

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEKLERDE KAN VE SEMİNAL PLAZMADA ÇİNKO, BAKIR,
KURŞUN VE KADMİYUM DÜZEYLERİNİN SPERM
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Salih KAHRAMAN

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2008**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERKEKLERDE KAN VE SEMİNAL PLAZMADA ÇİNKO, BAKIR,
KURŞUN VE KADMIYUM DÜZEYLERİNİN SPERM
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Salih KAHRAMAN

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Atilla YILDIRIM**

**ESKİŞEHİR
2008**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Salih Kahraman'a ait 'Erkeklerde kan ve seminal plazmada çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin sperm parametreleri üzerine etkileri' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 18/03/2008

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Atilla YILDIRIM Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Hikmet HASSA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. K. Turgay ŞENER Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıŐtır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜRLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Atilla YILDIRIM'a, Prof. Dr. K. Turgay ŞENER'e, Prof. Dr. A. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer T. YALÇIN'a ve Doç. Dr. H. Mete TANIR'a, tezimin hazırlığında birlikte çalıştığımız Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'den Yrd Doc.Dr.Temir Ali DEMİR, Arş.Gör.Dr.Asiye BERBER, Biyokimya Bilim Uzmanı Zerrin KAYNAK'a, tez istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Ahmet MUSMUL'a ve Arş. Gör. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, beraber çalıştığımız asistan kardeşlerime ve tezimin başından sonuna kadar ki aşamalarında emeği geçen herkese çok teşekkür ederim.

ÖZET

Kahraman, S. Erkeklerde kan ve seminal plazmada çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerinin sperm parametreleri üzerine etkileri, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008. Sperm analizi erkeklerde fertilitate açısından çok önemlidir. Çinko, bakır gibi eser elementlerin üreme sisteminde önemli olduğu ve kurşun, kadmiyum gibi ağır metallerin üreme sistemine olan olumsuz etkileri bilinmektedir. Ayrıca sigara gibi toplumda yaygın olan bir alışkanlığın vücutta hemen hemen her sistemde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada amacımız, erkeklerde kan örneğinde ve seminal plazmada çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerini saptamak ve sperm analizinde sperm parametreleri ile ilişkilerini incelemektir. Ayrıca sigara kullanımının da çalışılan metaller ve sperm parametreleri ile ilişkisi olup olmadığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda kanda ve seminal plazmada çinko ve bakır düzeyleri anormal sperm sonucu olanlarda anlamlı olarak düşüktü ($P<0,05$). Kanda kurşun düzeyi anormal sperm analizi sonucu olanlarda anlamlı olarak yüksekti ($P<0,05$). Kanda ve seminal plazmada kadmiyum düzeyi anormal sperm analizi sonucu olanlarda anlamlı olarak yüksekti ($P<0,05$). Seminal plazmada çinko düzeyi ile sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi arasında ($P\leq 0,001$) ve bakır düzeyi ile sperm sayısı, morfolojisi arasında ($P\leq 0,005$) pozitif korelasyon saptandı. Kandaki kurşun düzeyi ile sperm sayısı, motilitesi, morfolojisi arasında ($P\leq 0,001$) negatif korelasyon saptandı. Keza kandaki kadmiyum düzeyi ile sperm motilitesi, morfolojisi arasında ($P<0,05$) ve seminal plazmadaki kadmiyum düzeyi ile sperm motilitesi arasında ($P\leq 0,005$) negatif korelasyon bulundu. Semen analizi normal ve anormal olanlardaki sigara içme oranları (%50 ve %61,9) açısından anlamlı fark göstermedi. Sigara kullanımı ile sperm parametreleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Sigara ile çalışılan metaller arasında ise sigara içenlerde seminal plazmada çinko düzeylerinin daha düşük saptanması ($P=0,04$) dışında istatistiki farklılık bulunmadı. Bu çalışma ile çinko, bakır, kurşun ve kadmiyumun sperm analizi normal olanlardaki kan ve seminal plazma ortalama değerleri Türkiye’de yapılmış bir çalışma olarak ilk kez belirlenmiştir. Sonuç olarak sperm kalitesini çinko ve bakırın olumlu, kurşun ve kadmiyum gibi ağır metallerin ise olumsuz etkilediği görüşü çalışmamızla da doğrulanmış, semen analizi anormal olanlarda istatistik olarak anlamlı olmasa da sigara içiminin yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çinko, bakır, kurşun, kadmiyum, sigara, sperm parametreleri

ABSTRACT

Kahraman, S. Effects of blood and seminal plasma zinc, copper, lead and cadmium levels on sperm parameters of men. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Gynecology and Obstetrics, Eskisehir, 2008. Sperm analysis is very important for fertility of men. It is known that trace elements such as zinc and copper are important in reproductive system and heavy metals such as lead and cadmium have negative effects on reproductive system. Moreover, smoking a common addiction in public, is known to be harmful on almost every systems of the body. In this study, our purpose is to determine zinc, copper, lead and cadmium levels in blood and seminal samples and to evaluate their relationship with sperm parameters. At the conclusion of the study, blood and seminal plasma zinc and copper levels were found to be significantly lower in men with an abnormal sperm analysis result ($P<0,05$). Blood and seminal plasma cadmium levels were significantly higher in men with an abnormal sperm analysis result ($P<0,05$). There was a positive correlation between seminal plasma zinc levels and sperm count, motility and morphology ($P\leq 0,001$) and between seminal plasma copper levels and sperm count and morphology ($P\leq 0,005$). There was a negative correlation between lead levels and sperm count, motility and morphology ($P\leq 0,001$). Likewise there was a negative correlation between blood cadmium levels and sperm motility and morphology ($P<0,05$) and between seminal plasma cadmium levels and sperm motility ($P\leq 0,005$). With respect to smoking rate, there was no significant difference between men with a normal sperm analysis and men with an abnormal semen analysis (%50 and %61,9; respectively). There was no statistical difference between smoking and studied metals, except seminal plasma zinc levels being lower in smokers ($P=0,04$). This study is the first one in Turkey detecting blood and seminal plasma mean zinc, copper, lead and cadmium values in men with a normal sperm analysis. In conclusion, we confirmed that zinc and copper affects sperm quality positively and heavy metals such as lead and cadmium affects sperm quality negatively, finally, although not statistically significant, smoking rate is higher in men with an abnormal sperm analysis.

Keywords: Zinc, copper, lead, cadmium, smoking, sperm parameters

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Erkek İnfertilitesi	4
2.1.1. Erkek İnfertilitesinde Etyoloji	4
2.2. Erkek Üreme Sistemi	5
2.2.1. Yapısı ve Fonksiyonları	5
2.2.2. Semen ve Semeni Oluşturan Sekresyonlar	15
2.3. Erkek İnfertilitesinde Tanısal Testler	18
2.4. Eser Elementler ve Çevresel Kimyasallar	26
2.4.1. Çinko (Zn)	27
2.4.2. Bakır (Cu)	28
2.4.3. Kurşun (Pb)	30
2.4.4. Kadmiyum (Cd)	31
2.4.5. Sigara	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Analiz Ön İşlemleri	36
3.2. Çinko Analiz Metodu	37
3.3. Bakır Analiz Metodu	37
3.4. Kurşun Analiz Metodu	38
3.5. Kadmiyum Analiz Metodu	38
3.6. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇLAR	94
KAYNAKLAR	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin trifosfat
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASA	Antisperm antikorları
ATZS	Astenoteratozoospermi
AZS	Astenozoospermi
AAS	Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi
Azoo	Azoospermi
Cu	Bakır
BYSC	Bilgisayar yardımcı sperm çözümleyici
Zn	Çinko
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FSH	Folikül stimulan hormon
g	Gram
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
HOST	Hipoosmotik Şişme Testi
IBT	İmmünobead testi
Ig	İmmünoglobülin
Cd	Kadmiyum
kg	Kilogram
CK	Kreatin fosfokinaz
Pb	Kurşun
L	Litre
LH	Luteinizan hormon
µg	Mikrogram
µm	Mikrometre
µM	Mikromol
mA	Miliamper
mg	Miligram
ml	Mililitre
MAR	Mixed antiglobulin reaksiyon testi

nm	Nanometre
NZS	Normozoospermi
OATZS	Oligoastenoteratozoospermi
OZS	Oligozoospermi
PG	Prostaglandin
sn	Saniye
°C	Santigrad derece
cm	Santimetre
cm ²	Santimetrekaré
cm ³	Santimetreküp
SPT	Sperm Penetrasyon Testi
SOD	Süperoksit dismutaz
TZS	Teratozoospermi
ZP	Zona pellusida

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1: İnsan spermatozoonu'nun şematik görünümü	13
Şekil 4.1: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile sperm total motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	63
Şekil 4.2: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	63
Şekil 4.3: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği	64
Şekil 4.4: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile sperm sayımı arasındaki korelasyon grafiği	64
Şekil 4.5: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	65
Şekil 4.6: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği	65
Şekil 4.7: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm sayısı arasındaki korelasyon grafiği	66
Şekil 4.8: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm total motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	66
Şekil 4.9: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	67
Şekil 4.10: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği	67
Şekil 4.11: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile semen hacmi (ml) arasındaki korelasyon grafiği	68
Şekil 4.12: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile sperm sayısı arasındaki korelasyon grafiği	68
Şekil 4.13: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği	69
Şekil 4.14: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm sayısı arasındaki korelasyon grafiği	69

Şekil 4.15: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm total motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	70
Şekil 4.16: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	70
Şekil 4.17: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği	71
Şekil 4.18: Tam kandaki kadmiyum düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	71
Şekil 4.19: Tam kandaki kadmiyum düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği	72
Şekil 4.20: Seminal plazmadaki kadmiyum düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği	72
Şekil 4.21: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile tam kandaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	74
Şekil 4.22: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile tam kandaki kurşun düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	74
Şekil 4.23: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile tam kandaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	75
Şekil 4.24: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile seminal plazmadaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	75
Şekil 4.25: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile tam kandaki kurşun düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	76
Şekil 4.26: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile tam kandaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği	76

TABLolar

	Sayfa
Tablo 4.1: Olguların ortalama yaşları ve infertilite sürelerinin semen analizi sonuçlarına göre dağılımı	40
Tablo 4.2: Olguların eğitim durumlarının semen analizi sonuçlarına göre dağılımı	41
Tablo 4.3: Olguların mesleklerinin semen analizi sonuçlarına göre dağılımı	41
Tablo 4.4: Olguların özelliklerinin (ailede infertilite öyküsü, varikozel öyküsü, erken boşalma, libido azlığı) semen analizi sonuçlarına göre dağılımı	42
Tablo 4.5: Semen analizi normal ve anormal olan grupların semen analizi parametrelerine göre dağılımı	43
Tablo 4.6: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda kan plazmasındaki çinko düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	44
Tablo 4.7: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmasındaki çinko düzeyleri (mg/L)	44
Tablo 4.8: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda kan plazmasındaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	45
Tablo 4.9: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmasındaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	45
Tablo 4.10: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda tam kandaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	46
Tablo 4.11: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmadaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	46
Tablo 4.12: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda tam kandaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	47
Tablo 4.13: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmasındaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	47
Tablo 4.14: Olguların semen analizi sonuçları	48
Tablo 4.15: Olguların kan plazmalarındaki çinko düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	50
Tablo 4.16: Olguların kan plazmalarındaki çinko düzeylerine göre Kruskal-Wallis Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Dunn's Testi	50

Tablo 4.17: Olguların seminal plazmalarındaki çinko düzeyleri (mg/L)	51
Tablo 4.18: Olguların kan plazmalarındaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	51
Tablo 4.19: Olguların kan plazmalarındaki bakır düzeylerine göre Tek yönlü Varyans Analizi' nin çoklu karşılaştırılmasında Tukey Testi	52
Tablo 4.20: Olguların seminal plazmalarındaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	52
Tablo 4.21: Olguların seminal plazmalarındaki bakır düzeylerine göre Tek yönlü Varyans Analizi' nin çoklu karşılaştırılmasında Tukey Testi	53
Tablo 4.22: Olguların tam kanlarındaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	53
Tablo 4.23: Olguların tam kanlarındaki kurşun düzeylerine göre Kruskal-Wallis Analizi' nin çoklu karşılaştırılmasında Dunn's Testi	54
Tablo 4.24: Olguların seminal plazmalarındaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	54
Tablo 4.25: Olguların tam kanlarındaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	55
Tablo 4.26: Olguların tam kanlarındaki kadmiyum düzeylerine göre Kruskal-Wallis Analizi' nin çoklu karşılaştırılmasında Dunn's Testi	55
Tablo 4.27: Olguların seminal plazmalarındaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	56
Tablo 4.28: Olguların seminal plazmalarındaki kadmiyum düzeylerine göre Tek yönlü Varyans Analizi' nin çoklu karşılaştırılmasında Fisher LSD Testi	56
Tablo 4.29: Olguların sigara kullanımının dağılımı	57
Tablo 4.30: Sigara içen ve içmeyen gruplarda semen analizi parametrelerinin dağılımı	58
Tablo 4.31: Sigara içen ve içmeyen gruplarda kan plazmasındaki çinko düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	58
Tablo 4.32: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki çinko düzeyleri (mg/L)	59
Tablo 4.33: Sigara içen ve içmeyen gruplarda kan plazmasındaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	59
Tablo 4.34: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	59
Tablo 4.35: Sigara içen ve içmeyen gruplarda tam kandaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	60
Tablo 4.36: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki	60

kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	
Tablo 4.37: Sigara içen ve içmeyen gruplarda tam kandaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	60
Tablo 4.38: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	61
Tablo 4.39: 52 olguda kan örneği ve seminal plazma ile sperm parametreleri ilişkisinin Spearman's korelasyonu katsayısı (r) ve önem düzeyleri (p)	62
Tablo 4.40: 52 olguda kan örneği ile seminal plazmadaki çinko, bakır, kurşun, kadmiyum düzeylerinin kendi aralarında Spearman's korelasyonu katsayısı (r) ve önem düzeyleri (p)	73
Tablo 5.1: Çalışmamızda NZS olgularında ve literatürde yer alan fertil ya da NZS olgularındaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri	92

1. GİRİŞ

Fertilite terimi Latince "fertilis" ten köken alır ve bireyde üretken olma halini ifade eder. Erkek için dişiyi dölleyebilir özellikte sperm kalitesinin olduğunu anlatır (1).

Çocuk isteyen bir çiftte 12 aylık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmuyorsa infertiliteden bahsedilir. İnfertilite evli çiftlerin yaklaşık % 10-15'inde görülür. Erkeğin infertilitedeki sorumluluğu % 30 olguda tek başına, % 20 olguda da kadın faktörü ile birlikte olmak üzere, en az % 50 oranındadır (2). Böyle yüksek oranlardaki infertilite sebepleri çok çeşitlidir. Bu konuyu araştırmak için çok geniş çalışmalar yapılmaktadır.

Fertil çiftlerde düzenli ve korunmasız cinsel yaşam sürecinde 6 ay sonra % 50'sinde, 1 yıl sonra % 90'ında gebelik olduğu bildirilmektedir (2). Bu nedenle, çiftlerin infertilite açısından değerlendirilmesi için 1 yıl beklenmesi kabul edilen görüştür. Ancak çiftlerde kadının ileri yaş gibi risk faktörü varsa veya erkekte bilinen bir infertiliteye yol açabilecek problem varsa çiftler 1 yıl beklenmeksizin de değerlendirilmeye alınabilirler (3).

İnfertilite, insanlığın ilk günlerinden bu yana karşılaştığı önemli problemlerden biridir. Sperm hücrelerinin Van Leeuwenhoek tarafından 1677 yılında mikroskop altında görülmesine kadar bu alanda bir ilerleme kaydedilmemiştir (4). 1929 yılında Macomber ve Sanders sperm sayımının kurallarını yayınlamışlardır. Bu tarihten itibaren infertil erkeklerin değerlendirilmesinde semen analizi esas alınmıştır (5).

Semenin hücresel olmayan kısmı üzerindeki çalışmalar daha sonraki yıllarda olmuştur. Huggins ve Johnson 1933 yılında semen biyokimyasıyla ilgili ilk çalışmaları yapmışlardır (6). Semen biyokimyası 1964 yılında Mann tarafından ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir (7). Mann, uygun bir sperm sayısı ile birlikte seminal sıvının kimyasal komponentinin fertilizasyon için önemli olduğunu göstermiştir (8).

Erkek infertilitesinin araştırılmasında fiziksel ve genital muayene öncelikle yapılır. Sekonder seks karakterlerinin ve seks organlarının yapısı, özellikle de testislerin ebatları tespit edilir. Sonra, semen analizi ve hormon profilinin ortaya

konduğu laboratuvar çalışmaları yapılır. Bu sonuçlara göre gerekirse kromozom analizleri, testis biyopsileri, ultrasonografik ve radyolojik tetkikler, biyokimyasal ve radyonkleik çalışmalar yapılabilir.

Semen analizi, erkek infertilitesi değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken laboratuvar testidir. Dünya Sağlık rgtt (DSÖ) tarafından standardize edilen rutin semen analizi, ejaklatın makroskopik incelemesinin yanında sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojik değerlendirme gibi mikroskopik parametreleri de içermektedir. Klinikte erkeğin fertilizasyon potansiyeli bu testin sonuçlarına göre değerlendirilmeye çalışılır. Ancak spermatogonium'dan olgun spermatozoa oluşumuna kadar spermatogenezis süreci yaklaşık 2,5 ay almakta ve sürekli gerçekleşen yapım çeşitli etkilerin altında olduğundan aynı kişide değişik zamanlarda yapılan semen analizinde farklı özelliklerde sperm sonuçları görülebilmektedir. Bu nedenle bazı çiftlerde sınırdaki veya anormal semen analizine rağmen konsepsiyon gerçekleşirken, bunun tersi durumlarda da gebelik izlenememektedir.

İnsan vücudunda önemli miktarlarda bulunan karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O), azot (N), fosfor (P) ve kükürt (S)'den başka daha pek çok element bulunmaktadır. Bunlar içinde vücuttaki miktarları çok az bulunanlara eser elementler denir. Eser elementlerin vücuttaki düzeylerinde artış, azalma veya oranlarındaki değişmelerin bazı hastalıkların etyopatogenezinde, seyrinde, tedaviden alınan cevabın değerlendirilmesinde ve prognozunda önemli olduğu düşünülmektedir. Bu eser elementlerden bazılarının üreme sistemi üzerinde toksik, bazılarının da üreme sistemi için olumlu ve yararlı etkileri olduğu yönünde araştırma sonuçları yayınlanmıştır (9,10,11). Bunların vücut sıvılarındaki, erkek infertilitesi açısından da seminal plazmadaki düzeyleri son zamanlarda sıklıkla araştırılmaktadır.

Bu alışma, erkeklerde eser elementlerden çinko ve bakır ile ağır metallere olan kurşun ve kadmiyumun kandaki ve seminal plazmadaki düzeylerinin, aynı zamanda toplumda da sıklıkla kullanılan ve sağlık sorunu oluşturabilen sigaranın sperm parametreleri üzerine etkilerini araştırma amacıyla planlandı.

Çalışmamızda řu soruların yanıtını bulmayı amaçladık:

1. Mesleksel açıdan ve yaşam tarzı olarak kimyasal maddelerle karşılaşma riski olanların semen analiz sonuçları etkilenebilir mi?
2. Kan ve seminal plazma çinko düzeyleri semen analizi normal olanlarla anormal olanlarda fark göstermekte midir?
3. Kan ve seminal plazma bakır düzeyleri semen analizi normal olanlarla anormal olanlarda fark göstermekte midir?
4. Kan ve seminal plazma kurşun düzeyleri semen analizi normal olanlarla anormal olanlarda fark göstermekte midir?
5. Kan ve seminal plazma kadmiyum düzeyleri semen analizi normal olanlarla anormal olanlarda fark göstermekte midir?
6. Çalışma popülasyonumuzdaki semen analizi normal ve anormal olanlardaki sigara kullanma oranları nedir?
7. Sigara kullanımının semen analizi parametreleriyle ilişkisi var mıdır?
8. Sigara kullanımının, kan ve seminal plazma çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeylerine etkisi olmakta mıdır?

2. GENEL BİLGİLER

İnfertilitenin iyi bir şekilde değerlendirilmesi son derece önemlidir. Fertilité için gerekli olan tüm faktörlerin irdelenmesi açısından, kadın ve erkek bireysel olarak ele alınmalı ve daha sonra eşler birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıntılı bir anamnez alındıktan sonra gerçekleştirilen fiziki incelemeden sonra gerekli laboratuvar analizleri yapılmalıdır.

2.1. Erkek İnfertilitesi

Erkekten kaynaklanan infertilite denildiği zaman, bir erkeğin, gebe kalabilme yönünden sağlıklı bir kadınla evli olmasına ve düzenli, korunmasız bir cinsel ilişkiye rağmen 1 yıl sonunda gebeliğin meydana gelmemesi ya da çocuk sahibi olmaması anlaşılır.

2.2.1. Erkek İnfertilitesinde Etyoloji

İnfertilite insidansı %15 olarak verilmekteyken bu oran son yıllarda giderek yükselmektedir. DSÖ tarafından 7273 evli infertil çift üzerinde, infertilite nedenine göre yapılan bir çalışmada %41 oranında kadın, %24 oranında erkek, %24 kadın ile erkek beraber ve %11'inde de bir neden gösterilememiştir (12). Burada da görüldüğü gibi evli infertil çiftlerin %48'inde erkek faktörü rol oynamaktadır.

DSÖ'nün "infertil çiftlerin standardize edilmiş araştırma ve tanısı" ile ilgili el kitabında erkek faktörünün etyolojik grupları, seksüel/ejakülatuar disfonksiyon, immünolojik nedenler, nedeni belirlenememiş grup, izole seminal plazma anormallikleri, iatrojenik nedenler, sistemik nedenler, konjenital anomaliler, akkiz testiküler hasar, varikosel, aksesuar bezlerin enfeksiyonu, endokrin nedenler, idiopatik oligozoospermi, idiopatik astenozoospermi, idiopatik teratozoospermi, obstrüktif kriptozoospermi, obstrüktif azoospermi, idiopatik azoospermi şeklinde verilmektedir (12,13).

Erkek infertilitesinde sperm analizine göre etyolojiyi sınıflandıracak olursak, **aspermi** (Psikojenik bozukluklar, retrograd ejakulasyon, vasküler nedenler, hormonal nedenler, ereksiyon bozuklukları), **hipospermi** (Prostat, seminal veziküller ve vas deferensin enfeksiyon, travma ve tümörleri, androjen eksikliği, kanal tıkanıklıkları, emisyon bozukluğu, retrograd ejakulasyon), **hiperspermi** (Prostat ve seminal veziküllerin enfeksiyonu, koit aralıklarında uzama), **ejakulat koagülasyon bozukluğu** (Seminal vezikül patolojileri), **ejakulat likefaksiyon bozukluğu** (Prostat ve bulboüretal endokrin patolojileri), **azoospermi** (Genetik, hormonal nedenler, germinal aplazi, vas deferens ve ejakulator kanallarda tıkanıklık, bilateral vas deferans yokluğu), **oligozoospermi** (İdiopatik, sistemik ve genital enfeksiyonlar, kromozomal nedenler, inmemiş testis, ilaçlar, sistemik kronik hastalıklar, genital enfeksiyonlar, koit sıklığı), **astenozoospermi** (Antisperm antikor varlığı, genital enfeksiyonlar, varikosel, Kartagener Sendromu, toksik maddelerle temas, ısı, genetik nedenler, ilaçlar, epididim fonksiyon bozuklukları, androjen yetersizliği, prostat ve seminal vezikül fonksiyon bozuklukları, ejakulat vizkozite bozuklukları, koit sıklığında azalma), **teratozoospermi** (Kromozomal nedenler, toksik maddelerle temas, seminal kanallarda deformasyon, emisyon bozukluğu, epididim enfeksiyonu) ve **nekrozoospermi** (İdiopatik, toksik maddelerle temas, Kartagener Sendromu, koit sıklığında azalma) sorumludur (14).

2.2. Erkek Üreme Sistemi

Semen analizlerinde değerlendirme yapılabilmesi ve patolojinin sebebinin bilinmesi açısından öncelikle semen üretiminden sorumlu olan erkek üreme sisteminin yapısı ve fonksiyonları iyi bilinmelidir.

2.2.1. Yapısı ve Fonksiyonları

Erkek üreme sistemi sperm üretimi ve taşınmasından sorumlu 4 farklı tipte yapıdan oluşmaktadır. Bunlar ekzokrin (sperm oluşumu) ve endokrin (testosteron) salgılama fonksiyonlarından dolayı karışık bez özelliğine sahip olan gonadlar

(testis), genital boşaltım kanalları (duktus efferentes, duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatorius, üretra), boşaltım yollarına açılan aksesuar genital bezler (veziküla seminalis, prostat, bulbo-üretal bezler ve üretal bezler) ile penisten oluşur (15).

Testisler (Gonadlar)

Esas erkek üreme organı olan testisler, yan kısımları yassılaştırmış, 4-5 cm uzunlukta, 2,5 cm genişlikte, 3 cm kalınlıkta ve 10-15 gram ağırlığında bir çift organdır (16).

Ortalama testiküler hacim 20 ml'dir. Testiküler hacim ile follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve prolaktin arasında doğrusal ilişki olduğu saptanmıştır (17).

Skrotum ile testis dokusu arasında üç tabakalı testiküler kapsül bulunur. Testisin yüzeyi epididimis ve funikulus spermatikusların tutunduğu arka kısmın dışında, dışta periton uzantısı olan prosessus vajinalis (tunika vaginalis)'in visseral yaprağı tarafından sarılmıştır. Bu yaprağın iç tarafında tunika albuginea denilen, kompakt, beyaz, elastik olmayan bir kapsül (fibröz bağ dokusu) vardır. Bu tabakanın altında gevşek ve çok damarlı vasküler tabaka bulunur.

Testisin dış kabuğu olan tunika albuginea, kalın ve sert bir fibröz kılıf ile örtülü olduğundan, testiste ödeme yol açan nedenler spermatojenik yapılarda iskemik harabiyete yol açar.

Tunika vajinalis az miktarda sekresyon salgılar ve kavite içinde testisin serbestçe hareketini sağlar. Testis esas olarak bu mekanizma ile travmalardan korunur.

Testisin glandüler dokusu, seminifer tubullerdir. Her lobülde 1-4 kadar sayıda *tubuli seminiferi kontorti* denilen aşırı kıvrımlı, 30-70 cm uzunluğunda, 150 ile 250 µm çapında tubuller ile bunların arasını dolduran gevşek bağ dokusu ve bezin stroması olan interstisyum bulunur. Tek bir insan testisinde seminifer tubullerin toplam uzunluğu 250 metreyi bulur (18). Tubuli seminiferi kontortiler testisin ekzokrin kısmını meydana getirirler. Salgılama biçimi aktif holokrin olup, salgılama materyali canlı hücre spermium'dur.

Seminifer tubuller lobülün tepesine doğru kıvrımlarını kaybederek, tubuli rektillerle devam eder. Bunlar da mediastinumda birbirleriyle anastomozlaşarak

rete testis denilen bir sisteme dönüşürler. Seminifer tubullerin içeriği rete testis kanallarına boşaltılır. Rete testiste meydana gelen bozukluklar infertiliteye neden olabilmektedir (19).

Testisler aortadan çıkan arteria testikularis ile beslenir. Testis ve epididimisin venleri oldukça zengin bir kollateral ağına sahiptir ve plexus pampiniformis'i teşkil eder. Testisin venöz damarlarından vena testikularis dekstra, vena kava inferior'a; vena testikularis sinistra ise vena renalise dökülür. Testisin venöz yapılarının variköz hal almasına **varikozel** denir.

Testisler kansızlığa karşı çok duyarlıdır. Testiküler arterin kesilmesi, bağlanması veya torsiyone olması testisin harabiyetine sebep olur (20).

Lenfatik damarlar da testiküler venlere paralel seyrederek ve paraaortik lenf nodlarına akarlar. Testisin innervasyonu için sempatik ve parasempatik lifler plexus cöliakustan arteria testikularis çevresinde bulunan plexus testikularis ile gelirler. Bu sinirler bezlerin çalışmasını düzenler. Th₉-Th₁₀ ve L1-L2 seviyelerinden sempatik, S2-S4'den de parasempatik sinirler çıkar. Ereksiyon da parasempatik kaynaklı uyarılarla oluşur (19).

Sertoli Hücreleri : Bazal lamina üzerine oturmuş, seminifer epitelin bütün kalınlığına uzanan piramidal hücrelerdir. Germ hücreleri arasında oldukça düzenli yerleşmişlerdir.

Sitoplazmasının apikal yüzünde spermiumların yerleşimine uygun girintiler içerir, yan uzantılarla ise spermatogonium ve spermatozoidler arasında uzanır. Sertoli hücreleri ve spermatogoniumlar bazal laminaya oturmuş haldedir. Aralarında zonula okludenslerin de bulunması, ekstratubuler aralıktan lümen makromoleküllerin geçişini önler, bu şekilde germ hücrelerinin proteinlerine karşı antikor yapılması önlenmiş olur. Peritubuler doku ile Sertoli hücrelerinin temelini oluşturduğu bu yapıya **kan-testis bariyeri** denir

Sertoli hücreleri gelişen germ hücrelerine mekanik destek olurlar, onların otoimmün reaksiyonlardan korunmasını ve beslenmesini sağlarlar. Sıcağa, iyonize radyasyona ve spermatojenik hücreleri kolayca tahrip eden toksik ajanlara karşı çok yüksek dirençleri vardır.

İnterstisyum :Seminifer tubullerin arasını areolar bağ dokusu doldurur. Kan kapillerleri çevresinde tek tek yada gruplar halinde testise özgü 15-20 µm çapında **Leydig hücreleri** bulunur.

Leydig hücreleri, fötal hayatta plasental kökenli gonadotropinlerin etkisiyle, 4-5. ayda tam gelişmiştir. Doğumdan sonra atrofiye olurlar ve pubertede LH uyarımıyla görülmeye başlarlar.

Leydig ve Sertoli hücreleri radyorezistandır ancak germinal hücreler röntgen ışınlarına ileri derecede hassastır.

Spermatogenik Hücreler :Bazal lamina ile lümen arasındaki Sertoli hücrelerinin aralarında sıralanmış dört-sekiz katlı hücre serileridir. Bu hücreler çoğalmak ve şekil değiştirmek suretiyle olgun spermiumları oluştururlar.

Testisin Endokrin Fonksiyonu :

Testislerde seminifer tubuliler arasına yerleşmiş interstisyel Leydig hücreleri büyük miktarda testosteron üretmektedirler. Testosteronun testislerde yaptığı lokal etki seminifer tubulilerin sperm üretmesini aktive etmektir ve testosteron yokluğunda spermatogenez görülmez.

Ayrıca testosteron, erkeklerde primer ve sekonder seks karakterlerinin gelişimine neden olur. Testislerin endokrin fonksiyonu seniliteye kadar devam eder ve hormon sekresyonu devamlıdır. Senilitenin yavaş yavaş ortaya çıkışı ile Leydig hücrelerinin sayısı ve bununla ilgili androjenik fonksiyonu yavaş yavaş azalır.

Leydig hücreleri tarafından testosteron salgılanması, hipofiz ön lobu hücrelerinin salgıladığı LH tarafından kontrol edilir. Ön hipofiz tarafından salgılanan diğer bir gonadotropin olan FSH ise, Sertoli hücrelerini etkiler ve spermatogenezini kontrol eder.

Testisle hipotalamohipofizer sistem arasında çalışan bir negatif feedback kontrol mekanizması vardır. Testosteron düzeyinin artması, hipotalamusun gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)'unu inhibe eder, bunun sonucunda ön hipofizden LH ve FSH salınması azalır. Testosteron ön hipofizde LH salgılayan hücreleri direkt olarak da inhibe edebilir.

Ayrıca Sertoli hücreleri *inhibin* adı verilen bir glikoprotein salgılar, bu madde ön hipofizi ve hipotalamusu etkilemek suretiyle FSH salgılanmasını inhibisyon altında tutar(17).

Testisin Ekzokrin Fonksiyonu :

Erkekteki temel üreme işlevi testisler tarafından sperm üretilmesidir. Spermatozoidler seminifer tubullerdeki germinal hücrelerden meydana gelir. Bu hücreler pubertede olgunlaşır.

Normal spermatogenez için testislerin skrotumda bulunması şarttır (21). Senilite spermatogenezin sona ermesinde kaçınılmaz faktör değildir. Nitekim 80-100 yaşındakilerde bile spermatozoidler bulunabilir (22). Ancak yaşlılardaki spermatozoidler kalite ve kantite bakımından gençlerinkinden farklıdır.

Spermatogoniumdan spermium oluşuna kadar iki evre bulunur:

a-Çoğalma ve farklılanma ile spermatogoniumdan spermatid oluşması; *spermatositogenezis*.

b-Spermatidin şekil değiştirerek spermiumu oluşturması; *spermiogenezis*.

Spermatositogenezis

Pubertede hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonun etkisi ile, hipofiz ön lobundan gonadotropik hormonlar (FSH ve LH) salgılanmaya başlar. Bu hormonların stimülasyonu ile, puberteye kadar solid halde kalan kordların içi boşalarak seminifer tubulleri oluştururlar ve eş zamanlı olarak puberteye kadar sessiz kalan primordial üreme hücreleri de spermatogoniumlara farklılanırlar (23).

Spermatogoniumlar : Kromatinlerinin koyu ve açık boyanma özelliğine göre koyu tip A, soluk tip A ve tip B olmak üzere üç tip spermatogonia vardır.

Tip A spermatogonia kök hücre gibi görev yaparak, daha büyük ve merkezi bir çekirdeğe sahip bulunan tip B hücrelerini yaparlar. Mitozla çoğalınca yarısı tip A olarak kalır, yarısı ise tip B'ye dönüşür. Kümeler şeklinde bulunan tip B hücrelerinin mitotik bölünmesi sonucu primer spermatositler oluşur.

Primer Spermatosit (Spermatosit 1) : Spermatogoniumlara komşu olup lümeneye daha yakın dururlar. Oluşur oluşmaz 1. mayotik bölünmenin profaz evresine girerler. Profaz evresi çok uzun sürdüğünden en çok sayıda görülen hücre spermatosit 1'dir. 46 (diploid) kromozom taşır.

Primer spermatozoidler uzun bir profaz safhası (22 gün) geçirerek 1. mayoz bölünmelerini tamamlarlar ve ikişer tane haploid sayıda sekonder spermatozoid oluştururlar.

Sekonder spermatozoid (Spermatozoid 2) : Birbirlerine sitoplazmik köprüler ile bağlıdır. Hemen ikinci mayoz bölünmeye girerler ve 23 haploid kromozom içeren spermatidleri meydana getirirler. Bir spermatogoniumdan spermatozoid kadar olan değişim evresine spermatozoidogenez denir.

Bu iki mayoz bölünme sonunda bir primer spermatozoidten haploid kromozomlu dört adet *spermatid* oluşur. Bunların ikisi 22+X, diğer ikisi de 22+Y kromozom düzenine sahiptir (24).

Spermiyogenez

Bu evrede spermatidler, Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarına gömülerek hemen şekil değiştirmeye başlarlar ve evrenin sonunda olgun erkek cins hücrelerine dönüşürler.

Spermatidten spermatozoida farklılaşma (spermiyogenez), değişik evreler göstermektedir. Bu evreler (faz) sırasıyla, Golgi fazı, başlık fazı, akrozom fazı ve olgunlaşma fazıdır.

Golgi Fazı : Spermiyogenezde ilk değişiklik spermatidin Golgi kompleksinde görülür. Bu fazda spermatidlerin soluk boyalı bir sitoplazması ve çekirdek yanında yerleşik bir Golgi kompleksi vardır.

Golgi civarında proakrozom granülleri dikkati çeker. Bu granüller büyük bir vezikül şeklinde birleşirler, tek bir geniş granül halinde akrozomik granül adını alırlar. Golgi'den türeyen akrozomal vezikül, çekirdeğe doğru ilerleyerek, çekirdek dış zarına yapışır.

Başlık Fazı : Akrozomal vezikülün zarının yeniden şekillenmesi ile akrozomal kep adı verilen yapı gelişir. Çekirdek yüzeyinde giderek büyüyerek, çekirdeğin yarısını ya da 2/3'ünü saracak biçimde yayılır ve çekirdeğin ön kısmını tamamen kaplayan bir başlık oluşturur. Akrozomal maddelerin bu yapı içine dağılması ile yapısını tamamlar, *akrozomal kep (akrozom)* adını alır.

Akrozom Fazı : En belirgin tanımlayıcı özelliği, spermatid çekirdeğinin ön kutbunun seminifer tubullerin tabanına doğru hareketi ve çekirdeğin uzayıp yoğunlaşmasıdır.

Akrozom oluşurken bir çift sentriol, spermium çekirdeğinin arka kutbuna hareket eder, proksimal ve distal sentriolleri meydana getirir. Distal sentriol spermiumun kuyruk yada flagellumunun merkezindeki aksonemi oluşturur. Proksimal sentriol ise çekirdeğin arka kutbundaki derin bir yarığa gömülür ve spermiumun boyun kısmının yapısında yer alır.

Manşet adı verilen mikrotubuller çekirdeğin alt kutbuna tutunurlar. Mitokondriler flagellumun kaba fibrilleri arasında aşağıya doğru ilerler (orta parça).

Olgunlaşma Fazı : Rezidüel spermatid sitoplazmasının Sertoli hücreleri tarafından sıkıştırılıp fagosite edilmesi en tanımlayıcı özelliğidir. Sertoli hücrelerinin lizozomdan zengin oluşu, atılan sitoplazmanın sindirilmesini sağlar.

Spermiogenezis sonucunda gelişen olgun erkek üreme hücreleri *spermatozoon* (çoğulu spermatozoa) adını alır. Bu sırada morfolojik olarak matür, fakat fonksiyonel olarak immatürdür. Spermatozoa, seminifer tubullerin lümenine girer ve buradan epididime doğru itilir. Başlangıçta çok az olan sperm motilitesi epididimde maksimuma ulaşır (25).

Olgun bir spermatidin Sertoli hücresinden kurtulup tubuli lümenine spermatozoon olarak geçişine *spermiasyon* denir.

Bir spermatogoniumun olgun bir spermatozoona dönüşümü için gereken süre ortalama olarak 70 ± 4 gündür. Spermiasyon ve ejakülata geçiş ise 10-14 gün içinde gerçekleşir (26).

Spermatozoa

Spermatozoa morfolojik olarak baş ve kuyruk olmak üzere iki kısımda incelenir. Baş bölgesi akrozomal ve postakrozomal olmak üzere iki, kuyruk ise boyun, orta kısım, esas kısım ve son kısım olmak üzere dört bölümde incelenmektedir (27).

İnsan spermiumunun başı, önden bakıldığında oval, yandan bakıldığında armut biçimindedir. 4-5 μm uzunluğunda, 2.5-3.5 μm genişliğindedir. Akrozom ve çekirdek olmak üzere iki kısımda incelenir.

Akrozom başlık biçiminde başın ön kısmında bulunur. Dış ve iç olmak üzere iki membran tarafından sarılmıştır. Modifiye olmuş lizozom olarak değerlendirilebilir. Fekondasyon için gerekli olan bir çok hidrolazı içerir.

Akrozomda bulunan en önemli enzimler hiyalüronidaz, proakrozin, akrozin, esteraz, nöraminidaz, asit fosfataz, fosfolipaz, arilsülfataz B, N-asetil glukozaminidaz, arilamidaz, kollajenazdır. Akrolizin tarafından aktive edilen proakrozin, ejakülasyondan sonra akrozin haline dönüşerek servikal kanaldaki mukus viskozitesinin düşürülmesinde önemli rol oynar. Akrozin, tripsin benzeri bir etki gösterir ve granüloza hücrelerinin çevresinde bulunan proteinlerin ayrılmasında görev yapar. Akrozinin zona pellusida (ZP)'yı geçmekte oynadığı rol önemlidir.

Çekirdek, kromatin ve çekirdek membranından oluşur. Kromatini yoğun ve hacim olarak küçülmüştür. Bu özellik spermiuma hareketlilik sağlar.

Kuyruk yaklaşık 55 µm uzunluğundadır. Kalınlık ve tabakalanma farklılığı açısından boyun, orta parça, esas parça ve son parça olmak üzere dört parçadan oluşmuştur.

Kuyruğun merkezi kısmını bir çift santral, dokuz çift çevresel mikrotubuler yapıdan oluşan aksonem adlı yapı oluşturur ve bu önemli bir değişme göstermeksizin, boyundan başlayıp kuyruğun son uç kısmına kadar uzanır. Aksonem, kuyruğa hareketlilik, kalın ve koyu dış fibriller ise diklik sağlayan yapılardır (28).

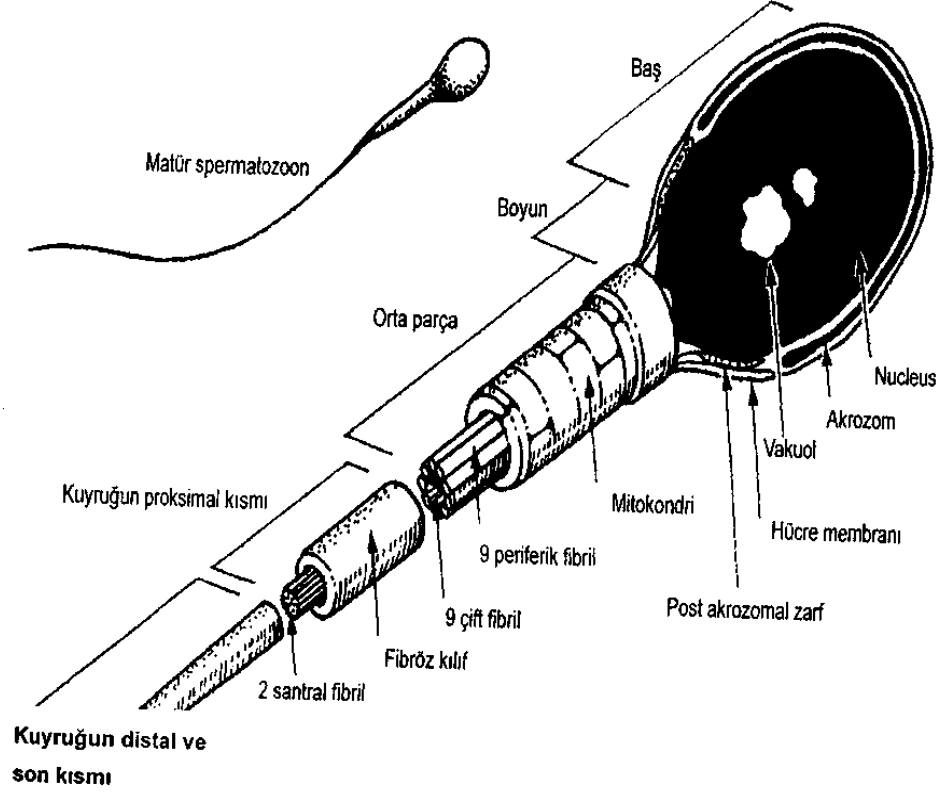
Kuyruğun başa yakın kısmında, aksonem çevresinde helikal yapıda sıralanmış mitokondriler ve arka kısmında yoğun fibrilleri çevreleyen fibröz bir kılıf bulunur. Bu fibriller ile fibröz kılıf kuyruğun iskeletini meydana getirir.

Boyun, yaklaşık 0.3 µm uzunluğunda olup, segmentli kolonlardan oluşan bağlantı parçası ve proksimal sentriolden meydana gelir.

Orta parça yaklaşık 1 µm çapında ve 7 µm uzunluğundadır. Aksonem ile çevresindeki 9 kalın dış fibril ve bunları saran helikal yapıdaki mitokondrion tabakasından oluşur. Mitokondrial heliks aksonem çevresini 10-14 kez döner. Mitokondriler sperme hareket için gerekli olan enerjiyi üretirler.

Esas parça hücrenin hareketli olan parçasıdır. 0.5 µm çapındadır, 40 µm uzunluğu ile spermatozoanın en büyük kısmını oluşturur. Aksonem, onu çevreleyen kalın dış fibriller yapı, fibröz tabaka ve en dıştaki plazma membranından oluşur. Fibröz tabaka ve kalın fibriller kuyruğun terminal kısmına

5-7 μm kala sona ererler. Bu terminal kısma son parça (end piece) denir. Son parça tipik bir flagellum yapısı gösterir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: İnsan spermatozoonu'nun şematik görünümü (29)

Genital Boşaltma Kanalları

Tubuli rekti (düz tubuller), rete testis ve duktuli efferentesler intratestiküler boşaltıcı kanallardır. Aksesuar kanallar içinde duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatorius ve üretra bulunur. Bu kanallar testislerden penise dek uzanır.

Duktus Epididimis

8-15 kadar efferent duktus birleşerek duktus epididimis adıyla tek bir kanal haline dönüşürler. Testisin üst kutup ve arka kenarında kendi üzerine yumaklar yapan ve 4 cm görünen epididimisler, açılıp düz hale getirildiğinde 6 m uzunluğa erişir. Fonksiyonları spermatozoonun transportu, depolanması ve maturasyonudur.

Duktus Deferens

2-3 mm kalınlığında ve yaklaşık 35 cm uzunluğunda kalın muskuler duvarı olan tubuler bir yapıdır. Lümen çapı 0.3-0.5 mm kadardır. Rektum ile mesane arasında prostata yaklaştığında genişleyerek ampulla denen kısmını yapar ve veziküla seminalisten gelen kanalla birleşerek ejakülatör duktus adını alır ve ejakülatör kanal çiftlerinin her biri yaklaşık 2 cm uzunluktadır. Bu kanal prostatı penetre edip prostatik üretraya açılır. Fonksiyonları sperm transportu ile absorpsiyon ve sekresyondur. Mukozal hücreleri glikoprotein sentez ve sekrete etme özelliğindedir. Bu bölge ejakülasyon öncesinde spermin biriktiği yerdir.

Aksesuar Genital Bezler

Seminal Veziküller

Mesanenin ve prostatın arka yüzeyinde bulunan, rektuma komşu olan ve herbiri yaklaşık 5 cm boyunda, 10-15 cm uzunluğunda 2-2.5 cm eninde kese yapısında ceplerdir. Duktus ejakulatorius ile prostatın içine sokulur.

Fonksiyonları:

1-Sekresyon : Spermatozoa için bir rezervuar değildir, temel görevi salgı yapmaktır. İçinde bol miktarda su, fruktoz, prostaglandinler ve vitamin C bulunan bazik bir salgısı vardır. İçerdiği fazla miktar **fruktoz** spermatozoidler için enerji kaynağıdır.

2-Sperm motilitesi : Salgının esas görevi sperm motilitesini direkt olarak uyarmaktır. Spermatozoidler veziküler sekretle temastan ve fruktozdan faydalandıktan sonra daha aktif olurlar.

Prostat

Prostat, mesane boynundan başlayan ve arka üretrayı çepe çevre saran, fibromusküler kapsül ve tubulo-alveoler özellik gösteren glandüler yapılardan oluşmuş 4x3x2cm boyutlarında kestane şekilli bir genital bezdir.

Sekretin salgılanması ve 25 ana kanal halinde üretraya dökülmesi, seminal vezikül içeriğinin boşalmasından öncedir. Prostat sekresyonu esas olarak androjenik aktivite ile ilgilidir. Parasempatik stimülasyon da sekresyonu artırır.

Fonksiyonları:

1-Sekresyon : Salgıları spermin hareketine yardımcı olur ve vajinal asiditeyi nötralize eder. **Asit fosfataz** karakteristik sekresyonudur. Prostat sekreti

içinde çinko, prostatik antibakteriyel faktör, sitrik asit, spermin, lipid, fruktoz, semin, koagülasyon ve likefikasyona etkili olan proteolitik enzimler, immünglobulinler, sodyum, klor ve bikarbonat da bulunmaktadır.

Prostatın sekresyonu devamlıdır ve kısa aralıklarla üretraya dökülür. Ejakülat volümünün % 15-30'nu teşkil eder ve alkali vasıftadır.

2-Sperm motilitesi : Prostat sekretinin de fertilité üzerinde önemli etkileri vardır. Prostat sekreti sperm volümü ve akışkanlığını kolaylaştırır. Özellikle çinko burada rol oynar (30).

Bulbo-üretal Bezler (Cowper Bezleri)

Her iki tarafta, bezelye büyüklüğünde olan bu yuvarlak bezler, bulbusa sokulmuş ve sadece ejakülasyon sırasında üretraya salgı veren bezlerdir.

Fonksiyonu :

Bulboüretal bezler erotik uyarımlar ile, üretra içine berrak, koyu, mukus benzeri, alkali bir sıvı salgılamaya başlar ve idrarın asiditesi bu sayede nötralize edilir. Bu sıvılar aynı zamanda üretrayı yağlamak suretiyle semenin ejakülasyonunu kolaylaştırır.

2.2.2. Semen ve Semeni Oluşturan Sekresyonlar

Semenin Genel Özellikleri

Semen (ejakülat), spermatozoaların yanısıra seminal keseler, prostat, epididim, vas deferens, Cowper bezleri ve üretal bezlerden kaynaklanan çeşitli fraksiyonların bir karışımıdır.

Spermatozoalar normal semende bulunan esas hücre tipini oluşturur. Bu hücreler ejakülasyonla dışarı atılınca kadar vas deferensin ampulla kısmında, vas deferenste ve epididimin kauda kısmında bulunurlar.

Semen hacminin % 60 kadarı seminal kese sekresyonlarından oluşur (% 46-80). Seminal sıvı visköz, nötral veya hafif alkali olup içerdiği flavine bağlı olarak genellikle sarı renktedir. Flavin maddesi semenin ultraviyole ışığında floresans vermesini sağlar (31).

Prostat salgısı semen hacminin % 20'sini oluşturur (% 13-33). Sütümsü bir sıvı olup sitrik asit, asit fosfataz ve proteolitik enzimler bakımından zengindir. Proteolitik enzimler koagüle semenin sıvılaşmasını sağlarlar.

Prostat sıvısındaki pıhtılaşma enzimi, vezikula seminalis sıvısındaki fibrinojenin hafif bir şekilde pıhtı teşkil etmesine sebep olur; ancak bu pıhtılaşma, prostat salgısında bulunan fibrinolizinin etkisiyle 15-20 dakika içerisinde çözülür.

Ejakülasyonu izleyen ilk dakikalarda sperm, muhtemelen koagulumun viskozitesi nedeniyle nisbeten hareketsiz kalır. Bu pıhtının çözülmesinden sonra spermin hareket yeteneği hemen artar.

Prostat salgısı semene, süte benzer bir görünüm kazandırır. Vezikula seminalislerden ve müköz bezlerden gelen sıvılar ise, semene mukoid kıvamını sağlar.

Diğer sekresyonlar semenin ancak % 10-15 kadar bir kısmını oluşturur. Epididim sekresyonunda fertilizasyon aşamalarında rolü olan proteinler bulunmaktadır (32).

Semende, spermatozoaların dışındaki kısım *seminal plazma* olarak adlandırılır. Seminal plazma spermatozoa'nın beslenmeleri için gerekli besin maddelerini de ihtiva eder.

Seminal plazma içinde değişik lipidler, azottan zengin küçük moleküller (amonyak, kreatin, histamin, flavin, üre, vb.), inorganik elementler (Ca, Cl, Fe, Mg, P, Na, K, S₂, Zn vb.), küçük moleküllü organik elementler (askorbik asit, ATP, sitrik asit, fruktoz vb.) yer alır.

Ayrıca değişik aminoasitler ve Ig G, Ig A, Ig E, Ig M, FSH, LH, antitripsin, glikoprotein, inhibin, insulin, kininojen, prolaktin, relaksin, steroid bağlayıcı proteinler ve kan grubu antijenleri bulunmaktadır (33).

Semeni Oluşturan Sekresyonlar

Semeni oluşturan sekresyonların herbiri, seksüel uyarı sırasında birbirinden bağımsız olarak üretraya akıtılır.

1-Testis Sekresyonları :

Testisin semene katkısı miktar açısından az olmasına karşın, spermatozoonları içermesinden ötürü son derece önemlidir. Rete testis sıvısı, androjenler ve androjen bağlayan protein yönünden zengindir.

2-Epididim Sekresyonları :

Epididim kanalında, spermatozoonun fonksiyonu bakımından önemli olan birçok kimyasal madde semene eklenir. Bu kanaldan semene katılan en önemli maddeler karnitin, inositol, lipidler ve fosfolipidlerdir.

Sperm motilitesi ve sperm sayısı ile karnitin düzeyi arasında pozitif bir ilişki olup, seminal sıvıdaki karnitin miktarı spermelerin fertilizasyon yeteneği hakkında bilgi veren önemli bir parametredir.

Spermatozoa epididimde önemli değişikliklere uğradığı için, epididime ait patolojiler ejakülattaki spermelerin karakter ve işlevinde büyük değişikliklere yol açar. Deneysel olarak epididim başından alınan spermeler yumurtayı dölleyemezken, kuyruk bölümünden alınan spermelerin ovumu döllemesi, spermelerin dölleme yeteneğini burada kazandıklarını gösterir (34).

3-Seminal Vezikül Sekresyonları:

Seminal vezikülün yeterli fonksiyon görmesi, sperm motilitesi için oldukça önemlidir. Testosteron seminal vezikül sekresyonlarını uyarır. Bakteriyel ve benzeri enfeksiyonlar bez fonksiyonunun azalmasına neden olmaktadır. Fonksiyonundaki bu azalma ile astenozoospermi arasında kuvvetli bir ilişki olup, semene prolaktin, bikarbonat veya prostaglandinler gibi maddelerin eklenmesi ile motilitenin arttığı deneysel olarak gösterilmiştir (35).

Prostaglandinler (PG), seminal veziküllerden salınmaktadır. Semende onbeş ayrı PG bulunmuş ve bunlar A, B, E, F olarak dört ayrı bölüme ayrılmıştır. Seminal sıvı PG'lerine epididim ve testis de katkıda bulunmakta olup, bu maddeler fertil kişilerin seminal sıvısında daha yüksek miktarda (toplam 1 mg) bulunmaktadır.

4-Prostat Sekresyonları :

Prostat salgısında bulunan çok sayıda enzim, semenin pıhtılaşması ile likeifikasyonunda rol oynar. Prostat sekresyonlarındaki bakteriyostatik bir amin olan spermin, spermatozoanın fosfat kristallerini oluşturur (36). Prostat sıvısında fazla miktarda asit fosfataz sitrat kalsiyum ve çinko da bulunur. Fibrinojene benzer bir madde olan vezikülaz ise, semende pıhtılaşmaya neden olur (37).

5-Bulboüretal ve Üretal Bez Sekresyonları :

Bulboüretal bez sekresyonları, üretal bez sekresyonları ile benzer niteliktedir. Mukoproteinlerden zengin olan salgıları, üretanın lubrikasyonunu sağlar.

Semenin spermatozoa dışındaki hücresel elemanları, patolojik koşullarda görülen eritrosit, lökosit, makrofaj, epitel hücresi, Sertoli hücresi ve prostatik hücrelerdir (38).

Seminal sıvı içerikleri semenin fizikokimyasal özelliklerinin yanısıra, spermatozoonların aktivitesini ve dölleme yeteneğini de önemli ölçüde değiştirebilir. Bu nedenle infertil bir olguda, semen analizi ile birlikte tüm bezlerin sekresyonları da değerlendirilmelidir (39).

2.3. Erkek İnfertilitesinde Tanısal Testler

İnfertil çiftler arasında, erkek faktörünün yüksek prevalansı nedeniyle, infertilite şikayetiyle başvuran çiftlerde tam bir androlojik değerlendirme yapılmalıdır. Spermin sayısal, fiziksel ve fonksiyonel karakterlerini değerlendiren çok sayıda test bulunmaktadır.

Klasik Semen Analizi

Erkek infertilitesi araştırılmasında mutlaka istenmesi gereken bir tetkiktir.

DSÖ'nce kabul edilen fertil semen parametreleri, 1999 (40) :

Volüm: ≥ 2 ml

pH: 7.2 ve üstü

Sperm Sayısı: ≥ 20 milyon/ml

Toplam Sperm Sayısı: ≥ 40 milyon/ejakulat

Total Motilite: ≥ 50 %

Hızlı ileri hareket (a): ≥ 25 %

Morfoloji: > 30 % *, Kruger kesin kriterine göre > 14 %

Vitalite : ≥ 75 % canlı, yani boyayı almayan

Beyaz küre: < 1 milyon/ml

*Morfoloji değerlendirme yöntemlerini kullanan çok merkezli popülasyona dayalı çalışmalar halen devam etmektedir.

DSÖ parametrelerine göre terminoloji :

Normozoospermi (NZS): DSÖ parametrelerine uygun semen örneği
Oligozoospermi (OZS): Sperm sayısı 20 milyon/ml'nin altında olması
Astenozoospermi (AZS): İleri hareketli spermatozoanın <%50 olması yada ileri hızlı hareketli olanların <%25 olması
Teratozoospermi (TZS): Normal morfolojili spermatozoa yüzdesinin normal sınırların altında olması
Astenoteratozoospermi (ATZS): Spermilerin motilite ve morfolojik incelemesinde ikisinde birden normal sınırların altında olması
Oligoastenoteratozoospermi (OATZS): Spermilerin sayı, motilite ve morfolojik incelemesinde üçünde birden normal sınırların altında olması
Globozoospermi : Akrozomsuz, yuvarlak başlı spermatozoa varlığı
Azoospermi (Azoo): Ejakulatta sperm yokluğu
Kriptoospermi: Santrifüje edilmiş pelette canlı sperm varlığı
Aspermi: Ejakulat yokluğu
Nekrozoospermi: Örneğin %25'ten fazla ölü sperm içermesi
Hipospermi: Ejakulatin 2 ml'den az olması

Semen Örneği Alınması :

Genellikle 3-5 günlük cinsel perhiz (abstinence) döneminden sonra semen örneği alınması tavsiye edilmektedir (41).

Normal erkeklerde her bir günlük abstinansta semen volümü 0.4 ml, semen konsantrasyonu 10-15 milyon /ml artar ki bu artış 5 güne kadar devam eder.

Sperm motilite ve morfolojisi 5-7 günlük abstinansta etkilenmez. Bir haftadan sonra ise motilitede bozulma meydana gelir (42).

En uygun semen örneği laboratuvarında mastürbasyonla alınandır. Bu şekilde semenin genel muayenesi, bilhassa koagülasyon ve likefaksiyon olaylarının gözlenmesi ve motilitenin doğru bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olur.

Semen örneği laboratuvarıda özel olarak hazırlanmış odalarda alınmalıdır. Burada gerekli tüm temizlik imkanları, uygun ısı ve ses ortamı sağlanmalıdır. Genel tuvaletler böyle bir işlem için hiç uygun bir yer değildir.

Örnek almak için geniş ağızlı ve kilitlenebilen cam kavanoz, petri kutusu veya poliprolen, polietilen kaplar kullanılabilir. Bu kaplar kesinlikle deterjan ve diğer zararlı maddeler içermemeli, vücut ısısında olmalıdır.

Fiziki ve Mikroskopik Parametreler

Renk

Semenin rengi mat beyazdır. Cinsel perhiz süresi fazla olduğunda renk sarımsı veya gri-krem renkte olabilmektedir.

Görünüm ve koagülasyon

Ejakulasyondan hemen sonra semen sıvı haldeyken hızla koagulum haline gelir. Bu geçiş çok kısa zamanda olur.

Likefaksiyon

Normal bir semen örneğinde 37°C'de likefaksiyon yaklaşık 10-20 dakika içinde gerçekteşir. Bu olay prostattan salgılanan fibrinolizin, fibrinokinaz ve aminopeptidaz adlı enzimlere bağlıdır (43). Likefaksiyon, normal prostat fonksiyonunun bir göstergesidir. Likefaksiyon sonrası, semen yapı ve renk olarak homojen görünümdeydir. Eğer likefaksiyon hiç olmuyorsa yada 30 dakikadan uzun sürüyorsa, bu muhtemel geçirilmiş prostatite bağlı, prostatın normal işlev görmediğinin bir belirtisidir. Likefaksiyon süresi spermatozoonun hareketlik kazanması açısından önemlidir.

Viskozite

Likefaksiyondan sonra erimiş haldeki semen örneği hacim için pipetlenirken veya ölçme kabına aktarılırken viskozitesi de değerlendirilir. Viskozite fazla olduğu zaman semen rahat akışkanlık göstermez. Pipetle kaldırıldığında semenin kopmadan 2 cm uzaması normal, daha fazla uzaması ise viskozite artışını gösterir. Artmış viskozite genital sistemde bir enfeksiyona, uygun olmayan plastik kap kullanımına bağlı olabilir.

Volüm

Ejakülatın 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası normal volümü yaklaşık 2-6 ml arasındır. Normal volümün, vajenin asidik sekresyonlarına karşı seminal sıvının iyi

bir tamponlama yapabilmesi için gerekli olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır (44). Eğer semen örneği 1.0 ml'den daha az ise semen örneğinin tam olup olmadığı önemlidir; çünkü ilk kısım sperm'in çoğunu ve en iyi motiliteye sahip bölümünü içerir. Seminal vezikül ya da vas deferens yokluğu ile retrograd ejakülasyon sebebiyle volüm azlığı görülebilir.

Koku

Semen kokusunun prostat tarafından salgılanan sperm oksidasyonu sonucunda oluştuğu sanılmaktadır. Normal semen kokusu, at kestanesi ağacının çiçeğine benzer olarak tanımlanabilir.

pH

Normal ejakülataın pH değeri 7.2 ile 8.0 arasında değişir. Akut prostat, vezikula seminalis, epididim enfeksiyonlarında pH 8.0'in üzerinde saptanabilir. Bu organların kronik enfeksiyonlarında ise pH 7.2 altında saptanabilir.

Semen analizinin en önemli kısmını ise mikroskopik inceleme oluşturmaktadır.

Sperm Konsantrasyonu (Sayım)

Sperm konsantrasyonu ile erkek fertilitesi arasında bağlantı olduğu eskiden beri bilinmektedir. Normalde sperm konsantrasyonu >20 milyon/ml'dir. Bunun altındaki değerler oligozoospermik olarak sınıflandırılırlar ve infertiliteye sebebiyet verebilmektedir.

Azoospermi tanısı koyulurken dikkatli olunmalıdır. Semen 15 dakika süreyle 3000g santrifüje edilip pelet incelemesi yapılmadan azoospermi tanısı konulmamalıdır.

Sperm konsantrasyonları sürekli olarak >250 milyon/ml olan erkeklere polizoospermik denilmektedir. Bu hastalarda akrozin aktivitesinin düşük olduğu ve akrozom reaksiyonunun gerçekleşmediği de gösterilmiştir (45).

Konsantrasyon hesaplanırken, sulandırılmış semen örneği x 400 büyütmeli bir mikroskop altında Neubauer sayım kamarasıyla (hemositometre) incelenebildiği gibi, sperm sayımı için özel üretilmiş olan ve sulandırılmadan sayıma olanak veren Horwell veya Makler sayım kamaraları da kullanılabilir. Bu özel kamaralar aynı anda motilite ve morfolojinin de saptanmasına izin verdiğiinden sıklıkla tercih edilirler (36).

Sperm sayımında çeşitli nedenlere bağlı bir çok hatalar olabilmektedir. Hatalı pipet kullanımına bağlı, hatalı semen aspirasyonu ve dilüsyonel yanlışlıklar yapılabilir.

Sperm morfolojisi

Papanicolaou boyaması, androloji laboratuvarlarında en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Başın akrozomal ve post-akrozomal kısımlarının, sitoplazmik artığın, orta kısmın ve kuyruğun iyi bir şekilde boyanmasını sağlar. Bazı merkezlerde de Shorr boyaması ve Diff-Quik boyama yöntemi kullanılmaktadır (40).

Mikroskopta sistematik olarak, sperm hücreleri tek tek değerlendirilmeli, sperm kümeleri değerlendirme dışı tutulmalıdır. Lamın dört değişik bölgesinde en az toplam 100 hücre bakılmalıdır.

Liu ve Baker (46), ZP'nin normal morfolojiye sahip spermere bağlandığını göstermişlerdir. Katz ve ark. (47) normal morfolojili spermelerin daha hızlı hareket ettiklerini, ve kuyruk vuru frekansının daha yüksek olduğunu gösterdiler.

DSÖ kriterlerine göre normal morfolojiye sahip sperm yüzdesi %30'un üzerinde olmalıdır (12). Ancak normal morfoloji yüzdesinin <%10-20 olduğu bazı hastalarda da sperm oositleri dölleyebilmektedir. Bu yüzden sperm morfolojisi, tek başına olarak fertilizasyonu belirlemede yetersiz kalmaktadır.

DSÖ'nün önerdiği morfolojik değerlendirme özelliklerini aynı alan ancak sınırdaki kabul edilen spermatozoayı da anormal gruba sokan daha kesin ölçütlerin kullanıldığı değerlendirme sistemi *Kruger'in kesin (strict) ölçütleri* olarak bilinir (48). Bu kriterlerde; baş, düz oval yapıda olmalı, başın eni uzunluğunun 3/5 - 2/3'ü arasında değişmeli ve uzunluk 5-7 µm, en 2.5-3.5 µm arasında olmalıdır. Akrozom başın ön kısmının %40-70'ini oluşturmalıdır. Sınırdaki normal baş şekilleri ve/veya oval şekle yakın ise beraberinde bir bozukluğu olmasa da bu anormal kabul edilmelidir. Boyun; implantasyon başın uzun eksenine boyunca ve intakt olmalıdır. Orta kısım; silindirik şekilli ve başın uzun eksenine doğrultusunda bağlanmış olmalıdır. Eni yaklaşık 1 µm, boyu ise başın uzunluğunun 1.5 katı olmalıdır. Başın büyüklüğünün 1/2'sini geçen sitoplazmik artıklar ya da sayıca 3 adet üzerinde olanlar anormal kabul edilmelidir. Kuyruk; düzgün yapıda ve orta

kısından biraz daha ince olmalı, kıvrım ve bükülme olmamalıdır. Uzunluğu 45 µm olmalıdır. Bu değerlendirmeye göre normal morfolojiye sahip sperm yüzdesi %14'ün üzerinde olmalıdır. %14 ve altındaki değerler anormal kabul edilir (Teratozoospermi). Bu da kendi içinde prognoza göre ayrılmıştır:

İyi prognoz (G pattern): Normal morfolojili sperm oranı %5-14 arası

Kötü prognoz (P pattern): Oran %4'den azdır.

Morfolojiyi saptamada DSÖ ve Kruger'in kesin kriterlerini karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birinde IVF'de kesin kriterlerin fertilizasyonu belirlemede daha güçlü olduğu gösterilmiştir (49).

Sperm motilitesi

Sperm'in servikal müküsten geçerek fertilizasyon sahasına gidebilmesi ve kümülüs ile ZP'dan geçişi için harekete ihtiyacı vardır. Dünya Sağlık Örgütü hareketliliği 4 sınıfta değerlendirmektedir (40):

- a) Hızlı doğrusal progresif hareket
- b) Yavaş doğrusal ya da doğrusal olmayan hareket
- c) Progresif olmayan hareket
- d) Hareketsiz

DSÖ kriterlerine göre motilitenin (a+b+c) <%50 ve ileri doğru hareketin (a) <%25 olduğu erkekler astenozoospermik olarak sınıflandırılırlar.

Spermin hareket mekanizmasında kuyruk hareketi için, adenozin trifosfat (ATP) enerji kaynağıdır. Astenozoospermide motilite bozukluklarının nedenlerinde yetersiz ATP üretimi dışında dynein kollarının yokluğu gibi yapısal bozukluklar, bazen aksonemdeki mikrotubuler anomaliler, bazen de mitokondri hataları sperm hareketsizliğine neden olmaktadır (50). Ancak, astenozoospermik erkeklerin büyük çoğunluğunda, hareket yetersizliğinin nedeni bilinmemekte ve bozuk spermiogenez sonucu olabileceği düşünülmektedir.

İnsan spermatozoasının hızı, semen örneğinin vizkozitesi ile dilüsyonu ve ısısına da bağlı olmak üzere 0 ile 100 µm/sn arasında değişir. Primer olarak fertilite ile ilişkili olan hız, spermin bireysel motilitesine bağlıdır ve hızın tam doğru olarak ölçülebilmesi ancak bilgisayar programlı bir çözümleyici ile mümkün olur (51).

Motilite, manuel olarak Makler veya diğerk sayım kamaraları ile, bunun dışında videomikrografik yöntem, bilgisayar sistemi veya time-exposure ve multipl-exposure fotomikrografi ile değerkendirilebilir (52).

Makler kamarada hesaplanırken, bir damla likefiye semen vücut ısısında muhafaza edilen kamaranın merkezine damlatılır. En az 200 sperm değerkendirmeye alınacak şekilde çeşitli alanlar taranarak, 10 kareden oluşan hat üzerindeki spermler sayılarak değerkendirilir. Motilite incelemesi faz kontrast mikroskobu ile daha iyi yapılırsa da ışık mikroskobu da kullanılabilir. Motilite değerkendirmesi en fazla iki saat içinde yapılmalıdır ve bu sırada materyal 37°C’de muhafaza edilmelidir.

Motilite %50’den az ise viabilite boyaması (Eosin Y ve Nigrosin) yapılarak, motilite azlığının spermin canlılığını kaybetmesine mi, yoksa çevre şartlarına mı (teknik faktörler, enfeksiyon, toksisite vb.) bağılı olduğu araştırılmalıdır (53).

Sperm canlılığı

Sperm membranının bütünlüğü ve fonksiyonel aktivitesi, canlılık ve fertilizasyon sırasında oluşan fizyolojik değerişikliklerin olabilmesi için gereklidir. Bu nedenle sperm membranının değerkendirilmesi, fertilizasyonu belirlemede önem taşımaktadır. Sperm canlılığı (viabilite), eosin Y boyası ile değerkendirilir, boya tutmayan canlı sperm oranına bakılır. Vitalite testinde normal değerker >%75 olarak kabul edilmektedir (54). Membran stabilitesi ise hipoozmotik şişme testi (Hypoosmotic swelling test- HOS test) ile değerkendirilebilir.

Bilgisayar yardımcı sperm çözümlenecileri

Son dönemlerde teknolojinin hızlı gelişmesi ile her alanda olduğu gibi sperm analizlerinde bilgisayar desteğı ile çözümleneciler geliştirildi. İlk bilgisayar yardımcı sperm çözümlenecileri (BYSC, computer-aided sperm analyser, CASA) 1985’te ortaya çıktı (55). Günümüzde pek çok infertilite merkezinde yaygın olarak kullanılan bu sistemler, özellikle sperm sayısı ve motilite analizi için kullanılmaktadır. Bu sistemlerin kullanılmaya başlaması ile ejakülattaki hareketli sperm sayısının hesaplanmasının ötesinde spermlerin hızı, doğrusal hareketliliğı, kuyruk vuruş sıklığı gibi manuel yöntemler ile değerkendirilemeyecek özellikleri

de değerlendirebilmektedir. Dezavantajları alete bağlı zaman zaman ciddi kalibrasyon hatalarının zaman kaybına yol aması, pahalı olmasıdır.

İmmünolojik Testler

Spermatogenez esnasında sperm yüzeyinde antijenler oluşmaktadır. Fakat erkek ve dişi üreme organlarının yapısal bütünlüğü ve epiteliyal dōşemesi, sperm antijenlerinin sistemik kan ya da lenf akımına karışmasını önleyici bir bariyer oluşturur. Ancak erkekte vazektomi, testiküler veya epididimal travma ya da enfeksiyonlar *antisperm antikorları* (ASA) oluşmasına neden olabilmektedir.

Anti Sperm Antikorları Değerlendirilmesi

Semen analizinde aglütinasyon varlığı sperm otoimmünitesini düşündürür. Sperm yüzeyini kaplayan ASA, Ig A ve Ig G tipindedir. Ig A antikorlarının klinik önemi daha fazladır. Ig M antikorları ise büyük moleküler yapıları nedeniyle semende çok nadiren bulunurlar.

ASA değerlendirmesindeki iki yöntem *karışık antiglobulin tepki testi* (*mixed antiglobulin reaction test=MAR Test*) ve *immünoboncuk testi* (*immunobead test=IBT*)'dir. DSÖ'nün verdiği alt değer, sperme yapışık partikül yüzdesinin %10 olmasıdır. Bu değerin üzerinde olan örneklerde olası bir immünolojik faktör düşünölmelidir.

Sperm Servikal Müküs Etkileşimi

Değerlendirilmesinde in vivo ve in vitro uygulanan testler vardır. *İn vivo sperm-servikal müküs etkileşim (penetrasyon) testi*, *postkoital test* ya da *Sims-Huhner testi* ve *İn vitro sperm-servikal müküs etkileşim (penetrasyon) testi* ise *modifiye Miller-Kurzrok testi* olarak ta bilinir. Her iki testin günümüzde kullanımını azalmıştır.

Biyokimyasal ve Fonksiyon Testleri

Kreatin fosfokinaz Değerlendirilmesi

Spermde enerji üretiminde ve transportunda önemli olan kreatin fosfokinaz (CK), Huszar ve arkadaşları (56) tarafından sperm kalitesini belirlemede hücrenel marker olarak tanımlanmıştır. CK yüksekliği spermiogenezde sitoplazma fazlalığının atılamadığının göstergesidir. Sitoplazmik artık bulunduran immatür spermatozoanın zona bağlanması daha yavaş olmaktadır.

Akrozomal Enzim Aktivitesi Tayini

Akrozom içinde yer alan akrozinin, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunda rol oynar. Spermatozoanın proteolitik potansiyelinin ölçülmesinde birçok yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle gerek akrozinin gerekse hyalüronidazın aktivitesi saptanabilmektedir.

Hipoosmatik Şişme Testi

Jeyendran ve arkadaşları, HOS testini geliştirdiler (57). Normal fonksiyonel membranı olan canlı spermlerin, hipoozmotik (150mOsm/l) solüsyona konulduğunda, kuyrukları şişer. HOS testi sonuçları, sperm konsantrasyonu, motilite, normal morfoloji ve eosin Y boyasını tutmama testi ile belirlenen canlılık ile korelasyon göstermektedir (57).

Sperm Penetrasyon Testi (SPT)

Bu test kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonunu tamamlamış sperm zonalarından arındırılmış hamster oosit membranı ile füzyon yapıp çekirdek decondansasyonunu başlatması yeteneğini ölçer. Sperm penetrasyon hızı %14'ün üzerinde olan örneklerde SPT pozitif kabul edilir (40).

2.4. Eser Elementler ve Çevresel Kimyasallar

Eser Elementler

Canlı organizmanın ana yapısı karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O), azot (N), fosfor (P) ve kükürt (S)'den oluşmaktadır. Dokularda ve vücut sıvılarında toplam 60 kadar elementin varlığı saptanmıştır. Bu elementler çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonlara katılıp vücut fonksiyonlarının yürütülmesinde rol oynar. Bunlara esansiyel elementler denir. Bunların dışında vücutta çok az bulunan elementler vardır. Bakır, çinko, selenyum, kobalt, mangan, krom v.b. maddelerden oluşan bu elementlere *eser elementler* denir. Bunların toplam ağırlığı vücutta 4 gramı geçmez (58). Genel olarak konsantrasyon 100 µg/g'ın altında olduğu zaman eser element olarak adlandırılır. Aşırı derecede düşük konsantrasyonlarda ise yani 10 µg/g altındakiler "ultra eser" olarak adlandırılır. Esansiyel eser elementlerin yetersizliği organizmada belirli fonksiyonlarda

bozulmalara neden olur, bu elementler hayatın devamı, büyüme ve üreme bakımından gerekli fonksiyonları yerine getirirler.

Eser elementler biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri etkileyerek, protein ve diğer elementlerle birlikte bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde rol oynamaktadır (59).

Çevresel Kimyasallar

Erkek infertilitesine etki eden faktörler arasında günümüzde kimyasal kirleticiler önem kazanmaktadır. Çalışmamızda çinko, bakır gibi eser elementler ile kadmiyum, kurşun gibi ağır metallerin etkileri araştırılmıştır. Bunun yanında önemli bir toplum sorunu olan ve yaygın olarak kullanılan sigaranın içerdiği kimyasallar nedeniyle konuyla ilişkisi olduğu düşünülerek sigara içiminde bu açılardan etkisi çalışmaya dahil edilmiştir.

2.4.1. Çinko (Zn)

Çinko mavimsi beyaz, atom ağırlığı 65.37 g/mol spesifik ağırlığı 7.13 g/cm³, erime noktası 419.4°C ve kaynama noktası 907°C olan bir metaldir. Çinko doğada daima bileşikleri halinde bulunur. Bunların en önemlileri ZnS ve ZnCO₃'dir.

Çinkonun başlıca kaynağı süt ve kırmızı ettir. Ayrıca balık ve istiridye gibi deniz ürünleri de çinko yönünden oldukça zengindir (60). Lifli gıdalar ve fitat, metalfitat oluşturarak çinko absorpsiyonunu önler. Çinko, esansiyel eser elementtir. Erişkin bir insan vücudunda 1,4-2,4 gr miktarında bulunur, günlük diet ihtiyacı 15 mg'dır ve ince bağırsaklardan absorbe edilmektedir. Oral alımın %10-15'i absorbe olur. Kan çinkosunun % 88'i eritrositlerde bulunur. Kanda çinko albumine bağlanıp taşınır, ancak çok az bir kısmı iyonik haldedir (61). Çinko; prostat, saç, kemik, deri, karaciğer, böbrek, kas, pankreas ve dalakta yüksek miktarlarda bulunur. Çinko birçok enzimin yapısında ya da fonksiyonlarında görev alır. Bunlardan bazıları; alkol dehidrojenaz, glutamik dehidrojenaz, karboksipeptidaz, eritrosit karbonik anhidraz, DNA ve RNA polimeraz ve alkalen fosfatazdır (62).

Çinko vücuttan feçes ve idrarla atılır. Feçesteki çinkonun % 10'u pankreas salgısından, geri kalan büyük bölümü safradan gelir. Bir litre terle 1 mg çinko atılırken idrarla günde 500-700 µg çinko kaybedilir. Seminal sıvıda çinko oldukça yüksek konsantrasyonda olup her ejakulasyonda 1-1.7 mg çinko kaybedilir (63).

Çinko eksikliğinde insanlarda ve hayvanlarda eksikliğin düzeyine göre gelişme geriliği, hipogonadizm, tad ve koku duyusunda bozulma, yara iyileşmesinde gecikme, iktiyoz, libido kaybı, anemi, ishal, fetal anomaliler, doğumda düşük kilo, gece körlüğü, kilo kaybı, kaşeksi ve ölüm görülebilir.

İnsan semeninin yüksek çinko konsantrasyonuna sahip olduğu ve bu çinkonun prostat orjinli olduğu Mawson ve Fischer tarafından gösterilmiştir. İnsanda prostat en çok çinko ihtiva eden dokudur (64). Çinkonun prostatta birikimi androjenik aktiviteye bağlı bir olaydır. Sağlıklı bir insanın seminal plazmasındaki çinko konsantrasyonu kan plazmasındakinin yaklaşık 100 katı kadar, prostat sıvısındaki konsantrasyonu kan plazmasındakinin 300 katı kadardır. Çinkonun prostat sıvısında belirlenen antibakteriyel aktiviteyi artıran bir faktör olduğu düşünülmektedir (65).

Çalışmalarda çinkonun, ejakulasyon sonrasında insan semenindeki lökositler ve defektif spermatozoa tarafından üretilen aşırı süperoksit anyonları temizlediği (66) ve dolayısıyla yüksek çinko içeriği nedeniyle seminal plazmanın koruyucu, antioksidan benzeri bir etki sergilediği düşünülmektedir (67).

Ayrıca yapılan araştırmalarda çinkonun sperm membranının bütünlüğünü, sperm motilitesini, sperm kuyruğunun helezoni hareketini ve sperm adenil siklazını inhibe ederek ATP sentezini arttırdığı saptanmıştır (68).

Çinko azlığı gonadal disfonksiyona, testis ağırlığının azalmasına ve seminifer tubullerin küçülmesine neden olur (9,58). Bu nedenle düşük çinko seviyelerinde sperm sayısında düşme ve sperm motilitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

2.3.2. Bakır (Cu)

Bakır spesifik ağırlığı 8.93 g/cm³, erime noktası 1083°C ve kaynama noktası 2300°C olan bir metaldir.

Bakırın vücuttaki düzeyi çok düşük de olsa, bu değer normal vücut işlevleri için son derece önemlidir. Bakırın memeli ve diğer vertebralı canlılara normal girişi için tek yol sindirim sistemidir. Batı ülkelerinde erişkin diyetleri ortalama olarak 0,6-1,6 mg/gün Cu içerir ve ana kaynakları kabuklu deniz ürünleri, et ve çekirdeklerdir (69).

Organizmaya, bakır birçok yönden gereklidir. Bakır kanda eritrositler içinde sabit bir seviyede ise de, plazma miktarı çeşitli patolojik ve normal durumlarda değişiklik gösterir. Erişkin bir bireyin vücudunda 80-150 mg bakır bulunur. Yeni doğanlarda bu yoğunluk daha fazladır. Bakırın serum düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Normal bir erişkinin günlük bakır ihtiyacı 2 mg'dır. Vücuttaki total bakırın %60'ı adale dokusunda, %20'si ise karaciğerde bulunur. Bakır yoğunluğunun en fazla olduğu organlar sırası ile karaciğer, kalp, böbrek, beyin, pankreas, göz ve saçtır (70). İntrasellüler olarak da başlıca mitokondrilerde bulunur. Ayrıca insan organizmasında anahtar görevi yapan bir çok enzimin yapı taşı olduğu gösterilmiştir. Bu enzimlerden bazıları sitokrom oksidaz, seruloplazmin, katalaz, hemokuprindir (71). Bakır enerji veya antioksidan metabolizmasında rol alan çeşitli metalloenzim ve metalloproteinler için önemlidir. Bundan başka, sinirleri saran koruyucu kılıfın oluşumu da vücuttaki bakır miktarına bağlıdır.

Bakır absorbe edildiği zaman önce serum albuminine gevşek olarak bağlanır. Daha sonra karaciğerde seruloplazmine dönüşür. Bu şekilde kan plazmasında dolaşır (72). Seruloplazmin karaciğerde sentez edilen bir metalloprotein olup normal serum konsantrasyonu her 100 ml için 34 ± 4 mg'dır. Tüm bakırın % 10'u albumine, % 90'ı seruloplazmine bağlıdır. Bakır vücuttan safra ve bağırsak yolu ile atılır. İdrar ve ter de bakır için önemli atılım yoludur.

Bakırın sıçan ve köpek spermleri üzerine oldukça toksik etki gösterdiği bilinmektedir (73). Deneysel çalışmalar bakırın, spermler üzerine en toksik etkili element olduğunu göstermiştir (10). Roblero ve ark. (74)'nın in vitro çalışmalarında konsepsiyonu önlemede rahim içi araçlarda bakırın etkisi gösterilmiştir. Bu yüzden kontrasepsiyonda kullanılan bakırlı rahim içi araçlarının gövde ve kolları bakır telle sarıdır.

2.3.3. Kurşun (Pb)

Yoğunlukları nedeniyle *ağır metaller* diye tanımlanan kurşun, alüminyum, krom, kalay, kadmiyum, titanyum, stronsiyum gibi metallerden oluşan 70 kadar element hava, su, toprakta bulunur ve besinlerle vücuda alınır.

Kurşun gri renkli olup metalik parlaklığa sahiptir. Kurşunun atom ağırlığı 207.21 g/mol, erime noktası 327.4°C ve kaynama noktası 1525°C'dir. Korozyona karşı dayanıklı, kolayca şekillendirilebilen kurşun değişik alaşımlar olarak kullanılabilme özelliklerine sahiptir. Kurşun, PbO, Pb₂O₃, PbO₄, PbO₂ ve Pb₂O olmak üzere 5 tipte oksitli bileşik oluşturur. En dayanıklısı PbO'dur.

Değişik fiziksel ve kimyasal kombinasyonlarıyla kurşun, sanayide bir çok alanda kullanılmaktadır. Yumuşak olması, işlenme kolaylığı, yüksek özgül ağırlığı, yüksek kaynama noktası, düşük erime noktası, aşınmaya karşı direnci, enerji absorpsiyonu ve kısa dalga ışınları geçirmeme özellikleri ona bir çok kullanım alanında üstün bir yer yaratmaktadır. Son yıllarda kurşun yerine çeşitli malzemeler kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen, akü imalatı, boya, kimya sanayinde ve metal alaşımı olarak sanayinin önemli bir girdisini oluşturmaktadır.

Kurşun, doğada yaygın olarak bulunan, çevresel ve biyolojik sistemlerin hemen her fazında saptanabilen toksik bir elementtir. Endüstrileşen toplumlarda kentleşme ve sanayileşmenin artması, bunun yanı sıra gerekli önlemlerin aynı hızda alınmaması sonucunda halk sağlığını olumsuz etkilemektedir. Kurşunlu benzin kullanımı (egzos gazları ile) ve boya maddelerinin (kurşunlu ev boyaları) yanı sıra yiyecekler ve su da kurşun kaynağı (özellikle bir süre önce su şebekesinde kullanılan kurşun borularla) olabilmektedir. Özellikle endüstriyel ve şehir merkezlerine yakın yerlerde yetişen bitkisel ve hayvansal yiyecekler normal seviyelerin üzerinde kurşun ihtiva eder. Kurşunun toksik etkilerine en duyarlı kesim süt çocukları, gebe kadınlar ve kurşunla yoğun teması olan meslek gruplarıdır.

Kurşunun vücutta absorpsiyonu çocuklarda daha yüksek olmakla beraber normalde % 5 gibi düşük bir oranda gerçekleşmektedir. Diyette bulunan kalsiyum, demir, çinko ve proteinin azalması kurşunun gastrointestinal emilimini arttırır. Kana karışan kurşun, buradan kemiklere ve diğer dokulara gitmekte ya da dışkı ve

böbreklerle vücuttan atılmaktadır. Kemik, kurşunun toksik etkisi için hedef organdır. Erişkinlerde alınan kurşunun % 94'ü kemikte birikir. Vücut kurşununun yaklaşık % 2'sini kan kurşunu oluşturur ve kandaki kurşunun % 95'e yakın kısmı eritrositlerde toplanmıştır (75).

Kurşunun germinal epitelium üzerine zararlı etkisi olduğu bilinmektedir (76). Bazı çalışmalarda mesleki kurşun maruziyeti, semen kalitesinde bozulma ve spontan düşük sayısında artış ile ilişkilendirilmiş ve testiküler fonksiyona direkt etki ile veya hormonal değişiklikler aracılığıyla olduğu hipotezi kurulmuştur (77).

Metal sanayisinde çalışanlarda kurşun ve çelikle karşılaşma sözkonusudur. Metal sanayisinde çalışan erkek kaynak işçilerinde yapılan çalışmalar sperm kalitesinde düşüklük olduğu (78), fertilitenin düştüğü (79) ve eşleri gebe kaldığında kendiliğinden düşük riskinin arttığını (80) göstermiştir.

2.3.4. Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum gümüş beyazı renge bir metaldir. Kadmiyumun atom ağırlığı 112.40 g/mol, yoğunluğu 8.64 g/cm³, erime noktası 320.9°C ve kaynama noktası 767.3°C'dir. Kadmiyum normal hava koşullarındaki sıcaklığa dayanıklı, fakat sıcaklık arttıkça dayanıksızdır. Havada hızla kadmiyum oksite dönüşür. Kadmiyum sülfat, kadmiyum nitrat, kadmiyum klorür gibi inorganik tuzları suda çözünür. Kadmiyum doğada çinko ile birlikte bulunur. En belli başlı kaynağı, metal sanayinde çinkonun distilasyonla saflaştırılması esnasında çıkan baca dumanlarıdır. Çinkodan daha uçucu olan kadmiyum önce buharlaşır ilk destilatta yoğunlaşır.

Kadmiyumun metal ve tuzları (asetat, bromid, florid, iyodit, karbonat, klorür, oksit, salisilat, siyanit, tungstat) serbest ya da çinko, nikel, gümüş ve kurşunla alaşım şeklinde endüstride gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır. Nükleer reaktörlerde nötron tutucu olarak, fotoğraf malzemelerinde, elektroplatin, kadmiyum lambaları, nikel kadmiyum pilleri, alüminyum lehimleri, fotoelektrik hücreler, akümülatör, boya ve cam üretiminde, meyva ağaçlarının ilaçlanmasında kullanılan insektisitlerin bileşimine girer, plastiklerde de stabilizatör olarak

önemli kullanma alanları vardır. Bu kadar çok kullanım alanı kadmiyumun toksikolojik önemini arttırmaktadır (81).

Kadmiyum üreme sistemi üzerine toksisitesi en iyi bilinen metaldir. Doğada az bulunan bir elementtir. İnsanlar için kaynak yiyecekler ve sigaradır. Besinlerle, sigara ve hava ile günde yaklaşık olarak 18-200 µg kadmiyum alındığı saptanmıştır. Bir paket sigaranın içilmesiyle 2-4 µg kadmiyumun solunum yolu ile alındığı sanılmaktadır (82). Oral olarak alımında yaklaşık olarak % 5'i absorbe olur ve karaciğerde inaktive olur. Solunum yoluyla alınan kadmiyumun yaklaşık olarak % 10-30'u akciğerlerde depolanmaktadır. Kadmiyumun vücuttan atılımının az olması ve birikim yapması nedeni ile sağlık üzerine olumsuz etkileri zaman içinde gözlenir. Yaşın ilerlemesiyle vücuttaki kadmiyum birikimi doğru orantılıdır. Uzun süreli maruziyetten en fazla etkilenecek organ böbreklerdir. Deneysel çalışmalarda kadmiyum tuzlarının üreme sisteminde spesifik vasküler hasara bağlı testiküler nekroza yol açtığı gösterilmiştir (11).

Kadmiyum testis, prostat ve diğer organlarda tümör indüklenme kapasitesindedir. Pulmoner ve renal hasara yol açar. Karaciğer, kemik, over gibi pek çok dokuda kadmiyumun zararlı etkiler oluşturabildiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (83).

Kadmiyum non-esansiyel toksik bir elementtir. Kofaktör olarak demire ihtiyaç duyan birçok enzim üzerine toksik etkilidir ve bu enzimlerden biri de sitokrom P450'dir (84). Leydig hücrelerindeki P450 sertoli hücrelerine göre 10 kat fazladır ve bu nedenle de yüksek kadmiyum düzeylerine daha duyarlıdır. 17-α-hidroksilaz ve 17-20 liyaz fonksiyonu için sitokrom P450 gerektiğinden bunun hasarı testiküler steroidogenezi de etkileyebilir.

Testis, parenteral uygulamadan sonra kadmiyuma son derece duyarlıdır. Akut uygulamasında doza bağlı olarak, hemorajik inflamasyon, atrofi, ödem, nekroz, seminifer tubullerin disfonksiyonu yine seminifer tubullerde kalıcı hasarlara sebep olmaktadır (83).

Esansiyel elementlerde (çinko gibi) besinsel eksiklikler de kadmiyum yükünün etkilerini artırabilir. Kadmiyum ve diğer eser elementler (özellikle de çinko) arasındaki ilişki uzun zaman önce gösterilmiştir. Erkek üreme fonksiyonunda önemli bir element olan çinko normalde prostat bezi tarafından

büyük miktarda sekrete edilir. Kadmiyum çinkonun hücrel metabolizmasını etkileyebileceği için, düşük düzeyde çinko, kadmiyumun kandan seminal plazma kompartmanına geçmesine veya tam tersine neden olabilir (85).

2.4.5. Sigara

Tüm dünya ülkelerinde kullanımı yaygınlaşan ve giderek önemli bir sağlık ve toplum sorunu oluşturan tütünün sigara olarak ince kağıda sarılarak tüketilmesi özellikle 19. yüzyılda başlamıştır. Özellikle 1. ve 2. Dünya savaşlarında cephelerde sigara kullanımının artmasıyla yaygınlaşmıştır (86).

Günlük yaşantımızda hemen hemen toplumun her kesiminde sigara kullananları görmekteyiz. ABD'deki reproduktif yaştaki erkeklerin yaklaşık %35'i, kadınların %30'u sigara içmektedir. Avrupa'da halkın %35'i sigara içmektedir. Türkiye, Yunanistan ve Bulgaristan gibi Avrupa'nın doğusunda bulunan ülkelerde bu oran %44'lere ulaşmaktadır (87,88).

Bilinmektedir ki, sigara kullanımı, akciğer kanseri, kronik bronşit ve koroner kalp hastalıkları olmak üzere başlıca üç tip ölümcül hastalığa yol açar. Sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerdeki araştırmalara göre akciğer kanserinin %80-90'ından, kronik bronşit ve amfizem ölümlerinin %75-90'ından koroner kalp hastalığı ölümlerinin %25-30'undan sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (89).

Sigara içilmesi sırasında tütün yapraklarının yanması ile pek çok yanma ürünü meydana gelir. Sigara dumanı içerisinde bilinen en az 4700 bileşik vardır. Bu bileşenlerden çoğunun farmakolojik olarak aktif, toksik, mutajenik, karsinojenik olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında oksidanlar, prooksidanlar, serbest radikaller, redükleyici ajanlar, formaldehid, asetaldehid, akrolein gibi aldehit ve ketonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, karboksilik asitler, steroidler, nitrozamin sayılabilir (90,91).

Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girerek onların yapısını bozan moleküllere *serbest radikaller* denmektedir. Çeşitli patolojik durumlarda yapımı artan bu ürünler, hücrel makromoleküller ile reaksiyona girerek hücre hasarı oluştururlar (92,93). Sigara dumanının katran fazı, kinon,

semikinon, hidrokinon, gaz fazı, karbon ve oksijen merkezli serbest radikalleri yüksek konsantrasyonlarda içerir (94).

Kızıler ve ark. (95), fertil grupta sigara içenlerde kan kadmiyum düzeyleri ile reaktif oksijen türleri arasında önemli pozitif ilişki saptamışlar, subfertil grupta sigara içenlerde ise seminal plazma kurşun düzeyi ile spermatozoa reaktif oksijen türleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.

Sigara içmenin sperm kalitesini etkileyip etkilemediği konusunda çalışmalarda çeşitli farklı sonuçlar alınmıştır. Bazı araştırmacılara göre sigara sperm dansite ve motilitesini bozmakta fakat morfolojiyi etkilememektedir (96). Bazılarına göre sigara dansite motilite ve morfolojiyi bozmaktadır (97). Başka araştırmacılara göre de sigaranın hiçbir sperm parametresi üzerine etkisi yoktur (98).

Woodruff ve ark. (99)'nın 2008 yılında yayınlanan makalesinde sigaranın aktif ve pasif içilmesinde semen kalitesinde azalma, fertilitede azalma, gebelik kayıplarında artış, erken menopoz, hormonal değişiklikler meydana getirebileceği vurgulanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi'ne 2007 yılında infertilite nedeni ile başvuran çiftlerden 52 erkek olguda yapılmıştır. Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 15/03/2007 tarih ve 20 sıra numaralı izninin alınmasından sonra Üreme Sağlığı Merkezi'ne başvuran çiftlerden rastgele seçilmiş erkek olgulara çalışma hakkında bilgi verilip rızaları alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Semen analizlerinde anormal sonuç çıkan 42 olgu ile normozoospermik sonuç çıkan 10 olgu seçildikten sonra olguların seminal plazma örnekleri ile kan örnekleri alındı.

Çalışmaya alınan erkeklerden ayrıntılı anamnez, ayrıca geçirmiş olduğu hastalık ve travmalar, maruz kaldığı teratojen ve toksik etmenler ve alışkanlıkları sorgulandı. Önemli bir toplum ve sağlık sorunu olduğu için sigara kullanımı olgularda sorgulanarak sigaranın sperm parametreleri üzerine ve çalışılan element düzeyleri ile ilişkisinde araştırılması planlandı. Olguların içinde çinko, bakır gibi elementleri içeren ilaç kullanım öyküsü ve yakın zamanda geçirmiş olduğu ya da geçirmekte olduğu cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü yoktu.

Olgulardan alınan spermiogram, 3-5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon tekniği ile steril geniş ağızlı polietilen bir kaba alınan ejakülatta likefaksiyon sonrası volüm, pH, viskozite, sperm sayı ve hareketliliği DSÖ, morfoloji ise Kruger kesin kriterlerine göre değerlendirilmiştir (40). Morfoloji incelenmesi Papanicolaou boyaması kullanılarak yapılmıştır. Sperm sayımında BYSC kullanıldı (Hamilton-Thorne-Multispecies HTM-IVOS) ve sperm sayısı milyon/ml olarak ifade edildi.

Semen örneğinde element düzeyleri bakılması için alınan semen örneklerinden sperm analizi yapıldıktan sonra geri kalan kısmı oda ısısında 1400 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek seminal plazmanın ayrılması sağlandı (69) ve seminal plazma örneklerinde çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri bakılana kadar -20°C de derin dondurucuda saklandı. Aynı zamanda çalışmaya alınan hastalardan çinko, bakır, kadmiyum ve kurşun düzeyleri bakılmak üzere antikoagulanlı (Etilendiamin tetraasetikasit) tüp içerisine alınan tam kan ve

antikoagulanlı (Liyofilize Heparin) tüp içerisine alınan kanın 2000 g 'de 5 dakika santrifüj edilmesi sonrasında üstteki kısmı yani kan plazması ayrılarak (69) inceleme yapılarına kadar -20°C de derin dondurucuda saklandı.

Alınan tam kan, kan plazması ve seminal plazmadaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum miktarları Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde aşağıda açıklanan yöntemler uygulanarak Hitachi (180-70) Polarized Zeeman Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde tayin edildi.

3.1. Analiz Ön İşlemleri

Analizin her aşamasında element kaybı ve kirlenme sorunu nedeniyle hassas bir çalışma ile kullanılacak malzemeler ön işlemlerden geçirilerek metalsiz hale getirildi.

Cam Malzemelerin Temizliği

Çalışmada kullanılan deney tüpü, beher, pipet gibi malzemeler kullanılmadan önce %10 (v/v) luk HNO₃ çözeltisinde bir gece bekletildi sonra distile sudan geçirildi ve bir gece boyunca 100 °C de etüvde kurutuldu (100). Malzemelerin temizliğinde kullanılan asitin analizde kullanılacak olan asitle aynı olmasına dikkat edildi.

Örneklerin Hazırlanması

Yapılan çalışmada element analizi için; kan plazma ve seminal plazma örneklerinde distile su ile seyreltme yapılarak, tam kan örneklerinde ise organik kısımların uzaklaştırılması amacıyla ilk olarak, yakma (101,102) ve daha sonra asit ilavesi (103) işlemleri uygulanarak analiz çözeltileri hazırlandı.

Belirtildiği gibi tam kan örneklerine ilk olarak 600°C'de sabit ağırlığa gelinceye kadar yakma işlemi uygulandı (101,102). Yakma 700°C'ye kadar ısıtılabilen bir fırın içerisinde yapıldı. Yakma işlemi tamamlandıktan sonra her bir örneğe 0.5 derişik HNO₃ (Merck) asit ve 0.5 ml asit karışım çözeltisi(%2 v/v HClO₄ / HNO₃) ilave edildi (101). Örnekler asit ilavesinden sonra 60 °C'deki su banyosunda bekletildi ve kan örnekleri için analiz çözeltileri hazırlandı. Elde edilen analiz çözeltilerinin elementel analizi Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresinde (AAS) yapıldı.

3.2. Çinko Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde inko hallow katod lambası takılıp lamba akımı 10 mA, dalga boyu 213.8 nm, slit 1.3 nm olarak ayarlandı ve cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise $1000\pm 0,002$ g Zn/ml, ZnCl₂ in H₂O, (9953 Merck) inko standart çözeltilerinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kr ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Ayrıca her yedi örnekte bir kullanılan standart çözeltiler analiz edilerek cihaz kalibrasyonunun doğruluğu test edildi.

Kan plazma ve seminal plazmasındaki çinko miktarları cihazın alev (flame) ünitesinde analiz edildi. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı. Kullanılan alev başlığı standart tip olup yüksekliği 12.5 olarak ayarlandı. Yakıcı gaz olarak hava (1.60 kg/cm²- 9.4 l/min), yanıcı gaz olarak ise asetilen (0.40 kg/cm²) kullanıldı.

3.3. Bakır Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde bakır hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 324.8 nm, slit 1.3 nm olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise $1000\pm 0,002$ g Cu/ml, CuCl₂ in H₂O, (9987 Merck) bakır standart çözeltilerinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kr ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı.

Çalışma cihazın alev (flame) ünitesinde yapıldı. Alev ünitesinde hava-asetilen gazı kullanıldı. Kullanılan alev başlığı standart tip olup yüksekliği 12.5 olarak ayarlandı. Yakıcı gaz olarak hava (1.60 kg/cm²- 9.4 l/min), yanıcı gaz olarak ise asetilen (0.30 kg/cm²) kullanıldı.

Örnek derişimlerinin okunması sırasında her yedi örnekte bir standart çözeltiler, analiz edilerek cihaz kalibrasyonunun doğruluğu test edildi.

3.4. Kurşun Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde kurşun hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 283.3 nm, slit 1.3 nm olarak olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise $1000 \pm 0,002$ g Pb/ml, $(\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ in H_2O) (9969 Merck), kurşun standart çözeltilisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Çalışma cihazın grafit ünitesinde yapıldı. Taşıyıcı gaz olarak Argon (200ml/min) kullanıldı. Küvet tipi olarak cup küvet cihaza yerleştirildi ve belirtilen küvete 10 μL örnek enjekte edilerek tayin gerçekleştirildi.

3.5. Kadmiyum Analiz Metodu

180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde kadmiyum hallow katod lambası takılıp lamba akımı 7.5 mA, dalga boyu 228.8 nm, slit 1.3 nm olarak olarak ayarlandıktan sonra cihaz kalibrasyonuna geçildi.

Cihazın kalibrasyonu ise $1000 \pm 0,002$ g Cd/ml, $(\text{CdCl}_2$ in H_2O) (9960 Merck), kadmiyum standart çözeltilisinden hazırlanan uygun derişimlerdeki çözeltiler ile yapıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri ile cihaz kalibre edildikten sonra temizlenmiş deney tüplerine belirtilen örneklerden alınarak, örnekler cihaza 3 kez verildi ve sonuçların ortalaması yazıcıdan alındı. Çalışma cihazın grafit ünitesinde yapıldı. Taşıyıcı gaz olarak Argon (200ml/min) kullanıldı. Küvet tipi olarak cup küvet cihaza yerleştirildi ve belirtilen küvete 10 μL örnek enjekte edilerek tayin gerçekleştirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 13.0 programına girildi. İstatistiklerde parametrik dağılım gösterip göstermemesine göre aritmetik ortalama \pm standart sapma, ortanca değer, Ki Kare ve Exact Ki Kare testi, Tek yönlü varyans analizi, Mann Whitney U testi, Student's t test, Kruskal-Wallis Analizi, Dunn's, Tukey ve Fisher LSD oklu karşılaştırma testleri, Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Çalışmada semen analizi normal olan 10 olgu ile rastgele seçilen anormal 42 olgu değerlendirildi. Olguların dağılımı, ortalama yaşları ve ortalama infertilite süreleri Tablo 4.1’de görülmektedir. Olguların yaşları, infertilite süreleri arasında istatistiki açıdan farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Tablo 4.1: Olguların ortalama yaşları ve infertilite sürelerinin semen analizi sonuçlarına göre dağılımı

Grup	Sayı (n)	Ortalama yaş (yıl) ±SS	Ortalama infertilite süresi (yıl) ±SS
NZS	10	32,80±5,88	5,35±3,12
AZS	8	33,50±5,37	4,68±2,32
TZS	6	31,83±5,41	4,33±2,80
ATZS	7	31,85±6,01	4,85±4,17
OATZS	7	30,71±3,30	4,07±2,45
Şiddetli OATZS	7	30,28±4,42	7,64±4,58
Azoo	7	31,71±5,18	7,35±5,46
Toplam	52		
P değeri		0,906	0,396

SS: Standart Sapma, Tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Olguların eğitim durumları arasında istatistiki farklılık saptanmadı (Tablo 4.2). Olguların meslekleri ise serbest meslek grubu, memur grubu, tarım, hayvancılık, ormancılık grubu ve boyacılıkta, sanayide ve metal işlerinde çalışan grup olmak üzere 4 grupta ele alındı. Tablo 4.3’te de görüldüğü gibi gruplar arası istatistiki farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Tablo 4.2: Olguların eğitim durumlarının semen analizi sonuçlarına göre dağılımı

Grup	Sayı (n)	Okur-Yazar	İlkokul	Ortaokul	Lise	Üniversite
NZS	10	1	3	3	3	0
AZS	8	0	1	2	3	2
TZS	6	0	2	3	1	0
ATZS	7	2	1	2	2	0
OATZS	7	2	2	1	2	0
Şiddetli OATZS	7	4	2	1	0	0
Azoo	7	5	0	2	0	0
Toplam	52	14	11	14	11	2

Exact Ki Kare testi kullanıldı, P değeri >0,05

Tablo 4.3: Olguların mesleklerinin semen analizi sonuçlarına göre dağılımı

Grup	Sayı (n)	Serbest Meslek	Memur	Tarım, hayvancılık, ormancılık	Boyacılıkta, sanayide, metal işlerinde
NZS	10	2	6	0	2
AZS	8	3	3	0	2
TZS	6	2	1	1	2
ATZS	7	3	2	1	1
OATZS	7	2	1	2	2
Şiddetli OATZS	7	5	1	0	1
Azoo	7	3	1	0	3
Toplam	52	20	15	4	13

Exact Ki Kare testi kullanıldı, P değeri >0,05

Çalışmada toplam 52 olgunun orşit yapabilecek enfeksiyonlar yada erkek genital sistemi enfeksiyonu sorgulandığında AZS ve OATZS gruplarında olmak üzere sadece 2 olguda çocukluk yaşlarında kabakulak geçirdiği ama sekel olmadığı öğrenildi. Olgularda inmemiş testis öyküsü yoktu. Tablo 4.4'te de görüldüğü gibi olguların ailelerinde infertilite öyküsü, varikosel öyküsü, erken boşalma, libido azlığı sorgulandığında gruplar arasında istatistiki bir farklılık saptanmadı ($P>0,05$).

Tablo 4.4: Olguların özelliklerinin (ailede infertilite öyküsü, varikosel öyküsü, erken boşalma, libido azlığı) semen analizi sonuçlarına göre dağılımı

Grup	Sayı (n)	Ailede infertilite öyküsü	Varikosel öyküsü	Erken boşalma	Libido azlığı
NZS	10	0/10	0/10	1/10	1/10
AZS	8	1/8	1/8	1/8	1/8
TZS	6	1/6	1/6	3/6	1/6
ATZS	7	0/7	1/7	1/7	0/7
OATZS	7	2/7	2/7	4/7	0/7
Şiddetli OATZS	7	1/7	2/7	3/7	2/7
Azoo	7	1/7	1/7	3/7	0/7
Toplam	52	6/52	8/52	16/52	5/52
Ki Kare testi P değeri		0,657	0,760	0,215	0,512

Exact Ki Kare testi kullanıldı, P değerleri >0.05

Çalışmada değerlendirilen 52 olguyu semen analizi normal ve anormal olarak değerlendirdiğimizde, olguların semen analizi sonuçlarında tahmin edildiği üzere iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptandı. İstatistiki analizinde non-parametrik test olan Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Tablo 4.5'te de görüldüğü gibi her iki grupta pH ve hacim haricinde P değerleri $<0,05$ idi.

Tablo 4.5: Semen analizi normal ve anormal olan grupların semen analizi parametrelerine göre dağılımı

Semen Analizi parametreleri	Grup	Sayı	Ort	%25	%75	P değeri
pH	1	10	8,00	8,00	8,00	0,718
	2	42	8,00	8,00	8,50	
Hacim	1	10	3,75	2,50	5,00	0,954
	2	42	3,40	2,50	5,00	
Sayım	1	10	61,50	38,00	132,00	0,002
	2	42	19,00	0,50	48,00	
Total Motilite	1	10	65,00	60,00	76,00	<0,001
	2	42	31,50	0,00	46,00	
Hızlı Progresif Motilite	1	10	48,00	38,00	56,00	<0,001
	2	42	16,00	0,00	29,00	
Morfoloji	1	10	24,50	19,00	30,00	<0,001
	2	42	5,50	0,00	11,00	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. 1. Grup: Semen analizi normal, 2. Grup: Semen analizi anormal, Ort:Ortanca değer

Çalışmada değerlendirilen 52 olguyu semen analizi normal ve anormal olarak değerlendirdiğimizde olguların kan örneğinde ve seminal plazmalarındaki eser element ve ağır metallere baktığımızda gruplar arasında farklılıklar vardı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede istatistiksel zorunluluk gereği bazı değerlendirmeler parametrik test olan Student's t testi üzerinden bazıları ise nonparametrik test olan Mann-Whitney U Testi ya da Kruskal-Wallis Testi üzerinden yapıldı.

Semen analizleri normal ve anormal bulunan olguların kan örneğinde ve seminal plazmalarındaki çinko düzeyleri Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de görülmektedir. Tablolarda da görüldüğü gibi semen analizi anormal olan gruplarda çinko düzeyleri hem kan örneğinde hem de seminal plazmada istatistiksel yönden anlamlı olarak düşüktü ($P<0,001$ ve $P=0,01$).

Tablo 4.6: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda kan plazmasındaki çinko düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort Çinko düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	%25	%75	P değeri
Normal Semen Analizi	10	1645,00	1420,00	2170,00	<0,001
Anormal Semen Analizi	42	1100,00	950,00	1340,00	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.7: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmadaki çinko düzeyleri (mg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort. Çinko düzeyi (mg/L)	\pm Standart Sapma	P değeri
Normal Semen Analizi	10	135,36	36,60	0,01
Anormal Semen Analizi	42	101,92	34,98	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Semen analizleri normal ve anormal olguların kan örneğinde ve seminal plazmalarındaki bakır düzeyleri Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da görülmektedir. Tablolarda da görüldüğü gibi semen analizi anormal olan gruplarda bakır düzeyleri hem kan örneğinde hem de seminal plazmada istatistiksel yönden anlamlı olarak düşüktü ($P<0,001$ ve $P=0,039$).

Tablo 4.8: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda kan plazmasındaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort. Bakır düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	\pm Standart Sapma	P değeri
Normal Semen Analizi	10	1444,00	343,22	<0,001
Anormal Semen Analizi	42	1010,23	274,86	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Tablo 4.9: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmadaki bakır düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort. Bakır düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	\pm Standart Sapma	P değeri
Normal Semen Analizi	10	719,00	251,37	0,039
Anormal Semen Analizi	42	554,76	212,05	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Semen analizleri normal ve anormal olguların kan örneğinde ve seminal plazmalarındaki kurşun düzeyleri Tablo 4.10 ve Tablo 4.11'de görülmektedir. Tablolarda da görüldüğü gibi sadece kan örneğindeki kurşun düzeyi anormal semen analizi olan olgularda istatistiki olarak daha yüksek saptandı ($P=0,001$).

Tablo 4.10: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda tam kandaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort Kurşun düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	%25	%75	P değeri
Normal Semen Analizi	10	26,85	24,20	29,10	0,001
Anormal Semen Analizi	42	32,45	28,20	40,80	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.11: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmadaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort Kurşun düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	%25	%75	P değeri
Normal Semen Analizi	10	10,30	9,90	10,90	0,065
Anormal Semen Analizi	42	11,50	10,20	13,40	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer, P=0,065

Semen analizleri normal ve anormal olguların kan örneğinde ve seminal plazmalarında kadmiyum düzeyleri Tablo 4.12 ve Tablo 4.13'te görülmektedir. Tablolarda da görüldüğü gibi semen analizi anormal olan gruplarda kadmiyum düzeyleri hem kan örneğinde hem de seminal plazmada istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksekti ($P<0,001$ ve $P=0,006$).

Tablo 4.12: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda tam kandaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort Kadmiyum düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	%25	%75	P değeri
Normal Semen Analizi	10	0,95	0,90	1,10	<0,001
Anormal Semen Analizi	42	1,30	1,20	1,50	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.13: Semen analizi normal ve anormal olan gruplarda seminal plazmadaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort Kadmiyum düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	%25	%75	P değeri
Normal Semen Analizi	10	0,65	0,60	1,00	0,006
Anormal Semen Analizi	42	1,20	0,80	1,30	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Çalışmamızda değerlendirilen toplam 52 olgudan anormal semen analizi olanları kendi içlerinde ayırdığımızda toplam 7 grup oluştu. Bu 7 grubu da hem semen analizi sonuçları hemde kan örneği ve seminal plazmalarındaki eser element, ağır metal düzeylerine göre karşılaştırdığımızda ilginç sonuçlar alındı. Burada da istatistiki analizlerde parametrik dağılım gösterip göstermemesine göre parametrik ve nonparametrik testler kullanıldı.

Bu olguların semen analizi sonuçlarının dağılımı Tablo 4.14'te görülmektedir. Görüldüğü gibi pH ve hacim haricinde gruplar arasında istatistiki anlamlılık vardı.

Tablo 4.14: Olguların semen analizi sonuçları

Parametreler	Grup	Sayı (n)	Ort	%25	%75	P değeri
pH	NZS	10	8,00	8,00	8,00	0,267
	AZS	8	8,00	8,00	8,50	
	TZS	6	8,00	8,00	8,00	
	ATZS	7	8,00	8,00	8,37	
	OATZS	7	8,50	8,00	8,50	
	Şiddetli OATZS	7	8,00	8,00	8,00	
	Azoo	7	8,00	8,00	8,00	
Hacim (ml)	NZS	10	3,75	2,50	5,00	0,234
	AZS	8	2,30	2,00	3,00	
	TZS	6	3,90	3,00	7,00	
	ATZS	7	3,00	3,00	4,00	
	OATZS	7	3,00	2,57	4,37	
	Şiddetli OATZS	7	4,00	2,62	5,00	
	Azoo	7	4,50	4,12	5,00	
Sayım (milyon/ml)	NZS	10	61,50	38,00	132,00	<0,001
	AZS	8	71,00	35,00	125,50	
	TZS	6	55,50	42,00	65,00	
	ATZS	7	42,00	25,25	52,75	
	OATZS	7	9,00	6,25	15,75	
	Şiddetli OATZS	7	0,50	0,50	0,87	
	Azoo	7	0,00	0,00	0,00	
Total Motilite	NZS	10	65,00	60,00	76,00	
	AZS	8	41,00	34,50	46,00	
	TZS	6	59,00	57,00	69,00	

Total Motilite	ATZS	7	16,00	10,75	37,75	<0,001
	OATZS	7	44,00	28,75	53,75	
	Şiddetli OATZS	7	0,00	0,00	11,00	
	Azoo	7	0,00	0,00	0,00	
Hızlı Progresif Motilite	NZS	10	48,00	38,00	56,00	<0,001
	AZS	8	24,00	18,50	29,50	
	TZS	6	39,00	29,00	53,00	
	ATZS	7	24,00	2,00	28,75	
	OATZS	7	10,00	0,00	31,00	
	Şiddetli OATZS	7	0,00	0,00	0,00	
	Azoo	7	0,00	0,00	0,00	
Morfoloji	NZS	10	24,50	19,00	30,00	<0,001
	AZS	8	21,50	17,50	27,50	
	TZS	6	9,00	8,00	11,00	
	ATZS	7	9,00	3,00	10,50	
	OATZS	7	4,00	0,25	8,00	
	Şiddetli OATZS	7	0,00	0,00	0,00	
	Azoo	7	0,00	0,00	0,00	

Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Ort:Ortanca değer, P değeri <0,05 anlamlı

Olguların kan örneğinde ve seminal plazmalarındaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri aşağıda yer alan Tablo 4.15 ile Tablo 4.28 arasındaki tablolarda görülmektedir. Tablolarda görüldüğü gibi birçoğunda gruplar arasında istatistiksel anlamlılıklar vardı (P<0,05).

Tablo 4.15: Olguların kan plazmalarındaki çinko düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort	%25	%75	P
NZS	10	1645,00	1420,00	2170,00	0,012
AZS	8	1200,00	925,00	1670,00	
TZS	6	1150,00	1100,00	1200,00	
ATZS	7	1080,00	1045,00	1205,00	
OATZS	7	920,00	825,00	1167,50	
Şiddetli OATZS	7	1040,00	767,50	1232,50	
Azoo	7	1160,00	1085,00	1422,50	

Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.16: Olguların kan plazmalarındaki çinko düzeylerine göre Kruskal-Wallis Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Dunn's Testi

	AZS	TZS	ATZS	OATZS	Şid.OATZS	Azoo
NZS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05	NS
AZS	/	NS	NS	NS	NS	NS
TZS	/	/	NS	NS	NS	NS
ATZS	/	/	/	NS	NS	NS
OATZS	/	/	/	/	NS	NS
Şid. OATZS	/	/	/	/	/	NS

Şid.OATZS: Şiddetli oligoastenoteratozoospermi, NS: Anlamlı değil (P>0,05), P<0,05 değeri anlamlı

Tablo 4.17: Olguların seminal plazmalarındaki çinko düzeyleri (mg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort	%25	%75	P
NZS	10	140,80	128,70	147,90	0,212
AZS	8	128,35	74,95	147,45	
TZS	6	108,75	102,00	131,00	
ATZS	7	109,50	93,82	119,57	
OATZS	7	87,60	44,17	144,25	
Şiddetli OATZS	7	89,80	78,37	102,10	
Azoo	7	82,80	80,62	115,05	

Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.18: Olguların kan plazmalarındaki bakır düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort	±Standart Sapma	P
NZS	10	1444,00	343,22	<0,001
AZS	8	1035,00	72,70	
TZS	6	1168,33	214,88	
ATZS	7	812,85	97,93	
OATZS	7	1337,14	278,61	
Şiddetli OATZS	7	781,42	200,11	
Azoo	7	945,71	287,16	

Tek yönlü varyans Analizi kullanıldı. Ort:Ortalama değer

Tablo 4.19: Olguların kan plazmalarındaki bakır düzeylerine göre Tek yönlü Varyans Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Tukey Testi

	AZS	TZS	ATZS	OATZ	Şid.OATZS	Azoo
NZS	0,013	NS	<0,001	NS	<0,001	0,002
AZS	/	NS	NS	NS	NS	NS
TZS	/	/	NS	NS	NS	NS
ATZS	/	/	/	0,003	NS	NS
OATZS	/	/	/	/	0,002	NS
Şid. OATZS	/	/	/	/	/	NS

Şid.OATZS: Şiddetli oligoastenoteratozoospermi, NS: Anlamlı değil (P>0,05), P<0,05 anlamlı

Tablo 4.20: Olguların seminal plazmalarındaki bakır düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort	±Standart Sapma	P
NZS	10	719,00	251,37	0,005
AZS	8	792,50	245,69	
TZS	6	496,66	55,01	
ATZS	7	551,42	178,08	
OATZS	7	447,14	142,32	
Şiddetli OATZS	7	558,57	200,11	
Azoo	7	440,00	186,19	

Tek yönlü varyans Analizi kullanıldı. Ort:Ortalama değer

Tablo 4.21: Olguların seminal plazmalarındaki bakır düzeylerine göre Tek yönlü Varyans Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Tukey Testi

	AZS	TZS	ATZS	OATZS	Şid.OATZS	Azoo
NZS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
AZS	/	NS	NS	0,024	NS	0,02
TZS	/	/	NS	NS	NS	NS
ATZS	/	/	/	NS	NS	NS
OATZS	/	/	/	/	NS	NS
Şid. OATZS	/	/	/	/	/	NS

Şid.OATZS: Şiddetli oligoastenoteratozoospermi, NS: Anlamli değil (P>0,05), P<0,05 anlamlı

Tablo 4.22: Olguların tam kanlarındaki kurşun düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort	%25	%75	P
NZS	10	26,85	24,20	29,10	0,002
AZS	8	36,00	29,15	45,55	
TZS	6	28,45	27,80	29,20	
ATZS	7	30,00	25,57	38,60	
OATZS	7	31,20	27,45	35,45	
Şiddetli OATZS	7	46,30	34,92	56,70	
Azoo	7	34,00	31,25	42,22	

Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Ort:Ortanca değeri

Tablo 4.23: Olguların tam kanlarındaki kurşun düzeylerine göre Kruskal-Wallis Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Dunn's Testi

	AZS	TZS	ATZS	OATZS	Şid.OATZS	Azoo
NZS	NS	NS	NS	NS	<0,05	<0,05
AZS	/	NS	NS	NS	NS	NS
TZS	/	/	NS	NS	NS	NS
ATZS	/	/	/	NS	NS	NS
OATZS	/	/	/	/	NS	NS
Şid. OATZS	/	/	/	/	/	NS

Şid.OATZS: Şiddetli oligoastenoteratozoospermi, NS: Anlamlı değil ($P>0,05$), $P<0,05$ değeri anlamlı

Tablo 4.24: Olguların seminal plazmalarındaki kurşun düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort	\pm Standart Sapma	P
NZS	10	10,50	1,03	0,056
AZS	8	11,67	2,13	
TZS	6	13,93	2,84	
ATZS	7	12,50	2,03	
OATZS	7	11,90	2,15	
Şiddetli OATZS	7	10,18	3,19	
Azoo	7	11,08	2,14	

Tek yönlü varyans Analizi kullanıldı. Ort:Ortalama değer

Tablo 4.25: Olguların tam kanlarındaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort	%25	%75	P
NZS	10	0,95	0,90	1,10	<0,001
AZS	8	1,30	1,25	1,35	
TZS	6	1,45	1,30	1,50	
ATZS	7	1,20	1,00	1,52	
OATZS	7	1,40	1,40	1,50	
Şiddetli OATZS	7	1,30	1,22	1,47	
Azoo	7	1,20	1,12	1,42	

Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

**Tablo 4.26: Olguların tam kanlarındaki kadmiyum düzeylerine göre
Kruskal-Wallis Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Dunn's
Testi**

	AZS	TZS	ATZS	OATZS	Şid.OATZS	Azoo
NZS	NS	<0,05	NS	<0,05	<0,05	NS
AZS	/	NS	NS	NS	NS	NS
TZS	/	/	NS	NS	NS	NS
ATZS	/	/	/	NS	NS	NS
OATZS	/	/	/	/	NS	NS
Şid. OATZS	/	/	/	/	/	NS

Şid.OATZS: Şiddetli oligoastenoteratozoospermi, NS: Anlamli değil ($P>0,05$), $P<0,05$ değeri anlamli

Tablo 4.27: Olguların seminal plazmalarındaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort	\pm Standart Sapma	P
NZS	10	0,75	0,26	0,018
AZS	8	1,20	0,18	
TZS	6	1,05	0,49	
ATZS	7	0,77	0,35	
OATZS	7	1,12	0,25	
Şiddetli OATZS	7	1,14	0,35	
Azoo	7	1,15	0,29	

Tek yönlü varyans Analizi kullanıldı. Ort:Ortalama değer

Tablo 4.28: Olguların seminal plazmalarındaki kadmiyum düzeylerine göre Tek yönlü Varyans Analizi'nin çoklu karşılaştırılmasında Fisher LSD Testi

	AZS	TZS	ATZS	OATZS	Şid.OATZS	Azoo
NZS	0,004	NS	NS	0,019	0,016	0,012
AZS	/	NS	0,012	NS	NS	NS
TZS	/	/	NS	NS	NS	NS
ATZS	/	/	/	0,041	0,034	0,028
OATZS	/	/	/	/	NS	NS
Şid. OATZS	/	/	/	/	/	NS

Şid.OATZS: Şiddetli oligoastenoteratozoospermi, NS: Anlamli değil ($P>0,05$), $P<0,05$ anlamlı

Olgularda semen analizi normal olan 10 olgunun 5'i (%50) sigara kullanıyordu. Semen analizi anormal olan 42 olgunun ise 26'sı (%61,9) sigara kullanıyordu. Sigara kullananlar günde en az 20 adet, en fazla 40 adet sigara kullanıyordu. Sigara kullananlar ortalama $13,00 \pm 5,24$ yıldır sigara kullanıyordu. Tablo 4.29'da da görüldüğü gibi olgularda sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiki bir fark saptanmadı ($P>0,05$).

Tablo 4.29: Olguların sigara kullanımının dağılımı

Grup	Sayı (n)	Sigara kullanan sayısı (n)	Oranı
NZS	10	5	5/10
AZS	8	4	4/8
TZS	6	3	3/6
ATZS	7	5	5/7
OATZS	7	6	6/7
Şiddetli OATZS	7	6	6/7
Azoo	7	2	2/7
Toplam	52	31	31/52
P değeri		0,246	

Exact Ki Kare Testi kullanıldı.

Çalışmada toplam 52 olguyu sigara kullanıp kullanmamasına göre ayırdığımızda gruplar arasında semen analizi değerlendirmesinde Tablo 4.30'da görüldüğü gibi istatistiki anlamlılık saptanmadı.

Tablo 4.30: Sigara içen ve içmeyen gruplarda semen analizi parametrelerinin dağılımı

Parametreler	Grup	Sayı	Ort	%25	%75	P değeri
pH	1	21	8,00	8,00	8,00	0,594
	2	31	8,00	8,00	8,37	
Hacim	1	21	3,80	2,50	5,12	0,621
	2	31	3,00	2,57	4,50	
Sayım	1	21	24,00	0,37	83,25	0,608
	2	31	31,00	1,67	46,75	
Total Motilite	1	21	46,00	0,00	62,25	0,582
	2	31	40,00	10,25	54,50	
Hızlı Progresif Motilite	1	21	28,00	0,00	42,75	0,396
	2	31	20,00	0,00	35,25	
Morfoloji	1	21	8,00	0,00	21,75	0,702
	2	31	9,00	0,00	18,00	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. 1. grup: Sigara içmeyen grup, 2. grup: Sigara içen grup, Ort:Ortanca değer

52 olgunun sigara kullanıp kullanmamasına göre ayrıldığında aşağıdaki tablolarda da görüldüğü gibi kan örneği ve seminal plazmalarındaki eser element ve ağır metal düzeylerine göre incelediğimizde sadece seminal plazmalarındaki çinko düzeyleri sigara kullananlarda istatistiki olarak daha düşük saptandı (P=0,040).

Tablo 4.31: Sigara içen ve içmeyen gruplarda kan plazmasındaki çinko düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Çinko düzeyi (µg/L)	%25	%75	P değeri
Sigara içmeyen	21	1270,00	1035,00	1512,50	0,105
Sigara içen	31	1100,00	912,50	1400,00	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.32: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki çinko düzeyleri (mg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Çinko düzeyi (mg/L)	±Standart Sapma	P değeri
Sigara içmeyen	21	121,20	33,70	0,040
Sigara içen	31	99,65	37,74	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Tablo 4.33: Sigara içen ve içmeyen gruplarda kan plazmasındaki bakır düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Bakır düzeyi (µg/L)	±Standart Sapma	P değeri
Sigara içmeyen	21	1117,14	316,46	0,680
Sigara içen	31	1077,74	349,04	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Tablo 4.34: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki bakır düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Bakır düzeyi (µg/L)	±Standart Sapma	P değeri
Sigara içmeyen	21	548,57	232,98	0,328
Sigara içen	31	611,93	223,18	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Tablo 4.35: Sigara içen ve içmeyen gruplarda tam kandaki kurşun düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Kurşun düzeyi (µg/L)	%25	%75	P değeri
Sigara içmeyen	21	33,40	28,47	38,17	0,648
Sigara içen	31	30,10	27,42	39,32	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer, P=0,648

Tablo 4.36: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki kurşun düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Kurşun düzeyi (µg/L)	±Standart Sapma	P değeri
Sigara içmeyen	21	12,31	2,47	0,062
Sigara içen	31	11,06	2,22	

Student's t Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Tablo 4.37: Sigara içen ve içmeyen gruplarda tam kandaki kadmiyum düzeyleri (µg/L)

Grup	Sayı (n)	Ort Kadmiyum düzeyi (µg/L)	%25	%75	P değeri
Sigara içmeyen	21	1,20	1,05	1,32	0,259
Sigara içen	31	1,30	1,10	1,50	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortanca değer

Tablo 4.38: Sigara içen ve içmeyen gruplarda seminal plazmadaki kadmiyum düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)

Grup	Sayı (n)	Ort Kadmiyum düzeyi ($\mu\text{g/L}$)	%25	%75	P değeri
Sigara içmeyen	21	0,90	0,57	1,30	0,211
Sigara içen	31	1,10	0,80	1,30	

Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Ort:Ortalama değeri

Çalışmada bakılan toplam 52 olgunun kan örnekleri ve seminal plazmalarındaki çinko, bakır, kurşun, kadmiyum düzeyleri ile sperm parametrelerinin korelasyonu Tablo 4.39'da görülmektedir.

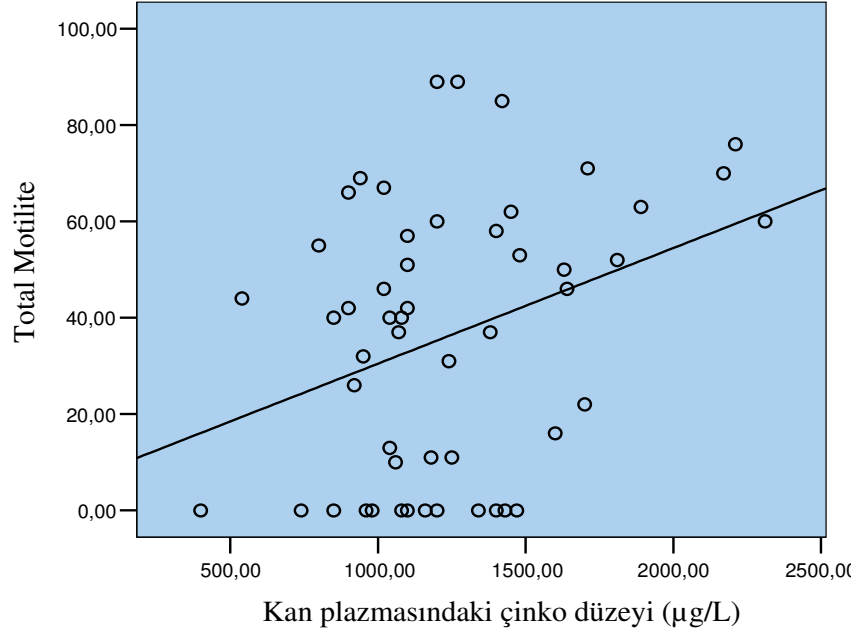
Tablo 4.39'da görüldüğü gibi sperm parametrelerinden morfoloji; kan ve seminal plazmadaki çinko ve bakır düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ama kandaki kurşun ve kadmiyum düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. Motilite de; kan örneğinde çinko, bakır düzeyleri ile ve seminal plazmada çinko düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken kan örneğinde kurşun ve kadmiyum düzeyleri ile ve seminal plazmada kadmiyum düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. Sayım ise; seminal plazmada çinko ve bakır ile pozitif korelasyon gösterirken kandaki kurşun düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. Ayrıca seminal plazmadaki bakır düzeyi ile semen volümü ise negatif korelasyon gösterdi.

Tablo 4.39: 52 olguda kan örneği ve seminal plazma ile sperm parametreleri ilişkisinin Spearman's korelasyonu katsayısı (r) ve önem düzeyleri (p)

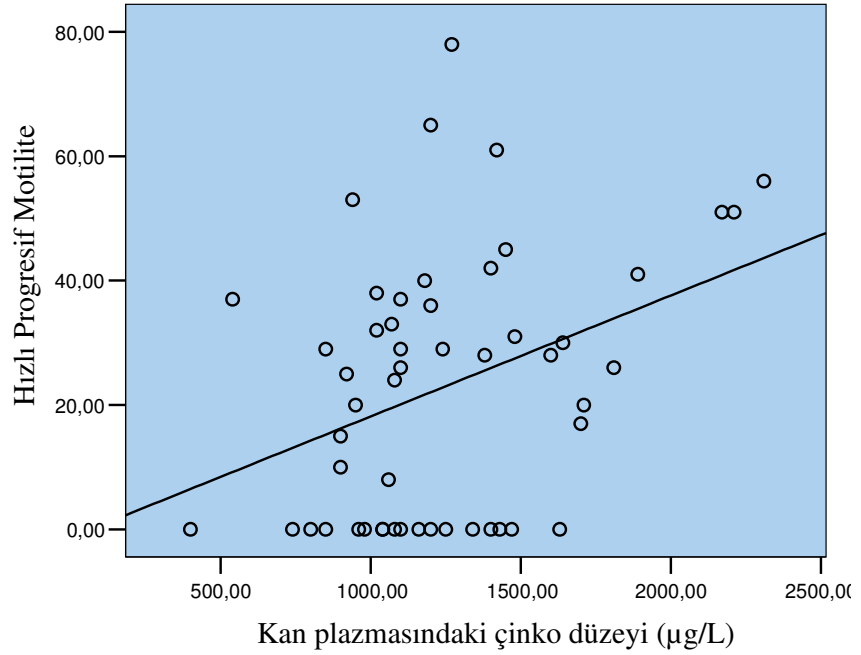
	pH	Volüm	Sayım	T.Motil	HP.Motil	Morfoloji
KPZn	-,28*	,17	,22	,29*	,31*	,38***
SPZn	-,01	-,07	,43****	,16	,49****	,48****
KPCu	-,04	-,02	,36**	,62****	,37**	,38***
SPCu	-,03	-,30*	,38***	,14	,20	,46****
TKPb	,06	,23	-,49****	-,56****	-,57****	-,43****
SPPb	-,14	,10	-,01	-,05	-,09	-,07
TKCd	,23	-,10	-,19	-,17	-,28*	-,37**
SPCd	,06	-,02	-,24	-,25	-,38***	-,27

KP:Kan plazması, TK:Tam kan, SP:Seminal plazma, T.Motil:Total Motilite, HP.Motil:Hızlı Progresif Motilite, *P<0,05 **P≤0,01 ***P≤0,005 ****P≤0,001

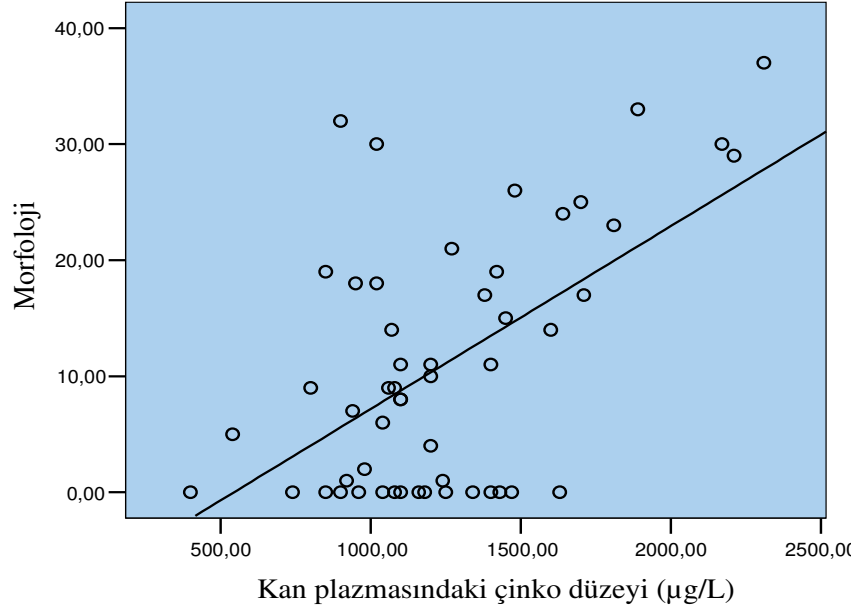
Çalışmamızda kanda ve seminal plazmada çalıştığımız elementlerin düzeyleri ile sperm parametreleri arasındaki korelasyonda istatistiki açıdan önemli sayılabilecek ilişkilerin korelasyon grafikleri Şekil 4.1 ile 4.20 arasındaki şekillerde görülmektedir.



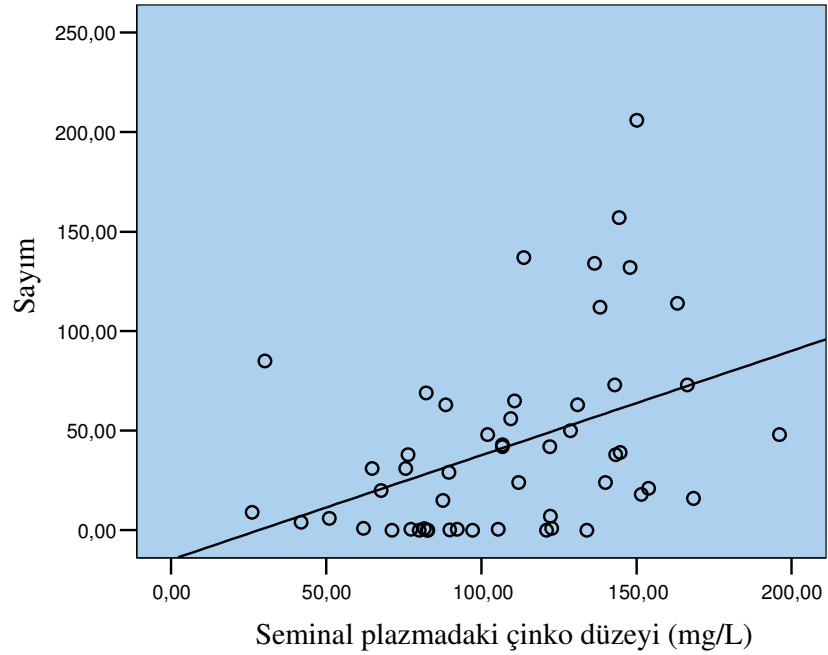
Şekil 4.1: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile sperm total motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,033 r = 0,29



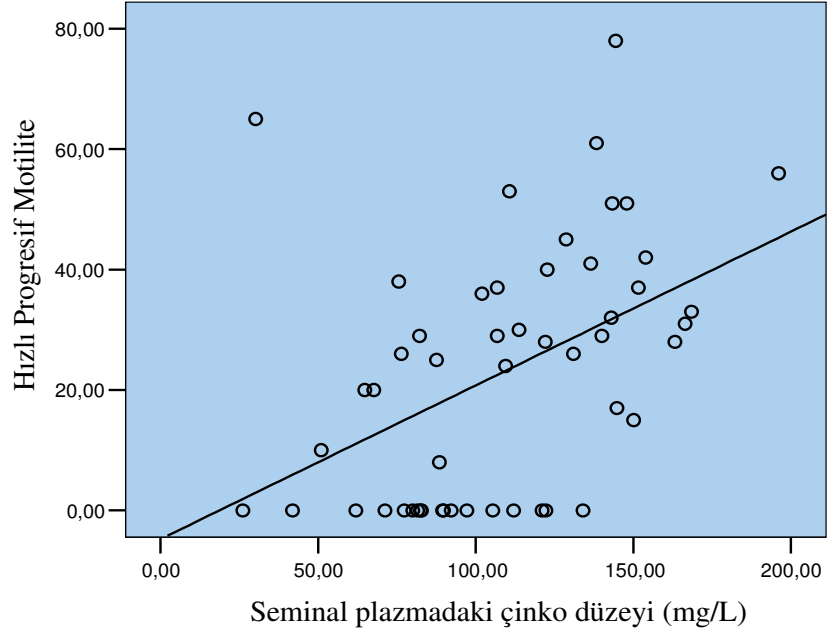
Şekil 4.2: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,023 r = 0,31



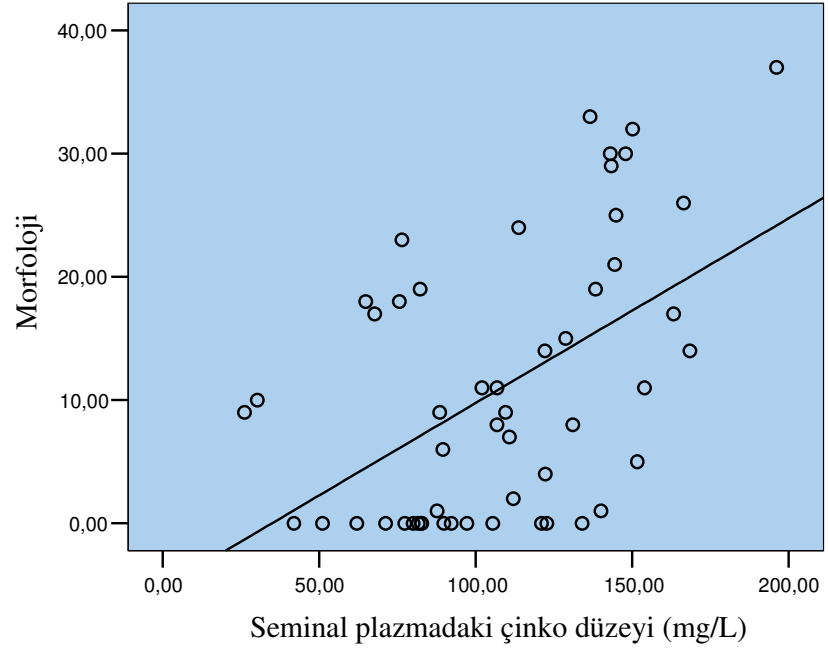
Şekil 4.3: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,005$ $r = 0,38$



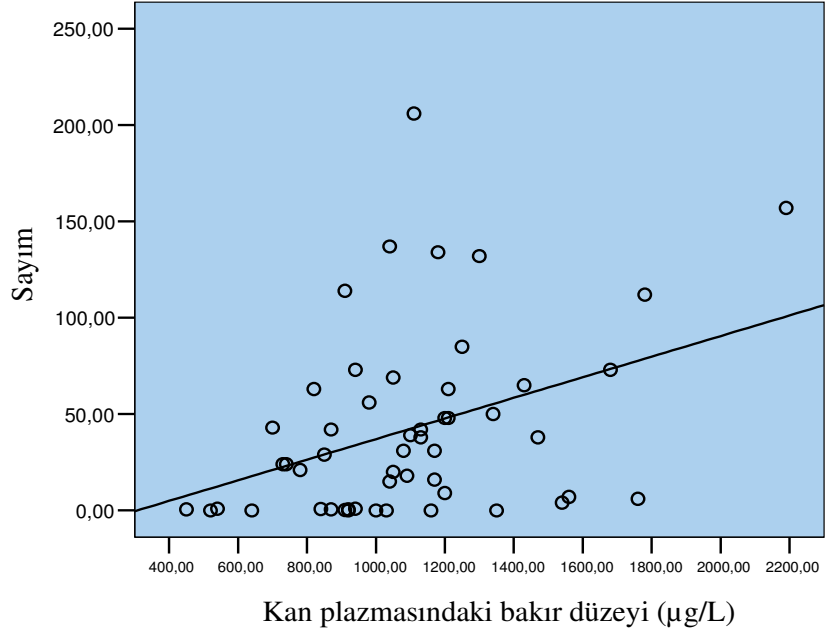
Şekil 4.4: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile sperm sayımı arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,001$ $r = 0,43$



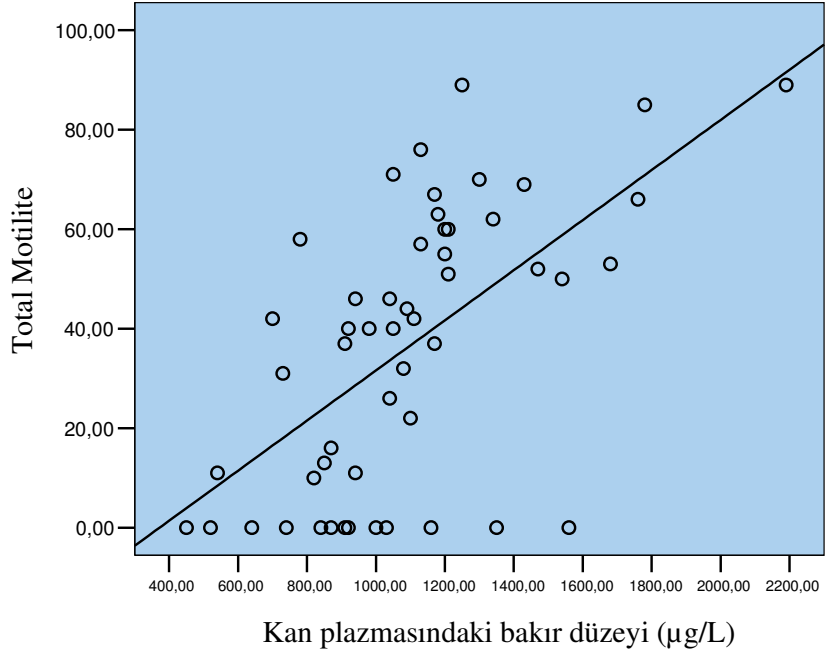
Şekil 4.5: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, $P < 0,001$ $r = 0,49$



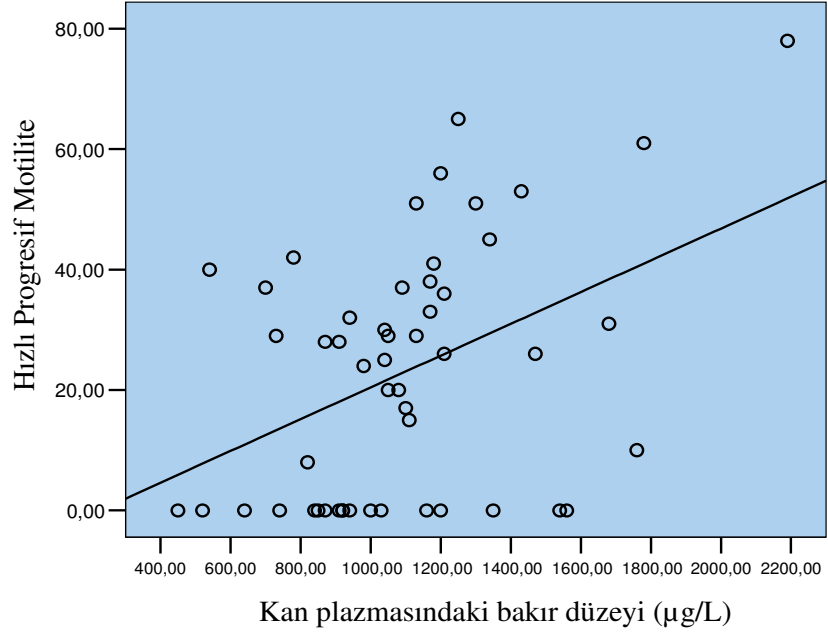
Şekil 4.6: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği, $P < 0,001$ $r = 0,48$



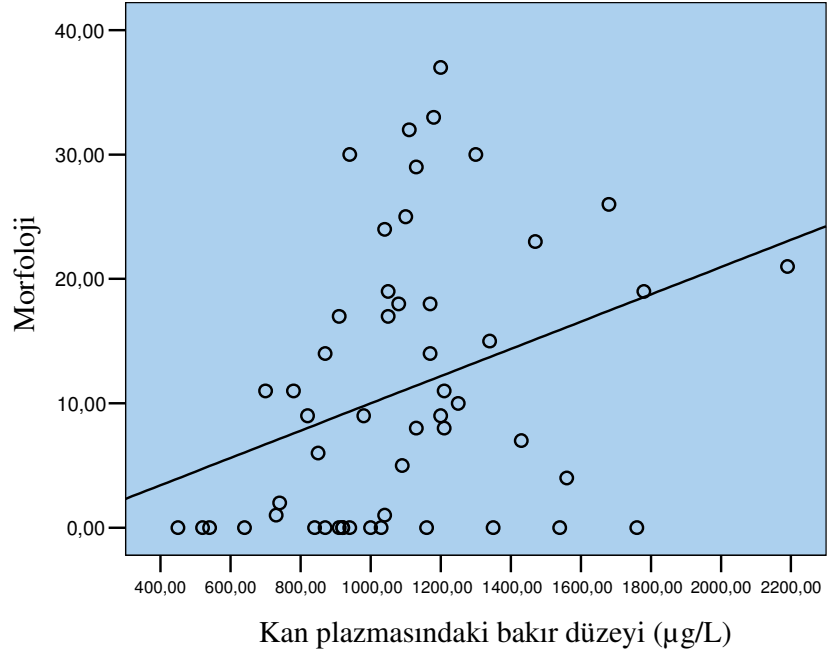
Şekil 4.7: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm sayısı arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,007$ $r = 0,36$



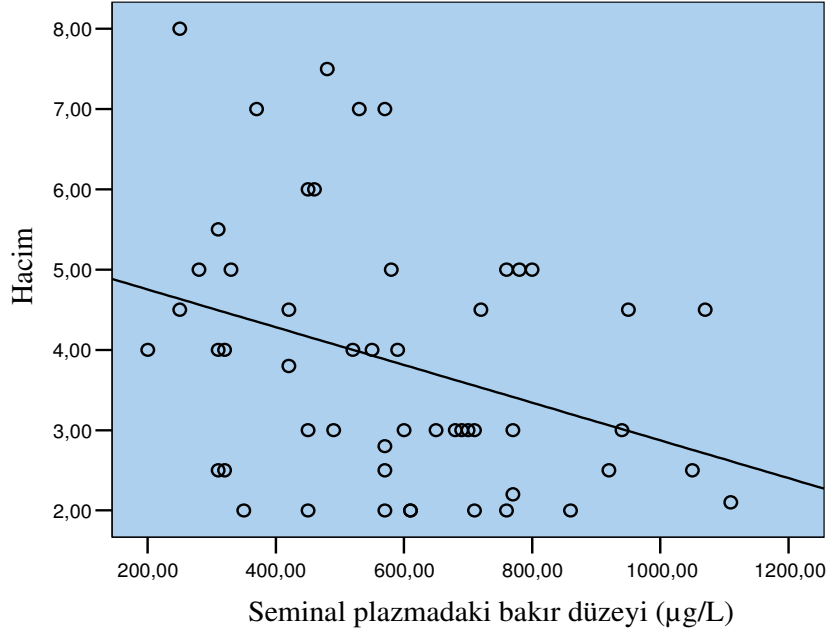
Şekil 4.8: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm total motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, $P<0,001$ $r = 0,62$



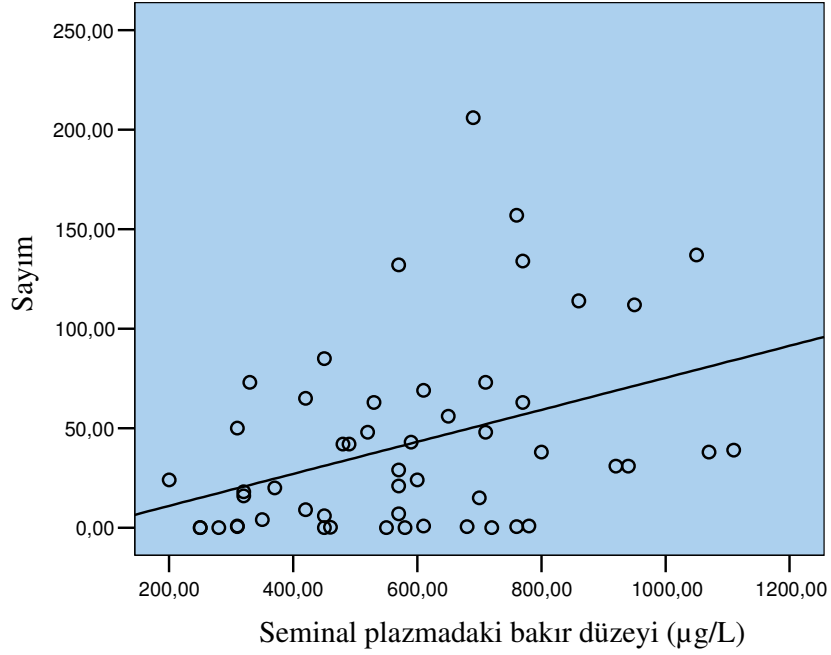
Şekil 4.9: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,006 r = 0,37



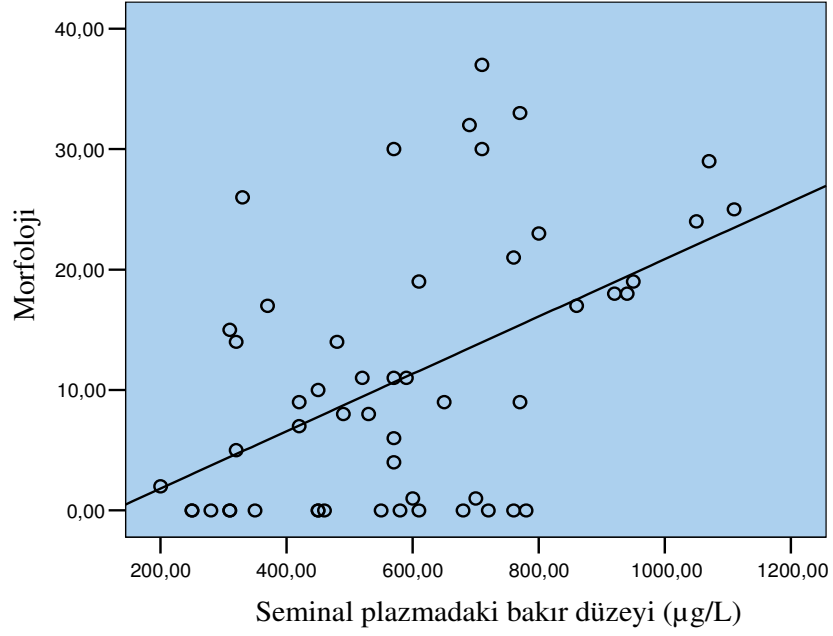
Şekil 4.10: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,005 r = 0,38



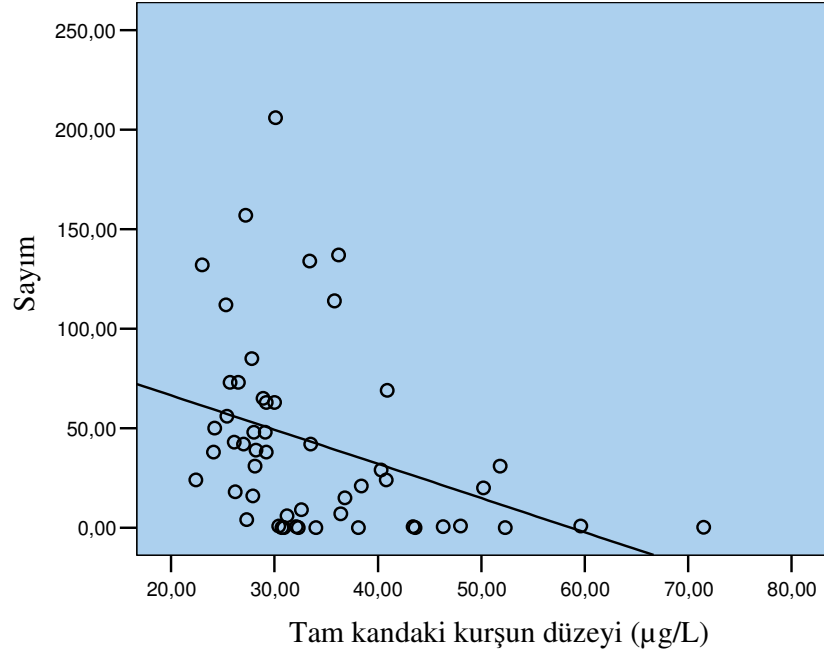
Şekil 4.11: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile semen hacmi (ml) arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,026$ $r = -0,30$



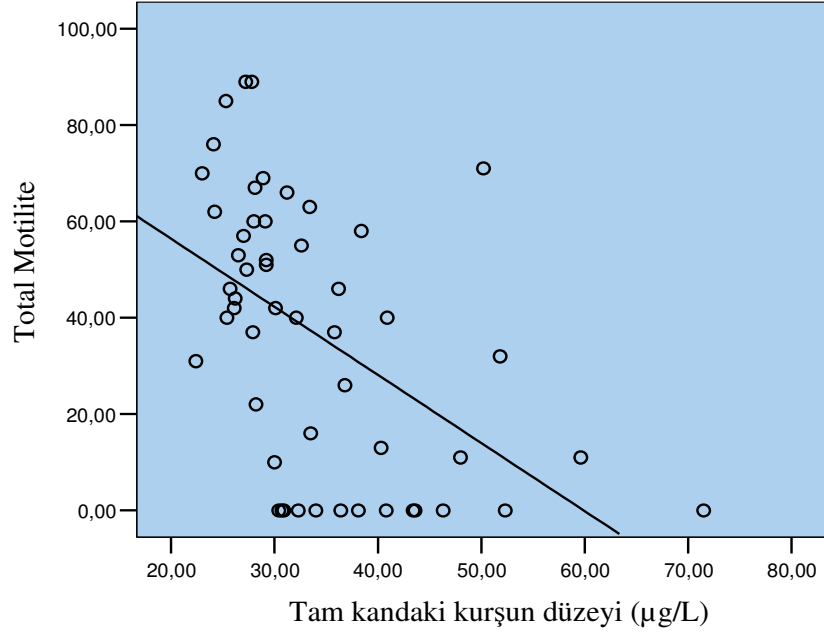
Şekil 4.12: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile sperm sayısı arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,005$ $r = 0,38$



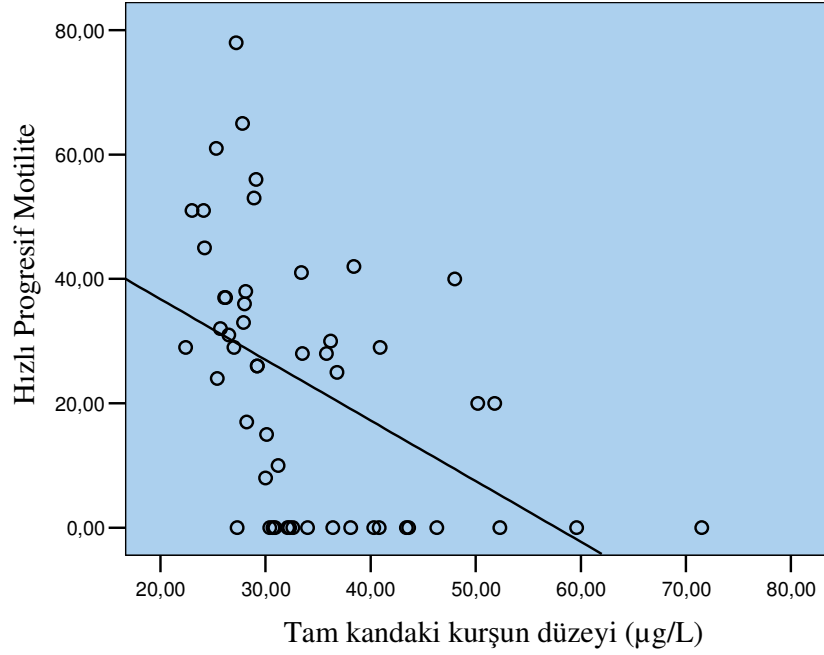
Şekil 4.13: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,001$ $r = 0,46$



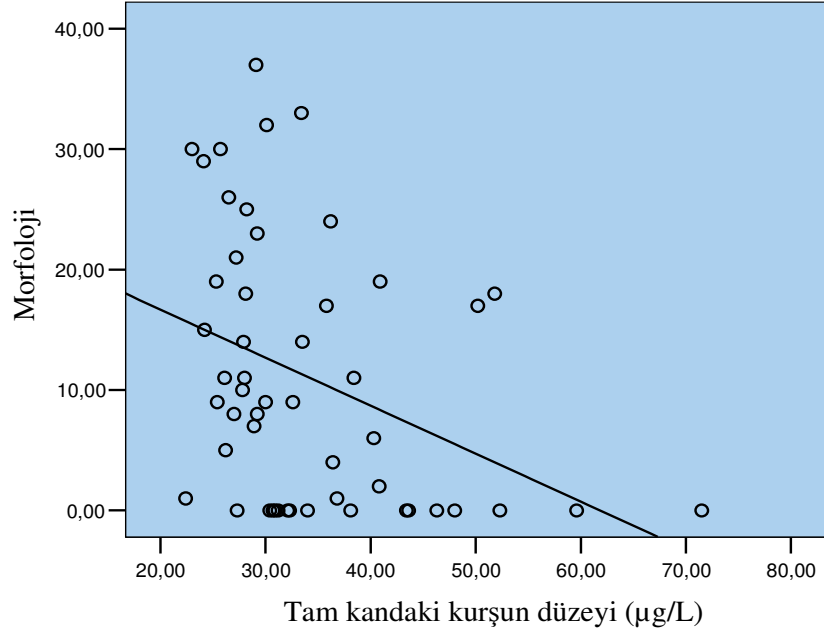
Şekil 4.14: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm sayısı arasındaki korelasyon grafiği, $P<0,001$ $r = -0,49$



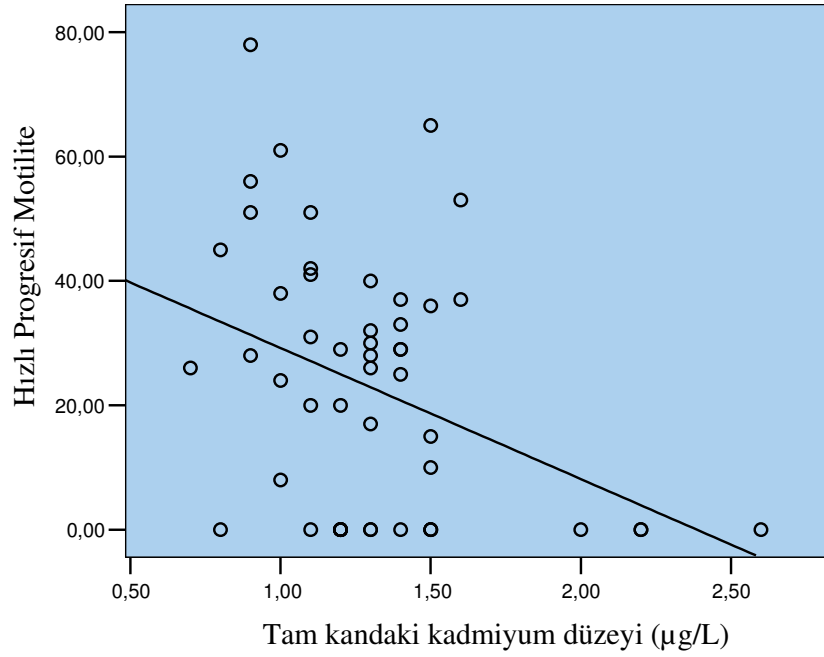
Şekil 4.15: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm total motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, $P < 0,001$ $r = -0,56$



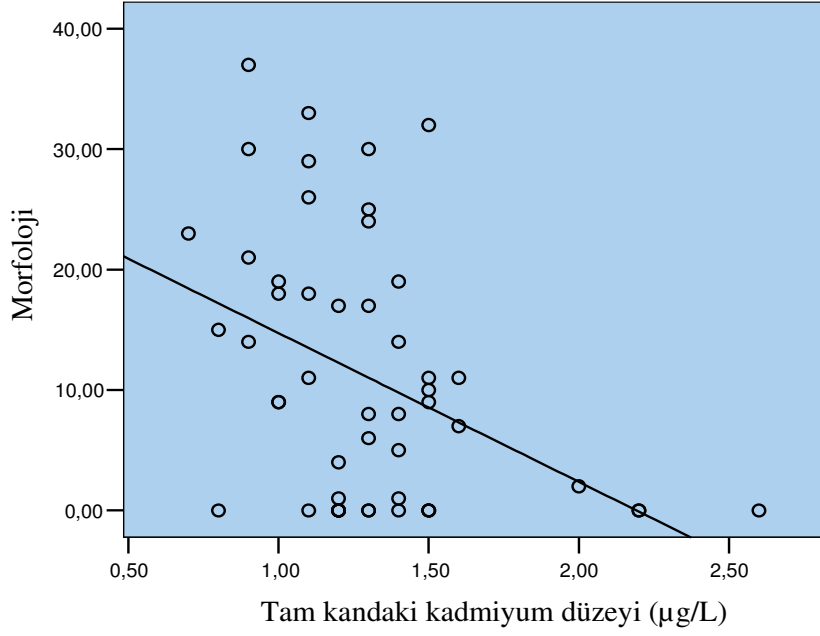
Şekil 4.16: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, $P < 0,001$ $r = -0,57$



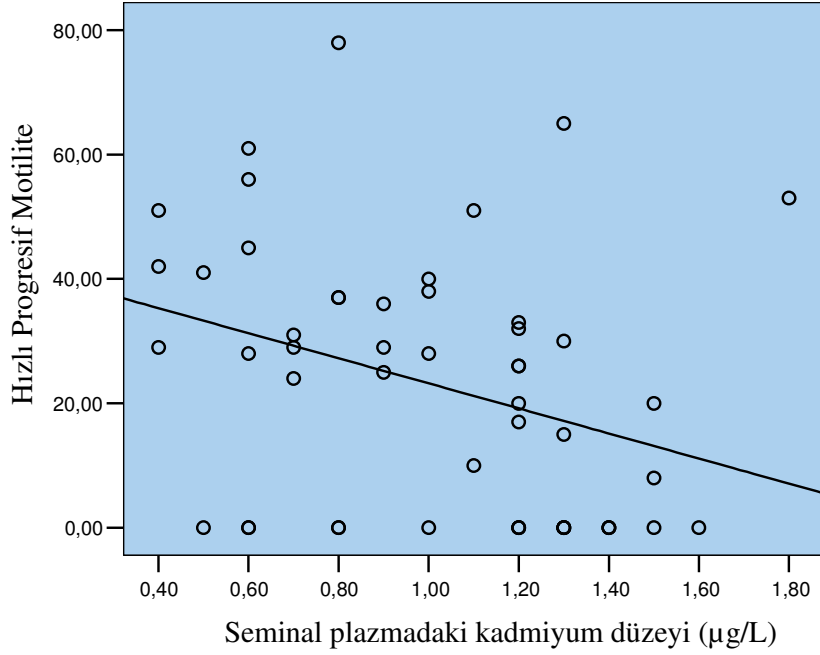
Şekil 4.17: Tam kandaki kurşun düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,001 r = -0,43



Şekil 4.18: Tam kandaki kadmiyum düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,040 r = -0,28



Şekil 4.19: Tam kandaki kadmiyum düzeyi ile sperm morfolojisi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,006 r = -0,37



Şekil 4.20: Seminal plazmadaki kadmiyum düzeyi ile sperm hızlı progresif motilitesi arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,005 r = -0,38

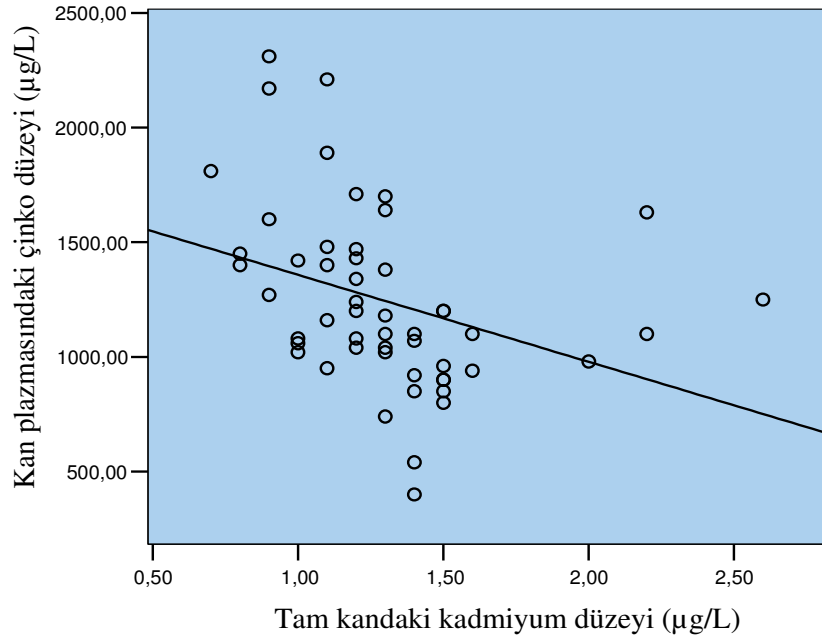
Olgularda kan ve seminal plazmadaki çinko, bakır, kurşun, kadmiyum düzeylerinin kendi aralarında korelasyonuna bakacak olursak Tablo 4.40'ta da görüldüğü gibi kan örneklerinde çinko ve kadmiyum düzeyleri, seminal plazmadaki düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdi. Kan örneğinde çinko ve seminal plazmadaki bakır, kan örneğindeki kadmiyum ile negatif korelasyon gösterdi. Seminal plazmadaki çinko düzeyi de, kan örneğinde ve seminal plazmadaki kadmiyum düzeyi ile ve ayrıca kan örneğindeki kurşun düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi. Kan örneğindeki bakır düzeyi de kan örneğindeki kurşun düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi.

Tablo 4.40: 52 olguda kan örneği ile seminal plazmadaki çinko, bakır, kurşun, kadmiyum düzeylerinin kendi aralarında Spearman's korelasyonu katsayısı (r) ve önem düzeyleri (p)

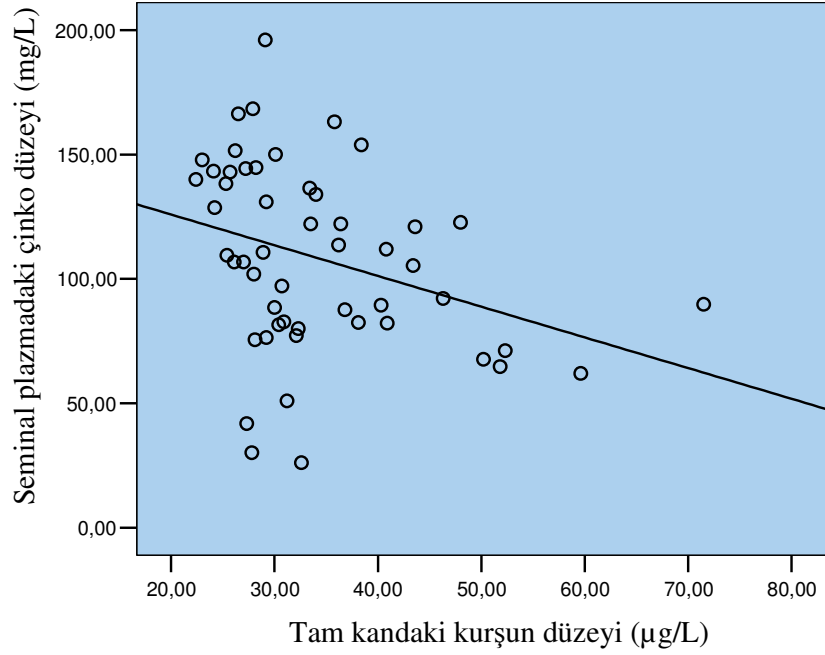
	SPZn	KPCu	SPCu	TKPb	SPPb	TKCd	SPCd
KPZn	,31*	,25	,13	-,21	-,13	-,51*****	-,26
SPZn	/	,11	,13	-,38***	-,03	-,33*	-,39***
KPCu	/	/	-,01	-,40***	-,08	-,17	-,01
SPCu	/	/	/	-,05	-,14	-,28*	-,01
TKPb	/	/	/	/	,06	,21	,25
SPPb	/	/	/	/	/	,20	,06
TKCd	/	/	/	/	/	/	,40***

KP:Kan plazması, TK:Tam kan, SP:Seminal plazma, *P<0,05 **P≤0,01 ***P≤0,005 ****P<0,001.

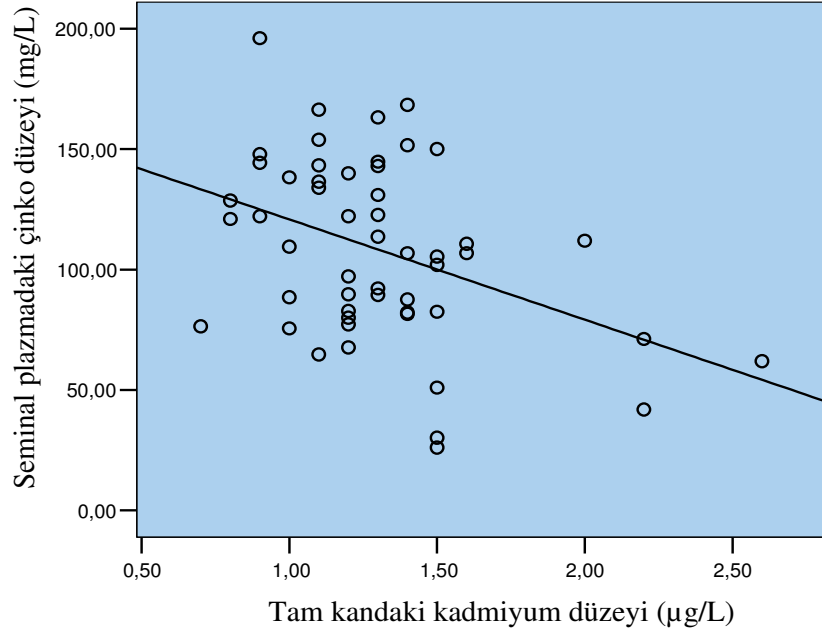
Çalışmamızda kanda ve seminal plazmada bakılan elementlerin düzeylerinin kendi aralarındaki korelasyonunda istatistiki açıdan önemli saptananların korelasyon grafikleri Şekil 4.21 ile 4.26 arasındaki şekillerde görülmektedir.



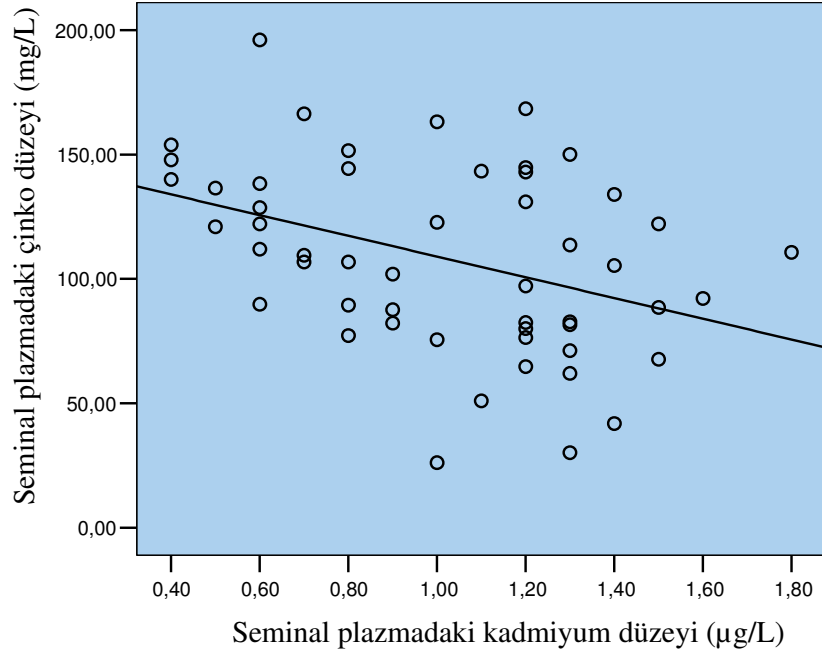
Şekil 4.21: Kan plazmasındaki çinko düzeyi ile tam kandaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği, $P < 0,001$ $r = -0,51$



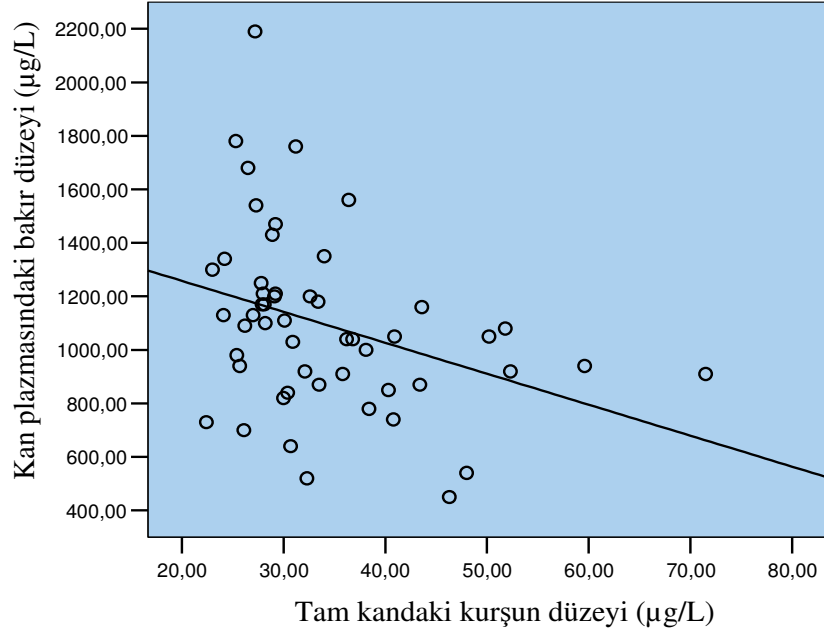
Şekil 4.22: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile tam kandaki kurşun düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği, $P = 0,004$ $r = -0,38$



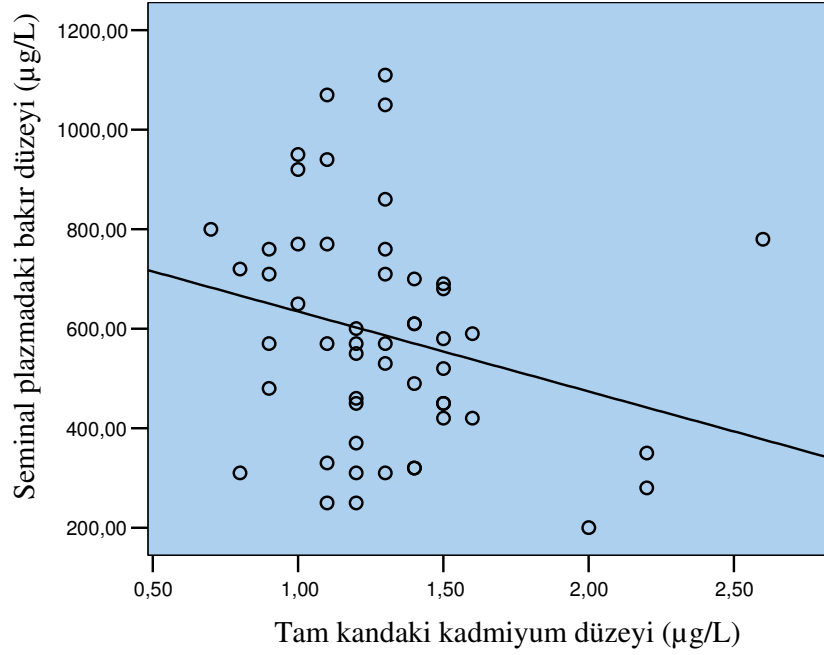
Şekil 4.23: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile tam kandaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,014 r = -0,33



Şekil 4.24: Seminal plazmadaki çinko düzeyi ile seminal plazmadaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği, P= 0,003 r = -0,39



Şekil 4.25: Kan plazmasındaki bakır düzeyi ile tam kandaki kurşun düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,003$ $r = -0,40$



Şekil 4.26: Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile tam kandaki kadmiyum düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği, $P= 0,045$ $r = -0,28$

5. TARTIŞMA

Dünyamızda kentleşme ve sanayileşmenin sürekli artması, bunun yanı sıra gerekli önlemlerin aynı hızda alınmaması sonucunda halk sağlığı olumsuz etkilenmektedir. Sanayi kuruluşlarının artışı sonucunda açığa çıkan zararlı kimyasalların etkisi ile hava, akarsular ve tüm doğa kirlenmekte ve tüm canlılar etkilenmektedir. Aynı zamanda sanayide çalışan işçilerin kimyasallara maruziyeti artmaktadır (104). Bunun yanında toplumun dengeli beslenmemesi ve vücut için gerekli olan eser elementleri (Örneğin çinko, bakır, selenyum) yeteri kadar dışarıdan alamaması sonucunda zararlı kimyasallara karşı savunma mekanizmaları da olumsuz etkilenmektedir (105,106). Çalışmamızda sanayide çalışan ya da kimyasal ajanlara maruziyet açısından riskli meslek grupları olan olgular ile semen analizi normal ya da anormal sonuçları birbiriyle karşılaştırdığımızda anlamlı bir istatistiki farklılık saptamadık (Tablo 4.3, $P>0,05$).

Eser miktarda bulunan elementlerin erkek üreme sisteminin fonksiyonu üzerindeki rollerini değerlendirmek için laboratuvar ölçümleri amacıyla en sık kullanılan örnekler kan ve seminal plazmadır. Bu örneklerde bakılacak element düzeyleri, sperm kalitesi ile arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya yardımcı olabilir.

Literatüre bakıldığında, eser elementler ve ağır metallerin insan sağlığı üzerindeki etkileri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bunlara rağmen hala çoğu noktaların netleşmemiş olması nedeniyle araştırmalar devam etmektedir.

Semenin yapısında pek çok madde önemli roller oynamaktadır. Bunlar içinde çinko önde gelen bir yere sahiptir. Çinko testis gelişimi, spermatogenezis ve sperm motilitesi için gerekli bir elementtir (107,108,109). Dolayısıyla fertilitenin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Semen çinko düzeyinin, kan plazması çinko düzeyinin yaklaşık 100 katı olması çinkonun önemini daha da arttırmaktadır (107). Bizim çalışmamızda da seminal plazma çinko düzeyi kan plazması çinko düzeyinin yaklaşık 100 katı daha yüksek saptandı.

Çinkonun normal testiküler gelişim, germinal epitelyumun sağlığı ve sperm motilitesi için gerekli olduğu gösterilmiştir (109). Klinik çalışmalar; infertil hastalara çinko verildikten sonra sperm kalitesinin iyileştiğini göstermiştir (110).

Seminal sıvıdaki çinkonun sperm kromatininin stabilitesini artırdığına dair bulgular vardır (111). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda selenyum ve çinkonun, kadmiyum ve kobalt gibi toksik metallerin yaptığı testiküler hasarı önlediği gösterilmiştir (109).

Seminal plazma çinko düzeyi çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Birtakım çalışmalarda seminal plazma çinko düzeyi infertil grupta fertil gruba göre çok düşük saptanmıştır (10,108,112). Bazı araştırmalarda ise her iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (10,58,108).

Chia ve ark. (9) yaptığı çalışmada infertil olgularda kan örneklerinde çinko düzeylerini ortalama 71.8 µg/dl (=718 µg/L) olarak bulmuşlar ve kan çinko düzeyleri ile semen parametreleri arasında bir ilişki saptamamışlar. Yine Chia ve ark. (113) yaptığı başka bir çalışmada kan örneğinde çinko düzeylerini fertil erkeklerde ortalama 7,57 mg/L saptamışken, infertil erkeklerde 7,13 mg/L olarak bulmuşlar, ancak iki değer arasında istatistiki bir anlamlılık gösterememişlerdir.

Lewis-Jones ve ark. (114) infertil erkeklerde seminal plazma ortalama çinko değerini 117.6 mg/L olarak saptamışlardır. Umeyama ve ark. (10) ise seminal plazma eser element düzeyleri konusunda fertil ve infertil gruplar arasında karşılaştırmalı bir çalışma yapmış olup ortalama seminal plazma çinko düzeyini sırasıyla 124 mg/L ve 129 mg/L olarak bulmuşlardır. Chia ve ark. (113) ise yaptıkları çalışmada seminal plazma çinko konsantrasyonunu infertil grupta 184 mg/L ve fertil grupta ise 275 mg/L olarak bulmuşlar ve farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu ortaya konulmuştur ($P < 0,0001$).

Çoğu araştırmacı seminal plazma çinko konsantrasyonu ile sperm sayısı ve motilitesi arasında pozitif korelasyon bulmuştur (10,107,108,112,113,115). Ancak seminal plazma çinko konsantrasyonu ile sperm motilite ve sayısı arasında anlamlı korelasyon bulamayan çalışmalar da vardır (73,114,116,117). Hatta seminal plazmada ki yüksek çinko düzeylerinin spermatozoayı motilite ve morfoloji açısından olumsuz etkilediğini savunan çalışmalara da literatürde rastlanılmaktadır (118,119).

Carreras ve ark. (108)'nin yaptığı çalışmada, astenozoospermili olgularda seminal plazma çinko düzeylerinin oligozoospermik, oligoastenozoospermik, azoospermik ve normozoospermik gruba göre daha yüksek olduğu ($P < 0,001$) ve

aynı zamanda bu olgularda seminal plazmada çinko seviyesi ile sperm sayısı arasında önemli bir korelasyon olduğu ($P<0,01$) saptanmıştır.

Huang ve ark. (116) ise astenozoospermik grupta seminal plazmada çinko düzeyini oligoastenozoospermik ve normozoospermik gruplara göre daha düşük saptamışlardır ($P<0,05$).

Xu ve ark. (115), normozoospermik olgularda seminal plazmada sperm yoğunluğu ve çinko konsantrasyonu arasında önemli pozitif korelasyon olduğunu buldular. Chia ve ark. (113)'nın çalışmasında da çinko konsantrasyonu ile sperm sayısı ve motilitesi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Wong ve ark. (69)'da benzer şekilde kan çinko konsantrasyonları ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisi arasında ve seminal plazma çinko konsantrasyonları ile sperm konsantrasyonu arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterdiler.

Çalışmamızda kan plazmasında çinko düzeylerini semen analizi normal olan grupta ortalama $1645 \mu\text{g/L}$, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama $1100 \mu\text{g/L}$ olarak saptadık ve P değeri $<0,001$ idi (Tablo 4.6). Anormal semen analizi sonuçları olan gruplara bakıldığında ise OATZS ve şiddetli OATZS gruplarında kan plazması çinko düzeyleri (sırasıyla $920 \mu\text{g/L}$, $1040 \mu\text{g/L}$) normozoospermi grubundan ($1645 \mu\text{g/L}$) anlamlı olarak düşük saptadık ($P<0,05$ Tablo 4.15 ve 4.16). Çalışmamızda kan plazması çinko düzeyleri ile sperm parametrelerinden total motilite ($P=0,033$), hızlı progresif motilite ($P=0,023$) ve morfoloji (Kruger'e göre, $P=0,005$) arasında pozitif korelasyon, semen pH'ı ($P=0,044$) ile negatif korelasyon saptadık (Tablo 4.39).

Çalışmamızda seminal plazmada çinko düzeylerini semen analizi normal olan grupta ortalama 135mg/L , semen analizi anormal olan grupta ise ortalama 101mg/L olarak saptadık (Tablo 4.7) ve P değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($P=0,01$). Ancak 52 olguyu semen analizine göre tek tek gruplara ayırdığımızda gruplar arasında istatistiki anlamlılık saptanmadı ($P>0,05$ Tablo 4.17). Seminal plazmada çinko düzeyleri ile sperm parametrelerinden sperm sayısı ($P=0,001$), hızlı progresif motilite ($P<0,001$) ve morfoloji (Kruger'e göre, $P<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptadık (Tablo 4.39). Bu bulgular bize kanda ve seminal plazmada çinko düzeylerinin sperm kalitesi yönünden çok önemli olduğunu

göstermektedir. Çalışmamızda çinko açısından bulduğumuz sonuçlar literatürdeki çoğu çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır (10,69,107,108,112,113,114,115).

Ayrıca çalışmada kandaki çinko düzeyi ile seminal plazmadaki düzeyi pozitif yönde korelasyon gösterdiği ortaya konuldu ($P=0,025$ Tablo 4.40).

İnfertil erkeklerde semende üretilen reaktif oksijen radikallerinin üretimini arttığı gözlenmiş ve reaktif oksijen radikallerinin bu kişilerde infertiliteye neden olabileceği öne sürülmüştür (120). Jockenhovel ve ark. (76)'nın yaptığı çalışmada insan seminal plazma ve spermatozoasında süperoksit dismutaz varlığı ve bakırın süperoksit uzaklaştırıcı sistemlerin önemli bir parçası olmasının, semendeki bakır konsantrasyonlarının süperoksit uzaklaştırıcı sistemlerin aktivasyonunu sağlayabileceği düşünülmüş ve bunun da semendeki bakır konsantrasyonu ile ejakulat kalitesi arasındaki pozitif korelasyonu açıklayabileceği yorumu yapılmıştır.

Bakırın spermatozoa üzerine etkisi daha çok in vitro çalışılmıştır (121). Bakırın in vivo etkilerinden bahseden birkaç çalışmada ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Stankovic ve Mikac-Devic (107) fertil erkeklere göre oligozoospermik erkeklerde bakır düzeyinin daha yüksek olduğunu gözlerken, Skandhan ve Mazumdar (122) ise çalışmalarında sperm konsantrasyonu azaldıkça bakır konsantrasyonunun azaldığını ve sperm motilitesi bozuk erkeklerde bakır konsantrasyonunu yüksek olduğunu saptamıştır. Daha spesifik bir yöntem kullanan Stanwell-Smith ve ark. (73) ise fertil ve infertil erkeklerde seminal plazma bakır düzeyleri arasında bir fark gözlememiştir (76).

Umeyama ve ark. (10)'da semen analizlerine göre fertil gruba kıyasla infertil grupta daha yüksek konsantrasyonlarda bakır tespit etmişlerdir.

Chia ve ark. (9), infertilite nedenli başvuran toplam 35 olguda kandaki bakır düzeylerini $114,3 \mu\text{g/dl}$ ($=1143 \mu\text{g/L}$) olarak bulmuşlar ve kan bakır düzeyleri ile semen parametreleri arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Jockenhovel ve ark. (76), semende bakır düzeylerini incelemişler, fertil grupta ortalama $183,3 \mu\text{g/L}$; infertil grupta ise ortalama $194,9 \mu\text{g/L}$ bulmuşlardır ($P>0,05$). Ancak çalışmacılar semendeki bakır konsantrasyonu ile sperm konsantrasyonu, motilite ve morfolojisi arasında zayıf ama anlamlı korelasyonlar gözlemişlerdir. Wong ve ark. (69)'nın yaptığı çalışmada kan plazmasında bakır

düzeyleri infertil grupta ortalama 13,5 μM (=850,5 $\mu\text{g/L}$), fertil grupta ise ortalama 15,5 μM (=976,5 $\mu\text{g/L}$) saptanmış, seminal plazmada ise infertil grupta ortalama 5,5 μM (=346,5 $\mu\text{g/L}$), fertil grupta ise ortalama 5,9 μM (=371,7 $\mu\text{g/L}$) saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiki farklılık saptanmamış, ancak bu çalışmada kan plazması bakır konsantrasyonu ile sperm motilitesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Huang ve ark. (116), sağlıklı bireylerden alınan semen analizi normozoospermi olan ve çeşitli sebeplerle yapılan semen analizinde oligozoospermi, astenozoospermi ve oligoastenozoospermi saptanan toplam 83 olguda yaptıkları çalışmada, seminal plazmada bakır düzeyini astenozoospermik grupta normozoospermik gruba göre daha yüksek saptamışlardır ($P<0,05$). Aynı zamanda seminal plazmada bakır düzeyi ile sperm sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($P<0,05$).

Başka bir çalışmada semen analizi normal ve anormal olanlarda semende bakır düzeylerinin astenozoospermik grupta, normozoospermik ve azoospermik gruba göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur ($P<0,02$ ve $P<0,002$) (122).

Dawson ve ark. (104)'nın yaptığı bir çalışmada dökümcülük, rafineri, kimyasal madde üretimi gibi çeşitli endüstri dallarında çalışan işçilerde kontrol grubuna göre seminal plazma bakır düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($P\leq 0,001$).

Çalışmamızda kan plazmasında bakır düzeyleri bakıldığında semen analizi normal olan grupta 1444 $\mu\text{g/L}$, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama 1010 $\mu\text{g/L}$ olarak saptadık ve farkın önemli olduğu görüldü (P değeri $<0,001$ Tablo 4.8). Anormal semen analizi sonuçları olan gruplara bakıldığında (Tablo 4.18 ve 4.19) ise şiddetli OATZS, astenoteratozoospermi, azoospermi ve astenozoospermi gruplarında kan bakır düzeylerini (sırasıyla 781 $\mu\text{g/L}$, 812 $\mu\text{g/L}$, 945 $\mu\text{g/L}$, 1035 $\mu\text{g/L}$) normozoospermi grubundan (1444 $\mu\text{g/L}$) anlamlı olarak düşük saptadık ($P<0,05$). Ayrıca şiddetli OATZS ve astenoteratozoospermi grupları ile OATZS grubu (1337 $\mu\text{g/L}$) arasında da istatistiki farklılık saptandı ($P<0,05$). Çalışmamızda kan plazması bakır düzeyleri ile sperm parametrelerinden sperm sayısı ($P=0,007$), total ve hızlı progresif motilite ($P<0,001$ ve $P=0,006$) ve

morfoloji (Kruger'e göre, $P=0,005$) arasında pozitif korelasyon saptadık (Tablo 4.39).

Çalışmamızda seminal plazmada bakır düzeylerini semen analizi normal olan grupta ortalama $719 \mu\text{g/L}$, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama $554 \mu\text{g/L}$ olarak saptadık ve P değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($P=0,039$ Tablo 4.9). Anormal semen analizi sonuçlarından azospermi ve OATZS gruplarında ise seminal plazma bakır düzeylerini (sırasıyla $440 \mu\text{g/L}$, $447 \mu\text{g/L}$) astenozoospermi grubundan ($792 \mu\text{g/L}$) anlamlı olarak düşük saptadık ($P<0,05$ Tablo 4.20 ve 4.21). Çalışmamızda seminal plazma bakır düzeyleri ile semen parametrelerinden sperm sayısı ($P=0,005$) ve morfoloji (Kruger'e göre, $P=0,001$) arasında pozitif korelasyon, semen volümü ($P=0,026$) ile ise negatif korelasyon saptadık (Tablo 4.39).

Bakırla ilgili bu bulgular sonucunda da, gerek kan düzeyi gerekse seminal plazmadaki düzeylerinin belli bir seviyede olmasının sperm kalitesine olumlu katkı yaptığı görülmektedir. Literatürde bakır düzeylerinin erkek infertilitesi ile ilişkisi açısından çok çelişkili sonuçlar olmasının yanında çalışma sonucumuzu destekleyen çalışmalar da mevcuttur (69,116,122).

Kurşun toksik bir ağır metaldir. Özellikle şehirde yaşayan toplumlar, endüstride çalışanlar, trafiğin yoğun olduğu caddelerde uzun süre kalanlar risk altındadır. Kurşuna maruz kalma ve kanda kurşun düzeyleri açısından pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin genel populasyonda bildirilen geometrik ortalama kan kurşun düzeyi ABD'de $28 \mu\text{g/L}$ (123) ve Japonya'da $23.2 \mu\text{g/L}$ (124)'dir. Yapılan başka bir çalışmada da Hırvatistan'da mesleki maruziyeti olmayan yaşları ortalama 31 yaş olan 123 erkekte kan kurşun düzeyi $57 \mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur (106). Kan kurşun düzeyleri bazı çalışmalarda ise daha yüksek saptanmıştır. Örneğin 1981'de değerlendirilmiş olan 60 Hırvat erkek öğretmendeki değeri $135 \mu\text{g/L}$ olarak bulunmuştur (125).

DSÖ'nün 1980 yılında işçilerin çevresel etmenlere maruz kalma sınırı olarak belirlediği kan kurşun konsantrasyonu limiti $40 \mu\text{g/dl}$ ($=400 \mu\text{g/L}$) idi (126). Kurşunun insanda erkek fertilitesi üzerine olumsuz etkisinin $40 \mu\text{g/dl}$ 'den yüksek değerlerde olduğu öne sürülmektedir (77) ki bu değer de ABD'de (127) ve Tayvan gibi birçok ülkede mevcut mesleki standart değerdir. Ancak birkaç

hayvan çalışmasında 20-50 µg/dl gibi daha düşük kan kurşun düzeylerinde bile bu tür değişikliklerin olabileceği saptanmıştır (128). İkinci düzey kanıtlar kurşun kontaminasyonunun mesleki risklerinin mesleki eşik sınır değer olan 40 µg/dl altında bulunabileceğini ve insan spermi üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceğini göstermektedir (129). Lerda ve ark. (130), bir çalışmalarında kan kurşun düzeyleri >500 µg/L olan işçilerde önemli düzeyde astenozoospermi ve teratozoospermi olduğunu göstermişlerdir. Sallmen ve ark, kan kurşun konsantrasyonu >30 µg/dl olan erkeklerde fertilitenin nispeten düşük olduğunu, ama kesin bir doz cevap ilişkisi bulunmadığını bildirmiştir (131). Joffe ve ark. ise Avrupa sanayi bölgelerinde erkek fertilitesi üzerine saptanabilir bir etki gözlememiştir (132). Kanda kurşunun yarı ömrü 28-30 gün olduğundan (133) kurşunun üreme üzerine kümülatif bir etkisi varsa kan konsantrasyonlarına güvenmek yetersiz kalabilir. Bu sebeple seminal sıvıdaki kurşun düzeylerinin, kurşun maruziyetinin üreme üzerine toksik etkilerini daha iyi ortaya koyabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (129).

Dawson ve ark. (104), dökümcülük, rafineri, kimyasal madde üretiminde çalışan işçilerde kontrol grubuna göre seminal plazma kurşun düzeylerini daha yüksek seviyelerde saptadılar ($P \leq 0,001$).

Yapılan çalışmaların çoğunluğunda iş yerlerinde uzun süreli olarak kurşuna maruz kalan erkeklerin azalan bir şekilde fertiliteye sahip olacağına yönelik kanıtlar sunulmaktadır (134,135). Ancak, bazı çalışmalarda ise kurşuna maruz kalmanın üreme yeterliliğini azalttığına dair bulgulara rastlanmamıştır (136).

Kurşuna maruziyetin erkek infertilitesiyle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalarda kurşuna maruz kalan işçilerde, azalan sperm yoğunluğu ve yüksek oranda teratozoospermi olduğu gözlenmektedir (134,137,130). Lancranjan ve ark. (134), kurşun akü fabrikasında 8,5 yıl çalışan erkeklerde kanda ortalama kurşun değerini 41-75 µg/dL olarak saptamışlar ve bu olgularda oligozoospermi, astenozoospermi ve teratozoospermi insidansının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Assenato ve ark. (138) da çimento işçilerini karşılaştırdıklarında, kurşun akü işçilerinde oligozoospermi prevalansında 3 kat artış saptamıştır. Pant ve ark. (139), seminal plazmada kurşun ve kadmiyum konsantrasyonu ile sperm

motilitesi ve konsantrasyonu arasında anlamlı bir negatif ilişki buldular. Diğer çalışmalarda da kurşuna maruz kalan kişilerde kan ve semen kurşun miktarının artmasıyla sperm sayısının azaldığı gösterilmiştir (140). Keza Telisman ve ark. (141)'nin çalışmasında da kurşun maruziyeti olan sanayi çalışanlarında seminal sıvı kurşun düzeyi ile progresif motilite arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.

Bununla beraber bazı çalışmalarda seminal plazma kurşun konsantrasyonları ve sperm profilleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (142,143). Kanda ve seminal plazmada kurşun değerleri bakılan başka çalışmalarda da sperm kalitesi ile bir ilişki gösterilememiştir (134,144).

Chia ve ark. (9), infertilite nedenli başvuran toplam 35 olgunun kan örneklerinde kurşun düzeyini ortalama 6.5 µg/dl (=65 µg/L) olarak bulmuşlar, ancak sperm analizinde sperm motilitesi anormal olan grupta normal olan gruba göre kan kurşun düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır (sırasıyla 72 µg/L ve 51 µg/L, P=0,0034).

El-Zohairy ve ark. (145), çalışmalarında fertil grupta kan kurşun düzeyini 16,9 µg/dl, infertil grupta ise 29,3 µg/dl bulmuşlardır (P<0,05). Yine aynı çalışmada semende de kurşun düzeyleri çalışılmış, fertil grupta 11 µg/dl iken infertil grupta 19,6 µg/dl bulunmuştur (P<0,05). Saaranen ve ark. (146) fertil olgularla infertil olguların seminal sıvılarını karşılaştırmışlar, seminal sıvıda kurşun düzeylerini fertil grupta ortalama 1,7 µg/L; infertil grupta ise ortalama 3,6 µg/L bulmuşlardır (P<0,05). Jockenhovel ve ark. (76) yaptığı çalışmada semende kurşun düzeyleri bakılmış, fertil grupta ortalama 5,6 µg/L, infertil grupta ortalama 11,1 µg/L değerlerine ulaşmışlardır (P<0,006). Ne varki semendeki kurşun konsantrasyonu ile sperm konsantrasyonu, progresif motilite ve morfoloji arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Noack-Füller ve ark. (147) infertil olduğu sorgulanmaksızın 22 adet gönüllü olarak örnek verenlerde semende ve seminal plazmada kurşun düzeylerini araştırmışlar, ortalama 9,8 µg/L ve 7,7 µg/L olarak saptamışlardır. Hernandez-Ochoa ve ark. (148) da sanayi bölgesinde yaşayan erkeklerde kurşun düzeylerini kanda ortalama 93 µg/L ve seminal sıvıda ortalama 2 µg/L olarak bulmuşlardır.

Çalışmalarda kurşun düzeyi artışı; semen volümü azalması (130), sperm sayısı ve dansitesinde azalma (77,130,141) ve ayrıca anormal sperm morfolojisi

(130,141,149) ve motilitesi (9,130,141,149) ile ilişkilendirilmiştir. Ancak mevcut çalışmalar hangi parametrelerin etkilendiği ve etkinin boyutu açısından farklıdır.

Eibensteiner ve ark. (150) egzoz gazları yoluyla kurşuna maruz kalan trafik polislerinde yaptıkları çalışmada ortalama kan kurşun düzeyini 48,5 µg/dl olarak saptamışlar, olguları semen parametreleri ile karşılaştırdıklarında özellikle sperm motilitesi ile arasında negatif bir ilişki saptamışlardır (P=0,03). Bu sonuçlar kurşunun semen kalitesini olumsuz etkilediğini ve bunun fertilitate açısından önemli olabileceğinin bilinmesi de kurşun maruziyetinin azaltılması gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda kanda kurşun düzeyleri bakıldığında, semen analizi normal olan grupta ortalama 26,85 µg/L, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama 32,45 µg/L olarak saptadık (P=0,001 Tablo 4.10). Anormal semen analizi sonuçları olan gruplara bakıldığında ise, şiddetli OATZS ve azospermi gruplarında kan kurşun düzeylerini (sırasıyla 46,30 µg/L, 34,00 µg/L) normozoospermi grubundan (26,85 µg/L) anlamlı olarak yüksek saptadık (P<0,05 Tablo 4.22 ve 4.23). Çalışmamızda kan kurşun düzeyleri ile sperm parametrelerinden sperm sayısı (P<0,001), total ve hızlı progresif motilite (P<0,001) ve morfoloji (Kruger'e göre, P=0,001) arasında negatif korelasyon saptadık (Tablo 4.39). Bu bulgular bize güçlü bir şekilde kurşunun spermatozoa üzerine olan toksik etkisini göstermektedir.

Çalışmamızda seminal plazmada kurşun düzeyleri bakıldığında semen analizi normal olan grupta ortalama 10,30 µg/L, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama 11,50 µg/L olarak saptadık ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,065 Tablo 4.11).

Çalışmamızda toksik bir element olan kurşun açısından bulduğumuz sonuçlar literatürdeki çoğu çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır (9,123,130,141,149,150).

Sıçan ve farelerdeki çalışmalarda kadmiyum maruziyetinin spermatogenezi bozduğu, testiküler dokuya hasar verdiği ve erkek fertilitatesini azalttığı gösterilmiştir, ancak bu etkilerin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Yüksek kadmiyum konsantrasyonlarının sperm kromatininde

çinko bağlayan bölgelerle yarışarak sperm fonksiyonunu bozabileceği hipotezi kurulmuş olmakla birlikte deneysel olarak ispatlanamamıştır (151).

Akinloye ve ark. (85) çalışmalarında, infertilite kliniğine başvuran infertil çiftlerden gönüllü 60 adet erkek infertil olgu ile 40 adet normozoospermik fertil erkek olguları karşılaştırmışlardır. İnfertil gruptaki ortalama serum kadmiyum düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Azoospermik grubun seminal plazma kadmiyum düzeyinde de buna uygun ciddi bir yükseklik saptamışlar ve ‘‘kadmiyum için ana hedef bölgelerden biri testis olduğundan kadmiyum toksik etkisini muhtemelen infertilite şeklinde göstermektedir ve seminal plazma kadmiyum konsantrasyonu artışı spermatogenezis bozukluğunun bir nedeni olabilir’’ yorumunu yapmışlardır. Katakura ve Sugawara (152) farelerde 2 gün süreyle 0.012 mmol/kg/gün kadmiyum uygulaması sonrasında toksik etkilerini bildirmişlerdir. Son kadmiyum enjeksiyonundan 3 gün sonra ana bulgu olarak testiküler disfonksiyon ve histolojik incelemelerde de yaygın ve şiddetli nekroz geliştiğini göstermişlerdir. 2 ay sonra bu değişiklikler daha da şiddetlenmiştir. Yazarlara göre kadmiyumun toksik etkileri oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna bağlı gelişmektedir.

Chia ve ark. (9), kan örneklerinde ortalama kadmiyum düzeyini 1.35 µg/dl (=13.5 µg/L) olarak bulmuşlar ve kan kadmiyum düzeyleri ile semen parametreleri arasında sadece semen volümü ile negatif korelasyon ($P<0,05$) saptamışlardır. Xu ve ark. (115) da kadmiyum konsantrasyonu ile semen volümü arasında negatif korelasyon saptamış ve seminal plazmanın önemli bir kısmının sekrete edildiği prostat bezi üzerine olumsuz bir etkiden bahsetmiştir; ancak ağır metal seminal plazma konsantrasyonu ile semen kalitesi arasında bir ilişki kuramamışlardır. Bunun yanında Tielemans ve ark. (153) ile Gennart ve ark. (135)’da kadmiyuma maruz kalmanın azalan semen kalitesi ve azalan çocuk sahibi olmayla birlikteliğini saptayamamışlardır.

Dawson ve ark. (104), dökümcülük, rafineri, kimyasal madde üretiminde çalışan işçilerde kontrol grubuna göre seminal plazma kadmiyum düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.

Yapılan bazı çalışmalarda fertil olan erkeklerle karşılaştırıldığında infertil olan erkeklerin seminal plazmalarında kadmiyum konsantrasyonlarının artmış

olduğu bulunmuştur (10,76,146). Chia ve ark. (9), infertil erkeklerde kan plazması kadmiyum konsantrasyonlarındaki artışı teratozoospermi ile ilişkilendirmişlerdir.

Bazı araştırmacılar kan kadmiyum düzeyinin seminal plazma kadmiyum düzeyinden daha yüksek olduğunu ve kan kadmiyum düzeyi 1,5 µg/L'den yüksek olduğu durumlarda sperm sayısında anlamlı düzeyde düşme olduğunu göstermişlerdir (154).

Umeyama ve ark. (10)'nın yaptığı çalışmada semende kadmiyum düzeyleri incelenmiş, fertil grupta ortalama 5 µg/L iken infertil grupta ortalama 13 µg/L bulunmuştur (P<0,05). Ancak Keck ve ark. (144)'nin yaptığı çalışmada fertil ve infertil gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bu çalışmada semen kadmiyum düzeyleri sırasıyla 0,38 µg/L, 0,43 µg/L olarak ve P>0,05 bulunmuştur. Noack-Füller ve ark. (147), infertil olduğu sorgulanmaksızın 22 adet gönüllü olarak örnek verenlerde semende ve seminal plazmada kadmiyum düzeyleri bakılmış, ortalama 0,40 µg/L ve 0,34 µg/L olarak saptanmıştır. Omu ve ark. (155), normozoospermik, oligozoospermik ve azoospermik semenlerdeki kadmiyum düzeylerinde önemli farklar olmadığını bildirmişlerdir. Pant ve ark. (139) da infertil erkeklerin seminal plazmasında kurşun ve kadmiyum düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca oligoastenozoospermik erkeklerde bu toksinlerle sperm motilitesi ve konsantrasyonu arasında önemli bir negatif korelasyon olduğu ortaya çıkmıştır. Başka bir çalışmada da teratozoospermide kan plazma kadmiyum konsantrasyonunda yükseklik gözlenmiştir (156). Seminal plazmadaki kadmiyum düzeyi ile düşük semen volümünü ve sperm motilitesini birbiriyle ilişkili bulan çalışmalar da mevcuttur (115).

Çeşitli çalışma sonuçlarında görüldüğü gibi semende ve seminal plazmada bildirilen kadmiyum konsantrasyonları oldukça değişkendir. Bu da farklı maruziyet koşullarına, farklı analitik yöntemlere ve çalışılan popülasyonun heterojenitesine bağlı olabilir. Vücut sıvılarındaki kadmiyum konsantrasyonu; diğer faktörlerin yanı sıra tüketilen yiyeceklere, sosyoekonomik duruma ve sigara kullanımına da bağlıdır.

Çalışmamızda kanda kadmiyum düzeylerini semen analizi normal olan grupta ortalama 0,95 µg/L, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama 1,30 µg/L olarak saptadık (P<0,001 Tablo 4.12). Anormal semen analizi sonuçları olan

gruplara bakıldığında ise teratozoospermi, OATZS ve şiddetli OATZS gruplarında kan kadmiyum düzeylerini (sırasıyla 1,45 µg/L, 1,40 µg/L, 1,30 µg/L) normozoospermi grubundan (0,95 µg/L) anlamlı olarak yüksek bulduk (P<0,05 Tablo 4.25 ve 4.26). Çalışmamızda kan kadmiyum düzeyleri ile sperm parametrelerinden hızlı progresif motilite (P=0,040) ve morfoloji (Kruger'e göre, P=0,006) arasında negatif korelasyon saptadık (Tablo 4.39). Ayrıca seminal plazmada kadmiyum düzeyleri ile sperm parametrelerinden hızlı progresif motilite (P=0,005) arasında negatif korelasyon saptadık (Tablo 4.39). Bu bulgular bize kadmiyumun spermatozoa üzerine olan toksik etkisini göstermektedir.

Çalışmamızda seminal plazmada kadmiyum düzeyleri bakıldığında semen analizi normal olan grupta ortalama 0,65 µg/L, semen analizi anormal olan grupta ise ortalama 1,20 µg/L olarak saptadık. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0,006 Tablo 4.13). Anormal semen analizi sonuçlarından ise astenozoospermi, azoospermi, OATZS ve şiddetli OATZS gruplarında seminal plazma kadmiyum düzeylerini (sırasıyla 1,20 µg/L, 1,15 µg/L, 1,12 µg/L, 1,14 µg/L) normozoospermi grubundan anlamlı olarak yüksek saptadık (P<0,05 Tablo 4.27 ve 4.28). Ayrıca semen analizi sonuçlarından astenozoospermi, azoospermi, OATZS ve şiddetli OATZS gruplarında seminal plazma kadmiyum düzeylerini (sırasıyla 1,20 µg/L, 1,15 µg/L, 1,12 µg/L, 1,14 µg/L) astenoteratozoospermi grubundan (0,77 µg/L) anlamlı olarak yüksek saptadık (P<0,05 Tablo 4.27 ve 4.28).

Çalışmamızda ağır elementlerden kadmiyum açısından bulduğumuz sonuçlar literatürdeki birçok çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (9,10,76,85,115,139,146,156).

Sigara içimi, üzerine pekçok araştırma yapılmış önemli bir çevresel etmendir. Çeşitli çalışmalarda sigara içmenin hem erkek hem de kadın doğurganlığını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (157). Sigara içen erkeklerde düşük fertilitate olmasının nedeninin semen hacmi, sperm yoğunluğu, sperm hareketliliği, normal morfoloji ve sperm canlılığında azalma yapmasından dolayı olabileceğini belirten çalışmalar vardır (146,155,156).

Gaur ve ark. (158) yeni bir çalışmalarında infertil erkeklerde sperm kalitesiyle sigara içimi ilişkisini irdelemişler; buna göre hafif içicilerde (<20

adet/gün) astenozoospermi, ağır içicilerde (>40 adet/gün) ise teratozoospermi ve sperm kalitesinde daha fazla bozukluk görüldüğünü ortaya koymuşlardır.

Vine (159) tarafından yapılan bir meta analizde ise, sigara kullanımının semen kalitesi üzerine etkisi incelenmiş, uzun süreli sigara kullanımının semen kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Fertil olgularda yapılan 9 çalışmadan 7'sinde, infertil vakalarda yapılan 19 çalışmadan 6'sında sigara içiminin semen kalitesinde önemli azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Osser'in yaptığı çalışmada (160) infertil 250 olguda, sigara içenlerde ejakülat volümünün ve total sperm sayısının anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlar, motilite ve morfolojide ise anlamlı fark bulamamışlardır.

Chia ve ark. (161) 674 infertil hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ağır içicilerde (>20 sigara/gün) sperm dansitesinde düşme ve anormal morfolojide artma saptamışlar, diğer değerlerde ise anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Vogel ve ark. (162) sigara içmeyenlere göre içenlerde sperm konsantrasyonu ve motilitesinin azaldığını bildirmiştir. Hassa ve ark. (163)'nın yaptığı çalışmada da sigara içen ve içmeyenlerde semen parametreleri karşılaştırılmış, sonucunda sadece sigara içimi ile progresif motilite arasında negatif korelasyon saptanmıştır (P=0,042). Ancak Godfrey (164)'in yaptığı çalışmada ise az sigara içen (<20 sigara/gün) ve çok sigara içen (>30 sigara/gün) gruplarda klasik semen analizi parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hatta başka çalışmalarda da sigara dumanına maruz kalmanın sperm sayısına (165) veya sperm motilitesine (166) etkisi olmadığı gösterilmiştir (167).

Biz de çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında semen parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptamadık (P>0,05 Tablo 4.30).

Sigara kullanımı dikkate alınarak kanda ve semende bakılan eser element ve ağır metal çalışmalarında ise literatürde değişik sonuçlar gözlenmektedir.

Bazı çalışmalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre seminal plazma çinko konsantrasyonlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (113,168).

Chia ve ark. (113)'nin yaptığı bir çalışmada sigara içenlerin kan örneğinde çinko düzeyi fertil erkeklerde 7,59 mg/L, infertil erkeklerde 7,11 mg/L olarak

saptanmış, ancak iki değer arasında istatistiki bir anlamlılık bulunmamıştır. Bu olguların seminal plazmalarında ise çinko konsantrasyonu fertil grupta ortalama 264 mg/L, infertil grupta ise ortalama 185 mg/L ölçülmüştür ($P < 0,0001$).

Sigara dumanı havada önemli bir kurşun ve kadmiyum kaynağıdır. Tek bir sigara 0,6-2,0 µg kurşun (169) ve 1-4,5 µg kadmiyum (156) içermektedir. Ayrıca sigaranın metal içeriğinin 1/10'u inhale edilir (170).

Oldereid ve ark. (168) ile Brockhaus ve ark. (171) kanda ve seminal plazmadaki kurşun konsantrasyonlarının sigara içmekten dolayı etkilenmediğini göstermiştir.

Omu ve ark. (155)'nin çalışmasında, sigara içenlerde yüksek kadmiyum düzeyi astenozoosperminin olası nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir.

Saaranen ve ark. (11) sigara içiminin seminal plazmada kadmiyum düzeyini arttırdığını bildirilmiştir. Çalışmasında sigara kullanmayanlarda kan serumu kadmiyum düzeyi ortalama 0,24 µg/L iken seminal plazmada ortalama 0,19 µg/L saptanmış, sigara kullananlarda ise bu değerler sırasıyla ortalama 0,33 µg/L ve 0,28 µg/L ölçülmüştür. Ancak kan serumu ve seminal plazmada kadmiyum düzeyleri ile sperm parametreleri arasında önemli bir istatistiki farklılık saptanmamıştır ($P > 0,05$).

Stanwell-Smith ve ark. (73), kandaki kadmiyum konsantrasyonu ile günlük sigara tüketimi arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu göstermiştir, ancak kandaki kadmiyum konsantrasyonu ile semen parametreleri ve hastanın fertilité durumu arasında bir korelasyon saptamamışlardır.

Çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan olgular arasında, kan örneğinde ve seminal plazmada bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri arasında istatistiki önemde farklılık saptanmadı ($P > 0,05$ Tablo 4.31, 4.33, 4.34, 4.35, 4.36, 4.37 ve 4.38). Çinko düzeyleri bakıldığında ise kan örneklerinde fark yokken seminal plazma örneklerinde sigara kullanan grupta istatistiki olarak daha düşük saptandı ($P = 0,04$ Tablo 4.32).

Çalışmamızda sigara ile ilişkili bulmuş olduğumuz sonuçlar birçok literatür verileri ile uyumludur (73,113,167,168).

Çinko, bakır, kurşun ve kadmiyumun birbirleriyle olan ilişkisine baktığımızda, bu elementlerin birbirleriyle etkileşim halinde olduğunu görmekteyiz.

Kadmiyum ve kurşun; vücutta selenyum, çinko ve bakır absorpsiyonu, retansiyonu, dağılımı ve biyolojik aktivitesini etkileyerek bu esansiyel elementlerde relatif yetersizliğe neden olabilir. Ne var ki bu elementler oksidatif hasara karşı hücreyi ve DNA'yı korumada rol alan süperoksit dismutaz (Cu, Zn-SOD) ve glutasyon peroksidaz (Se-GPx) gibi önemli antioksidan enzimlerin aktivitesi için gereklidir (172,173,174).

Çinko desteği kadmiyum ve kurşunun toksik etkilerine karşı koruyucu etkiye sahiptir (105). İlgili literatürde yapılan yorumlarda insanlarda mesleki ve çevresel kadmiyum ve kurşun maruziyetine genelde önemli miktarda çinko maruziyetinin veya tam tersinin eşlik edebileceği ve çinkonun antagonist gibi davranarak kadmiyum ve kurşunun etkilerini maskeleyebileceği üzerinde durulmaktadır (106).

Bakır ve çinko ise birbirlerinin absorpsiyon hızını ve metabolizmasını antagonist şekilde etkileyebilir (172).

Çalışmamızda çalışılan elementler arasında ilişkiye baktığımızda (Tablo 4.40), kan plazması ve seminal plazmada çinko düzeylerinin her ikisi de kanda ve seminal plazmadaki kadmiyum düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdi (P değerleri sırasıyla, $P < 0,001$ $P = 0,06$ $P = 0,014$ $P = 0,003$).

Ayrıca kan plazmasındaki bakır düzeyi ile kandaki kurşun düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($P = 0,003$). Seminal plazmadaki bakır düzeyi ile de kandaki kadmiyum düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($P = 0,045$).

Sonuç olarak, genel bir bakışla sperm parametrelerinin kalitesine çinko ve bakır gibi eser elementler olumlu olarak katkıda bulunurken, kurşun ve kadmiyum gibi ağır metaller ise olumsuz olarak etki göstermektedir. Ancak farklı sperm analizi sonuçları olan olgularda, bu element düzeyleri birbirini tutmayan değerlerde de izlenebildiğinden anormal semen analizi sonucuna sebep olacak başka patolojilerin de eş zamanlı etkili olabileceği gündeme gelmektedir. Bu sebeple daha geniş olgu serili ve pek çok farklı parametrelerin yer aldığı

prospektif randomize çalışmaların yapılmasıyla daha tam olarak bilinmeyen faktörler ve bu elementlerin etki mekanizmaları daha net ortaya konabilecektir.

Tablo 5.1: Çalışmamızda NZS olgularında ve literatürde yer alan fertil ya da NZS olgularındaki çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum düzeyleri

Örnek	Çalışmamızdaki NZS olgularındaki ortalama ya da ortanca değerler	Literatürde fertil ya da NZS olgularında saptanan ortalama değerler ve kaynaklar
KPZn	1645 µg/L	877 µg/L(73); 960 µg/L(141); 1352 µg/L(69)
SPZn	135 mg/L	91 mg/L(69); 120 mg/L(73); 124 mg/L(10); 146 mg/L(141); 275 mg/L(113)
KPCu	1444 µg/L	913 µg/L(73); 976 µg/L(69); 1175 µg/L(141)
SPCu	719 µg/L	34 µg/L(10); 104 µg/L(73); 183 µg/L(76); 371 µg/L(69)
TKPb	26,8 µg/L	8 µg/L(73); 103 µg/L(141); 169 µg/L(145)
SPPb	10,3 µg/L	1,7 µg/L(146); 5,6 µg/L(76); 7,7 µg/L(147); 8,6 µg/L(141); 11 µg/L(145); 59 µg/L(139)
TKCd	0,95 µg/L	1,05 µg/L(141)
SPCd	0,65 µg/L	0,34 µg/L(147); 0,67 µg/L(141); 5 µg/L(10); 50 µg/L(139)

KP:Kan plazması, TK:Tam kan, SP:Seminal plazma

Erkek infertilitesinden korunmada erkeklerin özellikle mesleki yaşam tarzı ve yaşamın içindeki maruziyetlerinin önlenmesi/en aza indirilmesinin önemi çalışmamızla da ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar çalışma popülasyonumuz meslekler/meslek grupları olarak kümelene göstermedi ise de hava-su-gıdalar yoluyla kimyasal kirlenmeye maruziyetin önemli olduğu söylenebilir. Çevremizde hava-su-gıdalar yoluyla insanların çinko, bakır, kurşun, kadmiyum maruziyetlerine ilişkin çalışmalar yoktur/çok sınırlıdır. Ancak ülkemizde yaygın bir kimyasal çevre kirliliği olayı vardır ve giderek artmaktadır.

Sigara kullanımı ise çalışma popülasyonumuzda semen analizi normal olanlarda %50 ve anormal olanlarda %61,9 oranında saptanmış olup istatistiksel

anlamlılık göstermedi. Ancak pasif içiciliğin de yaygın olduğu ve sigara kullanımının çalışma konularımızdan kurşun ve kadmiyum maruziyetini ayrıca arttıran etkenler olması nedeniyle, sigara dumanı herkesin pek çok ortamda maruz kalabildiği bir “zemin kirleticisi” olma özelliğindedir.

Ülkemizde genel ve bölgesel olarak kimyasal maddelere maruziyetin tolere edilebilir sınırları belirlenmiş değildir. Çalışmamızda çinko, bakır, kurşun ve kadmiyum için kendi popülasyonumuzun değerlerini ortaya koyarak dünyada verilen eşik değerlerle karşılaştırmış bulunuyoruz (Tablo 5.1). Ancak dünyanın çeşitli bölgelerinden verilen literatür değerleri kendi içlerinde heterojendir. Dolayısıyla NZS’li olgularımızın değerleri ile istatistiksel karşılaştırmaya olanak vermemektedir.

İnfertilitede erkek komponentinin giderek arttığı günümüzde sorunun bölgesel ve ülkesel olarak belirlenmesi, gereken önlemlerin alınmasında ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Sanayide çalışma ve kimyasal ajanlarla karşılaşma açısından riskli mesleklerdeki olguların semen analizlerinde istatistiki fark saptanmadı (Tablo 4.3, $P>0,05$).
2. Kan plazması çinko düzeyleri semen analizi normal olanlarda, anormal olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.6, $P<0,001$).
3. Kan plazması çinko düzeyleri anormal semen analizi olanlar içinde OATZS ve şiddetli OATZS olanlarda, NZS olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.15 ve 4.16, $P<0,05$).
4. Kan plazması çinko düzeyleri sperm parametrelerinden total motilite, hızlı progresif motilite ve morfoloji ile pozitif, semen pH'ı ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.39, P değerleri sırasıyla 0,033; 0,023; 0,005; 0,044).
5. Seminal plazma çinko düzeyleri semen analizi normal olan grupta, anormal olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.7, $P=0,01$).
6. Seminal plazma çinko düzeyleri, NZS olgularıyla anormal semen analizi parametrelerine göre ayrılmış grupların karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 4.17, $P=0,212$).
7. Seminal plazma çinko düzeyleri sperm parametrelerinden sperm sayısı, hızlı progresif motilite ve morfoloji ile pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4.39, P değerleri sırasıyla 0,001; $<0,001$; $<0,001$).
8. Kan plazması çinko düzeyleri ile seminal plazma çinko düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4.40, $P=0,025$).
9. Kan plazması bakır düzeyleri, semen analizi normal grupta, anormal olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 4.8, $P<0,001$).
10. Kan plazması bakır düzeyleri, anormal semen analizi olanlar içinde şiddetli OATZS, ATZS, Azoo ve AZS olanlarda, NZS olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.18 ve 4.19, $P<0,05$).
11. Kan plazması bakır düzeyleri sperm parametrelerinden sperm sayısı, total motilite, hızlı progresif motilite ve morfoloji ile pozitif korelasyon

- gösterdi (Tablo 4.39, P değerleri sırasıyla 0,007; <0,001; 0,006 ve 0,005).
12. Seminal plazma bakır düzeyleri semen analizi normal olan grupta, anormal olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.9, P=0,039).
 13. Seminal plazma bakır düzeyleri, anormal semen analizi olanlar içinde OATZS ve Azoo olanlarda AZS olgularına göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.20 ve 4.21, P değerleri sırasıyla 0,024 ve 0,02).
 14. Seminal plazma bakır düzeyleri sperm parametrelerinden sperm sayısı ve morfoloji ile pozitif; semen volümü ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.39, P değerleri sırasıyla 0,005; 0,001 ve 0,026).
 15. Tam kan kurşun düzeyleri, semen analizi normal olanlarda, anormal olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.10, P=0,001).
 16. Tam kan kurşun düzeyleri, anormal semen analizi olanlar içinde şiddetli OATZS ve Azoo gruplarında NZS olanlardan anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.22 ve 4.23, P<0,05).
 17. Tam kan kurşun düzeyleri sperm parametrelerinden sperm sayısı, total motilite, hızlı progresif motilite ve morfoloji ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.39, P değerleri sırasıyla <0,001; <0,001; <0,001 ve 0,001).
 18. Seminal plazma kurşun düzeyleri semen analizi normal ve anormal olan gruplarda anlamlı fark göstermedi (Tablo 4.11, P=0,065).
 19. Seminal plazma kurşun düzeyleri NZS olgularıyla, anormal semen analizi parametrelerine göre ayrılmış grupların karşılaştırmasında anlamlı fark göstermedi (Tablo 4.24, P=0,056).
 20. Tam kan kadmiyum düzeyleri, semen analizi normal olanlarda, anormal olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4.12, P<0,001).
 21. Tam kan kadmiyum düzeyleri, anormal semen analizi olanlar içinde TZS, OATZS ve şiddetli OATZS olanlarda NZS olanlara göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.25 ve 4.26, P<0,05).

22. Tam kan kadmiyum düzeyleri sperm parametrelerinden hızlı progresif motilite ve morfoloji ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.39, P değerleri sırasıyla 0,04 ve 0,006).
23. Seminal plazma kadmiyum düzeyleri normal semen analizi olan grupta, anormallere göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.13, P=0,006).
24. Seminal plazma kadmiyum düzeyleri anormal semen analizi olanlar içinde AZS, Azoo, OATZS ve şiddetli OATZS olanlarda NZS olanlara kıyasla anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.27 ve 4.28, P<0,05).
25. Seminal plazma kadmiyum düzeyleri sperm parametrelerinden hızlı progresif motilite ile negatif korelasyon gösterdi (Tablo 4.39, P=0,005).
26. Tam kan kadmiyum düzeyleri ile seminal plazma kadmiyum düzeyleri pozitif korelasyon gösterdi (Tablo 4.40, P=0,003).
27. Semen analizi normal ve anormal olanlardaki sigara içme oranları (%50 ve %61,9) açısından anlamlı fark göstermedi (Tablo 4.29, P>0,05).
28. Sigara içme ve içmeme durumunun semen analizi parametreleriyle anlamlı bir ilişkisi gösterilemedi (Tablo 4.30, P>0,05).
29. Sigara kullanan ve kullanmayan olgular arasında kan ve seminal plazmada bakır, kurşun, kadmiyum düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.33-4.38, P>0,05). Çinko düzeyleri ise kan örneklerinde fark göstermedi (Tablo 4.31, P>0,05), seminal plazmada ise sigara kullananlarda anlamlı düşük bulundu (Tablo 4.32, P=0,04).

KAYNAKLAR

1. Günalp İ. Fertilité ve Sterilité, Modern Üroloji. A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, S:1013-1043, 1975.
2. Howards SS. Treatment of male infertility. New Eng J Med 1995; 332: 312-17.
3. Turek PJ. Male infertility. Smith's General Urology, Tanagho EA. McAninch JW. Appleton Lange. 2000; 750-87.
4. Eliasson R. Biochemical analyses of human semen in the study of physiology and pathophysiology of the male accessory genital glands. Fertil. Steril. 19(3):344-349, 1968.
5. Zavos PM. Seminal parameters of ejaculates collected from oligospermic and normospermic patients via masturbations. Fertil. Steril. 44:517-520, 1985.
6. James WO., David F. Semen Analysis, Male Infertility, Urologic Clinics of North America, 14(3), 1987.
7. Tauber PF., Zanaveld LJ., Proping D., Sachumacher G. Components of Human Split Ejaculates. J. Reprod. Fert. 43:249-267, 1975.
8. Mann T., Biochemistry of semen and of the male reproductive tract. Monography 2 nd. Ed. Methuen, London, 1964.
9. Chia SE, Ong CN, Lee ST, Tsakok FH. Blood concentrations of lead, cadmium, mercury, zinc, and copper and human semen parameters Arch Androl. 1992 Sep-Oct;29(2):177-83.
10. Umeyama T, Ishikawa H, Takeshima H, Yoshii S, Koiso K, A comparative study of seminal trace elements in fertile and infertile men. Fertil Steril. 1986 Sep;46(3):494-9.
11. Saaranen M, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Human seminal plasma cadmium: comparison with fertility and smoking habits. Andrologia. 1989 Mar-Apr;21(2):140-5.

12. World Health Organization: WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple (1993). Rowe P.J., Hargreave T.B., Mellows H.J., Comhaire F.H (eds), Cambridge, Cambridge University Press.
13. Seminal plazma ve spermatozoada lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktiviteleri, Dr. Sinan Zeytinoğlu, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 1997 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
14. Yaman S, Müftüoğlu YZ, Anafarta K, Bedük Y. Erkek İnfertilitesi. Üroloji, Ankara, Güneş Kitabevi, 1990:483-508.
15. Paker Ş. Histoloji. İkinci baskı. Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1993.
16. Çimen A, Anatomi, Altıncı basım, Bursa, 1996.
17. Jensen CE, Wiswedel K, et al. Prospective study of hormonal and semen profiles in marathon runners. Fertil Steril 1995; 64(6): 1189-1197.
18. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley OR -.Basic histology 8th edition. Ç.ev.Y. Ay tekin. Barış kitabevi. İstanbul. 1993.
19. Ganong WF -.Review of medical physiology. 16th edition. Appletoia and Lange, California, p: 387-408. 1993.
20. Korkud G, Karabay K : Üroloji. İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, s: 59-65. 1985.
21. Gallardo E, Simon C, Lewy M, et al. Effect of age sperm fertility potential: oocyte donation as a model. Fertil Steril 1996; 66(2): 260-264.
22. Mladenovic I, Micic S, Papic N, et al. Sperm morphology and motility in different age populations. Arch Androl 1994, 32(3):197-205.
23. Şeftalioğlu A. Genel insan embriyolojisi. 11-17, Ankara Ü. Basımevi, Ankara, 1991.
24. Davis RD, Gravance CG. Consistency of sperm methods. J Androl 1994; 15(1): 83-91.
25. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Çeviri Ed: Başaklar C. 6. Baskı. Williams-Wilkins Company-Palme Yayıncılık, Ankara, 1993.

26. Noyan A. Üreme Fizyolojisi. Fizyoloji. 8. Baskı. Meteksan A.Ş. s:1102-1132, 1993.
27. Gartner PL, Hiatt LJ. Color textbook of histology. W.B. Saunders company. p:403-421. 1997.
28. Hancock AD, de-Kretser DM :The axonemal ultrastructure of spermatozoa from men with asthenospermia. Fertil Steril 1992; 57(3):661-4.
29. Sperm parametrelerinin yardımcı üreme yöntemlerinde gebelik üzerine etkisi, Dr. Pelin Ergenekon, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2003, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi.
30. Carreras A, Mendoza C :Zinc levels in seminal plasma of fertile and infertile men. Andrologia 1990; 22(3): 279-83.
31. Bibbins PE, Hokanson J A, Ward JB, et al. Incidence of sperm with two fluorescent bodies in men with impaired fertility. Fertil Steril 1992; 57(2): 402-408.
32. Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano A4 .-Subclinical alterations in hormone and semen profile in athletes. Fertil Steril 1993; 59(2): 398-403.
33. Gonzales FG, Kortebani G, Mazzolli AB : Leukocytospermia and function of the seminal vesicles on seminal quality. Fertil Steril 1992; 57(5):1058-1065.
34. Bostofte E, Bagger P, Michael A :Fertility prognosis for infertile men: results of follow-up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the cox regression model. Fertil Steril 1990; 54(6): 1100-6.
35. Cooper TG, Weidner W, Nieschalg :The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal fructose and citric acid. Int J Androl 1990; 13: 336-339.

36. Poland ML, Moghissi KS., et al. Variation of semen measures within normal men. *Fertil Steril* 1985; 44(3):396-400.
37. Singer R., Sagin M., Levinsky H., Allalouf D. Andrological parameters in man with high sperm counts and possible correlation with age. *Arch Androl* 1990; 24:107-111.
38. Jequier AM, Crich JP. Semen analysis, blackwell scientific publications USA. p: 1-145, 1986.
39. Alexander NJ. Male evaluation and semen analysis in gynecology and obstetrics. Saunders, Michigan, p: 460-482, 1983.
40. World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4. Ed. Cambridge England:Cambridge University Pres, 1999.
41. Taşçı Aİ., Samastı M. İnfertilitede laboratuvar ve uygulamalar. Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı Yayınları. İstanbul, 1997.
42. McClure RD. Male infertility. In:Smith's General Urology. Tanagho EA, McAninch JV(Ed). Appleton-Lange Meed. San Fransisko, 681, 1992.
43. Amelar R.D. Coagulation, liquefaction and viscosity of human semen. *J Urol* 1962, 87: 187-190.
44. Hotchkiss R.S. Fertility in Men. London, William Heinemann Medical Books (1945).
45. Schill W.B., Topfer-Petersen E., Heissler E. The sperm acrosome functional and clinical aspects. *Hum Reprod* 3:139,1988.
46. Jeyenderson R.S., Van Der Ven H.H., Kennedy W.P., Heath E., et al : Acrosomeless sperm, a cause of primary male infertility. *Andrologia* 17:31, 1985.
47. Katz D.F., Diel L., Overstreet J.W.: Differences in the movement of morphologically normal and abnormal human seminal spermatozoa. *Biol Reprod* 26:556, 1982.

48. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al: Predictive value of abnormal sperm morphology in in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49:112-7.
49. Enginsu M.E., Domoulin J.CM., Pieters M., et al. Evaluation of human sperm morphology using strict criteria after Diff-Quik staining: correlation of morphology with fertilization in vitro. *Hum Reprod* 6:854, 1991.
50. Dadoune J.P.: Ultrastructural abnormalities of human sperm. *Hum Rep* 3:311, 1988.
51. Johnston RC, Clarke GN, et al .-Assessment of the sperm quality analyzer. *Fertil Steril* 1995; 63(5): 1071-1076.
52. Ginsburg KA, Armant DR :The influence of chamber characteristics on the reliability of sperm concentration and movement measurements obtained by manual and videomicrographic analysis. *Fertil Steril* 1990;53(5): 882-887.
53. Fuse H, Okumura M, Sakamoto M, et al :Acrosome-reacted sperm in infertile and fertile men using the triple-stain technique. *Archs Androl* 1993;30: 41-45.
54. World Health Organization. Laboratory manual for examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. The Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, 1987.
55. İnfertil Olgulara Klinik Yaklaşım ve IVF Laboratuvar Uygulamaları, Editör Prof.Dr. Hikmet Hassa, Osmangazi Üniversitesi Yayınları no:087 sayfa 181.
56. Gonzales Buitrago JM, Miralles JM, Munoz MH, Meza S, Alonsa MT, Garcia Diez LC: Seminal plasma creatine kinase activity in fertility studies. *Arch Androl.* 1980, 5(4):355-360.
57. Jeyenderson R.S., Van der Ven H.H., Perez-Pelaez M., Crabo B.G, Zanaveld LJD:Development of an assay to assess the functional integrity

- of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil* 70:219, 1984.
58. Çalışır K, Özkök Y, Kilciler M.,Gökalp A.,Göktaş S.,Yıldız M.,Erduran D., Fertil ve İnfertil Erkeklerde Seminal Plazma Bakır,Çinko,Selenyum ve Kadmiyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Türk Üroloji Dergisi* (1996) Cilt:22,Sayı:3:287-293.
 59. Cavallo F, Gerber M, Marubini E, et al. Zinc and copper in breast cancer, a joint study in northern Italy and Southern France. *Cancer* 67: 738-745, 1991.
 60. Mbizyo MT, Nyazema NZ, Chimbira THK. Seminal plasma zinc levels in fertile and infertile men. *South Af. Med. Jour.* 71:266, 1987.
 61. Solomons NW. Biological availability of zinc in humans. *Amer. J. Clin. Nort.* 35:1048-1075, 1982.
 62. Aggett P.J. Zinc nutrition in medicine. *Med. Digest*, 10:11-19, 1984.
 63. Spencer H, Rosaff B, Felstein. Metabolism of zinc in man. *Radiation Res.* 24:432, 1965.
 64. Mawson CA, Fischer MI. Zinc in aspermic human semen. *Nature*, 177:190, 1956.
 65. Chapvil M. Effect of zinc on zinc on cells and biomembrans. *Med. Clin. Nort. Amer.* 60(4):799-812, 1976.
 66. Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod.*1996;1:6–12.
 67. Gavella M, Lipovac V. In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen. *Andrologia.* 1998;30:317–323.
 68. Arver S. Studies on zinc and calcium in human seminal plazma. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl.).* 507:1-21, 1982.
 69. Wai Yee Wong, Gert Flik, Pascal M.W. Groenen, Dorine W. Swinkels, Chris M.G. Thomas, Jenny H.J. Copius-Peereboom, Hans M.W.M. Merkus, Re'gine P.M. Steegers-Theunissen. The impact of calcium,

- magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reproductive Toxicology* 15 (2001) 131–136.
70. Harold HS. Current concepts on trace minerals. *Med. Clin. Of North Amer.* Vol:54, 1970.
 71. Bremner I. Symposium on metal toxicities. *Proc. Nutr. Soc.* 38:235, 1979.
 72. John B, Henry MD. Clinical pathologic correlations of copper. *Lab. Medicine.* 1969.
 73. Stanwell-Smith R, Thompson SG, Haines AP, Ward RJ, Cashmore G, Stedronska J, Hendry WF. A comparative study of zinc, copper, cadmium, and lead levels in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1983 Nov;40(5):670-7.
 74. Roblero L, Guadarrama A, Lopez T, Zegers-Hochschild F. Effect of copper ion on the motility, viability, acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro. *Repr. Fertil Dev* 1996;8:871-4.
 75. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics* 2004; 113:1016-1022.
 76. Jockenhovel F, Bals-Pratsch M, Bertram HP, Nieschlag E. Seminal lead and copper in fertile and infertile men *Andrologia.* 1990 Nov-Dec;22(6):503-11.
 77. Alexander BH, Checkeoway H, Netten CV, Muller CH, Ewers TG, Kaufman JD, et al. Semen quality of men employed at lead smelter. *Occup Environ Med* 1996;53:411-6.
 78. Bigelow PL, Jarrell J, Young MR, Keefe TJ, Love EJ. Association of semen quality and occupational factors: comparison of case-control analysis and analysis of continuous variables, *Fertil Steril.* 1998 Jan;69(1):11-8.
 79. Bonde JP, Hansen KS, Levine RJ. Fertility among Danish male welders, *Scand J Work Environ Health.* 1990 Oct;16(5):315-22.

80. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Henriksen TB, Andersson AM, Kolstad HA, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J. Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders, *Scand J Work Environ Health*. 2000 Jun;26(3):187-92.
81. Dökmeci, I. Toksikoloji-Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi, Nobel Tıp Kitabevi, Dergi Baskı, (1988).
82. Vural N. Toksikoloji. Ankara 1984.
83. Koizumi, T., Waalkes, M.P. Effects of zinc on the distribution and Toxicity of Cadmium in isolated interstitial cells of the rat testis. *Toxicology*, 57:137-146, (1989).
84. Maines MD. Characterization of heme oxygenase activity in Leydig and Sertoli cells of the rat testes: differential distribution of activity and response to cadmium. *Biochemical Pharmacology* 1984, 33: 1493-14502.
85. Akinloye O., Arowojolu AO., Shittu OB., Anetor JI. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria. *Reproductive Biology* 2006, 6(1):17-30.
86. Deneysel Olarak Sigara Dumanına Maruz Bırakılan Farelerde Sigara Dumanının ve E Vitamininin IVF Parametreleri (Fertilizasyon Oranı, Klivaj Oranı, Embriyo Gelişim Oranı) Üzerine Etkileri, Dr. Mehmet Kaya, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2006 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
87. The Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine: American Society for Reproductive medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 2004;82:62-67.
88. Fıçıcıoğlu C, Devranoğlu B, Özden S, Yaltı S, Gürbüz B, Erkanlı G. Sigara içiminin semen kalitesi üzerine etkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2002;4:48-52.

89. Pekşen Y. Sigara içiminin nedenleri, epidemiyolojisi, pasif içicilik. In: Tür A (ed). Sigaranın sağlığa etkileri ve bırakma yöntemleri. Logos 1995;1-28.
90. Golding JF.: Smoking. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM. Respiratory Medicine. London. WB Saunders Company, 1990: 445-460.
91. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH.: Effects of Tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. Am Rev Respir Dis. 1987; 136: 1058-1064.
92. Carroll EW. Cellular adaptation, injury and death and wound healing. Stead. Pathophysiology. Lippincott, Philadelphia, 1998; 39.
93. Özdemir G. Reaktif Oksijen Partikülleri. Eskişehir OGÜTF yayını. 1995.
94. Cruch DF, Prior W.A, Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicologic implications. Environ Health Perspect 1985; 64,111-126.
95. Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, Alici B, Ozkara H, Gulyasar T, Akyolcu MC. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. Biol Trace Elem Res. 2007 Winter;120(1-3):82-91.
96. Kulikaus V, Blaustein D, Ablin J. Cigarette smoking and it's possible effects on sperm. Fertil Steril 1985; 44(4):526-528.
97. Merino G, Lira SC, Martinez-Chequer JC. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. Arch Andr 1998; 41(1):11-15.
98. Holzki G, Gall H, Hermann J. Cigarette smoking and sperm quality. Andrologia 1991; 23(2): 141-144.
99. Woodruff TJ, Carlson A, Schwartz JM, Giudice LC. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. Fertil Steril 2008; 89:21-300.

100. Eskişehir’de yaşayan sigara içen gebelerin kanlarında ve doğum sonrası kord kanlarında kadmiyum, çinko düzeylerinin incelenmesi, Dr. Asiye Berber, Doktora Tezi, Eskişehir 2003 Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Dalı. .
101. Piasek M, Blanuso M, Kostial K, Laskey JW. Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. *Reproductive Toxicology* 2001, 15(6):673-681.
102. Sanchez-Morito N, Planells E, Aranda P, Llopis J. Influence of magnesium deficiency on the bioavailability and tissue distribution of iron in the rat. *J Nutr Biochem.* 2000 Feb;11(2):103-8.
103. Galicia-Garcia V, Rojas-Lopez M, Rojas R, Olaiz G, Rios C. Cadmium levels in maternal, cord and newborn blood in Mexico City. *Toxicology Letters* 1997, 91:57-61,
104. Dawson EB, Evans DR, Harris WA, Powell LC. Seminal plasma trace metal levels in industrial workers *Biol Trace Elem Res.* 2000 May;74(2):97-105.
105. Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ. Health Perspect.* 1978, 25:141-145.
106. Jurasovic J, Cvitkovic P, Pizent A, Colak B, Telisman S. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. *BioMetals* 2004, 17: 735–743.
107. Stankovic H, Mikac-Devic D. Zinc and copper in human semen. *Clin Chim Acta* 1976, 70:123-126.
108. Carreras A, Mendoza C. Zinc levels in seminal plasma of fertile and infertile men. *Andrologia.* 1990 May-Jun;22(3):279-83.
109. Anderson MB, Lepak K, Farinas V, George WJ. Protective action of zinc against cobalt-induced testicular damage in the mouse. *Reprod Toxicol.* 1993;7:49-54.

110. Favier AE. The role of zinc in reproduction: hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:363-82.
111. Kvist U, Kjellberg S, Bjorndahl L, Soufir JC, Arver S. Seminal fluid from men with agenesis of the Wolffian ducts: zinc-binding properties and effects on sperm chromatin stability. *Int J Androl.* 1990;13:245-52.
112. Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters. *Int Urol Nephrol* 1999, 31:401-408.
113. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl.* 2000 Jan-Feb;21(1):53-7
114. Lewis-Jones DI., Aird IA., Biljan MM., Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Hum Reprod* 1996, 11:2465-7.
115. Xu B, Chia SE, Tsakok M, Ong CN. Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. *Reprod Toxicol.* 1993 Nov-Dec;7(6):613-8.
116. Huang YL, Tseng WC, Cheng SY, Lin TH. Trace elements and lipid peroxidation in human seminal plasma. *Biol Trace Elem Res.* 2000 Sep;76(3):207-15.
117. Abou-Shakra FR, Ward NI, Everard DM. The role of trace elements in male infertility. *Fertil Steril.* 1989 Aug;52(2):307-10.
118. Kvist U. Importance of spermatozoal zinc as temporary inhibitor of sperm nuclear chromatin decondensation capability in man. *Acta Physiol Scand* 1980, 109:79.
119. Stegmayr B, Ronquist G. Stimulation of sperm progressive motility by organelles in human seminal plasma. *Scand J Urol Nephrol* 1982, 16:85.

120. Aitken R.J.-J.S. Clarkson. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987, 81:459-469.
121. Holland M.K.-I.G. White. Heavy metals and spermatozoa. 1. Inhibition of the motility and metabolism of spermatozoa by metals related to copper. *Fertil Steril* 1980, 34:483-489.
122. Skandhan KP, Mazumdar BN. Semen copper in normal and infertile subjects. *Experientia*. 1979 Jul 15;35(7):877-8.
123. Brodi DJ, Pirkle JL, Kramer RA, et al. 1994 Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). *J Am Med Assoc* 272, 277–283.
124. Watanabe T, Nakatsuka H, Shimbo S, et al. 1996 Reduced cadmium and lead burden in Japan in the past 10 years. *Int Arch Occup Environ Health* 68, 305–314.
125. Gavella M. A simple automated method for determination of citric acid levels in semen. *Int J Androl* 1983,6:585–591.
126. World Health Organization (1980). Report of a study Group: Recommended Health-Based Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals. Technical Report 647. WHO, Geneva, İsviçre.
127. ACGIH. 2002 threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference for Governmental Industrial Hygienists, 2002.
128. Sokol RZ, Okuda H, Nagler HM, et al. Lead exposure in vivo alters the fertility potential of sperm in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;124:310–16.
129. Apostoli P, Kiss P, Porru S, et al. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1998;55:364–74.

130. Lerda D. Study of sperm characteristics in persons occupationally exposed to lead. *Am J Ind Med.* 1992, 22:567-71.
131. Liou SH, Yang GY, Wu TN, et al. Assessment of interlaboratory performance on the measurement of blood lead levels in Taiwan adults. *Ind Health* 1995;33:181–90.
132. Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, et al. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Occup Environ Med* 2003;60:752–8.
133. Rabinowitz M, Wetherill GW, Kopple JD. Studies of human lead metabolism by use of stable isotope tracers. *Environ Health Perspect* 1974;7:145–53.
134. Lancranjan I, Popescu HI, GAvănescu O, Klepsch I, Serbănescu M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead *Arch Environ Health.* 1975 Aug;30(8):396-401.
135. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am J Epidemiol.* 1992 Jun 1;135(11):1208-19.
136. Coste J, Mandereau L, Pessione F, Bregu M, Faye C, Hemon D, Spira A. Lead-exposed workmen and fertility: a cohort study on 354 subjects. *Eur J Epidemiol.* 1991 Mar;7(2):154-8.
137. Hu WY, Wu SH, Wang LL, Wang GI, Fan H, Liu ZM. A toxicological and epidemiological study on reproductive functions of male workers exposed to lead. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1992;36(1):25-30.
138. Assennato G, Paci C, Baser ME, Molinini R, Candela RG, Altamura BM, Giorgino R. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health.* 1987 Mar-Apr;42(2):124-7.
139. Pant Niraj, Upadhyay G., Pandey S., Mathur N., Saxena D.K., Srivastava S.P.. Lead and cadmium concentration in the seminal plasma

- of men in the general population correlation with sperm quality. *Reproductive Toxicology* 17 (2003) 447–450.
140. Wadi SA, Ahmad G. Effects of lead on the male reproductive system in mice. *J Toxicol Environ Health A*. 1999 Apr 9;56(7):513-21.
 141. Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, Pizent A, Gavella M, Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect*. 2000 Jan;108(1):45-53.
 142. Aribarg A, Sukcharoen N. Effects of occupational lead exposure on spermatogenesis. *J Med Assoc Thai*. 1996 Feb;79(2):91-7.
 143. Hovatta O, Venalainen ER, Kuusimäki L, Heikkilä J, Hirvi T, Reima I. Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum Reprod*. 1998 Jan;13(1):115-9.
 144. Keck C, Bramkamp G, Behre HM, Müller C, Jockenhövel F, Nieschlag E. Lack of correlation between cadmium in seminal plasma and fertility status of nonexposed individuals and two cadmium-exposed patients. *Reprod Toxicol*. 1995 Jan-Feb;9(1):35-40.
 145. El-Zohairy EA, Youssef AF, Abul-Nasr SM, Fahmy IM, Salem D, Kahil AK, Madkour MK. Reproductive hazards of lead exposure among urban Egyptian men. *Reprod Toxicol*. 1996 Mar-Apr;10(2):145-51.
 146. Saaranen M, Suistomaa U, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. Lead, magnesium, selenium and zinc in human seminal fluid: comparison with semen parameters and fertility. *Hum Reprod*. 1987 Aug;2(6):475-9.
 147. Noack-Fuller G, De Beer C, Seibert H *Andrologia*. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. 1993 Jan-Feb;25(1):7-12.
 148. Isabel Hernandez-Ochoa, Gonzalo Garcia-Vargas, Lizbeth Lopez-Carrillo, Marisela Rubio-Andrade, Javier Moran-Martinez, Mariano E.

- Cebrian, Betzabet Quintanilla-Vega. Low lead environmental exposure alters semen quality and sperm chromatin condensation in northern Mexico. *Reproductive Toxicology* 20 (2005) 221-228
149. Cullen MR, Kayne RD, Robins JM. Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch Environ Health* (1984),39:431 -440.
 150. Eibensteiner L, Del Carpio Sanz A, Frumkin H, Gonzales C, Gonzales GF *Int J Occup Environ Health*. Lead exposure and semen quality among traffic police in Arequipa, Peru. 2005;11(2):161-6.
 151. Bench G., Corzett M.H., Martinelli R., Balhorn R., Cadmium concentrations in the testes, sperm, and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. *Cytometry* (1999),35:30–36.
 152. Katakura M, Sugawara N 1999 Preventive effect of selenium against the testicular injury by cadmium. (in Japanese) *Nippon Eiseigaku Zasshi* 54 481-489.
 153. Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RF, van Kooij RJ, Veulemans H, Heederik DJ. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril*. 1999 Apr;71(4):690-6.
 154. Xu B, Chia SE, Ong CN. Concentrations of cadmium, lead, selenium, and zinc in human blood and seminal plasma. *Biol Trace Elem Res*. 1994 Jan;40(1):49-57.
 155. Omu AE, Dashtu H, Mohammed AT, Mattappallil AB 1995 Significance of trace elements in seminal plasma of infertile men. *Nutrition* 11 suppl 5 502-505.
 156. Chia SE, Xu B, Ong CN, Tsakok FM, Lee ST 1994 Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies* 39 292-298.

157. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol.* 1997 Jul 1;146(1):32-41.
158. Gaur DS, Talekar M, Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Med J.* 2007 Feb;48(2):119-23.
159. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 1996;19:323-337.
160. Osser S. Semen quality of smoking and non smoking men in infertile couples in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:215-218.
161. Chia SE, Ong CN. Effects of cigarette smoking on human semen quality. *Arch Androl* 1994;33:163-168.
162. Bovermann DM., Klaiber EL. Gonadal, behavioral and electroencephalographic correlation of smoking. In: Remond A, Izard S, eds. *Electrophysiological effects of nicotine.* Amsterdam: Elsevier, North-Holland Biomedical; 1979:201-15.
163. Hassa H, Yildirim A, Can C, Turgut M, Tanir HM, Senses T, Sahin-Mutlu F. Effect of smoking on semen parameters of men attending an infertility clinic. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(1):19-22.
164. Godfrey B. Sperm morphology in smokers. *Lancet* 1981, 1:948.
165. Sofitikis N, Miyagewa I, Dimitriadis D. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol* 1995; 154: 1030-1034.
166. Dikshit RK, Buch JG, Mansuri SM.: Effect of tobacco consumption on semen quality of a population of hypofertile males. *Fertil Steril.* 1987 Aug; 48(2): 334-336.
167. Kapawa A, Giannakis D, Tsoukanelis K, Kanakas N, Baltogiannis D, Agapitos E, et al. Effect of paternal cigarette smoking on testicular

- function, sperm fertilizing capacity, embryonic development and blastocyst capacity for implantation in rats. *Andrologia* 2004; 36: 57-68.
168. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl.* 1994;17: 24–28.
169. Chiba M. and Masironi R. Toxic and trace elements in tobacco. World Health Organ. Report 1991, Genova, İsviçre.
170. Elinder CG, Kjellstram T, Hogstedt C, Andersson K, Spang G 1985 Cancer mortality of cadmium workers. *British Journal of Industrial Medicine* 42 651-655.
171. Brockhaus A, Freier I, Ewers U, Jermann E, Dolgner R. Levels of cadmium and lead in blood in relation to smoking, sex, occupation, and other factors in an adult population of the FRG. *Int Arch Occup Environ Health.* 1983;52(2):167-75.
172. Telisman S. 1995 Interactions of essential and/or toxic metals and metalloids regarding interindividual differences in susceptibility to various toxicants and chronic diseases in man. *Arh Hig Rada Toksikol* 46, 459–476.
173. Jurasovic J, Pizent A, Telisman S. 2000 Serum selenium in relation to biomarkers of lead in men. In: Roussel AM, Anderson RA, Favier A, eds. *Trace Elements in Man and Animals* 10. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers: 675–678.
174. Pizent A, Jurasovic J, Telisman S. 2003 Serum calcium, zinc, and copper in relation to biomarkers of lead and cadmium in men. *J Trace Elem Med Biol* 17, 199–205.