T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA CEP TELEFONU MARUZİYETİNİN TESTİS MORFOLOJİSİNE OLAN ETKİLERİNİN STEREOLOJİK YÖNTEM KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI

Murat ÇETKİN
DOKTORA TEZİ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Neşe KIZILKAN

Gaziantep
2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tarih

Murat ÇETKİN

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde değerli vaktini, bilimsel desteğini ve deneyimlerini sunan ve beni her konuda destekleyen Tez Danışmanım Doç. Dr. Neşe Kızılkan'a

Her zaman desteğini hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Piraye Kervancıoğlu'na,

Doktora süresince eğitimime katkıda bulunan Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Erdem Gümüşburun'a ve Doç. Dr. Mustafa Orhan'a,

Tez çalışmamın her aşamasında gerek bilimsel gerekse manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Can Demirel'e,

Akademik gelişimimde değerli katkıları olan Prof. Dr. Hülya Erbağcı'ya,

Anabilim Dalımız öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Ömer Faruk Cihan'a,

Yardımlarından dolayı Araş. Gör. Dr. İlhan Bahşi'ye ve Uzm. Fzt. Begümhan Aliosmanoğlu'na,

Araştırmamın istatistikleri yaparak katkı sağlayan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Seval Kul'a

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan değerli Eşime, Anneme ve Babama,

Sonsuz Teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

SİMGELER ve KISALTMALAR v

TABLO LİSTESİ vii

ŞEKİL LİSTESİ viii

RESİM LİSTESİ x

FORMÜL LİSTESİ xi

ÖZET 1

ABSTRACT 2

1. GİRİŞ ve AMAÇ 3

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Testis Embriyolojisi 5

2.1.1. Cinsiyetin belirlenmesi 5

2.1.2. Gonadların gelişimi 5

2.2. Testis Anatomi ve Histolojisi 8

2.3. Testis Histofizyolojisi 14

2.4. Stereolojik Yöntem 15

2.5. Elektromanyetik Alan 17

2.5.1. Tarihsel süreç 17

2.5.2. Elektromanyetik alanın özellikleri 18

2.5.3. Elektromanyetik spektrum 20

2.5.4. Elektromanyetik alanın sağlık üzerine olan etkileri 21

2.6. Cep Telefonlarının Özellikleri 23

2.7. Cep Telefonlarının Erkek Üreme Sistemine Etkileri 26

3. GEREÇ ve YÖNTEM 28

3.1. Deney Hayvanları 28

3.2. Deney Protokolü 28

3.3. Testis Dokularının Hazırlanması 30

3.4. Histolojik İşlemler 30

3.5. Testislerin Stereolojik ve Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi 31

3.5.1. Testis hacminin değerlendirilmesi 31

3.5.2. Testis hacim oranlarının değerlendirilmesi 33

3.5.3. Seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliğinin değerlendirilmesi 35

3.5.4. Seminifer tübül uzunluğunun değerlendirilmesi 36

3.6. Testis Dokusunun Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi 37

3.7. Hormon Analizi ve Serum Demir Parametrelerinin Değerlendirilmesi 37

3.8. İstatistiksel Yöntem 38

4. BULGULAR 39

4.1. Sıçanların Rektal Sıcaklık Değerleri 39

4.2. Sıçanların Vücut ve Testis Ağırlıkları ile Gonadosomatik İndeks Değerleri 39

4.3. Sıçanların Testis Hacim Değerleri 41

4.4. Sıçanların Testis Bileşenlerinin Hacim Oranları 42

4.5. Sıçanların Testis Bileşenlerinin Hacim değerleri 47

4.6. Seminifer Tübül Çapı ve Germinal Epitel Yüksekliği Değerleri 50

4.7. Seminifer Tübül Uzunluğu Değerleri 52

4.8. Johnsen Testis Biyopsi Skorlaması sonuçları 53

4.9. Morfolojik Bulgular 54

4.10. Hormon Analizi ve Serum Demir Parametreleri 56

5. TARTIŞMA ve SONUÇ 58

6. KAYNAKLAR 72

7. EK-1 87

8. ÖZGEÇMİŞ 88

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	Adenokortikotrop Hormon
BEK	Bekleme Grubu
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CT	Cep Telefonu
DDBK	Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi
EMA	Elektromanyetik Alan
EMR	Elektromanyetik Radyasyon
EMS	Elektromanyetik Spektrum
FERR.	Serum Ferritin Düzeyi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GE	Germinal Epitel
GEY	Germinal Epitel Yüksekliği
GSİ	Gonadosomatik İndeks
GSM	Global System for Mobile Communications
ICNIRP	International Commission on Non Ionizing Radiation Protection
IRON2	Serum Demir Düzeyi
İD	İnterstisyel Doku
K	Kontrol Grubu
KO	Konuşma Grubu
KÖP	Kesit Örnekleme Payı
LH	Luteinizan Hormon
NAÖC	Noktalı Alan Ölçüm Cetveli

RFR	Radyofrekans Radyasyon
ROT	Reaktif OksijenTürleri
S	Sham Grubu
SAR	Specific Absorption Rate
STÇ	Seminifer Tübül Çapı
SRÖ	Sistematik Rastgele Örnekleme
STU	Seminifer Tübül Uzunluğu
TA	Testis Ağırlığı
TAl	Tunica Albuginea
TD	Tübüler Doku
TDBK	Toplam Demir Bağlama Kapasitesi
TH	Testis Hacmi
TP	Tunica Propria
VA	Vücut Ağırlığı

TABLO LİSTESİ

3.1. Deney grupları ve uygulama sürelerinin gösterilmesi 28

3.2. Testis biyopsi skorlama yöntemi 37

4.1. Çalışma gruplarındaki sıçanların deney öncesi ve sonrasındaki ortalama rektal sıcaklık değerlerinin karşılaştırılması 39

4.2. Çalışma gruplarındaki sıçanların testis ve vücut ağırlıkları ile gonadosomatik indeks değerlerinin karşılaştırılması 40

4.3. Çalışma gruplarındaki sıçanların ortalama testis hacimlerinin karşılaştırılması 42

4.4. Çalışma gruplarında testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının karşılaştırılması 44

4.5. Çalışma gruplarında testis parankim bileşenlerinin hacim değerlerinin karşılaştırılması 48

4.6. Çalışma gruplarının seminifer tübül çapı, germinal epitel yüksekliği, seminifer tübül uzunluğu ve Johnsen skoru değerlerinin karşılaştırılması 51

4.7. Çalışma gruplarındaki sıçanların kortizol, testosteron, FSH ve LH değerlerinin karşılaştırılması 56

4.8. Çalışma gruplarındaki sıçanların ferritin, IRON2, DDBK ve TDBK değerlerinin karşılaştırılması 57

ŞEKİL LİSTESİ

2.1. Testis'in embriyolojik gelişimi 7

2.2. Testis Anatomisi 10

2.3. Elektromanyetik spektrum 20

3.1. Deney düzeneği ve sıçanların üstten ve alttan görünümü 29

4.1. Çalışma gruplarında testis ağırlıklarının karşılaştırılması 41

4.2. Çalışma gruplarında vücut ağırlıklarının karşılaştırılması 41

4.3. Çalışma gruplarında testis hacim değerlerinin karşılaştırılması 42

4.4. Kontrol grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı 44

4.5. Sham grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı 44

4.6. Konuşma grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı 44

4.7. Bekleme grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı 44

4.8. Çalışma gruplarında interstisyel doku hacim oranlarının karşılaştırılması 45

4.9. Çalışma gruplarında tübüler doku hacim oranlarının karşılaştırılması 45

4.10. Kontrol grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı 49

4.11. Sham grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı 49

4.12. Konuşma grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı 49

4.13. Bekleme grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı 49

4.14. Çalışma gruplarında testis parankim hacimlerinin karşılaştırılması 49

4.15. Çalışma gruplarında interstisyel doku hacimlerinin karşılaştırılması 50

4.16. Çalışma gruplarında tübüler doku hacimlerinin karşılaştırılması 50

4.17. Çalışma gruplarında seminifer tübül çapı değerlerinin karşılaştırılması 52

4.18. Çalışma gruplarda germinal epitel yüksekliği değerlerinin karşılaştırılması 52

4.19. Çalışma gruplarda seminifer tübül uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması 53

4.20. Çalışma gruplarda Johnsen Testis Biyopsi Skorlarının karşılaştırılması 54

RESİM LİSTESİ

2.1. Testis'in histolojik görünümü 14

3.1. Stereolojik analiz sistemi 31

3.2. Testis hacminin nokta sayma yöntemi ile hesaplanması 32

3.3. Testis dokusunu oluşturan bileşenlerin hacim oranlarının hesaplanması 33

3.4. Seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliğinin değerlendirilmesi 36

4.1. Kontrol grubunda testis dokusunun görünümü 46

4.2. Sham grubunda testis dokusunun görünümü 46

4.3. Konuşma grubunda testis dokusunun görünümü 46

4.4. Bekleme grubunda testis dokusunun görünümü 46

4.5. Bekleme grubuna ait kesitte gelişen histopatolojik değişimlerin gösterilmesi 55

4.6. Konuşma grubuna ait kesitte gelişen histopatolojik değişimlerin gösterilmesi 55

4.7. Konuşma grubuna ait kesitte seminifer tübül lümeninde bulunan spermatogenik hücresel kitleler 56

FORMÜL LİSTESİ

3.1. Testis hacminin Cavalieri Prensibi ile hesaplanması 32

3.2. Testis dokusunu oluşturan bileşenlerin hacim oranlarının bulunması 34

3.3. Her bir testis doku bileşen hacminin hesaplanması 34

3.4. Seminifer tübül uzunluğunun hesaplanması 36

ÖZET

SIÇANLARDA CEP TELEFONU MARUZİYETİNİN TESTİS MORFOLOJİSİNE OLAN ETKİLERİNİN STEREOLOJİK YÖNTEM KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI

Murat ÇETKİN
Doktora Tezi, Anatomi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Neşe KIZILKAN
Temmuz 2015, 88 sayfa

Cep telefonlarının (CT) oluşturduğu elektromanyetik enerji dokular üzerinde ısısal, ısısal olmayan, genetik ve kanserojenik etkiler ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada, cep telefonlarından yayılan elektromanyetik alanın (EMA), sıçanların testis morfolojisine olan etkilerinin stereolojik teknikler kullanılarak değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca, üreme fonksiyonları ile ilişkili hormonal parametreler ile serum demir parametreleri de değerlendirildi. Çalışmada otuziki erkek Wistar albino sıçan (8-10 haftalık, 200±20 g) kullanıldı. Sıçanlar; Kontrol (K, n=8), Sham (S, n=8, 12 saat/gün), cep telefonu Konuşma (KO, n=8, 2 saat/gün) ve cep telefonu Bekleme (BEK, n=8, 12 saat/gün) olmak üzere randomize olarak dört gruba ayrıldı. Deney süresi bütün gruplar için 10 hafta idi. Testisin morfometrik ölçümleri bilgisayar destekli stereoloji analiz sistemi yardımıyla değerlendirildi. EMA'a maruz kalan grupların ortalama testis ve vücut ağırlıklarının K ve S gruplarına göre azaldığı belirlendi ($p<0,05$). Konuşma ve BEK gruplarının testis hacimlerinin K ve S gruplarına göre azaldığı görüldü ($p<0,05$). EMA'a maruz kalan gruplarda, K ve S gruplarına göre, interstisyel doku hacim oranlarının arttığı, tübüler doku hacim oranlarının azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). EMA'na maruz kalan grupların tübüler doku hacmi ve testis parankim hacimlerinin azaldığı belirlendi ($p<0,05$). Kontrol ve S gruplarına göre, EMA'a maruz kalan gruplarda ortalama seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliğinde anlamlı bir azalma gözlendi ($p<0,05$). Deney gruplarında, testiste gelişen dejenerasyonun özellikle germinal epiteldeki hasar sonucunda oluştuğu görüldü. Konuşma ve BEK gruplarında, kortizol seviyelerinde anlamlı bir artış, doymamış demir bağlama kapasitesi ile toplam demir bağlama kapasitesinde ise anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$). Sonuç olarak, cep telefonlarının oluşturduğu elektromanyetik alan stresi, germinal epitel dokusunu olumsuz etkileyerek testiste morfolojik ve histolojik değişikliklere neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Cavalieri prensibi, Cep telefonu, Germinal epitel, Elektromanyetik alan, Stereoloji, Testis morfolojisi

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF MOBILE PHONE EXPOSURE ON THE TESTIS MORPHOLOGY IN RATS: A STEREOLOGICAL STUDY

Murat ÇETKİN
Doctoral Thesis, Department of Anatomy
Thesis Advisor: Doç. Dr. Neşe KIZIKLAN
July 2015, 88 page

The electromagnetic energy emitted from mobile phone (MP) reveals thermal, non-thermal, genetic and cancerogenic effects on the tissues. In the present study, it was proposed to evaluate the effect of electromagnetic fields (EMF) emitted from MP on the rat testis morphology using stereological techniques. Hormonal parameters related with reproduction functions and plasma iron parameters was also investigated. A total of thirty-two male Wistar albino rats (8-10 weeks old, 200±20 g) represented in this study. Animals were randomly divided into four groups as; Control (C, n=8), Sham (Sh, n=8, 12 h/day), mobile phone Speech (S, n=8, 2 h/day) and mobile phone Stand by (ST by, n=8, 12 h/day). The experiment duration was 10 weeks for all groups. Morphometric measurements of testis was determined by the help of a computer-assisted stereological analyses system. The mean weight of testes and body weights of the EMF exposed groups were less than weights of C and Sh groups ($p<0,05$). The testis volume of ST by and S groups were less than the testis volume of C and Sh groups ($p<0,05$). The volume fraction of interstitial tissue in the EMF exposed groups was increased, volume fraction of tubular tissue was decreased than the C and Sh groups ($p<0,05$). Tubular tissue volume and testis parenchyma volume of the EMF exposed groups were decreased ($p<0,05$). A significant decline observed in the mean seminiferous tubule diamater and germinal epithelium height of the EMF exposed groups than the C and Sh groups ($p<0,05$). In the experiment groups, it was seen that testis degeneration occurred by the result of the particularly germinal epithelium damage. The cortisol level of the EMF exposed groups was significantly higher ($p<0,05$). The unsaturated iron binding capacity and total iron binding capacity was also decreased in the EMF exposed groups ($p<0,05$). In conclusion, the EMF stress constituted by mobile phones caused to morphologic and histologic changes by the negatively affects to germinal epithelium tissue.

Key wods: Cavalieri principle, Electromagnetic field, Germinal epithelium, Mobile phone, Stereology, Testis morphology

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanoğlu, zaman içerisinde değişen ve gelişen ihtiyaçları doğrultusunda yeni buluşlar keşfetmiş ve bunları günlük yaşamında etkin şekilde kullanmıştır. İnsanlığın gelişimi için dönüm noktası olan elektriksel teknolojideki gelişmeler, sonrasında ortaya çıkmış birçok yeni buluşu şekillendirmiştir. Günümüzde, elektriksel teknolojinin temel oluşturduğu birçok cihaz haberleşmede, bilimsel laboratuvarlarda, ulaşımda, askeri alanda ve tıpta kullanılmaktadır. Ancak, günlük yaşamın vazgeçilmezi haline gelen bu cihazlar farklı frekans ve şiddetlerde elektromanyetik radyasyon (EMR) yaymaktadırlar.

Son yıllarda, elektromanyetik radyasyonun olası sağlık etkileri ve sonuçları ile ilgili araştırmaların sayısı, elektronik cihazların yaygınlaşmasına paralel şekilde artmıştır. Ancak, bu çalışmaların insan sağlığına olan olası etkilerini ortaya koyan veriler oldukça kısıtlıdır. Ayrıca bu çalışmalarda elektromanyetik alanın (EMA) etkileri üzerinde bir fikir birliği bulunmamaktadır (1).

Günümüzde elektronik haberleşme araçları içerisinde yaygın şekilde kullanılan cep telefonları ilk kullanıldığı günden bu yana günlük hayatın vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. İlk başlarda her an ve her yerde insanların birbirleri ile olan iletişimine vesile olan bu cihazlar, internet teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak zamanla farklı bir boyut kazanmıştır. Cep telefonlarında bulunan internete bağlanma, müzik dinleme, fotoğraf çekme, video kaydı, video ve resim paylaşma gibi özellikler insanların cep telefonlarını haberleşmenin yanında bilgiye erişim ve eğlence aracı olarak görmesine yol açmıştır. Bu durum bireylerin cep telefonları ile olan temas sürelerinin daha da artmasına neden olmuştur.

Son yıllarda, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde cep telefonu kullanım oranlarında ciddi bir artış görülmektedir. Türkiye'de toplam cep telefonu kullanıcı sayısının 2017'ye kadar 75 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir (2). Yeni nesil cep telefonlarının albenisi ile özellikle çocuk ve gençlerin cep telefonlarına olan ilgisi günden güne artmaktadır. Öyle ki ilkokul çağındaki çocuklarda bile cep telefonu kullanımı yaygın hale gelmiştir. Yapılan bir çalışmada Türkiye'de çocukların ortalama

10 yaşında cep telefonu kullanmaya başladığı ve her dört çocuktan birinin cep telefonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (3).

Cep telefonlarının hayatımıza bu denli girmesi, bu cihazlardan yayılan EMA'ın canlı dokulara herhangi bir etkisinin olup olmadığı sorusunu akıllara getirmiştir. Son yıllarda cep telefonlarının farklı fizyolojik sistemlere olan etkisini araştıran çalışmalara paralel şekilde üreme fonksiyonlarına olan etkisi de birçok bilim insanının ilgisini çekmiş ve bu alanda yapılan çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır. Bu çalışmaların bir kısmı insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş ve cep telefonu kullanımı ile infertlite arasındaki ilişki araştırılmıştır (4-8). Diğer taraftan, bazı çalışmalarda EMA'nın etkileri hayvan modeli üzerinde incelenmiştir (9-12). Deneylerin hayvan modeli üzerinde gerçekleştirilmesi, EMA'nın üreme sistem ve organlarına olan morfolojik, morfometrik ve histopatolojik etkilerinin kolaylıkla incelenmesini mümkün kılmıştır.

Erkek üreme sistemi ile ilgili olan deneysel çalışmalarda testis'in morfometrik olarak doğru bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Ancak histopatolojik incelemeler genellikle kalitatif ve yarı-kalitatif yöntemlerle sınırlıdır. Bu yöntemler ile kontrol ve deney grupları arasında detaylı ve geçerli bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır. Bir hastalık veya deneysel işlem sonucu oluşan yapısal veya fonksiyonel değişimlerde nicelik yani rakamsal veriler daha fazla değer taşımaktadır (13). Stereolojik yöntemler, son yıllarda tıp ve biyoloji alanında yapılan araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Farklı metodolojik kuramları içeren bu yöntemler, incelenen yapıyla ilgili rakamsal verileri araştırmacıya tarafsız ve etkin şekilde sağlar (14).

Bu çalışmada, cep telefonlarının farklı modları ile oluşturulan EMA'nın sıçanların testis morfolojisine olan etkilerinin stereolojik yöntem kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca EMA'nın testis histopatolojisine, üreme ile ilişkili hormonal parametrelere ve serum demir parametrelerine olan etkileri de değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Testis Embriyolojisi

2.1.1. Cinsiyetin belirlenmesi

Embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti, ovumu dölleyen spermin cinsine (X ve Y) bağlı olarak fertilizasyon (döllenme) sırasında belirlenir. Ovumun, X taşıyan bir spermle fertilizasyonu sonucu (46,XX) zigotu oluşup bir dişi gelişirken, Y taşıyan spermle fertilizasyonunda (46,XY) zigotu oluşup bir erkek gelişir (15).

Embriyonun genetik ve kromozal cinsiyeti fertilizasyon sırasında belirlenmesine rağmen cinsiyete bağlı morfolojik özellikler embriyonik 7. haftaya kadar gelişme göstermez. Bu süreç içerisinde genital sistem her iki cinste de birbirine benzer. Bu nedenle genital sistem gelişiminin başlangıç periyodu seksüel gelişimin farklanmamış safhası olarak adlandırılır. Erkek fenotipinin gelişimi için gerekli Y kromozomu, farklanmamış gonadın medullası üzerinde testis belirleyici etkiye sahiptir. Y kromozomu tarafından düzenlenen testis belirleyici faktör, testiküler farklılaşmayı sağlamaktadır. Testis belirleyici faktör için gerekli olan SRY (Sex-determining region on Y) geninin, Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki cinsiyet belirleyici bölgede yerleştiği saptanmıştır. Sonuç olarak seks kromozom kompleksinin tipi fertilizasyonla sağlanır. Oluşan zigot kromozom kompleksinin XX veya XY olması, farklanmamış gonadın testis ya da ovarium'lara farklılaşmasını belirler (15-18).

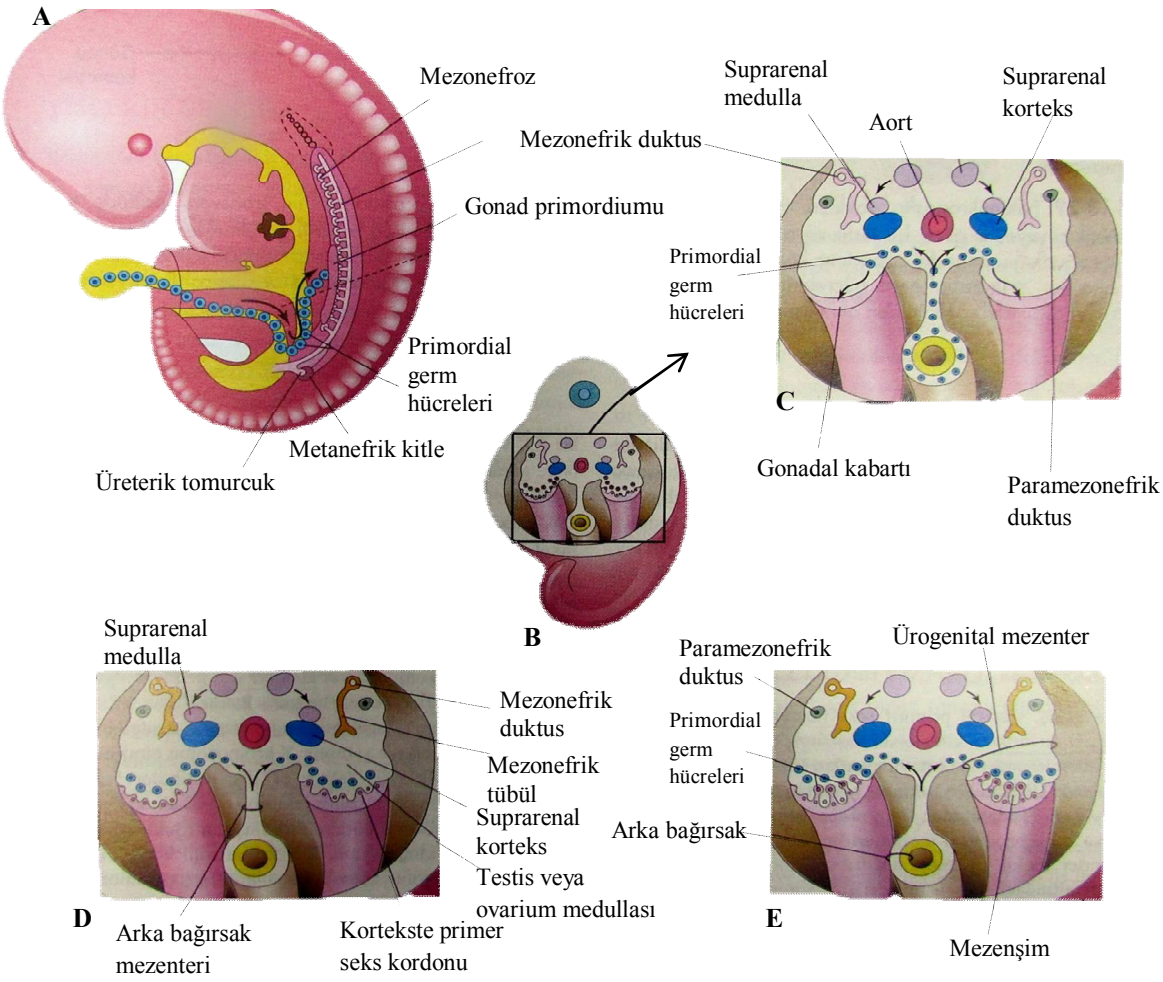
2.1.2. Gonadların gelişimi

Gonadlar (testis'ler ve ovarium'lar); karın arka duvarının mezotel epitelyumu (mezodermal epitel), epitel altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu) ve primordial germ hücreleri olmak üzere üç kaynaktan köken alırlar (15).

Gonadal gelişimin ilk safhaları 5. haftada ortaya çıkar. Mezonefrozun medialinde, mezotel epitelyumunda bir kalınlaşma meydana gelir. Bu epitelin ve altındaki mezenşimin proliferasyonu ile mezonefrozun medialinde bir kabarıklık (gonadal kabarıntı) oluşur. Parmak şeklindeki epitelyal kordonlar (primer seks kordonları),

altındaki mezenşim içerisine doğru kısa sürede büyürler. Farklılaşmamış gonad şimdi, dışta yer alan bir korteks ve içte yer alan bir medulladan oluşmaktadır. Eğer embriyo XX seks kromozom kompleksine sahip ise, farklanmamış gonadın korteksi ovarium'a farklılaşır ve medullası geriler. Embriyo XY seks kromozom kompleksi içeriyorsa medulla, testis'e farklanır ve korteks bazı kalıntıların haricinde gerileyerek dejenere olur (15).

Oldukça geniş yuvarlak primitif seks hücreleri 4. hafta başında vitellus kesesi duvarında allantoisin başlangıç yerine yakın, endodermal hücreler arasında görülürler. Embriyonun katlanmaları sırasında vitellüs kesesinin dorsal parçası embriyo içerisine dahil olur. Bu olurken primordial germ hücreleri, arka bağırsağın mezenteri boyunca gonadal kabartılara göç ederler. Altıncı haftada primordial germ hücreleri altındaki mezenşim içerisine girerler ve primer seks kordonlarına dahil olurlar (Şekil 2.1.) (15, 17).



Şekil 2.1. Testis'in embriyolojik gelişimi (15)
A; Beş haftalık embriyoda, primordial germ hücrelerinin embriyo içerisine göçü. **B**; Beş haftalık embriyo kaudalinde gonadal kabartıların yerleşimi ve içeriği. **C**; Transvers kesitte gonadal kabartılar ve primordial germ hücrelerinin gelişen gonadlara göçü. **D**; Altı haftalık embriyonun transvers kesitinde primer seks kordonları. **E**; Bir sonraki evrede farklanmamış gonadlar ve paramezonefrik duktuslar (15).

Testis belirleyici faktör, primer seks kordonlarını uyararak, onların farklanmamış gonadın medullasının derinlerine doğru uzamasına neden olur. Kordonlar burada dallanarak birbirleriyle anastomoz yaparlar ve böylece rete testis oluşur. Seks kordonlarının (semifer- testiküler kordonların) yüzey epiteli ile olan bağlantıları, kalın bir fibröz kapsül olan tunica albuginea geliştikten sonra kaybolur. Yoğun tunica albuginea gelişimi fetüste testiküler gelişim için oldukça karakteristiktir. Genişleyen testis aşamalı olarak dejenere olan mezonefrozdan ayrılır ve kendi mezenteri olan mesorşiyum ile asılı hale gelir. Seminifer kordonlar tubuli seminiferi contorti, tubuli seminiferi recti ve rete testis'e farklanırlar (15, 17).

Seminifer tübüller, interstisyel hücreleri (leydig hücreleri) oluşturan mezenşimden ayrılırlar. Sekizinci haftadan itibaren leydig hücreleri, androjenik hormonlar olan

testosteron ve andosteron salgılamaya başlarlar. Bu hormonlar mezonefrik duktusların ve dış genitallerin erkeksi nitelikte farklanmasına sebep olurlar. Testosteron üretimini koryonik gonadotropin hormonu (hCG) stimüle eder. Bu hormon miktarı, döllenmeden sonraki 8-12 haftalık periyotta en yüksek değerine ulaşır. Testosterona ek olarak fötal testis'ler, glikoprotein bir hormon olan Anti-Müllerian hormon veya Müllerian inhibitör madde adı verilen bir hormonu da salgılamaktadır. Paramezonefrik duktusların gelişimini baskılayan Anti-Müllerian hormon, sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Hormon salgılanması puberteye kadar devam eder ve sonraki dönemlerde salgı seviyesi azalır (16).

Puberteye kadar lümensiz halde kalan seminifer tübüllerde, puberteden itibaren lümen gelişimi görülür. Seminifer tübül duvarında sertoli ve spermatogonyum hücreleri olmak üzere iki tip hücre bulunur. Destek hücreleri olan sertoli hücreleri testis'in yüzey epitelinden gelişirler ve fötal testis'te seminifer tübüllerde çoğunluğu oluştururlar. Primordial germ hücreleri olan spermatogonyumlar, primordial germ hücrelerinden farklanırlar (15, 19).

Fötal testis'te sertoli hücreleri, seminifer tübüllerde çoğunluğu oluşturur. Daha sonraki gelişme sırasında, testis'in yüzey epiteli düzleşir ve yetişkin testis'in dış yüzeyindeki mezoteli oluşturur. Rete testis, efferent duktusları oluşturan 15-20 adet mezonefrik tübül ile devam eder (15).

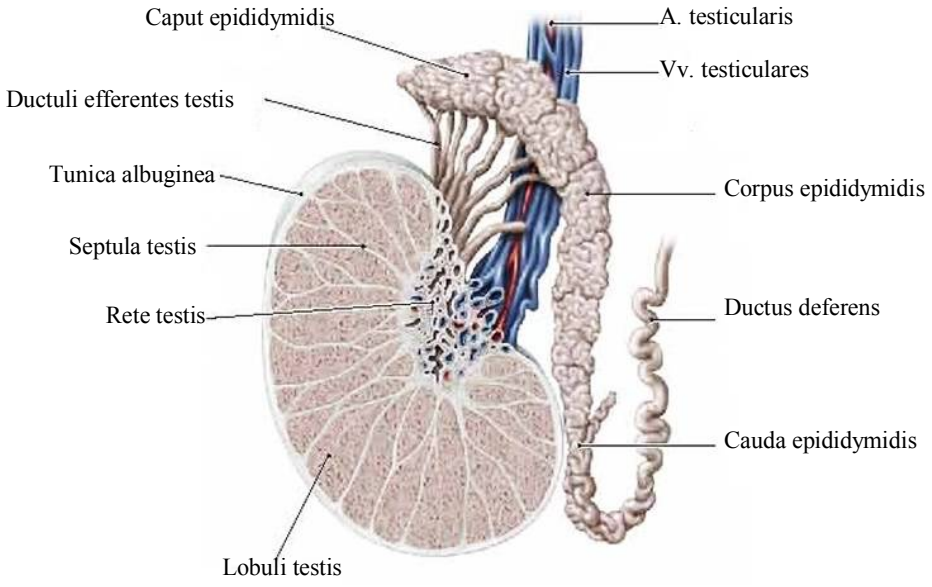
2.2. Testis Anatomi ve Histolojisi

Erkek üreme sistemi, spermin üretilmesinden ve semen adı verilen koruyucu sıvı ile birlikte kadın üreme yollarına aktarılmasından sorumludur. Bu sistem ayrıca erkek seks hormonlarının salgılanmasını sağlar. Erkek genital organları dış genital organlar ve iç genital organlar olarak iki grupta incelenmektedir. Penis, urethra masculina ve scrotum dış genital organlardır. Penis ve urethra masculina, idrar ve semeni dış ortama iletir. Scrotum ise testis, epididymis ile funiculus spermaticus'un bir kısmını torba gibi sarar. İç genital organlar; testis, epididymis, ductus deferens, prostata, gl. vesiculosa ve gl. bulbourethralis'ten oluşur. Testis'ler, sperm'i ve erkek seks hormonu olan testosteron'u üretirken; prostata, gl. vesiculosa ve gl. bulbourethralis salgıları sayesinde semenin penis'e geçişini kolaylaştırırlar. Epididymis ve ductus deferens ise semenin ductus ejaculatorius'a geçişi için bir kanal sistemi oluştururlar (20-22).

Erkekte temel üreme organları olan testis'ler, başlıca sperm ve testosteron üretiminden sorumludurlar. Testis'ler, sağ ve sol testis olmak üzere bir çift olup scrotum içinde funiculus spermaticus'a asılı durumdadırlar. Testis'ler oval şekilli olup yetişkinlerde ortalama 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10,5-14 gr ağırlığındadır. Testis'in, facies medialis ve facies lateralis olmak üzere iki yüzü, margo anterior ve margo posterior olmak üzere iki kenarı, extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki ucu vardır (20, 21).

Testis, tunica albuginea ile sarılmıştır. Tunica albuginea, mavi-beyaz renkli sıkı fibröz bir tabakadır ve arka kenarda testis'in içine doğru vertikal bölmeler şeklinde uzantılar gönderir. Testis'in damar, sinir ve sperm kanallarının geçtiği bu yapıya mediastinum testis denir. Mediastinum testis'in ön ve yan kısımlarından çıkan septula testis adındaki bölmeler, testis'i saran tunica albuginea'ya tutunurlar. Septula testis'ler, testis'i piramit şeklinde boşluklara ayırır. Bu boşlukların içinde tubuli seminiferi contorti ve tubuli seminiferi recti denilen tüp şeklindeki yapılar bulunur (Şekil 2.2.) (20).

Tunica albuginea ve septula testis'ler arasındaki boşluklarda uzun tüplerin oluşturduğu, sayıları 250-300 arasında değişen lobuli testis adındaki bez kümeleri bulunur. Lobuli testis'lerin şekli bulundukları yere göre değişiklik göstermekle birlikte merkezi kısımlarda daha uzun ve geniştirler (20). Her bir lobuli testis, sayıları 1-4 arasında değişen tubuli seminiferi contorti denilen kıvrıntılı yapıdaki bezlerden oluşur. Kör bir uç ile başlayan bu tüplerin arasında gevşek bağ dokusu bulunur. Gevşek bağ dokusunda kasılabilen peritubüler miyoid hücreler, sinirler, makrofajlar, androjen üreten leydig hücreleri, kan damarları ve lenf damarları bulunur. Her bir testis'te yaklaşık 400-600 adet tubuli seminiferi contorti bulunmakta ve bu tüplerin ortalama çapları 0,12-0,3 mm, toplam uzunlukları 70-80 cm arasında değişmektedir (22). Tubuli seminiferi contorti'ler, mediastinum testis'e doğru yöneldikçe düzleşir, sayıları azalır ve çapları genişler. Tubuli seminiferi recti denilen bu tüpler, mediastinum testis'in fibröz dokusu içinde testis'in arka kısmına uzanarak rete testis (Haller ağı) denilen ağı oluştururlar. Rete testis, mediastinum testis'in üst bölümünde yer alan ve sayıları 12-15 arasında değişen kanallara dönüşür. Bu kanallar ductuli efferentes testis'in başlangıcı olup, testis arka üst kısmında tunica albuinea'yı delerek dışarı çıkarlar (Şekil 2.2.) (20).



Şekil 2.2. Testis anatomisi (23)

Seminifer tübüller; fibröz bir bağ doku kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve komplike yapıdaki germinal epitelden meydana gelir (Resim 2.1.). Seminifer tübülü çevreleyen fibröz bağ doku tunica propria olarak adlandırılır ve fibroblast katmanlardan oluşur. Bazal laminaya yapışık en içte bulunan katman, düz kas özelliği gösteren farklı büyüklüklerde yassı myoid hücreler içerir. Bu hücrelerin bol miktarda sitoplazmik lifler içerdikleri ve kasılabilme özelliği gösterdikleri düşünülmektedir (24, 25).

Germinal epitel ise spermatogenik seriyi oluşturan hücreler ile sertoli (ya da destek) hücrelerinden oluşmaktadır (Resim 2.1.). Spermatogenik seri hücreleri, bazal lamina ve tübül lümeni arasında 4-8 tabakalı halkasal yapıda dizilim gösterir ve spermatozoon üretimiyle görevlidir. Primitif germ hücrelerinin mitoz ve mayoz bölünerek spermatozoon oluşturmalarına spermatogenez denir. Spermiyogenez ise spermatidlerin, spermatozoonlara morfolojik dönüşümünün gerçekleştiği son safhadır (24).

Spermatogenez, primitif germ hücresi olan spermatogonyum ile başlar. Spermatogonyumlar, bazal laminaya komşu hücrelerin büyük kısmını teşkil ederler (Resim 2.1.). Diğer germ hücrelerine göre nispeten küçük olup 12 µm çapındadır. Çekirdeği yuvarlak veya ovoid, 6-7 µm çapında olmakla birlikte çekirdekçik genellikle nükleer membrana yapışıktır. Spermatogonyumlar, diploid sayıda kromozom içerir ve sadece mitoz bölünürler. Erkeklerde ve diğer birçok türde özel boyama teknikleriyle yapılan çalışmalarda spermatogonyumlar, Tip A ve Tip B spermatogonyumlar olarak gruplandırılmıştır. Tip A spermatogonyumlar kök hücrelerdir ve çekirdeklerinin

boyanma tarzına göre koyu Tip A spermatogonyum ve açık Tip A spermatogonyum olarak sınıflandırılırlar. Tip A spermatogonyumlar, mitoz bölünerek kendi hücresel varlıklarını devam ettirdikleri gibi Tip B spermatogonyumlara da dönüşebilirler. Tip B spermatogonyumlar, primer spermatositlere farklılaşmadan önce birçok kez mitoz bölünme geçiren öncül hücrelerdir (24, 25).

Primer spermatositler, Tip B spermatogonyumların son kez mitoz bölünmeleriyle oluşurlar (Resim 2.1.). Diğer hücrelerden daha büyük boyutlarda olup 18 µm çapındadırlar. Çekirdekleri belirgin olup kromatin granüller, çekirdek içinde dengeli şekilde dağılmıştır. Primer spermatositler, 46 (44+XY) kromozoma ve tetraploid (4N) DNA miktarına sahiptir. Primer spermatositler oluştuktan hemen sonra iki adet sekonder spermatosit'i oluşturmak üzere birinci mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler (24, 25).

Birinci mayoz bölünmenin sonucunda sekonder spermatositler oluşur. Sekonder spermatositlerin çapları, primer spermatositlere oranla daha küçük olup 12 µm'dir. Çekirdek büyüklüğü yaklaşık 7 µm olup bir primer spermatosit ve spermatid çekirdeğinden; büyüklüğü, yuvarlak şekli, merkezi pozisyonu ve yoğun boyanan kromatin'i ile ayrılır. Sekonder spermatositler 23 kromozoma (22 + X veya 22+Y) ve diploid (2N) DNA miktarına sahiptir. Sekonder spermatositler, kısa bir interfaz safhasından sonra haploid spermatidleri oluşturmak üzere ikinci kez mayoz bölünürler. Spermatidlere dönüşmeleri hızlı bir şekilde gerçekleştiği için histolojik kesitlerde nadiren görülürler (24, 25).

Spermatidler, yaklaşık 8 µm çapındadırlar ve lümen ile seminifer epitel arasındaki sınır hattında yerleşim gösterirler (Resim 2.1.). Çekirdekleri eksantrik yerleşimli olup spermatozoonlara dönüşürlerken büyüklüklerinde belirgin bir azalma gözlenir. Spermatidler 23 kromozoma ve haploid (1N) DNA'ya sahiptirler (24, 25).

Spermatogonyumların bölünmesiyle ortaya çıkan hücreler tamamen ayrı olmayıp bu hücreler arasında sitoplazmik köprüler bulunur. Hücreler arası köprüler, tek bir spermatogonyumdan oluşan primer ve sekonder spermatosit ile spermatid arasındaki iletişimi sağlar. Bu köprüler, hücreden hücreye bilgi iletimini sağlaması nedeniyle spermatogenezde gerçekleşen hücresel aktivitelerin koordinasyonunu gerçekleştirir (24).

İnsanda, spermatogenez süresi yaklaşık olarak 64 gündür. Bu süreç her bir seminifer tübülde ve bütün seminifer tübüller arasında eş zamanlı gerçekleşmez. Yani, seminifer tübül duvarının küçük bir alanında, spermatogenez komşu bölgeden bağımsız olarak daha hızlı veya daha yavaş gerçekleşir. Bu eş zamansızlık nedeniyle, bir seminifer tübül kesitinin farklı alanlarında farklı spermatogenez evreleri gözlemlenir. Bu durum, seminifer tübülün bazı bölgelerinde neden spermatozoonların bulunduğunu, bazı bölgelerde de sadece spermatidlerin görüldüğünü açıklar. Seminifer tübül duvarında gerçekleşen hücrelerin eş zamansız farklılaşmasına seminifer epitelyum siklusu denmektedir. İnsanda spermatogenez, 4 spermatogenik siklustan oluşur ve her bir siklus yaklaşık 16±1 gün sürer (24, 25).

Spermiyogenez, spermatozoon üretim sürecinin en son evresidir. Hücre bölünmesinin gerçekleşmediği bu evrede spermatidler spermatozoonlara dönüşürler. Spermatidlerin dönüşme sürecinde; akrozom oluşur, çekirdek uzar ve yoğunlaşır, kamçı gelişir ve sitoplazmanın büyük kısmı kaybolur. Olgun bir spermatozoon oluştuğunda seminifer tübül lümenine salıverilir (24).

Sertoli hücreleri, bazal membran ile temas halinde olan ve seminifer tübül lümenine uzanan piramit şeklindeki hücrelerdir (Resim 2.1.). Sertoli hücreleri, spermatogenik seri hücrelerini kısmen sarar. Olgun bir testis'te sertoli hücrelerinin sayısı, germinal hücrelere göre daha az olup seminifer tübülde oldukça düzgün aralıklarla dizilirler. Sertoli hücreleri, diğer hücrelerden çekirdekte görülen farklılıklarla ayrılırlar. Çekirdek, farklı şekillerde olabilmektedir ve katlı çekirdek zarı ile sarılmıştır. Çekirdek içinde düzensiz yerleşimli belirgin büyük çekirdekçik görülür. Çekirdekçik, bir eozinofilik merkez ve merkezi saran düzensiz bazofilik kenardan oluşur. Sitoplazma; birçok fibril, çok sayıda mitokondri, lipit damlacıkları, demir hematoksilen ile boyanan granüller, glikojen ve yalnız erkeklerde görülen uzun ince Charcot- Böttcher kristali içerir. Komşu sertoli hücreleri birbirlerine bazolateral kısımlarından sıkı bağlantılar kurarak bağlanmışlardır. Bu sıkı bağlantılar kan-testis bariyerini oluşturur. Kan-testis bariyeri, seminifer epiteli bazal ve adluminal kompartıman olarak iki bölgeye ayırır. Spermatogonyumlar, bariyerin altında bazal kompartımanda bulunurlar. Spermatogenezde, spermatogonyumun bölünmesiyle oluşan hücreler bir şekilde sıkı bağlantıları geçerek bariyerin üzerinde bulunan adluminal kompartımana yerleşirler. Spermatosit ve spermatidler bariyerin üzerinde, sertoli hücrelerinin tepe ve yan

kenarlarındaki derin boşluklara yerleşirler. Spermatidlerin kamçı şeklindeki kuyrukları geliştikçe bu hücreler, sertoli hücrelerinin tepesinden uzanan püsküllü bir görünüm oluştururlar (24-26).

Sertoli hücreleri, gelişmekte olan spermatozoonların desteklenmesini, korunmasını ve beslenmelerinin düzenlenmesini sağlar. Spermiyogenez sırasında fazla spermatid sitoplazması rezidüel cisimcikler olarak atılır ve sertoli hücrelerinde bulunan lizozomlar bu parçaları fagosite eder (24).

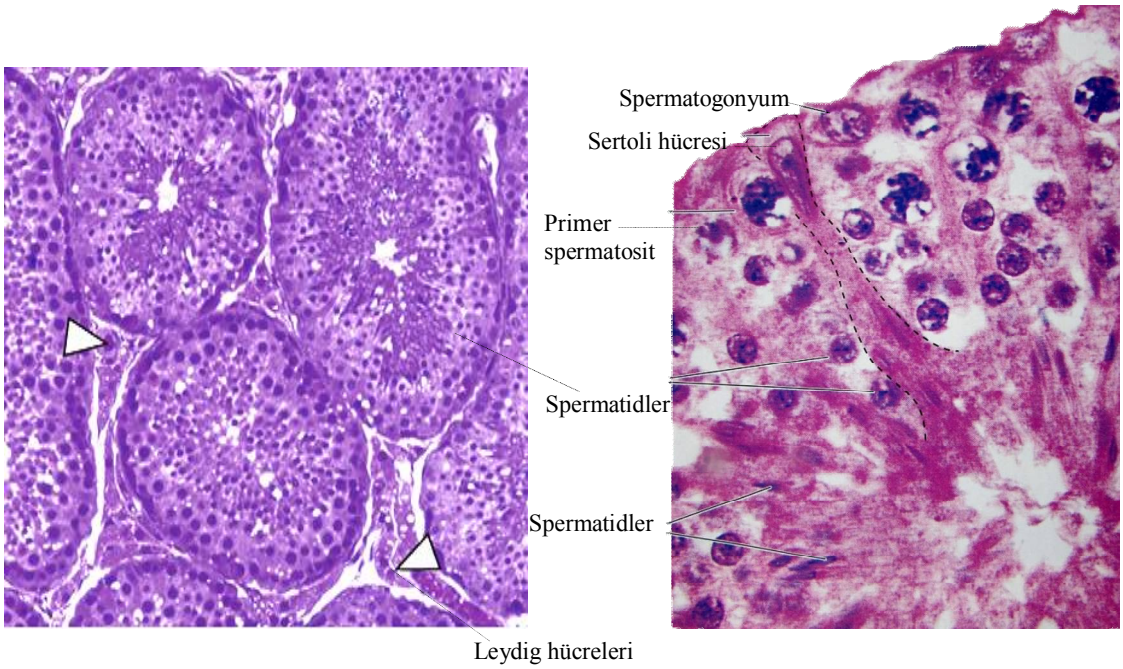
Sertoli hücrelerinin bir diğer görevi de sekresyondur. Sertoli hücreleri, sürekli olarak genital kanallar yönünde akan ve spermin taşınmasını sağlayan bir sıvı salgılar. Sertoli hücrelerinde gerçekleşen androjen bağlayıcı protein sekresyonu, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteronun kontrolü altındadır. Bu protein, seminifer tübülde spermatogenez için gerekli olan testosteronun yoğunlaştırılmasını sağlar. Sertoli hücreleri, aynı zamanda hipofiz bezinin ön kısmında sentezlenen FSH'ı baskılayan inhibin adındaki bir peptid salgılar. Sertoli hücreleri Anti-Müllerian hormon üretir. Bu hormon, emriyonik gelişim sürecinde erkek fetüste Müller (paramezonefrik) kanalların gerilemesini sağlayan bir glikoproteindir. Testosteron ise Wolf (Mezonefrik) kanallardan köken alan yapıların gelişmesini destekler (24).

Sertoli hücreleri insanda ve diğer hayvanlarda spermatozoon oluşum sürecinde bölünmezler. Bu hücreler enfeksiyon, kötü beslenme, X-ışınları gibi zararlı durumlara karşı son derece dayanıklıdırlar. Memelilerde, spermatozoon muhtemelen sertoli hücrelerinin tepesindeki mikroflament ve mikrotübüllerin katılımıyla gerçekleşen hücresel hareketler sonucunda lümene salınmaktadır (24, 26).

İnterstisyel doku, seminifer tübüllerin arasında bulunan ve bağ doku, sinirler, kan ve lenf damarlarını içeren androjenlerin üretildiği alanlardır (Resim 2.1.). Testiküler kapillerler pencerelidir ve kan proteinleri gibi makromoleküllerin serbest geçişine izin verirler. İnterstisyal boşluklarda, yoğun şekilde bulunan lenf damarları ağı, testis'ten alınan interstisyel sıvı ve lenf sıvısı arasındaki yapısal benzerliği açıklar. İnterstisyel dokuda fibroblastlar, mast hücreleri, makrofajlar ve farklılaşmış bağ doku hücreleri gibi çeşitli tiplerde bağ doku hücreleri bulunur. Pubertede, interstisyel ya da leydig hücreleri görünür hale gelir. Olgun leydig hücreleri insanda, kümeler halinde bir araya gelmişler veya ince tabakalar şeklinde kan damarları boyunca yayılmışlardır. Bu hücreler çok

köşeli veya yuvarlak şekilli olup büyük ve yuvarlak çekirdeği merkezi yerleşimlidir. Leydig hücrelerinin sitoplazması eozinofilik boyanma özelliği gösterip küçük yağ damlalarınca zengindir. Erkekte sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişiminden sorumlu leydig hücreleri erkeklik hormonu olan testosteron üretirler. Testosteron sentezi mitokondri ve düz endoplazmik retikulumda bulunan enzimlerce gerçekleştirilir (24, 26).

İnterstisyel hücre sayısı ve aktivitesi hormonal uyarılara bağlıdır. İnsanda hamilelik sırasında üretilen plasental karyonik gonadotrofik hormon maternal kandan erkek fetüse geçer ve adrojenik hormonları üreten interstisyel hücreleri uyarır. Bu hormonların varlığı erkek genital sisteminin embriyonik farklılaşması için gereklidir (24).



Resim 2.1. Testis'in histolojik görünümü (24)

2.3. Testis Histofizyolojisi

Hormonlar, spermatogenez sürecinde en önemli etkiye sahip yapılardır. Spermatogenez, hipofiz bezinin ön kısmından sentezlenen FSH ve luteinizan hormon (LH)'un testis hücreleri üzerindeki etkilerine bağlıdır. LH, interstisyel hücrelere etki eder ve spermatogenik sıra hücrelerinin normal gelişimi için gerekli testosteron üretimini stimüle eder. Bununla birlikte salgılanan testosteron miktarı, uyarıcı LH miktarıyla doğru orantılıdır. Leydig hücreleri, testis'lerin testosteron salgılamadığı çocukluk döneminde hemen hemen hiç görülmezler. Leydig hücreleri, yenidoğan erkek çocukta

yaşamın ilk birkaç ayında ve puberte sonrası erişkin dönemde bol miktarda testosteron salgılarlar. Puberte sonrasında, testosteron salgısının yeniden başlaması ile scrotum ve testis'lerde 20 yaşından önce yaklaşık 8 kat kadar bir büyüme görülür. Buna ek olarak testosteron, sekonder seks karakterlerini geliştirir (24, 27). FSH, seminifer tübüllerde özgül FSH reseptörleriyle sertoli hücrelerine bağlanır. Bu olay, hücrelerin büyümesine ve çeşitli spermatogenik maddelerin salgılanmasına neden olur. Seminifer tübüller sperm yapımını azalttığında, ön hipofizden FSH salgısı belirgin olarak artar. Bu durumun tersine, spermatogenez'in hızlanması ile FSH salgısı azalır. Ön hipofiz üzerindeki bu negatif feedback etkinin sebebi, sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin adı verilen başka bir hormondur. Bu hormon, ön hipofiz bezi üzerinde doğrudan FSH salgısını baskılar. FSH aynı zamanda sertoli hücrelerinden androjen bağlayıcı protein'in sentezlenmesini ve salgılanmasını sağlar. Bu protein testosteron ile birleşir ve testosteronu seminifer tübüllerin lümenine taşır. Spermatogenez, testosteron ile stimüle edilirken, östrojen ve progesteron ile inhibe edilir (24, 27).

2.4. Stereolojik Yöntem

Stereoloji, yapıların iki boyutlu olan histolojik kesitlerinden veya kesit görüntülerinden o yapıların üç boyutlu görüntüleri hakkında tarafsız, etkin ve kesin veriler elde etmeyi sağlayan bilim dalıdır. Stereolojik yöntemlerle objelerin hacimleri, yüzey alanları, yoğunlukları ve uzunlukları gibi önemli sayısal verilere tarafsız ve etkin şekilde ulaşılabilinir (14, 28). Tarafsızlık; gerçek değerden sistematik sapma göstermeyen ve tekrarlandıkça gerçek değere yaklaşan ölçümleri belirtir. Etkinlik; gerektiği kadar birey ya da örneklem kullanarak kısa bir zamanda daha az değişkenlik gösteren ve yeterli doğrulukta sonuçlar elde etme prensibidir (29).

Stereolojik uygulamaların temelinde "sistematik rastgele örnekleme" prensibi bulunmaktadır. Bu modelde, bileşenlerine ayrılarak incelenmesi gereken yapıda bir örnekleme yapılacağı zaman, tüm bileşenlere yapıyı temsil edebilme açısından eşit olasılıklı şans verilmesi temel prensiptir. Burada "sistematik" sözcüğü ile örneklemenin belli aralıklarla yeniden tekrarlanmasını, "rastgele" sözcüğü ile belli aralıklarda gerçekleşen tekrarlarda ilk elemanının tarafsız bir biçimde seçilmesi ifade edilmektedir (30).

Düzenli şekli olan yapıların hacimleri matematiksel formüllerle kolaylıkla hesaplanırken düzensiz şekli olan yapıların hacimlerini hesaplamak zordur. Vücutta ilgilendiğimiz yapılar düzensiz şekle sahiptirler ve çoğu zaman çevrelererindeki bileşenlerden ayırt edilemezler. Bu durumda, stereolojik bir yöntem olan Cavalieri prensibi ile ilgilenilen yapıların hacimleri kolaylıkla hesaplanır. Cavalieri prensibi ilk kez İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri (1598-1647) tarafından tanımlanmıştır. Stereolojik yöntemler içinde en sık kullanılan hacim hesaplama yoludur (29, 31, 32).

Bu yöntemde hacmi hesaplanacak yapı, eşit aralıklı ve birbirine paralel kesitlerle başından sonuna kadar dilimlere ayrılır. Daha sonra her bir dilimin aynı tarafa bakan yüzeylerinin alanı hesaplanır. Tüm dilimlerden elde edilen toplam yüzey alanı değeri, dilimlerken kullandığımız ortalama dilim kalınlığı ile çarpılırsa yapının toplam hacmi elde edilir (29, 31).

Yüzey alanına, bir noktalı alan ölçüm cetvelinin ölçüm yapılancak kesitin üzerine atılıp ilgilenilen yapıya denk gelen noktaların tümünün sayılmasıyla (nokta sayma yöntemi) ulaşılır. Ölçüm cetvelindeki her bir nokta bir birim alanı temsil eder. Bu birim alanın nokta sayısıyla çarpılmasıyla kesit yüzey alanına ulaşılır (29, 31).

Hacim oranı, herhangi bir yapıyı oluşturan alt bileşenlerin tüm yapının hacmine (referans hacim) oranını belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılır. Hacim oranını hesaplamak için nokta sayma yöntemi ve Cavalieri prensibi kullanılmaktadır. Bileşenlerin, yapının tamamına göre olan hacim oranlarını bulmak için, noktaların referans hacim ile bileşenler arasında ne oranda dağıldıklarının saptanması gereklidir. Bunun için, uygun sıklıkta noktalar içeren cetvel, kesit görüntüsünün üzerine atılır. Böylece bileşenlerin izdüşümlerine ve bileşenlerde dahil olmak üzere tüm referans hacme isabet eden noktaların sayısı belirlenir. Bu iki değer birbirleriyle oranlandıklarında söz konusu bileşenin hacim oranı tarafsız olarak hesaplanır. Eğer bileşeni içeren yapının toplam hacmi biliniyorsa hacim oranı bilinen bileşenin toplam hacmi de buradan hesaplanabilir (29, 31, 33).

Farklı donanımlardaki stereoloji analiz laboratuvarları günümüzde, stereolojik yöntemlerin hızlı bir şekilde uygulanması için kullanılmaktadır. Stereoinvestigator, stereolojik hesaplamaları hızlı ve doğru bir şekilde yapmaya yarayan özel bir yazılım olup bu yazılım sayesinde verilerin toplanması için geçen süre an aza iner.

Erkek üreme sistemi ile ilgili olan deneysel çalışmalarda testis'in morfometrik olarak doğru bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Ancak histopatolojik incelemeler genellikle kalitatif ve yarı-kalitatif yöntemlerle sınırlıdır. Bu yöntemler ile kontrol ve deney grupları arasında detaylı ve geçerli bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır. Bir hastalık veya deneysel işlem sonucu oluşan yapısal veya fonksiyonel değişimlerde nicelik yani rakamsal veriler daha fazla değer taşımaktadır (13).

Testis'te yapılan ölçümlerde en sık model temelli yöntemler kullanılmaktadır. Hücrelerin şekli ve boyutuyla ilgili varsayımlar ile gerçekleştirilen ölçümlerde, oluşabilecek hataları en aza indirmek ve taraflı ölçümleri düzeltmek için matematiksel düzeltme formülleri uygulanmaktadır. Stereolojik yöntemler, şekil ve boyut ile ilgili varsayımlardan bağımsız olarak, araştırmacıya etkin ve rasyonel veri sağlamaktadır (13).

Bu çalışmada gerek örnekleme aşamasında gerekse mikroskobik değerlendirme sürecinde, alışılmış yöntemlerden farklı olarak stereolojik yöntemler kullanılmıştır. Testis dokusundan kesitler elde edilirken "sistematik rastgele örnekleme" prensibine uyulmuş ve böylece elde ettiğimiz kesitlerin dokunun tamamını eşit olasılıkla temsil etmesi sağlanmıştır. Sistematik rastgele örnekleme prensibi, histolojik kesitlerde yapılan ölçümlerde de göz önünde bulundurulmuştur. Testis hacminin, testis bileşenlerinin hacim oranlarının ve bu bileşenlerin hacimlerinin hesaplanmasında ise Cavalieri prensibinden yararlanılmıştır. Bu sayede ölçümler sonucunda ulaşılan veriler, hızlı, tarafsız ve güvenilir şekilde elde edilmiştir.

2.5. Elektromanyetik Alan

2.5.1. Tarihsel süreç

Elektrik akımının biyolojik sistemlere olan etkisi ilk olarak 18. yüzyılda araştırılmıştır. Fizikçi ve anatomi profesörü olan Luigi Galvani (1737-1798), bir kurbağanın kasına temas ettirilen iki metalin kasta seyirmelere neden olduğunu gözlemlemiştir. Ondokuzuncu yüzyılda, elektrik ve manyetizmanın medikal uygulamalarındaki gelişim hızlı bir şekilde devam etmiştir (34). Bu alandaki çalışmalar Faraday, Ampere, Gauss, Maxwell ve düşük frekanslı akımların kas ve sinir dokulara olan etkileri üzerine çalışan

Jacques Arsenne d'Arsonval tarafından sürdürülmüştür. Nicola Tesla ise (1856-1943) birçok alternatif akım cihazının temeli olan "dönen manyetik alan"ı bulmuştur (34, 35).

Elektromanyetik alanların olası biyolojik etkileri ile ilgili ciddi çalışmalar ikinci dünya savaşından sonra başlamıştır. 1970'lerin ortalarında araştırmacıların ilgisi Radyo Frekans Radyasyonun (RFR) sağlık üzerine olan olası etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Sonraki yıllarda basının da katkısı ile toplumun ilgisi RFR'dan aşırı düşük frekanslı alanlara yönelmiştir. Son yıllarda ise cep telefonlarından yayılan radyofrekans dalgalara olan ilgi, bu cihazların kullanımının dünya genelinde yaygınlaşması nedeniyle oldukça artmıştır. Elektriğin ve buna bağlı olarak elektromanyetik alanların biyolojik sistemler üzerine olan etkileri gelecekte fizik, mühendislik, biyoloji, tıp, sağlık, çevre ve yönetim gibi bilimsel alanlar içerisinde araştırılmaya devam edilecektir (34).

2.5.2. Elektromanyetik alanın özellikleri

Elektriksel yükler, gerek negatif (elektron) gerekse pozitif (proton) olsun Coulomb (C) olarak adlandırılan birim ile ölçülürler. Elektronların bir yerden başka bir yere hareketiyle statik elektrik oluşur. Elektriksel alan (E), elektrik akımı varlığında veya pozitif ve negatif yükler birbirlerinden ayrıldığında oluşur. Bu ayrılmaya bağlı gelişen potansiyel fark voltaj olarak adlandırılır. Coulomb kanunu, bir yükün diğer bir yük üzerinde bir kuvvet oluşturacağını ifade eder. Elektriksel alan, bir yük üzerine başka bir yükün varlığında etkiyen kuvvet olarak da tanımlanabilir. Elektriksel alanın (E) temel birimi Newton/Coulomb'dur ve bu eşitlik Voltaj/Metre'ye eşittir (34).

Elektriksel yük taşıyan parçacıkların hareketi, yük değişim oranı olarak tanımlanan elektrik akımını oluşturur. Bir kesit üzerinden birim zamanda geçen yük miktarı elektrik akımının büyüklüğünü verir. Elektrik akımının birimi Amper (A)'dir. Elektriksel alanlar, elektriksel aletlerin yakınında güçlü olup cihaza olan mesafenin arttırılmasıyla etkileri azalır (34).

Yüklerin hareketiyle, yüklerden birinin diğerine etki ettiği başka bir kuvvet de açığa çıkar. Bu vektörel niceliğe manyetik alan şiddeti (H) denir. Elektrik akımı düz bir hatta ilerlerken manyetik alanlar bu hattı sirküler olarak çevreler. Manyetik alanın birimi Amper/Metre'dir. Eğer ortamda alternatif akım (Alternating current: AC) var ise manyetik alan, elektriksel alan ile aynı sıklıkla dalgalar halinde seyredecektir. Hem

elektriksel hem de manyetik alanın var olduğu bu alan, EMA olarak adlandırılır (34, 36). Elektromanyetik alanların frekansları 0 Hz-1 THz (1THz=10^{12} Hz) aralığındadır ve dalgaboyları havada 1 μm'den daha uzundur (37). Manyetik alanlar; iletim ve dağıtım hatları, trafolar, şebeke koruyucuları, elektrik panelleri ve diğer elektriksel araçlardan kaynaklanabilir. Manyetik alanlar insanlara, binalara ve metallere kolaylıkla penetre olabilir.

Düşük frekanstaki elektromanyetik dalgalar EMA olarak ifade edilirken çok yüksek frekanslar ise EMR olarak adlandırılır. Bir elektromanyetik dalgada birbirlerine dik, elektriksel ve manyetik alan olmak üzere iki alan bulunur. Bu iki alan havada veya bir boşlukta saniyede 300 milyon metreye yakın bir hızda birlikte ilerlerler (biyolojik dokular gibi maddelerde daha yavaş ilerler). Elektriksel alan ile manyetik alanın gücü periyodik olarak değişir (34).

Dalga boyu ise iki dalga sinyalinin arasındaki mesafe olup λ ile gösterilir. Dalga boyu; $\lambda = c/f$ olarak ifade edilir. Burada c; faz hızını, *f*; frekansı yani her saniyedeki siklusu ifade eder (Hz). Eğer frekans artarsa dalga boyu kısalır ve objelere daha fazla enerji geçişi gerçekleşir (38).

Elektromanyetik radyasyonun anlatımında frekans birimi olan Hertz'in farklı değerleri kullanılmaktadır. Örneğin;

Kilohertz (KHz), saniyedeki 1000 dalga siklusunu
Megahertz (MHz), saniyedeki 1.000.000 dalga siklusunu
Gigahertz (GHz), saniyedeki 1.000.000.000 dalga siklusunu ifade eder.

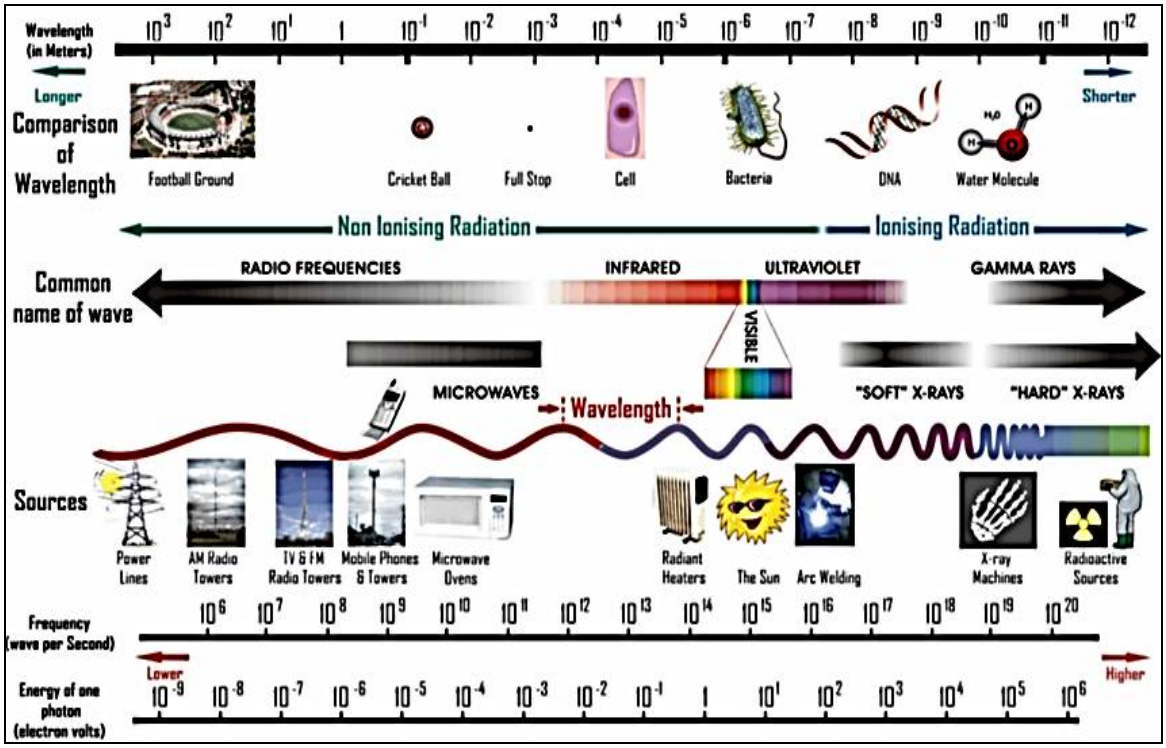
Amplitude Modulation (AM) yayınlar 1 MHz'lik bir frekansa sahip olup dalga boyları yaklaşık 300 metre kadardır. Mikrodalga fırınlar ise 2.45 GHz'lik frekansa sahip olup dalga boyları sadece 12 cm'dir (34).

Bir elektromanyetik dalga foton adındaki çok küçük enerji paketlerini içermektedir. Her bir fotondaki enerji frekans ile orantılıdır. Düşük enerjili fotonlar (Örneğin; radyofrekans radyasyon) daha çok dalga özelliği gösterirken yüksek enerjili fotonlar (Örneğin; X ışınları) daha çok partikül gibi hareket ederler (34).

Özgül soğurma hızı (Specific Absorbtion Rate-SAR), elektromanyetik enerjinin vücut dokuları tarafından soğurulma hızı olup birimi W/kg'dır. İnsan vücudunda bir derecelik sıcaklık artışı için bir kg doku başına 4W güç soğurulması gerekir. İnsanların genel yaşam alanlarında bu değerin 1/50'si olan 0.08 W/kg SAR sınır değeri olarak kabul edilmiştir (39).

2.5.3. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik spektrum (EMS), EMR ve farklı ışınım türevlerinin dalga boyları veya frekanslarına göre bu spektrumdaki göreceli yerlerini ifade eden kavramdır. Herhangi bir cismin spektrumu, o cisim tarafından çevresine yayılan karakteristik net elektromanyetik radyasyonu ifade eder. EMS, aşırı düşük frekanslı alanları, çok düşük frekanslı alanları, radyofrekans radyasyonu, infrared radyasyonu, görünür ışıkları, ultravioleyi, X-ışınları ve frekansı 10^{24} Hz'i geçen gama ışınlarını içerir (Şekil 2.4.) (34).



Şekil 2.3. Elektromanyetik spektrum (40)

Frekansa göre EMR, iyonize ve iyonize olmayan radyasyon olarak da sınıflandırılabilir. İyonize olmayan radyasyon, EMS'un düşük foton enerjili (düşük frekanslı) kısmı için kullanılan genel bir terimdir. Bu dalga boyundaki alanlara maruz bırakılan materyalde

atomik bağlar bozulmaz fakat bu alanların materyal üzerinde ısınma gibi güçlü bir etkisi vardır. İyonize olmayan radyasyonun doğal kaynakları az ve son derece zayıftır. Bu doğal kaynaklara güneş, yıldızlar ve diğer kozmik kaynaklar gösterilebilir. Çevremizdeki insan yapısı olan elektromanyetik enerji şiddeti doğal seviyelerden daha yüksektir. EMS'un iyonize olmayan kısmı üç temel aralıkta incelenir. Bu aralıklar aşırı düşük frekanslı alanlar (3 KHz'e kadar), radyofrekans radyasyon (3KHz-300 GHz), ultraviole ve infrared radyasyondur. Cep telefonu kaynaklı radyasyon, iyonize olmayan radyasyon grubunda yer alır (34).

İyonize radyasyonda, elektronların atomlardan ayrılmasına neden olan enerji dalgaları bulunur. X ışınları, gamma ışınları ve kozmik ışınlar bu grup içinde yer alırlar. Bazı kaynaklar ultraviole ışınları da bu sınıfta değerlendirmektedir. Bu yüksek frekanslı (f>10^{15} Hz) radyasyon tipi kısa dalga boyuna ve yüksek enerjiye sahiptir. İyonize radyasyon hücrelerin kimyasal dengesini bozabilir, hücre organellerini hasara uğratabilir ve DNA zincirinin bozulmasına neden olarak genetik yapıya zarar verebilir (34, 41).

2.5.4.Elektromanyetik alanın sağlık üzerine olan etkileri

Endüstride, bilimsel laboratuvarlarda, tıpta, askeri alanda ve yerel uygulamalarda EMR yayan birçok cihaz kullanılmaktadır. Elektromanyetik radyasyonun, sağlık üzerine olan olası etkileri ile ilgili endişeler her geçen gün artmaktadır. Elektromanyetik radyasyonun olası sağlık etkileri ve sonuçları ile ilgili araştırmaların sayısının artmasına rağmen, bu çalışmaların insan sağlığına olan etkilerini ortaya koyan veriler kısıtlıdır. Ayrıca bu çalışmalarda EMA'nın olası etkileri üzerinde bir fikir birliği bulunmamaktadır (1).

Elektromanyetik alanın biyolojik etkileri ısısal (termal) ve ısısal olmayan (non-termal) etkiler olarak sınıflandırılabilir. Bu etki mekanizmaları neticesinde EMA, vücudun farklı sistem ve organlarını olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (42). Elektromanyetik alanın biyolojik sistemlere olan etkilerini araştıran epidemiyolojik çalışmaların yanında bu etkileri organ, doku ve hücresel düzeyde araştıran çalışmalar da mevcuttur (43). Feychting ve ark., mesleki EMA'na maruziyetin Alzheimer hastalığının görülme riskini arttırdığını ifade etmişlerdir (44). Akerstedt ve ark., 50 Hz frekansındaki EMA'nın uyku

kalitesini olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (45). Danulesku ve ark., EMA'nın kardiyovasküler sistem hastalıkları için bir risk oluşturabileceğini belirtmişlerdir (46).

Elektromanyetik radyasyon, elektronların enerji seviyelerini ve dönme hareketlerini değiştirebilmekte ve süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini içeren reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini arttırabilmektedir. Bu nedenle EMR'a maruz kalınması artmış ROT ile ilişkilidir (1).

Oksidatif stres, ROT ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin kaybolması şeklinde tanımlanabilir. Oksidatif stresin artmasıyla karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması olumsuz etkilenir. Oksidatif stres, birçok dejeneratif hastalıkla, kardiyovasküler hastalıklarla, kanser, katarakt ve yaşlanma ile ilişkilidir (47).

Demir, her bir hücrenin fonksiyonunu gerçekleştirmesi için gerekli olan temel bir element olup hemoglobin aracılığı ile oksijen taşır. Hemoglobin üretiminde kullanılan demir, gıdalar veya demirin yeniden kullanıma sunulması ile sağlanmaktadır. Depo demir miktarı, vücuda demir alımı veya vücuttan demir kaybı şeklinde görülen metabolik olayların bir denge içinde gerçekleşmesi için gereklidir. Depo demiri ferritin veya hemosiderinden oluşur (48). Feritin düzeyleri, toplam vücut demir depolarını yansıtır. Feritin, demiri her an kullanıma hazır şekilde depolarken bunu toksik olmayan bir şekilde gerçekleştirir (49). Transferrin, başlıca karaciğerde sentezlenen apotransferrine Fe^{3+} bağlanmasıyla oluşur (48). Demirin plazma transportunda görevli bir proteindir (50). Demir bağlama kapasitesi, kandaki transferrin miktarının ölçümüdür (51). Plazma transferrinin yaklaşık %60-70'i demir bağlamamış durumdadır ki bu da doymamış demir bağlama kapasitesi olarak ifade edilir (UIBC/DDBK). Toplam demir bağlama kapasitesi'ne (TDBK), DDBK ile serum demir seviyesinin toplanmasıyla ulaşılır (52).

Vücuttaki demir miktarının azaldığı durumlarda (demir eksikliği anemisinde), antioksidan enzim sistemlerinin nasıl değiştiği ve bu enzimlerin görevleri net bir şekilde tanımlanmamıştır (53). Kurdoglu ve ark., demir eksikliği anemisi olan hastalarda oksidatif stresin kontrol grubuna göre arttığını, antioksidan enzim seviyelerinin ise azaldığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca 6 hafta boyunca uygulanan demir takviyesinin oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (54). Bu çalışmadan farklı şekilde

kanda artmış demir seviyesinin, ROT'nin artışına neden olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (55, 56).

Elektromanyetik alan ile demir metabolizması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı oldukça az olmakla birlikte bu çalışmalarda EMA'nın demir parametrelerini olumsuz etkilediği görülmüştür (57, 58). Bu çalışmalarda EMA'nın demir metabolizmasına olan etki mekanizması da net bir şekilde tarif edilmemiştir.

Akut, aralıklı veya kronik hipoksinin erkek üreme sistemine olan etkisi uzun süredir bilinmektedir. Hipoksi durumunda azalmış sperm sayısı ve hareketliliği ile anormal spermin morfolojisi görülmektedir. Ayrıca germinal epitelde histopatolojik ve sayısal değişikliklerle de karşılaşılmaktadır (59). Yapılan bir çalışmada akciğer hastalığına bağlı gelişen hipoksi durumunda serum testosteron seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (60). Diğer çalışmalarda ise hipoksinin bir nedeni olan orak hücre anemisi durumunda sperm morfolojisinin ve üreme fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (61, 62). Serum demir parametrelerinin azalmasına bağlı gelişen anemi durumu da hipoksinin nedenlerindendir.

Çalışmamızda öncelikle EMA'nın serum demir parametrelerine olan etkisi araştırılmıştır. Buradan ulaşılacak sonuca göre, olası demir eksikliğine bağlı gelişebilecek hipoksi tablosu ile testis morfolojisi arasındaki ilişkinin de gözlenmesi amaçlanmıştır.

2.6. Cep Telefonlarının Özellikleri

Teknolojideki gelişmelere ve modern hayatta insan ihtiyaçlarının artmasına bağlı olarak elektromanyetik dalga üreten cihaz kullanımı her geçen gün yaygınlaşmıştır. Cep telefonları günümüzde kullanılan haberleşme cihazlarından biri olup kullanım oranı dünya genelinde her geçen gün artmaktadır. Uluslararası Telekomünikasyon Birliğine (ITC) göre 2013 yılında dünya genelinde yaklaşık 6.8 milyar cep telefonu abonesi bulunmaktadır (63). Bilgi Teknolojileri Kurumunun raporuna göre 2014 yılı ilk çeyreğinde Türkiye'deki cep telefonu abonesi sayısı 70 milyonun üzerinde olup 3G abone sayısı 50 milyona ulaşmıştır. (64).

Mobil iletişim sistemleri dünyada 1980'lerin başlarında yayılmaya başlamıştır. Telefon ağına radyo bağlantısı ve hareketlilik eklenmesi iletişimde bir dönüm noktasıdır. Bu

yıllarda America, Avustralya ve Asya'nın bir bölümünde AMPS (Advanced Mobile Phone Service) temelli iletişim ağı kullanılmıştır. Kullanılan diğer ilk nesil (First Generation-1G) sistemler ise NMT (Nordic Mobile Telephone) ve TACS (Total Access Telephone System)'dır (34, 65).

İlk nesil mobil sistemlerini 1990'lı yılların başında ikinci nesil (Second Generation-2G) iletişim sistemleri takip etmiştir. 2G sistemleri kullanılan dijital modülasyon ile daha çok sayıdaki aboneye daha iyi servis kalitesi ve veri transferi gibi farklı servis olanakları sağlamıştır. Günümüzde dünya genelinde üçüncü nesil (Third Generation-3G) hızlı mobil geniş bant internet kullanımı sağlayabilen bağlantı teknolojisi kullanılmaktadır. Bu teknoloji cep telefonu üzerinden ses, bilgi, video ve görüntü paylaşılmasına olanak sağlamaktadır. Bazı ülkelerde ise dördüncü nesil (Fourth Generation-4G) bağlantı teknolojisi kullanılmaya başlanmış olup gelecekte beşinci nesil (Fifth generation-5G) bağlantı sistemlerinin kullanılması planlanmaktadır (34).

Mobil İletişim İçin Küresel Sistem (Global System for Mobile Communications-GSM), kullanılan en yaygın mobil telefon sistemidir. GSM, 1990'ların başında ortak bir mobil sistem eksikliğinin genel olarak dünya çapında bir problem oluşturması üzerine ortaya çıkmıştır. Bu sistemin gelişimi, 1982'de Posta ve Telekomünikasyon İdareleri Avrupa konferansı içindeki Mobil iletişim özel grubu (Groupe Spécial Mobile: GSM) ile başlamıştır. Önceleri GSM kavramı, bu grubun baş harflerinin kısaltılması olarak kullanılmışsa da 1989'da Avrupa Telekomünikasyon Standartları Enstitüsünün kurulmasıyla GSM, bu kurumun teknik kurulu halini almıştır. GSM ağının dünya genelindeki hızlı büyümesiyle GSM, Mobil İletişim İçin Küresel Sistem olarak yeniden adlandırılmıştır (65).

GSM şebekesi; santral, baz istasyonu sistemi ve mobil telefondan oluşur. Baz istasyonu sisteminde; baz istasyonu ve baz istasyonu kontrol ekipmanı yer alır. Santral, mobil telefon hücresel sisteminin kontrol birimidir ve bütün ağın yönetilmesini sağlar. Baz istasyonu, radyo dalgalarının mobil telefona gönderildiği istasyondur. Cep telefonunun, baz istasyonuna olan mesafesine göre dalgalar arttırılır veya azaltılır. Baz istasyonu kontrol ekipmanı ise yüksek kapasiteli bir anahtardır ve radyo dalgalarının düzenlenmesini sağlar. Mobil abonelerinin GSM ağı içinde servis aldıkları bölge hücre (cell) olarak adlandırılır. Her abone hücre alanında konuşmak için ayrı ve geçici bir radyo kanalı kullanır (34, 66).

Radyo frekans bandında 1G telefon sistemleri 150MHz-450 MHz frekans aralığında çalışmaktadır. 2G telefon sistemleri 900 MHz-1800 MHz frekans aralıklarında çalışırken evlerde kullanılan kablosuz telefon sistemleri 1800 MHz frekans bandında çalışmaktadırlar. 3G sistemler, çoklu ortam ve internet servisleri için yüksek veri hızlarında haberleşme sağlamaktadır. Frekans bandları 1900MHz-2025 MHz ve 2110 MHz-2200 MHz aralıklarındadır (67).

Türkiye'de kullanılan haberleşme sistemleri GSM 900 ve DCS 1800 (Sayısal Hücresel Sistem 1800)'dür. DCS 1800 sistemini, GSM'in 1800 MHz'de çalışan türü olarak tanımlanabilir (68). GSM 900'ün çalışma frekans bandı 880-960 MHz, DCS 1800'ün frekans bandı ise 1710-1880 Mhz'dir (39). GSM'e bağlı telefonlar pulslu sinyallerini, 580 µs'lik sürelerde ve 217 Hz'lik frekansta iletirler. Cep telefonları konuşma (Speech), sessiz (Silent) ve bekleme (Standby) gibi farklı konumlarda kullanılabilir. Sessiz modu, batarya tasarrufu sağlar ve 2 Hz frekansında çalışırlar. Bekleme modunda telefon açık olduğu fakat aktif aramanın olmadığı konumdur. Taşıyıcı sinyallerin frekansı 2 Hz'in daha altındadır. Bu nedenle GSM sinyalleri telefonun farklı konumlarında değişkenlik gösteren 2, 8, 217, 1733 Hz gibi farklı frekanslarla taşınır (69). Konuşma, sessiz ve bekleme konumunda oluşan SAR değerleri (W/kg) birbirlerinden farklı olup Konuşma-SAR> Dinleme-SAR> Bekleme-SAR≈ 0'dır (70).

GSM haberleşmesinde kullanılan cep telefonları küçük akıllı alıcı ve vericilere sahip olup konuşma sırasında kulağa ve başa dayandırılmaktadır. GSM sinyali iletimi, monopol anten veya bazen telefon üzerine monte edilen dipol anten vasıtasıyla yapılmaktadır. Kullanıcının kafasının kaynağa yakın konumda bulunması ve antenle etkileyebileceği dokular arasındaki uzaklığın yaklaşık birkaç cm olması elektromanyetik alanın dokulara olan etkileri açısından önemlidir (67).

Elektromanyetik radyasyondan insanların korunması için her ülke kendi standartlarına göre limit değerler belirlemiştir. Bu limit değerler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da tanınan ve uluslararası bir komisyon olan Uluslararası İyonize Olmayan Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP-International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) tarafından genel halk için günde 24 saat maruz kalındığı kabul edilerek belirlenmiştir. Sınır değerler yayılan radyasyonun frekansına bağlı olarak değişmekte olup, her frekans için farklıdır. Bu komisyon sınır değer olarak 900 MHz frekansındaki

elektrik alan şiddeti için 41,25 V/m ve manyetik alan şiddet için 0,111 A/m değerini baz almıştır (36).

Ülkemizde Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu, ICNIRP limitlerinin en üst seviyesine göre belirlediği limitleri 21.04.2011 Tarih ve 27912 Sayılı Resmi Gazetede "Elektronik Haberleşme Cihazlarından Kaynaklanan Elektromanyetik Alan Şiddetinin Uluslararası Standartlara Göre Maruziyet Limit Değerlerinin Belirlenmesi, Kontrolü ve Denetimi Hakkında Yönetmelik" te yayınlanmıştır. Bu yönetmelikte "çevre ve insan sağlığı dikkate alınarak; ihtiyadi tedbir açısından, tek bir cihaz için ICNIRP'nin belirlediği limit değerin dörtte birini (1/4) aşamaz" metni ile EMA'na karşı insan sağlığı güvence altına alınmıştır (71).

2.7. Cep Telefonlarının Erkek Üreme Sistemine Etkileri

Elektromanyetik alanların yaşayan sistemlere olan etkileri moleküler ve hücresel düzeyde olabilmektedir. Ayrıca EMA'lar organları, sistemleri ve hatta bütün vücudu etkileyebilmektedir.

Repacholi'nin yaptığı EMA'nın biyolojik etkilerini içeren derleme çalışmasında radyofrekans radyasyonun biyolojik etkileri (72);

1. Yüksek seviye (Isıl-termal) etkiler
2. Orta seviye (Isıl olmayan-atermal) etkiler
3. Düşük seviye (Isıl olmayan-nontermal) etkiler olarak üç gruba ayrılmıştır.

Termal etkiler, vücudun termoregulasyon kapasitesine rağmen vücut sıcaklığının birkaç derece artmasıyla ortaya çıkar. Atermal etkilerde, fizyolojik termoregulasyon mekanizması vücut sıcaklığını sabit değerinde tutar. Nontermal etkilerde EMA, vücudun termoregulasyon mekanizmasını uyarmaz ve vücut sıcaklığında anlamlı bir değişiklik oluşturmaz (72).

Cep telefonları yıllar içerisinde gündelik hayatın en çok kullanılan aygıtlarından biri haline gelmiştir. Bu durumun sonucu olarak cep telefonundan yayılan EMA'nın etkileri insanlar, hayvanlar ve bitkiler üzerinde yapılan birçok çalışma ile incelenmiştir.

Yapılan bir çalışmada ön cepte taşınan cep telefonlarından yayılan dalgalara karşı testis'lerin en hassas organlar olduğu bildirilmiştir (73). Polonyadaki bir infertilite kliniğine giden erkekler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, cep telefonuna maruz kalınan süreye bağlı olarak anormal sperm yüzdesinde artış ve sperm hareket yeteneğinde azalma tespit edilmiştir (5). İnfertilite kliniğine giden 361 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, cep telefonu kullanımının sperm sayısını, hareketliliğini, yaşayabilirliğini ve morfolojisini azaltarak sperm kalitesini olumsuz etkilediği ve bu durumun erkeklerde kısırlığa neden olabileceği belirtilmiştir (74). Başka bir çalışmada ise infertilite kliniğine giden erkeklerde cep telefonu kullanım süresi ile hareketli spermatozoon oranı arasında negatif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (4). Haftada 5 gün boyunca günde 6 saat cep telefonu kullanımının spermatozoon hareketliliğini azalttığı belirtilmiştir (75).

Cep telefonlarının üreme fonksiyonlarına olumsuz etkilerinin olduğunu belirten çalışmaların (4, 5, 74) yanında herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren (76, 77, 78, 79) çalışmalar da bulunmaktadır. Bu güne kadar araştırmacılar, EMA'nın üreme fonksiyonları üzerine bir görüş birliğine varamamışlardır. Gelişen teknoloji ile birlikte, bu alanda daha çok kontrollü deneysel çalışmanın yapılması bir gerekliliktir. Yaptığımız çalışmanın, özellikle elde edilecek nicel verilerin ışığında, bu konunun açıklığa kavuşturulmasına katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmanın deney protokolü 11.2011/54-4 numaralı ve 28.11.2011 tarihli Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından uygun bulundu (Ek-1). Çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından elde edilen 200 ± 20 g ağırlığında olan 8-10 haftalık otuz iki (n=32) Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların yaşam döngüsü Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında sürdürüldü. Deney boyunca, sıçanlara Uluslararası laboratuvar hayvanları etik kılavuzuna uygun şartlar sağlandı. Deney öncesi tüm hayvanlar tel kafeslerde 12 saat gece ve 12 saat gündüz sirkadiyan ritminde, ortam sıcaklığı 24-26 ºC ve nem oranı %45-60 olacak şekilde tutuldu. Sıçanların beslenmesinde standart ticari pelet fare yemi ve şehir içme suyu kullanıldı.

3.2. Deney Protokolü

Çalışmanın deneysel kısmı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu araştırma randomize kontrollü deneysel bir çalışma olup deneye alınan sıçanlar tablo 3.1.'deki şekilde gruplara ayrıldı.

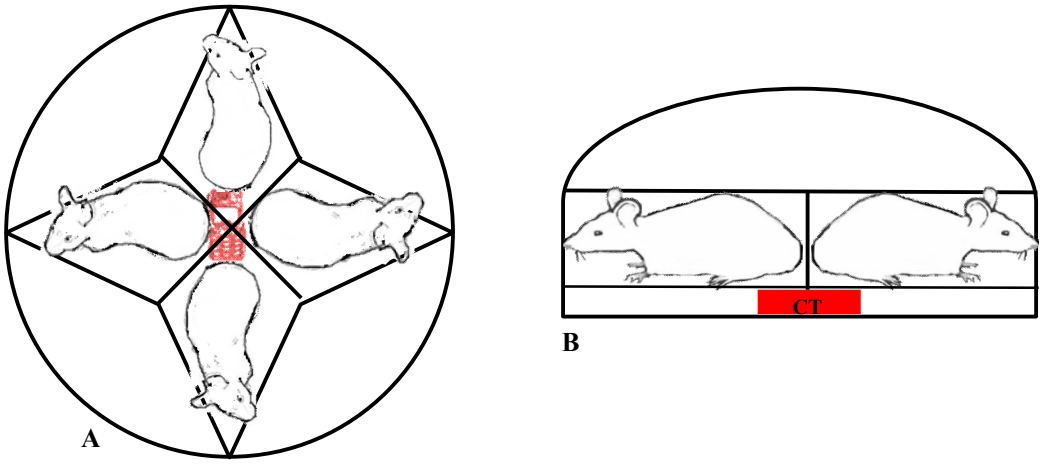
Tablo 3.1. Deney grupları ve uygulama sürelerinin gösterilmesi

Gruplar	Süre/Uygulama	Hayvan sayısı
Grup1: **K** (Kontrol grubu)	(EMA -)	8
Grup2: **S** (Sham grubu)	(12 saat/gün, EMA -)	8
Grup3: **KO** (Konuşma grubu)	(2 saat/gün, EMA +)	8
Grup4: **BEK** (Bekleme grubu)	(12 saat/gün, EMA +)	8
Toplam		**32**

Çalışmada EMA oluştumak için GSM mobil telefon sistemini kullanan cep telefonlarından yararlanıldı. Cep telefonların en yüksek özgül soğurma değeri (SAR) 0,96 W/kg olup bu telefonların her biri 890-915 MHz taşıyıcı frekans bandına, 217 Hz

modülasyon frekansına, 250 mW maksimum ortalama güce ve 2 W maksimum tepe gücüne sahip idi (11, 80).

Sham, KO ve BEK grubunda bulunan sıçanlar için engellerle dört bölmeye ayrılmış, her bir bölmeye bir sıçanın yerleştirildiği özel plastik deney kapları kullanıldı. Bu deney kabları sıçanların hareketlerini kısıtlarken hiçbir şekilde solunumlarını engellememekteydi. Deney kaplarının 0,5-1 cm altında ve ortasında bulunan özel bölmelere birer cep telefonu yerleştirildi (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Deney düzeneği ve sıçanların üstten **(A)** ve yandan **(B)** görünümü, **CT**; Cep telefonu

Sham grubunda deneyi modelleme amacımız, hareketsiz kalan sıçanlarda oluşabilecek stres faktörlerini değerlendirmek idi. Bu amaçla S grubunda bulunan sıçanlar, deney kabı içinde testis bölgeleri cep telefonuna doğru olacak şekilde konumlandırıldı ve cep telefonları kapalı konuma getirildi (herhangi bir EMA oluşturulmadı). Sıçanlar bu deney kabı içinde 12 saat/gün tutuldu.

Cep telefonlarının farklı modlarının oluşturduğu EMA'nın, sıçanların testislerine olan etkilerini değerlendirmek için KO ve BEK grubunda bulunan sıçanlar deney kaplarına S grubundaki gibi yerleştirildi. Konuşma modu, deney kabı içindeki cep telefonunun konuşma konumunda 2 saat/gün bulunmasıyla sağlandı. Bekleme modu için cep telefonunu 12 saat/gün bekleme konumuna alındı. Deneysel uygulamalar, S ve BEK grubu için 07:00-19:00, KO grubu için 07:00-09:00 saat aralıklarında haftanın yedi günü gerçekleştirildi. K grubunda bulunan sıçanlar, herhangi bir elektromanyetik alana maruz bırakılmadan deney ortamından ayrı bir odada normal yaşam kafeslerinde tutuldu (12, 81).

Deney süresi bütün gruplar için 10 hafta olarak belirlendi. Deney süresince ortam sıcaklığının bütün gruplar için 22 ºC'de sabit kalması sağlandı. Çalışmada K, S, KO ve BEK grubundaki sıçanların ortalama rektal sıcaklık değerleri her deneyin öncesi ve sonrasında, haftada 2 kez bir termometre yardımıyla ölçüldü. Deneyin başladığı gün (1. gün) ve deneyin sonlandırıldığı gün (10. haftanın son günü) sıçanların vücut ağırlıkları 0.01 g hassasiyetindeki dijital tartı ile değerlendirildi.

3.3. Testis Dokularının Hazırlanması

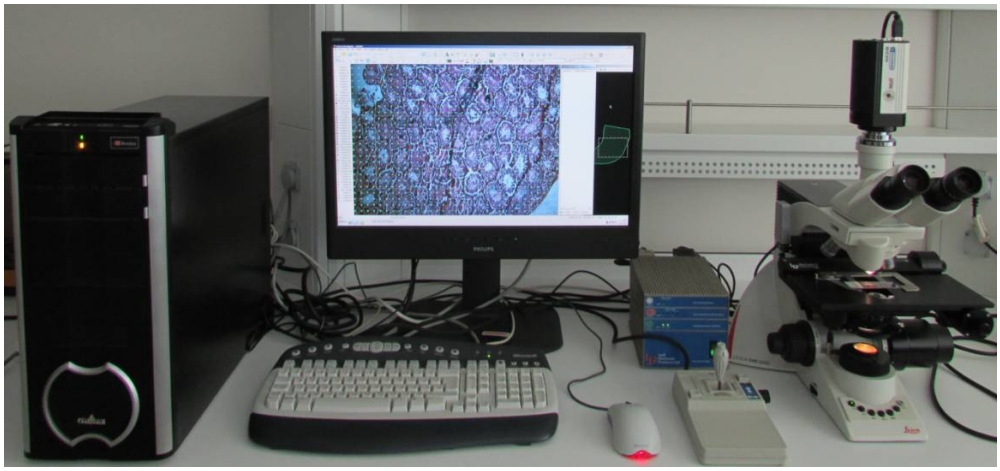
Deneyin sonunda (10. Haftanın son günü) Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Laboratuvarında bütün sıçanların anestezisi gerçekleştirildi. Anestezi işleminde Ketamin-Hidroklorid (50 mg/kg) ve Xylazin-Hidroklorid (5 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi altındaki sıçanların göğüs kafesi torakotomi yapılarak açıldı ve hormon analizi için kan örnekleri intrakardiyak olarak alındı. Daha sonra sıçanlar eksanguinasyon yöntemi ile ötenazi edilerek sol testisleri hızlı bir şekilde çıkarıldı. Her bir testis dokusu 0,01 g hassasiyetindeki terazide tartıldı. Testis ağırlıklarının (TA) sıçanın vücut ağırlığına (VA) bölünmesiyle elde edilen değerin yüz ile çarpılmasıyla (TA/VA x 100) Gonadosomatik İndeks (GSİ) elde edildi (82, 83). Testislerin fikse edilmesinde %10'luk formaldehid solüsyonu kullanıldı.

3.4. Histolojik İşlemler

Testislerin histolojik kesitlerinin elde edilmesi için yapılan bütün işlemler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Fikse edilen her bir testis mikrotom bıçağı ile 2 mm kalınlığında transvers düzlemde kesildi. Dokular (7-8 dilim) dereceli etanol serilerinde dehidrate edildi, ksilen ile temizlendi ve her bir dilimin baktıkları yüz aynı tarafa gelecek şekilde parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan dokular mikrotom (Leica RM 2135, Leica Instruments, Nussloch, Germany) kullanılarak 30 µm kalınlığında, sistematik rastgele örnekleme yöntemiyle (SRÖ) transvers düzlemde kesildi. Bu işlemde kesit örnekleme payı (Section Sampling Fraction; SSF-KÖP) 1/35 olup her bir testisten 18-22 kesit örneklendi. Kesitler 45 °C' de benmari içindeki sıcak su üzerinde kırışıkların açılması için bekletildi. Bu kesitler daha sonra poly-l-lysine kaplı cam lamellere alındı. Lam üzerine alınan dokular zembile yerleştirilerek parafinin erimesi için 30 dk 58°C etüvde bekletildi. Kesitler daha sonra Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanarak mikroskopik incelemeler için hazır hale getirildi.

3.5. Testislerin Stereolojik ve Morfometrik Olarak Değerlendirilmesi

Testislerin stereolojik ve morfometrik olarak değerlendirilmesinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Stereoloji Laboratuvarında bulunan bilgisayar destekli stereolojik analiz sistemi (StereoInvestigator Version 8.0, MicroBrightField, USA) kullanıldı (Resim 3.1.). Bu sistem bir modifiye ışık mikroskobu (Leica DM 3000, Germany), CCD dijital kamera, iki eksenli bilgisayar kontrollü motorlu mikroskop tablası, kontrol ünitesi, üç eksenli joistik, yüksek işlem güçlü bilgisayar, bilgisayarda yüksek kapasiteli canlı görüntü yakalama kartı, stereoloji yazılımı ve LCD monitörden oluşmaktadır.



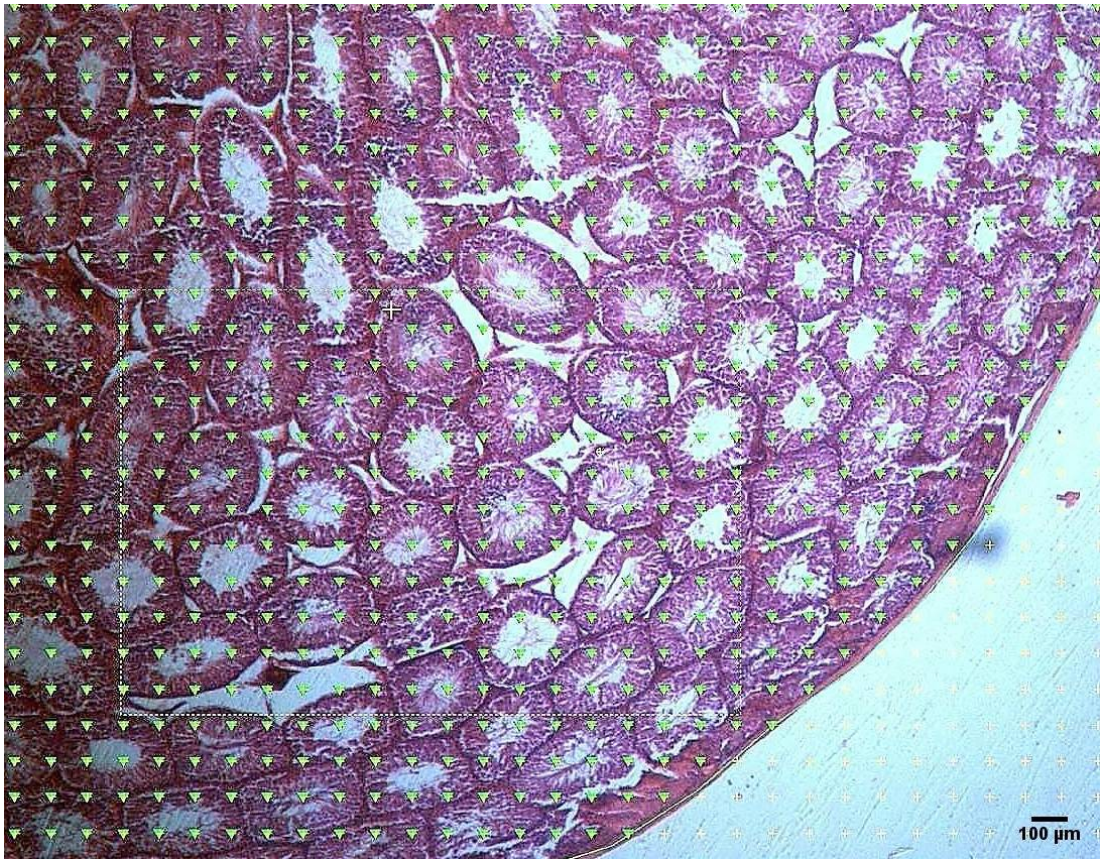
Resim 3.1. Stereolojik analiz sistemi

Stereolojik analiz sistemiyle; testis hacmi (TH), seminifer tübül çapı (STÇ), germinal epitel yüksekliği (GEY), seminifer tübül uzunluğu (STU) ile interstisyel doku (İD), seminifer tübülü oluşturan yapılar ve tunica albuginea'nın (TAl) hacim oranları (Vv-volume fraction) ve hacimleri değerlendirildi.

3.5.1. Testis hacminin değerlendirilmesi

Testis hacim hesaplaması, stereolojik bir yöntem olan Cavalieri prensibine uygun şekilde nokta sayma yöntemi ile gerçekleştirildi (29, 84-86). Öncelikle lamlar üzerinde bulunan kesitler mikroskop tablasına yerleştirildi. Değerlendirilecek kesitte, ölçüm yapılacak alanın dış hatları program yardımıyla düşük büyütmeli objektifte (4x) çizildi. Çizim, testisi çevreleyen tunica albuginea'nın dış sınırından yapıldı. Daha sonra noktaları arasındaki mesafe (grid aralığı) 100 µm olan bir noktalı alan ölçüm cetveli

(NAÖC) değerlendirilecek kesitin üzerine atıldı. Her bir noktanın temsil ettiği alan 10000 μm^2 idi. Sınırlandırılmış alan içinde kalan noktalar sistem tarafından otomatik olarak sayıldı (Resim 3.2.).



Resim 3.2. Testis hacminin nokta sayma yöntemi ile hesaplanması, orijinal büyütme: x4

Bu işlem, her bir testisten STRÖ ile elde edilmiş bütün kesitlerde gerçekleştirildi ve testis hacmi sistem tarafından formül 3.1. kullanılarak otomatik olarak hesaplandı.

Formül 3.1. Testis hacminin Cavalieri prensibi ile hesaplanması

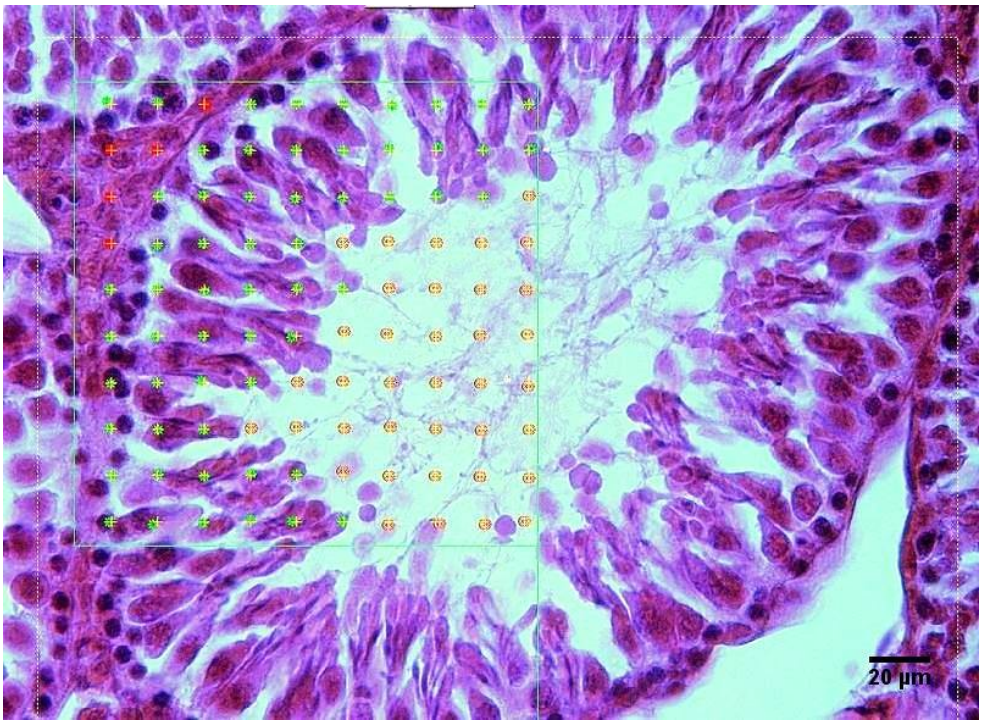
Hacim (testis)=a/p x ΣP x KÖP x t

Bu formülde "a/p"; NAÖC'de her bir noktanın temsil ettiği alanı
"**ΣP**"; değerlendirilen alanın üzerine düşen nokta sayısını
"**t**" ; kesit kalınlığını (30 µm)

"**KÖP**"; kesit örnekleme payını (1/35) ifade etmektedir (13, 87). Testis hacminin hesaplanmasında, hata katsayısı (CE) ve değişkenlik katsayısının (CV) %5'in altında olması (CE ve CV<0,05) örnekleme stratejisinin uygun olduğunu göstermiştir.

3.5.2. Testis hacim oranlarının değerlendirilmesi

Hacim oranlarını değerlendirmek için stereolojik analiz sisteminin "area fraction fractionator" inceleme özelliği kullanıldı. Bunun için incelenecek kesitin dış hatları (tunica albuginea dahil) düşük büyütmeli objektifde (4x) çizildi. Daha sonra objektif (40x) büyütmeye alınarak, üzerine 150 µm x 150 µm ölçülerinde (çerçeve alanı=0,000225 cm^2) içerisinde 100 nokta bulunan (grid aralığı: 15µm) kare şeklinde bir çerçeve yerleştirildi. Bu kare değerlendirilen kesit üzerinde X ve Y düzlemlerinde 1500 µm adım aralığında yer değiştirdi. Bu sayede değerlendirilen kesit, STRÖ kuralına uygun şekilde tarandı. Bu karenin taradığı alanlarda aşağıda belirtilen testis dokusu bileşenine denk gelen noktalar her bir bileşen için ayrı ayrı sayıldı (Resim 3.3.). Değerlendirilen testislerde ortalama 185 ± 14 alan tarandı.



Resim 3.3. Testis dokusunu oluşturan bileşenlerin hacim oranlarının hesaplanması, orijinal büyütme:x40

Testis dokusunda hacim oranları değerlendirilen bileşenler; interstisyel doku, tunica propria (TP), germinal epitel (GE), seminifer tübül lümeni ve tunica albuginea olarak belirlendi (85, 88).

Testis parankimi; tübüler doku ve interstisyel doku omak üzere iki bileşene ayrıldı. Tübüler dokuya (TD); tunica propria, germinal epitel ve lümenden oluşan seminifer tübüller dahil edildi.

İnterstisyel dokuda leydig hücreleri, konnektif doku hücre ve lifleri, kan damarları ve lenfatik boşluk incelendi ve bütün bu alt bileşenler İD grubu adı altında değerlendirildi (89). Her bir yapının hacim oranı formül 3.2. ile sistem tarafından otomatik olarak hesaplandı.

Formül 3.2. Testis dokusunu oluşturan bileşenlerin hacim oranlarının bulunması

$$\mathbf{Vv(doku/testis)= Pn / Pt}$$

$\mathbf{Vv}_{\mathbf{(doku/testis)}}$; değerlendirilecek doku bileşeninin hacim oranı,
$\mathbf{P}_{\mathbf{n}}$; ilgilenilen doku bileşenine denk gelen nokta sayısı,
$\mathbf{P}_{\mathbf{t}}$; testise denk gelen nokta sayısını ifade etmektedir (85).

Tunica propria, germinal epitel ve lümene denk gelen noktalar toplanarak tübüler doku olarak değerlendirildi. Tübüler doku ve tunica albuginea dışında kalan bölgelere denk gelen noktaların toplamı interstisyel doku olarak hesaplandı (90). İlgilenilen her testis bileşeninin hacmine ise; bileşenin hacim oranının testis hacmiyle çarpılmasıyla ulaşıldı (91). Bu eşitlik formül 3.3. ile ifade edilmektedir (92).

Formül 3.3. Her bir testis doku bileşen hacminin hesaplanması

$$\mathbf{V\ (doku)= Vv\ (doku/testis)\ x\ V\ (testis)}$$

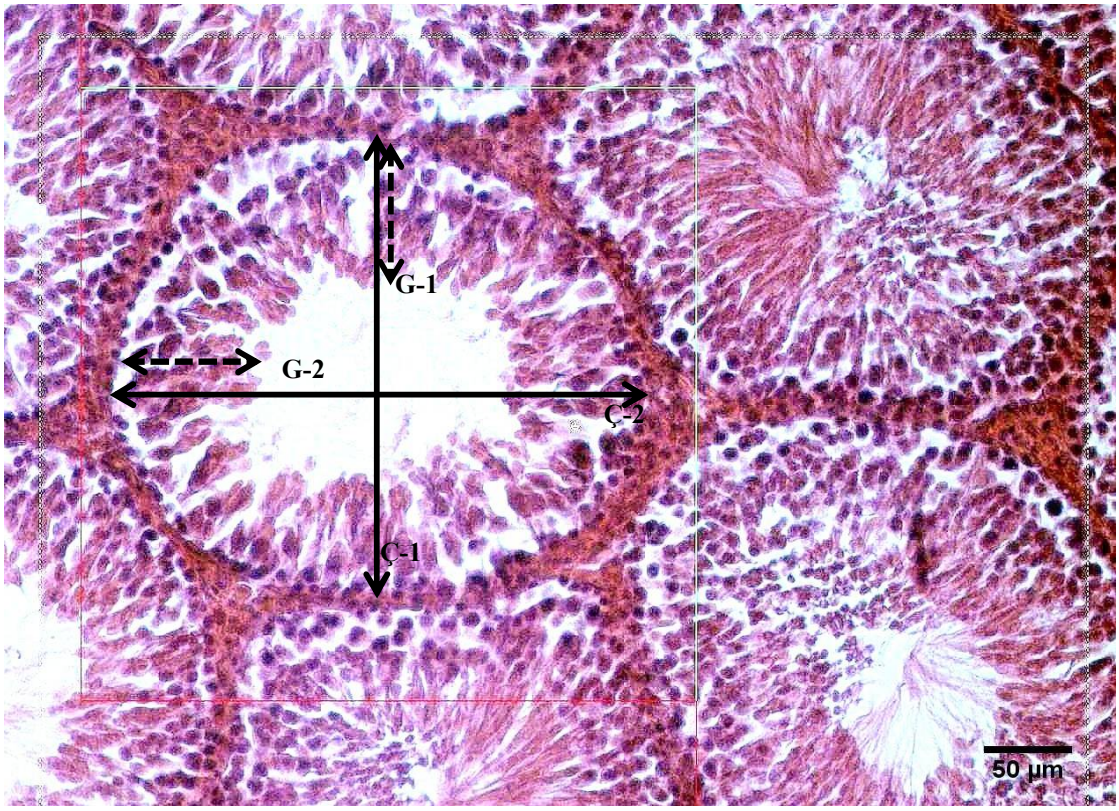
Bu formül ile interstisyel doku, tunica propria, germinal epitel ve lümen hacimleri elde edildi. Tunica propria, germinal epitel ve lümen hacimlerinin toplanmasıyla seminifer tübül hacmine ulaşıldı. Seminifer tübül hacmi ile interstisyel doku hacminin toplanmasıyla testis parankim hacmi (V testis – V tunica albuginea) elde edildi.

3.5.3. Seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliğinin değerlendirilmesi

İlk olarak değerlendirilecek olan kesitin etrafı düşük büyütmeli objektifde (4x) çizildi. Daha sonra objektif 20x büyütmeye alındı ve kesit üzerine 350µm x 350µm ölçülerinde (çerçeve alanı=0,001225 cm^2) kare şeklinde tarafsız sayım çerçevesi atıldı. Çerçeve, X ve Y düzlemlerinde adım aralığı 500µm olarak yer değiştirdi ve tüm kesiti STRÖ kuralına uygun şekilde taradı. Tamamen çerçeve içinde kalan veya serbest çizgiler (sağ ve üst çizgiler) ile temas eden seminifer tübüller değerlendirilirken çerçevenin yasak çizgiler (sol ve alt çizgiler) olarak adlandırılan kenarlarıyla kesişen seminifer tübüller ile yasak çizgilerin uzantıları ile kesişen seminifer tübüller değerlendirilmedi (93).

STÇ, stereolojik analiz sisteminin "quick measure line" özelliğinin, tarafsız sayım çerçevesiyle kombine şekilde uygulanmasıyla hesaplandı. STÇ için değerlendirilen tübüllerin yuvarlak veya yuvarlak şekle yakın olmalarına dikkat edildi. Bunun için, birbirlerine dik olan ve seminifer tübülün dış kenarlarını birleştiren iki çap (Ç-1 ve Ç-2) çizildi ve bu iki çapın ortalaması (Ç-ort) alındı. Ç-1/Ç-2 $\geq$ 0.85 (1.0= tam bir daire) olan ölçümler hesaplamaya dahil edildi (94).

GEY, STÇ ölçümü yapılan seminifer tübüllerde, tunica propria ile lümen kenarı arasındaki mesafe olarak hesaplandı. Bunun için birbirlerine dik olan iki ölçüm (G-1 ve G-2) gerçekleştirildi ve ortalamaları alındı (Resim 3.4.) (95). Her bir testiste ortalama 76 ± 20 tübül değerlendirildi.



Resim 3.4. Seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliğinin değerlendirilmesi, orijinal büyütme:x20, Ç-1 ve Ç-2: STÇ ölçümleri, G-1 ve G-2: GEY ölçümleri

3.5.4. Seminifer tübül uzunluğunun değerlendirilmesi

Her bir testisteki STU, her testisteki toplam tübüler doku hacminin, seminifer tübüllerin kesit alanına bölünmesiyle hesaplandı. Kesit alanı ise ortalama seminifer tübül çapının (R) karesinin sabit bir (Π/4) ile çarpılmasıyla elde edildi (96, 97). Her bir testisteki toplam seminifer tübül uzunluğu aşağıdaki formül 3.4. ile gösterilmektedir;

Formül 3.4. Seminifer tübül uzunluğunun hesaplanması

$$STU = STH / (\Pi/4 \times R^2)$$

Bu eşitlikte **"STU"**; Seminifer tübül uzunluğunu

"STH"; Seminifer tübül hacmini

"R"; Seminifer tübül ortalama çapını göstermektedir.

3.6. Testis dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Testisdeki spermatogenezisin değerlendirilmesinde yarı kantitatif bir yöntem olan "Johnsen testis biyopsi skorlama yöntemi" kullanıldı (98, 99). Bu skorlama yöntemi, seminifer tübülde spermatogenez sıralamasına göre bulunan temel hücrelerin yokluğunu veya varlığını 1 ile 10 arasında değişen rakamlarla ölçeklendiren bir değerlendirme yöntemidir. Bu skorlamaya göre 9 veya 10; normal bir histolojiyi, 8 hipospermatogenezisi, 3-7; maturasyon arrestini, 2; germinal hücre aplazi'sini (sadece sertoli hücreleri mevcut), 1 ise tübüler fibrozisi göstermektedir (100) (Tablo 3.2.). Çalışmamızda ışık mikroskobu altında 40x büyütmede rastgele seçilen en az 50 seminifer tübül değerlendirildi ve her bir testis için elde edilen verilerin ortalaması hesaplandı.

Tablo 3.2. Testis biyopsi skorlama yöntemi (98)

Skor	Histolojik Bulgular
10	Tam spermatogenez mevcut
9	Hasar görmüş spermatogenez, çok sayıda geç evre spermatidler ve düzensiz epitelyum
8	Tübülde 5'den az sayıda spermatozoa ve geç spermatidler mevcuttur.
7	Farklanma işareti olmasızın fazla sayıda spermatid vardır
6	Az sayıda erken spermatid mevcuttur
5	Fazla sayıda spermatosit mevcuttur
4	Sadece az sayıda spermatosit vardır
3	Germ hücreleri olarak sadece spermatogoniumlar vardır
2	Sadece Sertoli hücreleri var, germ hücresi yoktur
1	Tübüler kesitte hiç hücre yoktur

3.7. Hormon analizi ve serum demir parametrelerinin değerlendirilmesi

İntrakardiyak olarak alınan kan örnekleri düz biyokimya tüplerine alındı. Bu örnekler 4000 devir/dk'da 10 dk santrifüj edilerek kan serumları elde edildi. Serum örnekleri kortizol, testosteron, FSH ve LH hormon düzeyleri ile serum demir parametrelerinin değerlendirilmesi için -80 °C'de saklandı. Değerlendirilen serum demir parametreleri; Ferritin (FERR), serum demir düzeyi (IRON2) ve Doymamış Demir Bağlama

Kapasitesi (DDBK) olarak belirlendi. Toplam Demir Bağlama Kapasitesi'ne (TDBK), IRON2 ve DDBK'nin toplanmasıyla ulaşıldı (52). Kortizol, testosteron ve LH hormon düzeyleri ile Ferritin, IRON2 ve DDBK parametreleri elektrokemolimunisans yöntemiyle Roche Cobas 8000 modüler analizörde değerlendirildi. FSH düzeyinin belirlenmesinde rat FSH ELISA kiti (E02F0001; BlueGene Biotech, Shanghai, China) kullanıldı.

3.8. İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD çoklu karşılaştırma testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklar eşleştirilmiş t testi ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama ± std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanların Rektal Sıcaklık Değerleri

Çalışmada yer alan K, S, KO ve BEK gruplarındaki sıçanların deney öncesi ortalama rektal sıcaklık değerleri ile deney sonrası ortalama rektal sıcaklık değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca çalışma gruplarının deney sonrası rektal sıcaklık değerleri arasında da anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu durum, deneyin standart koşullarda yürütüldüğünün ve deneysel uygulamaların merkezi vücut sıcaklığını değiştirmediğinin bir göstergesidir. Bütün gruplarda yer alan sıçanların deney öncesi ve deney sonrasındaki ortalama rektal sıcaklık değerleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma gruplarındaki sıçanların deney öncesi ve sonrasındaki ortalama rektal sıcaklık değerlerinin karşılaştırılması (p>0,05).

Gruplar	Rektal sıcaklık-DÖ	Rektal sıcaklık -DS
K (n:8)	37,54±0,36	37,62±0,34
S (n:8)	37,48±0,40	37,54±0,35
KO (n:8)	37,59±0,36	37,70±0,36
BEK (n:8)	37,62±0,32	37,76±0,31

K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, **DÖ:** Deney Öncesi; **DS:** Deney Sonrası

4.2. Sıçanların Vücut ve Testis Ağırlıkları ile Gonadosomatik İndeks Değerleri

Deney sonrasında BEK grubundaki sıçanların ortalama testis ağırlıklarının K ve S gruplarındaki sıçanların ortalama testis ağırlıklarına göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (K ve S grubu için p=0,001). BEK grubundaki sıçanların testis ağırlıklarındaki azalma oranı K grubuna göre %28,1; S grubuna göre ise %26,2 idi. Konuşma grubundaki sıçanların testis ağırlıklarındaki azalma oranı K ve S gruplarına göre sırasıyla %17,0 ve %14,8 idi. Konuşma grubunda gerçekleşen bu azalma miktarının da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (K grubu için p=0,001, S grubu için p=0,006). Ayrıca bekleme grubunun ortalama testis ağırlığının KO grubuna göre daha az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlam taşıdığı belirlendi (p=0,030). Bu

verilere göre EMA'a maruz kalan KO ve BEK gruplarda TA'nın olumsuz etkilendiği ve BEK grubunun etkilenim miktarının KO grubuna oranla daha fazla olduğu sonucuna ulaşıldı (Şekil 4.1.).

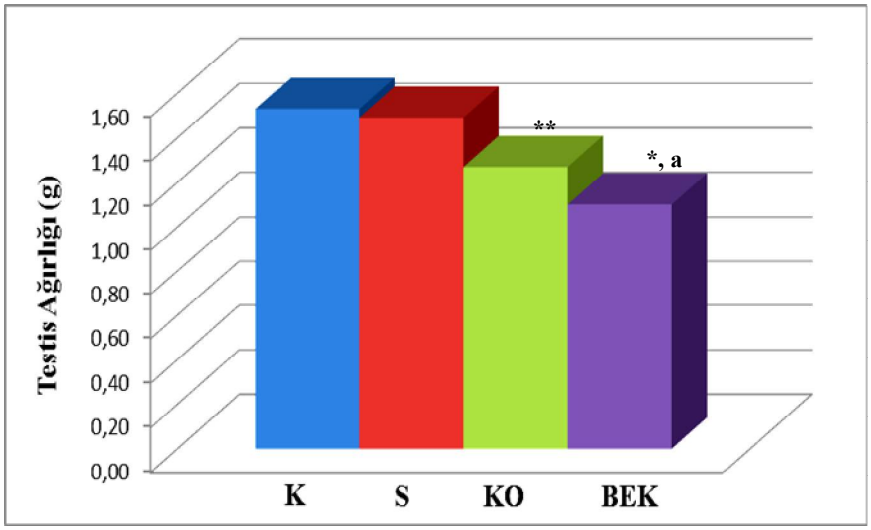
Bekleme grubundaki sıçanların ortalama vücut ağırlıklarının K ve S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (K ve S grupları için; p=0,001) (Şekil 4.2.). Konuşma grubununda ise vücut ağırlığı değerlerinin K grubuna göre azaldığı ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,002). Bekleme grubunun VA'da oluşan azalma, KO grubunda gelişen azalma miktarından daha fazla olup BEK ve KO grupları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001). Ayrıca kontrol grubu ile S grubu arasındaki farkın da anlamlı olduğu görüldü (p=0,037). Bu sonuçlara göre EMA'na maruz kalan deney gruplarında vücut ağırlıklarının K ve S gruplarına göre olumsuz şekilde etkilendiği tespit edildi. Bu etkilenim miktarı, TA'da olduğu gibi BEK grubunda daha fazla idi (Şekil 4.2.).

Bekleme grubundaki sıçanların GSİ değerleri ile K ve S grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (K ve S grupları için p=0,001). Benzer durum, KO grubu için de geçerli olup GSİ değeri K ve S gruplarına göre azalmıştı (K grubu için p=0,006, S grubu için p=0,002). Çalışma gruplarda yer alan sıçanların testis ve vücut ağırlıkları ile GSİ değerleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

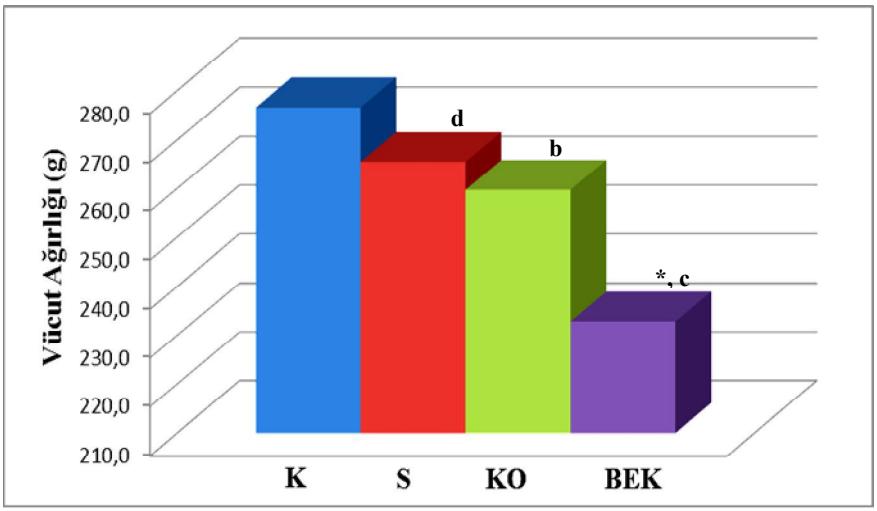
Tablo 4.2. Çalışma gruplarındaki sıçanların testis ve vücut ağırlıkları ile gonadosomatik indeks değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Testis Ağırlığı (g)	Vücut Ağırlığı (g)	GSİ
K (n:8)	1,53±0,06	276,6±11,1	0,55±0,01
S (n:8)	1,49±0,25	265,5±10,6^{d}	0,56±0,07
KO (n:8)	1,27±0,07**	259,8±8,3^{b}	0,49±0,01**
BEK (n:8)	1,10±0,13^{*,a}	232,9±10,3^{*,c}	0,47±0,04*

K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, **GSİ:** Gonadosomatik indeks
*P<0,001: K ve S grubu ile karşılaştırıldığında, **P<0,01: K ve S grubu ile karşılaştırıldığında, ^{a}P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, ^{b}P<0,01: K grubu ile karşılaştırıldığında, ^{c}P<0,001: KO grubu ile karşılaştırıldığında, ^{d}P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.1. Çalışma gruplarında testis ağırlıklarının karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, ^{a}P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, **P<0,01: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında vücut ağırlıklarının karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, ^{c}P<0,001: KO grubu ile karşılaştırıldığında, ^{b}P<0,01: K grubu ile karşılaştırıldığında, ^{d}P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında

4.3. Sıçanların Testis Hacim Değerleri

Bekleme grubundaki sıçanların ortalama testis hacimlerinin (tunica albuginea dahil), K ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (K ve S grubu için p=0,001). Kontrol grubuna göre BEK grubundaki sıçanların testis hacimlerindeki azalma oranı %32,0 idi.

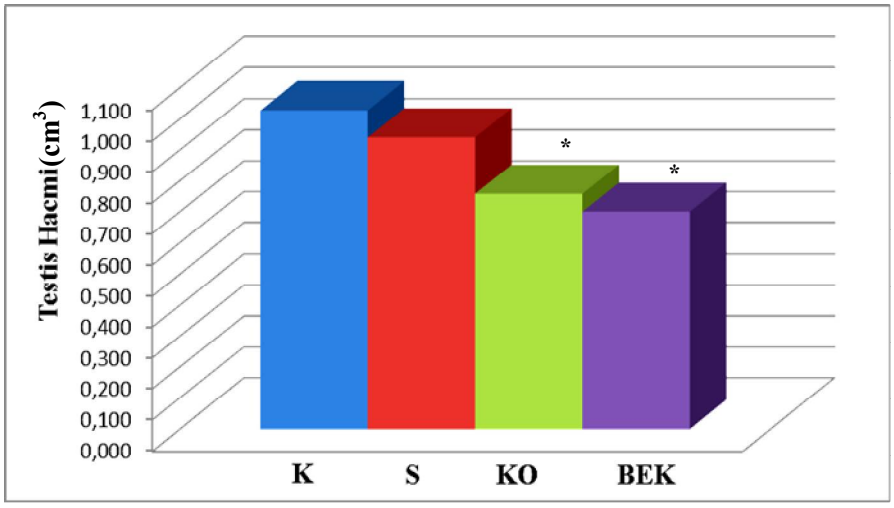
Konuşma grubundaki sıçanların testis hacimlerinin K ve S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (K ve S grubu için p=0,001). Kontrol grubuna göre KO grubundaki sıçanların testis hacimlerindeki azalma oranı %26,2 idi.

Sonuç olarak cep telefonunun oluşturduğu EMA'a maruz kalan sıçanların testis hacimlerinin K ve S gruplarına göre olumsuz şekilde etkilendiği sonucuna ulaşıldı. Bu etkilenim miktarı BEK grubunda daha fazla idi. Çalışma gruplarındaki sıçanların ortalama testis hacimlerindeki değişim tablo 4.3.'de ve şekil 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Çalışma gruplarındaki sıçanların ortalama testis hacimlerinin karşılaştırılması

	K (n:8)	**S** (n:8)	**KO (n:8)**	**BEK** (n:8)
Testis Hacmi (cm^3)	1,027±0,071	0,941±0,120	0,758±0,043*	0,700±0,094*

K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.3. Çalışma gruplarında testis hacim değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında

4.4. Sıçanların Testis Bileşenlerinin Hacim Oranları

Kontrol, S, KO ve BEK grubundaki sıçanların TAl hacim oranları sırasıyla 2,26±0,40; 2,10±0,08; 2,20±0,04; 2,10±0,10 olarak tespit edildi. TAl hacim oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05).

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların testis parankimini oluşturan bileşenlerin hacim oranları K ve S gruplarındaki sıçanlar ile karşılaştırıldı. Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların İD hacim oranlarının, K ve S gruplarına göre arttığı tespit edilirken KO ve BEK grubundaki sıçanların TD hacim oranlarının K ve S gruplarına göre azaldığı görüldü (Tablo 4.4.; Şekil 4.8., 4.9.; Resim 4.1., 4.2., 4.3., 4.4.).

Bekleme grubundaki sıçanların İD hacim oranınındaki artış, K ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı idi (K ve S grubu için p=0,001). Ayrıca BEK grubundaki İD hacim oranı artışının, KO grubuna göre anlamlı olduğu görüldü (p=0,031). Bekleme grubundaki sıçanların İD hacim oranları, K grubuna göre %45,2; S grubuna göre ise %38,7 oranında arttığı tespit edildi.

Konuşma grubundaki sıçanların İD hacim oranlarının K ve S gruplarına göre arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (K grubu için p=0,015, S grubu için p=0,046). Konuşma grubu için bu artış miktarı K ve S gruplarına göre sırasıyla %24,1 ve %18,6 idi.

Bekleme grubundaki sıçanların TD hacim oranının K ve S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (K ve S grubu için p=0,001). Ayrıca BEK grubu ile KO grubu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlam taşımakta idi (p=0,037).

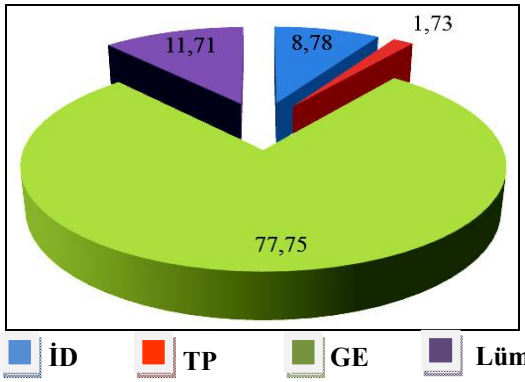
Konuşma grubunun TD hacim oranlarının da K ve S gruplarına göre azaldığı ve bu azalma miktarının istatistiksel olarak anlam taşıdığı belirlendi (K grubu için p=0,014, S grubu için p=0,038).

Tübüler doku alt bileşenlerine (TP, GE ve lümen) bakıldığında çalışma grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Çalışma gruplarında testis parankim bileşenlerinin hacim oranları tablo 4.4.'de ve şekil 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8. ve 4.9.'da gösterilmiştir.

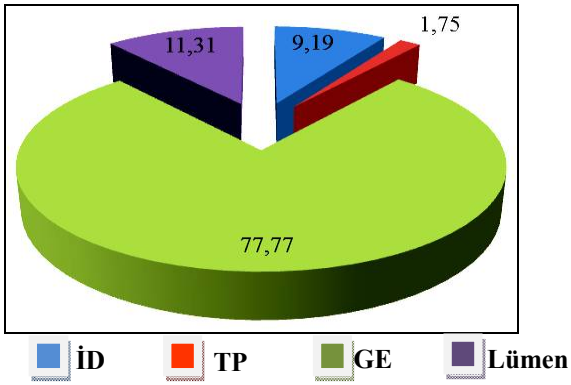
Tablo 4.4. Çalışma gruplarında testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının karşılaştırılması

Gruplar	*İD (Vv-%)*	TP (Vv-%)	GE (Vv-%)	Lümen (Vv-%)	*TD (Vv-%)*
K (n:8)	**8,78±1,42**	1,73±0,36	77,75±2,13	11,71±1,86	**91,19±1,43**
S (n:8)	**9,19±1,27**	1,75±0,40	77,77±1,95	11,31±2,06	**90,84±1,27**
KO (n:8)	**10,90±1,63**[a]	1,98±0,47	76,64±2,42	10,43±1,68	**89,04±1,66**[a]
BEK (n:8)	**12,75±2,10**[*,**]	2,22±0,63	75,36±1,47	9,66±1,26	**87,23±2,10**[*,**]

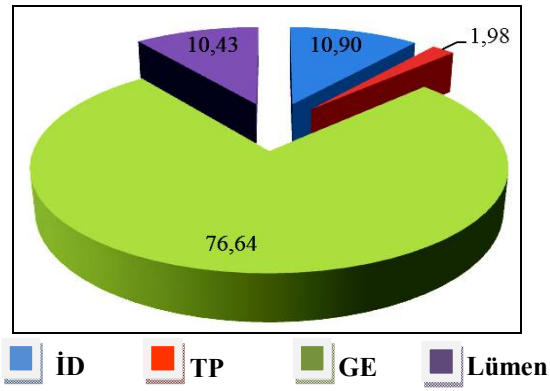
İD: İnterstisyel doku, **TP:** Tunica propria, **GE:** Germinal epitel, **TD:** Tübüler doku, **K:** Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, [*]P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, **P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, [a]P<0,05: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında



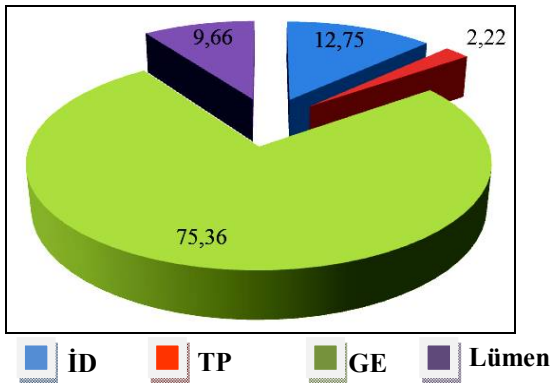
Şekil 4.4. **Kontrol** grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı, **İD:** İnterstisyel doku, **TP:** Tunica propria, **GE:** Germinal epitel



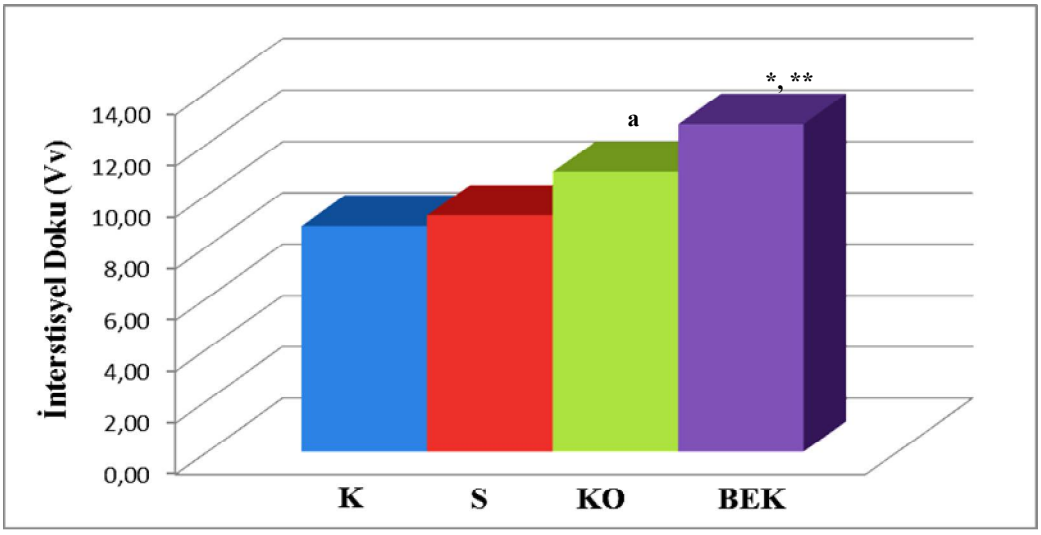
Şekil 4.5. **Sham** grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı, **İD:** İnterstisyel doku, **TP:** Tunica propria, **GE:** Germinal epitel



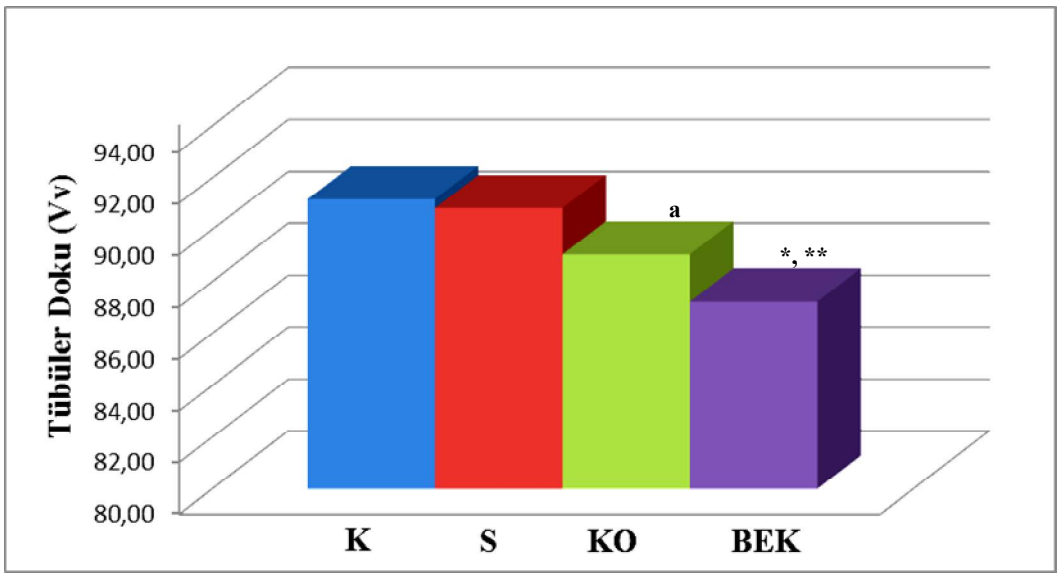
Şekil 4.6. **Konuşma** grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı, **İD:** İnterstisyel doku, **TP:** Tunica propria, **GE:** Germinal epitel



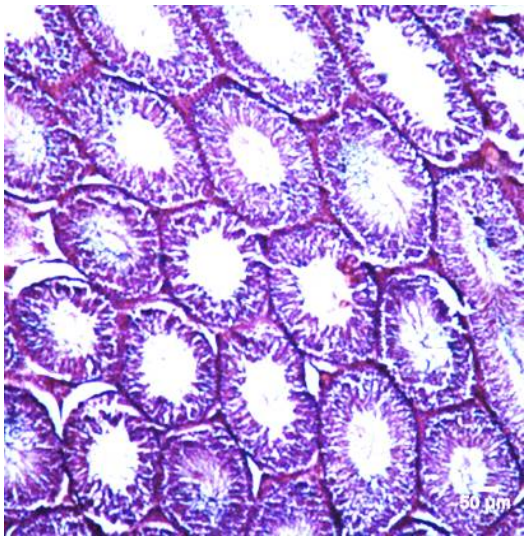
Şekil 4.7. **Bekleme** grubundaki sıçanların testis parankim bileşenlerinin hacim oranlarının dağılımı, **İD:** İnterstisyel doku, **TP:** Tunica propria, **GE:** Germinal epitel



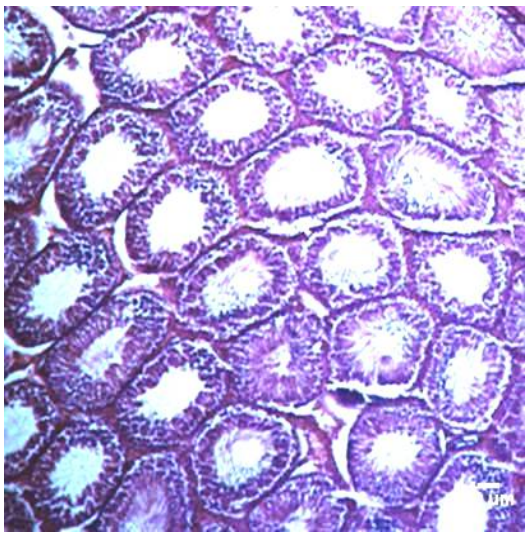
Şekil 4.8. Çalışma gruplarında interstisyel doku hacim oranlarının karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, **P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, aP<0,05: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında



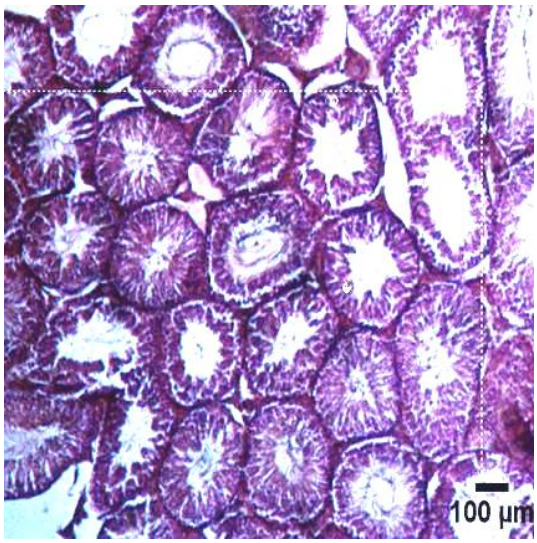
Şekil 4.9. Çalışma gruplarında tübüler doku hacim oranlarının karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, **P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, , aP<0,05: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında



Resim 4.1. **Kontrol** grubunda testis dokusunun görünümü, orijinal büyütme: x4



Resim 4.2. **Sham** grubunda testis dokusunun görünümü, orijinal büyütme:x4



Resim 4.3. **Konuşma** grubunda testis dokusunun görünümü (K ve S grubuna göre seminifer tübüllerin ve lümenlerin boyutu azalmış), orijinal büyütme: x4

Resim 4.4. **Bekleme** grubunda testis dokusunun görünümü (K ve S grubuna göre seminifer tübüllerin ve lümenlerin boyutu azalmış), orijinal büyütme: x4

4.5. Sıçanların Testis Bileşenlerinin Hacim değerleri

Kontrol, S, KO ve BEK grubundaki sıçanların TAl hacimleri sırasıyla 0,023±0,006; 0,020±0,005; 0,017±0,001 ve 0,015±0,001 olarak tespit edildi. Bekleme grubunda TAl hacminin hem K hem de S grubuna göre azaldığı tespit edildi (K grubu için, p=0,001; S grubu için, p=0,006). Konuşma grubundaki sıçanların TAl hacimlerinin ise sadece K grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi (p=0,001). Elde edilen verilere göre, testis parankimini saran kollajen liflerden oluşan TAl'nın EMA'dan olumsuz etkilendiği ve tüm testis hacmindeki hacimsel kayba paralel olarak doku kaybına uğradığı sonucuna ulaşıldı.

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların testis parankim hacimlerinin (V testis-V tunica albuginea), K ve S gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi (bütün gruplar için p=0,001). Kontrol grubuna göre KO ve BEK grubundaki sıçanların testis parankimindeki azalma oranı sırasıyla %26,3 ve %31,7 idi. Bu sonuçlar EMA'nın, K ve BEK gruplarının testis parankiminde, BEK grubunda daha fazla olmak üzere, doku kaybına neden olduğunu göstermiştir (Tablo 4.5., Şekil 4.14.).

Testis parankiminde oluşan doku kaybının hangi testis parankim bileşeninde gerçekleştiğini belirlemek için testis parankim bileşenlerinin hacimleri ayrı ayrı değerlendirildi. Daha sonra KO ve BEK grubundaki sıçanların testis parankimini oluşturan bileşenlerin hacimleri K ve S grupları ile karşılaştırıldı.

Konuşma grubundaki sıçanların İD hacimlerinin, K ve S grubuna göre azaldığı tespit edilirken BEK grubundaki sıçanların İD hacimlerinin, K ve S grubuna göre arttığı belirlendi (Tablo 4.5., Şekil 4.15.). Gruplar arasında görülen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Bu sonuçlar, EMA'a maruz kalan gruplarda İD hacim oranlarının artmasına rağmen testisin bütününde gelişen hacimsel azalmaya bağlı olarak bu grupların İD hacimlerinin K ve S gruplarına göre değişmediğini göstermiştir.

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların TD hacimlerinin (TP+GE+Lümen), K ve S grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (bütün gruplar için p=0,001). Bekleme grubundaki sıçanların TD hacimlerinin K grubuna göre %34,8; S grubuna göre ise %28,7 oranında azaldığı belirlendi. Konuşma grubu için azalma miktarı K ve S gruplarına göre sırasıyla %27,9 ve %21,1 idi (Tablo 4.5., Şekil 4.16.). Ayrıca K grubu

ile S grubu arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,044). Bu sonuçlar EMA stresine maruz kalan gruplarda seminifer tübül hacimlerinin olumsuz etkilenimini göstermiştir. Ayrıca S grubunda bulunan sıçanların içinde bulundukları deneysel koşullar da hayvanlar üzerinde bir baskı oluşturmuştur. Bu durum, S grubunda TD hacim kaybına neden olmuştur.

Tübüler doku alt bileşenlerinin EMA'dan nasıl etkilendiğine bakıldığında, K ve S gruplarına göre KO ve BEK grubundaki sıçanların TP hacimlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlam taşımadığı görüldü (p>0,05; Tablo 4.5.).

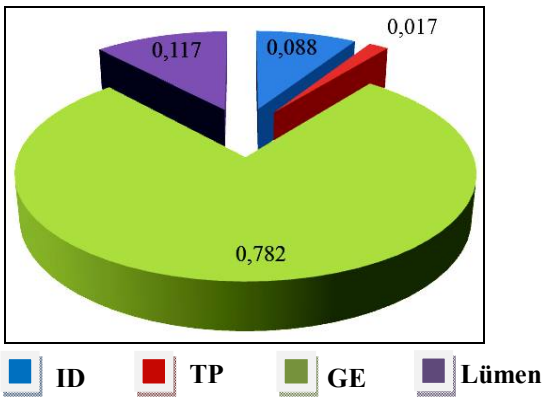
Konuşma ve BEK gruplarındaki sıçanların GE ve Lümen hacimlerinin K ve S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (bütün gruplar için p=0,001). Kontrol grubuna göre KO ve BEK grubundaki sıçanların GE hacimlerindeki azalma oranı sırasıyla %27,4 ve %34,0 idi. Kontrol grubuna göre KO ve BEK grubundaki sıçanların lümen hacimlerindeki azalma oranı ise sırasıyla %33,3; %43,6 idi. Ayrıca S grubunda GE'de oluşan hacimsel azalma K grubuna göre anlamlı idi (p=0,043) (Tablo 4.5.). Bu sonuçlara göre, EMA'nın TD bileşenlerinden TP hacminde bir değişime neden olmadığı fakat GE ve lümen hacimlerini olumsuz etkilediği görülmüştür.

Çalışma gruplarında testis parankim bileşenlerinin hacim değerleri tablo 4.5.'de ve şekil 4.10., 4.11., 4.12., 4.13., 4.14., 4.15. ve 4.16.'da gösterilmiştir.

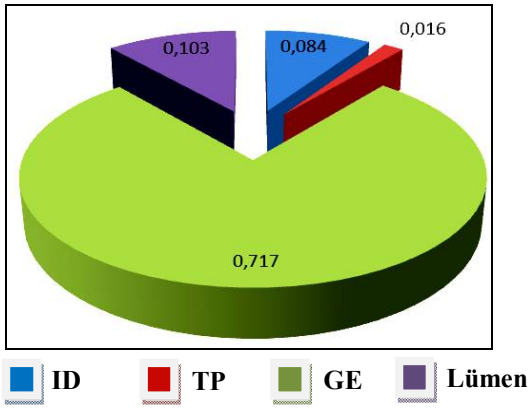
Tablo 4.5. Çalışma gruplarında testis parankim bileşenlerinin hacim değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	***İD*** *(cm^3)*	**TP** (cm^3)	**GE** (cm^3)	**Lümen** (cm^3)	***TD*** *(cm^3)*	***Testis parankim hacmi*** (cm^3)
K (n:8)	**0,088±0,015**	0,017±0,003	0,782±0,074	0,117±0,010	**0,916±0,067**	**1,005±0,071**
S (n:8)	**0,084±0,011**	0,016±0,004	0,717±0,108**	0,103±0,015	**0,837±0,112****	**0,920±0,117**
KO (n:8)	**0,081±0,016**	0,015±0,003	0,568±0,018*	0,078±0,015*	**0,660±0,029***	**0,741±0,042***
BEK (n:8)	**0,089±0,024**	0,016±0,005	0,516±0,062*	0,066±0,007*	**0,597±0,070***	**0,686±0,093***

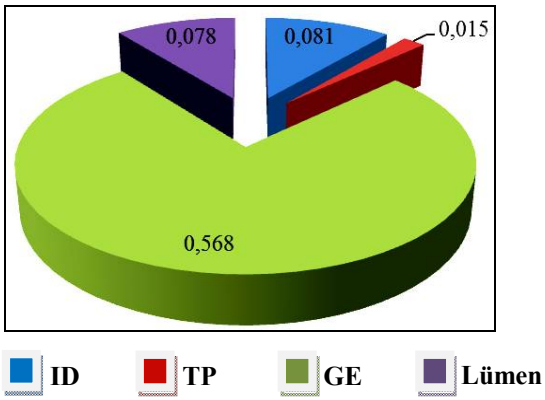
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, **İD:** İnterstisyel doku, **TP:** Tunica propria, **GE:** Germinal epitel, **TD:** Tübüler doku, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, **P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında



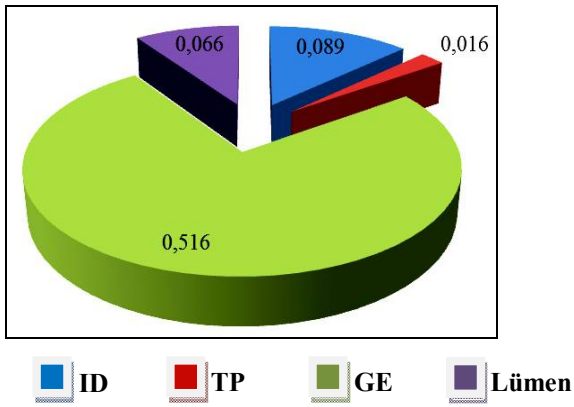
Şekil 4.10. **Kontrol** grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı



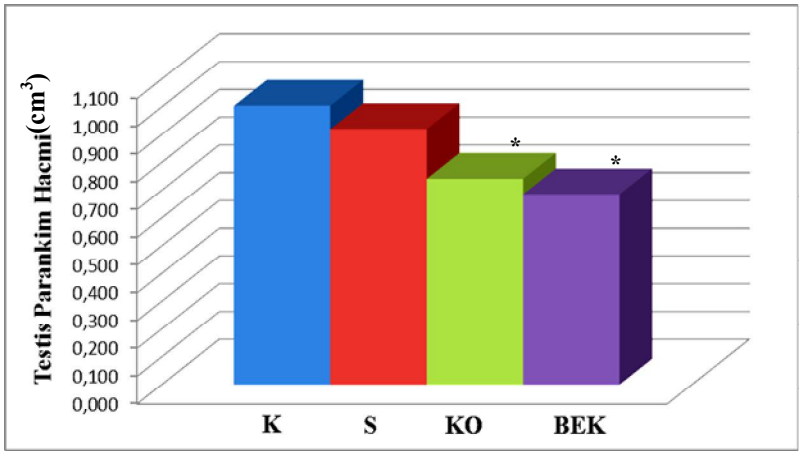
Şekil 4.11. **Sham** grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı



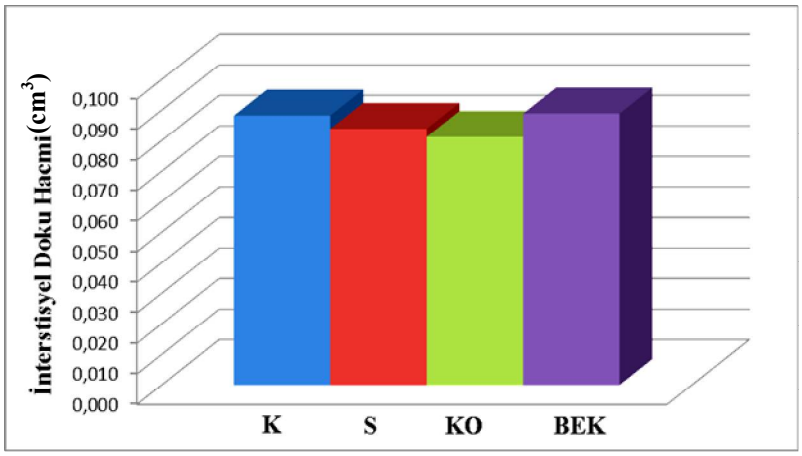
Şekil 4.12. **Konuşma** grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı



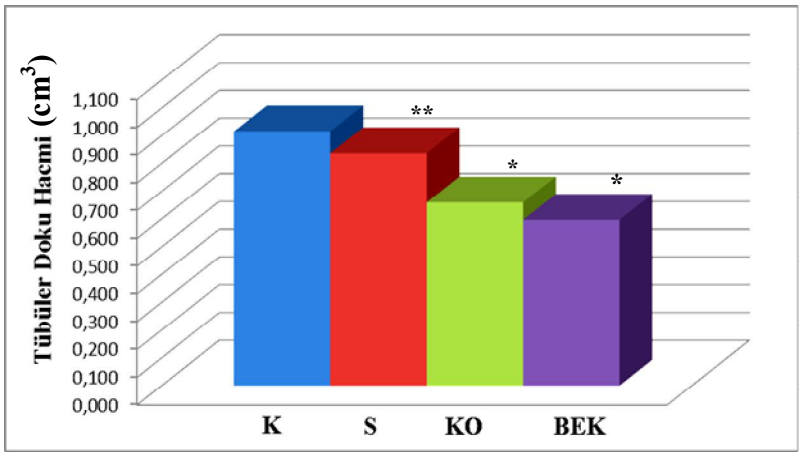
Şekil 4.13. **Bekleme** grubundaki sıçanların testis parankim bileşen hacimlerinin dağılımı



Şekil 4.14. Çalışma gruplarında testis parankim hacimlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.15. Çalışma gruplarında interstisyel doku hacimlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, gruplararasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05)



Şekil 4.16. Çalışma gruplarında tübüler doku hacimlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, **P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında

4.6. Seminifer Tübül Çapı ve Germinal Epitel Yüksekliği Değerleri

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların STÇ ve GEY değerleri K ve S grubundaki sıçanların STÇ ve GEY değerleri ile karşılaştırıldı. Bekleme grubundaki sıçanların STÇ değerlerinin K ve S grubuna göre azaldığı belirlendi (K ve S grupları için p=0,001).

Konuşma grubunun STÇ değeri de K ve S grubuna göre azalmış idi (K grubu için p=0,001, S grubu için p=0,012). Kontrol grubuna göre STÇ'daki bu azalma oranı KO grubunda %7,8, BEK grubunda ise %12,6 idi. Ayrıca BEK grubunun STÇ değerleri KO grubuna göre anlamlı düzeyde daha azdı (p=0,001). Bununla birlikte, K grubundaki

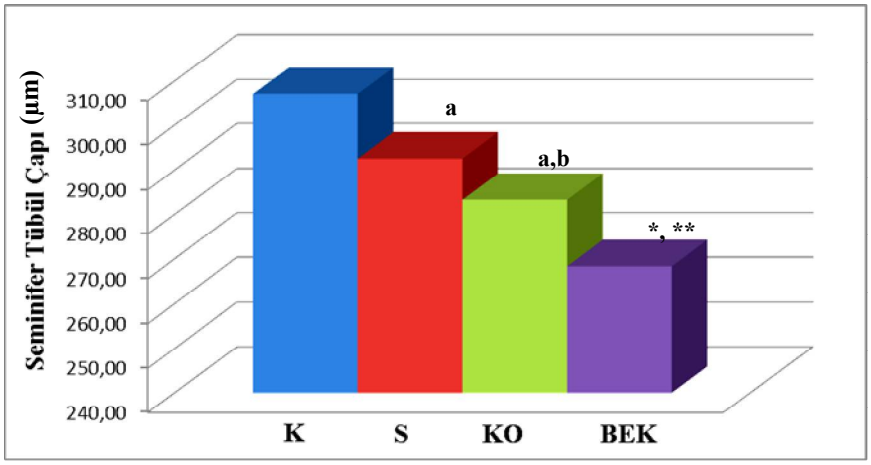
sıçanların STÇ değerleri ile S grubundaki sıçanların değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001).

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların GEY değerleri ile K ve S grubundaki sıçanların değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (bütün gruplar için p=0,001). Kontrol grubuna göre GEY'deki bu azalma oranı KO grubunda %11,0, BEK grubunda %14,3 idi. Ayrıca BEK grubu ile KO grubu arasındaki fark da anlamlı idi (p=0,030). Bununla birlikte S grubundaki sıçanların GEY değerlerinin K grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (p=0,027). Bu sonuçlar, cep telefonunun oluşturduğu EMA'nın hem STÇ'ını hem de GEY'ni olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bununla birlikte S grubunda bulunan sıçanların STÇ ve GEY değerleri de hareketsiz kalmaya bağlı oluşan stres faktörü nedeniyle olumsuz şekilde etkilenmiştir. Çalışma gruplarında seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliği değerleri tablo 4.6.'da ve şekil 4.17 ve 4.18.'de gösterilmiştir.

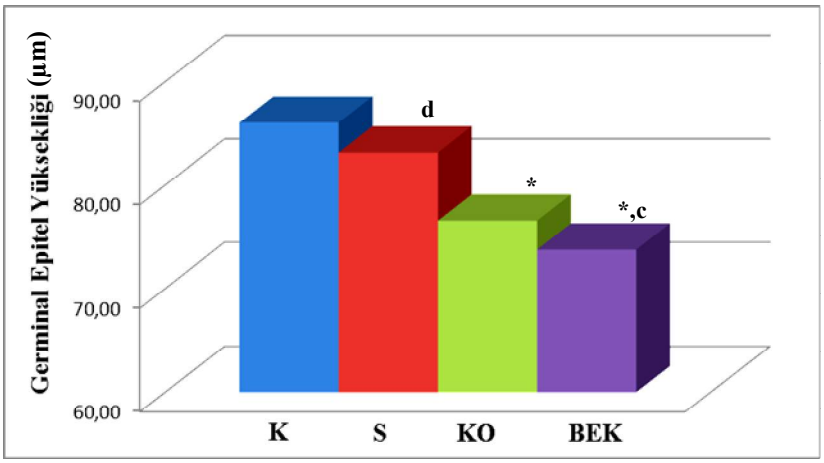
Tablo 4.6. Çalışma gruplarının seminifer tübül çapı, germinal epitel yüksekliği, seminifer tübül uzunluğu ve Johnsen skoru değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	STÇ (µm)	GEY (µm)	STU (m)	Johnsen Sk.
K (n:8)	307,09±2,64	86,03±3,25	12,82±1,68	9,41±0,28
S (n:8)	292,53±2,77[a]	83,14±2,24[d]	12,47±1,83	9,07±0,32
KO (n:8)	283,29±2,87[a,b]	76,55±1,78[*]	10,46±0,32[b,e]	8,43±0,79[b,d]
BEK (n:8)	268,32±13,26[*, **]	73,73±4,61[*,c]	10,64±1,73[b,e]	8,21±0,89[b,e]

K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, **STÇ:** Seminifer tübül çapı, **GEY:** Germinal epitel yüksekliği, **STU:** Seminifer tübül uzunluğu, [*]P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, [**]P<0,001: KO grubu ile karşılaştırıldığında, [a]P<0,001: K grubu ile karşılaştırıldığında, [b]P<0,05: S grubu ile karşılaştırıldığında, [c]P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, [d]P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında, [e]P<0,01: K grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4.17. Çalışma gruplarında seminifer tübül çapı değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, KO: Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, **P<0,001: KO grubu ile karşılaştırıldığında, ^{a}P<0,001: K grubu ile karşılaştırıldığında, ^{b}P<0,05: S grubu ile karşılaştırıldığında



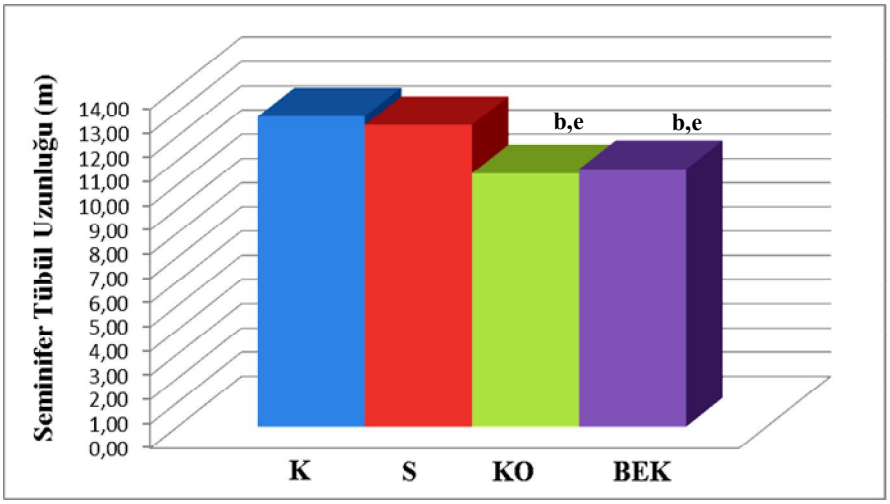
Şekil 4.18. Çalışma gruplarda germinal epitel yüksekliği değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, *P<0,001: K ve S grupları ile karşılaştırıldığında, ^{c}P<0,05: KO grubu ile karşılaştırıldığında, ^{d}P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında

4.7. Seminifer Tübül Uzunluğu Değerleri

Konuşma ve BEK grubunda bulunan sıçanların STU değerleri K ve S grubu ile karşılaştırıldı. Bekleme grubunun STU değerlerinin K ve S gruplarına göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi (K grubuna göre p=0,008, S grubuna göre p=0,023).

Konuşma grubunun da, hem K hem de S grubuna göre EMA'dan olumsuz etkilendiği görüldü (K grubuna göre p=0,004, S grubuna göre p=0,014). Kontrol grubuna göre KO ve BEK grubunda görülen STU'ndaki azalma miktarları sırasıyla %18,4 ve %17,0 idi.

Çalışma gruplarının seminifer tübül uzunluğu değerleri tablo 4.6. ve şekil 4.19.'da gösterilmiştir.

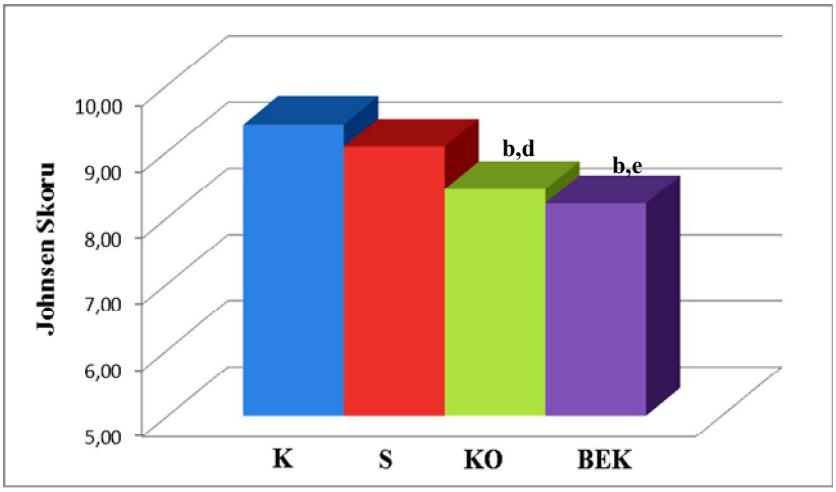


Şekil 4.19. Çalışma gruplarda seminifer tübül uzunluğu değerlerinin karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, $^{b}P<0,05$: S grubu ile karşılaştırıldığında, $^{e}P<0,01$: K grubu ile karşılaştırıldığında

4.8. Johnsen Testis Biyopsi Skorlaması sonuçları

Konuşma ve BEK gruplarında bulunan sıçanların Johnsen testis biyopsi skorları K ve Sham gruplarında bulunan sıçanlar ile karşılaştırıldı. Buna göre BEK grubunda bulunan sıçanların Johnsen skorlarının hem K hem de S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı görüldü (K grubuna göre p=0,001, S grubuna göre p=0,011).

Konuşma grubunda bulunan sıçanların Johnsen skorlarının hem K hem de S grubunda bulunan sıçanlara göre istatistiksel olarak azaldığı belirlendi (K grubu için p=0,04, S grubu için p=0,05) (Tablo 4.6.). Bu sonuçlar BEK ve KO gruplarında spermatogenez sürecinin olumsuz şekilde etkilendiğini göstermektedir. K ve S gurplarındaki Johnsen skorları, normal bir seminifer tübül histolojisini temsil ederken KO ve BEK gruplarının ortalama Johnsen değerleri ise hipospermatogenezisi yani sperm yapım sürecindeki azalmayı ifade etmektedir. Gruplarda yer alan sıçanların Johnsen Testis Biyopsi Skorlaması sonuçları tablo 4.6.'da ve şekil 4.19.'da gösterilmiştir.

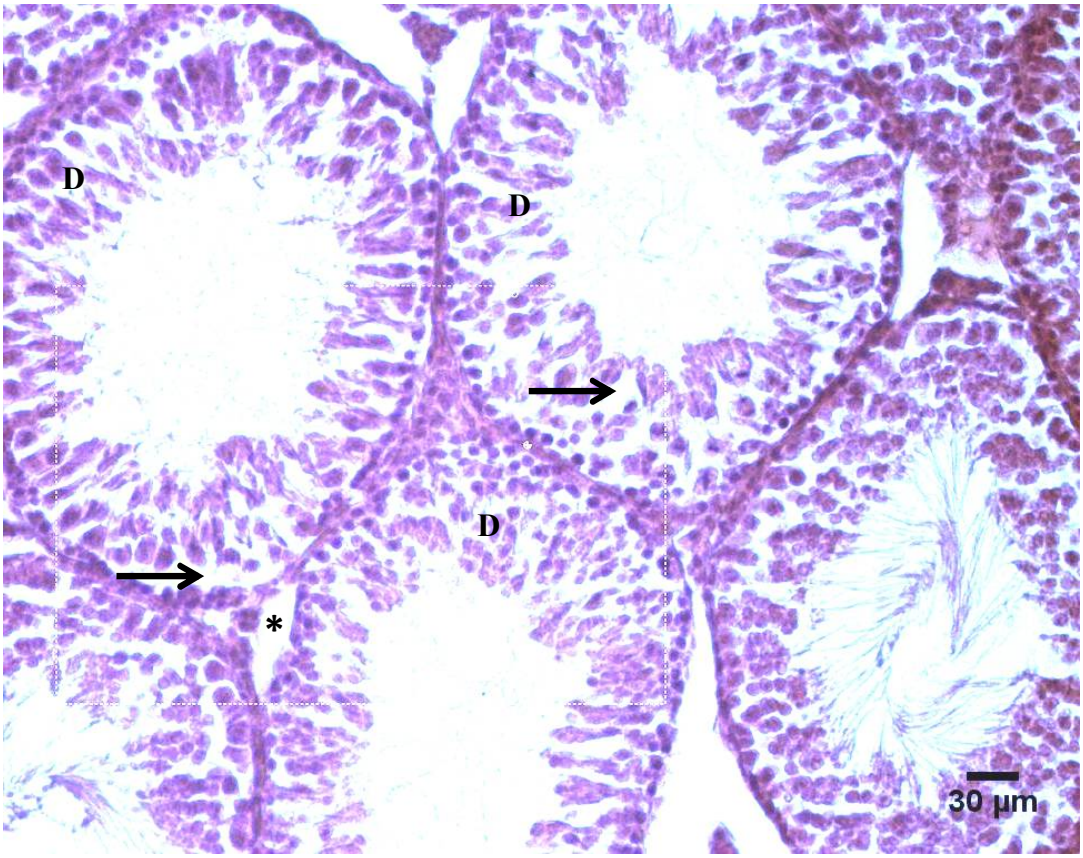


Şekil 4.20. Çalışma gruplarda Johnsen testis biyopsi skorlarının karşılaştırılması
K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, $^{b}P<0,05$: S grubu ile karşılaştırıldığında, $^{d}P<0,05$: K grubu ile karşılaştırıldığında, $^{e}P<0,01$: K grubu ile karşılaştırıldığında

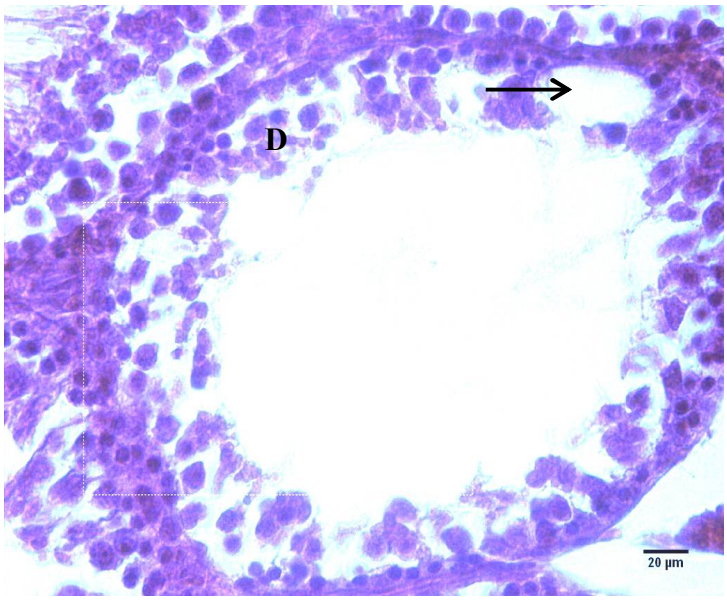
4.9. Morfolojik Bulgular

Sıçanların testis dokuları histopatolojik olarak ışık mikroskobu altında kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol ve S gruplarında, çoğunlukla germinal epitel doku bütünlüğünün korunduğu, spermatogenik seri hücrelerinin normal sıra ve dizilimde bulunduğu tespit edildi.

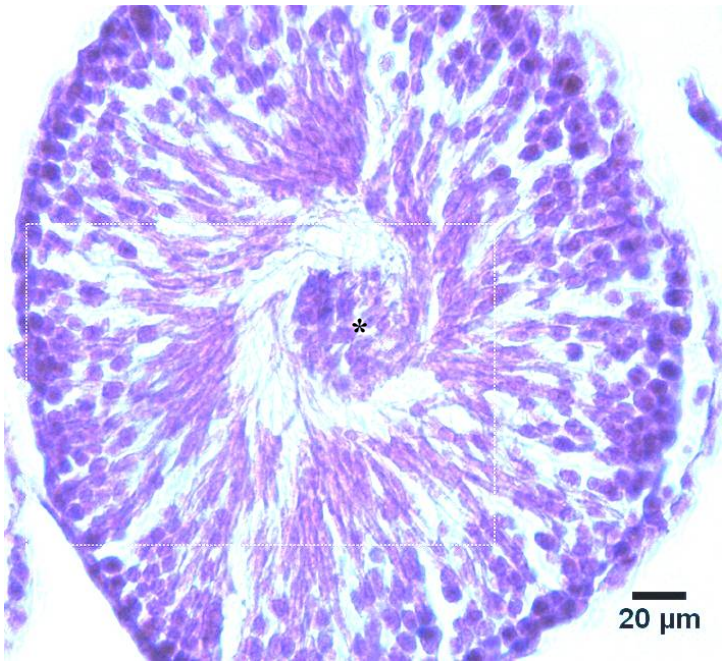
Konuşma ve bekleme gruplarında, germinal epitel dejenerasyonu gelişmiş çok sayıda seminifer tübüle rastlanıldı. Bu tübüllerde oluşan dejenerasyona, germ hücre sayılarındaki belirgin azalmanın da eşlik ettiği belirlendi. Ayrıca bazı seminifer tübüllerde germinal epitelin tunica propria'dan ayrıldığı gözlendi. Nadiren spermatogenik seri hücreleri arasında boşluklar (Resim 4.5., Resim 4.6.) ile seminifer tübül lümeninde spermatogenik hücresel kitleler ile karşılaşıldı (Resim 4.7.). İnterstisyel dokuda leydig hücre gruplarının azaldığı, konnektif doku ve kan damarları gibi diğer İD bileşen yoğunluklarının arttığı görüldü.



Resim 4.5. Bekleme grubuna ait kesitte gelişen histopatolojik değişimlerin gösterilmesi (D: dejeneratif seminifer tübüller, *: germinal epitelin tunica propria'dan ayrılması, →: spermatogenik seri hücreleri arasında gelişen boşluklar, orijinal büyütme: x20)



Resim 4.6. Konuşma grubuna ait kesitte gelişen histopatolojik değişimlerin gösterilmesi (D: dejeneratif seminifer tübül, →: spermatogenik seri hücreleri arasında oluşan boşluk, orijinal büyütme: x40)



Resim 4.7. **Konuşma** grubuna ait kesitte seminifer tübül lümeninde bulunan *spermatogenik hücresel kitleler (orijinal büyütme: x40)

4.10. Hormon Analizi ve Serum Demir Parametreleri

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların kortizol, testosteron, FSH ve LH hormon değerleri K ve S grubunda yer alan sıçanların değerleri karşılaştırıldı. Bekleme ve KO gruplarındaki sıçanların kortizol değerlerinin K grubuna göre artış gösterdiği ve bu artış miktarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (BEK grubu için p=0,022, KO grubu için p=0,025). Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların testosteron, FSH ve LH hormon düzeylerinin K grubuna göre azalmasına rağmen bu azalma miktarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p>0,05). Çalışma gruplarındaki sıçanların kortizol, testosteron, FSH ve LH değerleri tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Çalışma gruplarındaki sıçanların kortizol, testosteron, FSH ve LH değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Kortizol (µg/dL)	Testosteron (ng/dL)	FSH (ng/mL)	LH (IU/L)
K (n:8)	4,16±0,91	262,1±46,2	11,33±1,74	0,229±0,008
S (n:8)	4,39±0,57	256,9±42,8	10,84±2,31	0,227±0,010
KO (n:8)	5,13±1,02*	249,2±65,0	10,14±1,35	0,223±0,009
BEK (n:8)	5,16±0,70*	245,9±82,6	10,96±1,66	0,216±0,015

K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, **FSH:** Folikül uyarıcı hormon, **LH:** Luteinizan hormon, *P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında

Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların ferritin (Ferr.), serum demir düzeyi (IRON2), DDBK ve TDBK değerleri, K ve S grubundaki sıçanlar ile karşılaştırıldı. Konuşma ve BEK grubundaki sıçanların (Ferr.) ve IRON2 değerleri ile K ve S grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Bekleme ve KO gruplarının DDBK değerlerinin K grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (BEK grubu için p=0,003; KO grubu için p=0,002). Ayrıca S grubu ile K grubu arasındaki fark da anlamlı idi (p=0,005).

Doymamış demir bağlama kapasitesi ile benzer şekilde, BEK ve KO gruplarının TDBK değerlerinin K grubuna göre azaldığı belirlendi (BEK ve KO grupları için p=0,002). Kontrol ve S grupları arasındaki fark da anlamlı idi (p=0,011). Sıçanların ferritin, IRON2, DDBK ve TDBK değerleri tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Çalışma gruplarındaki sıçanların ferritin, IRON2, DDBK ve TDBK değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	FERR. (ng/mL)	IRON2 (µg/dL)	DDBK (µg/dL)	TDBK (IRON2+DDBK) (µg/dL)
K (n:8)	0,666±0,078	223,3±46,4	539,4±176,5	762,6±202,4
S (n:8)	0,633±0,075	219,1±51,1	373,0±105,3*	592,1±124,4**
KO (n:8)	0,589±0,072	195,4±22,2	350,0±36,0*	545,3±46,2*
BEK (n:8)	0,610±0,030	186,1±25,1	361,5±66,5*	547,7±67,8*

K: Kontrol grubu, **S:** Sham grubu, **KO:** Konuşma grubu, **BEK:** Bekleme grubu, **Ferr.:** Ferritin, **IRON2:** Serum demir düzeyi, **DDBK:** Doymamış demir bağlama kapasitesi, **TDBK:** Toplam demir bağlama kapasitesi, *P<0,01: K grubu ile karşılaştırıldığında, **P<0,05: K grubu ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, cep telefonlarının farklı modları ile oluşturulan EMA'nın 10 hafta sonunda sıçanların testis ve vücut ağırlığında, testis hacminde, testis bileşenlerinin hacim oranlarında ve hacminde, seminifer tübül çapında, germinal epitel yüksekliğinde ve seminifer tübül uzunluğunda ortaya çıkardığı etkiler araştırılmıştır. Ayrıca EMA'nın hormonal etkileri ile serum demir parametrelerine olan etkileri de değerlendirilmiştir. Cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın birçok sistem üzerinde olası zararlı etkilerinin olduğu gibi üreme sistemine olan zararlı etkileri de bilinmektedir (4, 5, 7, 8, 79).

Bu çalışmada EMA'a maruz kalan gruplarda testis hacminde, seminifer tübül hacminde ve STÇ'ında görülen azalmanın ortak ve esas nedeni germinal epiteldeki hasardır. Germinal epitel spermatogenezin gerçekleştiği alandır. Bu nedenle EMA'a maruz kalınmasıyla oluşan germinal epitel hasarı sonucunda spermatozoon üretimi etkilenmektedir.

Agarwal ve ark., infertilite kliniğine giden 361 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada, cep telefonu kullanımının sperm sayısını, hareketliliğini, yaşayabilirliğini ve morfolojisini azaltarak sperm kalitesini olumsuz etkilediğini ve bu durumun erkeklerde kısırlığa neden olabileceğini belirtmişlerdir (74). Wdowiak ve ark., Polonyadaki bir infertilite kliniğine giden erkekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, cep telefonuna maruz kalınan süreye bağlı olarak anormal sperm yüzdesinde artış ve sperm hareket yeteneğinde azalma tespit etmişlerdir (5). Başka bir çalışmada ise infertilite kliniğine giden erkeklerde cep telefonu kullanım süresi ile hareketli spermatozoon oranı arasında negatif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (4). Veerachari ve Vasan, cep telefonu kullanımının oksidatif strese neden olduğunu ve bu durumun da sperm hareketliliğini ve yaşayabilirliğini olumsuz etkilediğini tespit etmişlerdir (101).

Son yıllarda, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde cep telefonu kullanım oranlarında ciddi bir artış görülmektedir. Türkiye'de toplam cep telefonu kullanıcı sayısının 2017'ye kadar 75 milyonun üzerine çıkması beklenmektedir (2). Yeni nesil cep telefonlarının albenisi ile özellikle çocuk ve gençlerin cep telefonlarına olan ilgisi günden güne artmaktadır. Öyle ki ilkokul çağındaki çocuklarda bile cep telefonu

kullanımı yaygın hale gelmiştir. Yapılan bir çalışmada Türkiye'de çocukların ortalama 10 yaşında cep telefonu kullanmaya başladığı ve her dört çocuktan birinin cep telefonuna sahip olduğu tespit edilmiştir (3).

Cep telefonlarının hayatımıza bu denli girmesi, bu cihazlardan yayılan EMA'ın canlı dokulara herhangi bir etkisinin olup olmadığı sorusunu akıllara getirmiştir. Son yıllarda cep telefonlarının farklı fizyolojik sistemlere olan etkisini araştıran çalışmalara paralel şekilde üreme fonksiyonlarına olan etkisi de birçok bilim insanının ilgisini çekmiş ve bu alanda yapılan çalışmaların sayısı artmaya başlamıştır. Bu çalışmaların bir kısmı insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş ve cep telefonu kullanımı ile infertlite arasındaki ilişki araştırılmıştır (4-8, 101, 102). İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda semen örnekleri in vitro olarak değerlendirilerek sperm özellikleri, DNA hasarı ve testiste gelişen oksidatif stres ile ilgili sonuçlara ulaşılmıştır. Diğer taraftan, insanların yer aldığı çalışmalarda testis dokusundaki morfolojik ve morfometrik değişimlerin incelenmesi mümkün olmadığından bazı çalışmalarda EMA'nın etkileri hayvan modeli üzerinde incelenmiştir (9-12). Hayvan modelinde yapılan çalışmaların; deney gruplarına istenilen anda ulaşılması, deneysel sürecin kontrol altında tutulması ve deneyin istenilen anda sonlandırılması gibi avantajları bulunmaktadır. Deneylerin hayvan modeli üzerinde gerçekleştirilmesi, EMA'nın farklı doku ve organlara olan morfolojik, morfometrik ve histopatolojik etkilerinin kolaylıkla incelenmesini mümkün kılmıştır.

Hayvan modeli üzerinde yapılan EMA çalışmalarında genellikle sıçanlar kullanılmışken (11, 76, 77, 81, 103, 104), Salama ve ark., sıçan yerine tavşan kullanmayı tercih etmişlerdir (9). Çalışmacılar, sıçan testisinin küçük boyutundan dolayı skrotum ve abdomen arasında kolaylıkla ve sıklıkla yer değiştirdiğini, sıçan skrotumunun sarkık olmayan bir yapıda olduğunu, bu nedenle de cep telefonunun üreme fonksiyonuna olan etkisini inceleyen çalışmalarda sıçan modelinin yetersiz bir model olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, dezavantajlarına rağmen, kolay ulaşılması, medikal araştırmalarda en sık tercih edilen canlı olması ve daha önce yapılan EMA çalışmalarında çoğunlukla tercih edilmesi nedeniyle sıçan modeli kullanılmıştır. Ayrıca sıçan modeli, elde ettiğimiz verileri daha önce yapılan çalışmaların verileriyle daha etkin bir şekilde karşılaştırma olanağı sağlamıştır.

Testis, spermatozoon üretiminin gerçekleştirildiği erkek üreme organı olup ön cepte veya belde taşınan cep telefonlarına yakın bir konumda bulunmaktadır. Bu durum testis

dokusunun, cep telefonlarından yayılan EMA dalgalarına gün içerisinde uzun süreler maruz kalmasına neden olmaktadır. Sınırlı ısı dağıtma özelliklerinden dolayı testisler, gözler ile birlikte, termal etkilere karşı en korunmasız organlardır (105). Bu nedenle çalışmamızda EMA'nın etkileri testis dokusu üzerinde araştırılmıştır.

Daha önce, cep telefonunun oluşturduğu EMA'nın üreme fonksiyonuna olan etkilerini farklı yöntemlerle araştıran birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen EMA'nın olumsuz etkileri üzerinde halen bir görüş birliği bulunmamaktadır. Literatürde cep telefonlarının erkek üreme fonksiyonlarına zararlı etkilerinin olduğunu gösteren çalışmaların yanında (11, 12, 81, 104, 106), testis fonksiyonlarını etkilemediğini bildiren çalışmalarla da karşılaşılmaktadır (76, 77, 103, 107).

Testis dokusunun cep telefonlarından yayılan dalgalardan olumsuz etkilenimi, bu telefonların haberleşmede frekans aralığı 900-1800 MHz olan radyofrekans sinyallerini iletmesi ve bu iletim esnasında ortamda EMA oluşması prensibine dayandırılmaktadır (43). Cep telefonu tarafından oluşturulan EMA'nın biyolojik dokulara etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte bu konu ile ilgili farklı görüşler ortaya konmuştur. Literatürde EMA'nın üreme fonksiyonlarına etkilerinin (a) Elektromanyetik dalga (EMD)-spesifik etki (ısısal olmayan) (b) moleküler ısıl etki veya (c) bu iki etkinin birleşimiyle oluşabileceği bildirilmiştir (8, 74).

Elektromanyetik dalga-spesifik etki mekanizması direk ısısal değişim ile ilgili olmayıp dokular tarafından absorbe edilen belli bir miktardaki enerji ile tetiklenir (43). EMA'a olan maruziyetin sonucunda ortaya çıkan ısısal olmayan etkilerin hücre zarında NADH (Nikotinamid Adenin Dinükloitid'in indirgenmiş hali) oksidazını uyarabileceği ve bu durumunda hücrelerde oluşacak değişimler için önemli bir unsur olabileceği belirtilmiştir (108). Hücre zarındaki NADH oksidaz aktivitesinin artmasına bağlı olarak ROT oluşumlarının arttığı varsayılmaktadır (108). Sperm hücresinde ROT'ndeki artışın üreme fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir (109, 110, 111). ROT birçok biyomoleküle, sperm çekirdeğindeki DNA'ya, enzim, lipid ve protein yapılara zarar verebilir (112). Kesari ve ark., sıçanları, cep telefonu ile oluşturulan EMA'na 35 gün boyunca günde 2 saat maruz bırakmışlardır. Çalışmanın sonucunda ROT'nde artış görülürken bu durumun infertiliteye neden olabileceği ifade edilmiştir (81).

Cep telefonlarının elektromanyetik dalga-spesifik (ısısal olmayan) etkilerinden farklı olarak Daşdağ ve ark., cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın ısısal bir etki ortaya çıkardığını ve bu etkininde testis fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini öne sürmüşlerdir (11). Başka bir çalışmada sıçan testislerinin ısı düzenlenmesinin, kan akımı ile gerçekleşen ısı taşınımından (konveksiyon) ziyade ısı iletimi (kondüksiyon) ile gerçekleştiği, bu nedenle de testislerin ısısal etkiler için bir hedef organ olduğu ifade edilmiştir (76). Ayrıca bu çalışmada, cep telefonlarının etkilerini araştıran deney düzeneklerinde sıçanların testis bölgelerinin, telefonlara daha yakın şekilde konumlandırıldığı, bu nedenle de testislerin diğer organlara göre daha fazla mikrodalga enerjiye maruz kaldığı vurgulanmıştır (76).

Enerjinin kaynağına bakılmaksızın dokulardaki ısısal etkinin, SAR değerinin 4 W/kg'dan fazla olmasıyla oluştuğu ve bunun da biyolojik sistemleri olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bu değer, net bir şekilde EMA'a bağlı olan ve sekonder ısısal etkilerin sonucu ile oluşmayan etkiler için bir eşik değer oluşturmaktadır (113). Çalışmamızda oluşturduğumuz deney düzeneğinde SAR değeri, bu eşik değerin çok altında olan (en yüksek 0,96 W/kg) cep telefonları kullanılmıştır. Ayrıca deney öncesi ve sonrasında sıçanların merkezi vücut sıcaklıklarını gösteren rektal sıcaklık ölçümleri arasında da gruplar arasında bir fark görülmemiştir. Bu iki durum, testiste oluşan hasarın ısısal olmayan bir etki sonucunda oluştuğunu desteklese de deney düzeneğinde sıçanların cep telefonlarına göre olan konumları, testislerin maruz kaldığı enerji oranını değiştirebilir. Çalışmamızda sıçanlar, testisleri cep telefonuna göre oldukça yakın bir pozisyonda hareketleri kısıtlı şekilde konumlandırılmışlardır. Bununla birlikte cep telefonunun konumu (konuşma veya bekleme), frekans değeri, uygulama süresi ve EMA kaynağının testislere olan uzaklığı da testislerin maruz kaldığı SAR değerlerini değiştirebilmektedir (70). Çalışmamızda deney süresi, gündelik kullanımla paralellik gösterecek şekilde, bekleme grubu için 12 saat/gün, konuşma grubu için ise 2 saat/gün olarak belirlenmiştir. Bu süreler testis dokusunda, bütün sıçan vücuduna göre daha fazla bir enerjinin birikmesine, buna bağlı olarak da özellikle bu dokunun sıcaklığında daha fazla bir artışa neden olabilir. Bizim bu çalışmadaki düşüncemiz, deneysel sürecin sonunda görülen morfolojik ve morfometrik değişimlerin, daha önce Blackwell (114) tarafından da savunulduğu gibi, EMD spesifik etki ve moleküler ısıl etkinin birleşimiyle oluşabileceği yönündedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda EMA'nın TA ve VA'na etkisi, cep telefonları (9, 115-120) veya EMA alan oluşturan özel deneysel sistemler (77, 88, 121-124) kullanılarak incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda EMA'nın VA ve TA'na olan etkileri üzerine bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda EMA'nın VA'nı etkilemediği görülürken (9, 77, 121-124), bazı çalışmalarda da VA'nı anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmiştir (115-120).

Testis ağırlığının, VA'da olduğu gibi, oluşturulan EMA'dan etkilenmediğini bildiren çalışmaların yanında (9, 88, 121, 122, 123), Rajaei ve ark., laboratuvar ortamında oluşturulan EMA'nın (50 Hz ve 0,5 mT), TA'nı anlamlı düzeyde azalttığını bildirmişlerdir (125). Kumar ve ark. (117, 118), Tok ve Ercan (115), Hajioun (116) ve Mugunthan ve ark. (119, 120) da cep telefonu kullanarak EMA oluşturmuşlar ve EMA'nın TA'nı olumsuz etkilediğini ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda deney gruplarındaki sıçanların VA'ları ile TA'larının, EMA'dan olumsuz etkilendiği görülürken BEK grubunun etkilenimi, KO grubuna göre daha fazladır. Bu durumun, BEK grubundaki sıçanların vücutlarına daha fazla EMR'nun soğurulmasıyla oluştuğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada TH, STÇ, GEY ile testis bileşenlerinin hacim oranları ve hacimlerin değerlendirilmesinde stereolojik yöntemlerden yararlanılmıştır. Stereolojik yöntemlerin başlıca avantajı yapılan örneklemenin tekdüze (uniform) olarak gerçekleştirilmesi ve bu sayede testisdeki bütün yapıların aynı olasılıkta örneklenmesidir (126). Testis hacmi, testis dokusunu oluşturan bileşenlerin hacim oranları ve bu bileşenlerin hacimleri, EMA'na bağlı oluşabilecek değişimleri nicel olarak gösteren parametrelerdir. Çalışmamızda bu parametreler, stereolojik bir yöntem olan Cavalieri prensibine uygun şekilde nokta sayma metodu ile değerlendirilmiştir. Cavalieri prensibi, stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yöntemidir (33). Hata katsayısı (CE), Cavalieri prensibi kullanılarak ulaşılan hacimsel ölçümüm doğruluğunu gösterir (127). Genellikle, kabul edilebilir düzeydeki istatistiksel hata katsayısı 0,05 veya bundan daha küçük değerler olarak kabul edilmektedir (33). Çalışmamızın örnekleme stratejisinde de bu kurala uyulmuştur.

Daha önce yapılan sadece bir çalışmada, radyodalga jeneratörüyle oluşturulan 2.45 GHz frekansındaki EMR'nun, testis dokusu bileşenlerinin hacim oranlarına olan etkisi

stereolojik yöntemle (nokta sayma metodu ile) belirlenmiştir (99). Çalışmamızda parametreleri değerlendirirken hem örnekleme sürecinde hem de ölçüm aşamasında stereolojik yöntemler kullanılmıştır. Elektromanyetik alan ise cep telefonları ile oluşturulmuştur. Bu nedenle çalışmamız, cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın testis dokusuna olan nicel etkilerini stereolojik yöntemleri kullanarak inceleyen ilk çalışma olarak nitelendirilebilir.

Cep telefonunun oluşturduğu EMA'nın TH'ne olan etkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Mugunthan ve ark., 2G cep telefonundan (900-1900 MHz) yayılan radyasyonun testise olan etkilerini araştırmışlardır (119). Cep telefonu uygulaması gün içinde toplam 48 dk arama modunda gerçekleştirilmiştir. Deneysel uygulamanın ilk üç ayında ortalama TH'nin anlamlı düzeyde azaldığı (3. ayın sonunda %50 oranında azalma) belirlenmiştir. Aynı araştırmacıların daha sonra gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada 2G (900-1900 MHz) ve 3G (1900-2200 MHz) cep telefonlarından yayılan radyasyonun testis dokusuna olan etkileri değerlendirilmiştir (120). Uygulamanın ilk üç ayında hem 2G ve hem de 3G grubundaki sıçanların TH'lerinin anlamlı şekilde azaldığı (her iki grupta da 3. ayın sonunda %50 azalma) görülmüştür. Her iki çalışmada da testis hacminin belirlenmesinde suya daldırma yöntemi kullanılmıştır.

Yaptığımız çalışmada, daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde, cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın TH'i olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre hem BEK hem de KO grubundaki sıçanların TH'leri azalmış olup BEK grubunun etkilenim miktarı, TA ve VA ile benzer şekilde, daha fazladır.

Literatürde, cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın testis bileşenlerine olan etkisini araştıran bir çalışma bulunmamakta fakat laboratuvar ortamında oluşturulan EMA'nın testisteki hacimsel etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Tenorio ve ark., 60 Hz'lik ve 1 mT şiddetindeki EMA'nın testis doku bileşenlerine olan etkilerini incelenmişlerdir (88). Bu çalışmada EMA, hamileliğin 13. günündeki sıçanlara uygulanmış ve doğum sonrası dünyaya gelen erkek sıçanlara aynı doz 21 gün boyunca uygulanmaya devam edilmiştir. Deney sonunda EMA'na maruz kalan grubun germinal epitel hacimleri ile lümen hacimlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Germinal epitel ve lümen hacimlerindeki azalmaya bağlı olarak seminifer tübül hacmi de %9 oranında azalmıştır. İnterstisyel dokunun bir parçası olan leydig hücrelerinin hacminde anlamı bir azalma (%26,1 oranında) görülürken, konnektif doku

hücreleri, kan damarları ve lenfatik dokunun hacimleri ile bu bileşenlerin tamamının oluşturduğu interstisyel alan hacimlerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasada artma eğiliminde olduğu belirlenmiştir (88). Bu veriden farklı olarak Saygın ve ark., 2.45 GHz frekansındaki EMA'nın İD hacim oranında azalmaya neden olduğunu ifade etmişlerdir (99).

Tok ve Ercan., Tenorio ve ark. (88) ile benzer şekilde, hem fetal hem de postnatal dönemde cep telefonunun oluşturduğu EMA'a maruz kalan sıçanların testislerinde seminifer tübül alanının (dolayısıyla hacminin) azaldığını ifade etmişlerdir (115).

Çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmalarda bakılan parametrelerden farklı olarak, EMA'nın testisi çepeçevre saran TAl'nın hacim oranı ve hacmine olan etkileri de değerlendirilmiştir. EMA'a maruz kalan gruplarda (KO ve BEK), TAl'nın tüm testise göre olan hacimsel oranları değişmemişken TAl hacmi, tüm testiste görülen dejenerasyona paralel şekilde anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu durum, fibrosellüler konnektif dokudan oluşan TAl'nın da EMA'dan olumsuz etkilediğini göstermektedir. Aksen ve ark.'nın çalışmasında dişi fareler EMA (50 Hz)'a maruz bırakılmıştır (128). Çalışmanın sonucunda ovaryumları saran TAl'nın bütünlüğünün bozulduğu ve dokunun düzensiz bir görünüme sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma, testis ve ovaryumları saran TAl'nın benzer yapıda olması nedeniyle ulaştığımız sonucu desteklemektedir.

Çalışmamızdaki grupların İD hacim oranlarına bakıldığında BEK ve KO gruplarının İD hacim oranlarında, K ve S grubuna göre anlamlı bir artış görülmüş fakat testis hacmindeki genel azalma nedeniyle KO ve BEK gruplarının İD hacimlerinin, K ve S gruplarına göre değişmediği belirlenmiştir. İD hacim oranları değerlendirilirken, EMA'na maruz kalan gruplarda (özellikle BEK grubu), İD'nun hangi alt bileşeninin azalıp hangisinin arttığı kalitatif olarak değerlendirilmiş ve leydig hücre gruplarının azalırken diğer İD bileşenlerinin (konnektif doku hücreleri, kan damarları ve lenfatik alan) arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda EMA'na maruz kalan gruplarda İD hacim oranlarındaki artışın nedeninin, leydig hücre grupları haricindeki İD bileşenlerindeki artış olduğunu düşünmekteyiz. EMA'a maruz kalan gruplarda İD hacim oranlarının K ve S grubuna göre daha fazla olmasına rağmen KO ve BEK gruplarında testosteron değerlerinin (Leydig hücreleri tarafından üretilir), K ve S gruplarına göre azalma eğiliminde olması, yaptığımız kalitatif değerlendirmeyi desteklemektedir.

Çalışmamızda yer alan KO ve BEK gruplarında TD hacim oranlarının azaldığı görülmüştür. Aynı gruplarda TD bileşenlerinden GE ve lümen hacimlerinin K ve S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Ulaştığımız bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla (88, 115) benzerlik göstermektedir. Bu durum, cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın TD ve TD bileşenleri üzerindeki dejeneratif etkisini açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliği, EMA'ın neden olduğu hasarı gösteren morfometrik parametrelerdir. Çünkü germinal epitel'i spermatogenik seri hücreleri ve sertoli hücreleri oluşturmaktadır. Germinal epiteldeki azalma, bu hücrelerdeki hasarın bir göstergesidir. Bazı araştırmalarda cep telefonları tarafından oluşturulan EMA'nın STÇ'ını azalttığı tespit edilmiştir (9, 11, 115, 117, 119, 120). Bu çalışmalarda cep telefonunun uygulama modu, süreleri ile taşıma frekansları farklı olsa da seminifer tübülde oluşan doku kaybı ortak sonuçtur. Ayrıca, Özgüner ve ark., 900 MHz frekansında oluşturulan EMA'nın 30 dk/gün, 4 hafta uygulanmasıyla hem STÇ'ında hem de GEY'nde bir azalmanın meydana geldiğini belirtmişlerdir (79). Tenoiro ve ark. ise laboratuvar koşullarında düşük frekanslarda (60 Hz) oluşturdukları EMA'nın STÇ'ını azalttığını fakat GEY'de bir değişimin olmadığını ifade etmişlerdir (88).

Diğer taraftan, Akgül ve ark. (78) ve Daşdağ ve ark. (76), fareleri cep telefonlarından yayılan EMA'a sırasıyla 2 ay süreyle 30 dk ve 1 ay süreyle 20 dk maruz bırakmışlardır. Her iki çalışmada da cep telefonunun, daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, STÇ'nı olumsuz etkilemediği bildirilmiştir. Kim ve ark. da 2.45 GHz frekansındaki EMA'nın STÇ'a herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını belirtmişlerdir (123).

Yapılan bu çalışmalardan, EMA'nın STÇ ve GEY'ne olan etkileri üzerinde, diğer morfometrik parametrelerde olduğu gibi, farklı görüşlerin olduğu görülmektedir. Cep telefonlarının oluşturduğu EMA'nın, spermatogenezin gerçekleştiği germinal epiteldeki ve seminifer tübüldeki dejeneratif etkisinin deneysel prosedüre bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda EMA'a maruz kalan KO ve BEK gruplarında, BEK grubunda daha fazla olmak üzere, seminifer tübül ve germinal epitelde bir dejenerasyonun geliştiği tespit edilmiştir.

Seminifer tübül uzunuluğu; testisin boyutu, STÇ'ı ve seminifer tübülün hacimsel oranı olmak üzere üç parametreyle ilişkili olan bir ölçümdür (129). Bu üç parametrenin, doğru bir formülasyon içerisinde kullanılmasıyla STU hesaplanır. Elektromanyetik alanın, testis dokusundaki seminifer tübül uzunluğuna etkisi daha önce yapılan sadece bir çalışmada değerlendirilmiştir (88). Bu çalışmada sıçanlara uygulanan 50 Hz frekansındaki EMA, seminifer tübül uzunlunu değiştirmemişken çalışmamızda KO ve BEK gruplarının STU ölçümlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür. Çalışmamızda görülen STU'ndaki azalma, hem STÇ'ında hem de seminifer tübül hacmindeki azalmanın matematiksel bir sonucudur. Ayrıca çalışmamızda, seminifer tübül hacmindeki azalma miktarının STÇ'ndaki azalmaya göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Johnsen testis biyopsi skorlama yöntemi, testisdeki spermatogenezisi tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir. Mugunthan ve ark., cep telefonuna maruz kalan sıçanların Johnsen skorlarının azaldığını belirtmişlerdir (119, 120). Saygın ve ark., 2,45 GHz frekans değerindeki EMR'nun Johnsen skorunu olumsuz etkilediği sonucuna ulaşmışlardır (99). Kim ve ark., deney gruplarındaki fareleri EMA'a (2,45 GhZ) 1saat/gün ve 2 saat/gün sürelerde 8 hafta boyunca maruz burakmışlardır. Araştırmanın sonucunda deney gruplarındaki farelerin Johnsen skorlarının anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (123).

Nisbet ve ark., iki farklı frekansta (900 ve 1800 MHz) oluşturdukları EMA'nın spermatogenezise olan etkisini Johnsen skorlamasının haricinde farklı bir skorlama yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar 1800 MHz EMA'na maruz kalan grupta görülen histopatolojik etkilenimin kontrol ve 900 MHz grubuna göre daha fazla oldunu ifade etmişlerdir (130).

Daşdağ ve ark., sıçanları bekleme ve konuşma modundaki cep telefonlarına 1 ay süreyle 2 saat/gün maruz bırakmışlar ve konuşma grubunun Johnsen skorunun azaldığını tespit etmişlerdir (11). Aynı araştırmacı, daha sonra gerçekleştirdiği çalışmasında, sıçanları cep telefonlarına konuşma modunda 20 dk. maruz bırakmıştır. Bu araştırmada, daha önce ulaşılan sonuçtan farklı olarak, EMA'nın konuşma grubunun Johnsen skorunu değiştirmediği ifade edilmiştir (76). Akgül ve ark. (78) ve Özgüner ve ark. (79), 900 MHz frekansında, Trosiç ve ark. (131) ise 915 MHz frekansında EMA oluşturmuşlardır. Bu çalışmacılar, EMA'a maruz kalan sıçanların Johnsen skorlarında herhangi bir

değişiklik tespit edememişlerdir. Salama ve ark., Nisbet ve ark.'nın (130) kullandığı skorlama yöntemiyle bekleme modundaki cep telefonlarına (800 MHz) 90 gün (2 saat/gün) maruz kalan farelerin testislerini histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir (9). Çalışmacılar, cep telefonunun deney grubunun Johnsen skoruna olumsuz bir etkisinin olmadığını ifade etmişleridir.

Yapılan çalışmalarda testis dokusunda gelişen histopatolojik değişimler, Johnsen veya farklı skorlama yöntemlerinin yanı sıra kalitatif olarak da değerlendirilmiştir. El-Bediwi ve ark., cep telefonundan yayılan EMD'ın 3. ayın sonunda spermatogenik hücre sayısını azalttığını, bazı seminifer tübüllerde nekroza, interstisyel dokuda da ödeme yol açtığını bildirmişlerdir (12). Aynı çalışmacılar, 6. ayın sonunda bazı seminifer tübüllerde spermatogenik hücrelerin germinal epitelden koptuğunu, interstisyel dokuda ise ödemin arttığını ifade etmişlerdir.

Kumar ve ark., cep telefonuna maruz kalan sıçan testislerinin seminifer tübüllerinin birçok yerde birbirlerinden ayrıldıklarını, interstisyel dokudaki leydig hücrelerinin sayısının da azaldığını belirtmişlerdir (118). Ayrıca, spermatogenik hücrelerde büyük boşluklar, yoğunlaşmış koyu renkli çekirdek ve serbestçe yüzen hücrelerle karşılaşmışlardır.

Hamdi ve ark., fetal dönemde EMA'nın (50 Hz) testise olan etkisini araştırmak için anne fareleri EMA'na 4 saat/gün sürede 21 gün boyunca maruz bırakmışlarıdır (132). Doğum sonrası, EMA'a maruz kalan annelerin yavrularının bulunduğu grupta, spermatogenik hücrelerin birbirlerinden ayrıldığı ve bu hücreler arasında büyük boşluklar oluştuğu görülmüştür. Germinal epiteli hasarlı ve düzensiz olan birçok atipik seminifer tübülle de karşılaşılmıştır. Ayrıca lümen içinde birçok germ hücresi gözlemlenirken sertoli ve leydig hücrelerinin normal olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda EMA'na maruz kalan grupların Johnsen biyopsi skorlamalarının K ve S gruplarına göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Bu iki gruptaki Johnsen değerleri, spermatozoon üretimindeki azalmayı göstermektedir. Ayrıca, cep telefonlarına maruz kalan grupların testislerinde histopatolojik değişikliklerle de karşılaşılmıştır. Germinal epitelde dejenerasyon ve düzensizlikler, spermatogenik seri hücreleri arasında boşluklar, germinal epitelin tunica propria'dan ayrılması ile seminifer tübül lümeninde hücre dökülmeleri gözlemlenmiştir. İnterstisyel dokuda leydig hücre

yoğunluğunun azaldığı, diğer İD bileşenlerinin (konnektif doku hücreleri, kan damarları ve lenfatik alan) arttığı görülmüştür.

Suprarenal bezin zona fasciculata'sından glukokortikoidler salgılanır. Glukokortikoid aktivitenin %95'inden kortizol hormonu sorumludur. Kortizolun temel görevi karaciğerdeki glukoneogenezisi düzenlemektir. Kortizol'un sekresyonu, adenohipofizden salgılanan adenokortikotrop hormon (ACTH) tarafından düzenlenir. ACTH ise hipotalamus'tan salgılana kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) kontrolü altındadır. Herhangi bir stresle karşılaşıldığında, hipotalamus aktive olur ve adenohipofizden ACTH salgılanır. Adenokortikotrop hormon suprarenal bezi etkileyerek kortizol salgılanmasına yol açar. Bu döngü hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks olarak tanımlanır (133).

Kitaoka ve ark., aşırı düşük frekanstaki (60 Hz) manyetik alanın sıçan davranışları ile kortikosteron'a (sıçanlarda üretilen bir glukokortikoid hormon) ve ACTH'a olan etkisini değerlendirmişlerdir (134). Çalışmada EMA'na maruz kalan grubun kortikosteron seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığı görülürken, kortikosteron'u kontrol eden ACTH seviyelerinin değişmediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar kortikosteron artışının, genel bir stres durumunda devreye giren HHA aksının işleviyle değil, başka bir uyarıcı etkiyle oluştuğunu bildirmişler ancak bu durumun sebebini net bir şekilde açıklayamamışlardır.

Çalışmamızda EMA'a maruz kalan sıçanların kortizol değerlerinin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. Bu sonuç, daha önce Koyu ve ark. (135) ile Shahryar ve ark.'nın (136) ulaştığı sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Her iki çalışmacı da, cep telefonu taşıma frekans değerlerindeki EMA'a maruziyet sonucunda sıçanların kortizol değerlerinin istatistiksel olarak arttığını ifade etmişlerdir. Diğer taraftan Radon ve ark., insanda radyodalga EMA'nın kortizol seviyesini değiştirmediğini bildirmiştir (137).

Glikokortikoidler, stres altında kandaki seviyesi hızlı bir şekilde yüksekliği için stres hormonu olarak da tanımlanmaktadır. Bu hormon miktarındaki artış testislerde dejenerasyona yol açmakta ve testosteron salgılanımını anlamlı düzeyde azaltmaktadır. Bu duruma libidodaki ve fertilizasyondaki azalma da eşlik etmektedir (138). Çalışmamızda, EMA stresi nedeniyle artan serum kortizol seviyesinin, testiste dokusal dejenerasyonun oluşmasına katkıda bulunmuş olabilir. Yine de, EMA-kortizol ilişkisini

ve kortizolun üreme fonksiyonlarına olan etki mekanizmasını bütün yönleriyle ele alan daha fazla deneysel çalışmanın yapılması gerektiği inancındayız.

Çalışmamızda, EMA'na maruz kalan sıçanların testosteron değerlerinin K ve S gruplarına göre değişmediği belirlenmiştir. Ayrıca KO ve BEK gruplarında, hipofiz ön lobundan salgılanan FSH ve LH hormon seviyelerinin de değişmediği görülmüştür. Literatürde, sıçanlarda (116) ve insanlarda (139) EMA'nın testosteron seviyesini değiştirmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ulaştığımız sonuçtan farklı olarak, EMA maruziyetinin sonucunda testosteron seviyesinin arttığını (8, 130, 136) veya azaldığını (12, 79, 140) belirten çalışmalarla da karşılaşılmaktadır.

Gutschi ve ark., 2110 erkek üzerinde gerçekleştirdiği retrospektif çalışmasında cep telefonu kullananların, kullanmayanlara göre testosteron seviyelerinin daha yüksek iken LH seviyelerinin daha düşük olduğunu, FSH seviyelerinin ise değişmediğini tespit etmişlerdir (8).

Özgüner ve ark., 900MHz frekansındaki EMA'nın 4 hafta uygulanmasıyla sıçanların testosteron seviyelerinin azaldığını fakat serum FSH ve LH seviyelerinin etkilenmediğini bildirmişlerdir (79). Kim ve ark. ise sıçanları EMA'na (2450 MHz) 8 hafta maruz bırakmışlar ve deney gruplarında testosteron seviyelerinin artarken FSH/LH hormon seviyelerinin değişmediğini gözlemlemişlerdir (123).

Çalışmamızda kalitatif gözlem sonucunda leydig hücre gruplarının azaldığı görülse de hücre sayıları ile ilgili yapılacak nicel bir değerlendirme hücre sayıları hakkında daha güvenilir bir bilgi sağlayacaktır. Bu durum, leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron miktarındaki değişimin nedenlerini sağlıklı şekilde değerlendirme olanağı sağlayacaktır.

Yapılan çalışmalarda, morfometrik parametrelerde olduğu gibi, EMA'nın gonadal hormonlara etkisinin üzerinde bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Ancak çalışmalarda, bizim çalışmamızda dahil olmak üzere, FSH/LH hormon düzeylerinin genellikle değişmediği görülmektedir. Testis odaklı gerçekleştirilen deneylerde, sıçanların testis bölgeleri EMA kaynağına yakın şekilde posizyonlanmaktadır. Bu durum, EMA dalgalarının sıçanların hipofiz bezine olan etkisini azaltmaktadır.

Çalışmamızda EMA'a maruz kalan gruplarda FSH ve LH hormonlarının değişmemesinin nedeni bu olabilir.

Hücrelerin oksidatif strese karşı olan duyarlılığı, intraselüler demirin serbestçe var olmasıyla ilişkilidir (141). Dokulardaki demir ferritin adındaki protein kapsüllerinde depolanır. Ferritin seviyesi vücudun demir depolarının durumunu yansıtır (142). Ferritin, önemli bir akut faz reaktanıdır (143) ve oksidatif hasara karşı koruyucu görev yapar (144). Diğer taraftan, daha nadir şekilde karşılaşılan vücuttaki demir fazlalığı kanser (145), nörodejeneratif hastalıklar (146), karaciğer (147) ve testis hasarı (148) gibi birçok patolojik durumla ilişkilidir.

Fattahi ve ark., cep telefonu (30 dk/konuşma modu) ile oluşturulan 900 MHz frekansındaki EMA'nın serum ferritin seviyesine etkisini immunoassay yöntemiyle değerlendirmişlerdir (57). Çalışmanın sonunda EMA'a maruz kalan grubun serum ferritin düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Çalışmacılar, EMA'nın oksidatif stres oluşturduğunu ve bu durumun ferritin seviyesinin hızlı düfuzyonuna neden olduğunu savunmuşlardır.

Elferchichi ve ark., statik manyetik alanın (128 mT, 1 saat/gün, 5 gün) deney grubundaki farelerin serum demir seviyesinin ve transferin saturasyon katsayısının azalmasına neden olduğunu tespit etmişlerdir (58). Başka bir çalışmada da yüksek voltaj kablolarının (50-60 Hz) yakınında yaşayan erkekleri %48,4'ünün, kadınların %38,2'sinin serum demir düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (149). Aynı çalışmada EMA'dan ferritin düzeylerinin de olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir. Daha önce yapılan bu çalışmalarda demir parametreleri ile EMA arasındaki etkilenim mekanizması net bir şekilde tarif edilememiştir (149).

Çalışmamızda, sıçanların EMA'a maruz kalma süresi (10 hafta) kronik bir süreç oluşturmuştur. Çalışmamızda deney gruplarının serum demir düzeyleri ile ferritin seviyelerinin azalma eğiliminde olsa da istatistiksel olarak değişmediği fakat DDBK ve TDBK değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı belirlenmiştir. Bu veriler ışığında özellikle uzun uygulama süresi, kandaki bütün demir parametrelerinin olumsuz etkilenmesine neden olabilir. Doymamış demir bağlama kapasitesi, plazma transferrinin demir bağlamamış kısmını ifade ettiğinden bu sonuç transferrin'in de olumsuz etkilenimini göstermektedir. Transferin, karaciğerde üretilen bir protein olduğundan karaciğer yapı

ve fonksiyonlarının da EMA'dan etkilenimi söz konusu olabilir. Çalışmamızda, serum demir ve ferritin seviyelerinin anlamlı düzeyde azalmaması, testisteki dejenerasyonun, demir eksikliği ile oluşan hipoksiye bağlı oluşma ihtimalini azaltmaktadır. Ancak, EMA ile demir metabolizması arasındaki ilişkiyi ve demir metabolizması ile üreme fonksiyonları arasındaki ilişkiyi net bir şekilde tanımlayabilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma yöntemsel olarak, deney gruplarına daha fazla sayıda sıçan dahil edilmesiyle ve kullandığımız cep telefonu modlarının haricinde (KO ve BEK) farklı modların (arama ve sessiz modu gibi) kullanılmasıyla geliştirilebilir. Ayrıca cep telefonlarının etkisi, farklı uygulama sürelerinde ve farklı deney sürelerinde değerlendirilebilir. Ayrıca EMA'nın testisteki hücrelere ve oksidatif stres parametrelerine etkisi de nicel yöntemlerle incelenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada, cep telefonunun oluşturduğu EMA'nın germinal epitelde dejenerasyona yol açtığı görülmüştür. Bu dejenerasyon nedeniyle deney gruplarında testis hacmi ve tübüler doku hacmi ile seminifer tübül çapı ve germinal epitel yüksekliği değerlerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Cep telefonlarının oluşturduğu EMA kortizol seviyesinin artmasına, DDBK ve TDBK değerlerinde ise azalmaya neden olmuştur. Bütün bu sonuçların, EMA'nın üreme fonksiyonuna olan etkilerini araştıran multidisipliner gruplar için yararlı bir veri kaynağı olacağı inancındayız.

6. KAYNAKLAR

1. Çiftçi ZZ, Kırzıoğlu Z, Nazıroğlu M, Özmen Ö. Effects of prenatal and postnatal exposure of Wi-Fi on development of teeth and changes in teeth element concentration in rats. Biol Trace Elem Res. 2015;163:193-201.

2. Information & Communications Technology. (2014). <www.invest.gov.tr./en-US/infocenter/publications/Documents/ICT.INDUSTRY.pdf> (ET: 27.05.2015).

3. Şirin MR, Oktay N, Altun A. 1. Türkiye Çocuk ve Medya Stratejisi ve Uygulama Planı 2014-2018. İstanbul: Çocuk vakfı yayınları, 2013:23.

4. Fejes I, Zavaczki Z, Szöllosi J, Koloszar S, Daru J, Kovacs L, Pal A. Is there relationship between cell phone use and semen quality? Arch Androl. 2005;51(5):385-393.

5. Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. Ann Agric Environ Med. 2007;14:169-172.

6. Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sbanegh 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(4):1318-1325.

7. Erogul O, Oztas E, Yıldırım 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;37:840-843.

8. Gutschi T, Al-Ali BM, Shamloul R, Pummer K, Trummer H. Impact of cell phone use on men's semen parameters. Andrologia. 2011;43:312-316.

9. 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(1):88-94.

10. Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radiofrequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8 GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. Clinics. 2009;64(6):561-565.

11. Dasdag S, Ketani MA, Akdag Z, Ersay AR, Sari I, Demirtas OC, Celik MS. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. Urol Res. 1999;27:219-223.

12. El-Bediwi AB, El-Kott AF, Saad M, Eid E. Effects of electromagnetic radiation produced by mobile phone on some visceral organs of rat. J Med Sci. 2011;11(6):256-260.

13. Noorafsan A. Stereology as a valuable tool in the toolbox of testicular research. Ann Anat. 2014;196:57-66.

14. Weibel ER, Kistler GS, Scherle WF. Practical stereological methods for morphometric cytology. J Cell Biol. 1966;30(1):23-38.

15. Moore K, Persaud TVN, 1998, The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, 6. Baskı, Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Editörler), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002:320-330.

16. Smith RP, Turek PJ. The Netter Collection of Medical Illustrations. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:2-9.

17. Sadler TW, 1995, Langman's Medical Embryology. Langman's Medikal Embriyoloji, 7. Baskı, Başaklar CA (Editör), Palme Yayıncılık, Ankara, 1996.

18. Wistuba J, Stukenborg JB, Luetjens CM. Mammalian spermatogenesis. Func Dev Embryol. 2007;1(2):99-117.

19. Kaplan OL. In vivo and in vitro differentiation of male germ cells in the mouse. Reproduction. 2004;128:147-152.

20. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Cilt 1, 4. Baskı. Ankara: Günes Kitabevi, 2006:322-337.

21. Yücel AH. Erkek Genital Sistemi. Gövsa F (Editör). Sistematik Anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2008:547-564.

22. Standring S (Ed.). Gray's Anatomy. 40th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2008.

23. Schünke M, Schulte M, Schumacher U, Voll M, Wesker K, 2005, Prometheus LernAtlas der Anatomie. Prometheus Anatomi Atlası, 1. Baskı, Yıldırım M (Edit.), Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2009:259.

24. Janqueira LC, Carneiro J. Basic histology. 10th ed. McGraw-Hill Co, 2003:431-445.

25. Greep RO, Weiss L. Histology. 3rd ed. McGraw-Hill Co, 1973:847-877.

26. Trainer TD. Testis and excretory duct system. In: Mills SE (Ed.). Physiology for pathologist. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007:945-946.

27. Guyton AC, Hall JE, 2000, Texbook of Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji, 10. Baskı, Çavuşoğlu H (Ed.), Nobel tıp kitabevleri, 2001:923-926.

28. Elias H, Hanning A, Schwartz DE. Stereology: Applications to biomedical research. Physiol Rev. 1971;51:158-200.

29. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Verterby A, West MJ. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1988a;96:379-394.

30. <http://www.stereology.info/sampling/>, (ET:04.04.2015).

31. Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sorensen FB, Vesterby A, West MJ. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1988b;96:857-881.

32. Gundersen HJ. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased num-ber and size estimators and the presentation of some new ones, in memory of William R. Thompson. J. Microsc. 1986;143:3-45.

33. Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, Kaplan S. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. T Klin Tıp Bilimleri. 2002;22:7-14.

34. Habash RWY. Electromagnetic fields and radiation: Human bioeffects and safety. New York: Marcel Dekker, 2002.

35. Guy AW. History of biological effects and medical applications of microwave energy. IEEE Trans Microw Theory Tech. 1984;32:1182-1200.

36. Türkkan A. Elektromanyetik alan ve sağlık etkileri. Bursa: F.Özcan Matbaacılık, 2012:15-16.

37. Lin JC. Electromagnetic fields in biological systems. Boca Raton: Taylor Francis Group, 2012:2.

38. Temiz M. Elektromanyetik alanlar. 1. Baskı. Ankara: Pamukkale Üniv. Yayınları; 2010.

39. TUBITAK-BILTEN. (2001). Elektromanyetik dalgalar ve insan sağlığı: Sıkça sorulan sorular ve yanıtları, <www.biltek.tubitak.gov.tr/sandik/gsm.pdf>, (ET: 01.03.2015.).

40. <http://www.arpansa.gov.au/pubs/emr/spectrum.pdf.>, (ET: 27.05.2015).

41. Güler İ, Çetin T, Özdemir A, Uçar N. Türkiye elektromanyetik alan maruziyet raporu. (2010). <http://www.tk.gov.tr/tuketici/ emd/Turkiye_EMF_Raporu.pdf>, (ET:01.04.2015).

42. Challis LJ. Mechanism for interaction between RF fields and biological tissue. Bioelectromagnetics Supp. 2005;7:98-106.

43. Pourlis AF. Reproductive and developmental effects of EMF in vertebrate animal models. Pathophysiology. 2009;16:179-189.

44. Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, Ahlbom A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. Epidemiology. 2003;14(4):413-419.

45. Akerstedt T, Arnetz B, Ficca G, Paulsson LE, Kallner A. A 50 Hz electromagnetic field impairs sleep. J Sleep Res. 1999;8:77-81.

46. Danulescu R, Goiceanu C, Danulescu E, Margineau M, Croitoru C, Balaceanu Gh. Electric and magnetic fields exposure and cardiovascular system response in some occupational settings. J Prev Med. 2004;12(1-2):9-15.

47. Poljsak B, Suput D, Milisav I. Achieving the blance between ROS and antioxidans: When to use the synthetic antioxidans. Oxid Med Cell Longev. 2013;956792, doi:10.1155/2013/956792.

48. Jandl JH. Blood: Pathophysiology. Boston: Blackwell Scientific Pub., 1991.

49. Cairo G, Tacchini L, Pogliaghi G, Anzon E, Tomasi A, Zazzera AB. Induction of ferritin synthesis by oxidative stress. Transcriptional and post-transcriptional regulation by expansion of the free iron pool. J Biol Chem. 1995;270 (2):700-703.

50. Fraga CG, Oteiza PI. Iron toxicity and antioxidant nutrients. Toxicology. 2002;180:23-32.

51. Aisen P. Studies on the binding of iron to transferrin and conalbumin. J Biol Chem. 1966;241(8):1666-1671.

52. Merhan O, Özcan A. Peripartum dönemindeki koyunlarda seruloplazmin, haptoglobin, fibrinojen, albumin ve transferrin düzeylerinin araştırılması. Erciyes Univ Vet Fak Derg. 2010;7(1):13-20.

53. Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Cin Ş. Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia. Pediatr Int. 2001;43:74-77.

54. Kurdoglu E, Ugur A, Baltacı AK, Ündar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. Biol Trace Elem Res. 2003;96:117-123.

55. Kuo KL, Hung AC, Wei YH, Targn DC. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2008;19:1817-1826.

56. El-seweidy MM, El-Baky AEA. Effect of dietary iron overload in rat brain: Oxidative stress, neurotransmitter level and serum metal ion in relation to neurodegenerative disorders. Indian J Exp Biol. 2008;46:855-858.

57. Fattahi J, Ghahfarokhi MB, Karbalae M, Ghahfarokhi MB, Ghahfarokhi HRB. Effects of radiofrequency radiation on human ferritin: An invitro enzymun assay. J Med Signals Sens. 2012;2(4):235-240.

58. Elferchichi M, Abdelmelek H, Sakly M. Effects of sub-acute exposure to static magnetic field on iron status and hematopoiesis in rats. Turk J Hematol. 2007;24:64-68.

59. Bomhard EM, Gelbke HP. Hypoxaemia affects male reproduction: A case study of how to differentiate between primary and secondary hypoxic testicular toxicity due to chemical exposure. Arch Toxicol. 2013;87(7):1201-1218.

60. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, Hume R. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. Clin Sci (Lond). 1980;58:106-106.

61. Agbaraji VO, Scott RB, Leto S, King-slow LW. Fertility studies in sickle cell disease: Semen analysis in adult male. Int J Fertil. 1988;33:347-352.

62. Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, de Larouziere V, Ravel C, Bachir D, Galacteros F, Ancel PY, Kunstman JM, Levy L, Jouannet P, Girot R, Mandelbaum J. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. Haematologica. 2008;93:988-993.

63. Uluslararası Telekomünikasyon Birliği (2013). <http://www.itu.int/enITU-D/Statistics/Documents/ facts/ICTFFactsFigures2013-e.pdf (ET:04.04.2015).

64. Bilgi Teknolojileri ve İletişim Kurumu Pazar Verileri. (2014). <http://www.btk.gov.tr/kutuphane_ve_veribankasi/pazar_verileri/ucaylik14_1.pdf> (ET:02.03.2015).

65. Jörg E, Vögel HJ, Bettstetter C. GSM: Switching, services and protocol. 2nd ed. New York: Wiley, 2001:5.

66. Koç T, Bayır N. Mobil haberleşmede evrensel sistem GSM: GSM terminolojisi protokolleri uygulamaları. İstanbul: Beta Yayınları, 2003.

67. Cep telefonlarından yayılan elektromanyetik alan radyasyon ölçümleri, <http://www.emo.org.tr/ekler/ce6fc704072e351_ek.pdf>, (ET: 14.10.2015).

68. Elektrik elektronik teknolojisi kablosuz ağ sistemleri, <http:///C:/Users/admin/Downloads/MEGEP%20A%C4%9F%20Sistemleri.pdf>, (ET:24.02.2015).

69. Calabro E, Magazu S. Measurement of output power density from mobile phone as a function of input sound frequency. J Microw Power Electromagn Energy. 2013;47(4);270-279.

70. Hung CS, Anderson C, Horne JA, Mcevoy P. Mobile Phone talk mode signal delays EEG-determined sleep onset. Neurosci Lett. 2007;421:82-86.

71. Elektronik haberleşme cihazlarından kaynaklanan elektromanyetik alan şiddetinin uluslararası standartlara göre maruziyet limit değerlerinin belirlenmesi, kontrolü ve denetimi hakkındaki yönetmelik, T. C. Resmi Gazete, 27912, 11 Nisan 2011.

72. Repacholi MH. Low level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: Health effects and research needs. Bioelectromagnetics. 1998;19:1-19.

73. Deepinder F, Makker K, Agarwal A. Cell phones and male infertility: Dissecting the relationship. Reprod Biomed Online. 2007;15(3):266-270.

74. 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(1):124-128.

75. Davoudi M, Brossner C, Kuber W. The influence of electromagnetic waves on sperm motility. Journal für Urologie und Urogynäkologie. 2002;9(3):18-22.

76. Dasdag S, Akdag MZ, Aksen F, Yılmaz F, Bashan M, Dasdag MM, Celik MS. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testis. Bioelectromagnetics. 2003;24:182-188.

77. Forgacs Z, Somosy Z, Kubinyi G, Bakos J, Hudak A, Surjan A, Thuroczy G. Effect of whole-body 1800 MHz GSM-like microwave exposure on testicular steroidogenesis and histology in mice. Reprod Toxicol. 2006;22:111-117.

78. Akgül T, Nuhoğlu B, Ayyıldız A, Fidan V, Üstün H, Germiyanoğlu C. Cep telefonu kullanımının testis histopatolojisi üzerine erken dönemde etkisi var mıdır? Deneysel bir çalışma. Türk Ürol Derg. 2006;32(3):327-331.

79. Ozguner M, Koyu M, Cesur G, Ural M, Ozguner F, Gokcimen A, Delibas N. Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. Saudi Med J. 2005;26(3):405-410.

80. Mortavazi SMJ, Daiee E, Ghasemi M, Mood MB. Mercury release from dental amalgam restorations after exposure to microwave radiation emitted from mobile phones. J Birjand Univ Med Sci. 2008;15(2):21-28.

81. Kesari KK, Kumar S, Behari J. Effects of radiofrequency electromagnetic wave exposure from cellular phones on the reproductive pattern in male wistar rats. Appl Biochem Biotechnol. 2011;164:546-559.

82. Oluwatoyin AO, Olugbenga OM, Peter FA, David O. Gonadosomatic index of female wistar rats treated with graded concentration of aloe vera gel. J Med Plants Res. 2013;7(7):339-342.

83. Kumari M, Sing P. Study on the reproductive organs and fertility of the male mice following administration of metronidazole. Int J Fertil Steril. 2013;7(3):225-238.

84. Xia Y, Zhu WJ, Li J. Stereological analysis of peritubular cells in aging mouse testes. Journal of Reprod Contracept. 2011;22(2):107-112.

85. Drostghoal M, Sorooshnia F, Zardkaf A. Stereological analysis of wistar rat testis during early post-natal development. Anat Histol Embryol. 2011;40:89-94.

86. Elias H, Hyde DM. An elementary introduction to stereology (quantitative microscopy). Am J Anat. 1980;159(4):411-446.

87. Özyurt B, Kesici H, Alıcı SK, Yılmaz S, Odacı E, Aslan H, Rağbetli MÇ, Kaplan S. Prenatal exposure to diclofenac sodium changes the morphology of the male rat cervical spinal cord: A stereological and histopathological study. Neurotoxicol Teratol. 2011;33:282-287.

88. Tenorio BM, Jimanez GC, Morais RN, Torres SM, Nogueira RA, Junior VAS. Testicular development evaluation in rats exposed to 60 Hz and 1 mT electromagnetic field. J Appl Toxicol. 2011;31:223-230.

89. Melo FCSA, Sousa TP, Costa KLC, Matta SLP, Melo FR, Santa-Rita RMS. Descriptive morphometry and stereology of the tubular compartment in the wild rodent Hylaeamys megacephalus (Rodentia: Cricetidae) from central Brazil. Anim Reprod Sci. 2013;138:110-117.

90. Silva RC. Costa GMJ, Andrade LM, França LR. Testis stereology, seminiferous epithelium cycle length, and daily sperm production in the ocelot (Leopardus pardalis). Theriogenology. 2010;73:157-167.

91. Mehranjani MS, Taefi R. The protective role of vitamin E on the testicular tissue in rats exposed to sodium arsenite during the prenatal stage till sex maturity: A stereological analysis. Iran J Reprod Med. 2012;10(6):571-580.

92. Wells R, Scott PT, Harrison DK, Wreford NG, Duckett R, Johnston SD, D'occhio MJ. Expression of FGF2 and TGFa and testis morphology during testicular hypertrophy subsequent to hemicastration in the neonatal boar. Mol Reprod Dev. 2008;75:961-966.

93. Zhe L, Qing C, Zeng-lu X, Zheng-guo Z. Stereological measurement of rat's seminiferous tubule. Chin Med J. 2009;122(21):2643-2646.

94. Yama OE, Duru FI. Temporal adaptation in the testes of rat administered single dose Momordica charantina for three interrupted spermatogenic cycles: Cytometric quantification. Middle East Fertil Soc J. 2011;16(3):194-199.

95. Melo FCSA, Matta SLP, Paula TAR, Gomes MLM, Oliveira LC. The effects of Tynnanthus fasciculatus (Bignoniaceae) infusion on testicular parenchyma of adult wistar rats. Biol Res. 2010;43:445-450.

96. Yang ZW. Kong LS, Guo Y, Yin JQ, Mills N. Histological changes of the testis and epididymis in adult rats as a result of Leydig cell destruction after ethane dimethane sulfonate treatment: A morphometric study. Asian J Androl. 2006;8(3):289-299.

97. Predes FS, Diamante MAS, Dolder H. Testis response to low doses of cadmium in wistar rats. Int J Exp Path. 2010;91:125-131.

98. Johnsen SG. Testicular biopsy score count-a mothod for registration of spermatogenesis in human testis: Normal values and results in 335 hypogonodal males. Hormones. 1970;1:2-5.

99. Saygin M, Caliskan S, Karahan N, Koyu A, Gumral N, Uguz AC. Testicular apoptosis and histopathological changes induced by a 2.45 GHz electromagnetic field. Toxicol Ind Health. 2011;27(5):455-463.

100. Erdemir F, Atilgan D, Firat F, Markoc F, Parlaktas BS, Sogut E. The effect of sertraline, paroxetine, fluoxetine and escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. Int Braz J Urol. 2014;40(1):100-108.

101. Veerachari SB, Vasan SS. Mobile phone electromagnetic waves and its effect on human ejaculated semen: An in vitro study. Int J Infertility Fetal Med. 2012;3(1):15-21.

102. Aboulgheit S, Elatebi F, Shohyeb A, Gohary OE, Hosni A. Impact of electromagnetic waves on sperm motility. Int J Gen Med. 2012;5:1-4.

103. Dasdag S, Akdag MZ, Ulukaya E, Uzunlar AK, Yegin D. Mobile phone exposure does not induce apoptosis on spermatogenesis in rats. Arch Med Res. 2008;39:40-44.

104. Al-Damegh MA. Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidats vitamins C and E. Clinics. 2012;67(7):785-792.

105. Hamada AJ, Singh A, Agarwal A. Cell phones and their impact on male fertility: Fact of fiction. Open Reprod Sci J. 2011;5:125-137.

106. Yan JG, Agresti M, Bruce T, Yan YH, Granlund A, Matloub HS. Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats. Fertil Sertil. 2007;88(4):957-964.

107. Ribeiro EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L. Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats. J Urol. 2007;177(1):395-399.

108. Kesari KK, Kumar S, Nirala J, Siddiqui MH, Bahari J. Biophysical evaluation of radiofrequency electromagnetic field effects on male reproductive pattern. Cell Biochem Biophys. 2013;65(2):85-96.

109. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. Fertil Steril. 2003;79(4):829-843.

110. Shen HM, Ong CN. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and its association with sperm function and male infertility. Free Radic Biol Med. 2000;28(4):529-536.

111. Xu DX, Shen HM, Zhu QX, Chua L, Wang QN, Chia SE, Ong CN. The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. Mutat Res. 2003;534:155-163.

112. Lamirande E, Jiang H, Zini A, Kodama H, Gagnon C. Reactive oxygen species and sperm physiology. Rev Reprod. 1997;2:48-54.

113. Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV. Impact of frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline. Int J Androl. 2005;28:171-179.

114. Blackwell RP. Standards for microwave radiation. Nature. 1979;282:360.

115. Tok OE, Ercan F. Cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik dalgaların sıçan testis morfolojisi üzerine etkileri. MÜSBED. 2013;3(3):138-144.

116. Hajioun B. Effects of cell phone radiation on testosteron levels and testicular changes in rats treated with garlic (Allium stavium L.) hydroalcoholic extract. Progress Biol Sci. 2014;4(1):63-73.

117. Kumar S, Nirala JP, Behari J, Paulraj R. Effect of electromagnetic irradiation produced by 3G mobile phone on male rat reproductive system in a simulated scenario. Indian J Exper Biol. 2014;52:890-897.

118. Kumar P, Mehta P, Nidhi, Shukla V. Histological changes in rat testis after exposure to mobile phone radiations. Int J Life Sci Res. 2015;3(1):73-79.

119. Mugunthan N, Anbalagan J, Meenachi S. Effects of long term exposure to a 2G cell phone radiation (900-1900 MHz) on mouse testis. Int J Sci Res. 2014;3(9):523-529.

120. Mugunthan N, Anbalagan J, Samy AS, Rajanarayanan S, Meenachi S. Effects of chronic exposure to 2G and 3G cell phone radiation on mice testis-A randomized controlled trial. Int J Cur Res Rev. 2015;7(4):36-47.

121. Lee HJ, Pack JK, Kim TH, Kim N, Choi SY, Lee JS. The lack of histological changes of CDMA cellular phone-based radio frequency on rat testis. Bioelectromagnetics. 2010;31:528-534.

122. Erpek S, Bilgin MD, Dikicioglu E, Karul A. The effects of low frequency electric field in rat testis. Revue Med Vet. 2007;158(4):206-212.

123. Kim JY, Kim HT, Moon KH, Shin HJ. Long-term exposure of rats to a 2.45 GHz electromagnetic field: Effects on reproductive function. Korean J Urol. 2007;48:1308-1314.

124. Al-Akhras MA, Darmani H, Elbetieha A. Influence of 50 Hz magnetic field on sex hormones and other fertility parameters of adult male rats. Bioelectromagnetics. 2006;27:127-131.

125. Rajaei F, Farokhi M, Ghasemi N, Pahlevan AA. Effects of extremely low-frequency magnetic field on mouse epididymis and deferens ducts. Iranian J Reprod Med. 2009;7(2):85-89.

126. Petersen PM, Giwercman A, Pakkenberg B. Stereological methods as efficient and unbiased tools to quantitate structures in the testis. Scand J Work Health. 1999;25(1):31-33.

127. Erbagci H, Keser M, Kervancioglu S, Kizilkan N. Estimation of the brain stem volume by stereological method on magnetic resonance imaging. Surg Radiol Anat. 2012;34(9):819-824.

128. Aksen F, Akdağ MZ, Ketani A, Yokus B, Kaya A, Dasdag S. Effect of 50 Hz-1 mT magnetic field on the uterus and ovaries of rats (electron microscopy evaluation). Med Sci Monit. 2006;12(6):215-220.

129. França LR, Russell LD. The testis of domestic animals. In male reproduction. A multidisciplinary overview. (Edts: Regadera R, Garcia RM). 1998, Madrid: Churchill Livingstone:197-219.

130. Nisbet HO, Nisbet C, Akar A, Cevik M, Karayigit MO. Effects of exposure to electromagnetic field (1.8/0.9 GHz) on testicular function and structure in growing rats. Res Vet Sci. 2012;93:1001-1005.

131. Trosic I, Pisl MM, Pavicic I, Marjanovic M. Histological and cytological examination of rat reproductive tissue after short time intermittent radiofrequency exposure. Arh Hig Rada Toksikol. 2013;64:513-519.

132. Hamdi BA, Roshangar L, Khaki AA, Rad JS. Histological study of testes and sperm parameters in adult mice exposed to 50 Hz electromagnetic field during developmental period. Ann Biol Res. 2011;2(5):455-462.

133. Solomon EP, Schmidt RR, Adragna PJ. Human anatomy & physiology. 2nd ed. Orlando: Saunders College Publishing, 1990, p:594-638.

134. Kitaoka K, Kitamura M, Aoi S, Shimizu N, Yoshizaki K. Chronic exposure to an extremely low-frequency magnetic field induces depression-like behavior and corticosterone secretion without enhancement of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in mice. Bioelectromagnetics. 2013;34:43-51.

135. Koyu A, Gökalp O, Özgüner F, Cesur G, Mollaoğlu H, Özer MK, Çalışkan S. Subkronik 1800 MHz elektromanyetik alan uygulamasının TSH, T_3, T_4, kortizol ve testosteron hormon düzeylerine etkileri. Genel Tıp Derg. 2005;15(3):101-105.

136. Shahryar HA, Lotfi AR, Bahojb M, Karami AR. Effects of electromagnetic fields of cellular phone on cortisol and testosterone hormones rate in syrian hamsters (mesocricetus auratus). Int J Zool Res. 2008;4(4):230-233.

137. Radon K, Parera D, Rose DM, Jung D, Vollrath L. No effects of pulsed radio frequency electromagnetic fields on melatonin, cortisol, and selected markers of the immune system in man. Bioelectromagnetics. 2001;22:280-287.

138. Phillips DM, Lakshmi V, Monder C. Corticosteroid 11β- dehydrogenase in rat testis. Endocrinology. 1989;125:209-216.

139. Djeridane Y, Touitou Y, Seze RD. Influence of electromagnetic fields emitted by GSM-900 cellular telephones on the circadian patterns of gonadal, adrenal and pituitary hormones in men. Radiat Res. 2008;169:337-343.

140. Farkhad SA, Zare S, Hayatgeibi H, Qadiri A. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on testes in guinea pig. Pak J Biol Sci. 2007;10(24):4519-4522.

141. Minotti G, Aust SD. The role of iron in oxygen radical mediated lipid peroxidation. Chem Biol Interact. 1989;71(1):1-19.

142. Curry PMP, Chasteen ND. Molecular aspects of iron uptake and storage in ferritin. Coord Chem Rev. 1995;144:347-368.

143. Çetinkaya R, Odabaş AR, Selçuk Y. Sistemik lupus eritematozuslu olgularda serum ferritin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi. AÜTD. 2001;33:79-82.

144. Juckett MB, Balla J, Balla G, Jessurun J, Jacob HS, Vercellotti GM. Ferritin protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein in vitro. Am J Pathol. 1995;147(3):782-789.

145. Beckman LE, Landeghem GFV, Sikström C, Vahlin A, Markevarn B, Hallmans G, Lenner P, Athlin L, Stenling R, Beckman L. Interaction between haemochromatosis and transferrin receptor genes in different neoplastic disorders. Carcinogenesis. 1999;20(7):1231-1233.

146. Zatta P, Lucchini R, Rensburg SJV, Taylor A. The role of metals in neurodegenerative process: Aluminum, manganese and zinc. Brain Res Bull. 2003;62:15-28.

147. Zhang Y, Huang Y, Deng X, Xu Y, Gao Z, Li H. Iron overload-induced rat liver injury: Involvement of protein tyrosine nitration and the effect of baicalin. Eur J Pharmacol. 2012;680:95-101.

148. El-seweidy MM, Asker ME, Ali SI, Atteia HH. Effect of prolonged intake of iron enriched diet on testicular functions of experimental rats. Naturel Science. 2010;2(6):551-556.

149. Hachulla E. Leleu MTC, Fontaine O, Mehianoui L, Pelerin P. Pseudo-iron deficiency in a French population living near high-voltage transmission lines: A dilemma for clinicians. Eur J Int Med. 2000;11(6):351-352.

7. EK-1:

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
UNIVERSITY OF GAZİANTEP, ANIMAL EXPERIMENTS LOCAL ETHICS COMMITTEE
GAZİANTEP-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL NO	56
	ARAŞTIRMA ADI	Sıçanlarda, Cep Telefonu Maruziyetinin Testis Morfolojisine Olan Etkilerinin Stereolojik Yöntem Kullanılarak Araştırılması.
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI/BİRİMİ DİĞER ARAŞTIRICILARIN UNVANI/ADI/BİRİMİ	Prof.Dr Hülya ERBAGCI Tıp Fak.Anatomi A.D DoçDr.Neşe KIZILKAN Yrd.Doç.Dr.Can DEMİREL Prof.Dr.Suna ERKILIÇ Arş.Gör.Murat ÇETKİN
	KOORDİNATÖR MERKEZ	
	DESTEKLEYİCİ	

	Belge Adı	No/ Tarih
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKAS	Var/09-17 Kasım 2009
	BAŞVURU TAAHHÜTNAMESİ	Var/19.08.2011
ÇALİŞMA ESASI	İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI KLAVUZU	
KARAR BİLGİLERİ	*Karar No: 28.11.2011/54-4*	*Tarih: 28.11.2011*
	Üniversitemiz Tıp Fak. Anatomu Böl. yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen hayvan deneyleri araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 28.11.2011 tarihli Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı /Adı/ Soyadı Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Celalettin CAMCI Başkan	Tıbbi Onkoloji	Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji A.D.	E	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	
Prof.Dr.Tuncay DEMİRYÜREK Başkan Yardımcısı	Farmakoloji	Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D.	E	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	
Prof Dr.Şükran YAĞCI YÜCEL Üye	Biyoloji	Fen-Ed.Fak. Biyoloji Bölümü	K	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	
Prof .Dr.Ahmet ERBAĞCI Üye	Üroloji	Tıp Fakültesi Üroloji A.D.	E	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Neşe KIZILKAN Üye/Eğitim Sorumlusu	Anatomi	Tıp Fakültesi Anatomi A.D.	K	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	ARAŞTIRMACI
Yrd.Doç.Dr.Ayhan ERALP Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.	E	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Oral SÖKÜCÜ Üye/Raportör	Diş Hekimliği	Diş Hekimliği Fakültesi	E	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	
Avukat Murat GÜNERİ Üye	Avukat	Sivil Toplum Kuruluşu	E	☐ E ✓ H	☐ E ✓ H	KATILMADI
M.Celal ÖZSÖYLER Üye	Sivil Üye	Sivil Üye	E	☐ E ✓ H	✓ E ☐ H	KATILMADI

8. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Muğla'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini bitirdikten sonra 2006 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu'nu bitirdi. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimimi 2009 yılında tamamladı. Halen Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.