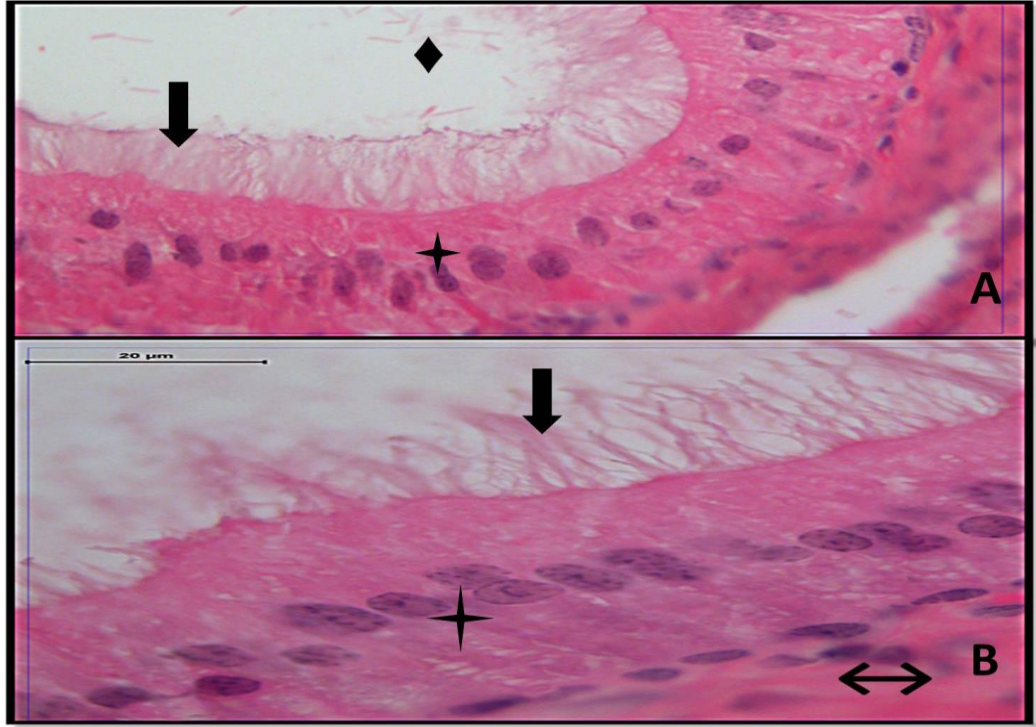
Resim 8: Radyasyon + Melatonin grubu duktus epididimis dokusuna ait kesitlerde damarsal dağılım (★), yalancı çok katlı epitel (►), spermiyum (◆) ayırt ediliyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)



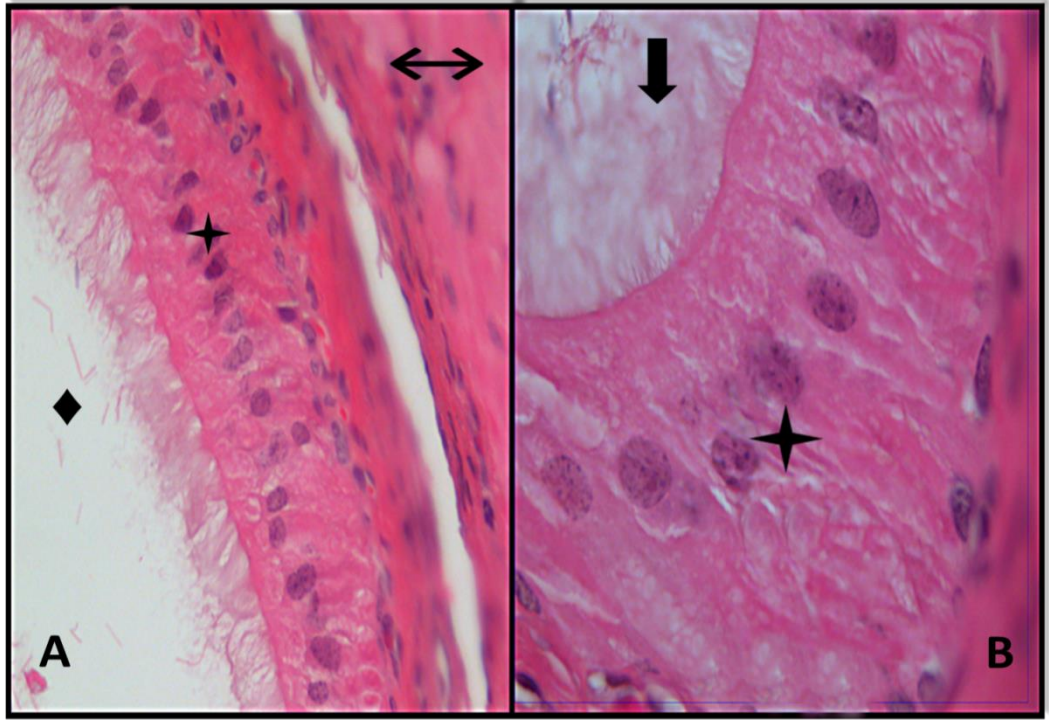
Resim 9A,B:Kontrol grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (✦) , stereosilyalar (↓),düz kas hücreleri (↔) gözlemleniyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000)



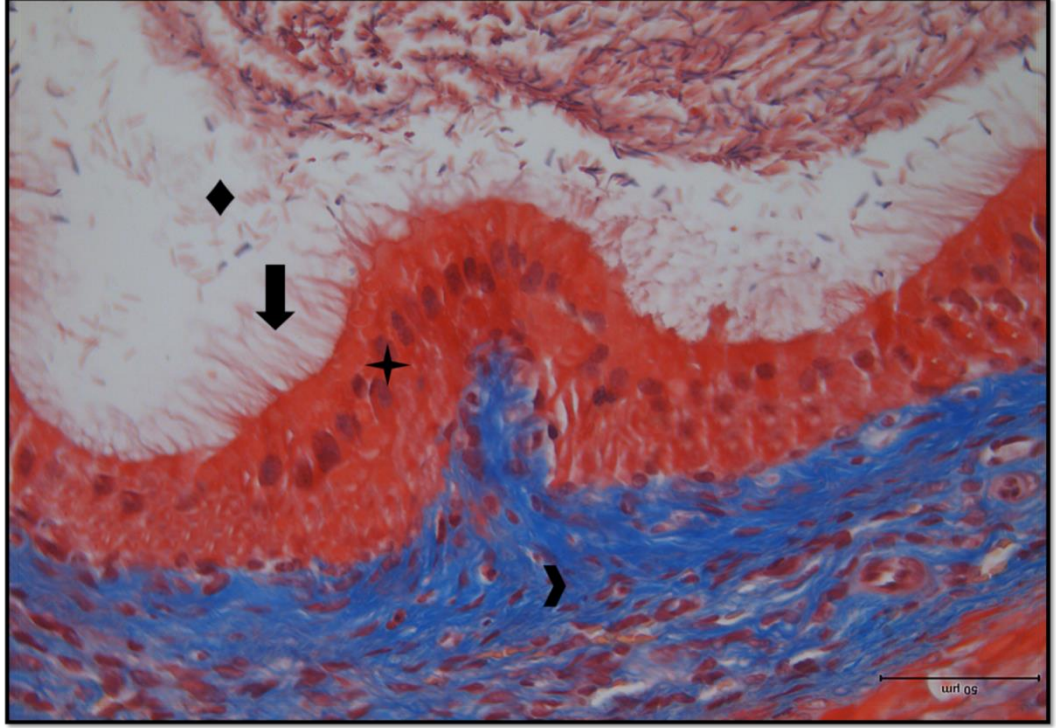
Resim 10A,B: Radyasyon grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (+), stereosilyalar (↓), spermiyum (◆), düz kas hücreleri (↔) izleniyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400, Bx1000)



Resim 11A,B: Melatonin grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (✦), stereosilyalar (↓), spermiyum (◆), düz kas hücreleri (↔) izleniyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400Bx1000)



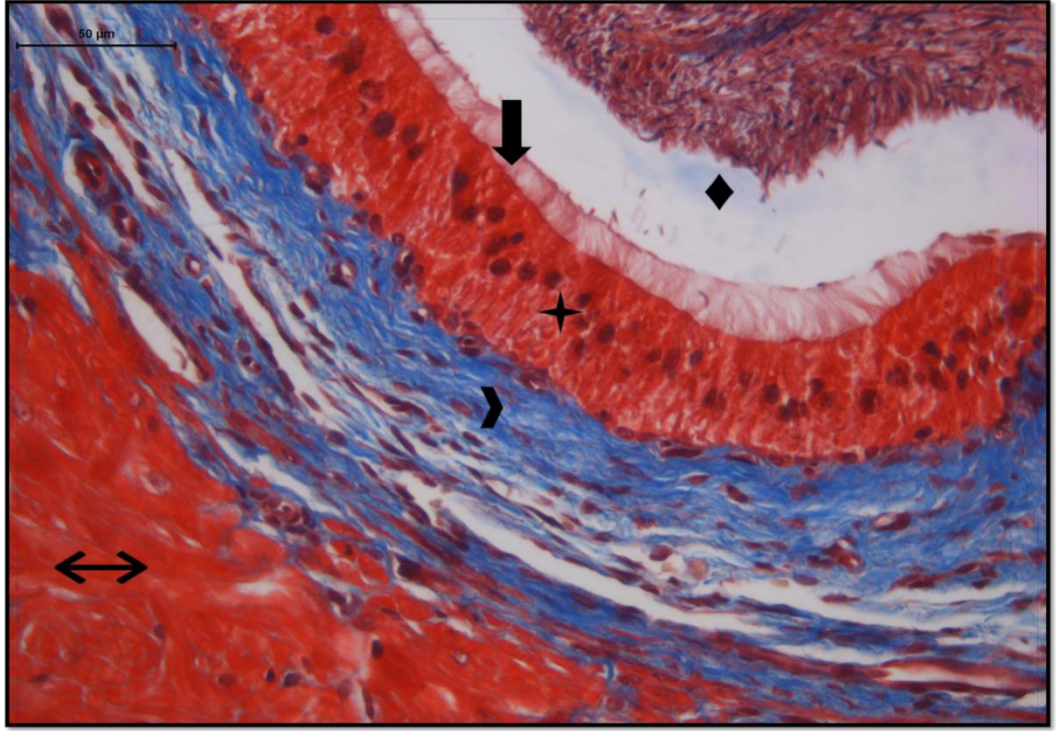
Resim 12A,B: Radyasyon + Melatonin grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde yalancı çok katlı prizmatik epitel (+), stereosilyalar (↓), spermiyum (◆), düz kas hücreleri (↔) izleniyordu. (Hematoksilen – Eozin Ax400 Bx1000)



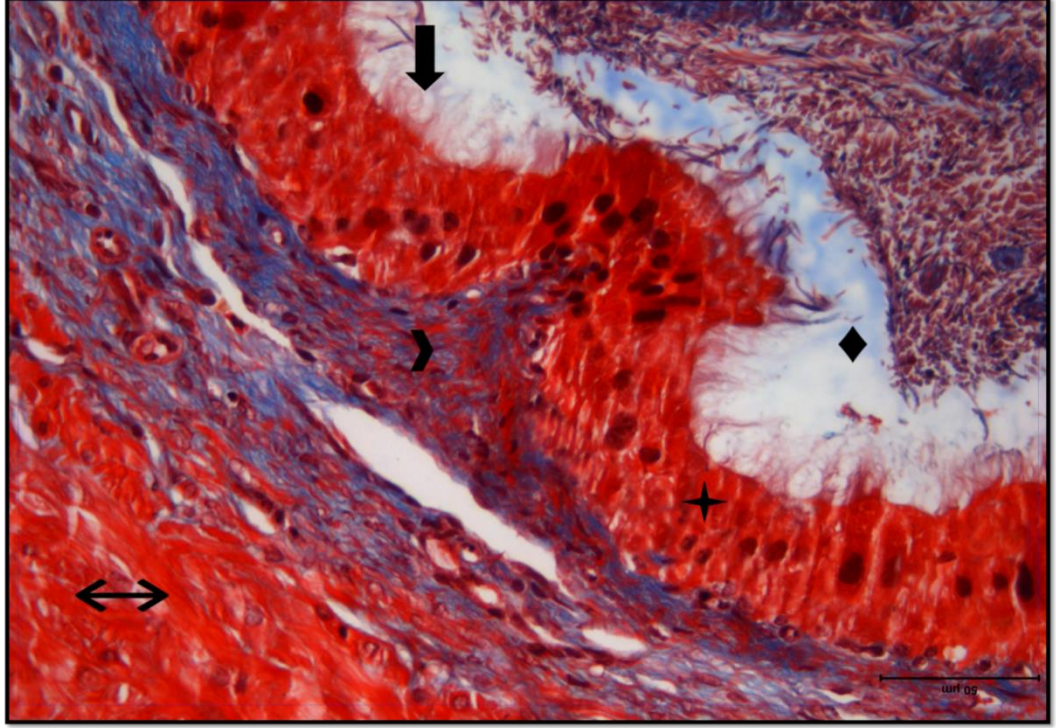
Resim 13: Kontrol grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (✦), stereosilyalar (↓), spermiyum (♦),bağ dokusu(➤) izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)



Resim 14: Radyasyon gurubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (+), stereosilyalar (↓), spermiyum (♦), düz kas hücreleri (↔), bağ dokusu (↘) gözlemleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)



Resim 15: Melatoningrubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (+), stereosilyalar (↓), spermiyum (♦),düz kas hücreleri (↔), bağ dokusu() izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)

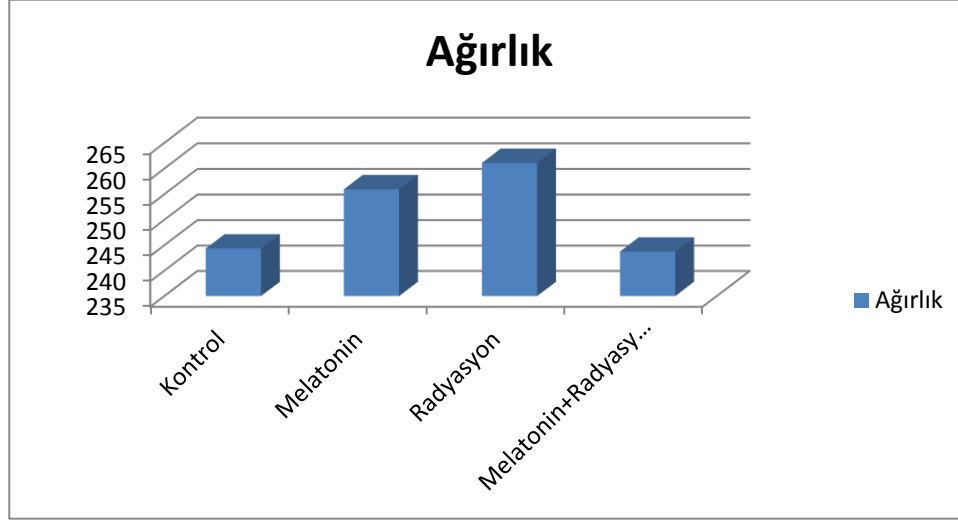


Resim 16: Radyasyon + Melatonin grubu duktus deferens dokusuna ait kesitlerde; yalancı çok katlı prizmatik epitel (✦), stereosilyalar (↓), spermiyum (◆), düz kas hücreleri (↔), bağ dokusu(↘) izleniyordu. (Masson'un üçlü boyama yöntemi x400)

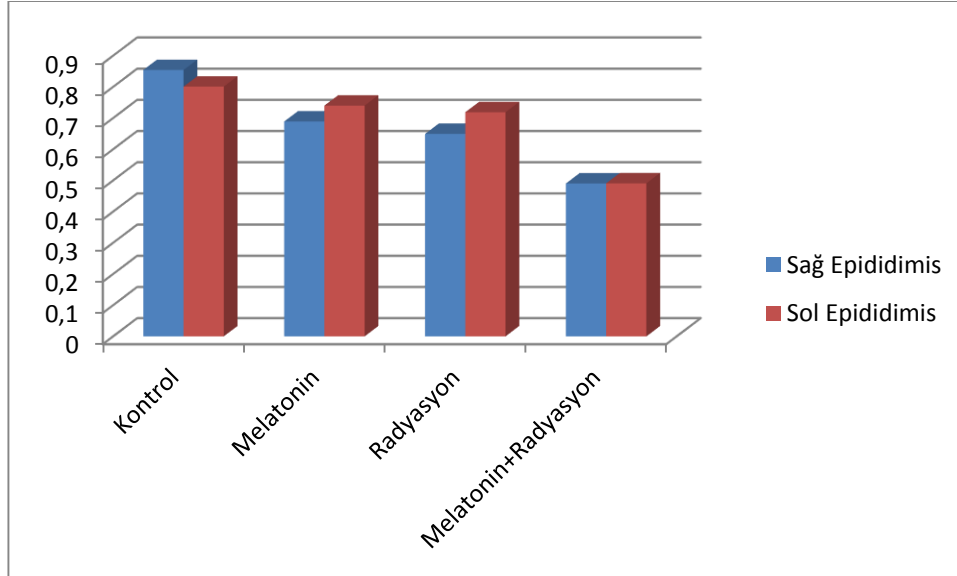
4.5. İstatistiksel Bulgular

Çalışmamızda istatistiksel olarak vücut ağırlıkları ile duktus deferens ve duktus epididimis dokusu kuru ağırlıkları karşılaştırıldı. Yapılan ölçümler sonucunda vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Grafik 1). Radyasyon + Melatonin uygulanan grupta hayvanların, duktus epididimis ve duktus deferens ağırlıklarının diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Grafik 2 ve 3). Tüm duvar çapı kalınlıkları yönünden yapılan değerlendirmede, gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Grafik 4A,4B). Epitel boyu (Grafik 5A,5B) ve tübül çapı (Grafik 6A,6B). yönünden yapılan değerlendirmede ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$).

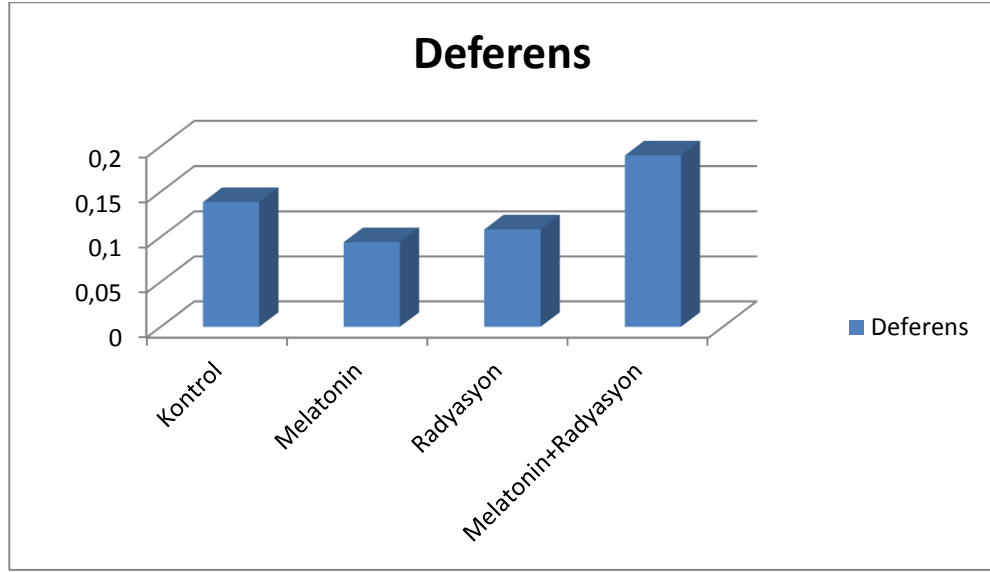
Grafikler:



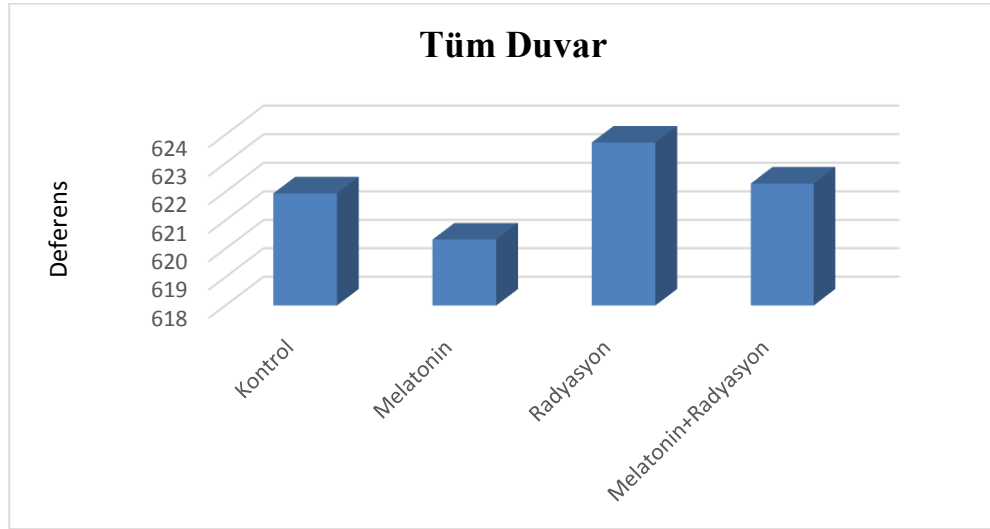
Grafik 1: Her gruptaki erkek ağırlıklarının ortalaması yukarıdaki gibidir.



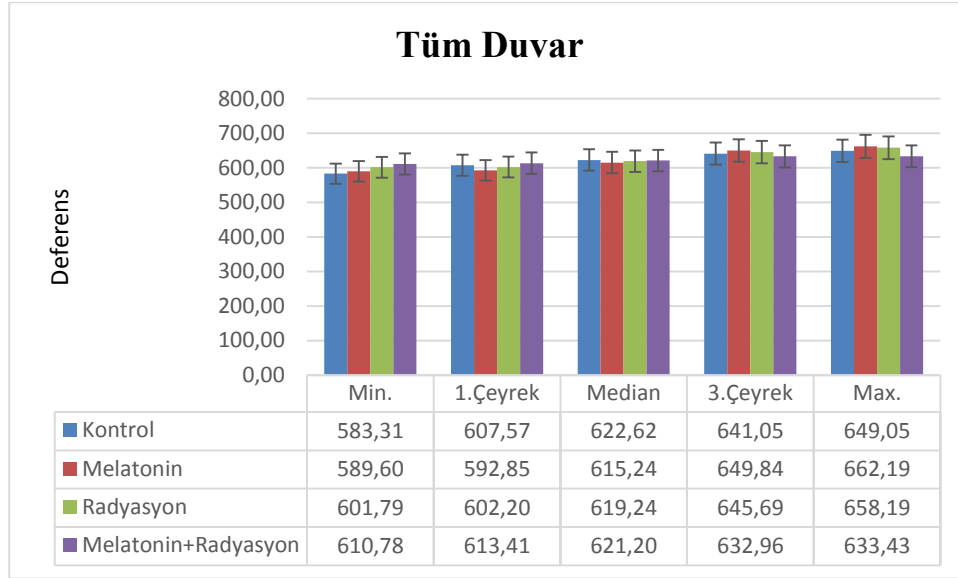
Grafik 2: Her gruptaki epididimis ağırlıklarının ortalaması yukarıdaki gibidir. Uygulanan Radyasyon + Melatonin metodu hayvanların ortalama epididimis ağırlıklarını diğerlerine göre daha fazla azaltmıştır.



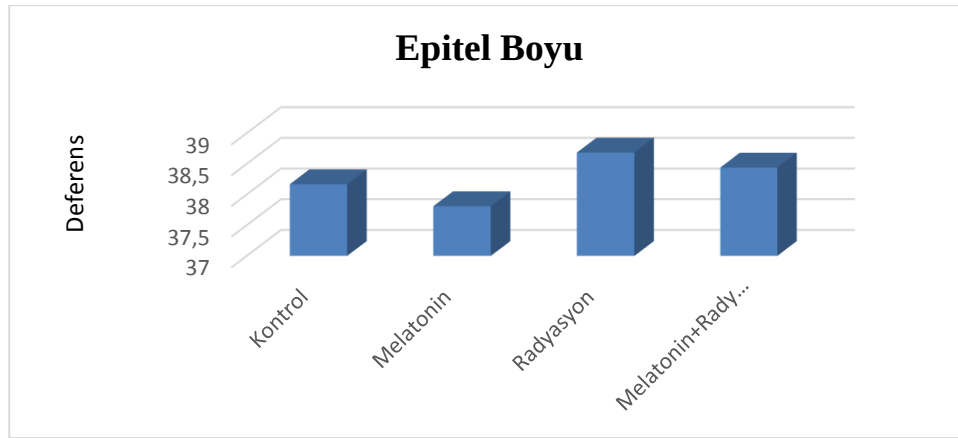
Grafik 3: Her gruptaki deferens ağırlıklarının ortalaması yukarıdaki gibidir. Görüldüğü üzere Radyasyon+Melatonin metodu ortalama deferens ağırlıklarını artırmıştır.



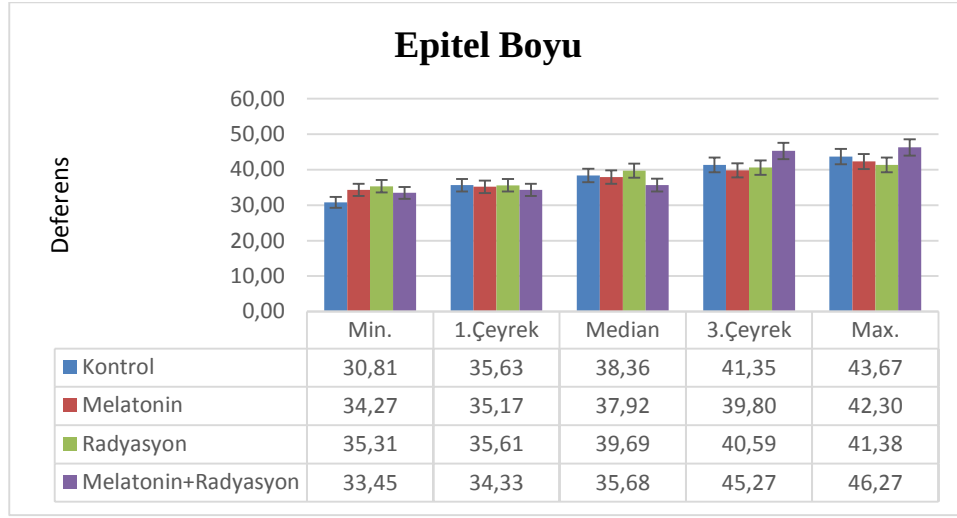
Grafik 4A: Grupların tüm duvar kalınlıkları ortalamaları yukarıdaki grafikteki gibidir.



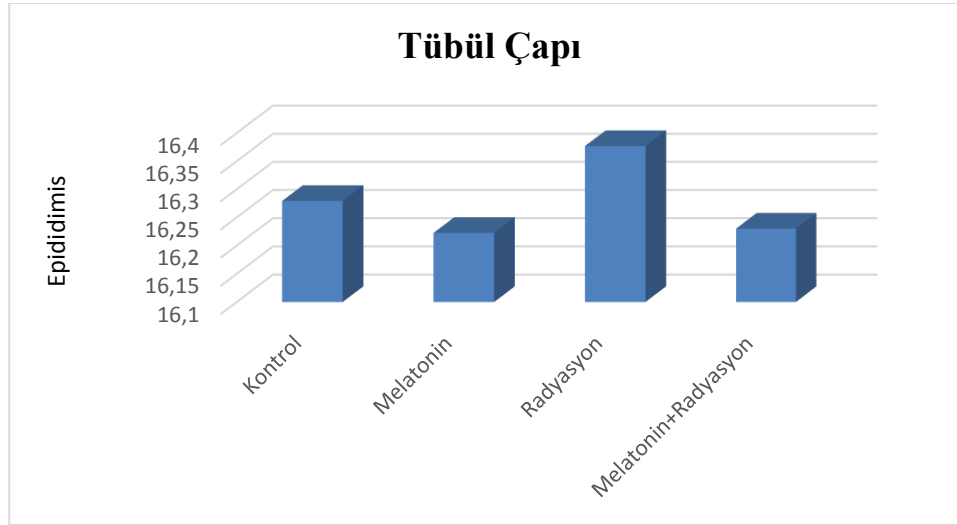
Grafik 4B: %5 lik hata çubukları ile betimleyici istatistikler yukarıdaki gibidir.



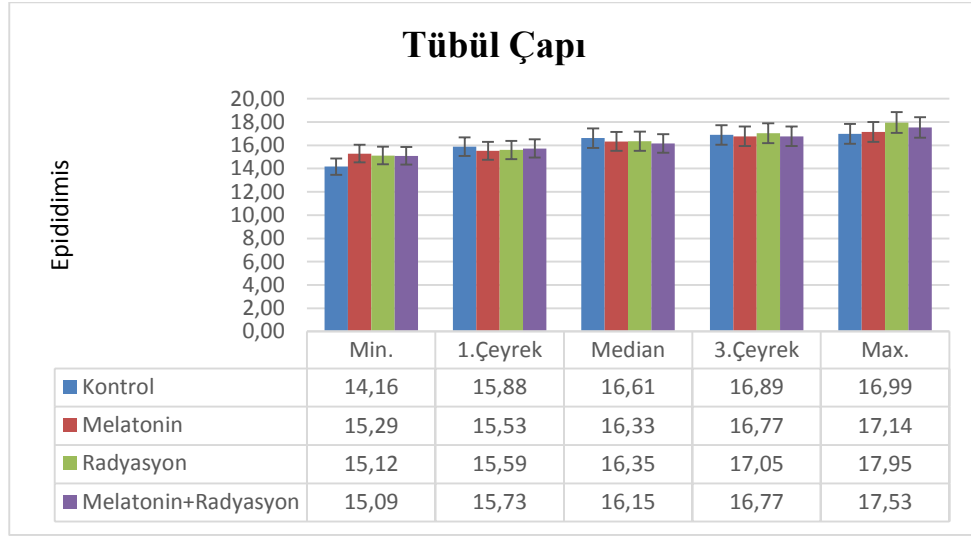
Grafik 5A: Grupların epitel boyu ortalamaları yukarıdaki grafikteki gibidir.



Grafik 5B:%5 lik hata çubukları ile betimleyici istatistikler yukarıdaki gibidir.



Grafik 6A:Grupların tübül çapı ortalamaları yukarıdaki grafikteki gibidir.



Grafik 6B: %5 lik hata çubukları ile betimleyici istatistikler yukarıdaki gibidir.

5. TARTIŞMA

Duktus epididimis; spermleri ejakülasyona hazırlayan ve olgun hale gelinceyedeğin depolayan spermiyumların testisten duktus ejakülatoryus' a geçişi için bir kanal işlevi gören, duvarındaki enine düz kas liflerinin peristaltik kasılmalarıyla olgun spermiyumların penise ulaşmasını sağlayan organdır. Duktus epididimis; kuyruk kısmında kalınlaşır ve duktus deferens ile devam eder.

EMA' ların değişik organlardaki etkileri ile ilgili yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak erkek genital organları ile ilgili çalışmalar genelde testisler üzerinde yoğunlaşmıştır. EMA' nın erkek genital kanallarına olan etkisi ile ilgili çalışmalar çok azdır.

Cep telefonu, basitçe bir radyo vericisi ve alıcısının birlikte bir elektronik alet üzerinde birleştirilmiş şekli olarak düşünülebilir. Cep telefonu yer istasyonu ile elektromanyetik dalgalar üreterek bağlantı kurar. İki cep telefonu yan yana dursalar bile birbirleriyle doğrudan iletişim kuramazlar. Aradaki iletişim genellikle yüksek yerlere (ev çatıları, direkler, vb.) yerleştirilmiş olan ve hücrel haberleşme sistemlerinde merkezi istasyonlar olarak görev yapan "baz istasyonları" aracılığı ile yapılmaktadır. Cep telefonları ile baz istasyonları arasındaki iletişim, elektromanyetik dalgalar yoluyla gerçekleştirilmektedir. Cep telefonundan yayılan mikro dalga ışıması 400-1780 megahertz (MHz) frekans aralığında daha iyi çalışır. Türkiye' de kullanılan hücrel haberleşme sistemleri GSM900 ve DCS1800' dür. GSM900' ün çalışma frekans bandı 880-960MHz, DCS1800' ün frekans bandı ise 1710-1880 MHz' dir. Teknolojinin hızla ilerlemesiyle yaşamımıza giren üçüncü nesil telefonlar (3G) ise 2000-2100 MHZ frekans aralığında çalışmaktadır.¹²¹ Cep telefonu kullanımı radyofrekans elektromanyetik dalgalarının olumsuz etkilerine karşın giderek artmaktadır. Bu konuda en fazla üzerinde durulan olgu, cep

telefonlarının testisişlevlerine hasar vererek spermiyum parametrelerini ve dölllenmeyi olumsuz etkilemesidir.

Kaynaklarda cep telefonlarının Leydig hücrelerini, seminifer tübüleri, spermiyumları etkilendiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların yanında cep telefonu kullanımının testosteron biyosentezini azalttığı, spermiyum DNA sına hasar verdiğı de çalışılan konular arasındadır. Bu hasara cep telefonu kökenli skrotal ısı artışının ve oksidatif steresin neden olduğı bildirilmiştir.¹²²

Bilindiğı gibi testiküler sıcaklığın, spermatogenezisin gerçekleşebilmesi için rektal sıcaklıktan 2-3 °C az olması gerekir. Bu noktada cep telefonu kullanım süresinin yanında vücudun neresinde taşındığı da önem kazanmaktadır.

Birçok çalışmada cep telefonu kullanımı ile spermiyum kalitesindeki düşüş arasında bir bağlantının olduğı gösterilmiştir.

Fejes I ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cep telefonu taşıma ve kullanımsüresi arttıkça, hızlı ve ileri hareketli spermiyum sayısında azalma olduğunu saptamışlardı.¹²³

Bizim çalışmamızda da 12 hafta süresince günde 30 dk 2100 MHz radyasyona etkin bırakılan deneklerde süre sonunda duktus epididimis ve duktus deferens dokularında; radyasyon grubunda lümendeki spermiyumların kontrol gruplarına karşın daha az olduğı ilgiyi çekti.Epitel boyları ve tübül çapları incelenerek istatistiksel değerlendirme yapıldığında ise belirgin bir değışim izlenmiyordu.

Davoudi ve arkadaşları da daha az sayıda denek üzerinde yaptıkları çalışma ile bu sonuçları desteklemişlerdir.¹²⁴ Benzer şekilde Mailankot ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada RF-EMR etkinliği sonucunda fasiyal sıcaklık ve toplam spermiyum sayısında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlememişlerdir. Hareketli spermiyum yüzdesinde ve glutatyon içeriği incelendiğinde deney grubunda kontrol grubuna karşın önemli bir azalma saptanmıştır. Oksidatif hasar yönünden incelendiğinde deney grubunda endojen MDA düzeylerinde artış belirlenmiştir.¹²⁵

Salama ve arkadaşları 12 hafta süresince günde 8 saat 900 MHz EMA' ya etkin bıraktıkları tavşanlardan elde ettikleri spermiyumları incelemişlerdir. Uygulamanın 10. haftasında früktoz yoğunluğunda ve hareketli spermiyum sayısında anlamlı bir düşüş izlemişlerdir.¹²⁶ Aynı araştırmacılar 2010 yılında bu kez 800 MHz EMA ile deneyi yinelemişler ve uygulamanın 6. haftasında spermiyum yoğunluğunda düşüşün başladığını ve 8. haftaya gelindiğinde bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı hale geldiğini saptamışlardır. Histolojik incelemelerde de seminifer tübül lümeni çapında azalma belirlemişlerdir.¹²⁷

Margonato V ve arkadaşları 25– 100 kV/m gücünde 50 Hz frekansında elektrik alanı; 280, 440 ve 1240 saat süresince etkin bıraktıkları sıçanlarda plazma LH, FSH, testosteron hormon düzeylerinde bir değişim gözlemlememişler.¹²⁸

İnsanlar ile yapılan çalışmalar daha çok elde edilen tüm spermiyum örneklerinin RF-EMA' ya etkin bırakılarak incelenmesi şeklinde gerçekleştirilmiştir. Eroğul ve arkadaşları çalışmalarında aldıkları spermiyum örneklerine hiçbir işlem uygulamadan 5 dk 900 MHz EMA radyofrekansa sahip cep telefonuna etkin bırakmışlardır. Çalışmanın

sonunda hızlı ileri hareketli ve yavaş ileri hareketli spermiyum yüzdesinde anlamlı bir azalış, hareketsiz spermiyum yüzdesinde de anlamlı bir artış gözlemlenmiştir.¹²⁹ Benzer şekilde Agarwal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, deneklerden aldıkları spermiyum örneklerini, Sony Ericsson W300i markalı, (GSM 850 MHz, maksimum güç < 1W; SAR: 1,46 W/kg) telefonla 2,5 cm uzaklıkta 60 dk aynı ortamda tutmuşlardır. Çalışmanın sonunda gruplar arasında spermiyum yoğunluğu yönünden fark gözlemlenmiştir. Spermiyum hareketliliği ve canlılığında azalma, ROS (serbest oksijen radikalleri) düzeylerinde artma izlenirken TAC (ROS-total antioksidan kapasitesi) yönünden gruplar arası anlamlı fark belirlenmemiştir. Gruplar arasında DNA bütünlüğü bakımından dabelirgin bir farklılık saptanmamıştır.¹³

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

Rajaei ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada günde 4 saat, haftada 6 gün, 2 ay süresince 50 MHZ EMA' ya etkin bıraktıkları farelerin duktus epididimis ve duktusdeferens dokuların, morfometrik olarak incelemişlerdir. Duktusepididimis ve duktusdeferens lümen çapı ile epitel yüksekliklerini ölçtükleri bu çalışmada kontrol ve sham gruplarına karşın her iki dokuda da lümen çapında anlamlı bir azalma olduğunu izlemişlerdir. Duktus epididimis ve duktusdeferens dokularında epitel yüksekliklerine baktıklarında ise kontrol ve sham gruplarına karşın EMA uygulanan grupta anlamlı bir azalma olduğunu gözlemlenmiştir.¹³¹

Bizim çalışmamızda ise; radyasyon grubundaki sıçanların duktus epididimis dokuları incelendiğinde, epitel ve ara bağ dokusu normal yapıdayken lümen içeriğindeki azalma ve spermiyumların baş bölgesi ile

epitele yönelimi ilgiyi çekiyordu. Aynı zamanda lümende yer yer olgunlaşmamış hücrelerin varlığı da görülmekteydi. Ancak istatistiksel yönden yapılan incelemede, epitel boyunda gruplar arasında anlamlı bir değişime rastlanmadı.

De Luliis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada deneklerden alınan spermiyum örneklerinin, SAR değeri 0,4-27,5 W/kg olan 1,8 GHz radyofrekans elektromagnetik alana 16 saat etkin bırakmışlar ve deney sonucunda, SAR değeri ve etkin bırakılma süresi arttıkça spermiyumhareketliliği ve yaşayabilirliğinin azaldığını, ROS miktarı ve DNA hasarının ise arttığı gözlemlemişlerdir.¹³² Kesari ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda insan spermiyumlarının baş, boyun ve kuyruk bölümünde bulunan, spermiyumhareketliliği ve akrozomal tepkimesi ile ilişkilendirilen protein kinaz C (PKC)' nin günde 2 saat, 5 hafta, SAR değeri 0,9 W/kg olan cep telefonuna etkin bırakılması ile önemli derecede arttığını izlemişlerdir. ¹³³Aynı araştırmacılar 2001 yılında yaptıkları çalışmalarında cep telefonuna etkin bırakılma sonunda serbest radikallerin oluştuğunu ve bunların döllenmeyi etkilediğini bildirmişlerdir. Ayrıca antioksidan enzimlerden olan glutatyonperoksidaz ve süperoksitdismutazenziminin azaldığını, katalaz enziminin ise arttığını, DNA histonkinazın da önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır.¹⁷⁶

2005 yılında Kilgallon ve arkadaşları cep telefonlarını pantolonlarının cebinde ya da belinde taşıyanlarda spermiyumyoğunluğunda azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.¹³⁴

Wdowiak ve arkadaşları,yaptıkları çalışmaları sonunda cep telefonu kullanmayanlar grupta % 65,7 oranında, ara sıra cep telefonu kullananlarda %51,6 ,sürekli cep telefonu kullananlarda ise % 35,4 oranında, normal spermiyog gözlemlendiğini saptamışlardır. ¹³⁵

2008 yılında Agarwal ve arkadaşları Dünya Sağlık Örgütünün spermiyum parametrelerine göre yaptıkları semen analizi sonucunda, spermiyum sayısı, hareketliliği, yaşayabilirlik ve normal yapısında artan günlük telefon kullanım sürelerine koşut olarak azalma belirlemişlerdir.¹³⁶

Imai ve arkadaşlarının sıçanların genital olgunluğu ulaştıkları 5. haftada, günde 5 saat, 5 hafta boyunca SAR değeri 0,4 ve 0,08 W/kg olan cep telefonu stimülatörünü kullanarak yaptıkları çalışma sonunda vücut ağırlığında, testis, epididimis, seminal vezikül ve prostat ağırlığında herhangi bir değişim gözlemlememişlerdir. Ayrıca testiküler ve epididimal spermiyum sayısı yapısı ve hareketliliğinde de önemli bir değişimsaptamamışlardır. Ancak SAR değeri 0,4 W/kg uygulama sonucunda testiküler spermiyum sayısında anlamlı azalma belirlemişlerdir.¹³⁷

Ribeiro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sıçanlar 11 hafta süresince, günde 1 saat 1,835 –1,850 MHz aralığında cep telefonu radyasyonuna etkin bırakmışlardır. Deneyin sonucunda; rektal sıcaklıkta, toplam vücut ağırlığında, testis ve epididimal ağırlıklarında, epididimal spermiyum sayılarında, toplam testosteron düzeylerinde gruplar arası değişiklik belirlememişlerdir.¹³⁸

Bizim çalışmamızda da radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda duktus deferens ve duktus epididimis yapısının oldukça korunduğu, lümen içeriğinin radyasyon grubuyla benzer olduğu ilgiyi çekiyordu. Ancak organ ağırlıklarının diğer gruplara karşın radyasyon+melatonin uygulanan gruplarda daha fazla arttığı istatistiksel olarak saptandı.

Daşdağ ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada konuşma konumundaki cep telefonunun etkilerini araştırmışlardır. 890- 915 MHz RF-EMA cep telefonu açık ve sessiz konumda iken sıçanlar günde 2 saat 1 ay süresince etkin bırakılmış ve cep telefonları günde 3 dk konuşma konumuna alınmıştır. Sonuçta; telefon açık sessizde ve konuşma konumunda iken epididimal spermiyum sayısında azalma izlenmiştir. Seminifertübül lümen çaplarının ölçümlerinde konuşma konumunda iken çapın daha az olduğu gözlenmiştir. Rektal ısı, cep telefonu konuşma konumundayken daha yüksek bulunmuştur.¹³⁸

Ali K. Adiloğlu ve arkadaşları uzun ve kısa dönem RF elektromanyetik alanların bağışıklık sistemi üzerine etkilerini incelemek için sıçanları, 5 gün ve 4 hafta süresince her gün 30 dk 900 MHz RF elektromanyetik alana etkin bırakılmışlardır. Deney sonunda cep telefonu RF'a etkin bırakılan sıçanların bağışıklık sistem işlevlerinin değişmediğini gözlenlemiştir. ¹³⁹

Sipahi T., Örmeci A.R, ve arkadaşları elektromanyetik alanın hematolojik değerler ve kemik iliği üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, sıçanları günde 30 dk ve haftada 5 gün, toplam 10 gün süresince 900 ve 1800 MHz elektromanyetik alana etkin bırakmışlar ve 1800 MHz elektromanyetik alanın periferik yayma ve kemik iliği üzerine önemli etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir.¹⁴⁰

Meral I ve arkadaşları çalışmalarında cep telefonundan yayılan 900 MHz EMA' nın domuzlarının beyin dokularında oksidatif stres üretebileceğini, ayrıca domuzların vitamin düzeylerinde de değişikliklere neden olabileceğini belirtmişlerdir. ¹⁴¹

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

Epifiz bezinin başlıca salgısı olan melatonin' in endokrin ve sirkadiyen ritim üzerine bilinen etkilerinden ayrıcalı olarak, in vivo ve in vitro antioksidan etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir. Melatonin' in antioksidanlar içerisinde, en güçlü radikal tutucu olduğu öne sürülmektedir. Bu da melatonine ilgiyi arttırmaktadır. Melatonin tüm hücre ve hücre içi yapılara kolaylıkla yayılabilmektedir. Bu da serbest radikallere ulaşp zararsız hale getirebilmesi için önemli bir özelliktir. Melatonin' in vücut sıvılarındaki düzeyi gece üst düzeyde artarken, gündüz düşmektedir. Yüksek yayılım yeteneği ve lipofilik yapısı nedeniyle üst düzey bir antioksidandır. Çok yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımda bile toksik bir etkisi yoktur, bu nedenle diğer antioksidanlara karşın yeğlenmektedir.

Melatonin; böbrek, deri, retina, beyin, karaciğer hücreleri ve insan spermiyumunda lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu antioksidan olarak bilinmektedir.^{143,144,145,146}

Öktem ve arkadaşları 900 MHz EMR'na karşı sıçanlarda böbrek dokusunda melatonin' in olası koruyucu rolünü fizyolojik

yöntemlerle araştırmışlardır. Sonuç olarak; EMR'ye etkin bırakılan grupta doku MDA düzeyi ve idrar NAG erkinin kontrol grubuna karşın daha yüksek olduğu izlenmiştir. Cep telefonu radyasyonuna etkin bırakılan grupta ise böbrek dokusunda antioksidan enzimlerin (SOD, CAi, GSH-Px) erklerinde belirgin azalma saptanmıştır. Melatonin uygulanan grupta da antioksidan enzimlerin erklerinde artış, MDA düzeyinde ve idrar NAG yetisinde azalma görülmüştür. ¹⁴⁴

Benzer bir çalışmada Özgüner ve arkadaşları mobil telefondan yayılan 900 MHz EMR'nin böbrek tübüllerinde oluşturabileceği hasara karşı melatonin' in koruyucu etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak melatonin'in süperosit dismutaz (SOD), katalaz (CAi) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) değerlerinde belirgin bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır. EMR'a etkin kalmış sıçanlarda ise idrar NAG ve böbrek MDA'nın arttığını gözlemlemişlerdir. Bunun sonucunda da melatonin' in oksidatif stresi azaltma yoluyla böbrek tubüler hasarını önleyebileceğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar bir diğer çalışmalarında 900 MHz elektro manyetik dalgaların deri üzerindeki etkilerini ve buna melatonin' in koruyucu rolünü araştırmışlardır. EMA'na etkin kalan grupta stratum korneum katmanında kalınlaşma, epidermis atrofisi, papillamatozis, bazal hücre çoğalması, artmış granüler hücre katmanı, dermiste kapiller proliferasyon, kollajen doku dağılımında bozulma, kollajen liflerde ayrılma kontrol grubuna karşın tüm deneklerde izlenmiştir. Artmış granüler hücre katmanı dışında bu değişikliklerin büyük bölümünün melatonin uygulanmasıyla durdurabildiği bildirilmiştir. ¹⁴⁵

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

grubunda ise, EMR grubuna karşın MDA ve NO düzeylerinin belirgin derecede azaldığı saptanmıştır. Uzun dönem cep telefonundan yayılan 900 MHz'e etkin kalma sonrası melatonin' in retinal oksidatif stresi azalttığı görölmüştür.¹⁴⁶

Andrew ve arkadaşları 2006 yılında insanlar üzerinde yatmadan önce cep telefonundan yayılan dalgalara etkin kalındığında epifiz bezinden salgılanan melatonin hormonunun sentezinin değişip değişmediğini araştırmışlardır. Sonuç olarak gece, üriner melatonin metaboliti sülfatoksi melatonin (aMTbs) ölçüldüğünde sentezinin bozulmadığını belirlemişlerdir.¹⁴⁷

2003 yılında Dağdaş ve arkadaşları çalışmalarında Nokia 6110 cep telefonunu kullanmışlar ve çalışma sonunda, spermiyum sayısında, yapısında, seminifer tüböl çaplarında, malondialdehit yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir. Fosfolipitlerdeki yağ asidi yerleşimi açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark izlememişlerdir. p53 immünreaktivitesi de tüm gruplarda negatif bulunmuştur.¹⁴⁸

Aynı araştırmacılar sıçanları 10 ay süresince bir GSM similatörü tarafından üretilen 900 MHz RF dalgalarına haftada 7 gün ve 2 saat olacak şekilde etkin bırakmışlardır. Sıçan testislerinde spermatogoniyumlarda apoptozis ve aktif kaspaz-3 immünreaktivitesini incelemişlerdir. Sonuç olarak gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamıştır.¹⁴⁹

Mailankot ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 28 gün süresince günde 1 saat mobil telefon kökenli RF-EMR'a etkin bırakmışlar ve sonuçta fasiyal ısı ve toplam spermiyum sayısında gruplar arasında

anlamalı bir fark gözlemlenmemişlerdir. Hareketli spermiyum sayısı ve glutatyon içeriği incelendiğinde deney grubunda kontrol grubuna karşın, önemli bir azalma saptanmıştır. Oksidatif hasar yönünden araştırıldığında deney grubunda testis ve epididimiste endojen MDA düzeyinde artış belirlenmiştir.¹⁵⁰

Yan ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada 3588i Nokia markalı telefonu kullanmışlardır (800 MHz frekans). Deney süresince sıçanlar 18 hafta günde 2 kez 3 saatlik süreyle 800 MHz elektro manyetik alana etkin bırakılmışlardır. Deney sonucunda gruplar arasında fasial ve rektal sıcaklık yönünden fark gözlenmemiştir. Spermiyum hareketliği incelemelerinde ise deney grubunda spermiyumların çoğunun öldüğü belirlenmiştir. Deney grubunda canlı sperm yüzdesinde kontrol grubuna karşın ciddi bir düşüş gözlemlenmiştir. Testiste, toplam spermiyum sayımı sonunda gruplar arasında fark saptanmamıştır. Moleküler çalışmada CAD-1 ve ICAM-1 hücre yüzey adhezyon proteinleri incelenmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamalı fark belirlenmiştir.¹⁵¹

Koyu ve arkadaşları çalışmalarında sıçanları 4 hafta süresince haftada 5 gün ve günde 30 dk 900 MHz dalga frekansında EMA'a etkin bırakılmışlardır. Çalışmanın sonucunda; EMA grubunun kortizol düzeylerinin kontrol grubuna karşı anlamalı olarak yüksek olduğu belirlenirken, EMA grubunun testosteron düzeyi ise kontrol grubuna karşın anlamalı olarak düşük bulunmuştur.¹⁵²

Lee ve arkadaşları 2010 yılında cep telefonlarının testis yapısına olası etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar 12 hafta süresince 848.5 MHz RF'e etkin bırakılmıştır. Çalışma sonucunda vücut, testis ve epididimis ağırlığında, rektal ısıda, seminifer tübül çapında,

toplam spermiyum sayısında, P53, malondialdehit, bcl-2, caspase 3 ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.¹⁵³

2012 yılında Vignera ve arkadaşları deney hayvanlarında ve insanlarda erkek üreme fonksiyonu üzerinde RF-EMR'nin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Sonuç olarak cep telefonu kullanan erkekte spermiyum yoğunluğunda azalma, azalmış hareketlilik, normal yapı ve azalmış yaşama erki görülürken RF-EMR'ye doğrudan etkin kalan insan spermiyumlarında azalmış hareketliliğin, morfometrik anormalitelerin ve artmış oksidatif stresin varlığını ortaya koymuşlardır. Bu anormalilerin cep telefonu kullanım süresi ile doğrudan ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁵⁴

6. SONUÇ

Çalışmamızda; üçüncü nesil cep telefonlarının oluşturduğu 2100 MHz elektromanyetik alana etkin bırakılan sıçanların duktus epididimis ve duktus deferens dokularında oluşturabileceği yapısal değişimler incelendi. Radyasyon uygulanan gruplarda duktus epididimis ve duktus deferens dokusunda epitel ve bağ dokusunda belirgin bir değişim olmadığı izlenirken; lümendeki spermiyumların kontrol grubundakilere karşın daha az olduğu dikkati çekiyordu. Radyasyon + melatonin uygulanan gruplarda ise yapının oldukça korunduğu ancak lümen içeriğinin radyasyon grubuyla benzer olduğu ayırt ediliyordu.

Sonuç olarak; radyasyonun genelde yapısal olarak ne duktus epididimiste ne de duktus deferenste belirgin bir değişime neden olmadığı ancak spermiyum düzeyinde bazı değişimlere neden olmuş olabileceği kanısına varıldı.

7. ÖZET

KRONİK CEP TELEFONU RADYASYONU VE KORUMA AMAÇLI UYGULANAN MELATONİN' İN DUCTUS EPİDİDİMİS ve DUCTUS DEFERENS' E ETKİSİ

Çalışmamızda elektromanyetik alana kronik etkin kalmanın duktus deferens ve duktus epididimis üzerinde oluşturabileceği yapısal değişimleri ve bunlara melatonin' in koruyucu etkisini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda 24 Wistar albino cinsi erkek sıçan 4 gruba ayrıldı. 90 günlük deney süresince; kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmazken, 2.gruba her gün derialtı melatonin uygulaması, 3.gruba her gün 30dk 2100MHz radyasyon uygulaması, 4.gruba ise radyasyon uygulamasından 40dk önce derialtı melatonin ve 30dk radyasyon uygulaması yapıldı ve deneklerin vücut ağırlıkları hergün ölçülerek kaydedildi. Deney bitiminde yüksek doz anestezi altında feda edilen deneklerden duktus deferens ve duktus epididimis dokusu alındı, ağırlıkları ölçüldü ve histolojik izleme yöntemlerinden geçirildi. Hematoksilen-Eozin ve Masson' un üçlü boyaları uygulandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Hematoksilen–Eozin ile yapılan boyamada, kontrol grubuna ait resimlerde duktus deferens ve duktus epididimis dokusunda yapı normal olup; lümenleri spermiyumlarla dolu olarak izleniyordu. Radyasyon uygulanan grupta; epitel ve bağ dokusunda belirgin bir değişim izlenmezken, lümendeki spermiyumların kontrol grubuna karşın azaldığı dikkati çekiyordu. Melatonin uygulanan gruplarda yapılar kontrol grubundakilerle eşdeşti. Radyasyon+melatonin uygulanan grupların duktus epididimis yapısının radyasyon grubuna benzer olduğu, ancak

duktus deferens yapısının oldukça korunduğu ve lümen içeriğinin azaldığı ilgiyi çekiyordu. Masson' un      boyaması bulgularının, her bir grup için Hematoksilen-Eozin bulgularıyla e de  olduğu dikkati çekerken; radyasyon grubunda duktus epididimis' in stromasındaki damarsal artış belirgindi.

Sonuc olarak; radyasyonun genelde yapısal olarak; duktus epididimiste ve duktus deferens' te belirgin bir değişime neden olmadığı ancak lümendeki spermiyum yoğunluğunda bazı değişimleri tetikleyebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Cep telefonu, Radyasyon, Melatonin, Duktus Deferens,Duktus Epididimis

8.SUMMARY

CHRONIC MOBILE PHONE RADIATION AND THE EFFECT OF MELATONIN WHICH IS APPLIED FOR PROTECTION, ON DUCTUS EPIDIDYMIS And DUCTUS DEFERENS TISSUE

In this study our aim is to investigate the possible effects to stay active chronic electromagnetic field and the protective effects of melatonin on structures of ductus deferens and ductus epididymis tissue.

In our study, 24 female Wistar albino rats were divided into 4 equal groups. Throughout in 90-day experiment, there has been no application to control group while subcutaneous daily melatonin was enjected to the 2nd group. 2100-MHz radiation for 30 minutes in every day applied to the 3rd group. Subcutaneous melatonin enjection was applied 40 minutes before radiation and then radiation was applied for 30 minutes to the 4th group. Body weights of subjects were measured and recorded every day. At the end of the experiment, ductus deferens and ductus epididymis tissues were taken from subjects which was sacrificed under high-dose anesthesia, their weights were measured, and histological monitoring methods were applied. Hematoxylin-Eosin and Masson 's triple staining were performed and evaluated under a light microscope.

In the pictures of Hematoxylin - Eosin staining with the control group it was seen that, structures of ductus deferens and ductus epididymis tissues was normal and observed that lumen was filled with the spermium. In radiation applied group; there was no significant changes in epithelial and connective tissues, despite the decrease of spermium in the lumen to the control group was notable. All structures was the same to control in melatonin applied group. Structure of ductus epididymis was the same to radiation group in radiation + melatonin applied group but

structure of ductus deferens was highly conserved and decreased of luminal contents, was seen. Masson 's triple staining findings was notable for the same with Hematoxylin - Eosin stain for each group. But vascular growth in stroma of ductus epididymis was significant.

As a result it was concluded that; radiation is not cause a significant change on ductus deferens and ductus epididymis structure generally but may trigger some changes on spermium levels.

Key words: Mobile phone, radiation, melatonin, ductus deferens and ductus epididymis, histology

9.KAYNAKLAR

1. Moore KL., Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H. (Çeviri Editörleri), 6. İngilizce Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
2. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çev), 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
3. Usta A. Leptinin Yenidoğan Sıçanların Testis Germ Hücrelerine Etkisinin Işık Mikroskopi Düzeyinde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı; 2005.
4. Snell RS. Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Fonksiyonel Anatomi. Yıldırım M, (Çeviri Editörü), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ve Yüce Yayıncılık; 1998.
5. Sancak B., Akçit D., Cumhuriyet M., İlgi S., Kural E., Taner D., Taşcıoğlu B., Bağcı R., Yener N., Önderoğlu S., Tuncel M., Durgur B., Çelik HH., Atasever A., Sargon MF., Sürücü HS., Erbil KM., Özkul E., Aldur MM. Fonksiyonel Anatomi. 2. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve Geliştirme A.Ş.; 2004.
6. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
7. Arıncı K., Elhan A. Anatomi 1. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.
8. April EW. NMS Klinik Anatomi. Yıldırım M. (Çev), 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998.
9. Hatipoğlu MT., Hatipoğlu HG. Anatomi Ders Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Selvi Yayınevi; 2006.
10. Ergün S., Bruns T., Tauber R. [Vascular organization of the pampiniformis plexus in the man and its significance for antegrade sclerosing of testicular varicocele] Urologie A 1996; 35 (6): 463-7.

- 11.** Jantosovicova J., Jantosovicova J. Topographico-anatomic data on the testicular artery, ductus deferens artery and cremaster artery in the stallion. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1983; 129 (4): 467-82.
- 12.** Hirai S., Naito M., Terayama H. Difference in abundance of blood and lymphatic capillaries in the murine epididymis. *Medical Molecular Morphology* 2009; 43 (1): 37-42.
- 13.** Saleh AM., Alameldin MA., Abdelmoniem ME., Hassouna EM., Wrobel KH. On the intrinsic innervation of the epididymis of the camel. *Ann Anat* 2002; 184 (4): 305-15.
- 14.** Board Review Series Anatomy; Chung KW; Lippincott William & Wilkins, 4. Baskı. 2000.
- 15.** Clinical Oriented Anatomy; Moore KL., Dalley AF. Lippincott William & Wilkins, 6. Baskı. 2006.
- 16.** Jantosovicova J., Jantosovicova J. Topographico-anatomic data on the testicular artery, ductus deferens artery and cremaster artery in the stallion. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1983; 129 (4): 467-82.
- 17.** Ross MH., Wojciech P., Barnash TA. *Atlas of Descriptive Histology*. Sinauer Associates, USA; 2010. 159
- 18.** Mirabella N., Squillaciotia C., Varricchiob E., Genovesea A., Painoa G. Innervation of vas deferens and accessory male genital glands in the water buffalo (*Bubalus bubalis*): Neurochemical characteristics and relationships to the reproductive activity. *Theriogenology* 2003; 59 (9): 1999-2016.
- 19.** Ross MH., Wojciech P., Barnash TA. *Atlas of Descriptive Histology*. Sinauer Associates, USA; 2009.
- 20.** Gartner LP., Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 3. Baskı. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007.
- 21.** Henrikson RC., Kaye GL., Mazurkiewicz JE. *NMS Histology* 1. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.

22. Jungueira LC., Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y., Solakoğlu S (Çeviri Editörleri). 10. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
23. Ross MH., Kaye IG., Pawlina W. Histology A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology. 5. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
24. Ozan H. Ozan Anatomi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
25. Erkoçak A. Özel Histoloji. 4. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi; 1982.
26. Akkoç Özgüden CG. Postnatal Gelişme Dönemlerinde Capsaicin Uygulanan Fare Testislerinde Transforming Growth Factor β 'nın İmmünohistokimyasal Ekspresyonu. Doktora Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2007. 160
27. Ovalle WK., Nahirney PC. Netter's Essential Histology. Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P (Çeviri Editörleri). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
28. Erdoğan D., Hatipoğlu MT., Görgün M., Ilgaz C. Genel Histoloji. 3. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2008.
29. Kierszerbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Demir R (Çeviri Editörü), Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.
30. Liu J., Li JY., Wang HY., Zhang CL., Li N., Lin YQ., Wang WT. Cloning, expression and location of RNase9 in human epididymis. BMC Research Notes 2008; 1: 111.
31. Cornwall GA., Orgebin-Crist MC., Hann SR. The CRES gene: a unique testis-regulated gene related to the cystatin family is highly restricted in its expression to the proximal region of the mouse epididymis. Mol Endocrinol 1992; 6: 1653–64.
32. Robaire B., Seenundun S., Hamzeh M., Lamour SA. Androgenic regulation of novel genes in the epididymis. Asian J Androl 2007; 9 (4): 545–53.

33. Heemers HV., Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 2007; 28 (7): 778-808.
34. Beu CCL., Orsi AM., Domeniconi RF. Structure of the Lining Epithelium of the Cauda Epididymis of the Golden Hamster. *Anat Histol Embryol* 2009; 38: 49–57.
35. Ahmed MH., Sabry SM., Zaki SM., El-Sadik AO. Histological, Immunohistochemical and Ultrastructural Study of the 161 ,Epididymis in the Adult Albino Rat. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 2009; 3 (3): 2278-89.
36. Bloom DW., Fawcett RP. *Bloom & Fawcett's Histology*. 2. Baskı. London: Hodder Arnold; 2002.
37. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Jimmy D. Neill (Editör), Elsevier Academic Press Publications St. Louis USA; 2006.
38. Berne RM., Levy MN., Koeppen BM., Stanton BA. *Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çev)*, 5. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008.
39. Guyton AC., Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H., Çağlayan Yeğen B. (Çeviri Editörleri)*, 11. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
40. Bozdoğan Ö. *Fizyoloji*. 2. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004.
41. Yaman K. *Fizyoloji*. 3. Baskı. Bursa: Vipağ; 1999.
42. Nicolson, GL., Usui N., Yanagimachi R., Yanagimachi H., Smith, J. R. Physiology of the epididymis and spermatozoa. *Journal of Biosciences* 1997; 7 (2): 191-5.
43. Kumar A., Prakash TC., Prasad MRN. *Anat. Anz.* 1980; 147-220.
44. Hu S., Yao G., Guan X. Research Resource: Genome-Wide Mapping of in Vivo Androgen Receptor Binding Sites in Mouse Epididymis. *Mol. Endocrinol.* 2010 (24): 2392-405. 162

45. Patrao M., Silva E., Avellar MC. Androgens and the male reproductive tract: an overview of classical roles and current perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (8): 934-45.
46. Cool J., Capel B. Mixed Signals: Development of the Testis. *Semin Reprod Med* 2009; 27 (01): 005-13.
47. Renfree MB., Fenelon J., Wijiyanti G., Wilson JD., Shaw G. Wolffian duct differentiation by physiological concentrations of androgen delivered systemically. *Dev Biol.* 2009; 334 (2): 429-36.
48. Seenundun S., Robaire B. Time-dependent rescue of gene expression by androgens in the mouse proximal caput epididymidis-1 cell line after androgen withdrawal. *Endocrinology* 2007; 148 (1): 173-88.
49. Andonian S., Hermo L. Cell-and region-specific localization of lysosomal and secretory proteins and endocytic receptors in epithelial cells of the cauda epididymidis and vas deferens of the adult rat. *Journal of andrology* 1999; 20 (3): 415.
50. Chinoy NJ. Structure and physiology of mammalian vas deferens in relation to fertility regulation. *Journal of Biosciences* 1985; 7 (2): 215-221.
51. Cameron D. Structure and Function of the Male Reproductive System. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2008;1-9.
52. Elektrik mühendisliği dergisi, Temmuz-Ağustos 1998 259. sayı, s:276-278
53. Tübitak-bülten,2001, Elektromanyetik Dalgalar ve insan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları. Tübitak 2001
54. Elektromanyetik Alan. *Bilim Teknik Dergisi*, ağustos 2006 S: 79-81
55. Özdemir, A.R..2004. Ankara İstanbul İzmir şehirlerinde elektromanyetik kirlilik haritasının hazırlanması ve elektromanyetik kirliliğin azaltılması yönünde öneriler. Uzmanlık Tezi Telekomünikasyon Kurumu, 125s. Ankara.

56. Halliday, D. Resnick, R. Fiziğin Temelleri (Çev: Yalçın, Cengiz) Arkadaş 23 Ankara, 1991.
57. Elektrik ve Magnetizma (Ed. Yörükoğulları, Ertuğrul), Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi, Fizik Lisans Tamamlama Proğı, Eskişehir, 1991
58. PRATA, S., (58993). EMF Handbook, Understanding and Controlling Electromagnetic Fields in Your Life, Waite Group, Melbourne, Canada.
59. Holliday D, Resnick R. Fundamentals of Physics, 2nd ed, Singapore, John Wiley & Sons Inc; 1981.
60. Giancoli DC. Elements of Physics, New Jersey, Prentice Hall Inc, 1985.
61. Keller FJ, Gettys WE, Skove MJ. Physics, New York, McGraw-Hill, Inc, 1995.
62. Mount Holyoke Collage web site [online]. 2008 [cited 2008 Feb 8] Available from: URL: http://www.mtholyoke.edu/~mlyount/MySites/Pictures/e_mag.JPG (erişim tarihi: 11.07.2012)
63. Wilson J, Hawkes JFB. Optoelectronics, Cambridge, Prentice Hall, 1989.
64. Güler G. Farklı Sürelerde Uygulanan AC Elektrik Alanların Protein Sentezine Etkisi, Doktora Tezi, Ankara, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1998.
65. Elektromanyetik dalgalar ve insan sağlığı sıkça sorulan sorular ve yanıtları Tubitak bilten. 2001. www.biltek.tubitak.gov.tr/sandik/gsm.pdf (erişim tarihi: 25.03.2008).
66. Demos Endüstriyel Sistemler, <http://elektromanyetikradyasyonolcumu.blogspot.com/2012/12/elektromanyetik-alan-kaynaklari-ve.html> (25.06.2013)
67. Yaren H, Karayılanoğlu T. Raditation and effects on human health. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005;4(4).

68. Hall JE. Radiobiology for the radiologist. Third edition. J.B. Lippincott Company, 1988.
69. Tubiana M, Dutreix J. Intoduction to radiobiology. Taylor&Francis, 1990.
70. Stell GG, Adams GE, Peckham MJ. The Biogical Basis of Radiotherapy. Elsevier, 1983.
71. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yapılarda Radyasyon Kalkanı Olarak Kullanılan Barit Agregalı Ağır Beton Elemanların Zırh Kalınlık Hesaplarının Belirlenmesi Ayşe Kaçar Danışman: Yrd. Doç.Dr. Celalettin Başyigit Yüksek Lisans Tezi Yapı Eğitimi Anabilim Dalı Isparta.
72. Özalpan A. Temel Radyobioloji. 1. Basım. İstanbul: Haliç Üniversitesi Yayınları, 2001:1-218.
73. TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası -İzmir Şubesi
74. GRUNNER, O., (1980). Intermittent electromagnetic fields and their effect on awareness and headache, Fysiatr Revmatol Vestn, **58**, p:206-215.
75. WHO, (1993). Electromagnetic fields 300Hz-300GHz, Environmaental Health Criteria137, WHO, Geneva, Switzerland
76. WHO, (1998). Electromagnetic Fields and Public Health, Public Perception of EMFRisks, Fact Sheet 184, WHO, Geneva, Switzerland
77. VAİZOĞLU, S.A, (2001), Yüksek gerilim hatlarına ve diğer faktörlere bağlı düşük frekanslı elektromanyetik kirlilik durumunun ve bazı sağlık etkilerinin belirlenmesi, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
78. Güler G. Farklı Sürelerde Uygulanan AC Elektrik Alanları,<http://www.ceptelefonline.com/tarihce.asp> (erişim tarihi:14.05.2013)

79. Elektrik mühendisliği dergisi, Temmuz-Ağustos 1998 259. sayı, s:276-278 <https://groups.google.com/forum/#!topic/tesla-turkiye/ldW4QO2Kg90> (erişim tarihi:14.05.2013)
80. Radyasyon Korunma Derneği <http://www.trkd.org.tr/uzmanimiza-sorun/75-cep-telefonlari/111-hucresel-ag-haberlesme-sistemi-nedir.html>(erisim tarihi: 25.03.2008).
81. Elektromanyetik Dalgalar Ve İnsan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular Ve Yanıtları, TÜBİTAK-BİLTEN 2001
82. M. Briceno, I. Goldberg, D. Wagner,(1999) “A pedagogical implementation of A5/1”, <http://scard.org>.
83. Ertekin, Ö. ve Özbay, A., 2000. Mobil & Wap İletişim Teknolojileri, Hayat Yayınları, Ankara, 130s.
84. Arslan, S., 2000. GSM 900 baz istasyon servis sayılarının simülasyon (benzetim) ve amaç proglama tekniklerinin kullanılması, Ankara, Gazi Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi.
85. Candan, M.M., 2002. Üçüncü Nesil Mobil Haberleşme sistemleri için Türkiye’de Uygulanacak frekansbandı, Lisans, servisler, Uygulamalar ve Ülkemizdeki Durumu, Telekomünikasyon Kurumu,Ankara, Uzmanlık Tezi, 127s.
86. Groenen, W., 2001. Migration Paths 2G to 3G Planning the Evolution to IMT 2000, ITU- D Seminar on IMT 2000 and Beyond Systems, Warsaw, Poland.
87. Bayız, Y. ve Eken, S.K., 2001. GSM'in geleceği:UMTS, İletişim Teknolojileri Bildiriler Kitabı, s 31-32.
88. YANIK, D. 2001. Üçüncü nesil (3G) mobil telekomünikasyon sistemleri ve 3G lisanslarının verilmesi konusunda dünyadaki uygulamalar ile Türkiye analizi, Telekomünikasyon Kurumu Web sitesi / Yayınlar / Teknolojik gelişmeler.<http://www.tk.gov.tr/54.html> (erişim tarihi:08.03.2012)
89. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997, 336: 186-195.

90. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am*
91. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*, 38: 313-316, 2006.
92. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, Ortiz GG, Acuña-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res*, 19: 149-165, 1995.
93. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I, Pawlik M, Sliwowski
94. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin, in the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 2587-2592.
95. Macchi MM, Bruce JN. Human physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinol* 2004; 25: 177-195.
96. Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1980;1: 109-131.
97. Hardeland R, Pandi-Perumal SK, Cardinali DP. Molecules in focus: Melatonin. *Intern J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 313-316.
98. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991;79:C153-C158.
99. Waldhauser F, Frisch H, Waldhauser M, Weiszenbacher G, Zeitlhuber U, Wurtman R. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1: 362-365, 1984.
100. Penev PD, Zee PC. Melatonin: a clinical perspective. *Ann Neurol* 42: 545-553, 1997.
101. Reiter RJ. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol*, 35: 169-175, 1991.
102. Jahovic N, Cevik H, Sehirli AO, Yeğen BC, Sener G. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. *J Pineal Res*, 34: 282-287, 2003.)

- 103.** Dubocovich ML, Masana MI, Iacob S, Sauri DM Melatonin receptor antagonists that differentiate between the human Mel1a and Mel1b recombinant subtypes are used to assess the pharmacological profile of the rabbit retina ML1 presynaptic heteroreceptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 355: 365–375, 1997.
- 104.** Reppert SM, Weaver DR, Godson C. Melatonin receptors step in to the light: Cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci*, 17: 100-102, 1996.
- 105.** Song Y, Chan CW, Brown GM, Pang SF, Silverman M. Studies of the renal action of melatonin: Evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel1a subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J*, 11: 93-100, 1997.
- 106.** Dubovich ML. Melatonin receptors: Are there multiple subtypes *Trends Pharmacol Sci*, 16: 50-56, 1995.
- 107.** Beyer CE, Steketee JD, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochem Pharmacol*, 56:1265-1272, 1998.
- 108.** Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol*, 20: 2575-601, 2002.
- 109.** Reiter RJ, Maestroni JM. Melatonin in relation to the antioxidative defense and immune systems: possible implications for cell and organ transplantation. *J Mol Med*, 77: 36-39, 1999.
- 110.** Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 44: 175-200, 2009.
- 111.** Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci*, 55: 271-276, 1994.

- 112.** Reiter RJ, Tan D-X, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci*, 7: 444-458, 2000.
- 113.** Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol*, 54: 1-9, 2007.
- 114.** Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 917: 376-386, 2000.
- 115.** Reiter RJ, Tan DX, Erren TC, Fuentes-Broto L, Paredes SD. Light-mediated perturbations of circadian timing and cancer risk: a mechanistic analysis. *Integr Cancer Ther*, 8:354-360, 2009.
- 116.** Reiter RJ, Carneiro RC, Oh C-S. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Horm Metab Res*, 29: 363-372,1997.
- 117.** Gilad E, Cuzzocrea S, Zingarelli B, Salzman AL, Szabo C. Melatonin is a scavenger of peroxynitrite. *Life Sci*, 10: 169- 174, 1997.
- 118.** Şener G, Sehirli AO, Keyer-Uysal M, Arbak S, Ersoy Y, Yeğen BC. The protective effect of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat. *J Pineal Res*, 32: 120-126, 2002.
- 119.** Kaçmaz A, User EY, Sehirli AO, Tilki M, Ozkan S, Sener G. Protective effect of melatonin against ischemia/ reperfusion-induced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today*, 35: 744-750, 2005.
- 120.** Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*, 426: 1-10, 2001.)
- 121.** Yanık, D., 2001. Üçüncü nesil (3G) mobil telekomünikasyon sistemleri ve 3G lisanslarının verilmesi konusunda dünyadaki uygulamalar ile Türkiye analizi, Telekomünikasyon Kurumu, <http://www.tk.gov.tr/Yayin/Raporlar/543.html>. (erişim tarihi:07.07.2013)

- 122.** Depinder F, Makkler K, Agarwal A. Cell phones and male infertility : dissecting the relationship. *Reprod Biomed Online*. 2007; 3:266-70.
- 123.** Fejes I, Závaczki Z, Szöllosi J, Koloszar S, Daru J, Kovács L, Pál A. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? *Arch Androl*. 2005; 51:385-93
- 124.** Davoudi M, Brossner C, Kuber W. The influence of electromagnetic waves on sperm motility. *Journal fur Urologie und Urogynakologie*. 2002; 19:18-22
- 125.** Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64:561-5.
- 126.** Salama N, Kishimoto T, Kanayama HO, Kagawa S. The mobile phone decreases fructose but not citrate in rabbit semen: a longitudinal study. *Syst Biol Reprod Med*. 2009; 55:181-7.
- 127.** Salama N, Kishimoto T, Kanayama HO. Effects of exposure to a mobile phone on testicular function and structure in adult rabbit. *Int J Androl*. 2010; 33:88-94
- 128.** Margonato V, Veicsteinas A, Conti R, Nicolini P, Cerretelli P. Biologic Effects Of Prolonged Exposure To Elf Electromagnetic Fields In Rats.I. 50 Hz Electric Fields. *Bioelectromagnetics*. 1993;14(5):479-93.
- 129.** Erogul O, Oztas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, Irkilata HC, Irmak MK, Peker AF. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study. *Arch Med Res*. 2006; 37:840-3
- 130.** (16) Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril*. 2009; 92:1318-25.

- 131.** (Farzad Rajaei^{1,2} Ph.D., Mehdi Farokhi² M.Sc., Nazem Ghasemi² M.Sc., Ali Asghar Pahlevan³ Ph.D. Effects of extremely low-frequency magnetic field on mouse epididymis and deferens ducts. Iranian Journal of Reproductive Medicine Vol.7. No.2. pp: 85-89, Spring 2009)
- 132.** De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. PLoS One. 2009;4:e6446
- 133.** Kesari KK, Kumar S, Behari J. Effects of radiofrequency electromagnetic wave exposure from cellular phones on the reproductive pattern in male Wistar rats. Appl Biochem Biotechnol. 2011; 164:546-59.
- 134.** Kilgallon SJ, Simmons LW. Image content influences men's semen quality. Biol Lett. 2005;1:253-5.
- 135.** Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. Ann Agric Environ Med. 2007; 14:169-72.
- 136.** Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. Fertil Steril. 2008; 89:124-8
- 137.** Imai N, Kawabe M, Hikage T, Nojima T, Takahashi S, Shirai T. Effects on rat testis of 1.95-GHz WCDMA for IMT-2000 cellular phones. Syst Biol Reprod Med. 2011 Jan 5
- 138.** Whole Body Microwave Exposure Emitted By Cellular Phones And Testicular Function Of Rats.
- 139.** Cep Telefonlarından Yayılan 900 Mhz Elektromanyetik Alanın Sıçan İmmün Sistemi Üzerine Etkilerinin Araştırılması
- 140.** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Dr. Tanfer Taşpınar, 2008 – Isparta

- 141.** Meral I, Mert H, Mert N, Deger Y, Yoruk I, Yetkin A, Keskin S. Effects of 900–MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs *Brain Res.* 2007 Sep 12;1169:120-4. Epub 2007 Jul 17.
- 142.** Guney M, Ozguner F, Oral B, Karahan N, Mungan T. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C. *Toxicology and Industrial Health.* 2007; 23:411-420.
- 143.** Fejes I, Zavaczki Z, Koloszar S, Szöllösi J, Daru J, Kovacs L, Pal A. Hypothesis: safety of using mobile phones on male fertility. *Archives of Andrology.* 2007; 53:105-106.
- 144.** Öktem F, Özgüner F, Mollaoglu H, Koyu, Uz E. Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Archives of Medical Research.* 2005; 36:350-355.
- 145.** Özgüner F, Öktem F, Armagan A, Yilmaz R, Koyu A, Demirel R, Vural H, Uz E. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on mobile phone-induced renal impairment in rat. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2005; 276:31-37.
- 146.** Özgüner F, Aydın G, Mollaoğlu H, Gökalp O, Koyu A, Cesur G. Prevention of mobile phone induced skin tissue changes by melatonin in rat: an experimental study. *Toxicology and Industrial Health.* 2004; 20:133-139.
- 147.** Wood A E, Loughran S P, Stough C. Does evening exposure to mobile phone radiation affect subsequent melatonin production? *Int. J Radiat. Biol.* 2006; 82:69-76.
- 148.** Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics.* 2003; 24:182-8.

- 149.** Dasdag S., Akdag M.Z, Ulukaya E, Uzunlar AK, Yegin D. Mobile Phone Exposure Does Not Induce Apoptosis on Spermatogenesis in Rats. Received for publication March 15, 2007; accepted June 13, 2007 (ARCMED-D-07-00116).
- 150.** Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64:561-5.
- 151.** Yan JG, Agresti M, Bruce T, Yan YH, Granlund A, Matloub HS. Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. *Fertil Steril*. 2007; 88:957.
- 152.** Koyu A, Cesur G, Özgüner F, Elmas O. Cep telefonlarından yayılan 900 MHz elektromanyetik alanın serum kortizol ve testosteron hormonu üzerine etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2005;12/52-56.
- 153.** Lee HJ, Pack JK, Kim TH, Kim N, Choi SY, Lee JS, Kim SH, Lee YS. The lack of histological changes of CDMA cellular phone-based radio frequency on rat testis. *Bioelectromagnetics*. 2010; 31:528-34.
- 154.** Vignera S, Condorelli R A, Vicari E, D'agata R, Calogero A E. Effects of the exposure to mobile phones on male reproduction : a review of the Literature. *Journal of Andrology*. 2012; 33:3.

10.EKLER



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

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 5-984
KONU :

17.01/2012

Sayın

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

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

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

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

With my best regards.

EK : 1 Liste


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

11. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN' a ,tez çalışma sonuçlarımın değerlendirilmesinde ve tez yazımda bana yol gösteren değerli danışmanım Doç. Dr. Çiğdem ELMAS'a ve eğitmenlik yapan hocalarım Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU' na, Prof. Dr. Celal ILGAZ' a, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL' a, Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU' na, Arş Gör. Güleser Göktaş' a;

Tezimin deney aşamasında birlikte çalıştığımız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik AD. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Bahriye Sırav' a,

Tez çalışmalarım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve her koşulda desteklerini yanımda hissettiğim Arş Gör. Gülce Naz Saraç' a, Arş Gör. C. Merve Seymen 'e, Arş Gör. Özen Akarca' ya, Anabilim Dalımızın tüm araştırma görevlilerine, yüksek lisans arkadaşlarım Betül İncebeyaz'a, Cansu Şahin'e, Tuçe Eseroğlu'na, Sinem Yücel Aytekin'e, Deniz Ergün' e, Burcu Buluç'a, çalışmalarım süresince yardımcı olan Anabilim Dalı personelimiz Recep Orhan'a,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen, koşulsuz anlayış ve sevgi gösteren, annem Esma Kurtuluş' a, babam Necmi Kurtuluş' a, abim Bekir Kurtuluş' a, sonsuz sabır ve desteği ile her zaman yanımda olan Dirier ve Karık ailesine sonsuz teşekkürlerimle.

Betül Kurtuluş Şubat
2014-ANKARA

12. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Diyarbakır'da doğdum. Aslen Ankara'lıyım. İlköğretim eğitimimi Erzurum Sabancı İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Antalya 75. Yıl Cumhuriyet Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nde tamamladım. 2006 yılında On Dokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne girdim ve 2010 yılında mezun oldum. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda 2011 yılında yüksek lisans eğitimime başladım.